

Osteoporoza secundară – etiologie și patogenie

Secondary osteoporosis – etiology and pathogenesis

Șef Lucr. Dr. A. GHEMIGIAN^{1,2}, Dr. C. ȚUPEA¹, Dr. I. POPESCU¹, Prof. Dr. C. POIANĂ^{1,2}

¹Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Osteoporoza, afecțiune epidemică și cu mare impact socio-economic, este subiectul a numeroase cercetări în ultimele decenii. Numeroase progrese au fost realizate, atât în înțelegerea metabolismului osos normal, a alterărilor care conduc la osteoporoză, cât și în privința soluțiilor terapeutice. Știm astăzi că este o boală sistemică ce presupune reducerea masei osoase și alterarea microarhitecturii normale, consecința acestor modificări fiind creșterea riscului de fractură. Din punct de vedere epidemiologic, principalul grup afectat este cel al femeilor la menopauză, cu pierderea secreției ovariene de estrogeni ca principal mecanism patogenetic. Osteoporoza este considerată secundară la pacienții la care se identifică o altă cauză pentru fragilitatea osoasă, în afara menopauzei și a înaintării în vârstă. Tulburări endocrino-metabolice, afecțiuni inflamatorii, digestive, renale și hematologice pot fi cauze de osteoporoză. În plus, un mare număr de medicamente, cel mai proeminent exemplu fiind glucocorticoizii, sunt implicate în patogeneza acestei afecțiuni.

Cuvinte cheie: osteoporoză, fractură de fragilitate, sistem endocrin, glucocorticoizi

ABSTRACT

Osteoporosis, epidemic disease with great socio-economic impact is subject of much research in recent decades. Much progress have been achieved in understanding both normal bone metabolism, mechanisms leading to osteoporosis but also in finding therapeutic solutions. We know today that osteoporosis is a systemic disease involving reduced bone mass and microarchitecture alterations expected consequence of these changes being an increased risk of fracture. Epidemiologically, the main group affected is that of women in menopause, in which loss of ovarian estrogen secretion being the main pathogenic mechanism. Osteoporosis is considered secondary in patients in which another cause for bone fragility outside menopause and aging can be identify. Endocrine and metabolic disorders, inflammatory disorders, digestive, renal and hematological diseases may produce osteoporosis. In addition, a great number of drugs, mainly corticosteroids are involved in the pathogenesis of this disease.

Keywords: osteoporosis, fragility fracture, endocrine system, glucocorticoids

Adresă de corespondență:

Șef Lucr. Dr. A. Ghemigian, Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, Bd. Aviatorilor nr. 34-36, sector 1, București
E-mail: adinaghemi@yahoo.com

INTRODUCERE

Osteoporoza este o afecțiune sistemică a țesutului osos, în care scăderea masei osoase și alterările microarhitecturale conduc la un risc crescut de fractură (1). Grupul populațional cel mai afectat este reprezentat de femeile aflate la menopauză, la care scăderea abruptă a secreției de estrogeni determină accelerarea proceselor resorbtive la nivel osos. Vârsta înaintată este un factor de risc independent, fiind cauza principală pentru osteoporoza masculină (2). Diagnosticul este stabilit de obicei pe baze clinice (fractura de fragilitate în antecedente) sau prin absorbțimetrie duală cu raze X (DXA) (3). Fractura este complicația capitală în osteoporoză, zonele cele mai afectate fiind coloana vertebrală, epifiza distală a radiusului și șoldul. Dintre acestea, fractura de șold este considerată cea mai severă, determinând creșterea mortalității, în special în primele 6-12 luni de la producere (4).

Atunci când sunt identificate alte cauze decât menopauza și înaintarea în vârstă, osteoporoza este considerată secundară. Această clasificare în *primară* și *secundară* este totuși într-o măsură neclară, deoarece, adesea, cauzele de osteoporoză secundară coexistă cu statusul post-menopausal sau cu vârsta înaintată (5).

CLASIFICAREA OSTEOPOROZEI SECUNDARE

Numeroase boli, ce afectează organe și sisteme diverse, au drept posibilă complicație osteoporoza. Tulburări endocrine, sindroame de malabsorbție, afecțiuni renale, hematologice și inflamatorii au fost citate drept cauze pentru osteoporoza secundară (Tabelul 1). Glucocorti-

coizii, anticonvulsivantele, inhibitorii de aromatază, anticoagulantele sunt doar o parte din medicamentele implicate în patogeniza osteoporozei secundare (Tabelul 1).

OSTEOPOROZA SECUNDARĂ – ETIOPATOGENIE

A. Tulburări endocrine-metabolice

Excesul de hormoni tiroidieni, în contextul accelerării generale a metabolismului, crește turn-overul osos, activitatea osteoclastică fiind semnificativ mai crescută decât formarea de os nou. În timp, efectul net al acestui fenomen este pierderea de masă osoasă, cu instalarea osteoporozei. Acțiunea pare să fie mediată de T3 prin intermediul unui receptor nuclear, cel mai probabil isoforma α a receptorului de hormoni tiroidieni (6). Este neclar dacă tirotoxicoza stimulează direct osteoclastul sau acest fenomen apare indirect, prin efect asupra osteoblastului, care, la rândul său, stimulează activitatea osteoclastică. În afara acestor mecanisme, creșterea concentrației serice a interleukinei 6 poate avea un efect aditiv, prin stimularea resorbției osoase (7).

