

# Az osteoporosis korszerű (teljes-körű) diagnosztikája és kezelése

Dr. Szekeres László

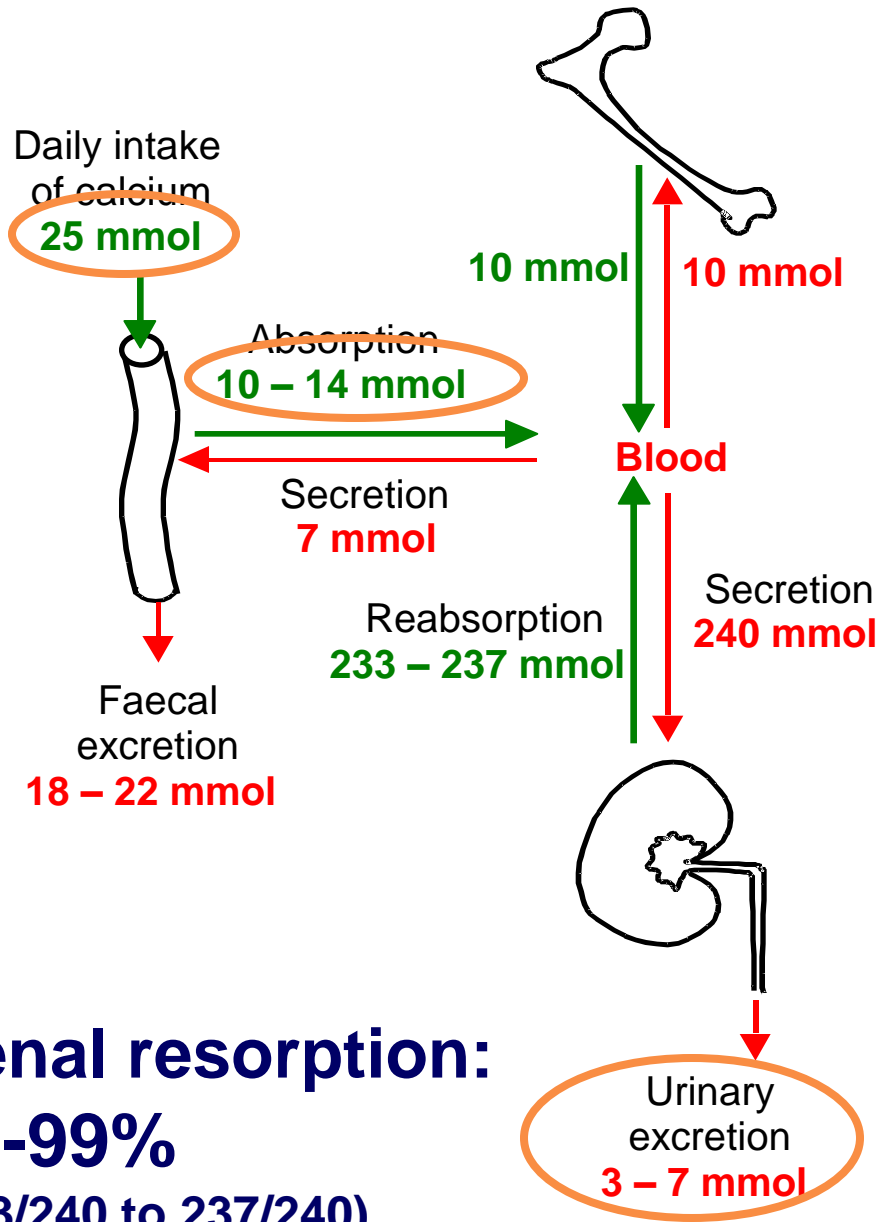


Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet

2014. december 11.



# Kalcium (és foszfát) anyagcsere



# Kalcium (és foszfát) anyagcsere szabályozása

D<sub>3</sub> vitamin

Calcitonin

Parathormon



# Parathormone (PTH)

A vér  $[Ca^{2+}]$  koncentrációjának legfontosabb szabályzója.

Termelődését a vér csökkent  $[Ca^{2+}]$  koncentrációja indukálja.

Stimulálja az osteoclast eredetű csont resorpcióját.

Stimulálja a vesében a  $Ca^{2+}$  reabsorpcióját és gátolja a  $PO_4^{3-}$  reabsorpcióját.

Elősegíti az  $1,25(OH)_2 D_3$  vitamin szintézisét (1-alfa hydroxiláció).

Számos rákos csont folyamat során PTH-related protein (PTH-rp) képződése során osteolysis jön létre (reagálva a PTH receptorral).

Hypercalcaemiát okoz

# Calcitonin

A PTH-val és a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  vitaminnal együtt szabályozza a vér  $[\text{Ca}^{2+}]$  koncentrációját.

Termelődését az emelkedett plasma  $[\text{Ca}^{2+}]$  koncentráció stimulálja.

Gátolja az osteoclast aktivitását.

Csökkenti a D vitamin aktiválódását.

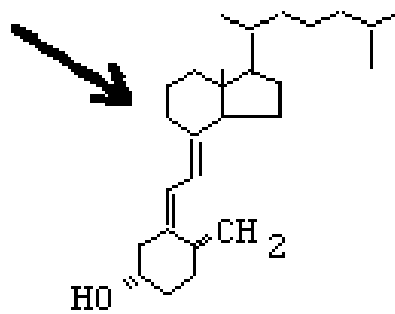
Stimulálja a vizeltben történő  $\text{Ca}^{2+}$  és  $\text{PO}_4^{3-}$  kiválasztását.

Valószínűleg kir. direkt hatásaként fájdalomcsillapító tulajdonsággal is rendelkezik.

# 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> Vitamin (kalcitriol, D hormon)

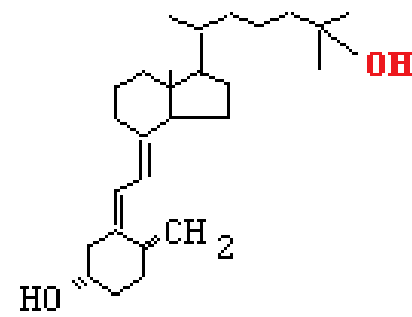
SKIN PRODUCTION

or  
DIET



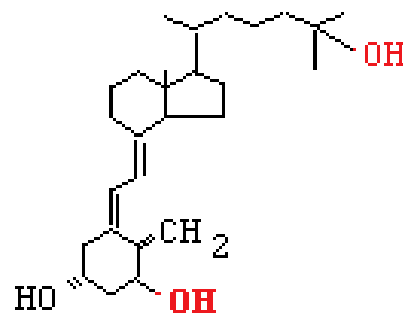
Vitamin D

LIVER



25 (OH)-Vitamin D

KIDNEY



1,25 (OH)<sub>2</sub> Vitamin D

# **1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> Vitamin (kalcitriol, D hormon)**

Fokozza a bélrendszerből a Ca<sup>2+</sup> felszívódását (Ca-kötő fehérjék – aktív transzport) funkcióját.

Fokozzák a csont mátrix mineralizációját.

Direkt fokozzák az osteoblastok működését.



# A csont remodeling

- Turnover rate:
- 100%/év gyermekkorban
- 18%/év felnőtt korban
  
- Egy ciklus időtartama: ~100 nap

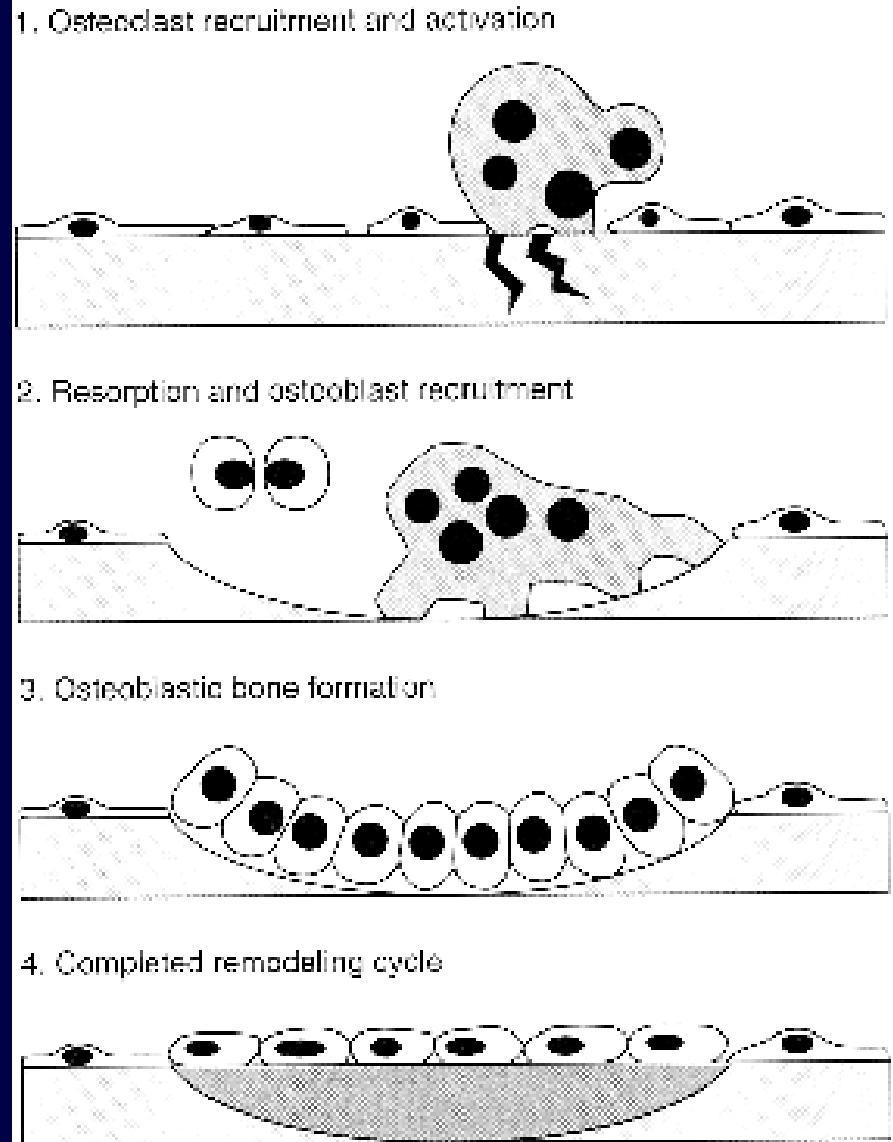


Figure 17-10. Sequential steps in remodeling of trabecular bone. (Reproduced, with permission, from Felig P et al [editors]; *Endocrinology and Metabolism*, 3rd ed. Mc Graw-Hill, 1995.)

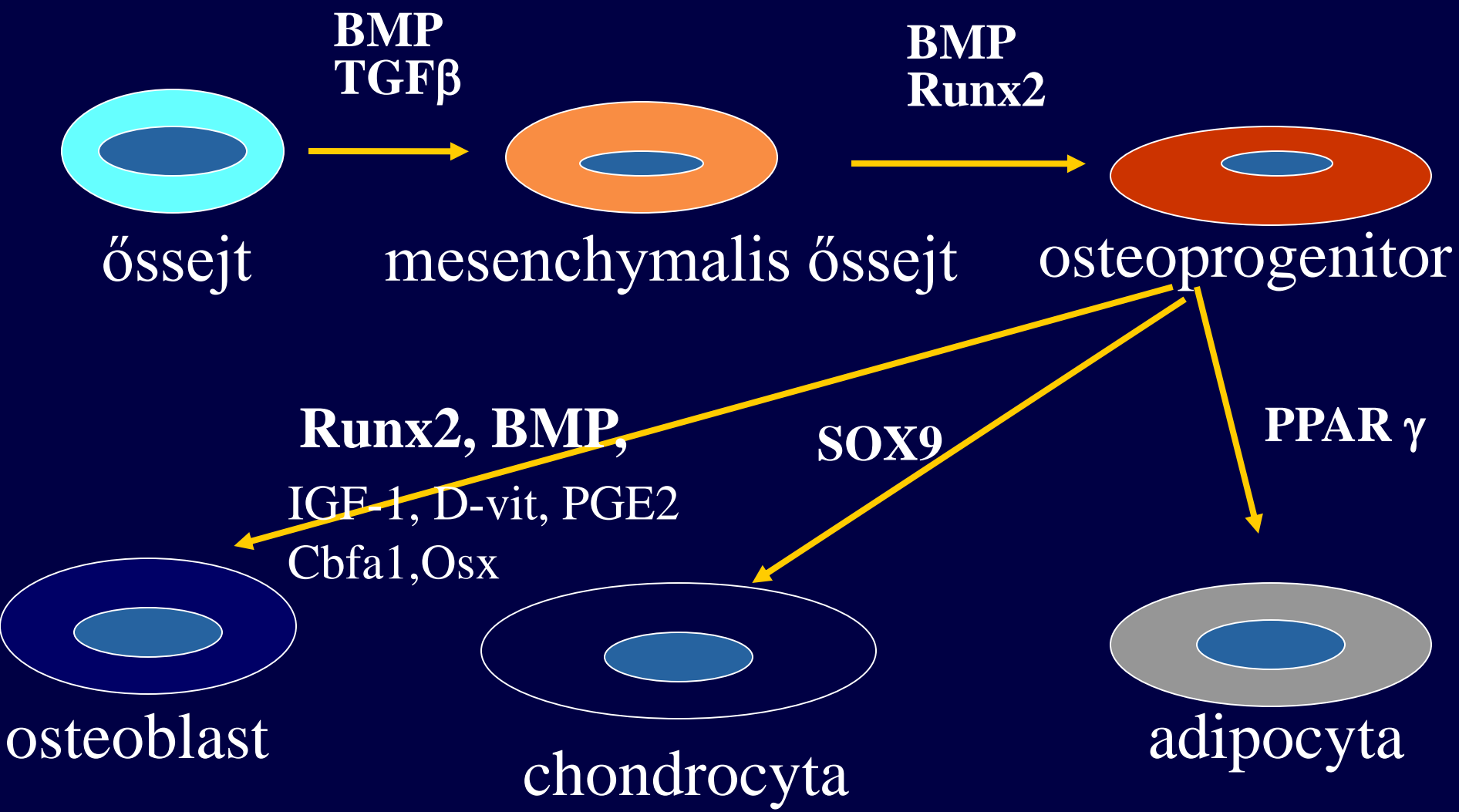
## Csontfelépítés:

1) **osteoblastok** → a csont szerves alapállományát alkotó fehérjék megjelenése = *osteoid szövet*

2) 7-10 nap múlva: szervetlen sók beépülése = mineralizáció

(a szervezetben éppen jelen lévő más, kelátképző fémionok is beépülnek. Pl.  $^{90}\text{Sr}^{2+}$ )

