

Agnieszka Karp-Majewska, Bożena Adamkiewicz, Marta Pyzik

Received: 08.02.2008

Accepted: 22.02.2008

Published: 30.04.2008

Występowanie osteoporozy w chorobach neurologicznych

Osteoporosis occurrence in neurological diseases

Kliniczny Oddział Propedeutyki Neurologicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kopernika w Łodzi

Adres do korespondencji: Agnieszka Karp-Majewska, Kliniczny Oddział Propedeutyki Neurologicznej,

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kopernika w Łodzi, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź

*Praca finansowana ze środków własnych***Streszczenie**

Osteoporoza jest uogólnioną chorobą szkieletu charakteryzującą się niską masą kostną oraz upośledzeniem mikroarchitektury, które prowadzi do obniżenia wytrzymałości mechanicznej tkanki kostnej, a w konsekwencji do zwiększenia podatności na złamania. Jest chorobą występującą u znacznej liczby osób w Polsce. Dawniej traktowana była jako schorzenie osób starych, obecnie wiadomo, że może pojawiać się w każdym wieku. Przyczyn występowania osteoporozy jest wiele, poczynając od czynników genetycznych, poprzez środowiskowe, aż do dietetycznych i farmakologicznych. Należy pamiętać, że również wiele chorób powoduje zmniejszenie gęstości mineralnej kości, co w konsekwencji doprowadza do rozwoju osteopenii lub osteoporozy. Spośród schorzeń neurologicznych na szczególną uwagę zasługują te, które przebiegają z długotrwałym unieruchomieniem, takie jak udary mózgu czy urazy rdzenia, jak również te, w których stosowana jest specyficzna farmakoterapia, wpływająca negatywnie na metabolizm kostny. Przykładem może być leczenie padaczki czy stwardnienia rozsianego. W wielu schorzeniach neurologicznych osteoporoza stanowi duże zagrożenie, należy więc być świadomym tego faktu i wnikliwie zapoznać się z metodami diagnostycznymi umożliwiającymi ocenę metabolizmu kostnego, aby w przyszłości uchronić pacjentów przed dodatkowymi schorzeniami. Wiedząc, jak ogromny wpływ na metabolizm kostny ma stosowana na co dzień farmakoterapia, możemy wcześniej rozpocząć diagnostykę i zastosować odpowiednią profilaktykę.

SŁOWA KLUCZOWE: osteoporoza, urazy rdzenia, udar, SM, padaczka**Summary**

Osteoporosis is generalized disease of the skeleton, characterized by low bone mineral density and disturbance of microarchitecture. Osteoporosis is a disease that appears in quite many people in Poland and there are many reasons for that. Many years ago osteoporosis was recognize as a disease of old people, but now it can reveal itself in every age and can lead to an increased susceptibility to fractures. There is a need to know how many factors can develop osteoporosis, for example genetic, environmental, dietetic or pharmacological. There are a lot of diseases, which might negatively effects bone mineral density. Osteoporosis mostly shows itself in those strictly connected with immobilization, such as stroke or spinal injury, and also in those with specific pharmacological treatment that negatively effects bone metabolism. And these disease are: epilepsy and sclerosis multiple. Osteoporosis is a big threat in many neurological diseases. It is vital to recognize diagnostic methods enabling to determine the bone metabolism, so as to prevent additional disorders. Taking into consideration a huge influence of everyday pharmacotherapy on bone metabolism, we are able to start diagnosis in an early stage and apply proper prophylactic.

KEY WORDS: osteoporosis, spinal injury, stroke, SM, epilepsy

Osteoporoza według definicji WHO jest uogólnioną chorobą szkieletu charakteryzującą się niską masą kostną oraz upośledzeniem mikroarchitektury tkanki kostnej prowadzącym do obniżenia wytrzymałości mechanicznej tkanki kostnej, a w konsekwencji do zwiększenia podatności na złamania⁽¹⁾. W 2001 roku National Osteoporosis Foundation oraz National Institutes of Health zaproponowały nową definicję osteoporozy, jako choroby szkieletu charakteryzującej się upośledzeniem wytrzymałości kostnej powodującym zwiększone ryzyko złamań. Definicja ta obok kryterium gęstości mineralnej kości wprowadza również ocenę ryzyka złamań⁽²⁾.