Pierderea de masă osoasă din tirotoxicoză nu este uniformă la nivelul scheletului. Astfel, osul trabecular este afectat într-o măsură mai mică decât osul cortical. În ansamblu, se apreciază o reducere a densității osoase la pacienții cu exces de hormoni tiroidieni, de 10-20% (8, 9). Aceste alterări apar indiferent de cauza hipertiroidiei și nu sunt întotdeauna reversibile în urma restabilirii statusului tiroidian normal. Tratamentul cu doze excesive de levotiroxină are efecte osoase similare cu ale tirotoxicozei endogene.

TABELUL 1. Etiologia osteoporozei secundare

Cauze de osteoporoză secundară	
A. Boli endocrino-metabolice	– hipertiroidia, hiperparatiroidismul, sindromul Cushing, hipogonadismul, hiperprolactinemia, sarcina și lactația, diabetul zaharat, deficitul de vitamina D, hemocromatoza
B. Afecțiuni digestive	– intoleranța la gluten, boli inflamatorii intestinale, sindroame de malabsorbție, afecțiuni hepato-biliare
C. Boli renale	– insuficiența renală cronică, acidoza tubulară renală
D. Tulburări hematologice	– mielom multiplu, mastocitoză, leucemia și limfomul, drepanocitoza și talasemia
E. Afecțiuni reumatismale	– poliartrita reumatoidă, spondilita anchilozantă, lupusul sistemic
F. Boli respiratorii	– BPOC, fibroza chistică
G. Afecțiuni psihiatrice	– anorexia nervoasă, alcoolismul
H. Medicamente	– glucocorticoizi, anticonvulsivante, heparină, metotrexat, ciclosporină, inhibitori de aromatază, agoniști de GnRH, inhibitori de pompă de protoni, medroxi-progesteron depot, levotiroxină în exces, SSRI
I. Imobilizarea prelungită de orice cauză	
J. Altele	– transplant de organ, SIDA, sindrom Marfan, osteogenesis imperfecta

În hiperparatiroidismul primar (HPP) apare o secreție excesivă și autonomă de parathormon (PTH). La nivel osos, prezența unor concentrații constant crescute ale acestui hormon determină creșterea turn-overului, cu pierdere de masă osoasă. Astfel, PTH se leagă de receptorul său de la nivelul osteoplastului și celulelor sale precursorare, iar activarea acestora determină creșterea sintezei de RANK-ligand și factor de stimulare al coloniilor de macrofage și scăderea sintezei de osteoprotegerină. Consecința acestor modificări biochimice este creșterea formării de osteoclaste și stimularea activității celor mature (10). Forma clasică de afectare osoasă în hiperparatiroidism este osteita fibroasă chistică, în care apare resorbția subperiostală, formarea de chisturi osoase și tumori brune (acumulări de osteoclaste), precum și aspectul de „sare și piper” pe radiografiile de craniu. Este rar întâlnită în prezent, reprezentând o mică parte din cazurile de boală osoasă paratiroidiană. Pe de altă parte, scăderea densității mineral-osoase (DMO), în special la nivelul osului cortical, rămâne o caracteristică a HPP, iar măsurarea DMO este obligatorie în evaluarea acestor pacienți. Este important de precizat că și hiperparatiroidismul normocalcemic (calciu seric spre limita superioară, PTH crescut) asociază scăderea DMO (11). Studii randomizate (12,13) au demonstrat creșterea DMO după paratiroidectomie, mai accentuat în primii 2 ani după operație.

Osteoporoza este o complicație comună și precoce în sindromul Cushing. Excesul glucocorticoid poate fi endogen sau, mai frecvent, exogen prin coticoterapie. Formele endogene sunt fie ACTH-dependente, cum este boala Cushing, fie ACTH independente, ca în cazul adenoamelor sau adenocarcinoamelor adrenale secretante de cortizol. În os, receptori pentru glucocorticoizi există la nivelul celulelor stromale, osteoplastului și precursorilor acestuia. Osteoclastul, celula responsabilă de resorbția osoasă, nu prezintă receptori pentru glucocorticoizi. Excesul glucocorticoid persistent inhibă diferențierea și proliferarea osteoplastilor și crește rata de apoptoză a acestora și a osteocitelor (14), scăzând astfel formarea osoasă. În același timp, stimulează producția de RANK și RANK-ligand și inhibă sinteza de osteoprotegerină, alterări care determină creșterea diferențierii și activității osteoclastice (15). Rezultatul acestor acțiuni este atât scăderea formării de os nou (efectul principal), cât și accelerarea resorbției osoase. Din cauza inhibării rapide a formării de os, în osteoporoza glucocorticoid-indusă apar precoce fracturi de fragilitate, în special ver-

tebrale (16). În afara efectului la nivel osos, glucocorticoizii scad absorbția intestinală de calciu și cresc excreția urinară a acestui element. În plus, prin inhibiția secreției de gonadotropi, întâlnită în special în sindromul Cushing endogen, scade producția de estrogeni și androgeni, cu efect negativ pe metabolismul osos. Tratatamentul eficient al formelor endogene și oprirea terapiei cronice cu glucocorticoizi îmbunătățesc DMO și scad riscul de fractură.