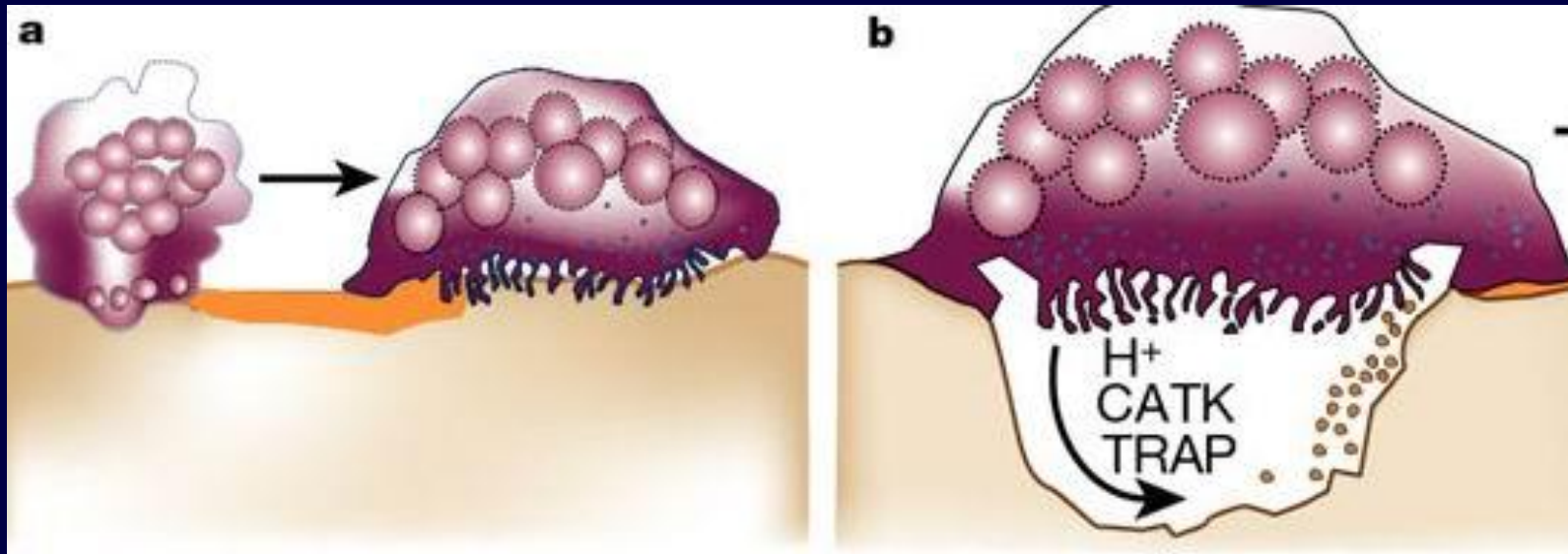
# Osteoblast érése



## Lebontás:

érett **osteoclast** sejtek kitapadnak a csont felszínére → elhatárolt teret alakítanak ki → savanyítás → kalciumsók kioldódása → fehérjemátrix lebomlása (← osteoblastok által beépített kollagenáz, zselatináz enzimek)

→ az osteoclast alatt üreg (lacuna) képződik



# Osteocyták

95 %-a a csontsejteknek

OB 20%-a lesz Osteocytá

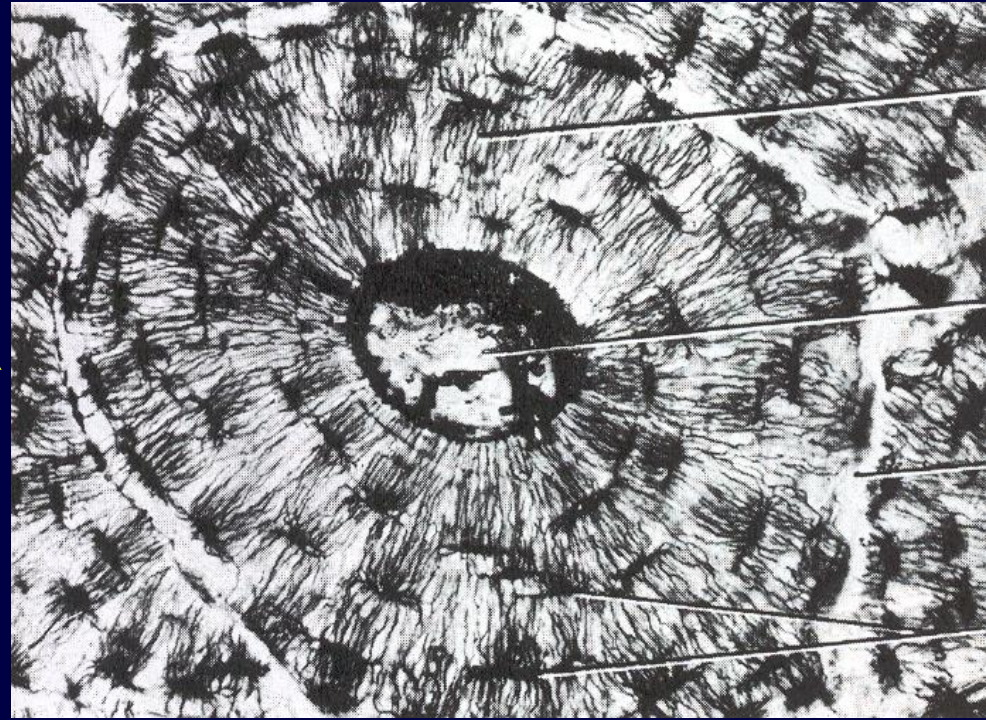
Hálózatot alkotnak

Spec. receptorai vannak  
ER, VDR, PTH, 5HT<sub>2b</sub>...

> 1000 m<sup>2</sup>

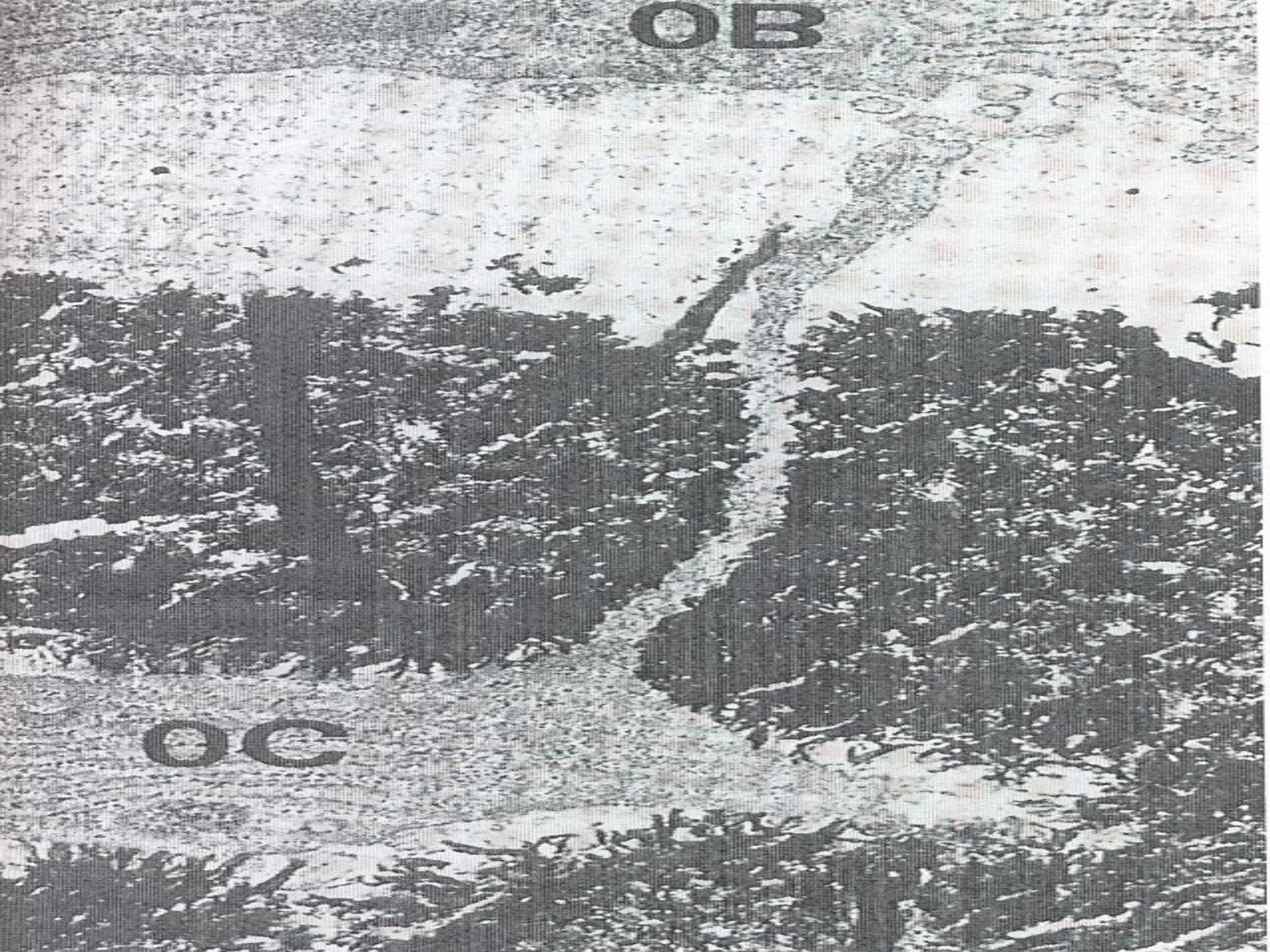
Pusztulásuk fokozza az osteoclastok számát (TGFβ↓)

Folyadékáramlásra nő a connexin expresszió,  
mely a sejtek közötti kommunikáció alappillére

