

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Znaczenie histomorfometrii w diagnostyce osteoporozy

Importance of histomorphometry in the diagnosis of osteoporosis

ZYGMUNT ZDROJEWICZ^{1, A}, MONIKA SEIFERT^{2, E, F}¹ Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu² Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

Streszczenie Osteoporoza to choroba przewlekła wymagająca uwzględnienia specyficznych opcji diagnostycznych i terapeutycznych w zależności od etapu życia i stanu pacjenta. Nieuchronnie prowadzi ona do zmian w architekturze tkanki kostnej, zmniejszenia jej wytrzymałości, przez co dochodzi do patologicznych złamań. Jedną z nowych metod diagnostycznych jest histomorfometria. Za jej pomocą możemy opisać strukturę i mikroarchitekturę kości, ale także ocenić dynamiczne zmiany zachodzące w szkielecie.

Słowa kluczowe: osteoporoza, histomorfometria, leczenie.

Summary Osteoporosis is a chronic disease that requires consideration of specific diagnostic and therapeutic options depending on the patient's age and general condition. Inevitably, it leads to changes in the architecture of bone tissue, reducing its strength which eventually leads to pathological fractures. One of the new methods of diagnosis is histomorphometry. With it, we can describe the structure and microarchitecture of bones, moreover, we are able to assess the dynamic changes in the skeleton.

Key words: osteoporosis, histomorphometry, therapy.

Wstęp

W 1941 r. Albright pierwszy opisał osteoporozę mówiąc o niej: „za mało kości w kości”. Dzisiaj powołując się na definicję WHO (*World Health Organization*), osteoporozę można zdefiniować jako układową chorobę szkieletu, charakteryzującą się nieprawidłową mikrostrukturą kości, zmniejszoną masą kostną, czego konsekwencją jest osłabienie kości i zwiększenie ich podatności na złamanie [1].

Tkanka kostna – rys histologiczny

Kość ze względu na dominującą zawartość substancji nieorganicznych zaliczana jest do tkanek zmineralizowanych. Należy traktować ją jako żywą, aktywną metabolicznie tkankę, która odgrywa ważną rolę w regulacji stężenia elektrolitów w organizmie. Stanowi magazyn metaboliczny m.in. wapnia, fosforu i magnezu. W jej skład wchodzi: istota międzykomórkowa i komórki (osteoblasty, osteocyty, osteoklasty). Osteoblasty biorą udział w syntezie macierzy organicznej kości i w procesie mineralizacji tkanki kostnej (wytwarzają pęcherzyki macierzy kostnej). Parathormon (PTH), hormon wzrostu (GH), hormony tarczycy, a także cytokiny (peptydowe czynniki wzrostu i różnicowania, prostaglandyny, limfokiny, monokiny) pobudzają aktywność osteoblastów. Odwrotne działanie wykazują kortykosteroidy. Osteoblasty, które zakończyły syntezę substancji międzykomórkowej, to osteocyty. Stanowią one największą część komórek, odżywiają osseomukoid. Tzw. osteocyty powierzchni kostnej odgrywają główną rolę w szybkiej regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej – są wrażliwe na działanie PTH, kalcytoniny, kalcytriolu. Ostatnią grupę komórek kości stanowią osteoklasty (tzw. komórki kościogubne). PTH przy niskim stężeniu wapnia pobudza osteoklasty do resorpcji kości. Kalcytonina, która jest antagonistą PTH, i estrogeny hamują działanie osteoklastów.

Remodeling kości to proces wymiany składników kości mający na celu usunięcie drobnych uszkodzeń czy dostosowanie budowy zmieniających się obciążeń kości. U dorosłego człowieka w ciągu roku około 10% masy kostnej ulega wymianie, u dzieci proces ten jest znacznie bardziej intensywny i waha się w granicach 50% rocznie [2, 3].

Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie najnowszej metody diagnostyki osteoporozy, czyli histomorfometrii, która ma duże znaczenie dla praktyki klinicznej, gdyż pozwala na wprowadzenie nowych metod farmakologii, a tym samym stanowi postęp w leczeniu tej przewlekłej choroby.