Hipogonadismul, primar sau secundar, este un factor major de risc pentru osteoporoza. În hipogonadismul primar, ovarul sau testiculul sunt direct afectate, pe când în formele secundare scăderea sintezei de steroizi sexuali este consecința tulburărilor funcționale sau organice ale centrilor superiori hipotalamo-hipofizari. Cele mai comune cauze pentru formele primare sunt insuficiențele ovariene și orbitice idiopatice, iatrogene și autoimune. Hipogonadismul secundar poate fi funcțional, așa cum apare în anorexia nervosă, sau organic, ca în cazul macroadenoamelor hipofizare și craniofaringiomului. Pierderea secreției de GH, ce poate acompania formele secundare de hipogonadism, pare să contribuie la patogeneza osteoporozei (9).

La nivel osos, atât estrogenii cât și androgenii (indirect) contribuie la atingerea masei osoase maxime cât și la menținerea DMO. Scăderea concentrațiilor de estrogeni sau testosteron determină creșterea ratei de remodelare osoasă, a numărului și activității osteoplastilor și osteoclastilor, cu predominanța totuși a fenomenelor resorbitive. Estrogenii par să fie factorul antiresorbtiv dominant, efectul osos al testosteronului fiind în parte mediat prin conversia catalizată de aromatază (17). Un efect independent al testosteronului este susținut de studiile făcute în cazurile de rezistență completă la androgeni, la care DMO la nivelul coloanei lombare este mai scăzută decât cea așteptată pentru sexul feminin (18), deși subiecții respectivi au niveluri serice și răspuns tisular la estrogeni în limite normale.

Instalarea hipogonadismului înainte de pubertate sau de atingerea masei osoase maxime determină un tablou clinic mai sever, cu fracturi ce tind să apară precoce.

Hiperprolactinemia inhibă secreția GnRH, cu scăderea concentrațiilor de FSH și LH și apariția hipogonadismului secundar. Prin mecanismele descrise mai sus, acesta determină accelerarea resorbției osoase și apariția osteoporozei. Cauzele hiperprolactinemiei sunt multiple: tumori hipofizare (prolactinoame), medicație, afecțiuni hipotalamice sau ale tijeii hipofizare, sarcină,

stresul (19,20,21,22). În esență, creșterea nivelului prolactinei din orice cauză, de suficientă magnitudine și durată cât să provoace hipogonadism hipogonadotrop, se poate complica cu osteoporoză. Tratamentul prolactinoamelor este chirurgical, medical (agoniști dopaminergici) și, mai rar, prin iradiere. Medicația responsabilă pentru hiperprolactinemie, în măsura în care este posibil, se va întrerupe sau schimba. Hipersecreția de prolactină apărută în sarcină sau ca răspuns la stres nu necesită de obicei tratament.

Osteoporoza asociată cu sarcina și lactația este o problemă medicală rar întâlnită, în general tranzitorie și cu o etiopatogenie puțin înțeleasă. Cel mai adesea se manifestă clinic prin durere lombară și fracturi vertebrale apărute în ultimul trimestru sau imediat după naștere (23). Atunci când nu există factori de risc suplimentari (ex. tratament glucocorticoid), densitatea mineral-osoasă revine în limite normale după naștere sau terminarea perioadei de lactație.

Se cunoaște de mult timp că diabetul zaharat crește riscul de osteopenie și osteoporoză. În diabetul zaharat de tip 1, deficitul absolut de insulină și nivelurile scăzute de IGF1 produc alterări în funcția osteoplastului. În plus, această afecțiune cronică apare de multe ori la copii și adolescenți, înainte de atingerea vârfului de masă osoasă, potențial împiedicând acumularea osoasă maximală. În ambele tipuri de diabet zaharat, hiperglicemia cronică și modificările metabolice asociate determină creșterea resorbției osoase prin creșterea numărului de osteoclaste, a nivelurilor de TNF α , RANK-ligand și factorului de stimulare a coloniilor de macrofage. Funcția osteoblastică este alterată prin diminuarea proliferării, cu scăderea producției de osteocalcină și osteonectină. În plus, apare tendința de diferențiere a celulelor stem mezenchimale pe linia adipocitului, în defavoarea liniei osteoblastice. Scăderea neovascularizației la nivel osos întâlnită în diabetul zaharat afectează suplimentar capacitatea de formare și reparare a acestuia. Controlul glicemic adecvat este cea mai bună metodă de prevenție a acestui tip de osteoporoză (24).

Deficitul de vitamina D este una dintre cele mai frecvente cauze de osteoporoză secundară. Vitamina D este esențială pentru sănătatea osului prin acțiunea sa de stimulare a absorbției intestinale a calciului și a mineralizării osteoidului. De asemenea, joacă un rol important în funcția țesutului muscular (25,26). Principala manifestare a deficitului de vitamina D la adulți este osteomalacia care a fost asociată cu un nivel al 25-hidroxivitaminei D sub 20 ng/dl (27).

Deficitul moderat de vitamina D numit nivel insuficient poate duce la hiperparatiroidism secundar, pierdere de masă osoasă – osteoporoză secundară, astenie musculară, risc de cădere și fractură de fragilitate (28,29,30,31,32).

Hemocromatoza este o tulburare de metabolism al fierului, de cele mai multe ori de cauză genetică, în care apar depozite ale acestui element la nivelul diferitelor organe. Aproximativ 25% dintre pacienții cu hemocromatoză au osteoporoză, în timp ce 41% prezintă osteopenie. Alterarea densității mineral-osoase se asociază pozitiv cu creșterea în greutate, hipogonadismul, severitatea supraîncărcării cu fier și creșterea nivelului de fosfatază alcalină (33).

