

## **OSTEOPOROZA**

Dr. Simona Caraiola, medic primar Reumatologie, medic specialist Medicină Internă Secția de Medicină Internă III a Spitalului Clinic Colentina, Șef de lucrări UMF "Carol Davila", Doctor în Medicină

Definiție. Etiopatogenie. Aspecte clinice. Diagnostic. Particularități ale osteoporozei. Evaluarea riscului de fractură. Tratament. Monitorizarea răspunsului la tratament.

### **DEFINIȚIE**

Osteoporoza este o boală a scheletului caracterizată prin scăderea rezistenței osoase, care determină risc crescut de fractură. Deși termenul pare a se suprapune peste termenul de densitate minerală osoasă scăzută, pot fi mai multe cauze de rezistență osoasă scăzută, cum ar fi: anomalii ale microarhitecturii osoase, modificări ale geometriei osoase (dimensiuni și formă) sau alterarea remodelării osoase (osteofomare/osteoresorbție).

### **ETIOPATOGENIE**

În mod fiziologic, capitalul osos maximal se atinge după vârsta de 20 de ani; acest proces depinde de factori genetici, hormonal și de mediu. Dintre factorii de mediu implicați în achiziția anormală a capitalului osos reținem: malnutriția, prezența unor boli musculare, creșterea deficitară, maturizarea întârziată, activitatea fizică scăzută, bolile inflamatorii cronice și diversele terapii (de exemplu glucocorticoizii).

Osul este un organ viu, cu un metabolism activ desfășurat pe tot parcursul vieții; procesul prin care se încearcă menținerea unui echilibru continuu între osteofomare și osteroresorbție este denumit remodelare osoasă. În paralel cu procesul de îmbătrânire a organismului, se produce un dezechilibru între osteofomare și osteoresorbție, în favoarea netă a resorbției; un rol important în acest dezechilibru revine hormonilor sexuali-estrogenii și testosteronul. Nivelele serice ale hormonilor sexuali scad în timp, ceea ce determină diminuarea numărului de osteoblaste și creșterea activității osteoclastelor, având ca rezultat o densitate minerală osoasă mai mică. Persoanele de sex feminin sunt mai afectate de osteoporoză, pe de o parte datorită unui capital osos maximal mai mic și, pe de altă parte, datorită unei scăderi brutale a nivelului seric de estrogeni imediat după instalarea menopauzei.

În apariția osteoporozei sunt implicate multiple mecanisme, care pot coexista și se pot potența reciproc. Astfel un capital osos scăzut poate conduce la instalarea unei osteoporoze precoce, dar un rol important revine vârstei, care este caracterizată de un profil hormonal sexual deficitar, de activitate fizică redusă și, nu în ultimul rând, de risc crescut de cădere cu fractură consecutivă.

Alături de un eventual capital osos maximal mai mic și de o eventuală remodelare osoasă crescută, în etiologia osteoporozei pot fi implicați consumul excesiv de alcool, fumatul, indicele de masă corporală scăzut, deficitul de calciu și vitamină D și sedentarismul. O serie de patologii pot reprezenta cauze de osteoporoză secundară: boli endocrine (hipogonadism, hipertiroidism, hiperparatiroidism, hipercorticism, deficit de estrogeni, deficit de hormon de creștere, diabet zaharat), boli gastrointestinale (sindroame de malabsorbție, ciroză, boli inflamatorii intestinale, gastrectomii), boli hematologice (mielom multiplu, leucemii, limfoame, anemii hemolitice cronice), medicamente (heparină, glucocorticoizi, anticonvulsivante, chimioterapie, ciclosporină), alte boli (anorexia nervoasă, hipercalciurie, poliartrită reumatoidă, sindrom Ehlers-Danlos, osteogeneza imperfecta, sindrom Marfan).

## ASPECTE CLINICE

Osteoporoza nu are manifestări clinice specifice-fie este diagnosticată în momentul apariției fracturii de fragilitate, fie este diagnosticată întâmplător cu ocazia efectuării unei radiografii. Astfel, o radiografie toracică sau de coloană vertebrală poate revela existența unor tasări vertebrale. Fracturile de fragilitate sunt considerate fracturile care apar spontan sau după traumatism prin cădere de la nivel, având ca sedii preferențiale coloana vertebrală, șoldul, radiusul, humerusul, coastele și pelvisul. Fracturile apărute la nivelul cutiei craniene, coloanei cervicale, gleznei, mâinii și piciorului nu sunt de obicei încadrabile ca fracturi de fragilitate. De asemenea, este posibil ca diagnosticul de osteoporoză să fie sugerat de reducerea în înălțime a unei persoane vârstnice, ca urmare a tasărilor vertebrale. Pacienții cu osteoporoză secundară pot avea manifestări clinice ale bolii de fond.

## DIAGNOSTIC

Diagnosticul de osteoporoză poate fi susținut clinic-prin apariția unei fracturi de fragilitate cu sau fără măsurarea densității minerale osoase sau paraclinic-prin demonstrarea unei densități minerale osoase scăzute în absența unei fracturi.

În absența unei fracturi de fragilitate, un rol esențial în diagnosticul de osteoporoză revine măsurătorii densității minerale osoase prin DXA (absorbțiometrie prin difracție cu raze X) la nivelul șoldului, al coloanei lombare și al radiusului; prin această metodă se calculează 2 scoruri- scorul T și scorul Z, care contribuie la diagnosticul de osteoporoză la diverse categorii populaționale.

Astfel, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește osteoporoza la **femeia în perioada postmenopauză** ca densitate minerală osoasă mai mică cu cel puțin 2 deviații standard comparativ cu femeia la vârsta de adult tânăr = **scor  $T \leq -2.5$  cu sau fără fractură de fragilitate.**

Societatea Internațională pentru Densitometrie Clinică (ISCD) definește osteoporoza la **femeia în perioada premenopauză** ca densitatea minerală osoasă scăzută, dar estimată ca **scor  $Z \leq -2.0$**  (comparatorul este femeia de aceeași vârstă), **cu factori de risc pentru fractură sau cu osteoporoză secundară asociată** (ex: hipercorticism, hiperparatiroidism, hipogonadism).

Conform OMS, diagnosticul de osteoporoză la **bărbatul cu vârstă mai mare de 50 de ani** se bazează, ca și la femeia în perioada postmenopauză, pe **scorul  $T \leq -2.5$**  (comparatorul este bărbatul la vârsta de adult tânăr) **cu sau fără fractură de fragilitate.**

ISCD recomandă ca diagnosticul de osteoporoză la **bărbatul cu vârstă mai mică de 50 de ani** să se sprijine pe **scorul  $Z \leq -2.0$**  (comparatorul este bărbatul de aceeași vârstă), **cu istoric de fractură de fragilitate și, eventual, cu factori de risc pentru fractură sau cu osteoporoză secundară asociată** (ex: hipercorticism, hiperparatiroidism, hipogonadism).

Osteoporoza reprezintă actual o importantă problemă de sănătate la nivel mondial, deoarece consecințele acesteia-fracturile de fragilitate-cresc morbi-mortalitatea, mai ales la vârsta a treia. Cunoscută în principal ca o patologie a femeii postmenopauzale, osteoporoza poate afecta și femeile aflate în perioada premenopauză, dar și bărbații.

## **PARTICULARITĂȚI ALE OSTEOPOROZEI LA BĂRBAT**

### *EPIDEMIOLOGIE*

Deși osteoporoza este mai puțin frecventă la sexul masculin comparativ cu cel feminin, mortalitatea după fracturi de fragilitate la bărbați este mai mare; mai mult, după o astfel de fractură, pacienții de sex masculin nu primesc ulterior terapie antiosteoporotică în aceeași proporție ca cei de sex feminin, ceea ce crește mult riscul pentru o viitoare fractură.

Incidența fracturilor de fragilitate crește cu vârsta, iar prevalența fracturilor de fragilitate este de aproximativ 5% atât la nivel vertebral, cât și la nivelul șoldului.

### *ETIOPATOGENIE*

La pubertate, sub influența hormonilor sexuali, se formează capitalul osos maximal; astfel densitatea minerală osoasă maximă la nivel vertebral se atinge la bărbat la vârsta de 20 de ani, iar cea de la nivelul șoldului și radiusului câțiva ani mai târziu. Pubertatea întârziată, ca și nivelul mai scăzut de hormoni sexuali au ca și consecințe un capital osos mai mic, putând determina osteoporoză precoce.

Bărbații pierd treptat în cursul vieții aproximativ 1/3 din osul trabecular și aproximativ 1/5 din osul cortical, într-un proces natural de remodelare osoasă, care începe imediat după achiziția maximală a masei osoase.

Hormonii sexuali-atât estrogenii, cât și testosteronul-sunt implicați în formarea capitalului osos și în procesul de remodelare osoasă. Un nivel crescut de estrogeni se corelează cu o densitate osoasă mai mare pe tot parcursul vieții, iar un nivel scăzut de testosteron poate determina resorbție osoasă crescută și diminuarea osteoformării.

### *DIAGNOSTIC*

Conform OMS, diagnosticul de osteoporoză la **bărbatul cu vârstă mai mare de 50 de ani** se bazează, ca și la femeia în perioada postmenopauză, pe **scorul  $T \leq -2.5$**  (comparatorul este bărbatul la vârsta de adult tânăr) **cu sau fără fractură de fragilitate**.

ISCD recomandă ca diagnosticul de osteoporoză la **bărbatul cu vârstă mai mică de 50 de ani** să se sprijine pe **scorul  $Z \leq -2.0$**  (comparatorul este bărbatul de aceeași vârstă), **cu istoric de fractură de fragilitate și, eventual, cu factori de risc pentru fractură sau cu osteoporoză secundară asociată** (ex: hipercorticism, hiperparatiroidism, hipogonadism).

### *EVALUAREA PACIENTULUI CU OSTEOPOROZĂ*

1. Anamneză și examen clinic complet (inclusiv greutate și înălțime) pentru a se detecta existența unor cauze de osteoporoză secundară, precum și prezența factorilor de risc pentru osteoporoză
2. Evaluare paraclinică inițială: bilanț biologic uzual care să cuprindă obligatoriu hemogramă, creatinină, vitamina D serică, calcemie, calciurie/24 ore, fosfataza alcalină, testosteron seric, transaminaze
3. În cazuri speciale: PTH seric, estradiol seric, teste serice pentru boală celiacă, electroforeza proteinelor serice și urinare, markeri ai osteoformării/osteoresorbției, cortizol urinar pe 24 ore, triptază serică, biopsie de creastă iliacă.

## *INDICAȚII DE SCREENING DXA*

- 1) **NU SE EFECTUEAZĂ DE RUTINĂ**
- 2) Pacienți cu manifestări de densitate minerală osoasă: osteopenie descoperită radiologic, istoric de fracturi după traumatism minor, reducere a înălțimii cu peste 4 cm
- 3) Pacienți care au factori de risc pentru fractură: terapie cortizonică pe termen lung, terapie de privare androgenică pentru cancer de prostată, hipogonadism, hiperparatiroidism primar, boli intestinale.

## **PARTICULARITĂȚI ALE OSTEOPOROZEI LA FEMEIA ÎN PERIOADA PREMENOPAUZĂ**

### *EPIDEMIOLOGIE*

Osteoporoza este mai puțin frecventă la femeia în perioada premenopauză comparativ cu perioada postmenopauză. Studiile au arătat ca nu există o relație directă între densitatea minerală osoasă redusă și riscul de fractură, așa cum se descrie în perioada postmenopauzală; se pare că prezența unei fracturi de fragilitate în perioada de premenopauză crește riscul de fractură ulterioară cu 35%.

### *ETIOPATOGENIE*

În etiologia osteoporozei premenopauză pot fi implicați aceiași factori de risc descriși anterior, aceleași cauze secundare de osteoporoză și un eventual capital osos maximal redus.

De menționat ar fi osteoporoza asociată sarcinii și lactației normale, care ar putea reprezenta o problemă specială. Schimbările hormonale fiziologice din timpul sarcinii și al lactației determină scăderea densității minerale osoase, dar aceasta este rar asociată cu apariția fracturilor de fragilitate; densitatea minerală osoasă revine lent la normal, uneori chiar după 18 luni.

### *DIAGNOSTIC*

Societatea Internațională pentru Densitometrie Clinică (ISCD) definește osteoporoza la **femeia în perioada premenopauză** ca densitatea minerală osoasă scăzută, dar estimată ca **scor  $Z \leq -2.0$**  (comparatorul este femeia de aceeași vârstă), **cu factori de risc pentru fractură sau cu osteoporoză secundară asociată** (ex: hipercorticism, hiperparatiroidism, hipogonadism).

### *EVALUAREA PACIENTEI CU OSTEOPOROZĂ*

1. Anamneza și examen clinic complet (inclusiv greutate și înălțime) pentru a se detecta existența unor cauze de osteoporoză secundară, precum și prezența factorilor de risc pentru osteoporoză

2. Evaluare paraclinică inițială: bilanț biologic uzual care să cuprindă obligatoriu hemogramă, creatinină, vitamina D serică, calcemie, fosfat seric, calciurie/24 ore, fosfataza alcalină, TSH, transaminaze
3. În cazuri speciale: PTH seric, teste serice pentru boală celiacă, markeri ai osteoformării/osteoresorbției, cortizol urinar pe 24 ore, biopsie de creastă iliacă.

#### *INDICAȚII SCREENING DXA*

- 1) **NU SE EFECTUEAZĂ DE RUTINĂ**
- 2) Paciente care au istoric de fractură de fragilitate
- 3) Paciente care au cauze de osteoporoză secundară

### **PARTICULARITĂȚI ALE OSTEOPOROZEI LA FEMEIA ÎN PERIOADA POSTMENOPAUZĂ**

#### *EPIDEMIOLOGIE*

Date din literatura de specialitate arată că cea mai frecventă fractură de fragilitate la femeia în perioada postmenopauză apare la nivel vertebral, 66% dintre fracturi fiind complet asimptomatice (descoperite întâmplător radiologic sau prin evidențierea unei scăderi în înălțime la examenul clinic). Fracturile de la nivelul radiusului apar imediat după instalarea menopauzei, dar incidența fracturii de șold crește în paralel cu vârsta. Prevalența fracturilor este de aproximativ 15% atât la nivel vertebral, cât și la nivelul șoldului.

#### *DIAGNOSTIC*

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește osteoporoza la **femeia în perioada postmenopauză** ca densitate minerală osoasă mai mică cu cel puțin 2 deviații standard comparativ cu femeia la vârsta de adult tânăr = **scor  $T \leq -2.5$  cu sau fără fractură de fragilitate.**

#### *EVALUAREA PACIENTEI CU OSTEOPOROZĂ*

1. Anamneza și examen clinic complet (inclusiv greutate și înălțime) pentru a se detecta existența unor cauze de osteoporoză secundară, precum și prezența factorilor de risc pentru osteoporoză
2. Evaluare paraclinică inițială: bilanț biologic uzual care să cuprindă obligatoriu hemogramă, creatinină, proteine totale, albumine, electroliți, calcemie, fosfat seric, fosfataza alcalină, transaminaze; în plus, dacă diagnosticul de osteoporoză a fost susținut doar prin evidențierea unei fracturi de fragilitate se va efectua evaluare DXA (pentru a se stabili densitatea minerală osoasă inițială și pentru a monitoriza ulterior răspunsul la tratament)
3. În cazuri speciale: calc iurie/24 ore, PTH seric, FSH, LH, estradiol, prolactină, TSH, vitamina D serică, VSH, electroforeza proteinelor serice și urinare, teste serice pentru boală celiacă, markeri ai osteoformării/osteoresorbției, cortizol urinar pe 24 ore, FR, feritinemie, sideremie, CTLF, triptaza serică, histamină serică, homocisteină.

## EVALUAREA RISCULUI DE FRACTURĂ

Evaluarea în practică a riscului de fractură se face prin calculul riscului de fractură utilizând algoritmul FRAX. Acest algoritm estimează probabilitatea de fractură de șold la 10 ani, dar și probabilitatea de fractură osteoporotică majoră (fracturi vertebrale clinice, antebrăț, șold, humerus) la 10 ani. Există însă și anumite limitări ale acestui algoritm, cea mai importantă limitare fiind aplicarea FRAX-ului doar la persoane între 40 și 90 de ani, ceea ce exclude pacientele cu osteoporoză premenopauză. FRAX se calculează utilizând site-ul care este adaptat pentru fiecare țară, inclusiv pentru România. În componența FRAX intră vârsta, sexul, greutatea, înălțimea, existența unei fracturi în antecedente, existența unei fracturi de șold la unul dintre părinți, tratamentul cu glucocorticoizi, fumatul, consumul de alcool, existența unei cauze de osteoporoză secundară, diagnosticul de poliartrită reumatoidă, și, dacă este posibil, densitatea minerală osoasă măsurată prin DXA la nivelul șoldului.

## TRATAMENT

Tratamentul în osteoporoză constă în mijloace farmacologice și nonfarmacologice; dacă se identifică orice etiologie secundară a osteoporozei, se tratează corespunzător patologia respectivă.

### 1. TRATAMENT NONFARMACOLOGIC

- a) Aport adecvat de calciu și de vitamina D (necesarul în perioada postmenopauză este de 1200 mg/zi calciu, respectiv 800 UI/zi vitamina D3; necesarul în perioada premenopauză este de 1000 mg/zi calciu, respectiv 600 UI/zi vitamina D3; aceste doze pot proveni din alimentație sau pot fi suplimentate oral )
- b) Exercițiu fizic (este suficient să se facă plimbări de 30 de minute de 3 ori pe săptămână)
- c) Sistarea fumatului și limitarea consumului de alcool, precum și limitarea, dacă este posibil, a utilizării medicației cunoscute a și factorilor de risc pentru osteoporoză

### 2. TRATAMENT FARMACOLOGIC

#### INDICAȚIILE TERAPIEI FARMACOLOGICE

Femeia postmenopauză și bărbatul de peste 50 de ani DACĂ AU:

- a) Istoric de fractură vertebrală sau de șold
- b) Scor  $T \leq -2.5$  la nivel vertebral sau șold, după evaluarea corectă și excluderea cauzelor de osteoporoză secundară
- c) Scor T între -1 și -2.5 la nivel vertebral sau șold și o probabilitate de fractură de șold la 10 ani peste 3% sau o probabilitate de fractură majoră osteoporotică la 10 ani peste 20% .

Terapia farmacologică este indicată la femeia în perioada premenopauză dacă densitatea minerală osoasă scăzută estimată prin DXA este asociată cu o fractură sau cu o cauză secundară de osteoporoză identificată sau cu pierdere osoasă accelerată demonstrată.

## TERAPII

Terapia farmacologică în osteoporoză se inițiază de către medicul specialist în funcție de tipul de osteoporoză, de severitatea acesteia și, nu în ultimul rând, de patologia asociată a pacientului. În continuare vom prezenta sumar principalele clase de medicamente antiosteoporotice utilizate actual.

- a) BISFOSFONAȚII (agenți antiresorbțivi)
  - i. PRIMA LINIE DE TRATAMENT
  - ii. se preferă terapia orală
  - iii. se începe cu alendronat sau risedronat
  - iv. dacă terapia orală nu este tolerată sau dacă există contraindicații pentru bisfosfonat oral, se administrează acid zoledronic intravenos
- b) TERIPARATID (PTH recombinat=agent osteoformator)
  - i. pacienți alergici sau care nu tolerează bisfosfonații
  - ii. pacienți care fac fracturi sub bisfosfonați
- c) DENOSUMAB (anticorp monoclonal inhibitor al RANK ligand=agent antiresorbțiv)
  - i. pacienți cu osteoporoză cu funcție renală alterată
  - ii. pacienți care nu tolerează alte medicații antiosteoporotice sau la care s-a dovedit ineficiența altor medicații antiosteoporotice
- d) MODULATORI SELECTIVI AI RECEPTORILOR PENTRU ESTROGENI (SERM)-RALOXIFEN
  - i. paciente cu osteoporoză postmenopauză cu cancer mamar asociat sau cu risc crescut de cancer mamar

## TERAPIA FARMACOLOGICĂ A OSTEOPOROZEI POSTMENOPAUZĂ

Terapia farmacologică a osteoporozii postmenopauză constă în cele 4 clase de medicamente de mai sus, niciodată în terapie combinată. Tratamentul este ales în funcție de patologia asociată, dar se preferă să se înceapă cu bisfosfonat, dacă nu există contraindicații. Ulterior medicația se schimbă în funcție de răspuns și de tolerabilitate.

## TERAPIA FARMACOLOGICĂ A OSTEOPOROZEI LA BĂRBAT

Tratamentul farmacologic este asemănător cu cel al osteoporozii la femeia postmenopauză, evident fără modulatori selectivi ai receptorilor pentru estrogeni.

## TERAPIA FARMACOLOGICĂ A OSTEOPOROZEI PREMENOPAUZĂ

- a) contraceptive orale sau terapie de substituție hormonală la femeia cu amenoree la care se inițiază glucocorticoizi
- b) bisfosfonați la femeia fără amenoree care face fractură sau are pierdere osoasă accelerată sub corticoterapie (Prednison 7.5 mg/zi cel puțin 3 luni)

i. la pacienta de mai sus teriparatidul poate fi o alternativă

c) bisfosfonați la femeia cu menopauză precoce indusă de chimioterapie și scor T <-2.5 cu sau fără fractură

#### MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

Monitorizarea răspunsului la tratament se face prin efectuarea DXA la nivelul coloanei vertebrale și la nivelul șoldului la fiecare 2 ani după inițierea terapiei; după stabilizarea densității minerale osoase, DXA se poate efectua mai rar. Acest protocol este recomandat la pacienții cu osteoporoză postmenopauză și la bărbații de peste 50 de ani cu osteoporoză și tratament adecvat. Pentru osteoporoză premenopauză nu există recomandări ferme. Evident că medicația este considerată inefficientă dacă apare o fractură de fragilitate în timpul tratamentului.

#### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. UpToDate., Basow, DS (Ed), Waltham, MA, 2015 ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com))
2. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014 Oct;25(10):2359-81. Epub 2014 Aug 15
3. <http://www.shef.ac.uk/NOGG/index.html>