

Noi abordări ale osteoporozei în asistența medicală primară

New approaches to osteoporosis in primary care

Asist. Univ. Dr. Mihaela Daniela BALTĂ¹, Șef Lucr. Dr. Mihaela Adela IANCU¹,
Prof. Dr. Dumitru MATEI^{1,2}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”, București

REZUMAT

Osteoporoza este o boală care afectează un număr tot mai mare de persoane, având în vedere tendința de îmbătrânire a populației. Fracturile de fragilitate, consecințele lor, afectarea calității vieții au determinat politicile de sănătate să acorde o însemnătate sporită acestei afecțiuni. Este important să identificăm factorii de risc și să începem tratamentul preventiv și curativ cât mai precoce. Actualele ghiduri recomandă utilizarea scorului FRAX pentru a stabili riscul de fractură majoră în următorii 10 ani, urmat de determinarea DMO prin DXA. Ghidurile actuale subliniază importanța tratamentului nemedicamentos, măsuri igienodietetice, promovarea exercițiului fizic, renunțare la fumat, aport de calciu și vitamina D. Dintre agenții terapeutici folosiți în tratarea osteoporozei, ca primă linie sunt menționați bifosfonații po sau, în caz de intoleranță, bifosfonații im sau anticorpi anti RANKL (denosumab). Modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen și terapia de substituție hormonală nu sunt indicate de rutină, iar PTH recombinat este scump, fiind destinat formelor severe rezistente la alte terapii. Deoarece aderența și persistența la tratament sunt slabe, sunt necesare măsuri de creștere a prevenției, de depistare și tratare precoce a afecțiunii, precum și măsuri de educare a populației.

Cuvinte cheie: osteoporoza, FRAX, DMO, bifosfonați

ABSTRACT

Osteoporosis is a disease that affects an increasing number of people, given the tendency of aging populations. Fragile bone and increases risk of bones breaking, their consequences, impairment of quality of life have prompted health policies to provide a greater insight into this condition. It is important to identify the risk factors and start the preventive and curative treatment as early as possible. Current guidelines recommend using the FRAX score to determine the risk of major fracture over the next 10 years, followed by DXA determination. The current guidelines highlight the importance of non-medication measures, calcium and vitamin D intake. Among the therapeutic agents used in the treatment of osteoporosis, the first line are bisphosphonates po or, in case of intolerance, bisphosphonates iv or antibodies anti RANKL (denosumab). Selective estrogen receptor modulators and hormone replacement therapy are not routinely indicated, and recombinant PTH is expensive and is intended for severe and resistant forms. The adherence to treatment is poor, so we need measures to increase prevention, screening and early treatment of osteoporosis, as well as measures to educate the population.

Keywords: osteoporosis, FRAX, DMO, bisphosphonates

Adresă de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Mihaela Daniela Baltă, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Str. Dionisie Lupu nr. 37, București
e-mail: balta.dana@gmail.com

Osteoporoza a fost definită încă din anul 1994 de OMS ca o boală sistemică scheletală caracterizată prin pierdere de masă osoasă, alterarea arhitecturii osoase, având drept consecințe creșterea fragilității osoase și a riscului de fractură. Se știe că acumularea de capital osos are loc de la naștere și până în jurul vârstei de 25-30 de ani, când se consideră că atinge un maximum, după care se menține într-un oarecare platou până în jurul vârstei de 45-50 de ani, în condițiile unei diete corecte, ale expunerii normale la radiația solară (10 minute de 2 ori pe zi sunt suficiente la latitudinea țării noastre) și ale evitării unui stil de viață sedentar. După această vârstă, pierderea de capital osos se consideră a fi fiziologică în proporție de 0,5-1% pe an, respectiv de 1-2% pe an în cazul femeilor aflate la menopauză.

Osteoporoza a devenit în ultimii ani o problemă foarte importantă pentru politicile de sănătate ale țărilor dezvoltate în special, lucru explicat de creșterea impresionantă a populației cu osteoporoză și risc crescut de fracturi; deoarece în ultimele decenii s-au înregistrat îmbătrânirea populației și creșterea speranței de viață, tot mai multe persoane vor avea neșansa de a suferi o fractură de fragilitate în decursul vieții. De asemenea, instalarea menopauzei la vârste din ce în ce mai tinere (40-50 de ani) și faptul că mai mult de o treime din viața unei femei se desfășoară după menopauză au determinat creșterea marcată a prevalenței osteoporozei și fracturilor în rândul acestei populații. În prezent, se consideră că 1/3 dintre femei, respectiv 1/5 dintre bărbați vor suferi o fractură de fragilitate în de-

cursul vieții. De altfel, previziunile pentru anul 2050 estimează o creștere a incidenței fracturilor osteoporotice de 240% în cazul femeilor și de 310% în cazul bărbaților.