Epidemiologia i obraz kliniczny osteoporozy

Osteoporoza (zrzesztnienie kości) jest chorobą podstępą, często rozwijającą się przez wiele lat bezobjawowo, bez żadnych symptomów. Dziś osteoporoza to jeden z najważniejszych problemów zdrowotnych na świecie. Szacuje się, że w Polsce choruje na nią około 3 mln ludzi. Dotyka ona blisko 7% Polek w wieku 45–64 lat, niemal 25% Polek w wieku 65–74 lat oraz połowę pań, które skończyły 74 lata. Cztery na dziesięć kobiet dozna co najmniej jednego złamania trzonu kręgowego przed 80. urodzinami. Liczba mężczyzn zagrożonych osteoporozą jest nieznana, mają grubsze i mocniejsze kości, choroba atakuje ich później, a że umierają wcześniej, rzadziej w pełni się u nich rozwija. Najczęściej pierwszym objawem, nierzadko już zaawansowanej choroby, jest tzw. złamanie patologiczne (niskoenergetyczne) – znaczna dysproporcja między siłą urazu, a rozmiarem wyrządzonych szkód w postaci poważ-

nego złamania [4]. Osteoporozę można podzielić na: pierwotną (pomenopauzalną, starczą) i wtórną. Osteoporoza starcza (po 65 r.ż. dotyczy zarówno kobiet, jak i mężczyzn) jest wynikiem zmniejszonej aktywności osteoblastów oraz aktywności witaminy D₃. Złamania pojawiają się w szyjce kości udowej i w kręgach [5]. Na osteoporozę pomenopauzalną chorują kobiety w wieku 50–65 lat. W organizmie kobiety przed menopauzą następuje znaczne zmniejszenie produkcji estrogenów, do niemal całkowicie zaprzestania ich produkcji po menopauzie. Hormony te stymulują osteogenezę i hamują resorpcję kości. Niedobór estrogenów skutkuje zmniejszoną ilością wchłanianego wapnia w przewodzie pokarmowym i obniżoną masą kostną. Roczne zmniejszanie się masy kostnej najszybciej postępuje tuż po menopauzie (w tempie 3–5% ubytku szczytowej masy kostnej rocznie) i trwa do końca życia [6]. Osteoporozy wtórne (OPW) są wynikiem utraty masy kostnej na skutek wystąpienia dodatkowych czynników lub chorób mających wpływ na gospodarkę mineralną kości. Ten typ osteoporozy dotyczy głównie mężczyzn (50% wszystkich przypadków osteoporozy), natomiast najczęstszym jej powodem jest stosowanie przewlekłej kortykoterapii [7]. Czynniki ryzyka osteoporozy możemy podzielić na główne i dodatkowe. Do głównych należą: przebyte złamanie w wieku dorosłym, złamanie osteoporotyczne u krewnego pierwszego stopnia, mała masa ciała (< 58 kg), palenie papierosów, przyjmowanie kortykosteroidów doustnie przez > 3 miesiące. Czynniki dodatkowe: słaby wzrok, niedobór estrogenów w młodym wieku (< 45 lat), zły stan zdrowia, niedawne upadki, niedobór wapnia w diecie (w ciągu całego życia), mała aktywność fizyczna, spożywanie alkoholu w ilości większej niż dwa drinki dziennie [8].

Diagnostyka osteoporozy

Badanie zawartości mineralnej kości

Istnieją dwa patomechanizmy zaangażowane w rozwój osteoporozy: 1) osiągnięcie stosunkowo niskiego szczytu gęstości mineralnej kości u młodych dorosłych, co powoduje, że już mała utrata gęstości sprzyja rozwojowi choroby, 2) szybka utrata masy kostnej charakterystyczna dla okresu okołomenopauzalnego oraz wieku starczego [9]. Do pomiaru gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*) służy jedno- lub dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska. DXA (*dual-energy x-ray absorptiometry*) używana od około 1987 r. Jest metodą nieinwazyjną opartą na zasadzie tłumienia, osłabienia wiązki promieniowania w trakcie przechodzenia przed badany obiekt. Wykorzystanie wiązki promieniowania o dwóch energiach przez zastosowanie filtrów lub impulsowej zmiany napięcia na lampie pozwoliło na usunięcie ograniczeń związanych z otaczającymi tkankami miękkimi i dało możliwość badania dowolnej kości. W trakcie pomiaru część promieniowania ulega pochłonięciu i rozproszeniu. Natężenie promieniowania trafiającego do detektora zależy od grubości kości oraz zawartości minerałów [10]. Wynikiem DXA jest BMC (*bone mineral content*), czyli bezwzględna wartość gęstości mineralnej, wyrażona w gramach masy. Podzielenie tej wartości przez powierzchnię daje gęstość mineralną kości (BMD) wyrażoną w g/cm². Jednak większość klinicznych decyzji jest oparta o T-score, który oblicza się porównując BMD pacjenta ze średnią wartością dla młodych i zdrowych osób, wyrażając różnicę jako odchylenie standardowe [11]. Dla zdrowej kości T-score jest większe od -1, im jesteśmy starsi, tym ujemna wartość wskaźnika jest większa. O osteoporozie mówimy wtedy, gdy wskaźnik T-score ≤ -2,5, stan pośredni to osteomalacja (T-score -2,4 – -1,0) [12]. DXA jest metodą o dużej swoistości i czułości, dlatego uważa się ją za „złoty standard” w diagnostyce osteoporozy. Idealnie nadaje się