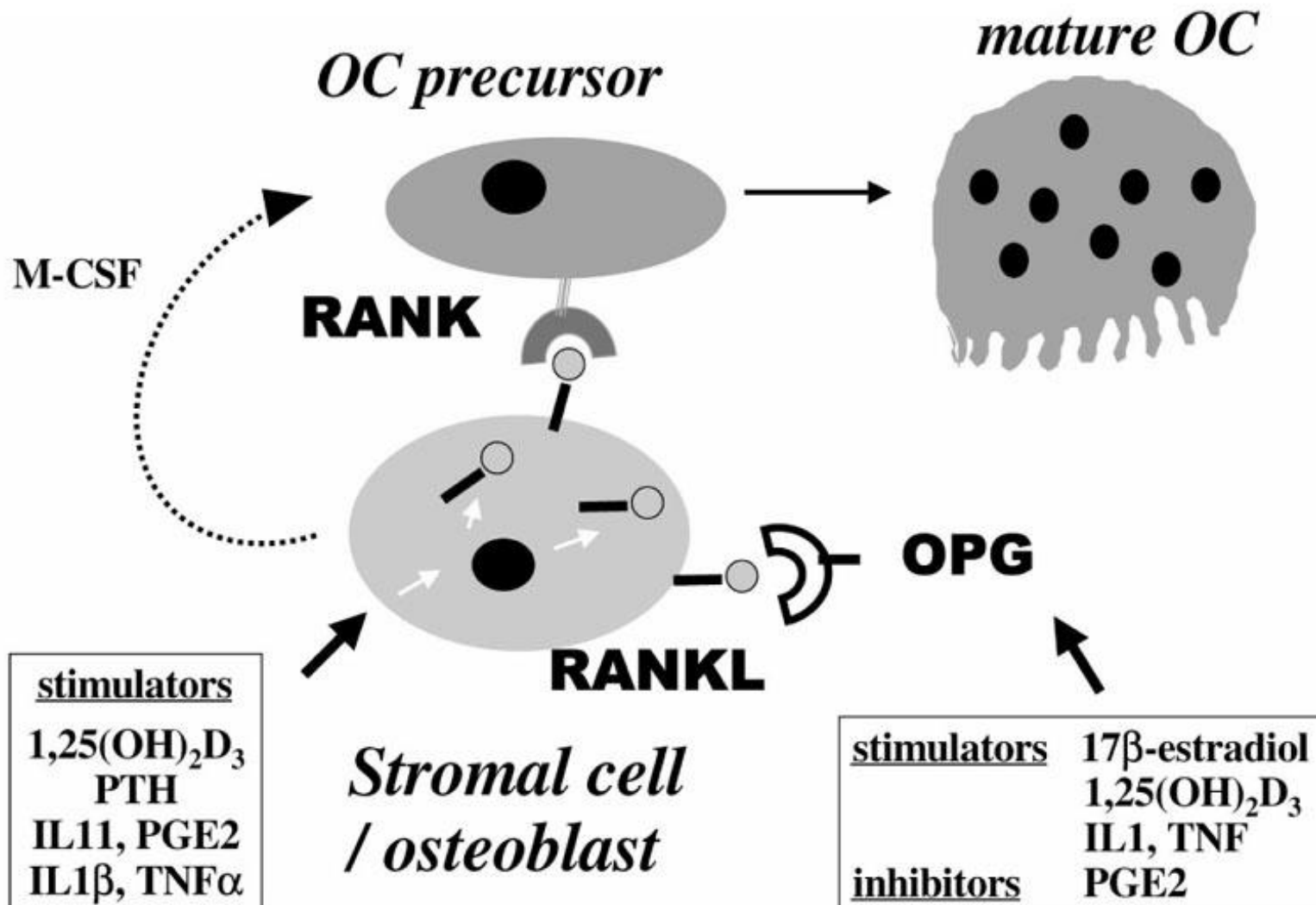


OB

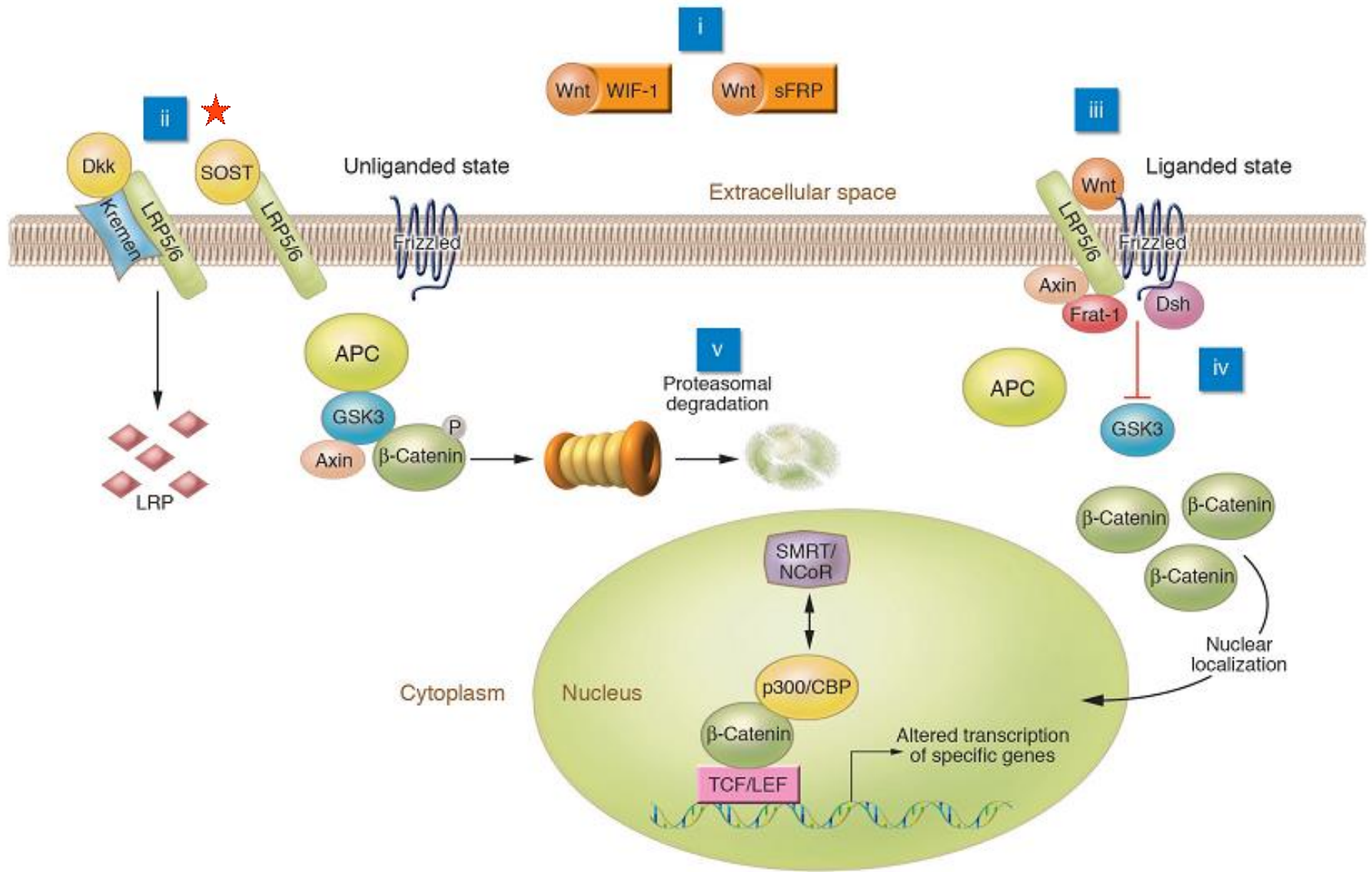
OC



# Sejtes szabályzás alapjai

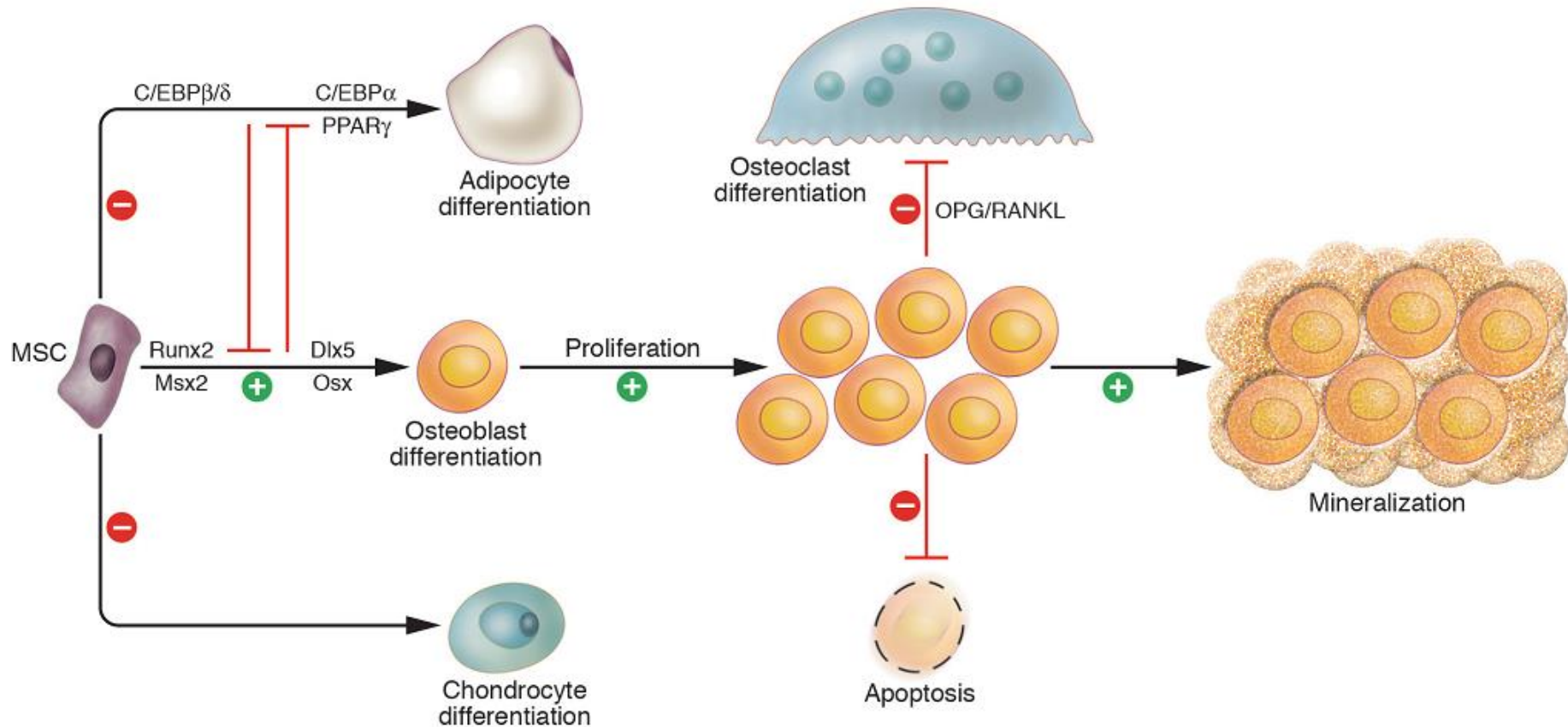


# A Wnt-LRP 5/6 szisztéma



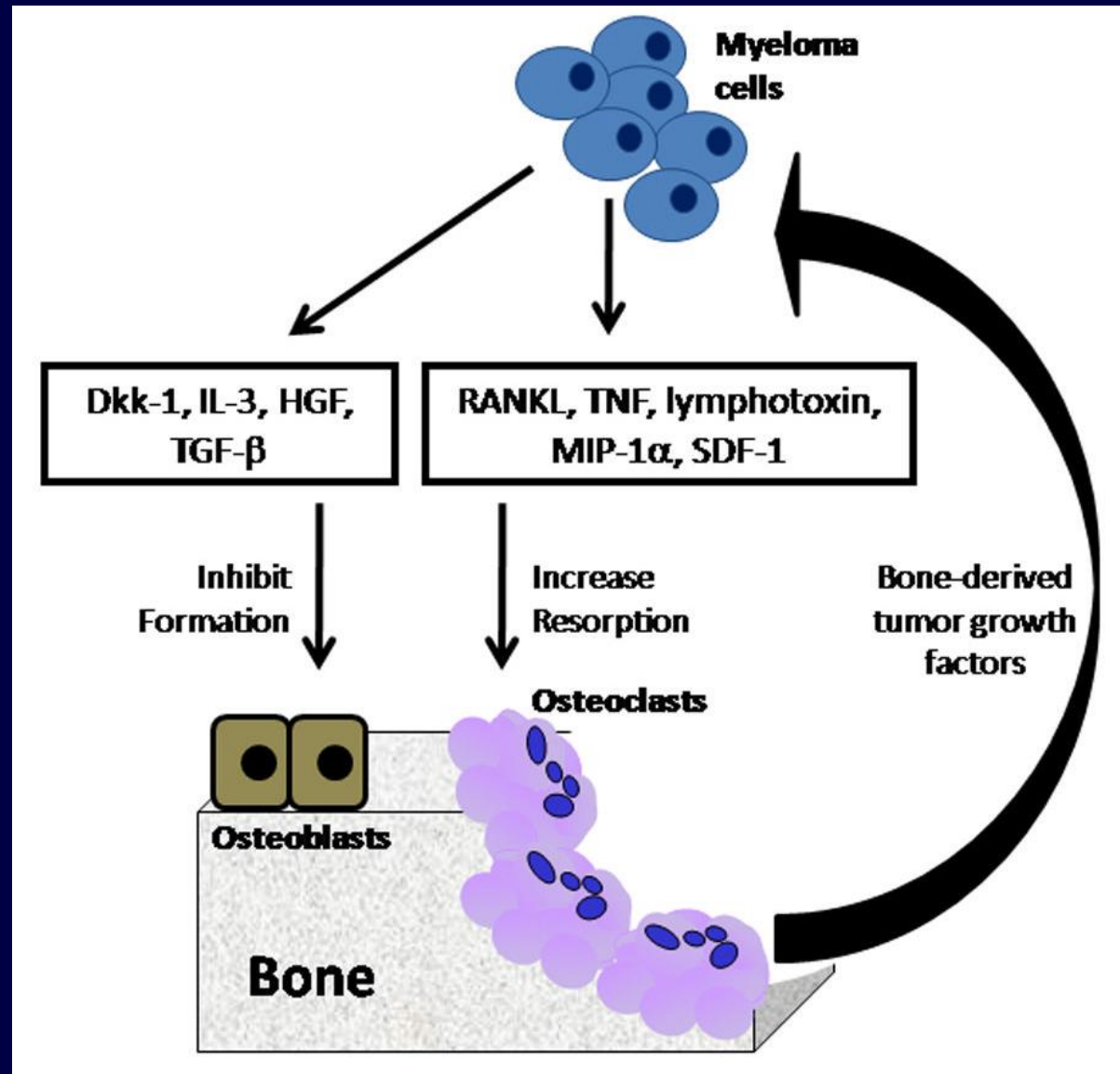


# A Wnt-LRP 5/6 szisztéma

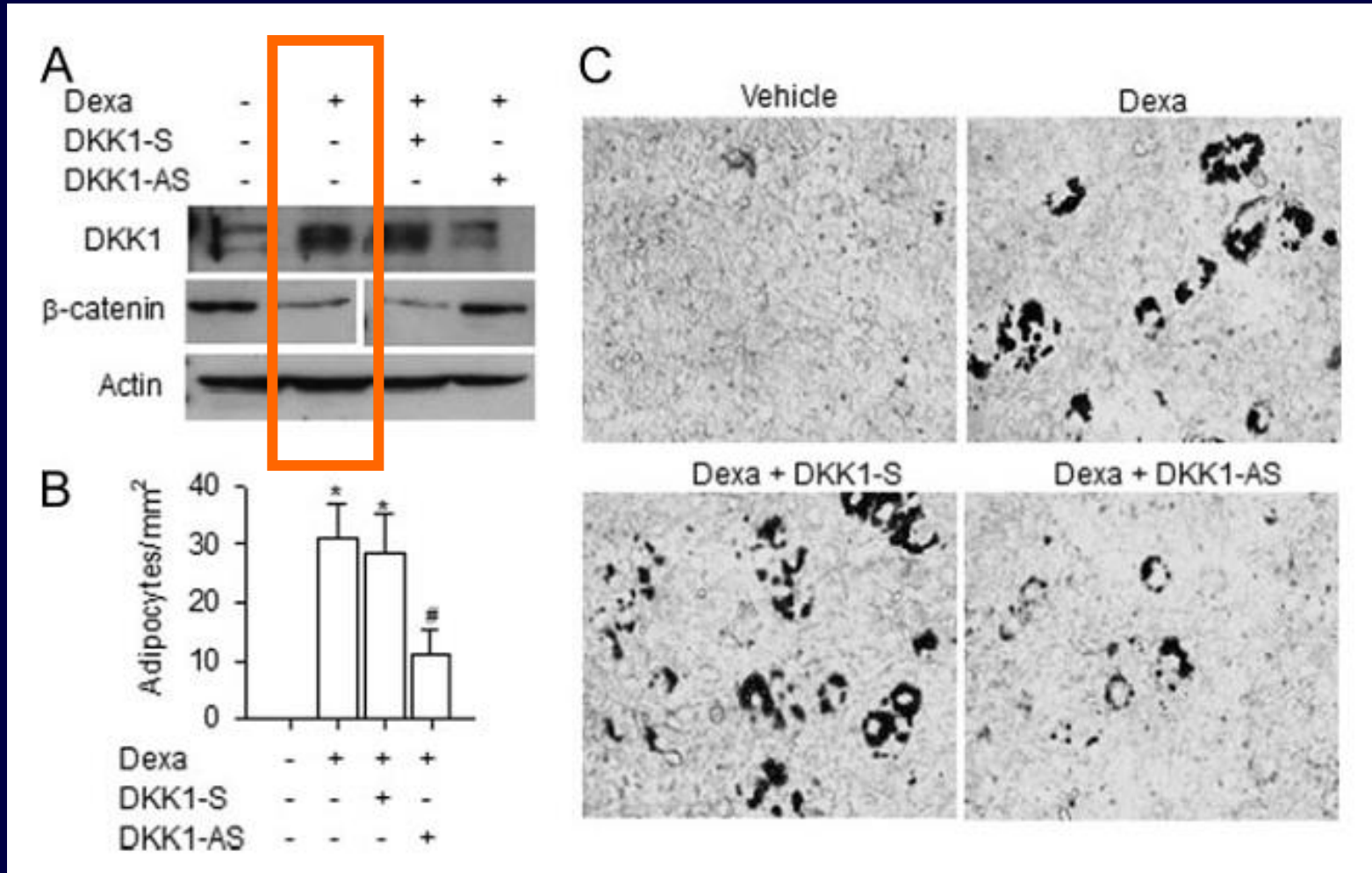


# MM csont elváltozások faktorai

DKK-1 szolubilis extracell. Wnt szignál inhibitora, így a DKK-1 gátolja az osteoblast aktivitást a Wnt jelátviteli rendszer gátlásán keresztül. A DKK-1 túlexpresszált myeloma multiplexben (myeloma sejtek és BMSC-kben is!).