Osteoporoza reprezintă o afecțiune ce presupune costuri ridicate din partea societății dacă sunt considerate zilele de spitalizare, de incapacitate de muncă, necesitățile de îngrijire la domiciliu în anumite situații, disfuncționalitățile și invaliditățile ce pot apărea în urma fracturilor; uneori, pot să apară complicații importante, mergând chiar până la deces (se citează până la 20% decese în primul an după o fractură de șold). De asemenea, afectează într-o măsură ridicată calitatea vieții atât prin consecințele funcționale, cât și prin aspectul fizic (cifoze, scolioze, scurtaarea membrelor etc.) ce determină în timp manifestări de tip depresiv.

Se descriu o multitudine de factorii etiologici care sunt considerați că ar putea favoriza apariția fracturilor de fragilitate (1). Unii dintre acești factori au o importanță aparte în estimarea riscului de fractură și de aceea au fost incluși în algoritmul FRAX de evaluare a riscului de fractură, pe lângă aceștia descriindu-se însă o multitudine de alți factori care pot contribui la favorizarea osteoporozei și fracturilor (Tabelul 1) (2).

Diagnosticul clinic

Osteoporoza este o afecțiune silențioasă care evoluează mult timp asimptomatic, astfel încât pacienții ajung la medic în fazele avansate, când apar modificări ale scheletului sau fracturi. Astfel, pacienții pot acuza dureri toraco-lombare ce

TABELUL 1. Factori de risc pentru osteoporoză și fracturi de fragilitate

Factori de risc incluși în algoritmul FRAX	Alți factori de risc
<ul style="list-style-type: none"> • Vârsta • Sex (femei) • Rasa (caucaziană, asiatici) • IMC mic < 19 kg/mp (risc pentru fractura de șold) • antecedente recente de fractură (crește de 2 ori risc de fractură) • AHC de fractură • Menopauză/hipogonadism (< 45 de ani) • Fumat • Alcool în exces ≥ 3 u/zi • Corticoterapie pe termen lung ≥ 3 luni • Poliartrită reumatoidă • OP secundară (malnutriție, malabsorbție, boli hepatice, boli renale, diabet zaharat tip I, osteogenesis imperfecta, hipertiroidism netratat) 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabet zaharat tip II • Căderi • Sedentarism • Imobilizare prelungită (> 6 luni) • Boli inflamatorii (spondilită, LES, boli intestinale inflamatorii) • Boli endocrine (tratament cu hormoni tiroidieni, hiperparatiroidism, hipercorticism) • Boli hematologice • Boli musculare (miozite, miopatii, distrofii) • HIV • Astm, BPOC • Boli neurologice (Parkinson, scleroză multiplă, epilepsie, demență) • Aport scăzut de calciu în alimentație < 400 mg/zi • Aport scăzut de vitamina D și expunere redusă la soare • Tratamente hormonale în cancere hormonodependente, anticoagulante, anticonvulsivante, inhibitori de pompă de protoni, antidiabetice • Stres oxidativ • Microbiota intestinală • Epigenetic

apar în special după ortostatism prelungit; uneori durerile pot fi resimțite ca radiculită atunci când are loc compresia rădăcinilor nervoase, ca urmare a prăbușirii vertebrelor. De asemenea, printre primele semne care apar în cazul osteoporozei vertebrale se numără scăderea în înălțime, care este considerată ca semn clinic atunci când depășește 4 cm. O cifoză recent apărută poate considerată semn de fractură vertebrală; de asemenea, când cifoza este accentuată, scade și distanța iliocostală, apar și scolioza și consecutiv tulburări de statică, asimetrii ale umerilor și bazinului. Sediile cele mai frecvente ale fracturilor de fragilitate sunt: corpul vertebral, extremitatea distală a radiusului (fracturi Colles sau Smith la nivelul pumnului prin sprijinire pe mână), extremitatea proximală a femurului (col femural) (2).

În unele cazuri, când modificările la nivelul coloanei vertebrale sunt importante, apare disfuncție ventilatorie de tip restrictiv cu dificultate la respirație, dispnee, scăderea capacității de efort. Depresia este adesea fenomen de însoțire, apărând ca urmare a aspectului fizic neplăcut, dar și a limitării eforturilor, scăderea abilităților ca urmare a sechelelor fracturilor. După fracturile de șold, mai ales după imobilizările prelungite, există riscul apariției tromboemboliilor sau a leziunilor de decubit.