B. Afecțiuni ale sistemului digestiv

Boala celiacă este o afecțiune digestivă cauzată de intoleranța la gliadină – fracțiunea alcool solubilă a glutenului. Când pacienții consumă alimente ce conțin gluten, o reacție inflamatorie apare la nivelul mucoasei intestinale și determină malabsorbție și maldigestie. Scăderea absorbției de calciu și vitamina D determină apariția hiperparatiroidismului secundar, cu creșterea resorbției osoase, ceea ce duce la osteopenie și osteoporoză.

Bolile inflamatorii intestinale, în special boala Crohn, asociază scăderea densității mineral-osoase, cu risc de osteoporoză și fracturi (34). În afara malabsorbției, prin mecanismul descris mai sus, tratamentele cu glucocorticoizi cresc suplimentar riscul de osteoporoză. În plus, bărbații cu boală Crohn prezintă un risc mai mare de hipogonadism, tulburare care la rândul său contribuie la pierderea de masă osoasă (35).

Afecțiuni renale

Insuficiența renală cronică (IRC) determină precoce modificări scheletice și ale metabolismului fosfo-calcic. Cu cât este mai severă și de durată mai lungă, cu atât și aceste tulburări sunt mai frecvent întâlnite și mai importante. Hiperparatiroidismul secundar cu osteită fibroasă chistică, osteomalacia, boala adinamică a osului și osteodistrofia uremică mixtă sunt adesea diagnosticate la pacientul cu forme avansate de insuficiență renală. Hiperfosfatemia, hipocalcemia și scăderea nivelului de calcitriol sunt cauzele principale ale hiperparatiroidismului secundar din IRC. Acesta, la rândul său, determină resorbție osoasă, scăderea densității mineral-osoase și, în fazele avansate, modificările clasice de osteită fibrochistică (36). La unii pacienți, după o perioadă îndelungată de hiperparatiroidism

secundar se dezvoltă forma terțiară, în care apare o hipersecreție autonomă de PTH, cu glande paratiroide mult mărite și nodularizate. Osteomalacia din IRC constituia cel mai frecvent consecința utilizării chelatorilor de fosfați pe bază de aluminiu. Se știe acum că acest element este un puternic inhibitor al mineralizării osoase. Înlocuirea cu compuși fără aluminiu a scăzut semnificativ incidența acestei complicații (37). Boala adinamică a osului apare cel mai adesea ca o consecință a supresiei excesive a paratiroidelor și constă în inhibarea atât a activității osteoblastice, cât și a resorbției osoase (38). Apare adesea la pacienții vârstnici, cu diabet zaharat și aflați în tratament cu dializă. Osteodistrofia uremică mixtă reprezintă o combinație a celor trei alterări osoase menționate anterior.

C. Boli hematologice

Mielomul multiplu este o afecțiune hematologică malignă caracterizată prin acumularea de plasmocite la nivelul măduvei osoase. Sub influența celulelor maligne apare o stimulare a activității osteoclastice ce nu este urmată de o formare osoasă proporțională, determinând astfel pierderea de masă osoasă. La nivel molecular, creșterea producției de interleukină 6, interleukină 3 și TNF α stimulează diferențierea și activarea osteoclastică. Același efect apare și prin interferențele cu sistemul RANK - RANK-ligand - osteoprotegerină. Plasmocitele maligne stimulează producția de RANK-ligand și determină scăderea sintezei de osteoprotegerină, efectul net fiind de activare osteoclastică și resorbție osoasă (39).

Leucemia și limfomul cresc riscul pentru pierderea de masă osoasă atât prin prisma afecțiunii în sine, cât și ca urmare a tratamentelor urmate (ex. glucocorticoizi). Mulți dintre acești pacienți sunt diagnosticați în copilărie sau adolescență, cu un efect negativ pe atingerea vârfului de masă osoasă, ei având astfel un risc cumulativ mai mare pentru apariția osteoporozei odată cu înaintarea în vârstă (40).

Talasemia se caracterizează printr-un defect moștenit genetic al moleculei de hemoglobină, ce determină hemoliză și anemie. Formele clinice merg de la cele minore, paucisimptomatice, la cele severe, cu complicații grave din primii ani de viață. Cauzele pierderii de masă osoasă din talasemie sunt multiple: întârzierea în dezvoltarea pubertară, asocierea diabetului, a disfuncției tiroidiene, toxicitatea directă a fierului asupra osteoplastului, hematopoieza excesivă cu expansiunea măduvei osoase, deficitul de hormon de creștere (41).

Afecțiuni reumatologice

Este cunoscută de mai multe decade pierderea de masă osoasă care apare în poliartrita reumatoidă. Trei tipuri de afectare osoasă au fost descrise: resorbția subcondrală, osteopenia periarticulară și pierderea generalizată de masă osoasă. Dintre acestea, doar ultima face obiectul articolului de față. Multiple mecanisme patogenice intervin în acest proces, făcând dificilă aprecierea exactă a contribuției fiecăruia. Tratatamentul glucocortteroid, utilizat pe scară largă la acești pacienți, reprezintă în mod cert una din cauzele principale. Durata tratamentului, tipul preparatului și doza administrată sunt determinanții cei mai importanți ai riscului de osteoporoză. Prezența și activitatea bolii *per se* reprezintă un factor de risc independent pentru pierderea de masă osoasă. Mai mult, există dovezi (43,44) că această pierdere se asociază cu risc crescut de fractură vertebrală și de șold. S-a speculat că creșterea titrului citokinelor proinflamatorii, precum IL-1 α , IL-1 β , TNF- α și IL-6, contribuie la pierderea osoasă sistemică. În plus, se pare că o mare parte din acest deficit de capital osos apare precoce în evoluția bolii (45). În forma juvenilă a bolii se poate presupune că atingerea vârfului de masă osoasă este împiedicată atât de procesul inflamator, cât și de tratamentele utilizate.

Există o discrepanță între studiile histomorfometrice, care sugerează că formarea osoasă este în primul rând afectată (chiar și în absența tratamentului glucocorticoid) și markerii biochimici ai metabolismului osos, care indică drept mecanism principal accelerarea resorbției (46). Cea mai probabilă explicație pentru aceste rezultate pare să fie stadiul diferit al bolii (precoce vs. tardiv) evaluat prin aceste teste.

Spondilita anchilozantă se complică frecvent cu osteoporoză. Mediatorii inflamației, precum TNF- α și IL-6, par să fie responsabili de accelerarea turn-overului osos, cu pierdere de masă osoasă. Polimorfismul genei receptorului de vitamina D, niveluri scăzute de sexosteroizi și de osteoprotegerină, precum și o absorbție scăzută a calciului contribuie adesea la riscul de osteoporoză (47). Testarea densitometrică trebuie făcută la coloană și șold, cu precizarea că în formele avansate de boală, măsurarea DMO la nivelul coloanei prin DXA va da valori fals crescute din cauza sindesmofitelor.

Și în lupusul sistemic, ca și în alte afecțiuni reumatologice, prezența inflamației cronice și utilizarea glucocorticoizilor crește riscul de osteoporoză și fracturi de fragilitate (48). În plus, fotosensibilitatea împiedică adesea expu-

nera suficientă la soare, cu deficit important de vitamina D. Perioadele de activitate ale bolii se însoțesc de fatigabilitate și durere, pacientul devenind adesea inactiv. Insuficiența renală, adesea întâlnită la pacienții cu lupus sistemic, afectează metabolismul vitaminei D și determină hiperparatiroidism secundar cu efecte nefavorabile asupra turn-overului osos (49).

D. Boli respiratorii

Osteoporoza din bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este cel mai probabil multifactorială. Fumatul și consumul de alcool sunt mai frecvent întâlnite la acești pacienți. De asemenea, se pare că deficitul de vitamina D în această populație este mai frecvent și mai sever comparativ cu un grup control (50). Tratamentul cronic cu glucocorticoizi, sistemic sau inhalator, crește semnificativ riscul de osteoporoză și fractură. Adesea acești pacienți se află în imposibilitatea de a face efort fizic regulat din cauza disfuncției respiratorii, cu pierdere de masă osoasă din cauza inactivității. Sarcopenia apare atât ca urmare a inactivității, cât și a tratamentului glucocorticoid și contribuie atât la demineralizare, cât și la riscul de cădere. Inflamația cronică, cu creșterea producției de TNF- α și interleukine proinflamatorii se pare că stimulează activitatea osteoclastică (51).

Odată cu creșterea speranței de viață la pacienții cu fibroză chistică, noi complicații, printre care și osteoporoza, au început să fie identificate cu frecvență crescută. Similar cu BPOC, prezența inflamației cronice și a mediatorilor săi (în special TNF- α), inactivitatea, utilizarea glucocorticoizilor și sarcopenia sunt considerați factorii de risc principali pentru pierderea de masă osoasă. În plus, prezența de la naștere a bolii interferează cu dezvoltarea pubertară normală și cu atingerea vârfului de masă osoasă (52).

E. Afecțiuni psihiatrice

Anorexia nervoasă este o tulburare de comportament alimentar care afectează preponderent femeile tinere și asociază indice de masă corporală (IMC) scăzut, anxietate intensă legată de creșterea în greutate, precum și o tulburare de percepție privind propriul aspect fizic. Apariția acestei afecțiuni prepubertare interferează cu dezvoltarea scheletică normală și cu atingerea vârfului de masă osoasă, crescând severitatea tabloului clinic. Denutriția severă, cu deficit, printre altele, de calciu și vitamina D contribuie la diminuarea capitalului osos. Hipogonadismul de cauză centrală este foarte frecvent întâlnit și

este un factor major de risc pentru osteoporoză. Tabloul biochimic include hipoestrogenism, hipercortizolism reactiv, niveluri scăzute de IGF1 și crescute ale ghrelinei și peptidului YY (53). Normalizarea IMC determină creșterea DMO, dar adesea doar cu recuperare parțială, existând îngrijorări privind consecințele pe termen lung asupra sistemului osos. Tratamentul izolat cu estrogeni nu rezolvă pierderea de masă osoasă, indicând o patogenie complexă a demineralizării, în care hipogonadismul este doar una din cauze.

Alcoolismul este un factor de risc cunoscut pentru osteoporoză. Relația dintre consumul de alcool și pierderea de masă osoasă este dependentă de doză. Astfel, abstenenței au un risc de osteoporoză și fractură de șold intermediar, mai mare decât cei care consumă 0,5-1 unități zilnic și mai mic decât cei care consumă peste 1,5-2 unități pe zi. În cazul alcoolismului, dincolo de efectul direct al alcoolului asupra metabolismului osos, intervin deficitele nutriționale și riscul mai mare de cădere (54).

F. Medicamente

Numeroase tratamente medicamentoase determină pierdere de masă osoasă, cu risc de osteoporoză și fractură. Cel mai cunoscut exemplu este cel al glucocorticoizilor, subiect abordat mai sus în articolul de față. Comparativ cu sindromul Cushing endogen, în cazul tratamentului glucocorticoid cronic avem o frecvență mai scăzută a hipogonadismului, dar adesea trebuie luat în considerație un efect propriu al bolii de bază (ex. poliartrita reumatoidă) pe metabolismul osos.

Tratamentul anticonvulsivant, utilizat preponderent în epilepsie, dar și în cazuri de migrene, tulburare bipolară și durere cronică, se asociază cu un risc crescut de osteoporoză și fractură. Mecanismele patogenice implicate sunt: (1) inducția citocromului P450, cu creșterea catabolismului vitaminei D, (2) creșterea ratei de metabolizare a sexosterizilor, (3) scăderea absorbției intestinale a calciului de către fenitoină, (4) supresia creșterii oaselor lungi de către valproat, (5) stimularea resorbției osoase și inhibiția proliferării osteoblastice de către fenitoină (55). În plus, utilizarea celor mai multe medicamente din acest grup crește riscul de cădere. Riscul de osteoporoză și fractură crește cu durata tratamentului, doza prescrisă și numărul de anticonvulsivante utilizate.

Anticoagulantele, și în special heparina, sunt implicate în patogenia osteoporozei. Cele mai multe date sunt legate de utilizarea pe perioade

lungi a heparinei nefracționate (56), coloana fiind sediul cel mai comun de fractură. Reducerea formării osoase este aparent mecanismul principal și asociază biochimic scăderea osteocalcinei și a fosfatazei alcaline. Pe de altă parte, la nivel molecular heparina inhibă acțiunea osteoprotegerinei și interferează astfel cu sistemul RANK – RANK-ligand, diminuând efectul inhibitor asupra osteoclastului. Date mai puțin concludente există privind asocierea dintre heparina fracționată, warfarina și osteoporoza.

Ciclosporina, un imunosupresor utilizat frecvent la pacienții transplantați, crește resorbția osoasă. Acest grup are, foarte frecvent, și alți factori de risc pentru pierderea de masă osoasă (ex. insuficiența renală cronică). Asocierea glucocorticoizilor la tratamentul cu ciclosporină crește suplimentar riscul de fractură (57).

Inhibitorii de aromatază și agoniștii de GnRH cresc resorbția osoasă și riscul de osteoporoză prin hipoestrogenismul, adesea sever, pe care-l produc.

Inhibitorii de pompă de protoni par să crească riscul de fractură în cazul utilizării de peste 12 luni (58). Mecanismul principal este legat de absorbția deficitară a calciului, care în anumite săruri are nevoie de un mediu acid pentru o buna absorbție.

Utilizarea în scop contraceptiv a medroxi-progesteronului inhibă axa hipotalamo-hipofizovariană și scade producția de estrogeni, crescând resorbția osoasă.

Tratamentul depresiei cu inhibitori selectivi de recaptare ai serotoninei (SSRI) asociază un risc mai mare de pierdere de masă osoasă. În plus, depresia în sine pare să fie un factor de risc pentru osteoporoză. Receptorii de serotonină sunt prezenți la nivelul tuturor tipurilor principale de celule din os: osteoblast, osteoclast și osteocit. Mecanismul patogenetic incriminat cel mai adesea este inhibiția osteoblastică, cu scăderea formării de os (59).

G. Imobilizarea prelungită

Reducerea stressului mecanic asupra osului are drept consecințe inhibiția formării de os, accelerarea resorbției și pierderea de masă osoasă. În plus, la acestea contribuie și hipotrofia musculară asociată. De obicei aceste alterări devin clinic relevante atunci când perioada de imobilizare depășește 6 luni. Patogenia pierderii de masă osoasă din imobilizarea prelungită nu este elucidată, dar se presupune că stresul mecanic, alături de un sistem endocrin normofuncțional și un aport suficient de minerale și vitamine,

reprezintă un factor important în menținerea integrității scheletice. Din punct de vedere biochimic, tabloul este caracterizat de hipercalcemie (uneori cu apariția litiazei renale), hipercalcemie și creșterea markerilor de resorbție (60). Studii histomorfometrice efectuate pe voluntari sănătoși sugerează că imobilizarea afectează mai mult microarhitectura decât masa osoasă (61).

H. Altele

Atât insuficiența de organ, cât și tratamentele post-transplant cresc riscul pentru osteoporoză și fractură. În insuficiența cardiacă moderat-severă asocierea afectării renale, a deficitului de vitamina D și hiperparatiroidismului secundar, precum și utilizarea anticoagulantelor, cresc riscul pentru pierderea de masă osoasă. Insuficiența hepatică severă determină malabsorbție și alterarea metabolismului vitaminei D. În insuficiența respiratorie, fumatul, tratamentele cu glucocorticoizi, greutatea corporală scăzută și deficitul de vitamina D sunt factorii majori de risc pentru osteoporoză. Insuficiența renală cronică a fost discutată mai sus din perspectiva efectelor asupra sistemului osos. Este de reținut că în aproape toate cazurile cu insuficiență de organ terminală este prezentă și scăderea importantă a activității fizice.