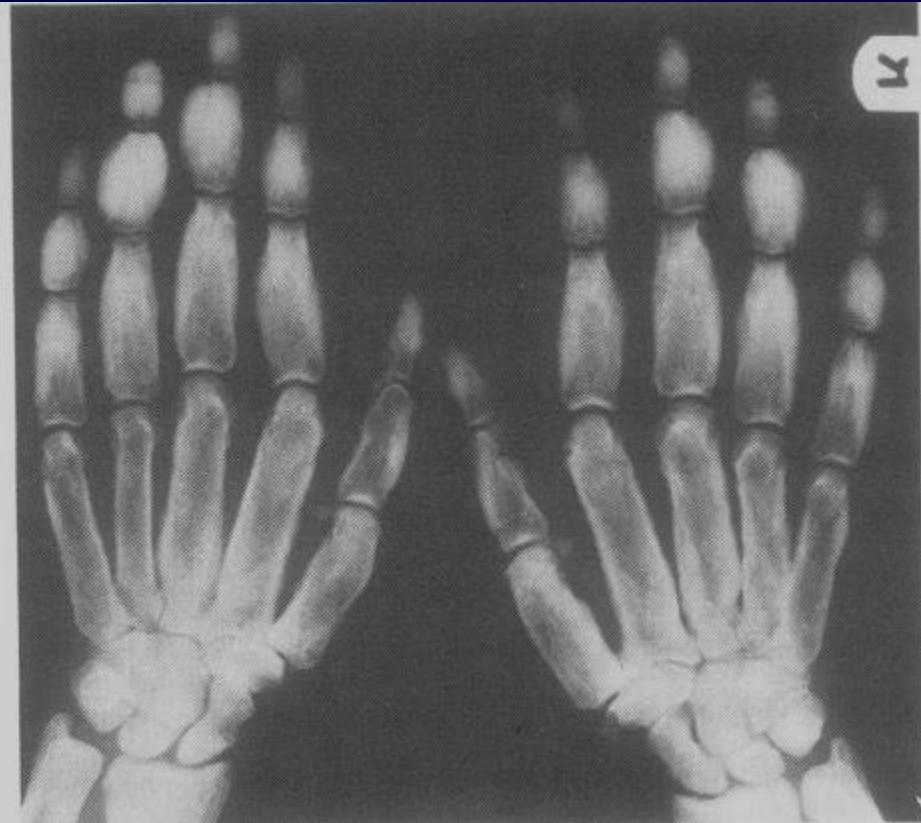
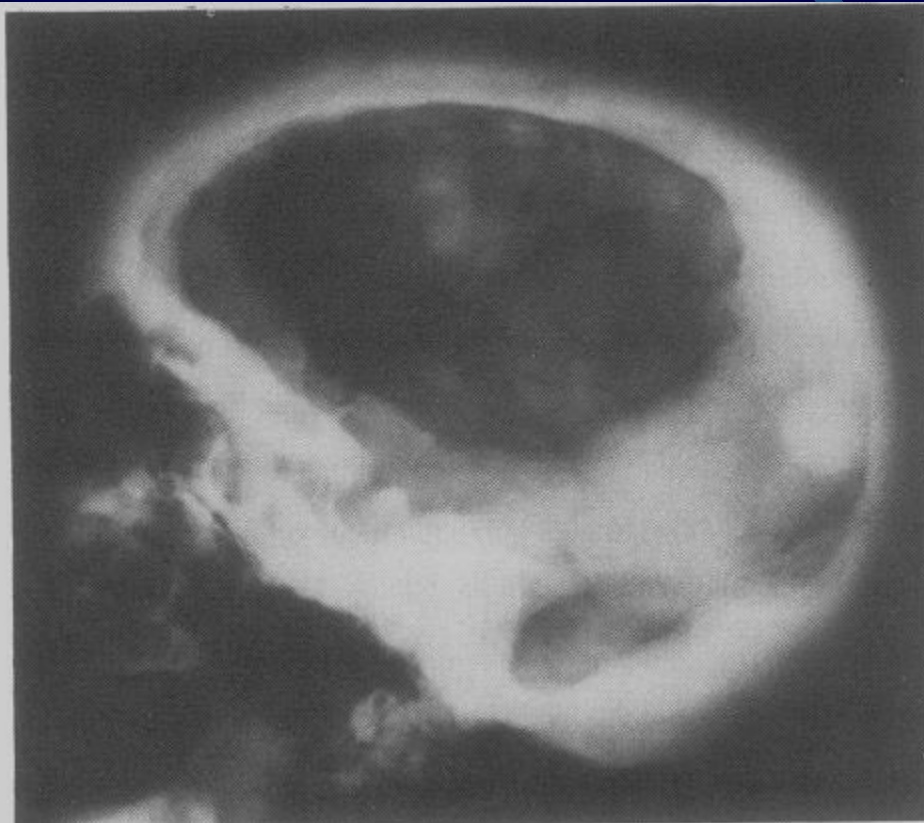
# Dexamethason – DKK1; PPAR $\gamma$



# Two cases of Van Buchem's disease

JM DIXON,\* RE CULL,† P GAMBLE.‡

*From the Departments of Clinical Surgery,\* Medical Neurology,† and Radiology,‡ Royal Infirmary, Edinburgh, Scotland*





# Mi is az osteoporosis?

A csontváz-rendszer-betegsége, a csont ásványi anyag tartalmának progresszív megfogyatkozása, majd ennek következtében a mikroarchitektúra károsodásának okaként (csökkent csont szilárdság) a csontok fokozott törékenysége...

**vs. lokális osteoporosis**

**vs. stagnáló osteoporosis**

**vs. más eredetű pathológiás törés**

# Mi is az osteoporosis?

- **„A törékeny csontok”** betegsége, kizárva minden más anyagcsere csontbetegséget (osteomalácia, prim.hyperparathyreosis, Paget-betegség stb.)
- **A törési kockázat**
  - Életkor
  - Nem
  - Alacsony csont ásványi anyag tartalom (BMD)
  - Romló csont minőség (quality of bone)
    - Mikroarchitektura károsodása
    - Fokozott/gyorsult csontforgalom (turnover)
  - Fokozott (el)esési hajlam (romló koordináció)
  - Prevalens (megelőző) törés
  - Antiporotikus terápiával kapcsolatos alacsony adherencia

# Mi is az osteoporosis?

- A csont ásványianyag tartalma (T-score)  $\cdot -2.5^{\dagger*}$

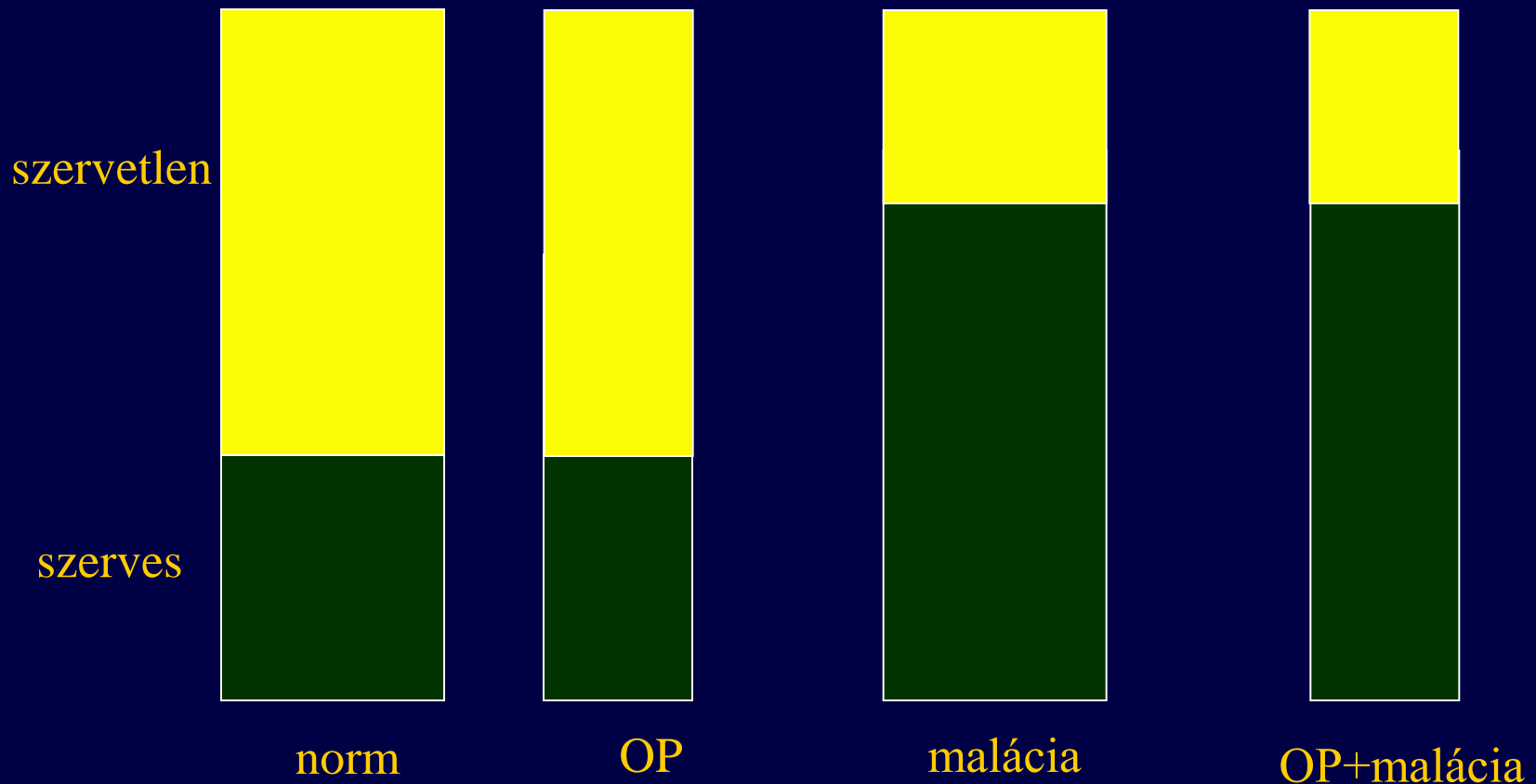
\*Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis, *Am J Med* 1993;94:646.

<sup>†</sup>Kanis JA et al, *J Bone Miner Res* 1994;9:1137.



# Osteoporomalácia

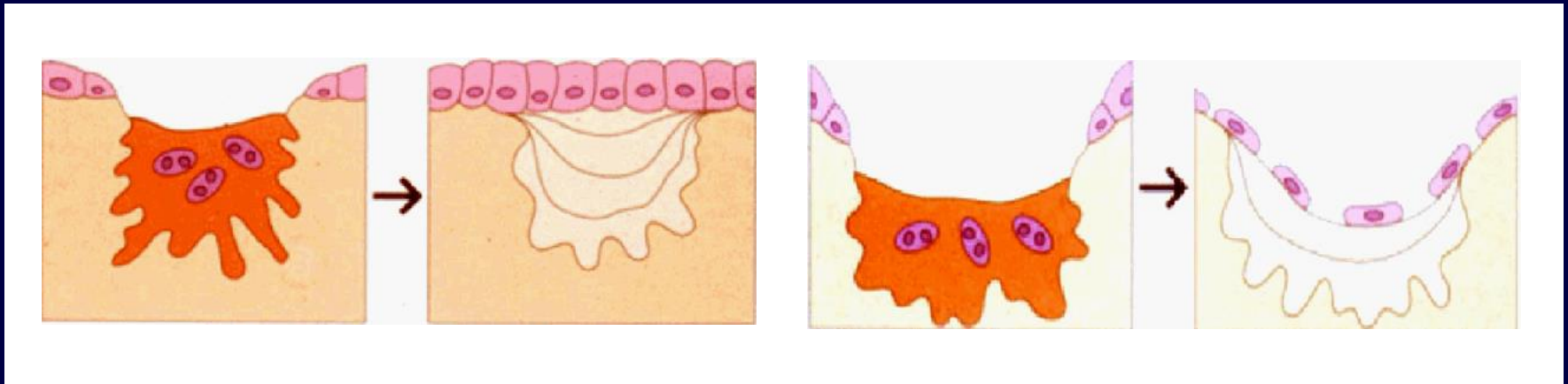
## „filozófiája”



# Normál vs. osteoporosisos remodelling

resorptio és formation  
egyensúlya

resorption "túlsúlya"

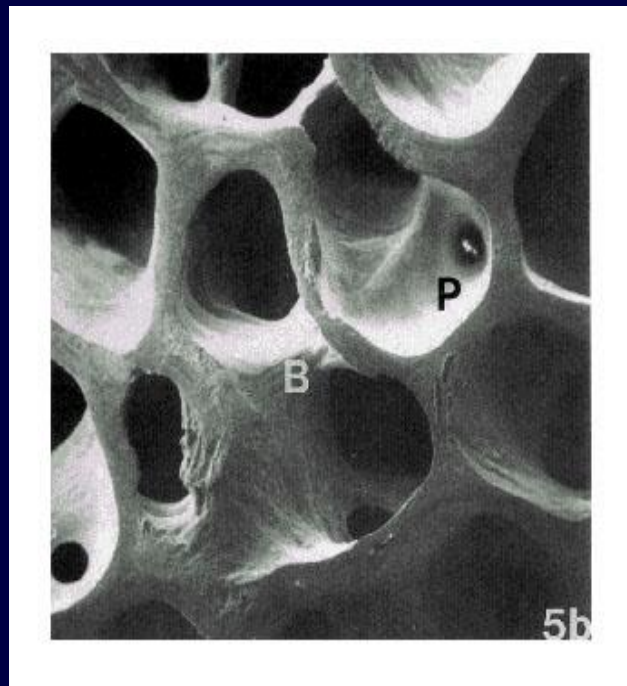


**osteoclast > osteoblast**

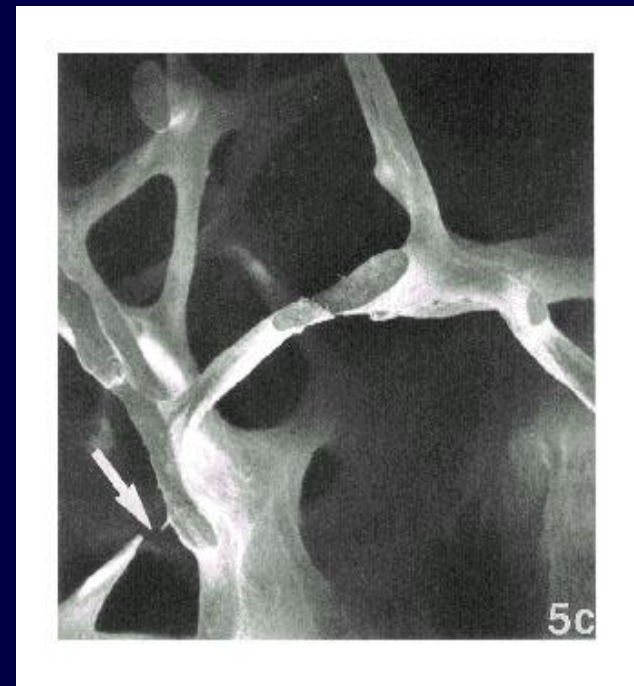
# A normál & osteoporosisos csont architektúrája