Explorări paraclinice

1. Algoritmul FRAX este un instrument de calcul care ne ajută să determinăm riscul absolut de fracturare pentru o persoană, luând în considerare anumiți factori de risc: sex, vârstă, greutate, înălțime, existența unei fracturi anterioare sau în istoricul familiei, în special la mamă, fumat, tratamente cu corticosteroizi, poliartrită reumatoidă, consumul excesiv de alcool și evaluarea densitometrică. Algoritmul FRAX estimează probabilitatea de a suferi o fractură de șold sau o fractură osteoporotică majoră (coloană vertebrală, antebrăț, șold sau umăr) în următorii 10 ani. Acest algoritm permite calcularea riscului în cazul persoanelor cu vârsta cuprinsă între 40 și 90 de ani. Ghidurile actuale recomandă evaluarea riscului de fractură la toate femeile aflate la menopauză și la bărbații cu vârsta de peste 50 de ani, care au factori de risc pentru osteoporoză (2,4). Scorul FRAX este adaptat fiecărei țări, de aceea, la accesare, se va selecta țara în care se aplică și se recomandă să fie efectuat de către medic înainte de alte investigații pentru osteoporoză (Fig. 1). Dacă riscul de fractură este mare (Fig. 2) se recomandă determinarea DMO, urmată de inițierea terapiei (4,1).

2. Determinarea densității minerale osoase DMO (g/cm^2) se face prin dublă absorbtionometrie cu raze X (DXA) la nivelul coloanei vertebra-

Calculator de risc

Va rugam sa raspundeti la urmatoarele intrebari pentru a calcula probabilitatea de fractura la 10 ani folosind DMO.

Tara: **Romania** Nume/ID: Observatii despre factorii de risc

Chestionar:

1. Varsta (intre 40 si 90 de ani) sau Data nasterii
 Varsta: Data nasterii: A: L: Z:

2. Sex Masculin Feminin

3. Greutate (kg)

4. Inaltime (cm)

5. Fractura prevalenta Nu Da

6. Fractura de sold parentala Nu Da

7. Fumat activ Nu Da

8. Glucocorticoizi Nu Da

9. Artrita reumatoida Nu Da

10. Osteoporoza secundara Nu Da

11. Alcool minim 3 unitati/zi Nu Da

12. DMO col femural (g/cm^2)
 Selecteaza BMD

BMI: 23.0
 Probabilitatea de fractura la 10 ani (%)

