Osteoporoza – patofizjologia, objawy, profilaktyka i leczenie

Agnieszka Smektała¹, Agnieszka Dobosz¹

¹ Katedra i Zakład Podstaw Nauk Medycznych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Osteoporosis – pathophysiology, symptoms, prevention and treatment

Osteoporosis is a disease that leads to the weakening of bone structure and increases the possibility of bone fractures. It can affect especially an elderly people and the women in the postmenopausal age. The reason is the osteoclasts resorption hyperactivity in the relation to the bone forming cells. Osteoporosis can remain latent for many years and symptoms can occur in the case of fractures, most often of the vertebrae, radius bone or bonehead of the femur. In many cases, disability resulting from the development of the disease, causes depression, social withdrawal, reluctance to live and chronic pain. Osteoporosis affects about 38% of people older than 50 years, when calcium absorption in the intestines becomes less efficient and bone mass undergoes faster resorption. In the postmenopausal age, the estrogen deficiency consists of stimulating osteoblast activity and maintaining calcium and phosphorus homeostasis in the body. Diagnosis of osteoporosis is based mainly on the densitometric BMD (Bone Mineral Density) measurement. Another diagnostic method is FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*), a 10-year fracture probability calculator. In order to take into account the risk of osteoporosis, ancillary laboratory tests such as measuring calcium levels and active forms of vitamin D in the blood, can be used. By taking preventive action, the process of bone dissolution can be slowed down. Prophylaxis of osteoporosis affects the change in the lifestyle and diet, which must ensure adequate consumption of calcium and magnesium ions, proteins, vitamins D and K₂. Deficiency of vitamin D and calcium ions leads to the activation of compensatory mechanisms in the body, which can start the osteoporosis. Magnesium ions prevent soft tissue calcification, induce bone mineralization and affect osteoblast activity. Vitamin K₂ provides participation in osteocalcin synthesis and stimulates bone mineralization. The most commonly used drugs in the pharmacotherapy of osteoporosis are bisphosphonic acids, additionally with calcium and vitamin D₃ supplements. Molecular mechanisms of bisphosphonic acids action depend on their structure, specially the length of the side chain and the presence of a nitrogen atom. Bisphosphonates should be taken on an empty stomach and the patient should not change body position for 30 minutes. The most common side effects of these drugs are diarrhea,

Adres do korespondencji

Agnieszka Dobosz, Katedra i Zakład Podstaw Nauk Medycznych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław,
e-mail: agnieszka.dobosz@umed.wroc.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.07.09

Zaakceptowano: 2020.07.27

Opublikowano on-line: 2020.07.31

DOI

10.32383/farmpol/125762

ORCID

Agnieszka Smektała (ORCID id: 0000-0001-5506-7307)

Agnieszka Dobosz (ORCID id: 0000-0002-1400-1819)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,
na licencji CC BY NC
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Wprowadzenie

Osteoporoza jest chorobą układu kostnego, która występuje powszechnie u osób w wieku starszym, w tym najczęściej kobiet. Wiąże się ze zwiększoną kruchością kości i przez długi czas może pozostawać w stanie utajonym, a objawy występują najczęściej w momencie złamania lub uszczerbku kości, najczęściej przedniej krawędzi kręgu czy kości udowej [1]. W Polsce w 2016 r. u 70% chorych złamanie kręgosłupa nastąpiło bezobjawowo, a jedynym widocznym skutkiem było zmniejszenie wysokości ciała. Osteoporoza znacznie ogranicza jakość życia osoby chorej, charakteryzuje się wysoką zachorowalnością i śmiertelnością związaną z chorobami współistniejącymi. Prowadzić może do znacznego ograniczenia sprawności fizycznej, w tym do trwałego kalectwa. W Polsce złamania osteoporotyczne występują u 30% kobiet i 8% mężczyzn po 50 r.ż. [2].

Praca ma na celu przybliżenie patofizjologii i objawów osteoporozy oraz pokazanie profilaktyki i sposobów leczenia tej choroby cywilizacyjnej. Ponieważ postęp osteoporozy, zwłaszcza w początkowym stadium, może być znacznie zahamowany poprzez odpowiednią dietę, styl życia, suplementację oraz leczenie, ważne jest rozpowszechnianie wiedzy na temat tej choroby oraz promowanie działań profilaktycznych [3].

Patofizjologia osteoporozy

Podczas dojrzewania organizmu następuje wzrost kości i ciągły proces ich odnawiania, który prowadzi do uzyskania szczytowej masy kostnej. Na fizjologiczny proces niszczenia i odbudowy kości, który warunkuje prawidłowe naprawianie ich uszkodzeń oraz zapobieganie nadmiernemu rozrostowi, składają się działania dwóch rodzajów komórek – kościotwórczych oraz kościogubnych. Osteoklasty, czyli komórki kościogubne odpowiadają za demineralizację i resorpcję kości, a wskutek tego osłabienie jego struktury [4, 5]. Osteoblasty odpowiadają zaś za proces tworzenia kości, zwiększają ich twardość i poziom zmineralizowania. Tworzą one osteoid – rusztowanie kostne, w którym następuje przyłączanie jonów wapnia i formowanie hydroksyapatytu. Osteoblasty biorą też czynny udział w syntezie kolagenu typu I oraz osteokalcyny, białka będącego markerem aktywności komórek kościotwórczych. Wskutek mineralizacji osteoblasty przekształcają się w połączone wypustkami cytoplazmatycznymi osteocyty, które odpowiadają za prawidłowe procesy metaboliczne w kości i utrzymanie jej zwartej struktury [5].

Z wiekiem następuje stopniowe zmniejszenie masy kostnej wskutek resorpcyjnej aktywności

stomach ache, reflux, indigestion and tarry stools. Other drugs used nowadays in the therapy are denosumab, strontium renelate, raloxifene and teriparatide.

The aim of this work is to present the pathophysiology, symptoms, diagnostics, prevention and treatment methods of the osteoporosis. Unfortunately this disease often occurs in the society, and it is necessary to broaden the knowledge how to prevent its progression and treatment, specially at the initial stage of the disease, when the therapy gives the highest therapeutic benefit.