---

Normál

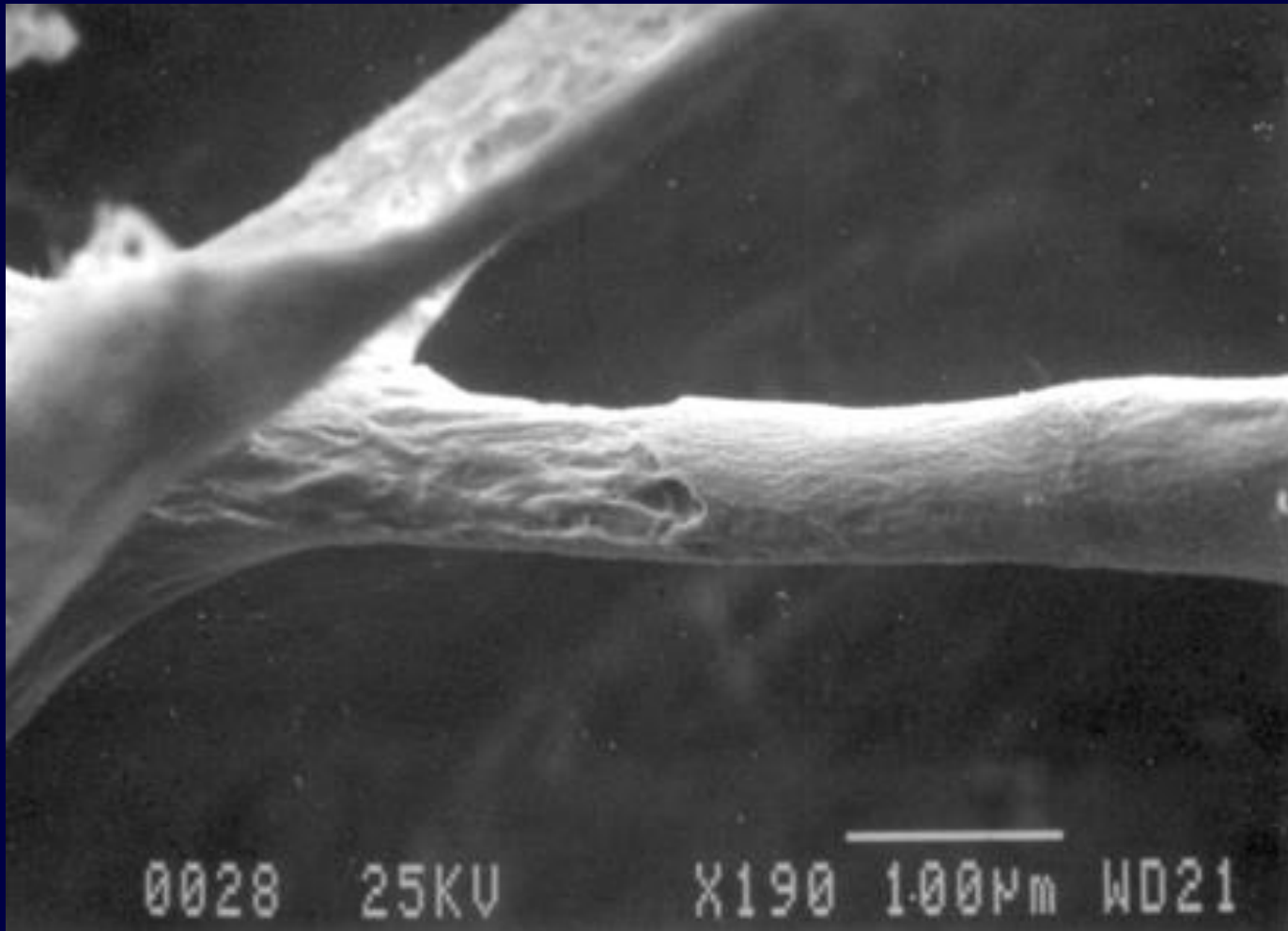


Osteoporosis



# A csont „hiány”...

---



# Az „igazi” következmény: fractura

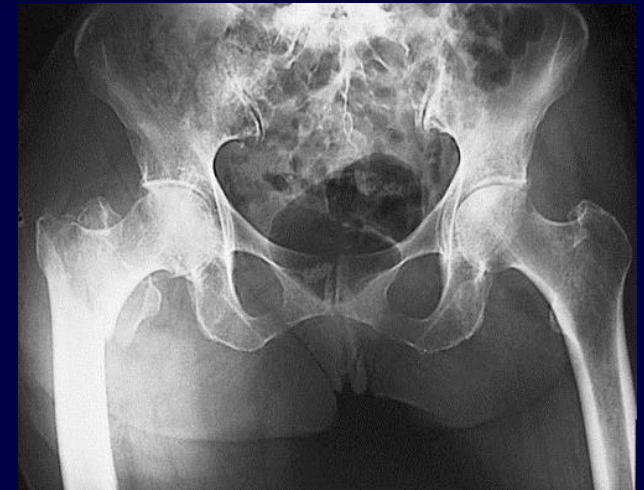
---



csigolyatest



radius



csípőtáji - femur distalis



KUPA XI. NYÁR  
2004  
SALSÓTARJÁN

# Anyagcsere csontbetegségek diagnosztikája

## Alapdiagnosztika

- Anamnézis: családi, esési, gyógyszereszedési is.
- Fizikális vizsgálat (testmagasság, törzs zömülésére utaló eltérések, mint pl. osteoporotikus bőrredők, costoiliacalis távolság csökkenése, spontán-, vagy provokálható háti fájdalom, fokozott háti kyphosis kialakulása, gerinc mozgáskötöttsége, döntően retroflexiós kötöttség/fájdalom [Morbus Bastrup], stb.)
- Osteodensitometria: (L1-(4)5 átlaga) és/vagy teljes femur, lehetőség szerint radius harmadolópont.
- **FRAX**: 10 éves törési kockázat számítás (maior fx. >20 (10)%, gerinc>7%., csípő>3% - kezelés megfontolandó)
- **Röntgen**: differenciáldiagnosztika, patognosztikus jelek keresése egyéb metabolikus csontbetegségekre, tünetmentes (pl. csigolyatest) törések kimutatása.
- **Labor**: differenciáldiagnosztika (alap + speciális vizsgálatok)
- Az osteoporosis diagnózisa az anamnézis (pl. családi halmozódás, kis erőművi behatásra történő törés, stb.), a klinikai kép (háti gerinc fájdalom, gerinc-deformitások, testmagasság csökkenése, stb.) alapján vehető fel, majd osteodenzitometria (<2,5 T-score), radiológia (tünetmentes, ún. radiológiai csigolyatest kompressziók igazolására) és laboratóriumi vizsgálat (csont turnover- és szekunder osteoporosishoz vezető állapotok kimutatása/kizárása, stb.) segítségével állítható fel (D).



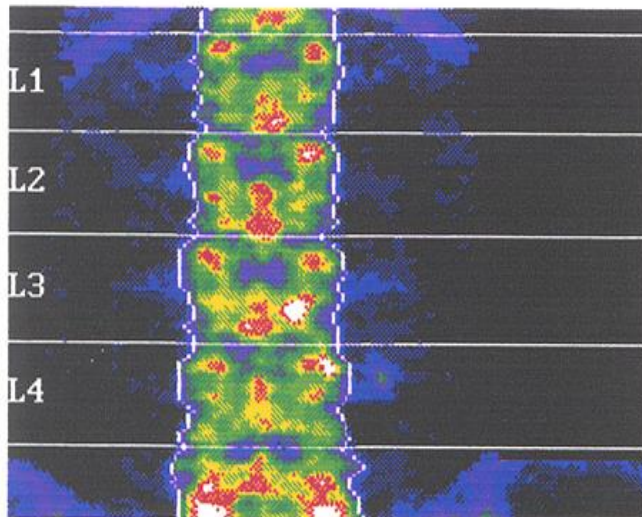


# Osteodenzitometria



ID: 728966

SCAN DATE: 11/12/1998



LUNAR®

IMAGE NOT FOR DIAGNOSIS

## L2-L4 Comparison to Reference

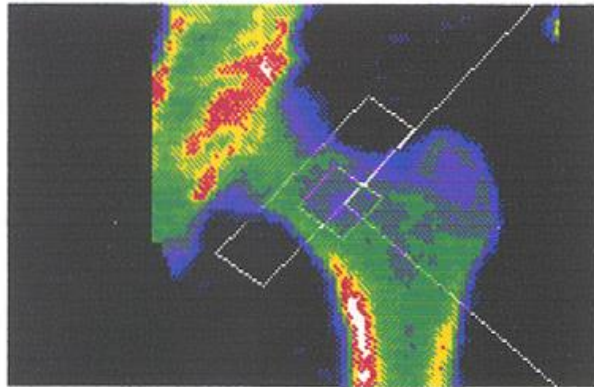


L2-L4 BMD (g/cm <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	1.157 ± 0.01
L2-L4 % Young Adult <sup>2</sup>	103 ± 3
L2-L4 % Age Matched <sup>3</sup>	98 ± 3
L2-L4 sBMD (mg/cm <sup>2</sup> ) <sup>7</sup>	1102 ± 10

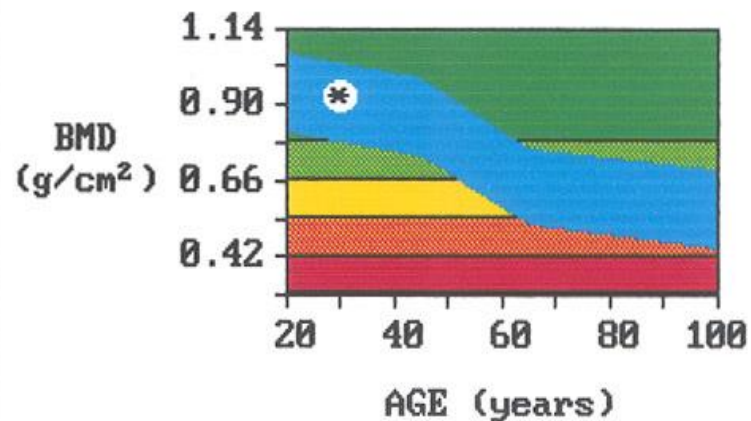
REGION	BMD <sup>1</sup>	Young Adult <sup>2</sup>		Age Matched <sup>3</sup>	
	g/cm <sup>2</sup>	%	T	%	Z
L1	1.061	100	0.01	95	-0.46
L2	1.135	101	0.12	96	-0.35
L3	1.186	106	0.55	101	0.08
L4	1.149	103	0.24	98	-0.22
L1-L2	1.099	101	0.08	96	-0.39
L1-L3	1.131	103	0.26	98	-0.21
L1-L4	1.136	102	0.22	97	-0.25
L2-L3	1.162	104	0.35	99	-0.12
L2-L4	1.157	103	0.31	98	-0.16
L3-L4	1.167	104	0.39	99	-0.07

ID:

SCAN DATE: 07/03/1999



## NECK Comparison to Reference



NECK BMD (g/cm <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	0.929 ± 0.01
NECK % Young Adult <sup>2</sup>	103 ± 3
NECK % Age Matched <sup>3</sup>	103 ± 3

LUNAR®

IMAGE NOT FOR DIAGNOSIS

REGION	BMD <sup>1</sup>	Young Adult <sup>2</sup>		Age Matched <sup>3</sup>	
	g/cm <sup>2</sup>	%	T	%	Z
NECK	0.929	103	0.25	103	0.25
WARDS	0.908	103	0.21	103	0.21
TROCH	0.894	119	1.31	119	1.31

# Diagnosztikus kritériumok BMD szerint

**Normal**

**T-score magasabb mint -1 SD**

**Osteopenia**

**T-score -1 és -2.5 SD között**

**Osteoporosis**

**T-score alacsonyabb mint -2.5 SD**

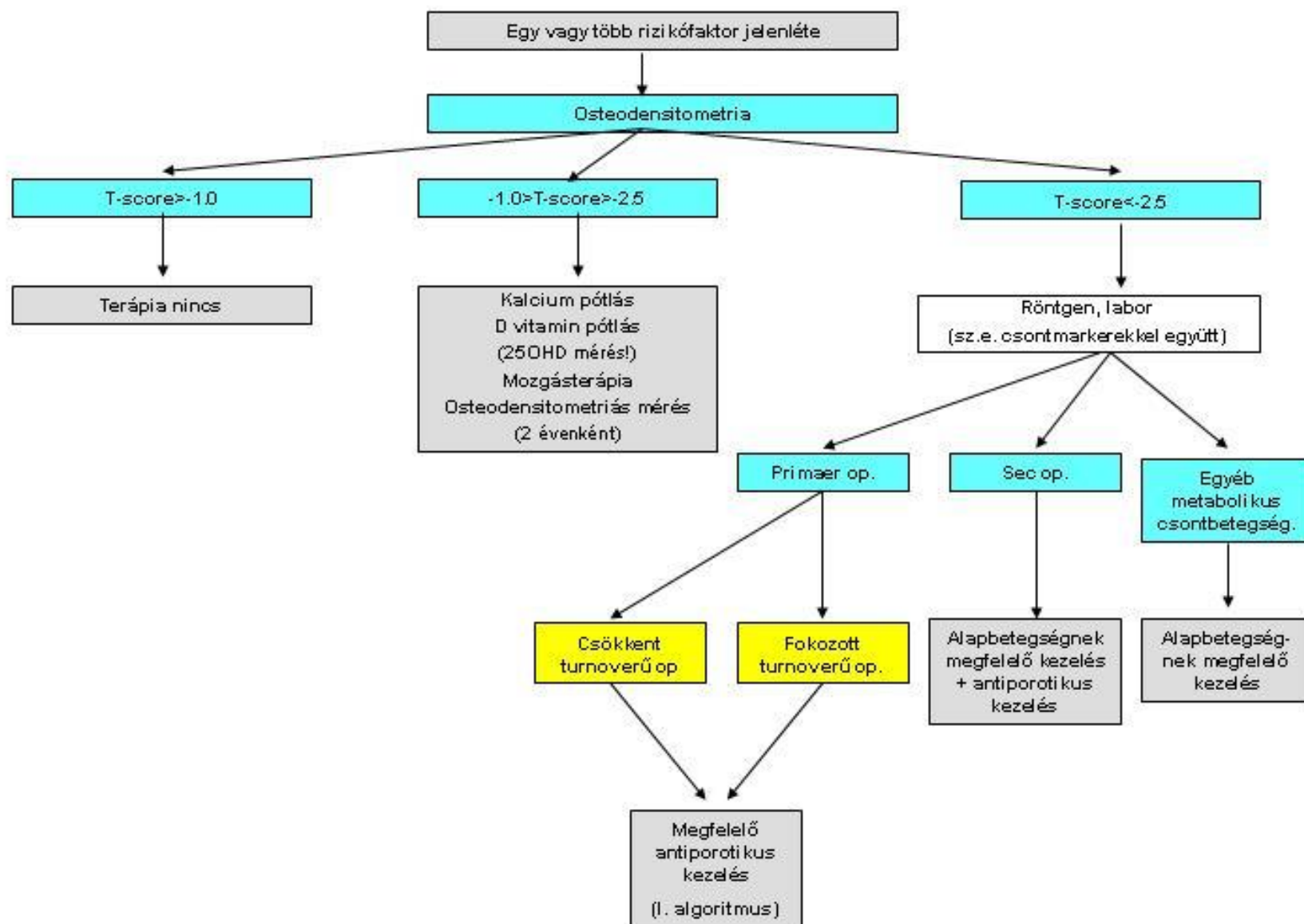
**Severe/súlyos**

**osteoporosis**

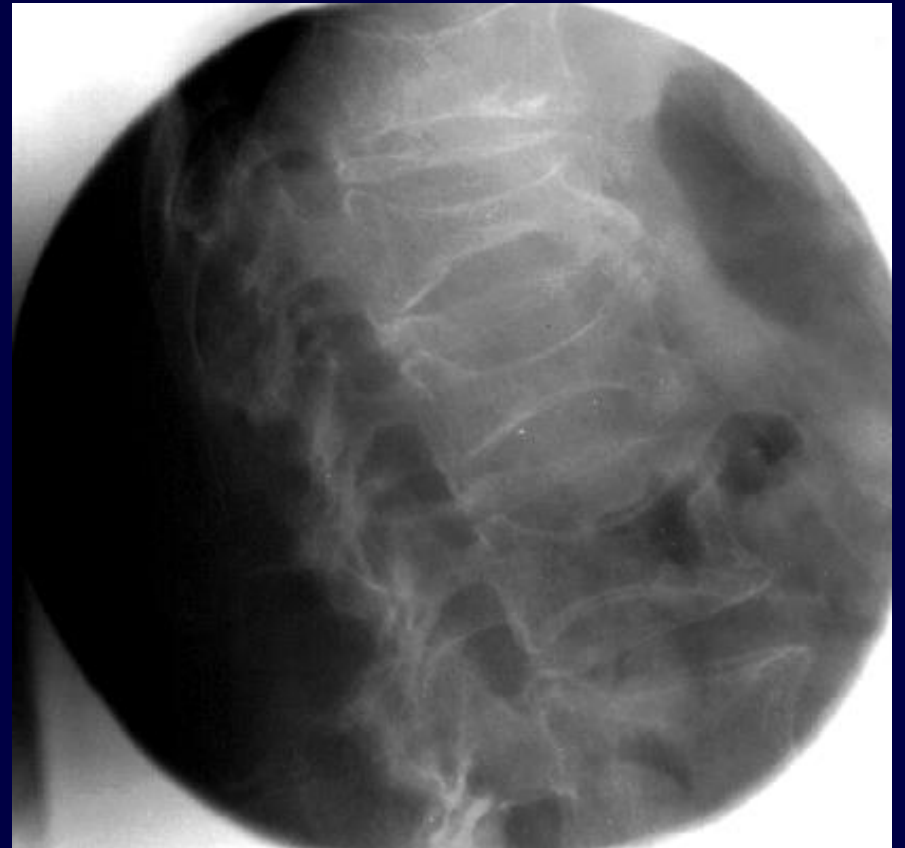
**T-score alacsonyabb mint -2.5 SD**

**+ nem-traumás törés**

## Az osteoporosis diagnosztikájának algoritmus



# Radiológia



# Csigolyatörések a diagnosztika problémái...

- Még a közepesen súlyos/súlyos törések közel 60%-ában tünetmentesek...\*
- Radiológiai vizsgálatok során a csigolyatörések 30%-a (ennek ~90%-ában Grad I.) nem kerül felismerésre...\*\*
- Fals-negativitás 29.5%, fals-pozitivitás 5%\*\*\*