Obecnie standardem diagnostyki osteoporozy jest badanie gęstości mineralnej kości metodą podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (DEXA). Stosowaną jednostką pomiarową, przy której oznacza się BMD, jest gęstość mineralna kości w g/cm³. Uzyskane wyniki podawane są w odchyleniach standardowych (SD):

- Z-score – przedstawia wyniki badań jako odchylenie od średniej w grupie kontrolnej w tym samym wieku podzielone przez odchylenie standardowe tej średniej;
- T-score – odnosi otrzymane wartości do wielkości masy szczytowej w grupie kontrolnej i jest obliczany podobnie jak Z-score.

Osteoporozę rozpoznajemy, kiedy T-score jest równy lub niższy niż -2,5 SD, natomiast osteopenię, gdy T-score wynosi od -1 do -2,5 SD. Miejsca pomiarowe BMD są różnorodne. Najczęściej zaleca się pomiary w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, bliższym końcu kości udowej lub 1/3 części kości promieniowej. Wyniki jednak w różnych miejscach pomiaru u tych samych osób mogą się znacząco różnić. Dlatego też konieczne jest poszukiwanie innych, bardziej jednoznacznych metod rozpoznawania osteoporozy.

Każde z tych miejsc pomiarowych ma również swoje wady. W przypadku pomiaru bliższego końca kości udowej zmiany osteoporotyczne pojawiają się znacznie później niż w kręgosłupie, mogą również występować trudności z właściwym ustawieniem kończyn w zaawansowanych zmianach zwyrodnieniowych stawu biodrowego.

Pomiar BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa jest metodą stosunkowo powszechną. Jej zaletą jest to, że ze względu na dużą zawartość kości beczkowej zmiany osteoporotyczne są najwcześniej widoczne w kręgosłupie. Również najwcześniej w tym odcinku uwidaczniają się efekty lecznicze. Niestety, metoda ta obciążona jest wadą związaną z zafałszowaniem wyników spowodowanym przez zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa.

W przypadku badań DEXA kości przedramienia interpretacja wyniku jest w znacznym stopniu uzależniona od okolicy pomiaru i rodzaju aparatu.

Metodą uzupełniającą może być ilościowa metoda ultradźwiękowa pomiaru kości (Quantitative Ultrasound, QUS). Ultradźwięki przechodzące przez kość ulegają roz-

praszaniu i pochłanianiu, a ich prędkość zależy od struktury wewnętrznej kości. Podczas interpretacji pomiarów bierze się pod uwagę między innymi fakt, że prędkość ultradźwięków w kości korowej zależy od jej gęstości⁽³⁾. Alternatywną metodą dla DEXA i QUS jest obwodowa tomografia komputerowa (QCT). Wykorzystując trójwymiarowy pomiar, umożliwia określenie rzeczywistej gęstości kości korowej i gąbczastej w g/cm³, a także opis geometryczny gęstości kości⁽⁴⁾.

Badania obrazowe ukazują stosunkowo zaawansowany stopień zmian kostnych. Dlatego też konieczne są poszukiwania nowych metod mogących w szybszy i dokładniejszy sposób stwierdzić nieprawidłowości metabolizmu kostnego. Stąd duże nadzieje wiąże się z biochemicznymi markerami kości, które umożliwiają ocenę tempa metabolizmu kostnego. Są to fragmenty białkowych elementów strukturalnych kości (lub produkty ich degradacji) oraz enzymy i białka uwalniane do krążenia w czasie aktywności metabolicznej komórek kościotworzenia – osteoblastów i komórek resorpcji kości – osteoklastów. Kolagen typu pierwszego stanowi 90% organicznej części tkanki kostnej. Dlatego też cząsteczki uwalniane podczas jego syntezy (propeptydy kolagenu typu pierwszego) i degradacji (terminalne telopeptydy kolagenu typu pierwszego) lub wiązania sieciujące stanowią ważną grupę markerów.