fara DMO

Fractura osteoporotica majora	12
Fractura de sold	5.2

FIGURA 1. Algoritmul FRAX

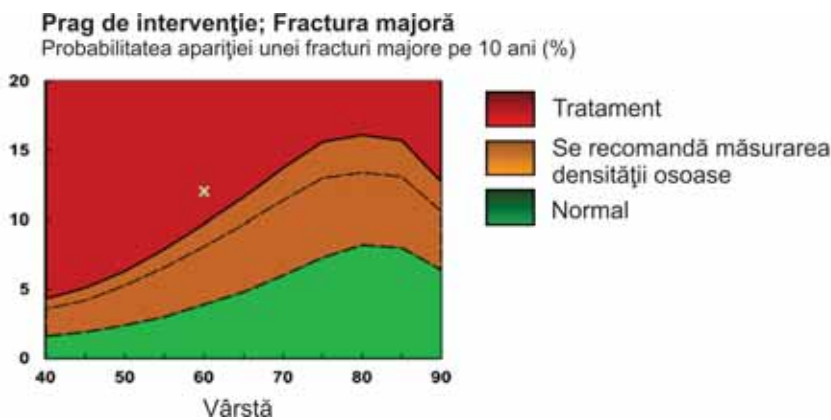


FIGURA 2. Interpretarea rezultatului algoritmului FRAX

le, șoldului, antebrațului (radius), ultima situație fiind considerată atunci când la celelalte două niveluri rezultatele nu sunt elocvente sau nu se pot efectua determinări (1). La nivelul coloanei vertebrale, de multe ori se obțin rezultate false, în special în cazul persoanelor vârstnice care au modificări artrozice la nivelul coloanei și cifoscolioze importante; acest segment însă este considerat de ghiduri ca util în monitorizarea efectului tratamentului. Determinările DXA la nivelul femurului (col femural) sunt însă frecvent sedii utile în determinarea gradului osteoporozei înainte de debutul terapiei. Dacă se obțin valori diferite la nivelul celor trei segmente, se consideră valoarea cea mai severă ca nivel de referință. Dacă DMO < -2,5 deviații standard, raportat la media persoanelor sănătoase de 25 ani (când capitalul osos este maxim), ne aflăm în fața unei osteoporoze, fiind necesar tratament cu agenți specifici. Dacă DMO are valori cuprinse între -1 și -2,5, se consideră că pacientul prezintă osteopenie și necesită monitorizare și terapie igienodietetică, calciu și vitamina D. Aceste valori sunt valabile atât pentru femei, cât și pentru bărbați. În interpretarea DXA avem în vedere Scorul T, care reprezintă diferența DMO pacient și valoarea medie în populația tânără exprimată în deviații standard, scor care are importanță în evaluarea osteoporozei la vârstnici și femei la menopauză. Scorul Z, care reprezintă diferența între DMO pacient și valoarea medie a populației de aceeași vârstă și sex, este util în special la bărbați și femei premenopauză. Literatura de specialitate a acordat o importanță deosebită determinării DMO, făcând o analogie între valoarea determinării TA pentru diagnosticul HTA cu valoarea pe care o reprezintă determinarea DMO pentru determinarea riscului în fractura de șold. DXA reprezintă și modalitatea de monitorizare și control al eficienței terapiei, ajutând la stabilirea duratei tratamentului.

3. Ultrasonometria osoasă efectuată la nivelul calcaneului, tibiei, patelei sau radiusului a fost utilizată ca metodă screening pentru osteoporoză. În prezent, din cauza sensibilității reduse și slabei corelații cu osteoporoză (60%), nu se mai efectuează de rutină; în plus, rezultatele false obținute la persoanele cu tulburări circulatorii venoase și limfatice sau cu diferite alte probleme plantare au limitat mult utilitatea acestei metode.

4. Radiografia osoasă evidențiază modificări osteoporotice în stadii avansate ale bolii, atunci când s-a pierdut peste 30-40% din masa osoasă. Pot să apară scăderea înălțimii vertebrelor, semnificativă fiind scăderea cu peste 20% din total sau diminuarea cu peste 4 mm a înălțimii unei vertebre; zona de elecție în care apar primele modificări este zona toracală medie și zona de tranziție T12 – L1, celelalte zone ale coloanei fiind afectate în stadii mai tardive. La nivelul colului femural apare evident aspectul trabecular, la acest nivel apărând în timp fracturile de fragilitate.

5. TC cantitativă realizează măsurarea volumetrică a DMO, dar, fiind scumpă, nu este utilizată în practica medicală de rutină.

6. Alte investigații paraclinice necesare în diagnosticul osteoporozei includ: analize uzuale și probe inflamatorii (hemoleucograma, VSH, PCR), dozarea calcemiei și fosfatemiei, dozări hormonale pentru excluderea unor cauze de osteoporoză secundară (PTA, TSH, FT4, estradiol, testosteron, cortizol), dozarea serică a 25 hidroxivitaminii D. De asemenea, dozarea markerilor de osteoformare (fosfataza alcalină – izoenzima osoasă, osteocalcina, propeptid carboxiterminal al colagenului I) sau a markerilor de osteoresorbție (aminopeptide, telopeptide crosslinkate ale colagenului I, piridolina și dezoxipiridolina în urină) pot ajuta la diagnosticul precoce al osteoporozei și a tipului de osteoporoză.

În cazul bărbaților cu risc de fractură, se estimează riscul (BMD) în special la nivelul colului femural, iar valorile de referință sunt aceleași ca și în cazul femeilor. Investigarea cauzelor de osteoporoză secundară este uzuală în cazul bărbaților de peste 50 de ani cu factori de risc prezenți; sunt considerați la risc toți bărbații cu terapie de privare androgenică.

Osteoporoza este întâlnită frecvent în reumatice inflamatorii (poliartrita reumatoidă, LES, spondilita anchilozantă, polimialgia reumatică, vasculite), factorii favorizanți fiind multipli: inflamația însăși, tendința de autolimitare a activității fizice, hipotrofie musculară, risc de cădere crescut, scăderea IMC în stadii avansate, terapia utilizată, în special corticoterapia sau imunosupresoarele. În ceea ce privește corticoterapia, studiile au demonstrat că, indiferent de calea de administrare (sistemic sau inhalator) și de modul de administrare (continuu sau alternativ), este favorizată apariția timpurie a osteoporozei la ambele sexe. Ghidurile actuale consideră că o durată a corticoterapiei de peste 3 luni cu doze $\geq 7,5$ mg/zi determină osteoporoză independent de DMO. Persoanele în vârstă de peste 70 de ani supuse unui tratament cortizonic ($\geq 7,5$ mg/zi) o durată > 3 luni sunt considerate la risc foarte mare și au indicație de terapie pentru osteoporoză pe toată perioada corticoterapiei. Recomandarea este de a scurta terapia cortizonică acolo unde se poate, studiile arătând că o proporție de 50% dintre pacienții tratați cu cortizon timp îndelungat vor face fractură de fragilitate. Riscul cel mai mare de fractură este la debutul terapiei cortizonice, de aceea tratamentul cu vitamina D, calciu și bifosfonați se indică chiar de la începerea terapiei cortizonice.