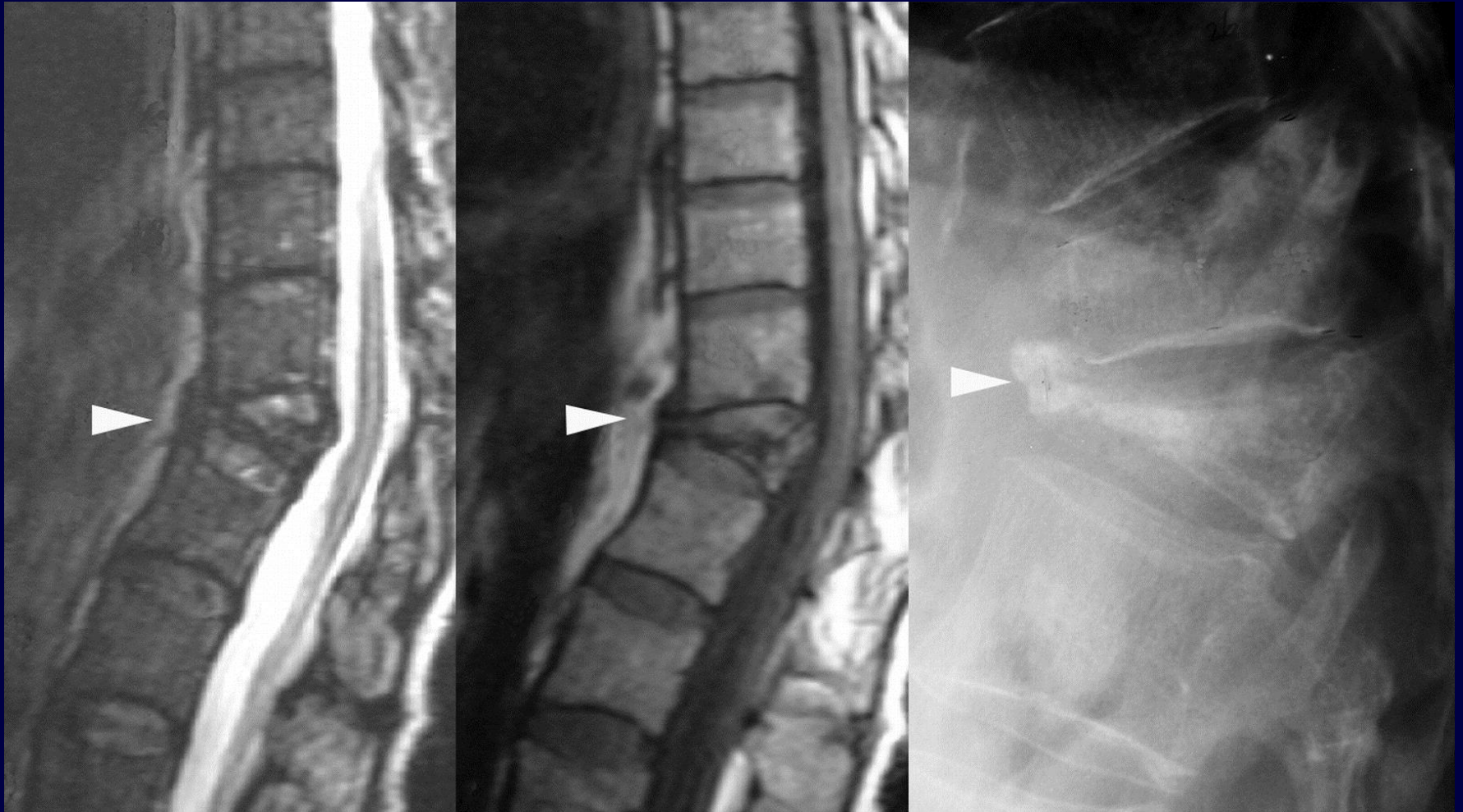
\*Siris E et al. *Osteoporos Int*, 2002

\*\*J.A.Kanis et al. (EPIDOS) *Osteoporosis Int*, 2003

\*\*\*P.D. Delmas et al. (IMPACT) *J Bone Miner Res*, 2005 Apr



# Csigolyatörés- myeloma multiplex





**FRAX™ WHO Fracture Risk Assessment Tool**

HOME   CALCULATION TOOL   PAPER CHARTS   FAQ   REFERENCES   Select a Language

### Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

 Country: **UK**   Name / ID:    [About the risk factors](#) 

**Questionnaire:**

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth  
 Age:    Date of birth: Y:  M:  D:

2. Sex    Male    Female

3. Weight (kg)  

4. Height (cm)  

5. Previous fracture    No    Yes

6. Parent fractured hip    No    Yes

7. Current smoking    No    Yes

8. Glucocorticoids    No    Yes

9. Rheumatoid arthritis    No    Yes

10. Secondary osteoporosis    No    Yes


11. Alcohol 3 more units per day    No    Yes

12. Femoral neck BMD  
              

**BMI 21.9**  
 The ten year probability of fracture (%)

without BMD	
Major osteoporotic	<b>14</b>
Hip fracture	<b>4.43</b>



Bázis: 250.000 betegév, 60.000 beteg, 5.000 törés elemzés  
 Csak a „primary care” által elérhető rizikó-tényezők alapján  
 Internet-alapú elérhetőség  
 Nem relatív rizikó számítás (életkor előrehaladtával RR csökken)

*Goldbergstraße*



# A csonttörékenység gyógyszeres csökkentése

# **Kalcium a mindennapi gyakorlatban**

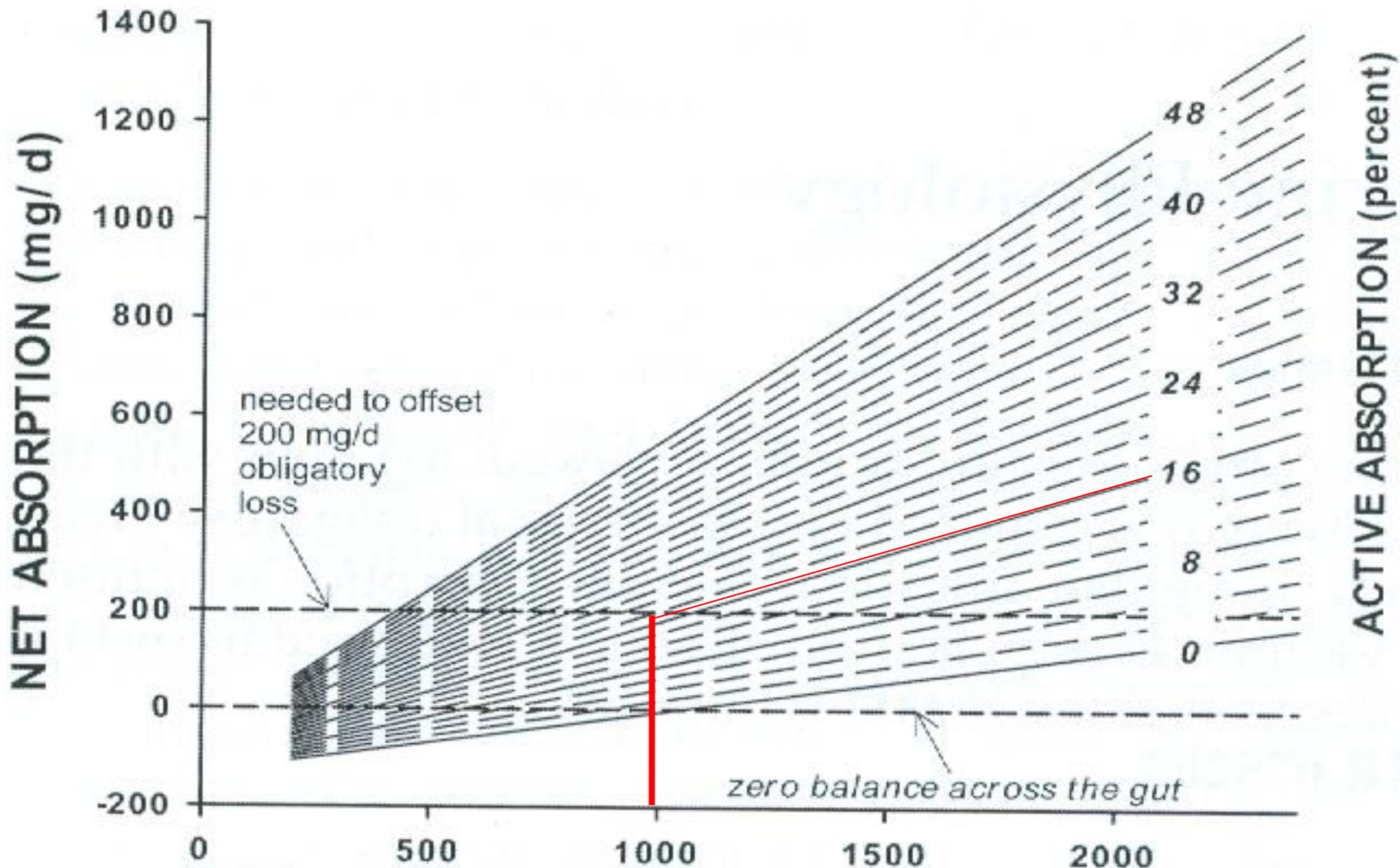
**A betegek 85-95 %-nak nem érte el a napi kalcium  
bevitele a kívánatos értéket**

Heaney R. P., 2005 J Bone Miner Res. Suppl. S378

**Szokásos magyar étrend 500-600 mg kalciumot  
tartalmaz**

Bhattoa HP., Osteoporos Int. 2004 Jun;15(6):447-51.

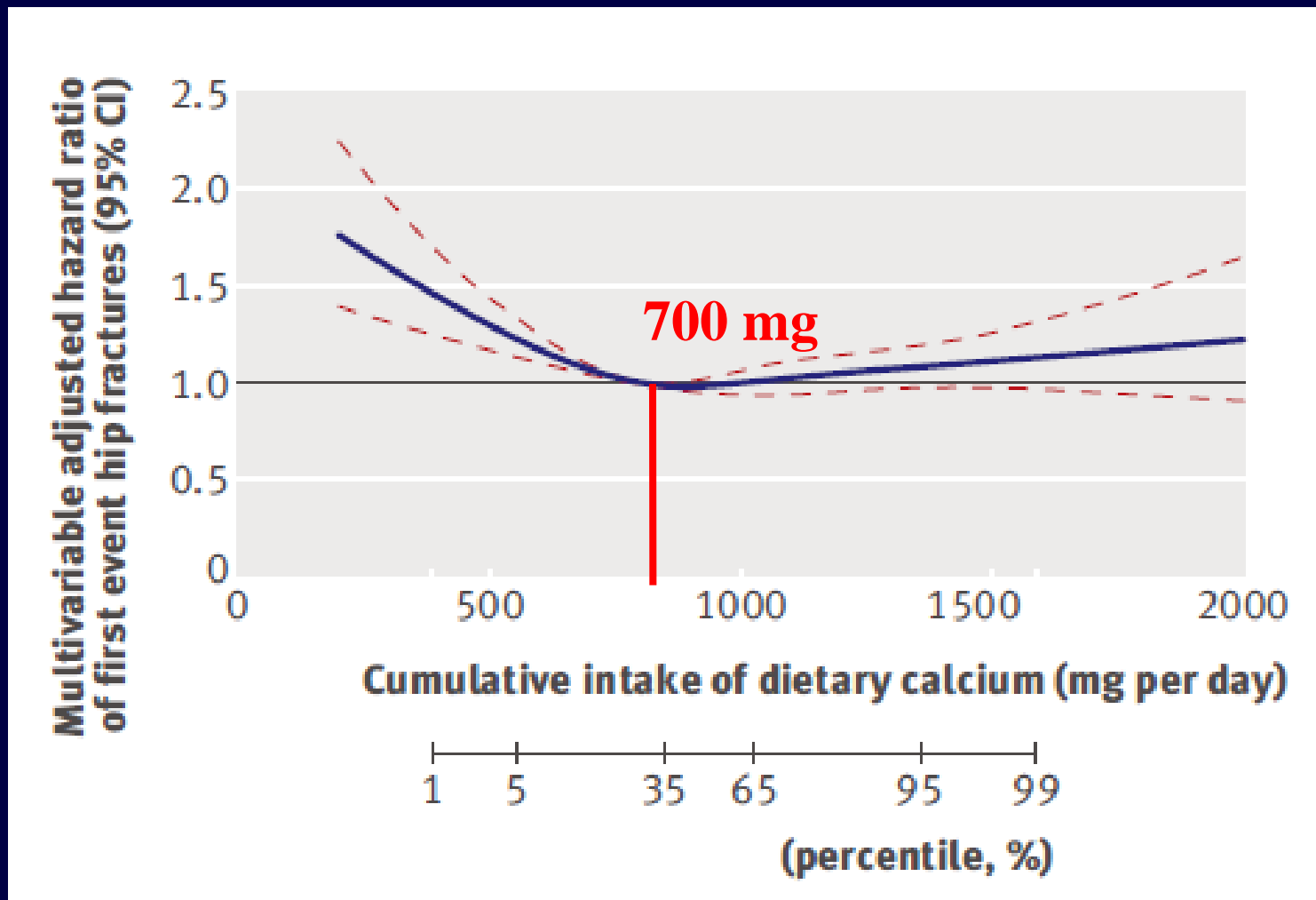
**A z emberek túlnyomó többsége kalcium pótlásra szorul**



**Napi kalcium veszteség 200 mg**

(16% aktív transzport mellett ez 1000 mg bevitelnek felel meg)

# Ca bevitel és a csonttörés



# Tény

Meta-analízisek alapján igazolható, hogy

- supplementált Ca bevitel nem csökkenti a törési kockázatot szociális otthonban élő idősebb nők között
- fokozott Ca bevittel nem csökkentette az osteoporosisal összefüggő törések előfordulását
- **...de a hiánya IGEN!**
- **amennyiben étrenddel történő calcium bevitel 700 mg/nap alatt van, úgy nőknél magasabb a csípőtáji törések kockázata, bármely törés előfordulása és az osteoporosis kialakulásának gyakorisága**



# Mennyi kalcium ?

## Ajánlott napi kalcium bevitel

- felnőtt nő, premenopauzában: 1000 mg
- felnőtt nő, terhes: 1500 mg
- felnőtt nő, postmenopauzában: 1500 mg
- felnőtt férfi: 1000 - 1200 mg
- gyermekkorban: 1500 mg

**MOOT**

**ügyelni az acholhydriára, veseköves anamnézisre,  
életkorra: ekkor a kalcium-citrát előnyösebb lehet**

# Túladagolás...

- Túlzott bevétel veszélyei: >2000 mg
  - fokozódik a törések gyakorisága
  - férfiakban a prostata cc. incidenciája
- nem nephrológiai/urológiai és nem kardiológiai veszélyekkel állunk szemben!