również do zobrazowania pacjentowi jego problemu, co pomaga w komunikacji pacjent–lekarz i pozytywnie przynosi się na skuteczność terapii [13]. Pomocniczo wykonuje się także badania biochemiczne: poziom wapnia w surowicy krwi, poziom fosforanów oraz ocenę wydalania wapnia z moczem. Zdjęcie RTG uwidacznia złamanie kości biodrowej, nadgarstka czy kompensacyjne złamanie kręgosłupa, uwydatnienie blaszek granicznych trzonów kręgosłupa. Obecność lub brak złamania może jedynie potwierdzić chorobę. RTG może być przydatne również do oceny postępu choroby, zmniejszenia gęstości kości, ścieńczenie warstwy korowej [14]. Warto wspomnieć, że objawy osteoporozy na RTG widać dopiero wtedy, kiedy gęstość kości zmniejszy się około 40%, a więc w zaawansowanej chorobie, zwykle ze współistniejącymi złamaniami [15].

Ilościowa ultrasonografia (*quantitative ultrasound* – QUS) odzwierciedla cechy jakościowe i ilościowe kości dzięki czemu może być używana jako badanie przesiewowe. Najczęściej pomiarów transmisji fal ultradźwiękowych dokonuje się w nasadach dystalnych paliczek proksymalnych dłoni, których struktura odpowiada kości korowej lub w kości piętowej, gdzie dominuje składowa bełeczkowa [16].

Transiliakalna biopsja kości

Już w latach 80. ubiegłego wieku Meunier, Kruse i Kuhlencordt zwrócili uwagę na heterogeniczność histologicznej obrazu kręgosłupa w idiopatycznej osteoporozie. Od tego czasu poświęcono więcej uwagi temu zagadnieniu [17]. Badanie histologiczne kości polega na obrazowaniu struktury i mikroarchitektury kości – mierzeniu elementów tkanki kostnej i liczeniu komórek kostnych (tzn. pomiary statyczne). Ponadto przy użyciu znakowanej tetracykliny (podawanej pacjentowi sekwencyjnie przed wykonaniem zabiegu) można ilościowo oznaczyć dynamiczne zjawiska zachodzące w kości, jak i stopień zwapnienia osteoidu, aktywacji osteoblastycznej czy oznaczenie stanu aktywności osteoklastów [18]. Aktywne kościotworzenie na poziomie tkankowym można oznaczyć za pomocą wskaźnika MS/BS podawanego w %. Jest to procent powierzchni pokryty znacznikiem i odpowiada procentowym powierzchniom mineralizacji. Szybkość apozycji mineralnej (MAR, *mineral apposition rate* podawana w μm/d) wskazuje na szybkość kościotworzenia na poziomie komórkowym. Jest to iloraz odległości między dwoma znacznikami i odstępu w dniach podawania tetracykliny. Na podstawie MAR i MS/BS można obliczyć ilość powstałej tkanki kostnej w określonym przedziale czasowym, mówimy wtedy o szybkości kościotworzenia (BFR – *bone formation rate*). Wzór: BFR = MAR × (MS/BS) [19]. Materiał do badania uzyskuje się za pomocą trepanu wwiercanego do kości biodrowej w okolicy kolca przedniego górnego. Wycinek ma kształt walca i zawiera przekrój kości z dwiema warstwami kości zbitej, między którymi znajduje się kość gąbczasta [20]. Wskazania do wykonania transiliakalnej biopsji kości są dość duże i obejmują głównie choroby metaboliczne na etapie, gdy interwencja przyniesie korzyści pacjentowi. Do wskazań tych należą m.in.: osteoporoza, osteomalacja, krzywica, pierwotna i wtórna nadczynność przytarczyc, osteodystrofia nerek, dziedziczne choroby kości, choroba Pageta kości czy inne niesklasyfikowane choroby kości [21]. Histomorfometria może być także bardzo użyteczna w pomiarze zmian zapalnych stawów [22].