Poziomy biochemicznych markerów obrotu kostnego są wypadkową aktywności wszystkich procesów przebudowy. Ich oznaczanie pozwala na szybką ocenę tempa procesów kościotworzenia i resorpcji, a w konsekwencji na przewidywanie złamań oraz zmian masy kostnej pod wpływem leczenia⁽⁵⁾.

Wyróżniamy dwie grupy markerów: markery kościotworzenia i markery resorpcji⁽⁶⁾. Do pierwszej z nich zaliczamy:

- frakcję kostną alkalicznej fosfatazy (b-ALP; *bone alkaline phosphatase*);
- osteokalcynę (OC; *bone GLA protein*);
- N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (PINP; *procollagen I aminoterminal propeptide*).

Do drugiej natomiast:

- pirydynolinę i dezoksyperydynolinę (PYD i DPD);
- N-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I (NTX) (*collagen type I crosslinked N-telopeptide*);
- C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha kolagenu typu I (CTX) (*collagen type I crosslinked C-telopeptide*).

Stężenie markerów może być oznaczane zarówno w moczu, jak i w surowicy. Badanie moczu związane jest jednak ze stężeniem kreatyniny, na której wartość mają wpływ: masa mięśniowa, pora dnia, wiek, dieta, leki^(7,8). Dlatego też poziomy markerów oznaczane w surowicy mają wyższą wartość diagnostyczną.

Etiologia osteoporozy jest dość złożona i nie została jeszcze wyjaśniona w sposób zadowalający. Czynniki

wywołujących osteoporozę jest wiele. Tradycyjnie wyróżnia się dwa jej podstawowe typy: pierwotną i wtórną. U osób młodych stwierdza się częściej osteoporozę wtórną. Spośród schorzeń neurologicznych należy brać pod uwagę przede wszystkim stany związane z upośledzeniem czynności ruchowej lub całkowitym unieruchomieniem. Będą to przede wszystkim następstwa urazów rdzenia kręgowego prowadzące do paraplegii, w następstwie czego w szybkim tempie dochodzi do wzrostu resorpcji kostnej. Całkowity efekt zależy zarówno od szybkiego wzrostu resorpcji, jak i od następującego później zmniejszonego wytwarzania. Badania prowadzone na grupie pacjentów po urazach rdzenia pokazują, że gęstość mineralna kości mierzona w szyjce kości udowej jest niższa niż w kręgosłupie, co może sugerować istotny wpływ pionowej postawy ciała na procesy metaboliczne kości. Szollar i wsp., badając grupę 176 pacjentów z paraplegią i tetraplegią, wykazali spadek BMD kości udowej o 20% w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych ochotników dobranych odpowiednio pod względem płci i wieku. Zaobserwowali oni również, iż spadek ten postępuje proporcjonalnie do długości trwania porażenia⁽⁹⁾.

Osteoporoza jest również częstym, późnym powikłaniem udarów mózgu. Szczególnie jest to widoczne u pacjentów z połowicznym niedowładem, u których w nagły sposób nastąpiła utrata funkcji ruchowych. Objawia się to wczesną redukcją BMD po stronie niedowładem⁽¹⁰⁾. Pacjentom tym wielokrotnie towarzyszą też zawężenie pola widzenia lub zaburzenie czucia powierzchownego i głębokiego, co w dodatkowy sposób predysponuje do upadków, a w konsekwencji również do złamań. Po przebytym udarze mózgu może pojawiać się niesymetryczne zmniejszenie mineralizacji kośćca⁽¹¹⁾. Spowodowane jest ono przede wszystkim przez deficyt ruchu, ale także jest następstwem niskiego poziomu witaminy D u pacjentów z upośledzoną zdolnością do samodzielnego poruszania się. Udar mózgu może wystąpić w każdym wieku, jednak zdecydowanie częściej dotyka osoby starsze. W tym wieku mogą również rozpocząć się zaburzenia metabolizmu kostnego. Tak więc oba te czynniki ryzyka sumują się. Czynnikiem wpływającym na spadek BMD u pacjentów z udarem mózgu jest wiele. Najważniejsze z nich to czas trwania unieruchomienia i stopień niedowładem. U kobiet ważny jest także czas, jaki upłynął od okresu menopauzy. Poole i wsp. stwierdzili, że w pierwszym roku po wystąpieniu incydentu udarowego zdolność tkanki kostnej do samoodnowy jest bardzo duża. W związku z tym niezwykle ważne są odpowiednio szybka rehabilitacja, pionizacja i uruchamianie⁽¹⁰⁾.

