

Osteoporoza, osteomalacja, pierwotna nadczynność przytarczyc? Różnicowanie niskiej masy kostnej

Osteoporosis, Osteomalacia, Primary Hyperparathyroidism? Differential diagnosis of low bone mass

Waldemar Misiorowski

Klinika Endokrynologii CMPK, Warszawa

Streszczenie

Rozwój nowoczesnych metod densytometrycznych, a zwłaszcza absorpcjometrii promieniowania X (DEXA) umożliwia precyzyjną ocenę ilościową masy kostnej. Należy jednak pamiętać, że metody ilościowo określające zawartość minerału kostnego, które umożliwiają ocenę zagrożenia złamaniami, a w konsekwencji podejmowanie decyzji terapeutycznych, nie określają jednak przyczyny niskiej masy kostnej. W różnicowaniu przyczyn zaniku kostnego pomocne może być szczegółowe zebranie wywiadów. Identyfikacja czynników ryzyka osteoporozy, obecność pozakostnych manifestacji pierwotnej nadczynności przytarczyc (a zwłaszcza kamicy nerkowej), niewłaściwy sposób odżywiania się, czy objawy patologii przewodu pokarmowego mogą od początku ukierunkować dalsze postępowanie diagnostyczne. Stwierdzenie wysokiego (> 10.5 mg%) stężenia wapnia w surowicy każe myśleć o pierwotnej nadczynności przytarczyc i powinno być uzupełnione oznaczeniem stężenia iPTH w surowicy. Niskie dobowe wydalanie wapnia w moczu (< 50 mg/24 h) wskazuje na możliwość osteomalacji w wyniku niedostatecznej podaży wapnia w diecie lub zaburzeń jego wchłaniania i wymaga uzupełnienia badaniem stężenia 25-OHD₃ w surowicy. *Geriatrics 2008; 2: 45-54.*

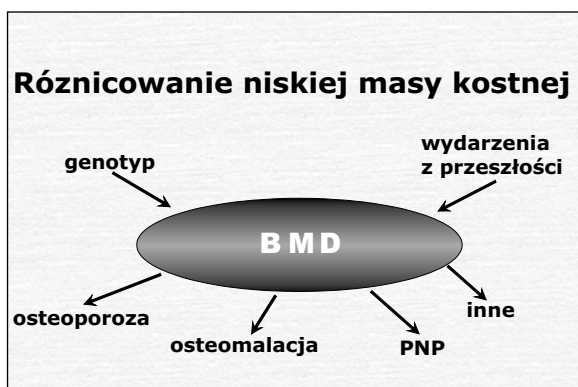
Słowa kluczowe: densytometria, niska masa kostna, osteoporoza, osteomalacja, pierwotna nadczynność przytarczyc, cwagalne

Summary

Contemporary methods of the bone mass assessment allow to precise measurement of the bone mineral density. Currently, DXA remains the method of choice for assessing bone mass and predicting the risk of fracture. Further laboratory evaluation of the patient with osteoporosis should focus on excluding secondary causes of bone loss as well as following up on the clinical leads provided by a careful history and physical examination. In general, routine studies, such as a chemistry profile, complete blood count, and a 24-hour urine calcium are appropriate for most patients. The high (> 10.5 mg%) serum calcium value will generally identify patients with possible primary hyperparathyroidism and should be followed by serum iPTH measurement. The 24-hour urine calcium value, if low (< 50 mg/24 hour), would suggest the presence of osteomalacia due to poor dietary intake or malabsorption. A low 24-hour urine calcium should be followed by a serum 25-hydroxyvitamin D level to test for possible vitamin D deficiency. *Geriatrics 2008; 2: 45-54.*

Keywords: densitometry, low bone mass, osteoporosis, osteomalacia, primary hyperparathyroidism

Światowa Organizacja Zdrowia ostrzega, iż obok schorzeń układu krążenia i chorób nowotworowych osteoporoza stanowi jeden z najbardziej istotnych problemów zdrowotnych starzejących się społeczeństw. Manifestację kliniczną osteoporozy stanowią złamania kości występujące po minimalnych urazach. Osteoporotyczne złamania trzonów kręgowych i bliższej nasady kości udowej wiążą się ze znaczną chorobowością i śmiertelnością. Najważniejszym w rozpoznawaniu osteoporozy jest więc możliwość wczesnego wykrycia zagrożenia tą chorobą, zanim dojdzie do złamań. Jednak wobec bezbólowego wczesnego okresu choroby, osteoporoza rozwija się przez wiele lat praktycznie bezobjawowo, a jej rozpoznanie możliwe jest wyłącznie w oparciu o wyniki badań dodatkowych. Rozwój nowoczesnych metod pomiaru masy kostnej, a zwłaszcza absorpcjometrii promieniowania X (DEXA, densytometria) umożliwia wczesne i precyzyjne rozpoznawanie zaniku kostnego. Należy jednak pamiętać, że metody ilościowo określające zawartość minerału kostnego, które umożliwiają ocenę zagrożenia złamaniami, a w konsekwencji podejmowanie decyzji terapeutycznych, nie określają jednak przyczyny niskiej masy kostnej. Szczególnym źródłem nieporozumień jest tu tzw. definicja osteoporozy wg WHO - która w istocie nie jest definicją, a jedynie ustaleniem kryteriów diagnostycznych choroby w oparciu o wynik badania densytometrycznego. Słowo „definicja” sugeruje tu, że każde znaczące obniżenie gęstości mineralnej kości (BMD) to osteoporoza. Tymczasem należy podkreślić, że zanik kostny oceniany metodami densytometrycznymi może mieć więcej niż jedną przyczynę, zaś ich różnicowanie i właściwe rozpoznanie determinuje nie tylko sposób postępowania terapeutycznego, ale często dalsze losy chorego.



Rycina 1 Różnicowanie niskiej masy kostnej

W różnicowaniu przyczyn zaniku kostnego pomocne może być szczegółowe zebranie wywiadów. Identyfikacja czynników ryzyka osteoporozy, obecność pozakostnych manifestacji pierwotnej nadczynności przytarczyc (a zwłaszcza kamicy nerkowej), niewłaściwy sposób odżywiania się, czy objawy patologii przewodu pokarmowego mogą od początku ukierunkować dalsze postępowanie diagnostyczne.

Wobec faktu, że osteoporoza odzwierciedla proces raczej ilościowy, a nie jakościowy, wyniki tradycyjnych badań biochemicznych metabolizmu wapniowo-fosforanowego u chorych z niepowikłaną osteoporozą pozostają na ogół prawidłowe. Mają one natomiast decydujące znaczenie w diagnostyce różnicowej przyczyn niskiej masy kostnej. Wykazanie podwyższonych stężeń wapnia i PTH-intact w surowicy stanowi podstawę rozpoznania pierwotnej nadczynności przytarczyc. Hipofosfatemia, hipokalciuria i wzrost aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy, a niekiedy epizody objawowej hipokalcemii każą myśleć o osteomalacji - ostatecznym potwierdzeniem rozpoznania jest wykazanie obniżonych stężeń metabolitów witaminy D₃.

OSTEOPOROZA jest chorobą szkieletu charakteryzującą się rosnącym ryzykiem złamań kości w następstwie obniżania się jej odporności mechanicznej. Odporność mechaniczna kości warunkowana jest gęstością mineralną kości (BMD) i jakością tkanki kostnej. (NIH Consensus Conference 2001). Zgodnie z tą definicją, manifestację kliniczną osteoporozy stanowią więc złamania kości, występujące po minimalnych urazach.

Osteoporoza jest najczęstszą przyczyną niskiej masy kostnej. Dysproporcja pomiędzy ilością kości resorbowanej, a tworzonej w każdym kolejnym cyklu remodelowania prowadzi w konsekwencji do powstania coraz głębszych zatok resorbacyjnych, perforacji, a w końcu przerwania ciągłości poszczególnych beleczek kostnych i mikro- a następnie makro złamań. Proces osteoporotyczny toczy się również w obrębie kości korowej, jednak jego dynamika jest tu wyraźnie wolniejsza.

Celem leczenia osteoporozy pomenopauzalnej jest zmniejszenie częstości złamań: trzonów kręgow i pozakręgowych (zwłaszcza bliższej nasady kości udowej), odpowiedzialnych za powikłania kliniczne i śmiertelność. Przeprowadzone zgodnie z zasadami Medycyny Oparte na Dowodach Naukowych (*Evidence-Based*

Tabela 1. Różnicowanie przyczyn niskiej masy kostnej

	Ca _s	Ca _u	P _s	PTH intact	25-OHD ₃
Osteoporoza	N	N↑	N	N	N
Osteomalacja	N↓	↓	↓	↑	↓
Pierwotna nadczynność przytarczyc	↑	↑	N↓	↑	N↓

Medicine, EBM) badania kliniczne wykazały, że bisfosfoniany zawierające azot (alendronian, rizedronian, ibandronian i zoledronian), a także raloxifen, analogi parathormonu (teryparatyd), ranelanian strontu i kalcytonina donosowa znamienne redukują ryzyko złamań trzonów kręgowych. Podobna redukcja ryzyka złamań pozakręgowych, a zwłaszcza złamania szyjki kości udowej, została wykazana dla leczenia bisfosfonianami, teryparatydem i ranelanianem strontu. Hormonalne leczenie zastępcze pozostaje cenną opcją terapeutyczną w zapobieganiu osteoporozie u kobiet wcześniej po menopauzie. Wybór terapii zależy od wieku, dokonanych (lub nie) złamań – zwłaszcza trzonów kręgowych, oraz gęstości mineralnej kości mierzonej w trzonach kręgowych i szyjce kości udowej. Postępowanie nefarmakologiczne polega na dostatecznej podaży wapnia i właściwej diecie, programie odpowiednich ćwiczeń fizycznych, usunięciu lub redukcji innych czynników ryzyka złamań osteoporotycznych oraz zmniejszeniu zagrożenia upadkiem u osób w wieku podeszłym.

OSTEOMALACJA jest niejednorodnym zespołem zaburzeń mineralizacji istniejącego osteoidu, o zróżnicowanej etiologii. Najczęstszymi przyczynami osteomalacji w populacji osób dorosłych są niedobory wapnia i witaminy D, wynikające z niedostatecznej podaży w diecie i niedostatecznej ekspozycji na światło słoneczne, rzadziej w konsekwencji przewlekłych chorób przewodu pokarmowego lub nerek. Niedobór witaminy D występuje u większości osób w wieku podeszłym, szczególnie niewychodzących z domu oraz instytucjonalizowanych. W krajach północnych (Skandynawia, Niemcy, ale także i Polska) spadek stężenia endogennej witaminy D w miesiącach zimowych stwierdza się praktycznie u wszystkich osób w wieku podeszłym. Wraz ze starzeniem się dochodzi ponadto do upośledzenia skórnej syntezy witaminy D, a przede wszystkim do postępującego upośledzenia aktywności nerkowej 1 α -hydroksylazy i zaburzeń hydroksylacji kalcidiolu (25(OH)D₃) do aktywnej formy 1,25(OH)₂D₃.

Jawną osteomalację obserwuje się rzadko, jednak utajona hipowitaminoza D jest u osób starszych powszechna. Prowadzi nie tylko do ogniskowych zaburzeń mineralizacji kości, ale powodując wzrost sekrecji PTH i wtórną nadczynność przytarczyc, nasila resorbcję kości, przyspiesza ubytek masy kostnej i zwiększa ryzyko złamań. Uzasadnione wydaje się więc rutynowe stosowanie suplementacji wapnia i witaminy D (lub jej aktywnych metabolitów) u wszystkich starszych osób. Szczególnie dotyczy to osób przewlekle chorych, poruszających się z wysiłkiem, rzadko wychodzących z domu lub pozostających w domach opieki, ze względu na znaczne zagrożenie niedoborem tej witaminy, wynikającym ze zbyt małej podaży w diecie, braku ekspozycji na światło słoneczne i niedostatecznej syntezy w skórze. O ile dobowe zapotrzebowanie na witaminę D u młodych dorosłych ocenia się obecnie na 600–800 jμm/dobę, u osób w starszym wieku zaleca się podawanie 1000–1500, a nawet do 4000 jμm wit. D/dobę. Postępowanie takie jest bezpieczne i nie wymaga monitorowania. Jeżeli istnieją kłopoty z codziennym podawaniem leku drogą doustną, można stosować witaminę D 150 000–300 000 IU domięśniowo, dwa razy w roku. Leczenie jawnej osteomalacji, szczególnie towarzyszącej zespołom złego wchłaniania, wymaga systematycznego stosowania suplementacji wapniem i wysokich, farmakologicznych dawek aktywnych analogów witaminy D pod kontrolą wskaźników metabolizmu wapniowego. Rzadkie postacie osteomalacji warunkowanych genetycznie wymagają postępowania specjalistycznego w ośrodkach referencyjnych.

PIERWOTNA NADCZYNNÓŚĆ PRYTAR-CZYC charakteryzuje się hiperkalcemią, hipofosfatemią, hiperkalciami i podwyższonym wydzielaniem parathormonu, oraz ubytkiem masy kostnej, resorbcją podokostnową, torbielami kostnymi i kamicą moczową.

Dla pierwotnej nadczynności przytarczyc typowe jest wybitne nasilenie metabolizmu kostnego. Odmienne niż w osteoporozie, kataboliczne (prere-

sorbcyjne) działanie podwyższonych stężeń parathormonu szczególnie wyrażone jest w obrębie kości korowej, co w zaawansowanej chorobie manifestuje się klinicznie objawami *osteitis fibrosa cystica* (resorbcją podokostnową i torbielami w obrębie trzonów kości długich). Natomiast w kości beleczkowej, obok nasilenia resorbcji, wyraźnie widoczne jest działanie anaboliczne PTH wyrażające się w badaniach histomorfometrycznych obszarami wzmoczonego kościotworzenia, a nawet fragmentami osteosklerotycznymi. Powoduje to, że sumacyjny ubytek masy kostnej ocenianej densytometrycznie w okolicach o dominacji kości beleczkowej (trzony kręgowy, krętarz kości udowej) jest na ogół mniejszy, niż w okolicach z większą ilością kości korowej (przedramię, szyjka kości udowej).

Od pierwszej udanej operacji Felixa i Mandla w 1925 r w Wiedniu, leczenie operacyjne stanowi uznany standard postępowania terapeutycznego w pierwotnej nadczynności przytarczyc. Wraz ze wzrostem liczby rozpoznań subklinicznej pierwotnej nadczynności przytarczyc, densytometryczna ocena gęstości mineralnej kości staje się obiektywnym parametrem aktywności choroby oraz jej klinicznego zaawansowania i często przesądza o decyzjach terapeutycznych. Wśród bezwzględnych wskazań do leczenia operacyjnego wymienia się obecnie nie tylko istnienie klasycznych zmian kostnych o typie *osteitis fibrosa cystica*, ale także subkliniczne obniżenie gęstości mineralnej kości (BMD) odpowiadające densytometrycznemu kryterium rozpoznania osteoporozy wg WHO, tzn. $T_{score} = - 2,5 SD$. Wynika to z potwierdzonego znaczącego wzrostu ryzyka patologicznych złamań kości u chorych z subkliniczną pierwotną nadczynnością

przytarczyc. Skuteczne leczenie pierwotnej nadczynności przytarczyc powoduje normalizację stężenia wapnia i PTH w surowicy, oraz powrót funkcjonalnej zależności (ujemnego sprzężenia zwrotnego) pomiędzy tymi substancjami. W konsekwencji normalizacji obrotu metabolicznego tkanki kostnej dochodzi do znacznego na ogół wzrostu masy kostnej oraz regeneracji obszarów szczególnie uszkodzonych (torbieli, resorbcji podokostnowej).

Zakończenie

Możliwość nieinwazyjnej oceny masy kostnej stanowi istotny krok w diagnostyce i terapii chorób metabolicznych kości. Rosnąca rzesza pacjentów coraz liczniejszych Poradni Leczenia Osteoporozy zaczyna powoli owocować większą liczbą rozpoznań pierwotnej nadczynności przytarczyc. Jednak do Kliniki Endokrynologii CMKP chorzy nadal kierowani są najczęściej w oparciu o spektakularne objawy klasyczne, nawrotową kamicę nerkową, lub rozległe zmiany osteolityczne. Sporadycznie jedynie wykrycie metodą densytometryczną niskiej masy kostnej rodzi podejrzenie osteomalacji czy innej choroby metabolicznej kości. Mamy już densytometrię, nauczmy się jak je najlepiej wykorzystywać dla dobra powierzonych nam chorych.

Adres do korespondencji:

Waldemar Misiorowski
Klinika Endokrynologii CMKP
ul. Ceglowska 80
01-809 Warszawa
E-mail: w_misiorowski@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 192–202.
2. Meunier PJ, Delmas PD, Eastell R i wsp. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. International Committee for Osteoporosis Clinical Guidelines. *Clin Ther* 1999; 21: 1025–244.
3. Davidson M, DeSimone ME. Osteoporosis Update. *Clinician Reviews* 2002; 12: 75–82.
4. Delmas PD. Osteoporosis IV. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002; 359: 2018–26.
5. Häuselmann HJ, Rizzoli R. A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2003; 14: 2–12.
6. Warszawa: Standardy Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego; 2002.
7. Misiorowski W. Badania laboratoryjne. W: Lorenc RS, Olszyński WP (red.) Osteoporoza. Poradnik dla lekarzy. Warszawa 2004.
8. Chapuy MC i wsp. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *Br Med J* 1994; 308: 1081-2.
9. Dawson-Hughes B i wsp. Effect of calcium and Vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years and older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-6.
10. Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG i wsp. To treat or not to treat: conclusions from the NIH Consensus Conference. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(7): 2275-8 .
11. Bilezikian JP, Potts, Jr JT, El-Hajj Fuleihan G i wsp. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: A perspective for the 21st Century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(12): 5353–61.
12. Misiorowski W, Papierska L, Jeske W i wsp. Rola densytometrii układu kostnego w rozpoznawaniu pierwotnej nadczynności przytarczyc. *Endokrynologia Pol* 2002; 53: 533–8.
13. Misiorowski W, Papierska L, Stachlewska-Nasfeter E. Gęstość mineralna kości po skutecznym leczeniu chirurgicznym pierwotnej nadczynności przytarczyc. *Endokrynologia Pol* 2002; 53: 339–348.
14. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
15. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P i wsp. Epidos Study Group. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1129–33.
16. Lips P. Witamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Reviews* 2002; 22: 477–501.
17. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994; 308: 1081-2.
18. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA i wsp. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-6.
19. Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ i wsp. Annual injections of vitamin D and fractures on aged bones. *Calcif Tissue Int* 1992; 52: 1140-5.
20. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB i wsp. Fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257-64.