Stabilirea diagnosticului și tipului de osteoporoză, precum și a gradului acesteia este urmată de stabilirea atitudinii terapeutice. Este important să se excludă cauze de osteoporoză secundară, deoarece în aceste situații este necesară tratarea bolii de bază înaintea terapiei specifice osteoporozei; de asemenea, tratamentul va fi ales în funcție de vârstă, sex, comorbidiții, alte tratamente urmate de către pacient.

Principii terapeutice

Toate ghidurile de osteoporoză recomandă intensificarea tratamentului nemedicamentos și schimbarea stilului de viață (1,4). Astfel, se recomandă renunțarea la fumat, evitarea abuzului de cafea și a consumului de alcool în cantitate mare (recomandat < 2 u/zi), ca și o dietă echilibrată, bogată în proteine de calitate superioară,

vitamine și minerale (1). Proteinele sunt necesare pentru refacerea matricei organice, alimentele cu proteine de calitate superioară sunt proteinele de proveniență animală (carne slabă de curcan, pui, vită, porc, albuș de ou, leguminoase). Aportul de proteine trebuie adaptat însă vârstei, comorbidităților, fiind mai crescut în cașexie și sindroame de malabsorbție și scăzut corespunzător în cazul afectării funcției renale. Unele studii recente au arătat că soia ar putea ajuta la pierderea mai lentă de masă osoasă, dar sunt necesare studii suplimentare care să confirme acest lucru.

Vitamina D este necesară în condiții normale în cantitate de 400 ui/zi, necesarul crescând după menopauză și la bărbații de peste 50 de ani la 800 ui/zi. Vitamina D este sintetizată la nivelul pielii sub acțiunea radiațiilor ultraviolete UVB (este suficientă expunerea la soare timp de 10-20 de minute a unei suprafețe de 20% din suprafața corpului, fără a folosi creme de protecție solară în timpul acestor minute). Ca alimente utilizate ca surse naturale de vitamina D menționăm: macrou, somon, sardine, gălbenuș de ou, tofu. Studiile au demonstrat că vitamina D administrată în doză de 1.000 ui/zi reduce riscul de fractură vertebrală postmenopauză, efect nedemonstrat pentru fracturile nonvertebrale. În cazul afectării funcției renale, se preferă administrarea calcitriolului (1,25 dihidroxi-vitamina D) în doză de 0,25 μ g X 2/zi (2).

Vitamina K este esențială pentru formarea osteocalcinei, prin urmare este un aport crescut de alimente verzi (salată, broccoli, spanac, sparanghel, pătrunjel, varză de Bruxelles) ar putea fi benefic în prevenția osteoporozei. Se știe că vitamina C ajută la sinteza colagenului, inclusiv a celui din oase și articulații, de aceea, ea nu trebuie să lipsească din alimentație (căpșuni, măceșe, coacăze, citrice, varză, broccoli, conopidă).

Calciul este necesar în mod fiziologic în cantități de 700-1.200 mg/zi, fiind preferate sursele din alimentație (lactate, spanac, varză, cimbru, broccoli, migdale, cereale integrale). După 50 de ani, dacă aportul de calciu din alimentație scade sub 1.200 mg/zi, pot fi necesare suplimente de calciu, dar trebuie avut în vedere că un aport de peste 2.000 mg/zi poate predispuce la litiază renală și unele studii au demonstrat că poate crește riscul de boli cardiovasculare. De asemenea, este necesar un aport suficient de magneziu în alimentație (semințe de dovleac, orez brun, spanac, fasole, semințe de susan), care va ajuta la absorbția calciului, iar prezența potasiului în dietă se pare că ajută la încetinirea

declinului densității osoase (pepene, prune, banane, migdale, fistic, caise).