Jednym z najważniejszych czynników występowania osteoporozy wtórnej jest długotrwała farmakoterapia kortykosteroidami (KS). Powodują one upośledzenie jelitowego wchłaniania wapnia, zwiększenie jego wydalania z moczem, jak również hamowanie czynności osteoblastów. Negatywny wpływ kortykosteroidów wpływa

zarówno na obniżenie gęstości mineralnej kości, jak i na wzrost liczby złamań o charakterze osteoporotycznym. Ten negatywny proces dotyczy części szkieletu zbudowanego głównie z kości beczkowej, np. trzonów kręgowych, końca bliższego kości udowej, a nie typowych dla osteoporozy złamań kości promieniowej. Przyczyną tego zjawiska jest znacznie szybszy metabolizm w tkance kostnej beczkowej niż w tkance zbitej⁽¹²⁾. Negatywne działanie KS wyraża się w bezpośrednim działaniu na tkankę kostną, a także w sposób pośredni poprzez zaburzenie gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Najważniejszymi czynnikami powodującymi spadek masy kostnej podczas farmakoterapii KS są: dobowy dawka leku, czas ekspozycji, wiek chorego, płeć, jak również status hormonalny u kobiet. Dobowa dawka jest czynnikiem o największym znaczeniu dla ryzyka rozwoju osteoporozy posteroideowej⁽¹³⁾. W tej kwestii nie ma bezpiecznych dawek ani sposobów stosowania leków z tej grupy. Steinbuch i wsp. zauważyli, że przyjmowanie 10 mg KS na dobę przez okres nie krótszy niż 90 dni powoduje 7-krotny wzrost ryzyka złamania końca bliższego kości udowej i 17-krotne zwiększenie ryzyka złamania trzonu kręgu⁽¹²⁾. Wzrost ryzyka złamań po terapii KS zauważalny jest już po 3 miesiącach ich stosowania⁽¹⁴⁾. Zarówno płeć żeńska, jak i męska są predysponowane do zaburzeń metabolizmu kostnego, choć nie w jednakowym stopniu. Weinstock-Guttman i wsp., badając grupę 40 mężczyzn w wieku 42-60 lat chorujących na stwardnienie rozsiane i leczonych KS, stwierdzili znaczne pogorszenie parametrów kostnych w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. U 80% chorych stwierdzono redukcję masy kostnej na podstawie badania DEXA (42,5% pacjentów miało osteopenię, natomiast aż 37,5% – osteoporozę). U 21% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno złamanie w czasie trwania choroby podstawowej. BMD u badanych miało ścisły związek z BMI (indeks masy ciała – *body mass index*) i EDSS (Rozszerzona Skala Niepełności Układu Nerwowego – Expanded Disability Status Scale) pacjentów. W czasie badania w fazie remisji było 17,5% pacjentów, we wtórnej przewlekłej – 57,7%, natomiast w pierwotnej przewlekłej – 25%⁽¹⁵⁾.