Tratamentul imunosupresiv posttransplant, în special cu glucocorticoizi și ciclosporină, afectează atât formarea, cât și resorbția osoasă, cu risc pentru osteoporoză și fractură.

Pacienții cu infecție HIV și SIDA au un risc mai mare pentru tulburările de metabolism osos (62). Malnutriția, infecțiile repetate, deficitul de vitamina D, hipogonadismul și co-infecția cu virusul hepatitic C sunt factorii de risc majori la acest grup de pacienți. În plus, anumite anti-retrovirale cresc pierderea de masă osoasă (63).

Sindromul Marfan este o boală de țesut conjunctiv cu transmitere autozomal dominantă, caracterizată clinic prin afectare cardiovasculară, oculară și scheletică. Studiile (64,65) arată că cei afectați, adulți sau copii, au o DMO mai scăzută. Mecanismul patogenetic pare să fie legat de alterările producției și acțiunii TGF- β , cu efect direct asupra metabolismului osos (64).

Osteogenesis imperfecta este o afecțiune moștenită ce afectează țesutul conjunctiv, consecința cea mai importantă fiind fragilitatea osoasă, cu prezența de multiple fracturi. Tabloul clinic este foarte variat, de la deces în perioada postnatală, până la osteoporoză prematură sau forme severe de osteoporoză postmenopauză. Mutațiile la nivelul genelor care codează lan-

țurile alfa-1 și alfa-2 din colagenul de tip I sau al celor care codează proteine implicate în modificările posttranslaționale ale colagenului de tip I sunt responsabile de această afecțiune în majoritatea cazurilor (65). Tabloul clinic este dominat de prezența fracturilor, multe dintre ele atipice, apărute spontan sau după traumatisme minore.

În concluzie, subliniem importanța cunoașterii cauzelor de osteoporoză secundară, a screeningului prin DXA la pacienții din aceste categorii precum și a intervenției precoce cu scop preventiv și/sau curativ.

BIBLIOGRAFIE

1. Consensus Development Conference (1993) Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94:646-650.
2. Orwoll E.S., Klein R.F. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995; 16:87.
3. National Osteoporosis Foundation. 2013 Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis <http://nof.org/files/nof/public/content/resource/913/files/580.pdf>
4. Kanis J.A., Oden A., Johnell O., De Laet C., Jonsson B., Oglesby A.K. (2003). The components of excess mortality after hipfracture. *Bone* 32:468-473.
5. Bringham F.R., Demay M.B., Kronenberg H.M. Hormones and disorders of mineral metabolism., in Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. (eds): Williams textbook of endocrinology, 12th ed. Philadelphia, Saunders, 2011: 1323-1324.
6. Bassett J.H., O'Shea P.J., Sriskantharajah S., et al. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism. *Mol Endocrinol* 2007; 21:1095.
7. Lakatos P., Foldes J., Horvath C., et al. Serum interleukin-6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:78.
8. Diamond T., Vine J., Smart R., Butler P. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder. *Ann Intern Med* 1994; 120:8.
9. Toh S.H., Claunch B.C., Brown P.H. Effect of hyperthyroidism and its treatment on bone mineral content. *Arch Intern Med* 1985; 145:883.
10. Bringham F.R., Demay M.B., Kronenberg H.M. Hormones and disorders of mineral metabolism., in Wilson J.D., Foster D.W., Kronenberg H.M., Larsen P.R. (eds): Williams textbook of endocrinology, 12th ed. Philadelphia, Saunders, 2011: 1244-1246.
11. Lowe H., McMahon D.J., Rubin M.R., et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3001.
12. Bollerslev J., Jansson S., Mollerup C.L., et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1687.
13. Rao D.S., Phillips E.R., Divine G.W., Talpos G.B. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5415.
14. Manolagas S.C., Weinstein R.S. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1061.
15. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001; 142:5050.
16. Canalis E., Mazziotti G., Giustina A., Bilezikian J.P. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18:1319.
17. Manolagas S.C., Kousteni S., Jilka R.L. Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57:385.
18. Sobel V., Schwartz B., Zhu Y.S., et al. Bone mineral density in the complete androgen insensitivity and 5alpha-reductase-2 deficiency syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3017.
19. Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. Epub 2009 Jul 24.
20. Molitch M.E. Drugs and prolactin. *Pituitary* 2008; 11:209.
21. Tyson J.E., Hwang P., Guyda H., Friesen H.G. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113:14.
22. Noel G.L., Suh H.K., Stone J.G., et al. Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress. *J Clin Endocrinol Metab*. 1972; 35:840-851.
23. Smith R., Athanasou N.A., Ostlere S.J., Vipond S.E. Pregnancy associated osteoporosis. *QJM* 1995;88:865-878.
24. Wongdee K., Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms. *World J Diabetes*. 2011;2:41-48.
25. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3):266-281.
26. Francis R.M., Anderson F.H., Patel S., Sahota O., van Staa T.P. Calcium and vitamin D in the prevention of osteoporotic fractures. *QJM* 2006; 99(6):355-363.
27. Department of Health. Dietary reference values for food, energy and nutrients for the United Kingdom. London: HMSO; 1991.
28. Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C., Dietrich T., Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(1):18-28.
29. Bischoff-Ferrari H.A. Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes Sunlight, vitamin D and skin cancer. In: Reichrath J., ed. 624 ed. Springer: New York; 2008. 55-71
30. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22(4):477-501.
31. Sahota O., Mundey M.K., San P., Godber I.M., Lawson N., Hosking D.J. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in post-menopausal women with established osteoporosis. *Bone* 2004; 35(1):312-319.
32. Sahota O., Gaynor K., Harwood R.H., Hosking D.J. Hypovitaminosis D and 'functional hypoparathyroidism' – the NoNoF (Nottingham Neck of Femur) study. *Age Ageing* 2001; 30(6):467-472.
33. Valenti L., Varenna M., Fracanzani A.L., Rossi V., Fargion S., Sinigaglia L. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int. Apr* 2009; 20(4):549-55.

34. Bjarnason I., Macpherson A., MacKintosh C., et al. (1997) Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 40:228-233.
35. Farthing M.J.G., Dawson A.M. (1983) Impaired semen quality in Crohn's disease –drugs, ill health or undernutrition? *Scand J Gastroenterol* 18:57-60.
36. Hruska K.A., Teitelbaum S.L. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995; 333:166.
37. Fournier A., Morinière P., Ben Hamida F., et al. Use of alkaline calcium salts as phosphate binder in uremic patients. *Kidney Int Suppl* 1992; 38:S50.
38. Martin K.J., Olgaard K., Coburn J.W., et al. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:558.
39. Terpos E., Dimopoulos M.A. Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *Annals of Oncology*. 2005; 16:1223-1231.
40. Nysom K., Holm K., Michaelsen K.F., Hertz H., Muller J., Molgaard C. Bone mass after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Journal of Clinical Oncology* 1998 16:3752-3760.
41. Voskaridou E., Terpos E., Pathogenesis and management of osteoporosis in thalassemia, *Pediatric Endocrinology Reviews*, vol. 6, supplement 1, pp. 86-93, 2008.
42. Sarrai M., Duroseau H., D'Augustine J., Moktan S., Bellevue R. (2007) Bone mass density in adults with sickle cell disease. *Br J Haematol* 136(4):666-672.
43. Spector T.D., Hall G.M., McCloskey E.V., Kanis J.A. Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. *Br Med J*. 1993; 306:558.
44. Hooyman J.R., Melton L.J., Nelson A.M., O'Fallon W.M., Riggs B.L. Fractures after rheumatoid arthritis; a population based study. *Arthritis Rheum*. 1984; 27:1353-1361.
45. Sambrook P., Ansel B., Foster S., et al. Bone turnover in early rheumatoid arthritis; longitudinal bone density studies. *Ann Rheum Dis*. 1985; 44:580–584.
46. Goldring S.R., Gravallese E.M. Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis and therapeutic implications. *Arthritis Research*. 2000; 2(1):33-37.
47. Magrey M., Khan M.A. Osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010; 12:332–336. doi: 10.1007/s11926-010-0122-1.
48. Sinigaglia L., Varena M., Binelli L., et al. Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: a cross sectional study on premenopausal women. *J Rheumatol* 1999; 26: 1280-4.
49. Garcia-Carrasco M., Mendoza-Pinto C., Escarcega R.O., Jimenez-Hernandez M., Etchegaray Morales I., Munguia Realpozo P., Rebollo-Vazquez J., Soto-Vega E., Deleze M., Cervera R. Osteoporosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Isr Med Assoc J*. 2009; 11:486-491.
50. Riancho J.A., Gonzalez Macias J., Del Arco C., Amado J.A., Freijanes J., Anton M.A. Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1987; 42: 962-966.
51. Ionescu A.A., Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl*. 2003; 46:64s-75s.
52. Haworth C.S., Selby L., Webb A.K., et al. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1999; 54:961-7.
53. Misra M., Klibanski A. Anorexia nervosa and osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006; 7(1-2):91-99.
54. Berg K.M., Kunins H.V., Jackson J.L., Nahvi S., Chaudhry A., Harris Jr K.A., Malik R., Arnsten J.H., Association Between Alcohol Consumption and Both Osteoporotic Fracture and Bone Density (2008). Uniformed Services University of the Health Sciences. Paper 11.
55. Fitzpatrick L.A. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. *Epilepsy Behav* 2004; 5 Suppl 2:S3.
56. Muir J., Andrew M., Hirsh J., et al. Histomorphometric analysis of the effects of standard heparin on trabecular bone in vivo. *Blood*. 1996; 88:1314-1320.
57. Thiebaud D., Krieg M., Gillard-Berguer D., et al. Cyclosporine induces high bone turnover and may contribute to bone loss after heart transplantation. *Eur J Clin Invest*. 1996; 26:549-555.
58. Gray S., LaCroix A., Larson J., et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2010; 170:765-771.
59. Bab I., Yirmiya R. Depression, selective serotonin reuptake inhibitors, and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2010; 8:185–191.
60. Jiang S.D., Dai L.Y., Jiang L.S. Osteoporosis after spinal cord injury. *Osteoporos Int* 2006; 17:180.
61. Palle S., Vico L., Bourrin S., Alexandre C. Bone tissue response to four-month antiorostatic bedrest: a bone histomorphometric study. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 189–194.
62. Bonjoch A., Figueras M., Estany C., et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS* 2010; 24:2827.
63. Bedimo R., Maalouf N.M., Zhang S., et al. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 2012; 26:825.
64. Grover M., et al. Assessment of bone mineral status in children with Marfan syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A(9):2221-2224.
65. Carter N., Duncan E., Wordsworth P. Bone mineral density in adults with Marfan syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:307-309.

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro