

F. Mirza, E. Canalis, США

# Вторичный остеопороз: патофизиология и лечение

## Эндокринные причины остеопороза

**Остеопороз является заболеванием скелета, характеризующимся снижением массы и прочности костной ткани и предрасполагающим к повышенному риску переломов. Хотя наиболее распространенной формой заболевания считается идиопатический остеопороз, способствовать потере костной массы и повышенному риску переломов могут также многочисленные вторичные факторы. Этот обзор посвящен некоторым эндокринным причинам остеопороза, их патофизиологии и лечению.**

### Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз

Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз (ГИО) является наиболее распространенной формой вторичного остеопороза. К его развитию может приводить эндогенный гиперкортицизм (синдром Кушинга) или же, чаще всего, терапия глюкокортикоидами (ГК).

ГК оказывают прямое и косвенное воздействие на костный метаболизм. Блокируя действие витамина D на всасывание кальция, ГК могут привести к транзитному снижению концентрации кальция в сыворотке крови и незначительному повышению уровня паратгормона (ПТГ). Однако этот вторичный гиперпаратиреоз не может объяснить потерю костной массы вследствие лечения ГК, поскольку сывороточные уровни ПТГ не находятся в истинном гиперпаратиреоидном диапазоне. В начале терапии ГК наблюдается увеличение костной резорбции, которая, скорее всего, отвечает за быстрое снижение минеральной плотности кости (МПК) и первоначальное увеличение риска переломов. По мере продолжения приема ГК подавляется также формирование костей за счет негативного влияния на остеобласты, а также нарушается костное ремоделирование.

При ГИО наблюдаются преимущественно переломы костей, богатых губчатым веществом, например позвонков и шейки бедренной кости, при этом вертебральные переломы часто протекают бессимптомно.

Прямая корреляция между показателем МПК и риском переломов при ГИО не была установлена, поэтому диагностические критерии постменопаузального остеопороза не следует применять при ГИО. В действительности переломы при ГИО происходят при более высоких значениях МПК, чем при постменопаузальном остеопорозе, поэтому терапевтическое вмешательство должно быть рассмотрено при показателях, которые находятся в остеопеническом диапазоне. Изменения биохимических маркеров костного обмена зависят от стадии заболевания и имеют ограниченную диагностическую ценность.

Для ведения пациентов с ГИО рекомендован прием кальция и витамина D, использование ГК в минимальной эффективной дозе, необходимой для контроля основного заболевания, а также модификация образа жизни. Поскольку ГК нарушают эффекты витамина D в отношении всасывания кальция, лицам, получающим ГК, могут потребоваться более высокие дозы витамина D<sub>3</sub> в день.

Кальция и витамина D может быть недостаточно для эффективного лечения ГИО, поэтому в схему лечения включают бисфосфонаты и терипаратид. Использование бисфосфонатов в пременопаузальном периоде следует рассматривать с осторожностью, так как они проникают через плаценту и могут влиять на развитие скелета эмбриона.

### Гипертиреоз, заместительная терапия гормонами щитовидной железы и лечение тиреостатиками

И гипертиреоз, и гипотиреоз ассоциируются с остеопорозом и повышенным риском переломов. Тиреотоксикоз способствует усилению костного метаболизма, укорочению цикла костного ремоделирования и разобщению процессов синтеза и резорбции костной ткани, что может приводить к потере до 10% минерализованной кости за цикл ремоделирования. В то же время гипотиреоз ассоциируется с удлинением цикла ремоделирования костной ткани. Кроме того, заместительная терапия тиреоидными гормонами обратно коррелирует с МПК и увеличивает риск переломов даже в условиях эутиреоза. Установлено, что тиреотропный гормон оказывает прямое воздействие на остеокласты и остеобласты.

Пациентам с остеопорозом, обусловленным тиреоидной дисфункцией, следует назначать кальций и витамин D. Поскольку гормоны щитовидной железы усиливают ремоделирование костной ткани, антирезорбтивные агенты могут быть рассмотрены в период постменопаузы у женщин с повышенным риском переломов.

### Гипогонадизм и препараты, вызывающие гипогонадизм

Гипогонадизм ассоциируется с потерей костной массы у мужчин и женщин. Это основное физиологическое изменение у женщин в период постменопаузы, связанное со снижением МПК и развитием идиопатического остеопороза. Однако постменопаузальный остеопороз выходит за рамки данного обзора, посвященного вторичным формам заболевания. В то же время гипогонадизм является наиболее распространенной причиной остеопороза и у мужчин. Его выявляют у 20% мужчин с симптомами переломов позвонков и у 50% пожилых мужчин с переломами шейки бедра. С риском развития остеопороза и переломов связан как первичный гипогонадизм, так и терапия антиандрогенами.

Андрогены оказывают двойной эффект на скелет: прямое воздействие путем активации андрогеновых рецепторов и косвенное влияние после их ароматизации в эстрогены, которые затем активируют рецепторы эстрогена альфа. Андрогены и эстрогены влияют на костное ремоделирование у мужчин независимо друг от друга. Тестостерон и 5-альфа-дигидротестостерон регулируют экспрессию генов в остеобластах и ингибируют резорбтивный потенциал остеокластов. Кроме того, половые гормоны влияют на секрецию различных цитокинов и факторов роста, которые опосредуют воздействие андрогенов на костное ремоделирование.

Андрогензаместительная терапия у мужчин с гипогонадизмом и признаками остеопороза способствует увеличению МПК, при этом наиболее значительное повышение обычно наблюдается в течение первого года лечения. Кроме того, показаны кальций и витамин D. Бисфосфонаты эффективны при лечении пациентов мужского пола с остеопорозом с или без гипогонадизма. Сообщалось о связи более высоких уровней RANKL (лиганд рецептора активатора ядерного фактора κB) с низкими уровнями тестостерона, поэтому деносумаб (моноклональные антитела к RANKL) является эффективным в лечении мужчин с остеопорозом.

### Гиперпаратиреоз

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) ассоциируется с увеличением экспрессии RANKL остеобластами и усилением остеокласт-опосредованной костной резорбции. Хотя при этой патологии может также увеличиваться активность остеобластов и костного формирования, но этого не достаточно для компенсации повышенной костной резорбции. Маркеры метаболизма костной ткани в норме или слегка повышены. ПГПТ ассоциируется преимущественно с потерей компактной костной ткани, поэтому снижается МПК в дистальном отделе плеча и бедра, хотя губчатая костная может также испытывать негативное влияние ПГПТ.

Паратиреоидэктомия приводит к нормализации сывороточного уровня кальция и увеличению МПК позвонков и бедренной кости. Бисфосфонаты и заместительная гормональная терапия замедляют костное ремоделирование и повышают МПК у пациентов с ПГПТ. Однако нет данных об их влиянии на частоту переломов, и к тому же они не снижают сывороточный уровень кальция или ПТГ. Деносумаб может скорректировать гиперкальциемию при ПГПТ и может быть эффективно использован с этой целью у пациентов с раком паращитовидной железы.

### Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) и нарушения углеводного обмена оказывают негативное воздействие на костный метаболизм. Повышенный риск переломов отмечается при обоих типах заболевания, но при 1 типе он все-таки выше. Риск переломов сопоставим у мужчин и женщин и повышается с увеличением продолжительности заболевания и применения инсулина. Хотя СД 2 типа ассоциируется даже с увеличением МПК, что обусловлено высоким уровнем инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), в этой популяции тем не менее наблюдается повышенный риск переломов. Поскольку переломы у больных СД происходят при более высокой МПК, чем у пациентов без диабета, этот показатель не может быть надежным предиктором риска переломов в этой группе населения.

Стратегия профилактики переломов у больных с СД предусматривает достаточное обеспечение кальцием и витамином D, а также оптимальный гликемический контроль для минимизации риска микрососудистых осложнений, в частности ретинопатии и нейропатии, которые повышают риск падений и переломов. Следует также помнить, что некоторые препараты для лечения СД, такие как тиазолидиндионы, ассоциируются с повышенным риском переломов.

### Дефицит гормона роста и акромегалия

Соматотропный гормон (СТГ) играет важную роль в росте и развитии скелета в детском и подростковом возрасте. СТГ усиливает остеогенез, взаимодействуя непосредственно с рецепторами СТГ на остеобластах, а также посредством локального синтеза ИФР-1. Соматотропная недостаточность ассоциируется с задержкой развития скелета и низкой МПК. Некоторые исследования показали более высокую частоту остеопороза и переломов у взрослых пациентов с этой патологией.

Лечение гормоном роста способствует повышению МПК позвонков и бедренной кости при соматотропной недостаточности. Рекombинантный человеческий гормон роста характеризуется двухфазным эффектом на костную ткань: увеличение резорбции кости и снижение МПК в первую фазу и увеличение образования костной ткани с повышением МПК во вторую, как правило, после 6-12 месяцев лечения.

Акромегалия ассоциируется с ускоренным ремоделированием костной ткани, при этом у пациентов с данной патологией отмечают значительно более высокую частоту переломов позвонков, которая коррелирует с длительностью заболевания и уровнем ИФР-1 в сыворотке крови. Переломы позвонков происходят у трети пациентов с акромегалией без изменений МПК, поэтому данный параметр имеет ограниченную ценность у этих больных. Тем не менее рентгенологическую морфометрию позвонков рекомендуется проводить пациентам с акромегалией с целью выявления бессимптомных переломов. Хотя лечение акромегалии улучшает состояние костной ткани, повышенный риск переломов может сохраняться у пациентов с гипогонадизмом и переломами позвонков в анамнезе.

### Выводы и рекомендации

Причиной остеопороза часто бывают другие болезни и патологические состояния, что требует их исключения. Общей характеристикой для всех вторичных форм остеопороза является субоптимальный уровень потребления кальция и витамина D, что обычно легко корректируется. Терапевтические вмешательства зависят от причины потери костной массы. Препараты для терапии остеопороза могут быть эффективными, но важным условием достижения хорошего результата является лечение основного заболевания.

Сокращенный перевод с англ. **Натали Мищенко**

Список литературы находится в редакции.

Адаптировано и переведено по материалам оригинальной статьи: Mirza F., Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. Eur J Endocrinol. 2015 Sep; 173(3): R131-51.

«При содействии ООО «Такеда Украина»

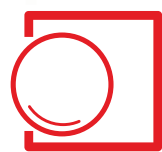
UA/CD3/0516/0013



# КАЛЬЦІЙ-Д<sub>3</sub> НІКОМЕД ОСТЕОФОРТЕ

жувальні таблетки, які містять

**1000 мг** кальцію **+** **800 МО** вітаміну Д<sub>3</sub>



**1 ТАБЛЕТКА НА ДОБУ**

- Поповнює добову потребу кальцію та вітаміну Д<sup>1</sup>
- Знижує ризик переломів<sup>2\*</sup>
- Покращує прихильність до терапії<sup>3\*\*</sup>



\* Зниження частоти виникнення остеопоротичних переломів на 16% серед жінок та чоловіків старше 66 років при прийомі 1000мг елементарного кальцію та 400 МО вітаміну Д<sub>3</sub> 1 раз на день у порівнянні з тими, хто не приймав таку комбінацію. \*\* У порівнянні з прийомом два рази на день. 1. Клінічні рекомендації РАО. Остеопороз – діагностика, профілактика та лікування, 2010. 2. Larsen ER et al. Vitamin D and Calcium Supplementation Prevents Osteoporotic Fractures in Elderly Community Dwelling Residents: A Pragmatic Population-Based 3-Year Intervention Study. JBMR 2004; 19(3):370-8. 3. Saini SD et al. Am J Manag Care 2009; 15(6):e22-e33.

**Інформація з медичного застосування. Діюча речовина:** кальцію карбонат 2500 мг (еквівалентно 1000 мг кальцію), холекальциферол (вітамін Д<sub>3</sub>) – 800 МО. **Лікарська форма.** Кальцій-Д<sub>3</sub> Нікомед Остеофорте: таблетки жувальні зі смаком лимона по 30 або 60 таблеток. **Фармакотерапевтична група.** Мінеральні домішки. Кальцій в комбінації з іншими препаратами. **Показання.** Застосовується для профілактики та лікування дефіциту кальцію та/або вітаміну Д<sub>3</sub>, для профілактики і в комплексній терапії остеопорозу. **Побічні реакції.** Нечасто: гіперкальціємія, гіперкальціурія. Рідко: запор, метеоризм, нудота, болі в животі, діарея. **Категорія відпуску.** Без рецепту. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Р.П. №UA/12922/01/01 від 14.05.2013. Виробник: Такеда Нікомед АС, Норвегія.

UA/CD3/1015/0006. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. ТОВ «Такеда Україна»: 03680, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г, тел.: 0 (44) 390 09 09; [www.takeda.ua](http://www.takeda.ua)