U pacjentów chorujących na padaczkę już dawno zaobserwowano zwiększoną skłonność do złamań kostnych. Zaburzenia metabolizmu tkanki kostnej, które towarzyszą padaczce, nie są związane z samym schorzeniem, ale ze specyficzną farmakoterapią. Należy wziąć pod uwagę fakt, iż pacjenci ci są narażeni na dodatkowe urazy, do których może dojść podczas napadów. Address i wsp. stwierdzili, że przewlekłe stosowanie leków przeciwpadaczkowych jest znaczącym czynnikiem powodującym zmniejszenie masy kostnej i zwiększenie podatności na złamania⁽¹⁶⁾. Ta grupa leków wywiera również niekorzystny wpływ na metabolizm wapnia, powodując hipokalcemię, wzrost poziomu fosfatazy alkalicznej w surowicy, wzrost poziomu PTH, spadek aktywnego meta-

bolitu witaminy D oraz radiologiczne i histologiczne cechy osteomalacji lub osteoporozy. Seth i wsp. stwierdzili, że u pacjentów powyżej 50. roku życia leczonych dłużej niż 5 lat lekami przeciwpadaczkowymi zachodzi dwukrotnie większe ryzyko wystąpienia złamań⁽¹⁷⁾.

Kolejna jednostka, w której ryzyko wystąpienia osteoporozy jest znacznie wyższe niż w zdrowej populacji, to choroba Parkinsona⁽¹⁸⁾. Ustalono, że stopień nasilenia zaburzeń kostnych koreluje ze stopniem zaawansowania choroby. Najprawdopodobniej ma to związek z niską podażą witaminy D na skutek obniżonego łaknienia bądź niewystarczającej jej syntezy pod wpływem promieniowania. Jednakże najistotniejszym czynnikiem u tych pacjentów wydaje się zmniejszona aktywność fizyczna.

Ostatnio zwrócono uwagę, że niezwykle często występującą chorobą towarzyszącą wielu schorzeniom, także neurologicznym, jest depresja. Ma ona związek również z występowaniem osteoporozy. Naukowcy z Uniwersytetu Hebreu przeprowadzili doświadczenia na myszach. Gryzonie poddawano długotrwałemu łagodnemu stresowi, wywołując u nich w ten sposób objawy odpowiadające depresji u ludzi. Po 4 tygodniach utrzymywania takiego depresyjnego stanu stwierdzono u zwierząt drastyczny spadek masy kości, w tym najczęściej łamiących się z powodu osteoporozy – kości biodrowej i kręgow. Zmiany te były wynikiem zmniejszenia się liczby komórek odpowiedzialnych za odbudowę tkanki kostnej – tzw. osteoblastów. Prowadziło to do zaburzeń w procesie odnowy kości, bez którego niemożliwe było zachowanie masy kostnej na prawidłowym poziomie. Naukowcy ci stwierdzili również, że depresja osłabia kości za pośrednictwem współczulnego układu nerwowego. Układ współczulny wpływa na różne narządy, między innymi poprzez noradrenalinę – neuroprzekaźnik, który ma negatywny wpływ na osteoblasty. Faktycznie, u badanych myszy spadkowi masy kostnej towarzyszył wzrost poziomu noradrenaliny. Leki blokujące noradrenalinę hamowały destrukcję kości u gryzoni, choć nie wpływały na objawy depresyjne. Z kolei regularne stosowanie leków przeciwdepresyjnych nie tylko łagodziło objawy depresji, ale też powstrzymywało destrukcję kości u myszy⁽¹⁹⁾. Również badając populację pacjentów leczonych z powodu depresji, można stwierdzić, że osteoporoza występuje zdecydowanie częściej niż w populacji ogólnej⁽²⁰⁻²²⁾. Przyczyny współistnienia osteoporozy i depresji są najczęściej złożone i zazwyczaj nie ma możliwości ustalenia jednej, konkretnej przyczyny.

W wielu schorzeniach neurologicznych występowanie osteoporozy stanowi zagrożenie. Należy więc mieć świadomość tego faktu i zapoznać się z metodami diagnostycznymi umożliwiającymi ocenę metabolizmu kostnego, aby w przyszłości uchronić pacjentów przed dodatkowymi schorzeniami. Wiedząc, jak ogromny wpływ na metabolizm kostny ma stosowana na co dzień farmakoterapia, możemy wcześniej rozpocząć diagnostykę i zastosować odpowiednią profilaktykę.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. World Health Organization: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series 843, Geneva 1994.
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy: Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285: 785-795.
3. Lorenc R.S. (red.): Diagnostyka osteoporozy 2000. Osteoforum, Warszawa 2000: 145-148.
4. Martin J.C., Campbell M.K., Reid D.M.: A comparison of radial peripheral quantitative computed tomography, calcaneal ultrasound, and axial dual energy X-ray absorptiometry measurements in women aged 45-55 yr. J. Clin. Densitom. 1999; 2: 265-273.
5. Karczmarewicz E.: Wartość diagnostyczna markerów obrotu kostnego – uzgodnienia 2000. W: Lorenc R.S. (red.): Diagnostyka osteoporozy 2000. Osteoforum, Warszawa 2000: 233-247.
6. Lorenc R.S., Kryśkiewicz E.: Diagnostyka osteoporozy u dzieci. Terapia 2005; 13: 9-11.
7. Schönau E., Rauch F.: Biochemical markers of bone metabolism. W: Glorieux F.H., Pettifor J.M., Jüppner H. (red.): Pediatric Bone. Biology and Diseases. Elsevier Science 2003: 401-442.
8. Calvo M.S., Eyre D.R., Gundberg C.M.: Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. Endocr. Rev. 1996; 17: 333-368.
9. Szollar S.M., Martin E.M., Sartoris D.J. i wsp.: Bone mineral density and indexes of bone metabolism in spinal cord injury. Am. J. Phys. Med. Rehabil. 1998; 77: 28-35.
10. Poole K.E., Reeve J., Warburton E.A.: Falls, fractures, and osteoporosis after stroke: time to think about protection? Stroke 2002; 33: 1432-1436.
11. Kumor K., Pierzchała K.: Aktualne poglądy na temat osteoporozy w chorobach układu nerwowego. Neurol. Neurochir. Pol. 2004; 38: 293-298.
12. Steinbuch M., Youket T.E., Cohen S.: Oral glucocorticoid use in associated with an increased risk of fracture. Osteoporos. Int. 2004; 15: 323-328.
13. Horst-Sikorska W., Supronik J.: Osteoporoza posteroidowa. W: Badurski J.E. (red.): Choroby metaboliczne kości. Borgis, Warszawa 2005: 217-224.
14. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Aenhaim L. i wsp.: Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J. Bone Miner. Res. 2000; 15: 993-1000.
15. Weinstock-Guttman B., Gallagher E., Baier M. i wsp.: Risk of bone loss in men with multiple sclerosis. Mult. Scler. 2004; 10: 170-175.
16. Andress D.L., Ozuna J., Tirschwell D. i wsp.: Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. Arch. Neurol. 2002; 59: 781-786.
17. Sheth R.D.: Bone health in epilepsy. Epilepsia 2002; 43: 1453-1454.
18. Kao C.H., Chen C.C., Wang S.J. i wsp.: Bone mineral density in patients with Parkinson's disease measured by dual photon absorptiometry. Nucl. Med. Commun. 1994; 15: 173-177.
19. Yirmiya R., Goshen I., Bajayo A. i wsp.: Depression induces bone loss through stimulation of the sympathetic nervous system. Proc. Natl Acad. Sci. USA 2006; 103: 16876-16881.
20. Whooley M.A., Kip K.E., Cauley J.A. i wsp.: Depression, falls, and risk of fracture in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch. Intern. Med. 1999; 159: 484-490.
21. Cizza G., Ravn P., Chrousos G.P., Gold P.W.: Depression: a major, unrecognized risk factor for osteoporosis? Trends Endocrinol. Metab. 2001; 12: 198-203.
22. Robbins J., Hirsch C., Whitmer R. i wsp.: The association of bone mineral density and depression in an older population. J. Am. Geriatr. Soc. 2001; 49: 732-736.