Farmakologiczne leczenie osteoporozy

Głównym celem leczenia osteoporozy jest zmniejszenie ryzyka złamań, zapobieganie długotrwałemu unieruchomieniu czy niepełnosprawności. Metoda FRAX umożliwia wyliczenie 10-letniego ryzyka złamania biodra i oddzielnie głównych złamań kości (klinicznie jawne złamanie kręgosłupa, złamanie biodra, przedramienia i kości ramiennej)

wyrażonego w procentach. Algorytm ten został opracowany na podstawie obserwacji, że osoby z pewnymi czynnikami ryzyka mogą mieć większe prawdopodobieństwoiskoenergetycznego złamania kości. Czynniki ryzyka brane pod uwagę to m.in.: płeć żeńska, wiek, współczynnik masy ciała – BMI, przebyte złamanie osteoporotyczne kości, przebyte złamanie osteoporotyczne biodra u rodziców, przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów – GKS, obecność reumatoidalnego zapalenia stawów, aktualne palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu – co najmniej 3 jednostki alkoholu dziennie, obecność chorób będących przyczyną osteoporozy wtórnej [23]. W Polsce do obliczenia ryzyka złamania używa się brytyjskiego kalkulatora, który można znaleźć na stronie internetowej: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>, ze świadomości ograniczenia przydatności dla populacji polskiej. Leczenie farmakologiczne można rozpocząć, jeśli całkowite 10-letnie ryzyko złamania przekracza 20% lub 10-letnie ryzyko złamania BKKU wynosi 3% (BKKU – bliższy koniec kości udowej) [24, 25].

Metoda leczenia osteoporozy powinna być zindywidualizowana dla każdego pacjenta. Lekarz wraz z pacjentem powinien rozważyć kilka ważnych atrybutów każdej z opcji leczenia, np. skuteczność, bezpieczeństwo, koszty, wygodę – liczba dawek i dostępność preparatu [26]. Wapń i witamina D₃ są najczęściej używane w leczeniu osteoporozy. Niedobór witaminy D₃ jest powszechny u osób starszych z wieloma chorobami współistniejącymi, z małą ekspozycją na promieniowanie słoneczne. Dzienna dawka wapnia (w diecie lub w suplementach) u kobiet w okresie menopauzy i po menopauzie powinna wynosić 1200 do 1500 mg, natomiast witaminy D₃ – 800 IU [27]. Przyjmowanie alfa-kalcydiolu (aktywny metabolit witaminy D₃) powinno być kontrolowane w laboratorium z międzynarodowym certyfikatem DEQAS (*vitamin D quality assessment scheme*). Kobietom po 50. roku życia zaleca się również: odpowiednią podaż białka w diecie (1,2 g/kg m.c.), potasu (> 3500 mg/d) i magnezu (> 300 mg/d), co ma na celu utrzymanie optymalnej masy kostnej [28].

Bifosfoniany są lekami pierwszego wyboru u osób z niską masą kostną:

- u kobiet po menopauzie: alendronian, ryzedronian lub ibandronian,
- u mężczyzn: alendronian, ryzedronian,
- u osób z osteoporozą indukowaną glikokortykosteroidami: alendronian, ryzedronian.

Powyższe preparaty uważane są za równorzędne. Część leków może być używana rzadziej (1 raz w tygodniu/miesiącu), co poprawia jakość terapii, mogą być też używane u wszystkich pacjentów pod warunkiem dobrego wyrównania metabolicznego gospodarki wapniowo-fosforanowej [29]. Bifosfoniany redukują ilość miejsc, w których dochodzi do remodelingu kości, stymulują syntezę fosfatazy zasadowej, kolagenu. Można je odróżnić między sobą na podstawie ich molekularnych i komórkowych mechanizmów działania. Proste bifosfoniany (klodronian, etidronian) hamują resorpcję kości przez indukcję, apoptozę osteoklastów. Klodronian, a może także etidronian, powoduje apoptozę, generując toksyczne analog adenozy, której celem są mitochondrium, centrum energetyczne w komórce. Bisfosfoniany zawierające azot pobudzają apoptozę osteoklastów [30].

Ranelinian strontu zmniejsza ryzyko złamań dzięki swojemu mechanizmowi – działania na tkankę kostną, hamując resorpcję i pobudzając tworzenie tkanki kostnej. Powoduje wzrost syntezy kolagenu przez osteoblasty, zmniejsza aktywność osteoklastów oraz zmniejsza rozpuszczalność kryształów hydroksyapatytu. Ranelinian strontu ograniczał ryzyko złamań kręgow u kobiet z osteopenią i osteoporozą po roku terapii o 49%, a w grupie z zaawansowaną osteoporozą po 3 latach zaobserwowano redukcję ryzyka złamań odcinka bliższego kości udowej o 36% [31].

Teryparatyd – rhPTH (rekombinowany ludzki parathormon) – jego dłuższe podawanie wiąże się z efektem katabolicznym, natomiast podawany w przerwach, tzw. podawanie pulsacyjne w małych dawkach (20 ug/dobę podskórnie), wywołuje efekt anaboliczny (stymulacja układu receptorowego komórki osteoblastycznej – układ osteoprotegeryna–RANK–RANK ligand). Przez kontrolowanie funkcji osteoblastów PTH powoduje wzrost BMD, wpływa na tworzenie kości gąbczastej, okostnej. Stosowany przez 18–24 miesięcy redukuje względne ryzyko złamań kręgow o 65%. Prawdopodobnie ma również działanie przeciwbólowe, co zwiększałoby jego atrakcyjność w leczeniu osteoporozy śródzapalnej. Rekombinowany PTH jest zwykle dobrze tolerowany przez pacjentów. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: hiperkalcemia, hiperkalciuria i hiperurykemia. Może także wywoływać anemię normocytarną. Powinien być stosowany jako lek II rzutu po wyczerpaniu innych możliwości. Terapia nie powinna przekraczać 24 miesięcy, dalsze leczenie można kontynuować innymi lekami antyresorpcyjnymi [32–34]. Oczywiście nie można zapomnieć o niefarmakologicznym leczeniu osteoporozy – odpowiednia dieta, aktywność fizyczna, przebywanie na słońcu mają bardzo duży wpływ nie tylko na samopoczucie pacjenta, ale także na przebieg choroby.

Co nowego w leczeniu?

Nowością w leczeniu osteoporozy jest wykorzystanie przeciwciał, białek i genów, które w sposób celowany mogłyby wpływać na metabolizm zachodzący w kościach.

Spośród genów–kandydatów determinujących osteoporozę wymienienia się najczęściej: geny kodujące receptor witaminy D (VDR, *vitamin D receptor*), kolagen typ I COLIA1 i receptor estrogenowy 1 (ER1, *estrogen receptor 1*), a także inne, np. TGFβ-1 (*transforming growth factor β-1*), IL-6, CYP-19 (*aromatase gene*), TNF 2 (*tumor necrosis factor 2*), IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*), CT (*calcitonin*), CTR (*Calcitonin receptor*), IL-ra (*interleukin-1 receptor antagonist*), OPG. Geny te przyporządkowywane są do czterech grup czynników biologicznych: cytokin (IL-6, IL-1), czynników wzrostowych (TGFβ-1, IGF-1, TNF), białkowych składników macierzy kości (COLIA1 oraz COLIA2, BGP, AHSG) oraz hormonów kalcytropowych i ich receptorów (VDR, ER-α, ER-β, CYP19, AR). Analizowane są coraz to nowe geny, np. ApoE (*apolipoprotein E*), MTHFR (*MethyleneTetraHydroFolate Reductase*), RUNX2 [35].

Osteoprotegeryna (OPG) została opisana w 1997 r. przez Simoneta i wsp. jako czynnik hamujący różnicowanie i aktywność osteoblastów. Dzisiaj wiemy, że jest glikoproteiną należącą do rodziny TNF (*tumor necrosis factor*). Jest rozpuszczalnym białkiem i może być wydalone przez komórki. Na powierzchni prekursorów osteoklastów znajduje się receptor aktywujący czynnik jądrowy κB (RANK), który należy to TNF receptorów [36]. RANKL jest głównym aktywatorem różnicowania i osteoklastogenezy podczas resorpcji kości, a OPG jest receptorem-atrapą, który hamuje różnicowanie osteoklastów przez blokowanie oddziaływań między ligandem RANKL a jego receptorem (RANK) [37]. Podczas aktywacji limfocytów T, np. w stanie zapalnym, stają się dodatkowym źródłem czynnika RANKL i uaktywniają alternatywną drogą osteoklastogenezę i resorpcję kości [38]. Kontrola stężenia OPG może służyć jako wykładnik skuteczności leczenia bifosforanami.