Pentru menținerea masei osoase se recomandă practicarea exercițiului fizic constant, ideal minimum 30-45 de minute pe zi; se preferă exerciții izometrice, dar și mers, jogging, schiat, sporturi care pun forță pe oasele lungi de susținere. Pacienților care deja au osteoporoză li se indică evitarea sporturilor agresive, de echipă, sau cu pericol de cădere. De asemenea, sunt benefice, mai ales în cazul persoanelor vârstnice, exercițiile de echilibru, pentru a preveni căderile. În cazul fracturilor de tren inferior se indică mobilizare precoce urmată de kinetoterapie, pentru a evita complicațiile tromboembolice și de decubit ce pot să apară. Se recomandă utilizarea unor saltele ferme, iar în unele cazuri poate fi necesară purtarea unor corsete pentru protejarea coloanei vertebrale când există risc mare de fracturi vertebrale. Pentru evitarea căderilor se recomandă tratarea bolilor care ar putea determina pierderea echilibrului sau a forței musculare, utilizarea unor mijloace ajutătoare (baston, cadru, cărucioare speciale), amenajarea mediului și locuinței, folosirea de protectoare pentru șolduri.

Tratamentul medicamentos include două clase de agenți terapeutici: anti-resorbitive (inhibă activitatea osteoclastelor) și medicamente care stimulează anabolismul osos (stimulează activitatea osteoblastelor) (Tabelul 2).

TABELUL 2. *Tratament medicamentos în osteoporoză*

Antiresorbitive	Anabolizante osoase
Bifosonați	Catena terminală a PTH
Ac anti RANKL	(teriparatide 1-84)
Modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici	Ac anti-sclerostin
Calcitonina	
Inhibitori de cathepsina	
Ranelat de stronțiu	

Bifosonații sunt cei mai utilizați agenți terapeutici, toate ghidurile actuale plasându-i în linia I de tratament în toate tipurile de osteoporoză (1,4). Alendronatul este indicat în osteoporoză postmenopauză 10 mg/zi sau 70 mg/săptămână, în osteoporoză la bărbați 10 mg/zi sau în prevenirea osteoporozei induse de corticosteroizi 5 mg/zi. Risendronatul are aceleași indicații, se folosește în doze de 5 mg/zi sau 35 mg/săptămână. Spre deosebire de primele două produse, ibandronatul și-a dovedit eficacitatea în osteoporoză vertebrală și nevertebrală, dau nu și în osteoporoză la nivelul șoldului. Se poate utiliza per os în doze de 150 mg/lună sau

în administrare parenterală 3 mg la fiecare 3 luni. Când bifosonații nu sunt tolerați per os din cauza reacțiilor adverse gastrointestinale, se indică utilizarea bifosonaților pe cale parenterală. Acidul zolendronic se poate administra în doze de 5 mg iv pe an în osteoporoză postmenopauză sau la bărbații cu risc crescut de fractură, fiind util în prevenirea osteoporozei vertebrale, non-vertebrale, cât și la nivelul șoldului. Bifosonații se administrează po dimineața cu 30 de minute înainte de masă sau de alte medicamente, cu 200 ml apă și cu indicația de a menține poziția ortostatică minimum 30 de minute. Principalele reacții adverse sunt cele gastrointestinale, cefalee, mialgii. De aceea, sunt de evitat în cazul refluxului esofagian, achalaziei imposibilității de păstrare a poziției 30 de minute; de asemenea, bifosonații sunt contraindicați la gravide, în perioada de alăptare, în cazul afectării funcției renale (eRFG < 30-35 ml/min), în condiții de hipocalcemie, când trebuie căutată și tratată cauza acesteia. În cazul administrării parenterale, la primele doze de bifosonați pot apărea reacții de tip pseudogripal, care pot să dispară la următoarele administrări, iar recent s-a descris și un risc de favorizare a apariției fibrilației atriale. Pacienții tratați cu bifosonați prezintă risc de osteonecroză maxilară (1/100.000/an), în special cei cu igienă defectuoasă a cavității bucale, cu afecțiuni stomatologice, cei supuși chimioterapiei sau corticoterapiei sau cei care prezintă metastaze osoase. Pacienții raportează durere la nivelul maxilarului, creșterea mobilității dinților, tumefacții; controlul stomatologic este obligatoriu la inițierea terapiei cu bifosonați, cât și periodică în cazul persoanelor la risc. O altă reacție adversă, mai rar întâlnită, este osteonecroza la nivelul conductului auditiv extern, pacientul acuzând durere și infecții cronice la acest nivel. Nu în ultimul rând, în cursul tratamentului cu bifosonați, pacientul poate să acuze o durere în coapsă, șold sau inghinal brusc instalată, ceea ce ar putea sugera posibilitatea unei fracturi atipice de femur (subtrohanteriană sau diafizară), întâlnită într-un procent cuprins în intervalul 3,2-50/100.000/an. Uneori, aceasta poate să apară bilateral, de aceea este necesară investigarea imagistică (radiologic, RMN) bilaterală, urmată de oprirea terapiei cu bifosonați și uneori rezolvarea chirurgicală a fracturilor prin osteosinteză. Dacă nu apar reacții adverse, terapia cu bifosonați este urmată de către pacient pe o durată de 5 ani (alendronat, risendronat, ibandronat) sau 3 ani (acid zolendronic); tratamentul trebuie urmat continuu, dar din păcate ade-