Keywords: osteoporosis, menopause, bisphosphonates, prevention, bone fractures.

© Farm Pol, 2020, 76 (6): 344–352

komórek kościogubnych. Proces ten w znacznym stopniu zależy od stylu życia, stosowanej diety, płci i gospodarki hormonalnej organizmu. Osteoklasty w wieku starszym oraz pomenopauzalnym mogą wykazać nadaktywność, która nie może być zrównoważona przez działanie komórek kościotwórczych, co powoduje wystąpienie osteoporozy [3]. Następuje wtedy stopniowa utrata masy kostnej oraz rozpuszczanie hydroksyapatytu, stanowiącego mineralny szkielet utrzymujący prawidłową strukturę kości. Poprzez utratę komórek beleczkowatych zaburzona zostaje struktura blaszek kostnych istoty gąbczastej, co powoduje zmianę zwartej dotąd struktury drobnowłóknistej tkanki podporowej na mniej stabilną i mniej odporną na czynniki uszkodzające [6, 7]. Organizacja komórkowa kości ulega wówczas stopniowemu osłabieniu, a kości wykazują większą porowatość i skłonność do uszkodzeń oraz złamań. Wskutek zwiększonej aktywności osteoklastów w stosunku do osteoblastów, nie zachodzą prawidłowe procesy odnowy tkanki kostnej i jej regeneracji. Skutki zaawansowanego stanu chorobowego są nieodwracalne, dlatego tak ważne jest zapobieganie i leczenie początkowej fazy osteoporozy [3, 6–8].

Osteoporoza wynika z zaburzeń metabolicznych kości indukowanych przez różnego rodzaju czynniki i ze względu na nie wyróżnia się formę inwolutyjną oraz wtórną choroby. Osteoporozę inwolutyjną można podzielić na dwa typy. Typ pierwszy pierwotnej osteoporozy występuje u kobiet i stanowi chorobę pomenopauzalną, związaną z niedoborem estrogenów, głównie 17- β -estradiolu odpowiadającego za prawidłowy proces wapnienia tkanki podporowej [7]. Hormon ten stymuluje aktywność osteoblastów i utrzymuje prawidłowe procesy metaboliczne jonów wapnia i fosforu, umożliwiając przez to formowanie mineralnego szkieletu kości. Zauważono, że terapia estrogenowa zmniejsza stężenie jonów wapnia obecnych

Rycina 1. Patogeneza złamań osteoporotycznych, na podstawie [7].

Figure 1. Osteoporotic fractures pathogenesis, based on [7].

w moczu, a zwiększa ilość markera katabolizmu witaminy D – 24,25-dihydroksywitaminy D. Menopauza natomiast prowadzi do niedoboru estrogenów, co skutkuje zmniejszeniem endogennej syntezy aktywnej postaci witaminy D i tym samym osłabia aktywne wchłanianie jonów Ca^{2+} , przez co proces mineralizowania kości z udziałem osteoblastów zostaje zahamowany [9].

Osteoporoza inwolucyjna typu drugiego związana jest z wiekiem starczym i występującymi wówczas zmianami kinetyki związków odżywczych [7]. Wskutek ograniczenia powierzchni wchłaniania w przewodzie pokarmowym, zmniejszenia ilości białek transportujących oraz upośledzenia wytwarzania soków trawiennych, aktywne wchłanianie jonów wapnia zachodzi mniej efektywnie niż u osób młodszych. W wieku starszym zmniejsza się również poziom testosteronu w organizmie, a następuje wzmożone uwalnianie parathormonu z przytarczyc, zwiększającego uwalnianie jonów wapnia związanych w tkankach organizmu. Z mniejszą wydajnością przebiega katabolizm witaminy D w jelitach, przez co jony wapnia ulegają w mniejszym stopniu zatrzymaniu w organizmie i ulegają wydalaniu z moczem [8]. Złamanie osteoporotyczne może nastąpić najczęściej po 50 r.ż. wskutek niewielkiego obciążenia organizmu lub aktywności fizycznej, a co

dwudzieste złamanie jest skutkiem upadku. Upadki, wskutek których nastąpić może złamanie kości, mogą wiązać się nie tylko z zaburzeniami równowagi występującymi w wieku starczym, ale mogą wystąpić także u pacjentów stosujących leki z grupy benzodiazepin i nasennych leków benzodiazepinopodobnych [2].

Osteoporoza wtórna występuje jako skutek zmiany trybu życia, stosowania niektórych leków lub przy chorobach współistniejących, często jako ich powikłanie. Zaburzenia strukturalne tkanki kostnej mogą wystąpić w nowotworach kości, skoliozie, nadczynności przytarczyc, mukowiscydozie, a także u osób palących papierosy lub uzależnionych od alkoholu. Najczęstszymi błędami popełnianymi w diecie i stylu życia, przyczyniającymi się do pojawienia się osteoporozy, są: nadmierne spożywanie soli, niedobór wapnia i witaminy D, brak aktywności fizycznej oraz zbyt mała lub zbyt duża masa ciała [1, 7, 10].

Objawy i konsekwencje kliniczne

Osteoporoza jest tzw. „cichą epidemią”, chorobą powszechną pozostającą w formie utajonej nawet przez kilkanaście lat [2]. Zostaje ona zdiagnozowana najczęściej po złamaniu kości, kiedy to cofnięcie objawów choroby środkami

farmakologicznymi jest niemożliwe do osiągnięcia. Dokonuje się wtedy operacyjnego zespolenia kości lub wszczepienia endoprotezy. Często osteoporoza ma charakter wtórny i towarzyszy jej obecność innych chorób, dlatego poprzez badania fizykalne i laboratoryjne należy wykluczyć ich występowanie [7, 11].

Złamanie osteoporotyczne występuje najczęściej po 50 r.ż. i dotyczy ono bliższego końca kości udowej, kręgu lub kości promieniowej przedramienia [2, 7, 8]. Złamania kości udowej są najbardziej niebezpieczne i są obarczone największą śmiertelnością, a w przypadku 50% tego typu zdarzeń, skutkiem jest niepełnosprawność osoby chorej [2, 7, 11]. Złamaniom towarzyszy ograniczenie sprawności fizycznej i przewlekły ból uniemożliwiający prawidłowe funkcjonowanie. Złamania kręgosłupa mogą wystąpić bez upadku i dodatkowego obciążenia organizmu, podczas zwykłych codziennych czynności. Aż 70% tego typu złamań pozostaje bezobjawowa. Możliwym do zauważenia efektem jest obniżenie wysokości ciała o około 4 cm, spowodowane uciskiem kręgów, a także kifoza grzbietu, nazywana też „wdowim garbem” [2, 3, 7]. Złamania kręgosłupa w odcinku lędźwiowym skutkują przemieszczeniem i uciskiem narządów jamy brzusznej. Występują wtedy najczęściej zaburzenia żołądkowo-jelitowe objawiające się bólem, wzdęciami, utrudnionym wypróżnianiem i uczuciem sytości. Złamania w odcinku piersiowym powodować mogą rozedmę płuc, a także chorobę niedokrwienną i zaburzenie pracy serca [2, 7]. Niepełnosprawność występująca wskutek postępu choroby powoduje w wielu przypadkach depresję, wycofanie społeczne, niechęć do życia i przewlekły ból, często mający charakter przemijający w przypadku leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowymi [3, 7].

Diagnostyka

Diagnostyka osteoporozy opiera się na pomiarze gęstości mineralnej kości (BMD – Bone Mineral Density), która świadczy o wytrzymałości, poziomie zmineralizowania i zawartości struktury tkanki kostnej. Pomiaru dokonuje się metodą densytometrii, wykorzystującej zjawisko absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii (DXA, dawniej DEXA). Jest ona najczęściej wykorzystywaną metodą diagnostyki osteoporozy, ponieważ charakteryzuje się dużą czułością i powtarzalnością wyników. Opiera się na różnicy absorpcji promieniowania rentgenowskiego tkanki kostnej i tkanek miękkich organizmu. BMD bada się zwykle dla tych części układu kostnego, które najczęściej ulegają osłabieniu w przebiegu osteoporozy miejscowej – bliższej kości udowej,

kręgosłupa oraz dystalnego odcinka kości przedramienia. Wynik badania BMD podawany jest w g mineralów/cm² [6–8, 11]. Zaleca się, aby badanie przesiewowe gęstości mineralnej kości wykonały osoby po 50 r.ż. z przebyłym złamaniem, a także kobiety po 65 r.ż. [8].

Inną metodą diagnostyczną jest FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), dzięki któremu w trybie online wykonać można kalkulację 10-letniego prawdopodobieństwa złamania. Ryzyko obliczane jest na podstawie uwzględnienia czynników takich jak np. przebyte złamania, wiek, picie alkoholu, palenie papierosów, stosowanie leków powodujących zmiany strukturalne, np. glikokortykosteroidów [7, 8, 11]. Metoda FRAX ma jednak wiele ograniczeń, nie uwzględnia między innymi zmiennych dla wieku poniżej 40 lat, osób leczonych na osteoporozę. Nie zatwierdzono też jej skuteczności w przypadku prawdopodobieństwa złamań w odcinku biodrowym kręgosłupa. Metodę FRAX stosuje się pomocniczo przy pomiarze BMD, który jako jedyny stanowi podstawę do rozpoczęcia leczenia przeciwosteoporotycznego [8].

Wykonanie rentgenogramu pozwala zdiagnozować osteoporozę jedynie w bardzo zaawansowanym stadium, kiedy porowatość kości jest tak duża, że jest na nim widoczna. W związku z tym, RTG nie stosuje się w powszechnej praktyce lekarskiej w celu zdiagnozowania osteoporozy [7, 8].

W celu oceny ryzyka wystąpienia osteoporozy, wykonać można dodatkowe badania laboratoryjne, takie jak pomiar stężenia wapnia, fosforu i aktywnej formy witaminy D w surowicy krwi. Tego typu badania przeprowadzić można również kontrolnie podczas leczenia farmakologicznego osteoporozy [2, 8].

Profilaktyka

Osteoporoza jest chorobą cywilizacyjną, która przez długi czas nie daje żadnych objawów, dlatego zaleca się stosowanie profilaktyki już po okresie dojrzewania, kiedy aktywność resorpcyjna osteoklastów zwiększa się, a kość ulega stopniowej demineralizacji i zmniejsza się jej masa. Dzięki podjęciu odpowiednich działań prewencyjnych, można zapobiec lub spowolnić proces fagocytowania kości przez komórki kościogubne oraz zachować odpowiednią twardość i strukturę kości [6–8].

Profilaktyka osteoporozy opiera się głównie na zmianie trybu życia na aktywny oraz odpowiedniej, bogatej w składniki odżywcze diety, w celu wyeliminowania czynników predysponujących do rozwinięcia choroby. Ważne jest uprawianie sportu lub wykonywanie ćwiczeń obciążających, ponieważ wówczas wzmacniane są mięśnie

odpowiedzialne za prawidłową postawę ciała oraz podtrzymanie kości. Kluczowe w utrzymaniu zdrowych kości jest też prawidłowe odżywianie organizmu, zwłaszcza zapewnienie w diecie odpowiedniej ilości jonów wapnia, magnezu, białka oraz witaminy D [2, 6, 8, 11].

Wapń

Zapotrzebowanie na jony wapnia zależy od wieku, stylu życia, płci i stanu fizjologicznego. Zaleca się, aby dziennie przyjmować z pożywieniem 1000–1300 mg jonów Ca^{2+} . Jako dobre źródło tego pierwiastka uznaje się nabiał, a więc jogurty, sery, maślanki i kefiry. W celu uzupełnienia niedoboru zaleca się również spożywanie sezamu, orzechów, migdałów, mleka sojowego, nasion chia i roślin strączkowych [12]. Jony wapnia wchłonięte i zatrzymane w organizmie, aż w 99% zostają związane w kośćcu w postaci hydroksyapatytu. Stanowią w tej postaci pewnego rodzaju rezerwę jonów wapnia, która w przypadku wystąpienia hipokalcemii, pod wpływem parathormonu ulega uwolnieniu do krwi. Osteoblasty w obecności jonów Ca^{2+} przekształcają się w dojrzałe osteocyty, umiejscowione w jamach kostnych, otoczonych zmineralizowaną tkanką podporową. Wapnienie tkanki kostnej zapewnia jej wytrzymałość, twardość i utrzymanie prawidłowej struktury przestrzennej [13].

W celu uzupełnienia diety w wapń, zastosować można suplementację preparatami zawierającymi nieorganiczne lub organiczne związki zawierające jony wapnia. Suplementy diety wykazują bardzo zróżnicowaną skuteczność i przyswajalność, ze względu na zawartość jonów wapnia, ich formę chemiczną oraz substancje pomocnicze. Uznaje się, że nieorganiczne związki wapnia są słabiej wchłaniane i zatrzymywane w organizmie niż postaci organiczne. Popularną substancją stosowaną w celu uzupełnienia diety w wapń jest węglan wapnia, zwykle w postaci musujących tabletek. Substancja ta wykazuje właściwości zobojętniające kwaśne środowisko soku żołądkowego, ulega dysocjacji, co powoduje, że zachodzi niewielkie wchłanianie jonów wapnia do krwiobiegu. Wystąpić mogą ponadto działania uboczne: wzdęcia (ze względu na powstający w reakcji zobojętniania dwutlenek węgla) bóle brzucha, a w przypadku długotrwałego stosowania węglanu wapnia może wystąpić dyspepsja i zakażenie bakteryjne wskutek podwyższenia pH środowiska żołądkowego. Nieorganiczne związki jonów wapnia wykazują większą skuteczność w zmniejszaniu objawów refluksu i nadkwaśności żołądkowej, niż w uzupełnianiu niedoborów tego pierwiastka. Lepszą biodostępność jonów wapnia wykazują formy organiczne, takie jak sole kwasów glukonowego, cytrynowego

czy mlekowego. Proces ich wchłaniania z przewodu pokarmowego w mniejszym stopniu zależy od pH środowiska żołądka, niż w przypadku form nieorganicznych. Dzięki temu nie obserwuje się działań niepożądanych związanych z właściwościami zobojętniającymi sok żołądkowy, ponadto można je stosować u osób, które stosują środki alkalizujące w celu leczenia nadkwaśności, bez obserwowania negatywnych skutków synergizmu działania. Związki organiczne wapnia występują również w pożywieniu, dlatego organizm wykazuje w ich przypadku większą zdolność absorpcji i zatrzymywania jonów Ca^{2+} [12, 14].

Wchłanianie jonów wapnia przebiega na drodze transkomórkowego transportu aktywnego w jelitach, a w przypadku hipokalcemii, uruchamiane jest również wchłanianie pasywne. Proces transportu przezkomórkowego zachodzi tylko przy obecności endogennej aktywnej formy witaminy D – kalcytriolu, dlatego w profilaktyce osteoporozy należy zadbać o odpowiednie spożycie zarówno jonów wapnia, jak i witaminy D [12–14].

Witamina D_3

Witamina D, a dokładnie jej aktywna forma – 1,25-dihydroksywitamina D_3 ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), nazywana kalcytriolem, bierze czynny udział w procesie wchłaniania jonów wapnia w jelitach. Proces syntezy kalcytriolu zachodzi na drodze katabolizmu i jest on znacznie upośledzony u osób w starszym wieku. Witamina D ulega wchłonięciu i dystrybucji do krwi dzięki specyficznym transporterom białkowym (VDBP – Vitamin D-binding protein). Z krążeniem wrotnym witamina D trafia do wątroby, gdzie poddawana jest obróbce enzymatycznej i hydroksylacji do 25-hydroksywitaminy D_3 ($25(\text{OH})\text{D}_3$). Ta postać jest charakterystycznym markerem katabolizmu witaminy D, oznaczanym do określenia jej stężenia we krwi. $25(\text{OH})\text{D}_3$ ulega ponownie przyłączeniu do białka VDBP i jest transportowana do nerek, gdzie ulega filtracji. Dzięki zdolności łączenia się globuliny VDBP z powierzchnią podocytów, połączona z nią $25(\text{OH})\text{D}_3$ zostaje przetransportowana do wnętrza komórki i ulega w mitochondrium kolejnej modyfikacji. Powstaje z niej aktywna forma witaminy D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, która po przyłączeniu do specyficznego receptora VDR (Vitamin D Receptor) powoduje zmianę jego konformacji przestrzennej i dimeryzację z receptorem retinoidowym. Aktywny receptor VDR bierze udział w procesach transkrypcyjnych genów zależnych od kalcytriolu, wpływa na dojrzewanie i podział komórek. Indukuje ekspresję genów kalbindyny, białka odpowiedzialnego za przezkomórkowy transport jonów Ca^{2+} w jelitach [15–17]. Dzięki temu zachodzi proces aktywnego wchłaniania jonów wapnia, który znacznie przeważa

ilościowo nad transportem biernym, odpowiadającym głównie na zrównoważenie stanu hipokalcemii w organizmie. Jeżeli wzmożone wchłanianie jonów Ca^{2+} na drodze pasywnej i aktywnej nie jest wystarczające, aby wyrównać znaczny niedobór, następuje zwiększone wydalenie parathormonu (PTH) z przytarczyc. PTH zmniejsza wydalenie jonów wapnia z moczem, a zwiększa uwalnianie go z tkanek organizmu, głównie z tkanki kostnej. Następuje wtedy rozpuszczanie kości i osteomalacja, co skutkuje zwiększeniem porowatości oraz zaburzeniem mikrostruktury. Niedobór witaminy D oraz wapnia prowadzi zatem do aktywacji mechanizmów kompensujących organizmowi, które mogą być początkiem osteoporozy [16].

Witamina D_3 , czyli cholekalcyferol, powstaje w wyniku izomeryzacji 7-dehydrocholesterolu zachodzącej w keranocytach pod wpływem promieniowania ultrafioletowego (UV). W podeszłym wieku biosynteza cholekalcyferolu zachodzi z mniejszą wydajnością ze względu na ograniczoną ekspozycję na światło słoneczne, niedostateczną ilość 7-dehydrocholesterolu w skórze oraz upośledzone funkcjonowanie nerek i wątroby [17]. W okresach jesienno-zimowych, kiedy synteza witaminy D_3 w keranocytach jest znacznie mniej wydajna niż w porze letniej, zaleca się przyjmowanie suplementów diety, uzupełniających niedobory witaminy D. Witamina ta należy do grupy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, dlatego zaleca się przyjmowanie z posiłkiem preparatu zawierającego formę rozpuszczoną w oleju roślinnym, na przykład słonecznikowym, lnianym czy z krokosza barwierskiego. Dostępne są również preparaty zawierające witaminę D rozpuszczoną w oleju MTC, czyli kwasach tłuszczowych o średniej długości łańcucha węglowego (6–10 atomów węgla), pozyskiwanych z oleju kokosowego lub palmowego. Suplementacja witaminą D trwająca kilka miesięcy i dłużej, zwłaszcza dawką dzienną równą lub większą niż 1000 j.m., powinna być prowadzona pod nadzorem lekarskim ze względu na ryzyko wystąpienia hiperkalcemii. Należy wówczas kontrolować stężenie jonów wapnia i witaminy D we krwi [17, 18].

Witamina K_2

Witamina K_2 , czyli menachinon, przeciwdziała wapnieniu tkanek miękkich oraz naczyń krwionośnych, przez co przeciwdziała powstaniu blaszki miażdżycowej i indukuje mineralizację kości. Stanowi ponadto kofaktor w procesie syntezy osteokalcyny – niekolagenowego białka gromadzonego w macierzy pozakomórkowej osteoblastów, który w niejasny nadal sposób wpływa na tworzenie się kryształów hydroksyapatytu. Witamina K_2 nie tylko wykazuje właściwości

stymulujące mineralizację macierzy kostnej, ale zmniejsza też intensywność jej resorpcji, co zaobserwowano u szczurów po resekcji jajników. Wykazuje właściwości hamujące apoptozę osteoblastów przy jednoczesnej indukcji apoptozy osteoklastów. Witamina K_2 wpływa również na zwiększenie BMD i zapobiega złamaniom w przebiegu osteoporozy pierwotnej typu II. Uczestniczy w potranslacyjnej obróbce niektórych białek, w tym periostyny, indukującej mineralizację substancji pozakomórkowej kości [19, 20].

Witamina K_2 naturalnie występuje w produktach pochodzenia zwierzęcego – mięsie, mleku, jajach, masle, wątrobie, przetworach mlecznych. Suplementacja preparatami zawierającymi menachinon wskazana jest w celu profilaktyki pierwotnej i wtórnej osteoporozy, szczególnie osobom starszym i kobietom w wieku pomenopauzalnym [20].

Magnez

Uznaje się, że około 60% jonów magnezu obecnych w organizmie ludzkim, występuje w formie związanej w tkance kostnej, głównie na powierzchni hydroksyapatytu i stanowi rezerwuuar, który w stanie niedoboru jonów magnezu pozwala utrzymać ich homeostazę. Pozostała część jonów magnezu obecna jest w surowicy, a ich stężenie warunkowane jest procesem rozpuszczania kości, w przypadku hipomagnezмии lub jej obciążania w celu regulacji hipermagnezмии. Jony magnezu związane z kryształami hydroksyapatytu pełnią funkcje stabilizujące strukturę kości oraz regulacyjne dla komórek kościogubnych i kościotwórczych. Wchodzą w skład katalitycznie aktywnych enzymów biorących udział w wielu procesach wewnątrzkomórkowych, w tym syntezie adenylozotryfosforanu, podstawowego nośnika energii. Jony magnezu wykazują ponadto właściwości zwiększające mineralizację kości jonami wapnia, co przeciwdziała wapnieniu tkanek miękkich. Z tego względu, aby przeciwdziałać wystąpieniu osteoporozy, należy zadbać o prawidłowe spożycie zarówno jonów wapnia, jak i magnezu [21, 22].

Zbadano, że u szczurów z niedoborem jonów magnezu aktywność osteoblastyczna była mniejsza. Z opóźnieniem przebiegały procesy mineralizacji i formowania kryształów hydroksyapatytu w macierzy kostnej [21]. Niedobór jonów magnezu w surowicy powoduje bowiem wzmożoną osteomalację, stanowiącą źródło jonów magnezu wyrównujących lub łagodzących stan głębokiej hipomagnezмии w organizmie [22, 23].

Niedobór jonów magnezu indukuje procesy prozapalne oraz sprzyja wystąpieniu stresu oksydacyjnego. W tym stanie obserwuje się wzrost stężenia interleukin 1 i 6, kachektyny oraz wolnych

rodników, które nie tylko powodują stan zapalny, ale wykazują również właściwości stymulujące osteomalację i hamujące aktywność osteoblastów [21].

Spożywanie dań gotowych, przetworzonych oraz nieodróżniowana dieta powodować mogą subkliniczną hipomagnezemię w organizmie. Zaleca się, aby kobiety przyjmowały dziennie 310 mg jonów magnezu, a mężczyźni więcej: 400–420 mg [22]. Jako dobre źródła tego pierwiastka wymienia się produkty zbożowe, kasze, otręby, brązowy ryż, warzywa liściaste, rośliny strączkowe oraz banany. Aby wzbogacić dietę w jony magnezu, sięgnąć można po suplementy diety, które zawierają organiczne lub nieorganiczne związki magnezu [23]. Podobnie jak w przypadku preparatów zawierających jony Ca^{2+} , najlepszą przyswajalnością cechują się formy organiczne, takie jak cytrynian, asparaginian czy mleczan. W przeciwieństwie do postaci nieorganicznych, nie wykazują one właściwości zubożających kwas żołądkowy, ponadto nie obserwuje się dla nich „efektu z odbicia” – zwiększonej produkcji kwasu solnego [22, 23].

Nie należy stosować preparatów magnezu razem z preparatami wapnia. Jony Ca^{2+} zmniejszają bowiem absorpcję jonów magnezu w jelicie cienkim. Odstęp między stosowanymi preparatami powinien wynosić co najmniej 0,5 h. Podobną zasadę należy zachować w przypadku suplementacji witaminą D, która może zwiększać stężenie magnezu we krwi [21, 23].

Leczenie farmakologiczne

Najczęściej stosowanymi lekami w farmakoterapii osteoporozy są kwasy bisfosfonowe, obok których dodatkowo stosuje się suplementację wapniem i witaminą D₃, kontrolowaną regularnymi badaniami krwi [8].

Kwasy bisfosfonowe wykazują dobre właściwości chelatujące jony metali, zwłaszcza jony Ca^{2+} , dzięki czemu wykazują wysokie powinowactwo do powierzchni hydroksyapatytu. Wiążąc się z jonami wapnia na powierzchni kryształów, przeciwdziałają demineralizacji kości i wapnieniu tkanek miękkich. Hamują resorpcyjną aktywność osteoklastów opartą na wytwarzaniu enzymów hydrolitycznych i fagocytowaniu tkanki kostnej. Mechanizmy molekularne działania kwasów bisfosfonowych zależą od ich budowy, a konkretnie od długości łańcucha bocznego oraz obecności atomu azotu połączonego z komponentą bisfosfonową cząsteczki leku [24].

Kwasy aminobisfosfonowe, w porównaniu do kwasów nieposiadających w swojej budowie atomu azotu, wykazują silniejsze właściwości hamujące osteomalację, ponieważ już przy niskim stężeniu

mają zdolność trwałego łączenia się z jonami wapnia w związki kompleksowe. Mechanizm ich działania opiera się na inhibicji szlaku mewalonowego, zachodzącego wewnątrz komórek kościogubnych, poprzez zablokowanie enzymu syntetyzującego pirofosforan farnezyli. Szlak mewalonowy prowadzi do powstania pochodnych cholesterolu, pirofosforanu farnezyli oraz pirofosforanu geranylogeranyli, które następnie ulegają przyłączeniu do białek o charakterze guanozynotrifosfataz – Rho, Rac i Cdc42. Kwasy bisfosfonowe zapobiegają więc ich potranslacyjnej geranylogeranylizacji oraz farnezylizacji – procesom niezbędnym do aktywacji proliferacji kolejnych białek, odpowiedzialnych za formowanie cytoszkieletu osteoklastów. Zahamowanie przebiegu szlaku mewalonowego w osteoklastach powoduje ostatecznie aktywację szlaku aptototycznego, prowadzącego do śmierci komórki. Kwasy aminobisfosfonowe w ten sposób zmniejszają nadaktywność komórek kościogubnych w stosunku do osteoblastów, przez co zmniejszają utratę masy mineralnej macierzy kości [24, 25].

Kwasy bisfosfonowe niezawierające w swojej budowie atomu azotu wykazują inny molekularny mechanizm działania. Ponieważ ich struktura chemiczna jest bardzo podobna do pirofosforanów, po wnikięciu do komórki kościogubnej zużywane są jako substraty w reakcji przebiegającej analogicznie do syntezy adenozyntrifosforanu. Powstały związek nie ma jednak właściwości nośnika energetycznego i uniemożliwia przebieg metabolicznych procesów wewnątrz komórki, niezbędnych do jej aktywności, utrzymania prawidłowej struktury i produkcji enzymów hydrolitycznych. Bisfosfoniany niewłączone w szlak przemian wewnątrzkomórkowych kumulują się w strukturach osteoklastu, po czym ulegają rozpadowi z wytworzeniem toksycznego metylenu. Na drodze obu mechanizmów działania osteoklasty ulegają apoptozie [24, 25].

Bez względu na obecność lub brak atomu azotu w budowie kwasu bisfosfonowego, dodatkowym działaniem tych leków jest antagonizm wobec transportera jonów wodorowych, zależnego od energii pochodzącej z defosforylacji adenozyntrifosforanu w obrębie jamy resorpcyjnej. Dzięki temu następuje zmiana pH na wyższe, co powoduje ograniczenie postępu osteomalacji [25].

Kwasy bisfosfonowe stosowane są w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej, wieku starszego i posteroidej. Wykazują także właściwości niwelujące hiperkalcemię towarzyszącą nowotworom układu kostnego, takim jak szpiczak mnogi. Leki te, ze względu na właściwości antyresorpcyjne, podzielono na 3 grupy, z czego najczęściej w leczeniu osteoporozy stosuje się kwasy bisfosfonowe grupy 3 [26].

Cząsteczki kwasów bisfosfonowych wykazują właściwości hydrofilowe, co sprawia, że jedynie 1% podanej doustnie dawki ulega wchłonięciu i połączeniu z powierzchnią hydroksyapatytu. Pozostała część leku wydalana jest z moczem. Ponieważ bisfosfoniany łatwo tworzą związki kompleksowe w obecności jonów metali, nie należy spożywać jednocześnie produktów zawierających jony wapnia, magnezu czy glinu. Z tego względu zaleca się polykanie dawki bisfosfonianu na czczo. Nie należy zmieniać pozycji ciała przez 30 minut od przyjęcia tabletki, pacjent powinien pozostać w pozycji stojącej lub siedzącej, aby tabletki jak najkrócej i w jak najmniejszym stopniu miały bezpośredni kontakt ze ścianami przełyku. Bisfosfoniany wykazują bowiem działanie drażniące na błony śluzowe przewodu pokarmowego i mogą powodować zmiany wrzodowe wskutek długotrwałego stosowania. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi kwasów bisfosfonowych są biegunki, bóle w obrębie narządów jamy brzusznej, refluks, niestrawność, smoliste stolce. Podczas doustnego stosowania bisfosfonianu, należy unikać przyjmowania leków z grupy NLPZ (Niesteroidowych Leków Przeciwzapalnych), ze względu na nakładanie się działania wrzodotwórczego obu leków. Skutki farmakoterapii osteoporozy widoczne są po kilku latach stosowania [27, 28].

Inną drogą podania kwasów bisfosfonowych jest podanie dożylnie. Ibandronian podaje się raz na 3 miesiące, a zoledronian raz w roku [2]. Lek po podaniu dożylnym wykazuje 100% biodostępność, a jego parametry kinetyczne są łatwiejsze do przewidzenia i oceny. Kolejną, ważną korzyścią dla pacjenta jest brak działania ulcerogennego i drażniącego na przewód pokarmowy. Podanie dożylnie jest jednak nadal rzadziej stosowaną drogą leczenia osteoporotycznego ze względu na konieczność podania przez wykwalifikowany personel, z użyciem jałowego sprzętu. Mogą też wystąpić działania niepożądane, takie jak reakcja nadwrażliwości czy zapalenie miejscowe żył [27, 29].

Osteoporozę można leczyć za pomocą denosumabu – ludzkiego przeciwciała, łączącego i hamującego czynnik RANKL (aktywujący proces tworzenia dojrzałych osteoklastów), który w postaci wolnej aktywuje receptory RANK obecne na powierzchni osteoklastów. Dzięki zahamowaniu połączenia się RANKL z receptorem, denosumab zmniejsza aktywność komórek kościogubnych i spowalnia proces osteomalacji. Może być stosowany u chorych z niedoczynnością nerek oraz z obecnymi lub przebytymi wrzodami przewodu pokarmowego. Lek podawany jest dwa razy w roku, podskórnie [2, 29].

Teryparatyd, czyli ludzki (1–34) parathormon otrzymywany za pomocą metod bioinżynieryjnych,

Tabela 1. Podział kwasów bisfosfonowych ze względu na potencjał antyresorpcyjny, na podstawie [26].

Table 1. The classification of bisphosphonic acids including their anti-resorption potential, based on [26]

Generacja leku	Nazwa leku	Potencjał antyresorpcyjny
I	etidronian	1
	kłodronian	10
II	tiludronian	10
	pamidronian	100
	alendronian	100–1000
III	rizendronian	1000–10000
	ibrandronian	1000–10000
	zoledronian	>10000

jest obecnie najskuteczniejszym lekiem w farmakoterapii osteoporozy w zaawansowanym stadium chorobowym. Podaje się go codziennie, nie dłużej niż 2 lata, w postaci wstrzyknięć podskórnych. Po tym czasie należy rozpocząć leczenie lekami antyresorpcyjnymi, najczęściej bisfosfonianami, aby utrzymać właściwą gęstość mineralną kości. Teryparatyd zwiększa wchłanianie wapnia w jelitach, zmniejsza jego wydalanie z moczem, a także korzystnie wpływa na syntezę kalcytriolu w nerkach [2, 30].

W leczeniu zaawansowanego stadium osteoporozy pomenopauzalnej i wieku starszego stosuje się renalinian strontu w postaci granulatu do sporządzenia zawiesiny podawanej doustnie. Wykazuje właściwości hamujące rozpuszczanie kości, ale działa również stymulująco na komórki kościotwórcze, zwiększając twardość i masę mineralną macierzy kostnej. W celu zapewnienia optymalnego wchłaniania, zaleca się przyjmowanie leku przed snem i minimum 2 godziny po posiłku. Renalinian strontu jest coraz rzadziej stosowanym lekiem, ze względu na niekorzystny wpływ na układ krążenia – nie powinno się go stosować u osób z nadciśnieniem lub chorobą zakrzepowo-zatorową. Nie jest to zatem lek odpowiedni dla większości osób w wieku starszym [2, 31].

Kolejnym lekiem stosowanym wspólnie w leczeniu osteoporozy jest raloksifen, w postaci chlorowodoru. Ponieważ jest on selektywnym agonistą receptorów estrogenowych, wykazuje skuteczność jedynie w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej, kiedy w organizmie występuje niedobór estrogenu. Dodatkowo wykazuje korzystny wpływ na profil lipidowy krwi – obniża poziom cholesterolu całkowitego i frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL). Wykazuje właściwości antyresorpcyjne, zwiększa ponadto masę mineralną kości. Stosowanie raloksifenu jest ograniczone u osób z zaburzeniami krzepialności krwi lub chorobą wieńcową [2, 32].

Podsumowanie

Osteoporoza jest chorobą cywilizacyjną dotykającą głównie osoby po 50. roku życia. Ponieważ główne objawy tej choroby, jakimi są złamania kości, mają charakter nieodwracalny, niezwykle ważne jest stosowanie profilaktyki pierwotnej i wtórnej, w celu nie dopuszczenia do tych przykrych zdarzeń. Aby ograniczyć rozwój stanu chorobowego oraz przeciwdziałać jego konsekwencjom, takim jak niepełnosprawność i przewlekły ból, konieczne jest zapewnienie odpowiedniej diety oraz stosowanie leków. Należy przy tym pamiętać, że farmakoterapia osteoporozy powinna być dostosowana do potrzeb oraz stanu pacjenta w taki sposób, aby stosunek korzyści do ryzyka był jak najlepszy. Ważna jest tutaj ścisła współpraca między pacjentem oraz lekarzem, stosowanie się pacjenta do zaleceń oraz świadomość celu terapeutycznego i możliwych działań niepożądanych. Aby zapobiec początkom rozwoju osteoporozy, niezbędne jest szerzenie w społeczeństwie świadomości o jej przyczynach, przebiegu i profilaktyce.

Piśmiennictwo

- Akkawi I, Zmerly H. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints*. 2018; 6(2): 122–127. doi:10.1055/s-0038-1660790.
- Europejska Fundacja Osteoporozy i Chorób Mięśniowo-Szkieletowych, Polskie Towarzystwo Ortopedyczne i Traumatologiczne. Osteoporoza – Cicha Epidemia w Polsce Raport 2015. (online) 2015. Dostępny w internecie: http://www.osteoporoza.pl/attachments/1907_Raport_System_OP_Minist-7_2015.02.10.pdf. Dostęp 25.06.2020.
- Janiszewska M, Kulik T, Dziedzic M, Żolnierczuk-Kieliszek D, Barańska A. Osteoporoza jako problem społeczny – patogeneza, objawy i czynniki ryzyka osteoporozy pomenopauzalnej. *Probl Hig Epidemiol* 2016; 96(1): 106–114.
- Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am J Pathol*. 2007; 170(2): 427–435. doi:10.2353/ajpath.2007.060834.
- Chen X, Wang Z, Duan N, Zhu G, Schwarz EM, Xie C. Osteoblast-osteoclast interactions. *Connect Tissue Res*. 2018; 59(2): 99–107. doi:10.1080/03008207.2017.1290085.
- Kling JM, Clarke BL, Sandhu NP. Osteoporosis prevention, screening, and treatment: a review. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014; 23(7): 563–572. doi:10.1089/jwh.2013.461.
- Sözen T, Özişik L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017; 4(1): 46–56. doi:10.5152/eurjrheum.2016.048.
- Tu KN, Lie JD, Wan CKV, et al. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. *PT*. 2018; 43(2): 92–104.
- Bansal N, Katz R, de Boer IH, et al. Influence of estrogen therapy on calcium, phosphorus, and other regulatory hormones in postmenopausal women: the MESA study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(12): 4890–4898. doi:10.1210/jc.2013-2286.
- Pai MV. Osteoporosis Prevention and Management. *J Obstet Gynaecol India*. 2017; 67(4): 237–242. doi:10.1007/s13224-017-0994-3.
- Pouresmaeili F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, Goh YM. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Ther Clin Risk Manag*. 2018; 14: 2029–2049. doi:10.2147/TCRM.S138000.
- Cormick G, Belizán JM. Calcium Intake and Health. *Nutrients*. 2019; 11(7): 1606–1622. doi:10.3390/nu11071606.
- Vannucci L, Fossi C, Quattrini S, et al. Calcium Intake in Bone Health: A Focus on Calcium-Rich Mineral Waters. *Nutrients*. 2018; 10(12): 1930–1942. doi:10.3390/nu10121930.
- Harvey NC, Biver E, Kaufman JM, et al. The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing: An expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF). *Osteoporos Int*. 2017; 28(2): 447–462. doi:10.1007/s00198-016-3773-6.
- Stompór T, Ciechanowski K, Durlik M, Małyszko J, Nowicki M, Rutkowski P, Więcek A, Rutkowski B. Agoniści receptora dla witaminy D – mechanizmy selektywności działania. *Forum Nefrologiczne* 2012; 5(1): 89–97.
- Veldurthy V, Wei R, Oz L, Dhawan P, Jeon YH, Christakos S. Vitamin D, calcium homeostasis and aging. *Bone Res*. 2016; 4: 16041–16048. doi:10.1038/boneres.2016.41.
- Pilz S, Zittermann A, Trummer C, et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect*. 2019; 8(2): R27–R43. doi:10.1530/EC-18-0432.
- Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*. 2018; 10(11): 1656–1670. doi:10.3390/nu10111656.
- Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Effects of vitamin K2 on osteoporosis. *Curr Pharm Des*. 2004; 10(21): 2557–2576. doi:10.2174/1381612043383782.
- Maresz K. Proper Calcium Use: Vitamin K2 as a Promoter of Bone and Cardiovascular Health. *Integr Med (Encinitas)*. 2015; 14(1): 34–39.
- Castiglioni S, Cazzaniga A, Albisetti W, Maier JA. Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions. *Nutrients*. 2013; 5(8): 3022–3033. doi:10.3390/nu5083022.
- Schwalfenberg GK, Genuis SJ. The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare. *Scientifica (Cairo)*. 2017; 4179326. doi:10.1155/2017/4179326.
- Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J*. 2012; 5(Suppl 1): i3–i14. doi:10.1093/ndtplus/sfr163.
- Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(9): 1032–1045. doi:10.4065/83.9.1032.
- Mytnik E, Kuryszko J, Chmielewska E, Kafarski R. Molekularny mechanizm działania bisfosfonianów i ich zastosowanie w praktyce klinicznej. *Medycyna Wet*. 2010; 66(5): 307–310.
- Stuss M, Sewerynek E. Bisfosfoniany – leki antyresorpcyjne o działaniu przeciwbólowym. *Przegląd menopauzalny*. 2007; 6(5): 276–282.
- Kennel KA, Drake MT. Adverse effects of bisphosphonates: implications for osteoporosis management. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84(7): 632–638. doi:10.1016/S0025-6196(11)60752-0.
- Drosik K, Krzakowski M, Jarosz J, Kraj M, Krzemieniecki K, Pieńkowski T, Utracka-Hutka B, Jassem J, Szczylik C, Wojtukiewicz M, Ziobro M. Bisfosfoniany w zapobieganiu i kontroli zdarzeń kosztownych u chorych z przerzutami nowotworów złośliwych do kości. *Onkol. w Prakt. Klin*. 2006; 2(4): 152–164.
- Zaheer S, LeBoff M, Lewiecki EM. Denosumab for the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015; 11(3): 461–470. doi:10.1517/17425255.2015.1000860.
- Ponnappakkam T, Katikaneni R, Sakon J, Stratford R, Gensure RC. Treating osteoporosis by targeting parathyroid hormone to bone. *Drug Discov Today*. 2014; 19(3): 204–208. doi:10.1016/j.drudis.2013.07.015.
- Cianferotti L, D'Asta F, Brandi ML. A review on strontium ranelate long-term antifracture efficacy in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013; 5(3): 127–139. doi:10.1177/1759720X13483187.
- Gizzo S, Saccardi C, Patrelli TS, et al. Update on raloxifene: mechanism of action, clinical efficacy, adverse effects, and contraindications. *Obstet Gynecol Surv*. 2013; 68(6): 467–481. doi:10.1097/OGX.0b013e31828baef9