Denozumab – są to ludzkie monoklonalne przeciwciała (IgG2) przeciw RANKL (ligand RANK), który wiąże się z RANK z dużym powinowactwem i swoistością. RANKL jest niezbędnym mediatorem w powstawaniu funkcji i przeżyciu osteoklastów. Odgrywa także ważną funkcję m.in. w patogenezie osteoporozy menopauzalnej, destrukcji stawów w RZS (reumatoidalne zapalenie stawów). Denozumab wiążąc się z receptorem RANK osteoklastów, zapobiega re-

sorpcji warstwy korowej kości i kości beleczkowej [39, 40]. Używany jest do leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie, mężczyzn z utratą masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej (rak gruczołu krokowego). Prozapalne czynniki zaangażowane w różnicowanie i aktywność osteoklastów to m.in.: IL-6 (interleukina 6), IL-1, TNF- α , ich działanie jest często synergiczne i powiązane. TNF- α i IL-6 są wydzielane przez makrofagi i mogą indukować IL-6, która jest głównym aktywatorem resorpcji kości i odpowiedzi ostrej fazy. Cytokiny są kluczem do regulacji aktywatora receptora dla Nf κ B ligand (RANKL) i dla OPG. Zwiększone poziomy krążących cytokin korelują z aktywnością i postępem choroby [41].

Hormon wzrostu (GH, *growth hormone*), insulinowy czynnik wzrostu (*insulin-like growth factor* – IGF-1) – ich niedobór u osób starszych może wpływać na zaburzenia przemiany kości i w konsekwencji może prowadzić do osteoporozy. Taka sytuacja może wynikać z niedoboru hormonów czy małej aktywności fizycznej [42]. U osób cierpiących na jadłowstręt psychiczny (JP) zaobserwowano w surowicy wysokie stężenie GH, niskie IGF-1 oraz wzrost stężenia IGFBP-3 (białko wiążące IGF-1 w surowicy). Taka sytuacja zmniejsza dostępność biologiczną IGF-1 w tkankach, co ma niekorzystny wpływ na obrót kostny [43].

Cząsteczki adhezyjne (CAM) i macierzy zewnątrzkomórkowej białka (ECM) odgrywają rolę w wielu chorobach przewlekłych, np. w osteoporozie, stanie zapalnym, udarze

mózgu, chorobach układu krążenia. Obecnie znamy kilka rodzajów CAM: α v β 3, α v β 5, α 4 β 1, α 5 β 1 i α 11b/ β 3. Trwają prace, by wykorzystać receptory integryny w leczeniu osteoporozy. Osteoblasty biorą udział we wzroście poziomu integryny α v β 3, podczas gdy inne integryny wytwarzane są w małych ilościach. Przez 12 miesięcy podawano α v β 3 kobietom z osteoporozą pomenopauzalną. U kobiet cierpiących na ten rodzaj osteoporozy po 12-miesięcznym stosowaniu α v β 3 zauważono zmniejszoną resorpcję kości o 40% oraz zwiększenie BMD o 3,5%, ponadto nie odnotowano żadnych poważnych efektów ubocznych [44]. Trwają badania nad: leptyną, czynnikiem wzrostu fibroblastów (FGF) czy insulinowym czynnikiem wzrostu (IGF-1), w których pokłada się nadzieję, że mogą być stosowane w leczeniu osteoporozy.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że wprowadzenie nowych metod diagnostycznych i leczenia osteoporozy ma istotne znaczenie praktyczne. Temat ten jest bardzo obszerny i znacznie przekracza ramy tego artykułu, dlatego niektóre zagadnienia zostały tylko przez nas tylko zasygnalizowane. Mimo, iż osteoporoza to choroba, z którą medycyna boryka się od wieków, to nadal temat ten nie został wyczerpany i pozostaje wiele do odkrycia czy udoskonalenia, a postęp w tej dziedzinie dla nas lekarzy ma wielkie znaczenie, gdyż otwiera nowe perspektywy terapeutyczne, co z kolei niesie pomoc pacjentom cierpiącym z powodu tej przewlekłej choroby.

Piśmiennictwo

1. Głuszko P. Osteoporoza – spojrzenie w przeszłość. *Reumatologia* 2011; 49(5): 372–377.
2. Sawicki W, Malejczak J. *Histologia*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2012: 191–217.
3. Zabel M. *Histologia*. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2005: 58–75.
4. Tkaczuk-Włach T, Sobstyl M, Jakiel G. Osteoporoza – obraz kliniczny, czynniki ryzyka i diagnostyka. *Przegl Menopauz* 2010; 2: 113–111.
5. Olejniczak T, Opala T, Woźniak J, i wsp. Osteoporoza – epidemiologia, patogeneza, diagnostyka i leczenie. *Przew Lek* 2000; 9(23): 39–40.
6. Suzin J, Szubert M, Kowalczyk-Amico K. Osteoporoza – częsty problem kobiety po menopauzie. *Przegl Menopauz* 2009; 6: 320–323.
7. Sewerynek E, Bajon K, Stuss M. Osteoporoza wtórna w przebiegu przewlekłej steroidoterapii. *Przegl Menopauz* 2007; 6: 336–343.
8. Lewiecki EM, Kendler DL, Kiebzak GM, i wsp. Densytometria kości w praktyce klinicznej. Zalecenia International Society for Clinical Densitometry. *Osteoporosis Int* 2004; 15: 779–784.
9. Baylink DJ. The diagnosis and management of osteoporosis. *Rheumatol* 2000; 59(Suppl. 1): 142–144.
10. Zawirski P, Rell-Bakalarska M, Łącki JK. Współczesne metody diagnostyki obrazowej osteoporozy w chorobach reumatycznych. *Reumatologia* 2008; 46(2): 80–83.
11. Watts NB. Fundamentals and pitfalls of bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Osteoporosis Int* 2004; 15: 847–854.
12. Marcinowska-Suchowierska E, Czerwiński E, Badurski J, i wsp. Osteoporoza – diagnostyka i terapia u osób starszych. *Post Nauk Med* 2011; 5: 410–423.
13. Brask-Lindemann D, Cadarette SM, Eskildsen P, et al. Osteoporosis pharmacotherapy following bone densitometry: importance of patient beliefs and understanding of DXA results. *Osteoporosis Int* 2011; 22: 1493–1501.
14. Shields AT, Chesnut CH. Diagnosis of postmenopausal osteoporosis: reviews in endocrine and metabolic disorders. *Rev Endocr Metab Dis* 2001; 2: 23–33.
15. Stachowiak G, Surkont G, Połać I, i wsp. Osteoporoza – diagnostyka i terapia. *Przegl Menopauz* 2004; 2: 73–81.
16. Bolanowski M, Jędrzejuk D, Pluskiewicz W, i wsp. Porównanie badań ultradźwiękowych z jednoenergetyczną absorpcjometria rentgenowską w diagnostyce osteoporozy. *Przegl Menopauz* 2006; 1: 51–55.
17. Arlot ME, Bradbeer JN, Edouard C, et al. Temporal variations in iliac trabecular bone formation in vertebral osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1993; 52: 10–15.
18. Meunier P, Courpon P, Giroux JM, et al. Bone histomorphometry as applied to research on osteoporosis and to the diagnosis of “hyperosteooidosis states”. *Calcif Tissue Res* 1976: 354–360.
19. Ste-Marie LG. Kość – żyjąca tkanka. *OsteOpinie* 2011; 7(12): 2–3.
20. Zawirski P, Rell-Bakalarska M, Łącki JK. Współczesne metody diagnostyki obrazowej osteoporozy w chorobach reumatycznych. *Reumatologia* 2008; 46(2): 80–83.
21. Khurana JS. *Bone Pathology*. Humana Press 2009: 129–138.
22. Schett G, Tuerk B. Bone histomorphometry in arthritis models. *Methods in molecular medicine Calcif Tissue Int* 2007; 2(135): 269–283.
23. Przedlacki J, Książkowska-Orłowska K, Grodzki A, i wsp. Osteoartrologia. Rola oceny 10-letniego ryzyka złamania kości za pomocą metody FRAX w kwalifikowaniu do badania w kierunku osteoporozy. Wyniki programu POMOST. *Reumatologia* 2008; 46(6): 348–355.
24. Lorenc RS, Resch H. Management of osteoporosis in central and eastern Europe (CEE): conclusions of the “2nd Summit on Osteoporosis-CEE”, 21–22 November 2008, Warsaw, Poland. *Arch Osteoporos* 2009; 4: 1–8.

25. Dytfeld J, Marcinkowska M, Ignaszak-Szczepaniak M, i wsp. Porównanie przydatności kalkulatora FRAX oraz Nguyena do oceny ryzyka złamania niskoenergetycznego oraz kwalifikacji do rozpoczęcia terapii u polskich kobiet z osteoporozą pomenopauzalną. *Przegl Menopauz* 2011; 6: 473–479.
26. Silverman S, Christiansen C. Individualizing osteoporosis therapy. *Osteoporosis Int* 2012; 23: 797–809.
27. Gupta G, Aronow WS. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Comp Ther* 2007; 33(3): 114–119.
28. Sobczuk A, Sobczuk K, Pertyński T. Nowe aspekty leczenia osteoporozy pomenopauzalnej. *Przegl Menopauz* 2011; 6: 480–486.
29. Głuszko P, Lorenc R. Osteoporoza pierwotna i wtórna. Wskazówki postępowania dla reumatologów. *Reumatologia* 2012; 50(5): 370–377.
30. Reszka AA, Rodan GA. Mechanism of action of bisphosphonates. *Cur Osteopor Rep* 2003; 1: 45–52.
31. Tkaczuk-Włach J, Sobstyl M, Jakiel G. Osteoporoza – zapobieganie i leczenie. *Przegl Menopauz* 2010; 4: 283–287.
32. Leszczyński P, Hrycaj P, Mackiewicz S. Osteoporoza śródzapalna i poglikokortykosteroidowa – hierarchia leków. *Reumatologia* 2007; 45(6): 374–381.
33. Kousteni S, Bilezikian JP. The cell biology of parathyroid hormone in osteoblasts. *Cur Osteopor Rep* 2008; 6: 72–76.
34. Anastasilakis AD, Savvides M, Polyzos SA, et al. Normochromic normocytic anemia in a postmenopausal woman with severe osteoporosis treated with intermittent parathyroid hormone. *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 108–110.
35. Witas HW, Wujcicka WI. Genetyczne wyznaczniki osteoporozy. *Post Biol Kom* 2007; 34(3): 495–509.
36. Sobańska I, Odrowąż-Sypniewska G, Kuligowska M. Wpływ płci i wieku na stężenie osteoprotegeryny we krwi. *Wiad Lek* 2007; 60(5–6): 281–285.
37. Stępień E. Osteoprotegeryna – proponowany nowy wskaźnik występowania chorób układu krążenia. *Kardiochir Torakochir Pol* 2012; 1: 82–85.
38. Stawińska N, Ziętek M, Kochanowska I. Molekularne procesy resorpcji kości i ich potencjał terapeutyczny w leczeniu chorób przyzębia i osteoporozy. *Dent Med Probl* 2005; 42(4): 627–635.
39. Szymańska U, Jagielska G, Tomaszewicz-Libudzić C, i wsp. Zaburzenia metabolizmu kostnego w jądłowstręciu psychicznym. *Wiad Lek* 2007; 60(1–2): 68–72.
40. Sharif PS, Abdollahi M, Larijani B. Current, new and future treatments of osteoporosis. *Rheumatol Int* 2011; 31: 289–300.
41. Bolanowski M. *Osteoporoza*. W: Milewicz A, red. *Endokrynologia kliniczna*. Wrocław: Wydawnictwo Akademii Medycznej; 2007: 239–245.
42. Lorenc RS. *Diagnostyka osteoporozy 2000*. Osteoforum 2000.
43. Zdrojewicz Z, Bołoz W. Czy odżywiamy się zdrowo. *Prob Ter Mon* 2012; 23: 11–20.
44. Jakowicki J. *Klimakterium. Problemy Kliniczne. Hormonalna terapia zastępcza*. Lublin: Wydawnictwo Folium; 1995.

Adres do korespondencji:

Prof. zw. dr hab. med. Zygmunt Zdrojewicz
Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami UM
Wybrzeże Pasteura 4
50-367 Wrocław
Tel.: 607 63-31-80
E-mail: zygmunt@zdrojewicz.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 4.02.2013 r.

Po recenzji: 23.02.2013 r.

Zaakceptowano do druku: 8.11.2013 r.