rența și persistența la tratament sunt foarte slabe (1). Studiile au arătat că după primul an renunță 50% dintre bolnavi din diferite motive, tocmai din această cauză atât ghidul american, cât și cel european și cel australian subliniază importanța unui tratament constant, continuu și de durată și admit și folosirea genericelor în tratament. Monitorizarea terapiei se face inițial la 4 luni, la 12 luni și apoi anual de către medical de familie, cele mai importante fiind funcția renală și nivelul calcemiei. Dacă după 5 ani de tratament pacientul nu a mai prezentat fracturi și scorul $T > -2,5$ se instituie pauză și pacientul va fi reevaluat după o perioadă de 1,5-3 ani (FRAX, DMO). Efectele bifosfonaților se pot menține și până la 6-10 ani de la oprirea terapiei. Dacă scorul $T \leq -2,5$ sau dacă pacientul prezintă fracturi în timpul tratamentului, se reevaluează bolnavul, aderența, o posibilă cauză de osteoporoză secundară și se continuă tratamentul.

Anticorpii monoclonali umani anti RANKL (denosumab) inactivează dezvoltarea și activitatea osteoclastelor, se folosesc ca tratament de linia a II-a la pacienții care nu tolerează bifosfonații. Sunt indicați în osteoporoză postmenopauză și în osteoporoză la bărbații cu risc crescut de fractură, scăzând riscul de fracturi vertebrale și nevertebrale. Se administrează subcutan 60 mg la fiecare 6 luni. Poate da reacții adverse la locul injectării (celulite, infecții ale pielii) sau rareori osteonecroze. Este contraindicată administrarea în caz de hipocalcemie, la gravide și copii sub 18 ani, necesitând control calciului seric înainte de fiecare administrare. La 18 luni de la întreruperea tratamentului crește însă riscul de fracturi, fiind necesară administrarea de bifosfonați (8).

Terapia de substituție hormonală este utilizată limitat, doar la femei tinere, sub 60 de ani, în primii 10 ani de menopauză, cu simptomatologie cauzată de această perioadă. Se administrează doar în cazurile selecționate, pentru perioade scurte de câteva luni, pentru prevenirea osteoporozei și în scopul ameliorării simptomelor din cauza menopauzei. Modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici (raloxifen) sunt folosiți de asemenea doar în situațiile selecționate exprimate mai sus, neindicându-se de rutină. Se administrează po 60 mg/zi, timp limitat, în acele situații în care se urmărește și efectul de ameliorare a simptomatologiei legate de menopauză. Ambele medicamente pot preveni osteoporoză vertebrală legată de menopauză, dar, din cauza reacțiilor adverse (complicații tromboembolice, sângerări genitale, creșterea riscului cancerului

de endometru (2), creșterea riscului de accident vascular cerebral), sunt rareori indicate.

Calcitonina de somon sau calcitonina umană utilizată în trecut în tratarea osteoporozei, cu administrare im sau intranasală, astăzi nu mai este acceptată decât în SUA, utilizată în perioade foarte scurte (10 zile – maximum 3 luni) pentru efectul antalgic în cazul fracturilor. Ea a fost retrasă din Europa și Canada în anul 2013 de FDA și 2012 de către EMA, deoarece beneficiul pe termen lung în osteoporoză nu a fost dovedit, iar la reacții adverse a fost identificat riscul crescut de cancer (2).

Ranelatul de stronțiu este un antiadsorbant cu efect modest, dar cu risc crescut de evenimente cardiovasculare, tromboembolism, IMA, afectarea memoriei, cefalee, convulsii, alergii, fenomene de intoleranță digestivă. În anul 2013, EMA a recomandat restricție în utilizarea ranelatului de stronțiu la pacienți cu afecțiuni cardiace, circulatorii.

PTH uman recombinat (teriparatide) este indicat în osteoporoză postmenopauză, osteoporoză la bărbați sau cea corticosteroid-indusă, având efecte demonstrate vertebrale și nonvertebrale, cu excepția șoldului. Se administrează subcutan 20 $\mu\text{g}/\text{zi}$, pe o perioadă de maximum 24 de luni. Din cauza costului foarte ridicat, este destinat doar cazurilor foarte severe cu $\text{BMD} < -3,0$ care nu au răspuns la alte tratamente anterioare. Medicamentul este contraindicat în sarcină, lactație, boli metabolice osoase (Paget), neoplazii osoase, hipercalcemie.