# D vitamin [25(OH) D<sub>3</sub> vitamin] hiány prevalenciája

- Osteoporosisal összefüggő törések esetén:

<30 ng/ml      97.4 %

<20 ng/ml      81 %

<9 ng/ml        9 %

(N=82; életkor: 52-97 életév; >80 év – 63%; 13% terápiában részesült...)

A jelenleg ajánlott D-vitamin-  
bevitel

**1000 – 4000 NE /  
nap**

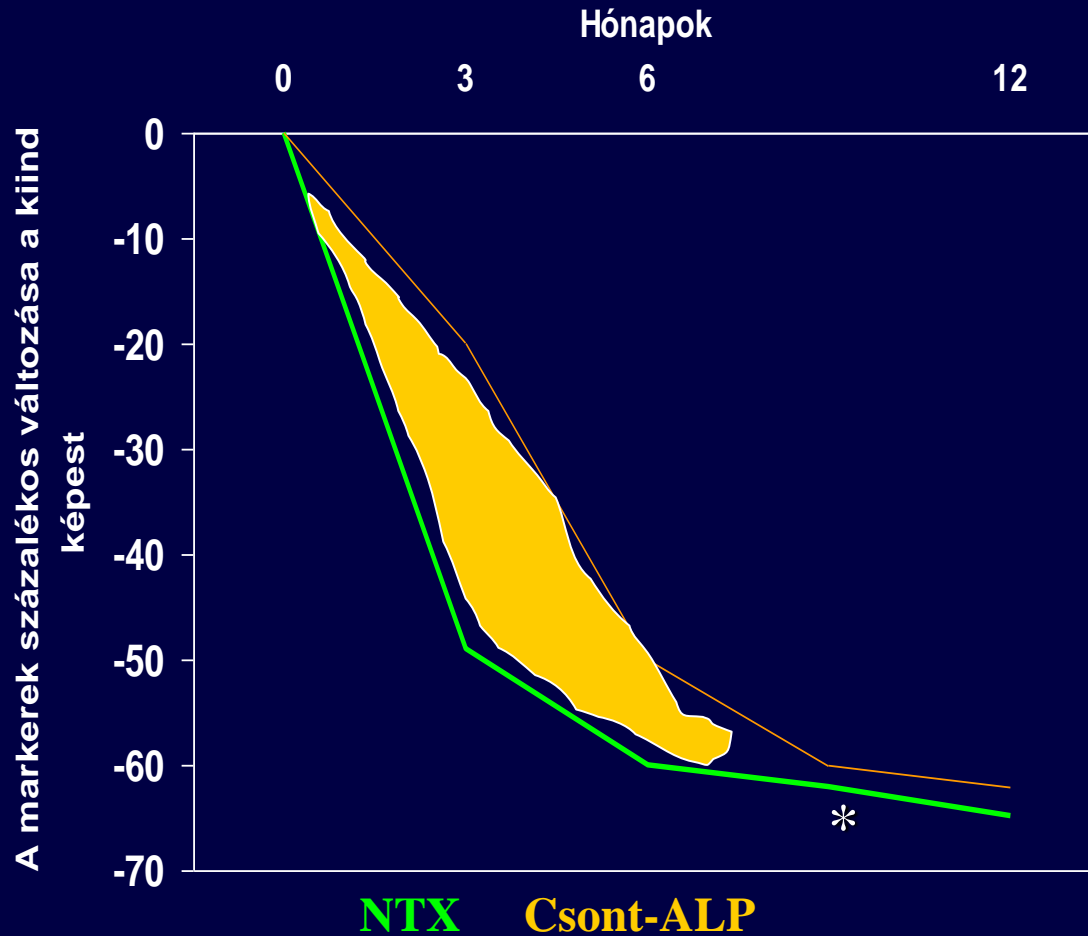


# Az osteoporosis kezelésében alkalmazott gyógyszerek (egy új nevezékten)

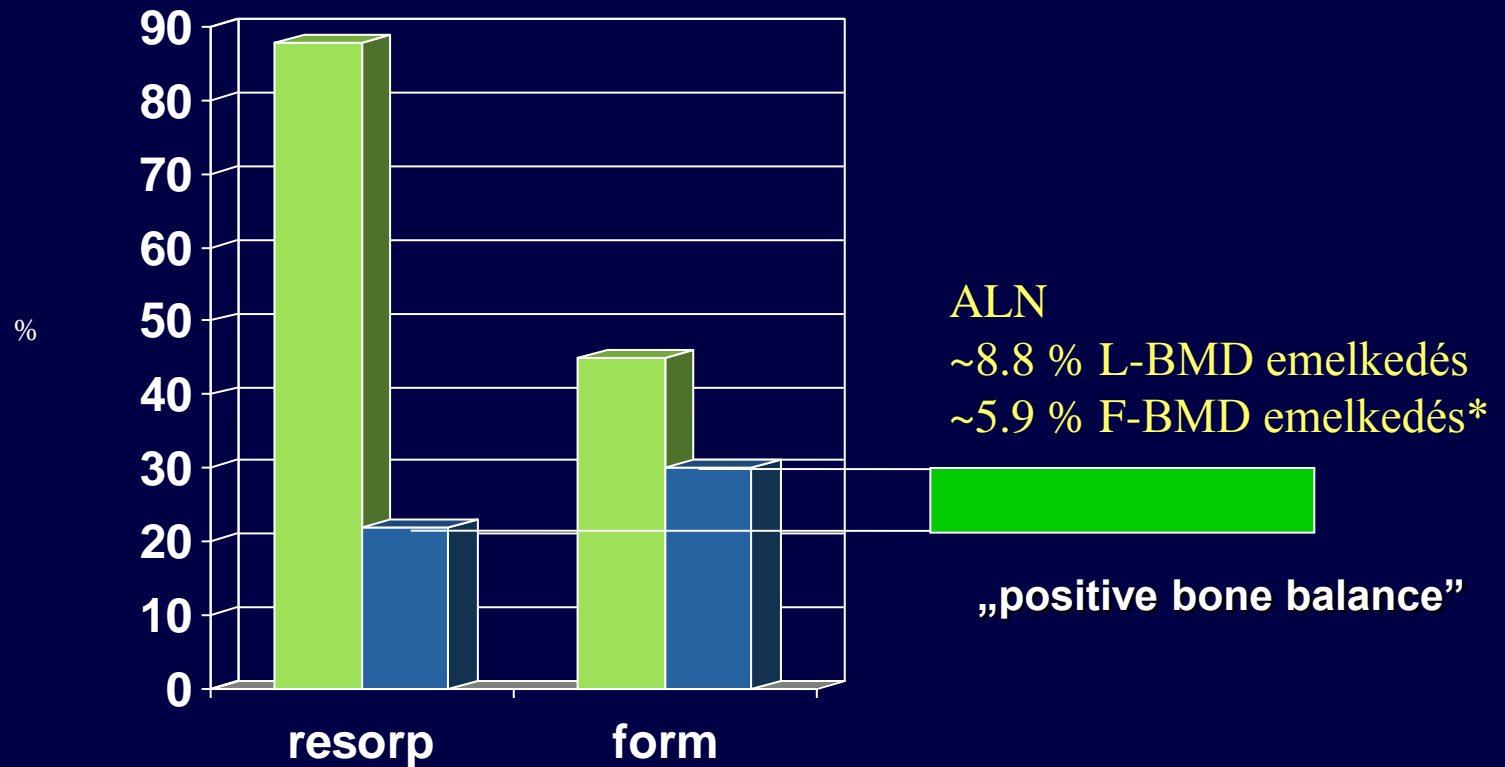
## **Anti-catabolic drugs (anti-katabolikus gyógyszerek, „volt” antiresorptiv terápia)**

- a csontszilárdság és törési kockázat csökkenésének alapja a BMU számának és oc. aktivitásának (a resorptios üregek mélységének) csökkentése
- csökken a perforatív resorptio és megőrződik a mikroarchitektura
- a BMU-kban a teljesebb mineralizáció eredményeként emelkedik a BMD

# NTX/creatinin és csontspec. ALP változása antireszorptív kezelés mellett



# A csont turnover – anti-katabolikus terápia során...





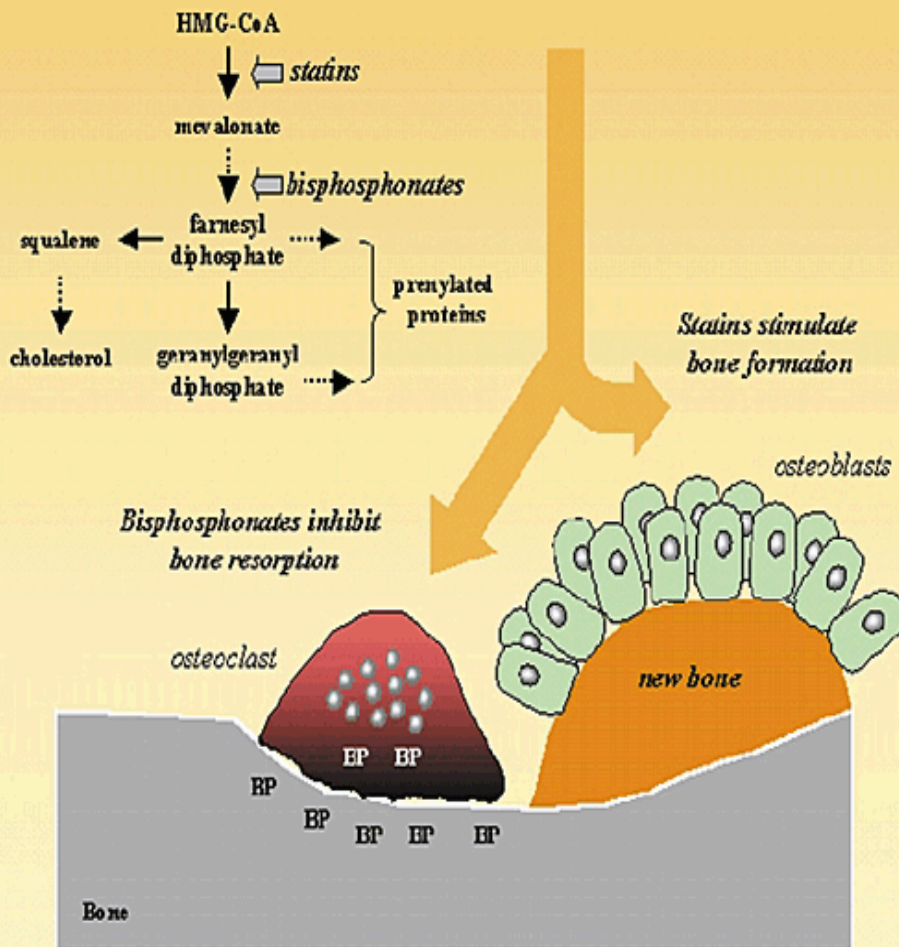
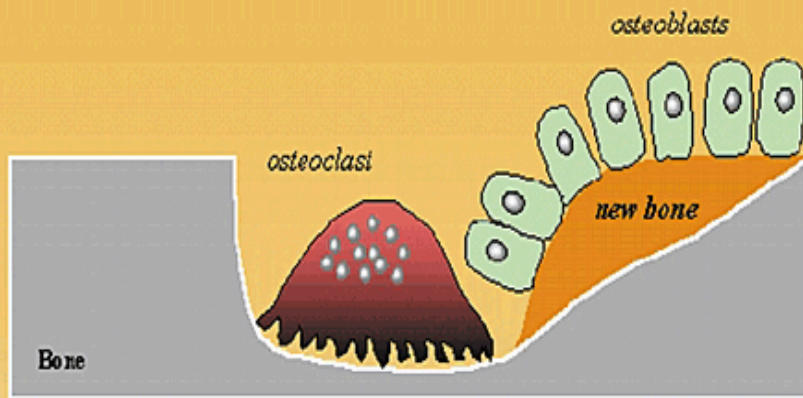
# MHK - 2009

- **MHK csökkenti a csonttörések és a colon cc. rizikóját.**
- **A MHK kardiovaszkuláris prevencióra nem alkalmas.**
- **Gesztagént szisztémásan lehetőleg NE!**

*Javallat: HPK a menopauza sy. kezelésére javasolt elsősorban, illetve rövidtávú (<5 év) osteoporosis prevencióra, kezelésre a lehető legkisebb dózisban.*

# Szelektív ösztrogén receptor modulátor (SERM - raloxifen)

- Emeli a csont denzitását, ill. csökkenti a csonttörések rizikóját
- Nincs hatása a menopauzás szimptomákra!
- Extraskelétalis hatások!
- Csökkenti az emlőrák incidenciáját (8 éves raloxifen 60-80%-al!)
- ***Javallat: Olyan késői posztmenopauzás osteoporotikus nőknek, akiknek már nincs menopauza szindrómájuk, és hasznuk lehet az extraskelétalis hatásokból is.***



enzimgátláson keresztül FPP és GGPP (izoprenoid lipidek) hiánya



small GTP-ase signalling proteinek miatt oc sejt-szkeleton károsodása



oc. apoptosis

(ugyanazzal a mechanizmussal magyarázható a nitrogén-tartalmú BSP-ok GI és immunológiai hatása)

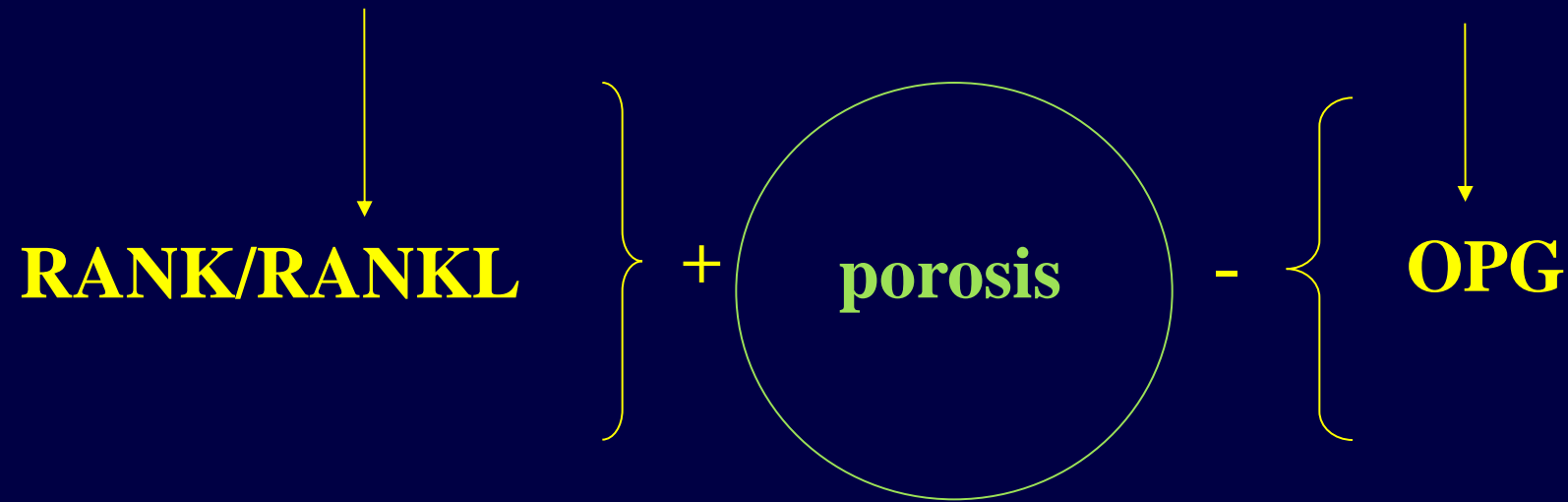
•nitrogén-tartalmú bisphosphonatok (ALN, RIS, PAM...) farnesyl-pyrophosphat-synthetase (FPPS) **konzekvens/kevésbé reverzibilis** gátlása – a mevalonat bioszintézis útjának gátlásával – így az oc. cytoskeletonjának károsodása történik

# BP'ok terápiás helye...

- Bármely típusú és súlyosságú osteoporosis
  - Lassan első választandó szer...
- Kedvező hatásaként:
  - Gyulladáscsökkentés (pl. RA)
  - Steroid-indukálta op. (*nem N-tartalmú!*)
  - Férfi op.
  - (fokozott oc. aktivitással jellemezhető op.)
  - Speciális: ektópiás meszesedés prevenciója
- Kedvezőtlen:
  - GI
  - Alacsony adherencia

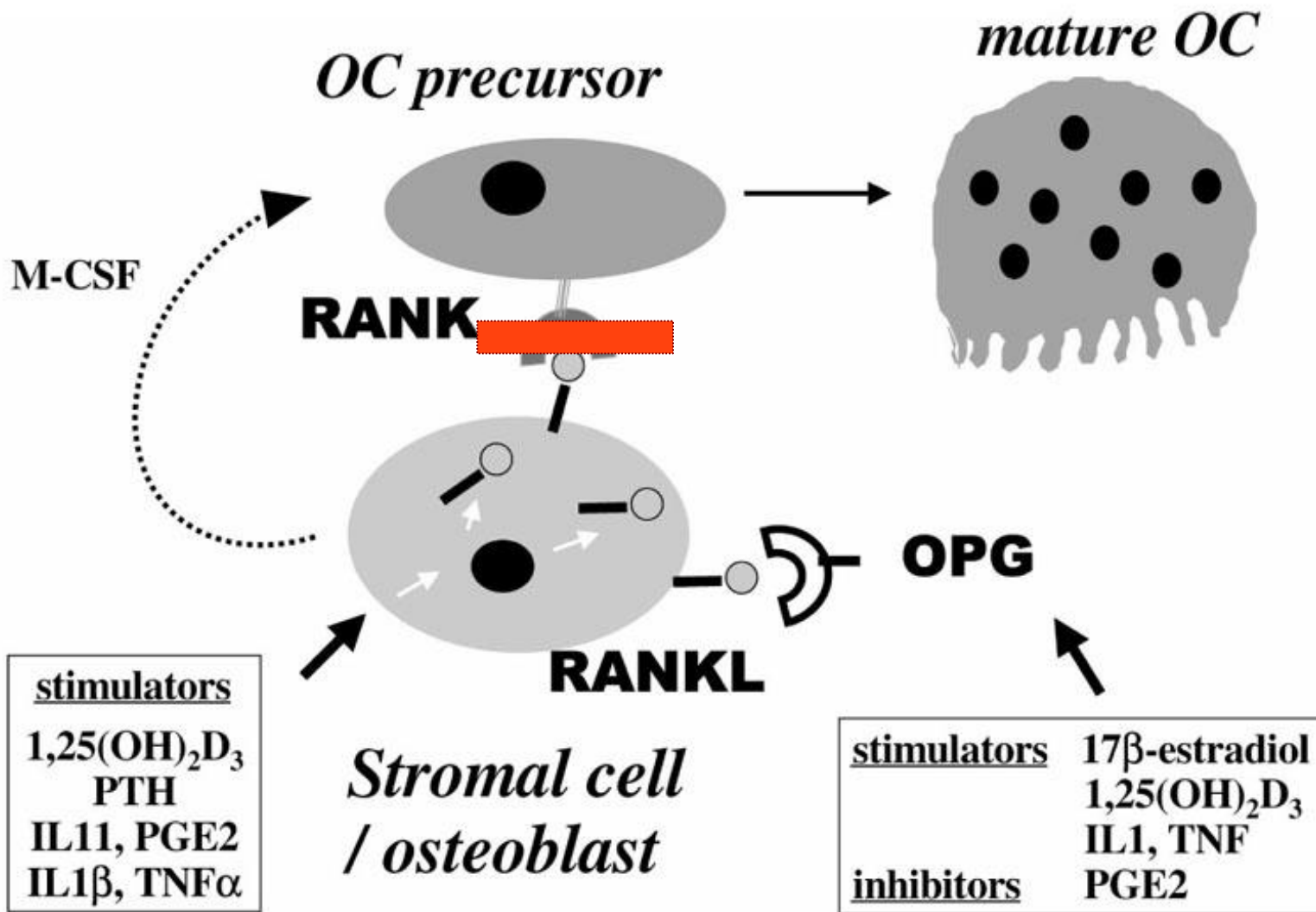
**antitest, AMG 162**

**exogén OPG**

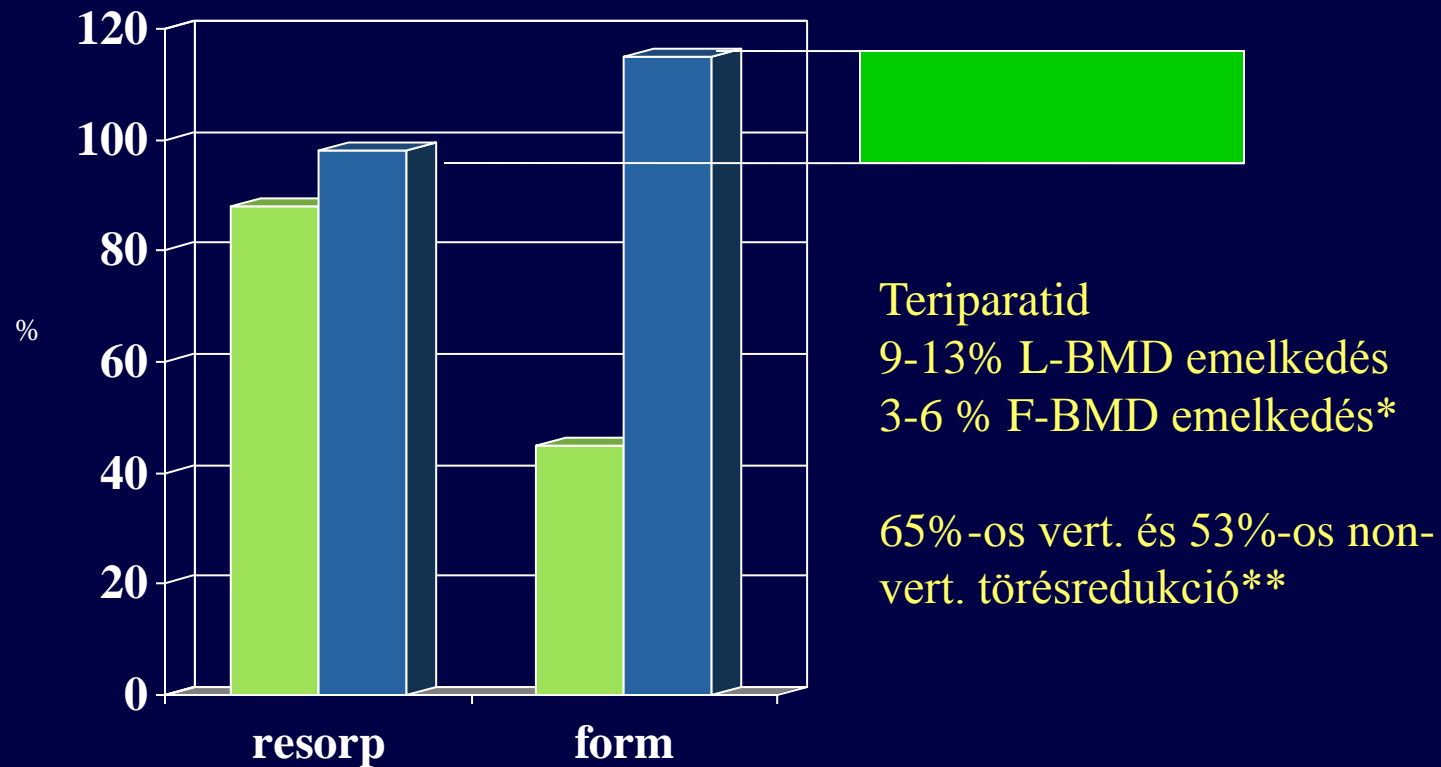


- anti-OPG, endogén ellen is
- TRAIL-kötés – npl ↑

**RANKL: osteoclasztokat stimulál, OPG: gátolja**  
**AMG-162: humán monoklonális RANKL antitest**



# A csont turnover – anabolikum (pl. teriparatid) terápia során...



\*R.M. Neer et al. *N Engl J Med*, 2001

\*\*R. Marcus et al. *J Bone Miner Res*, 2003

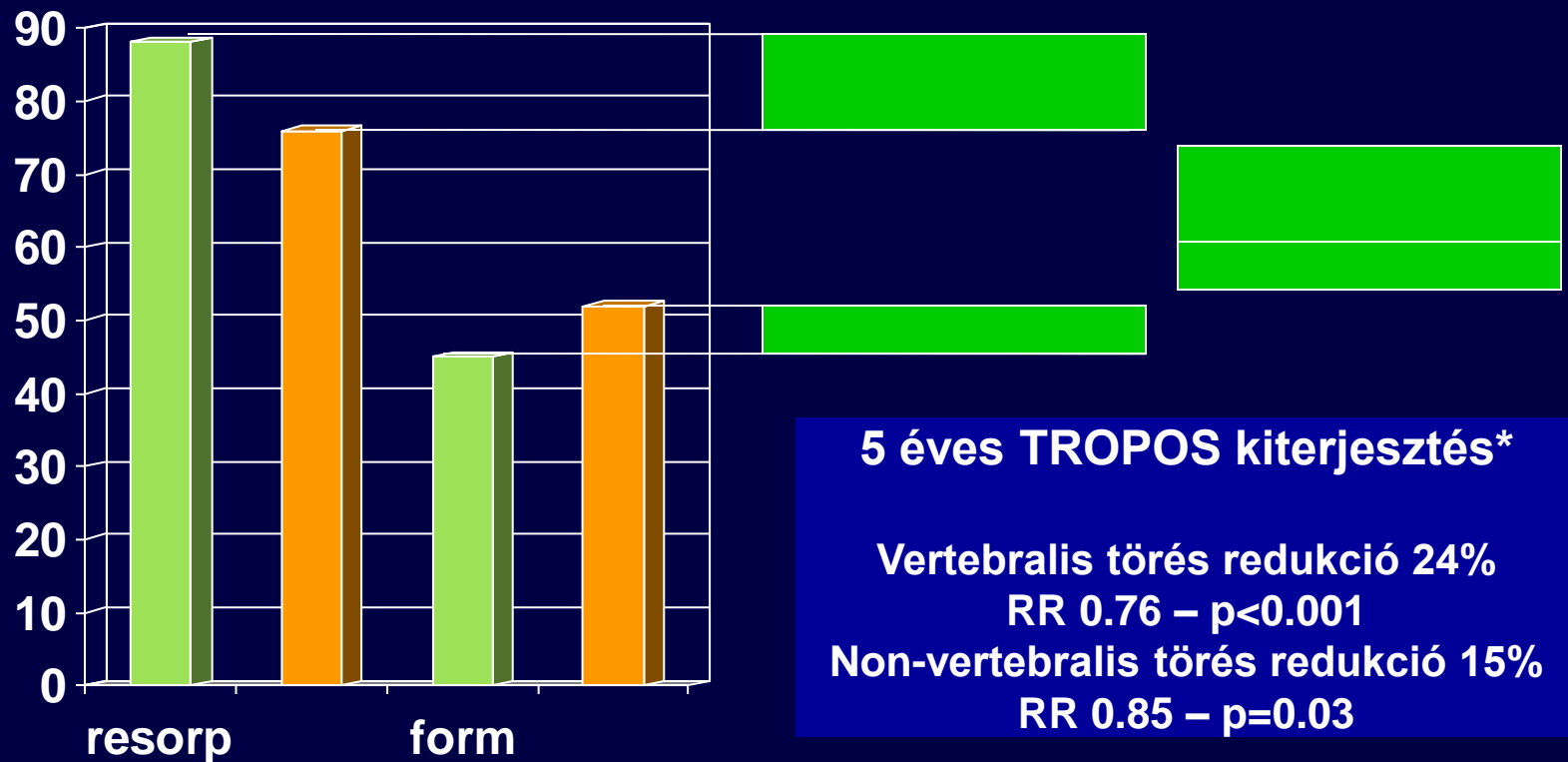
# Terápiás helye...

- Bármely típusú és súlyosságú osteoporosis
- Eddigi adekvát antiporotikumra (BP-ra) nem reagáló esetek
- 18 hónapos terápia, majd valamivel folytatandó (?!)
- Kedvező:
  - Hosszú „utóhatás”
- Kedvezőtlen:
  - Hypercalcaemia
  - injekció

18 hónappal: az új csigolyatörések relatív kockázata 47%-kal ( $p < 0.001$ ) csökkent a PTH kezelés befejezése után



# A csont turnover – kombinált hatású (stroncium ranelat) terápia során...



\*J.Y. Reginster ECCEO, 2006, Bécs

SOTI: P.J. Meunier et al. *N Engl J Med*, 2004

# A csont turnover – kombinált hatású (stroncium ranelat) terápia során...