Alți agenți terapeutici care ar putea reprezenta speranțe de viitor sunt inhibitorii de catepsină k (odanacatib, balicatib), care însă au produs îngroșarea pielii și s-a remarcat creșterea riscului de fibrilație atrială și accident vascular. Anticorpii antisclerostin ar putea, de asemenea, reprezenta o alternativă de tratament de viitor (4,1).

Alegerea terapiei depinde de tipul de osteoporoză (pre sau postmenopauză, la bărbați, corticosteroid-indusă, alte etiologii), de comorbidități, de gradul de afectare renală. Ghidurile actuale recomandă ca primă linie de tratament, alături de măsurile nefarmacologice, vitamina D și calciu, administrarea bifosfonaților po (alendronat, risendronat), iar în caz de intoleranță digestivă se pot utiliza bifosfonați parenteral sau anticorpii anti RANKL. Terapia hormonală sau modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici nu se utilizează de rutină, ci doar în cazuri selecționate și pentru perioade scurte. În formele severe care nu răspund la tratament se poate re-

curge la PTH recombinat, care însă este foarte scump (2). Efectul medicației este mai evident pe osteoporoza vertebrală și nevertebrală și mai puțin evident pentru osteoporoza la nivelul șoldului (ibandronatul, calcitriolul, PTH recombinat, modulatorii de receptori estrogenici nu au efecte asupra șoldului dovedite în studii clinice). S-a încercat terapia combinată anti-resorbitive cu stimulante ale osteoformării, dar rezultatele obținute au fost sub așteptări, nedovedindu-și superioritatea; sunt necesare încă studii pentru găsirea celor mai bune soluții. De asemenea, se desfășoară numeroase studii care să probeze eficiența polifenolilor din ceaiul verde, a fitoestrogenilor, a acizilor grași omega 3, a izoflavonelor din soia, dar multe dintre ele sunt încă în faza de studii pe animale (2). Recent, utilizarea celulelor stem mezenchimale, precursori de osteoblaste, pe animale de experiență (șoareci) a permis obținerea unor rezultate încurajatoare,

îmbunătățind osteoformarea la nivelul oaselor afectate.

Probabil că de viitor va fi și terapia genică, având în vedere că se consideră că 75% din determinismul osteoporozei este genetic. S-a ridicat însă problema existenței a cel puțin două situsuri de acțiune, întrucât se consideră că o singură genă nu ar putea activa osteoblastul și osteoclastul deopotrivă. În fine, teorii mai noi cercetează descoperirea unor medicamente (senolytic drugs) care să omoare celulele îmbătrânite și care ar putea încetini evoluția fiziologică a întregului proces de îmbătrânire, inclusiv ar putea întârzia apariția osteoporozei.

Terapia osteoporozei cu siguranță va suferi modificări în timp, însă ceea ce este important la nivelul asistenței medicale primare este depistarea precoce a osteoporozei, evaluând periodic factorii de risc și instituirea tratamentului preventiv și curativ.

BIBLIOGRAFIE

1. **Camacho P., Petak S. et al.** AACE/ACE Guidelines. *Endocrine Practice*. 2016 sept; 22.
2. **Souza M.P.G.D.** Osteoporosis diagnosis and treatment. *Rev Bras Ortop*. 2010 May-Jun; 45(3).
3. **Kanis J., McCloskey E., Johansson H., A.O., Ström O., Borgström F.** Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2010 Jun, 21; Suppl2.
4. **Compston J., Cooper A., Cooper C. et al.** UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017 Apr 19; 12(1)(43).
5. **Pai M.** Osteoporosis Prevention and Management. *J Obstet Gynaecol India*. 2017 Aug; 67(4): 237-242.
6. **Tella S., Gallagher J.** Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jul; 142: 155-70.
7. **Amir Q.F.M., McLean R. et al.** Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2017 june.
8. **Faienza M., Chiarito M. et al.** Monoclonal antibodies for treating osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017 Nov 7; 1-9.
9. **Hsiao F., Hsu W.** Comparative risks for cancer associated with use of calcitonin, bisphosphonates or selective estrogen receptor modulators among osteoporosis patients: a population-based cohort study. *Jpn J Clin Oncol*. 2017 Oct; 1(47).
10. **Pundole X. et al.** Anti-sclerostin antibodies for the treatment of osteoporosis. *Cochrane Library*. 2017 apr.
11. **Ozra T.M., P.S., P.K., B.L.** New horizons in treatment of osteoporosis. *Daru J.of Pharm. Sciences*. 2017 25; 2.
12. **NOGG 2017:** Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis.