



HNL i osteoporoz

Prof.dr.sc. Marina Šprem Goldštajn
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Klinika za ženske bolesti i porode

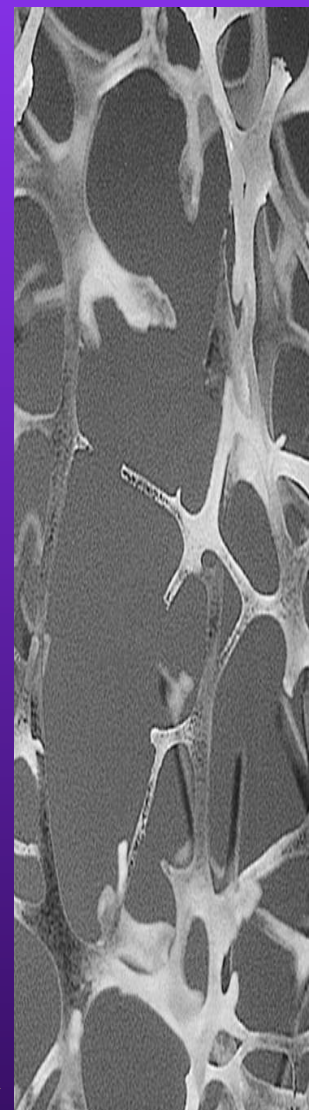
Osteoporoza

Progresivna sistemska bolest različitih uzroka

- smanjenje koštane mase i gustoće
- propadanje mikroarhitektonike kosti
- slabljenje skeleta s povećanim rizikom prijeloma kralježnice, podlaktice, kuka i zdjelice
- uzrokuje bolnu nemoć, gubitak visine
- smrtnost češća nego kod pneumonije, upala, srčanog popuštanja ili nekih vrsta tumora



ZDRAVA KOST



OSTEOPOROZA

Osteoporoza u žena

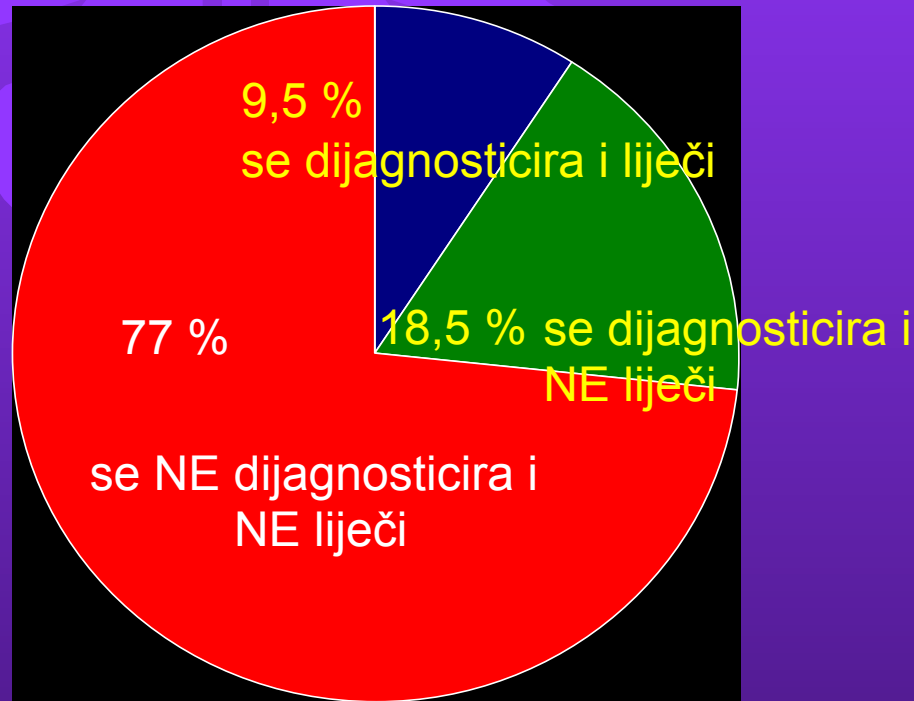
- 40% žena starijih od 50 godina imat će frakturu zbog osteoporoze

- Gustoća+struktura+kvaliteta =snaga kosti

- Smanjena BMD
T-score ≤ 2.5 SD

- Patofiziologija multifaktorijalna

- Komorbiditet i mortalitet



- Rezultira u 9 milijuna fraktura /godinu

NHANES 1996

Osteoporoza - etiologija

manjak
estrogena



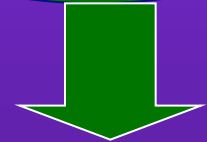
ubrzava proces
koštane pregradnje
→ dovodi do gubitka
koštane mase

starenje



univerzalno i
neizbježno

rizični čimbenici



- nije moguće utjecati
- moguće utjecati
- bolesti
- lijekovi

Osteoporoza – etiologija

nije moguće ↔ moguće utjecati

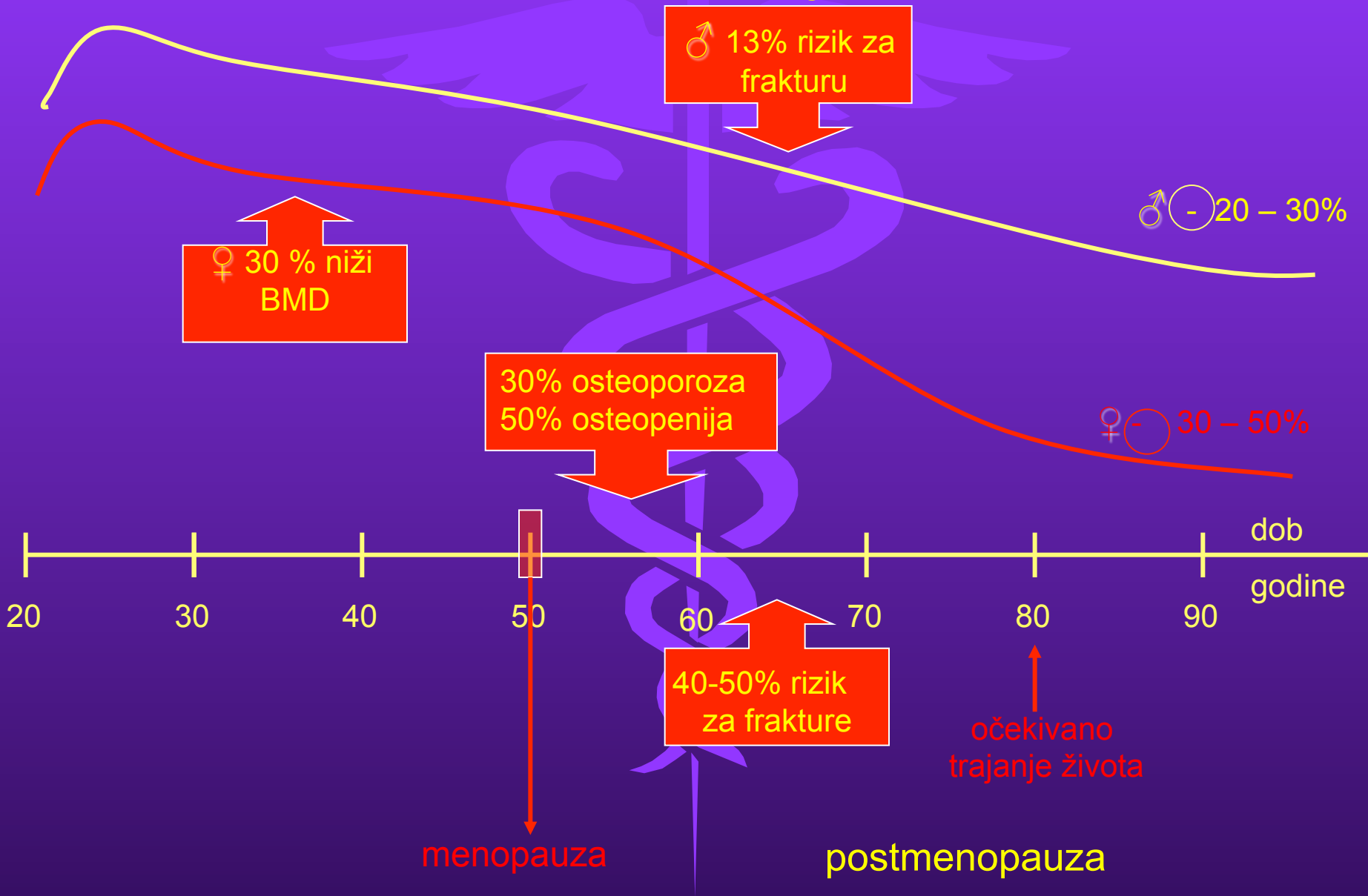
Nije moguće utjecati	Moguće utjecati
starija životna dob	nedostatak estrogena (rana menopauza, amenoreja > 1 g.
ženski spol (kasna menarha, prerana menopauza)	↓ TT (BMI < 19 kg/m ²)
obiteljska predispozicija	dugotrajni niski unos Ca, vit D i bjelančevina
prethodni prijelomi u odrasloj dobi (2x), osobito kralježaka	pušenje, alkohol i kava
demencija	slab vid i učestali padovi
gracilna tjelesna konstitucija	nedostatna i neprimjerena tjelesna aktivnost

Osteoporoza – etiologija

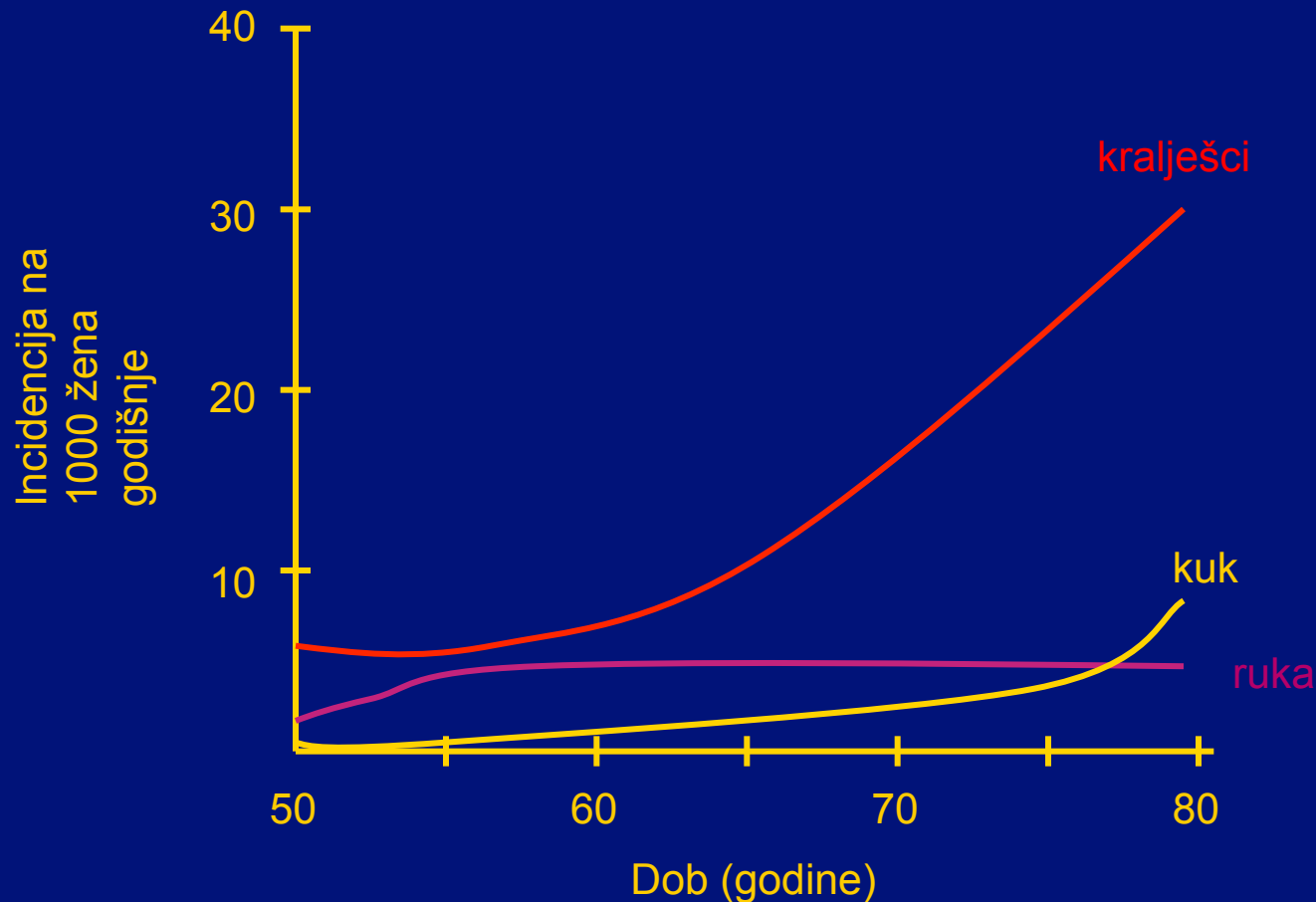
rizični čimbenici – bolesti ↔ lijekovi

bolesti	lijekovi
primarni hiperparatiroidizam	dugotrajno liječenje kortikosteroidima
primarna i sekundarna amenoreja, kronične anovulacije	antikonvulzivi
primarni ili sekundarni hipogonadizam	antikoagulansi - dugotrajno
Cushingov sindrom	tamoksifen
tireotoksikoza, diabetes, RA	citotoksični lijekovi
KOPB, hematol. i imunol. bolesti	prekomjerna doza hormona štitnjače
kronično zatajenje bubrega	danazol
posttransplantacijska osteoporoza	aluminij, litij

Gubitak kosti tijekom života - tiha epidemija-

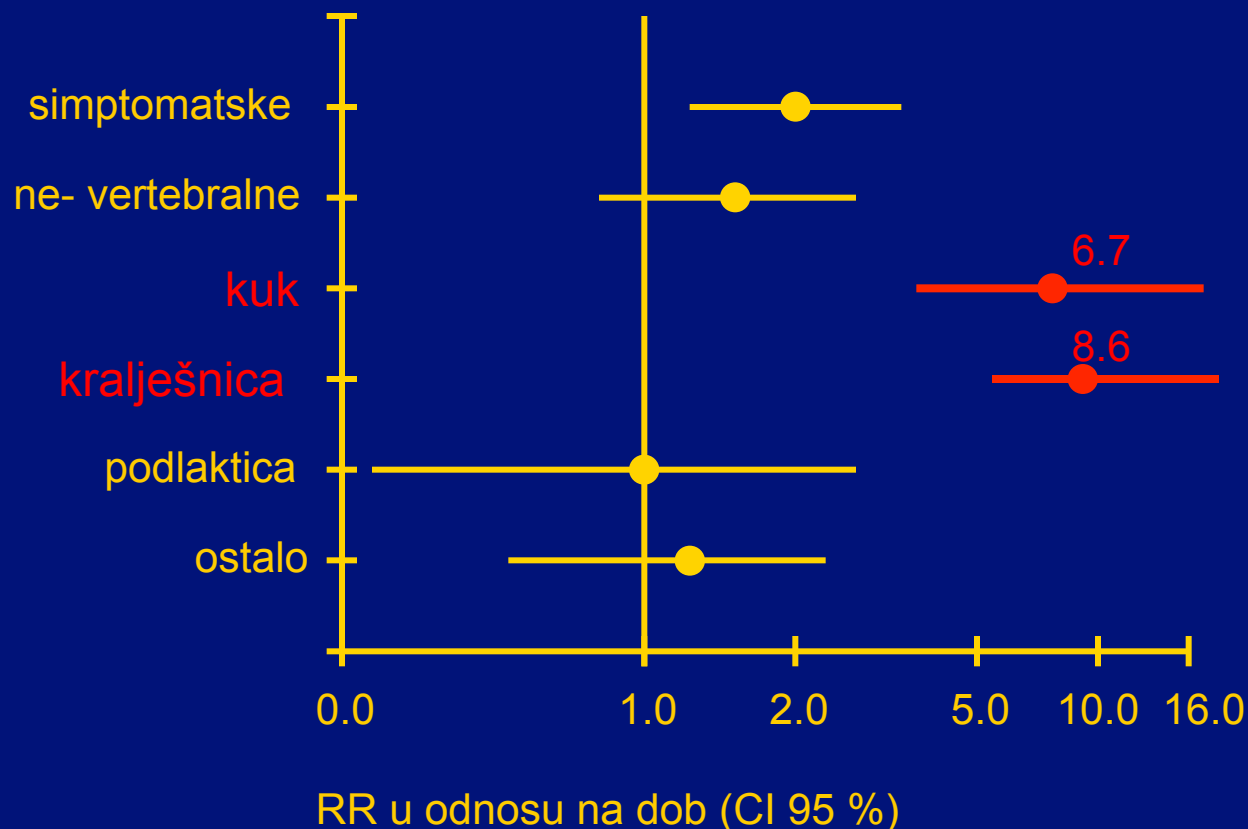


Incidencija frakture kralješaka, ruke i kuka u žena starijih od 50. godina



Wasnich RD: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 4th edition, 1999.

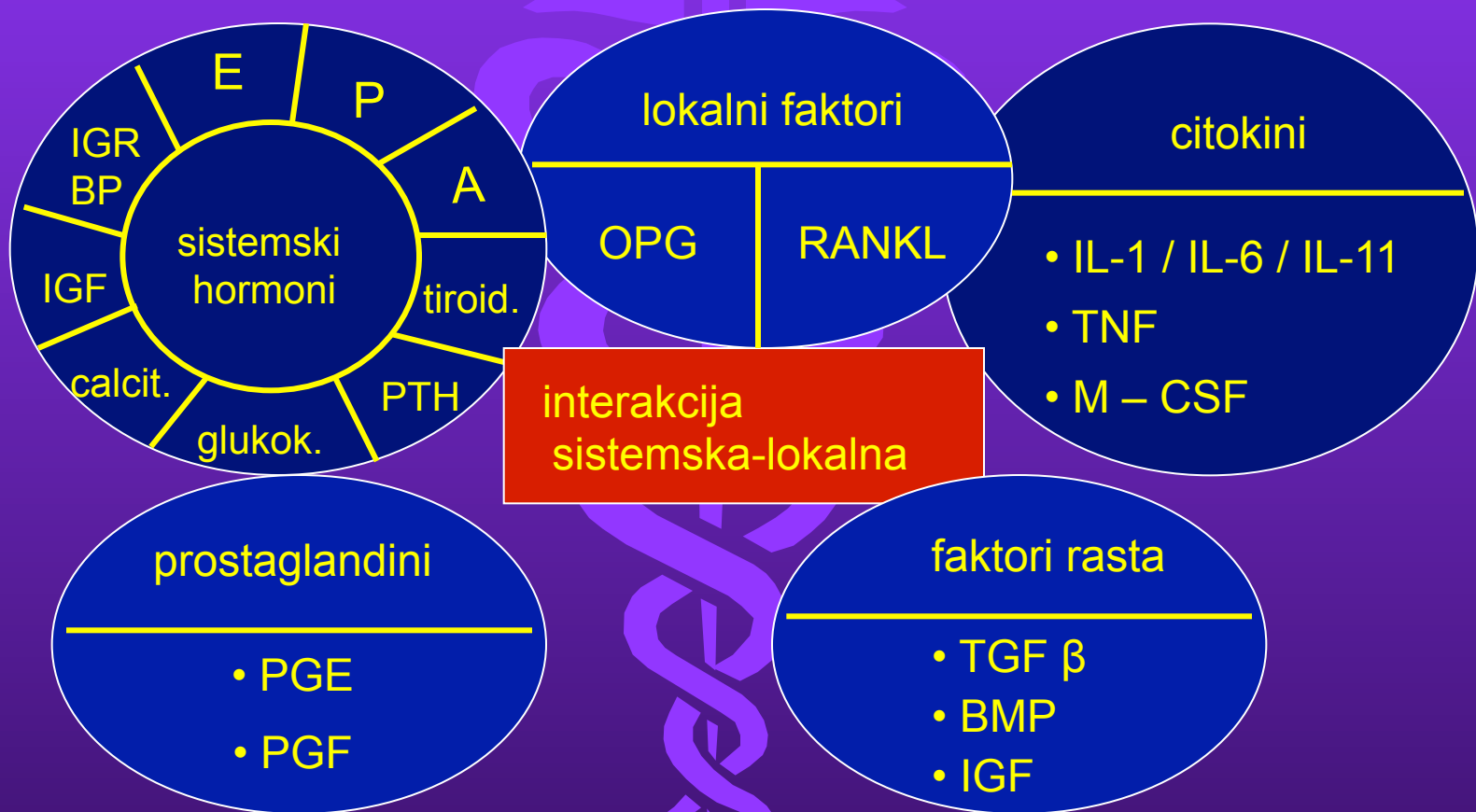
Smrtnost nakon kliničkih fraktura Fracture Intervention Trial (FIT)*



* 6459 postmenopauzalnih žena u dobi od 55-81, praćene u prosjeku 3,8 godina

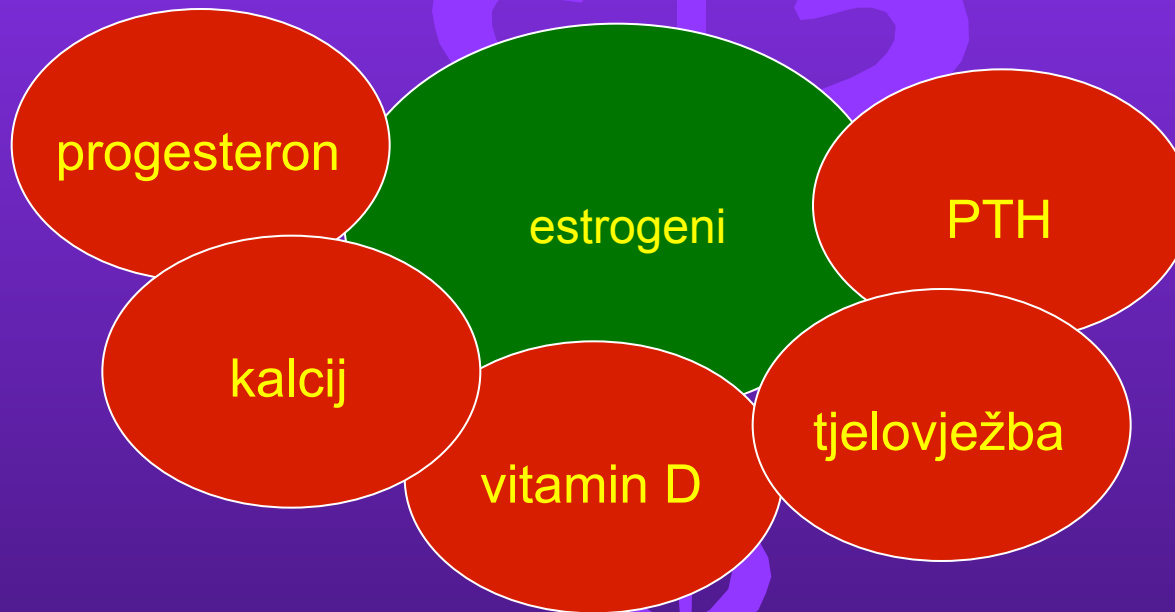
Cauley JA i sur. Osteoporosis Int. 2000.

Patogeneza osteoporoze



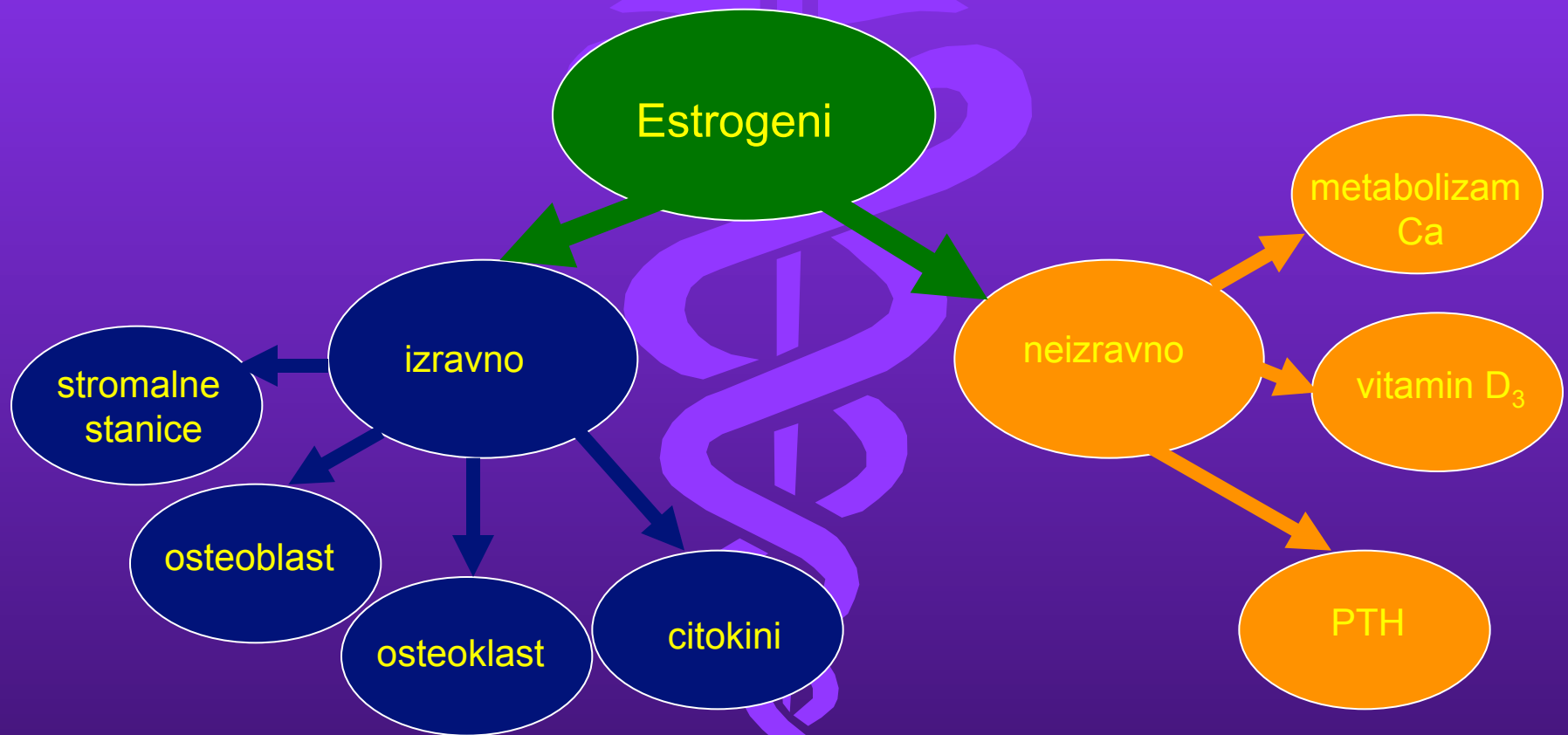
Izgradnja kosti

Snaga kosti= gustoća kostiju + integritet mikroarhitektonike

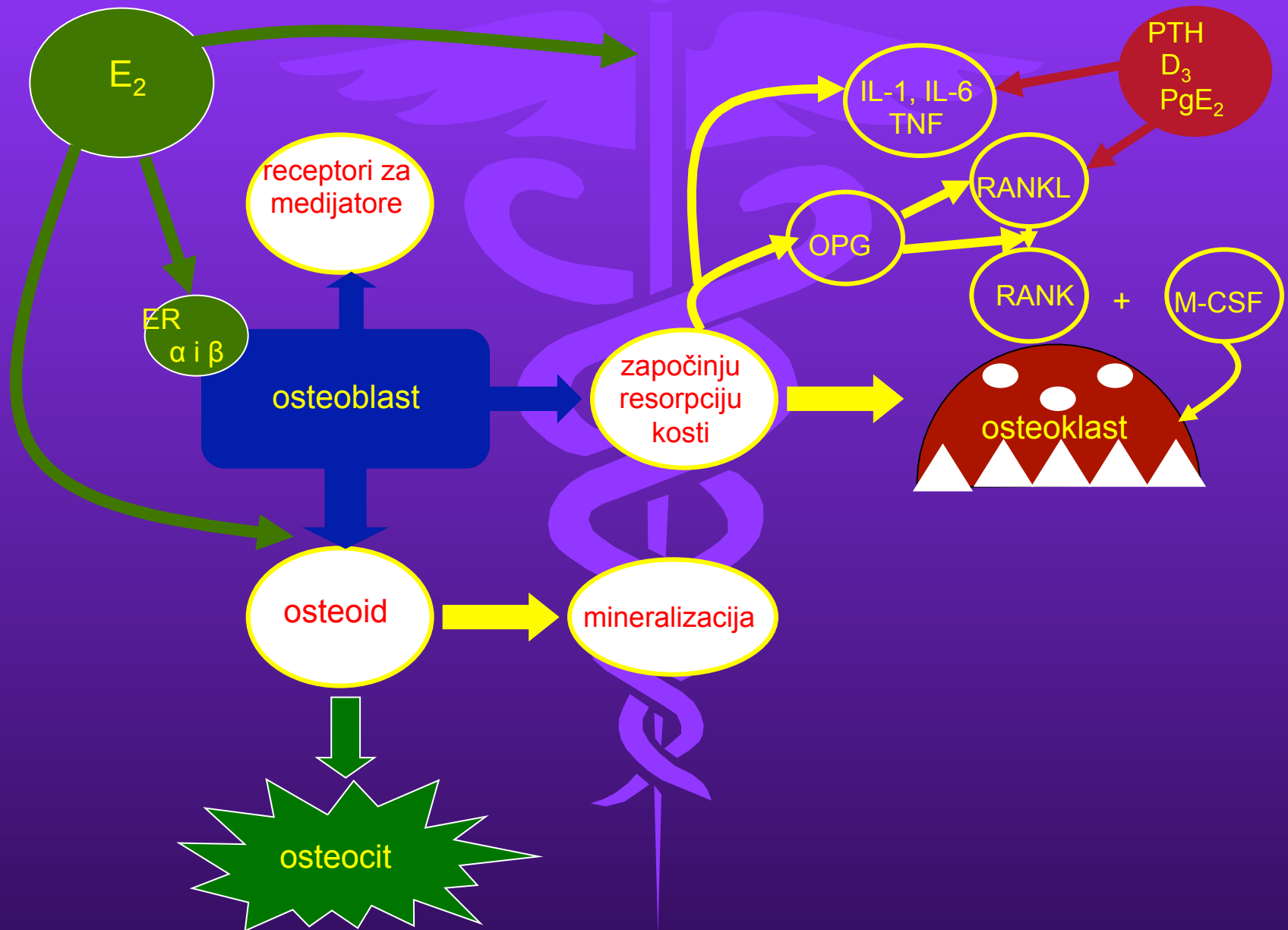


Zdravlje skeleta je genetski determinirano, može biti modificirano promjenama životnih navika, tjelovježbom i izbjegavanjem toksičnih supstanci

Estrogeni i kost



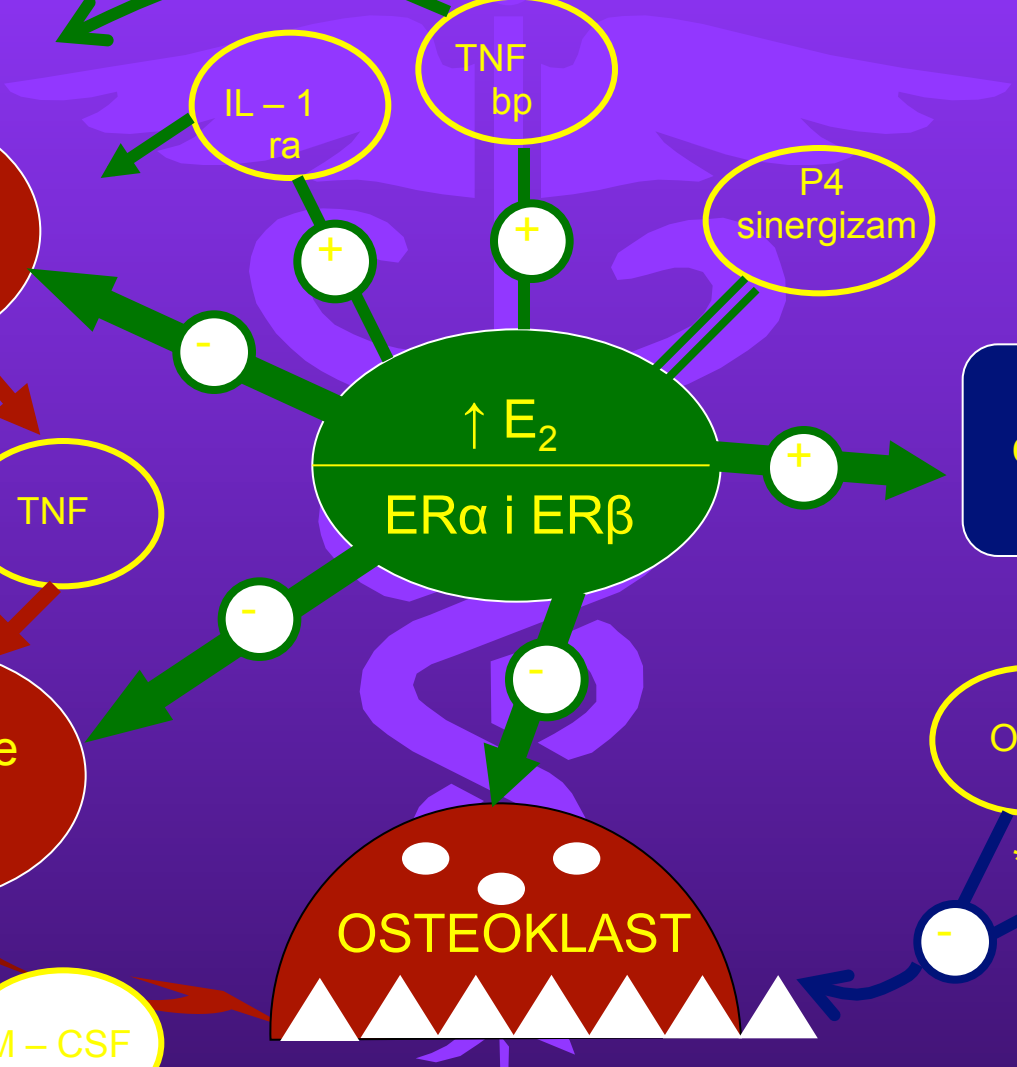
Biologija osteoblasta



The diagram illustrates the signaling pathway for estrogen regulation of osteoclasts. At the center is a green oval labeled $\uparrow E_2$ and $ER\alpha$ i $ER\beta$. This central node has several outgoing green arrows, each with a white circle containing a sign (+ or -) indicating the nature of the regulation:

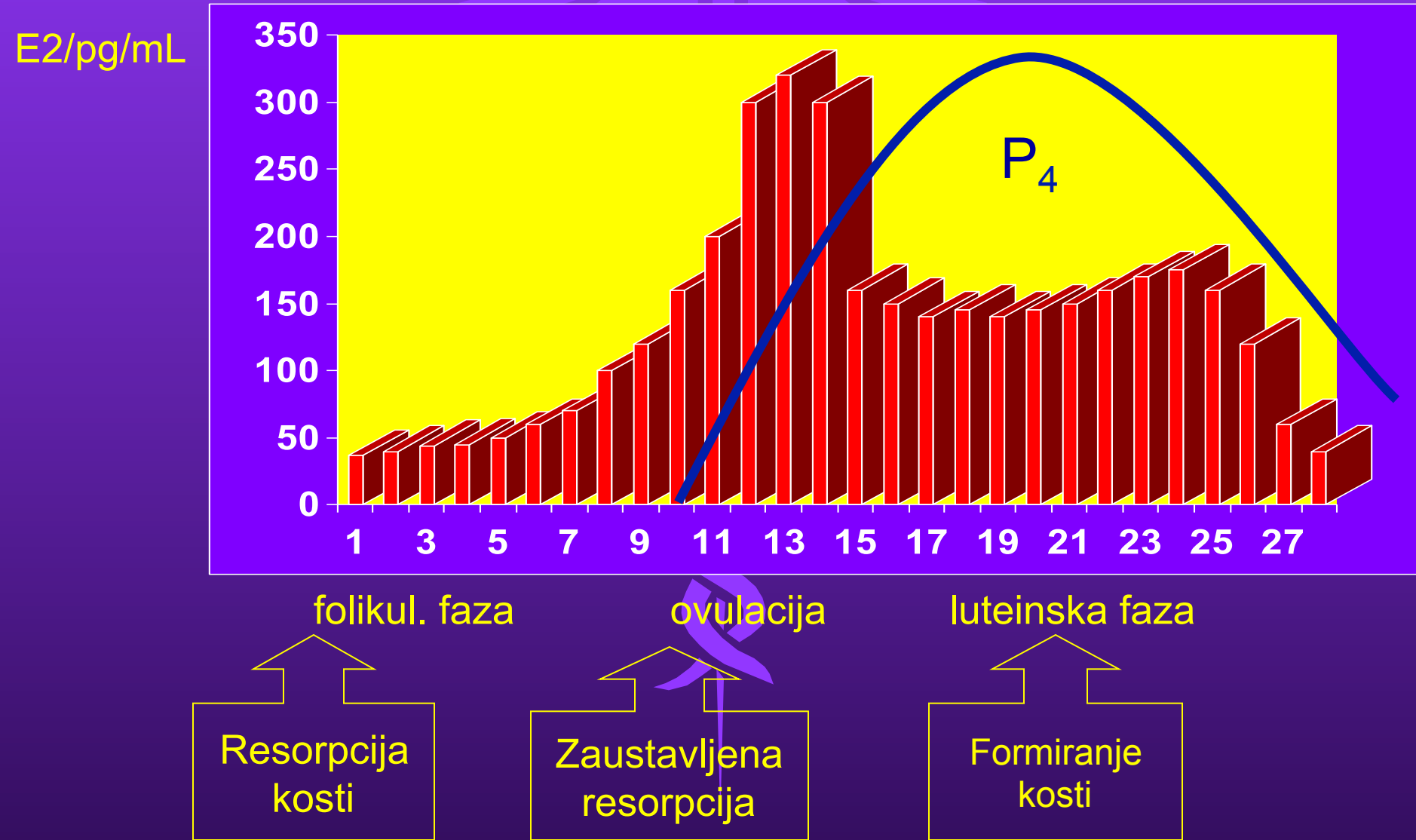
- IL-1ra**: A green arrow with a white circle containing a "+" sign points to a yellow oval labeled "IL-1ra".
- TNF bp**: A green arrow with a white circle containing a "+" sign points to a yellow oval labeled "TNF bp".
- P4 synergizam**: A green arrow with a white circle containing a "+" sign points to a yellow oval labeled "P4 synergizam".
- TNF**: A green arrow with a white circle containing a "-" sign points to a yellow oval labeled "TNF".
- e**: A green arrow with a white circle containing a "-" sign points to a yellow oval labeled "e".
- OSTEOKLAST**: A green arrow with a white circle containing a "-" sign points to a red, semi-circular cell labeled "OSTEOKLAST".

Additionally, there are red arrows pointing from the central node to the "IL-1ra", "TNF", and "e" ovals, and a blue arrow pointing from the central node to the "OSTEOKLAST" cell. The background is a purple gradient with faint, stylized images of cells.

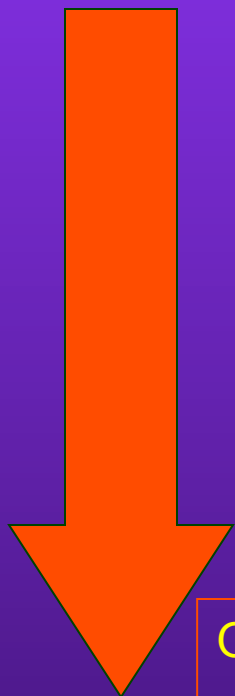


- * veže RANKL
- ** potiče apoptozu

Utjecaj E2 i P4 na resorpciju i formiranje kosti tijekom menstruacijskog ciklusa



Sekundarne amenoreje-gubitak kosti



Amenoreja

pad BMD / godišnje

hiperPRL	-3,2%
hipotalamička	-4,4%
sve amenoreje	-3,6-4,5%
jatrogene (anGnRH)	-3,3%
anorexia nervosa	-4,8%
laktacija	-3,9%-9%

Osteopenija-osteoporoza

- Niti nakon 4 god. Uz MC-BMD nije normalan
- Dali ikada nadoknade gubitak BMD??

Prior,1990
Biller,1991
Compston,1995
Valla,2000

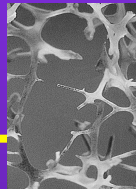
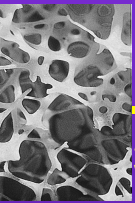
The diagram illustrates the relationship between PAD BMD, percentage (%), and temperature (T) across a range of values from 45 to 65. The background is a solid blue color. A horizontal axis at the bottom is marked with values 45, 50, 55, 60, and 65. Above this axis, there are three colored rectangular blocks representing different ranges of values:

- A red block labeled "1,5 %" spanning from approximately 45 to 50.
- A green block labeled "2,0 – 3,5 %" spanning from approximately 50 to 60.
- A blue block labeled "1,0 – 2,0 %" spanning from approximately 60 to 65.

Arrows point from these blocks down to the horizontal axis:

- A red arrow points from the red block to the value 50.
- A green arrow points from the green block to the value 55.
- A blue arrow points from the blue block to the value 65.

Below the horizontal axis, there is a vertical axis labeled "T" with a value of 4. A small red bar is located at the value 50 on the horizontal axis, and a small blue bar is located at the value 65 on the horizontal axis.



Osteoporoza

anamneza



Kako procijeniti rizik za osteoporotične frakture?

DEXA i UZV

LABORATORIJ

bone mineral
density

BMD

biokemijski
biljezi
pregradnje

mineralna
gustoća i
čimbenici
pregradnje

mikroarhitektura
kosti

koštana
geometrija

osobine
trabekula

snaga
kosti

mikro CT i MRI visoke rezolucije; histomorfometrija

Liječenje osteoporoze

Preporuke National Osteoporosis Foundation (NOF)

prekid loših navika i uklanjanje čimbenika rizika (npr.
pušenje i alkohola)

dostatan unos elementarnog Ca (1000 – 1500mg/dan) i
vitamina D3 (400 – 800 IU ili 10 – 20 µg/dan)

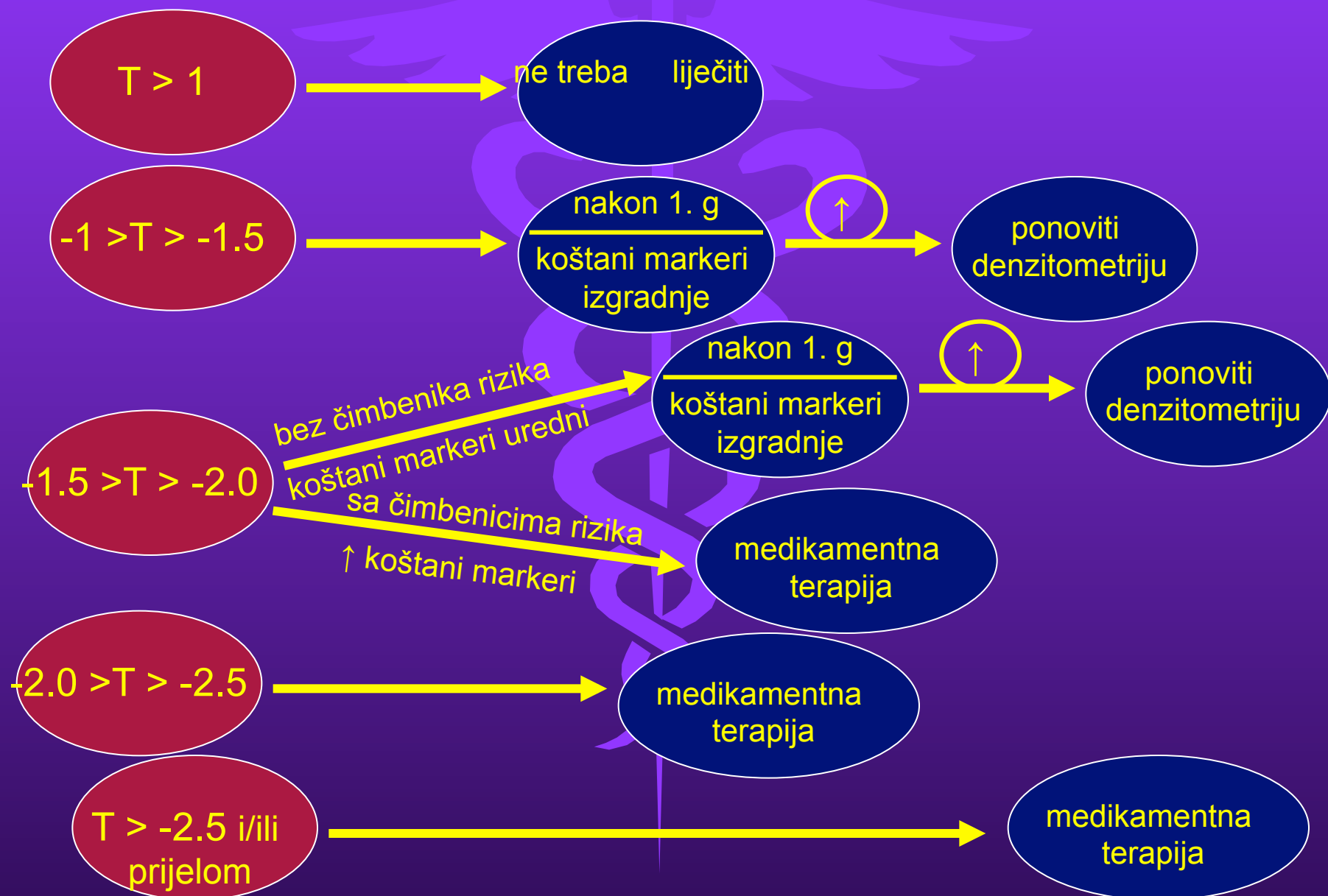
Balansirana dijeta

fizikalna terapija, rehabilitacija i tjelesna aktivnost

Testiranje BMD

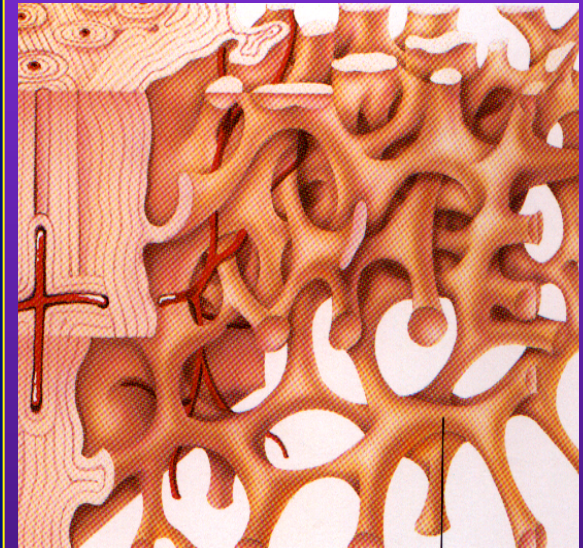
lijekovi

Prevenција i liječenje osteoporoze prema nalazima denzitometrije



Principi prevencije i liječenja osteoporoze

- učinak na BMD
 - izravni antiresorptivni učinak
- ostali učinci – neizravni
 - moduliranje apoptoze osteoklasta i osteoblasta
 - učinak na kolagen i mineralizaciju
 - učinci na trabekule
 - smanjenje mikrofraktura



Liječenje osteoporoze

izbor lijekova

Hormonsko nadomjesno
liječenje (HNL):

za prevenciju i liječenje

- povoljan učinak estrogena
- povoljan učinak nekih gestagena (NETA, MPA)

SERM:

za prevenciju i liječenje

- raloksifen – 60 mg/dan

PTH

Hormon rasta /IGF

Bisfosfonati

za prevenciju i liječenje

- alendronat (5 mg, 10mg, 70mg/dan)
- etidronat (400 mg/15 dana) svaka 3mj – risendronat (5 mg/dan)

kalcitonin, nazalni spray:

za liječenje

- 200 IU / dan; žene > 70 god.

Vitamin D

Kalcij

Temeljni principi prevencije i liječenja osteoporoze

- Moduliranje estrogenih receptora
 - Estrogeni – HNL
 - SERM – Raloksifen
 - Tibolon
- ostali
 - bisfosfonati

HNL i osteoporoza

Genant, 1980

Lindsay, 1986

HNL je najdjelotvornija kada se
započne u perimenopauzi-10 godina

Prevenira najbrži gubitak BMD

Smanjuje rizik osteoporotičkih fraktura
Za 50%

HNL-kost

Estrogeni-HNL su lijek izbora u prevenciji i liječenju osteoporoze u žena - **zlatni standard**

Ott 1993,
Preswood 1995,
Kanis 1997
Whitehead 1998,
Lindsay 1998
Christiansen 2001,
Speroff 2001
Studd, 2001

- Europski konsenzus 1996
- European Foundation for osteoporosis
- National osteoporosis foundation
- ACOG
- Royal C. Physicians
- Clinical S. Panel
- AACE

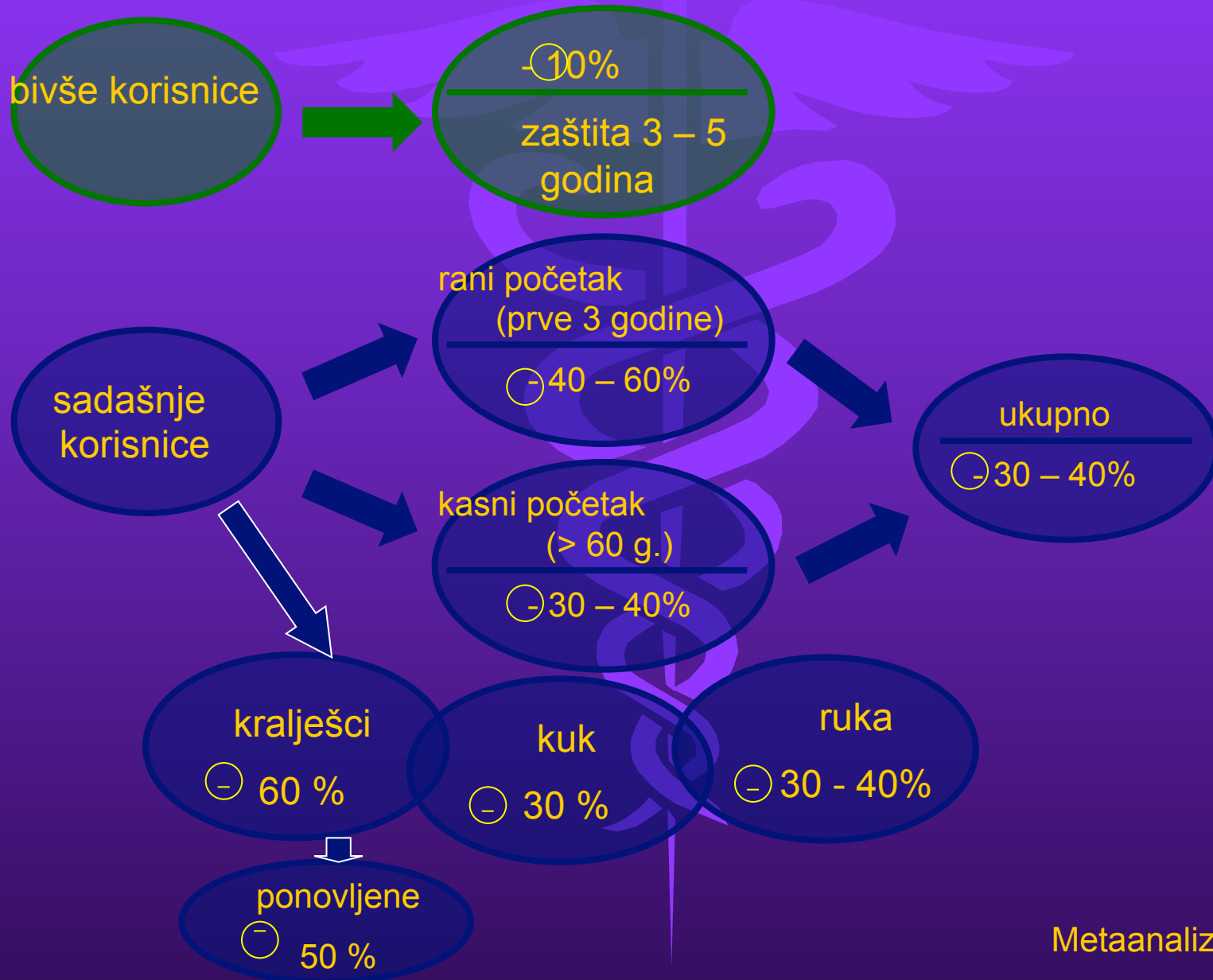
Ostali blagotvorni učinci
-CNS,KVB,UGA,KOŽA,OSJETILA

HNL-kost

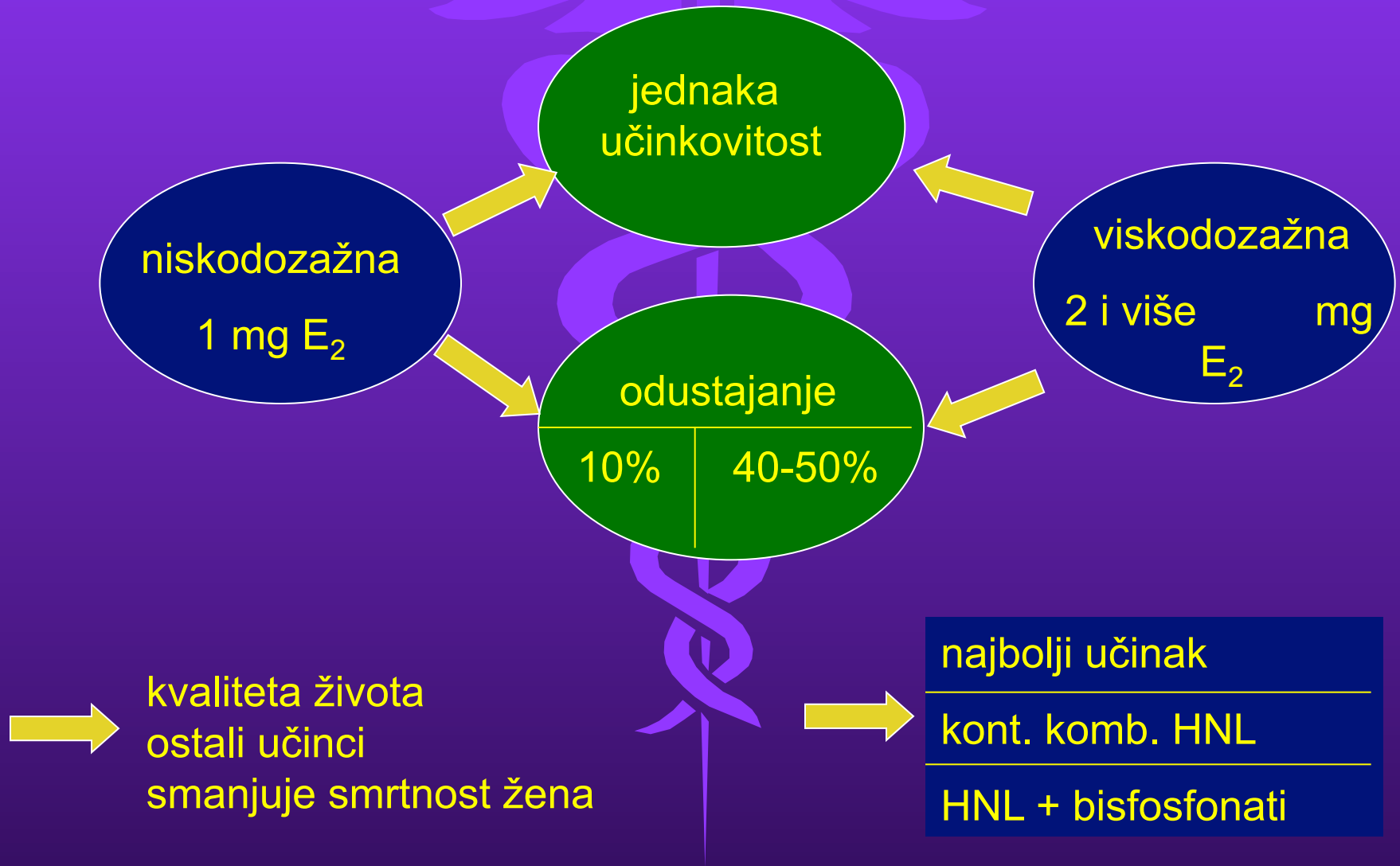
- prevencija i liječenje
- antiresorptivno djelovanje
- genomska i negenomska aktivnost
- djeluje na sve kosti-kortikalnu i trabekularnu
- djeluje u svakoj životnoj dobi
- rani početak-dugotrajno korištenje
- adekvatna doza-razina E2 u krvi
- način korištenja nevažan
- frakture-doživotno korištenje?

HNL i smanjeni rizik za frakture

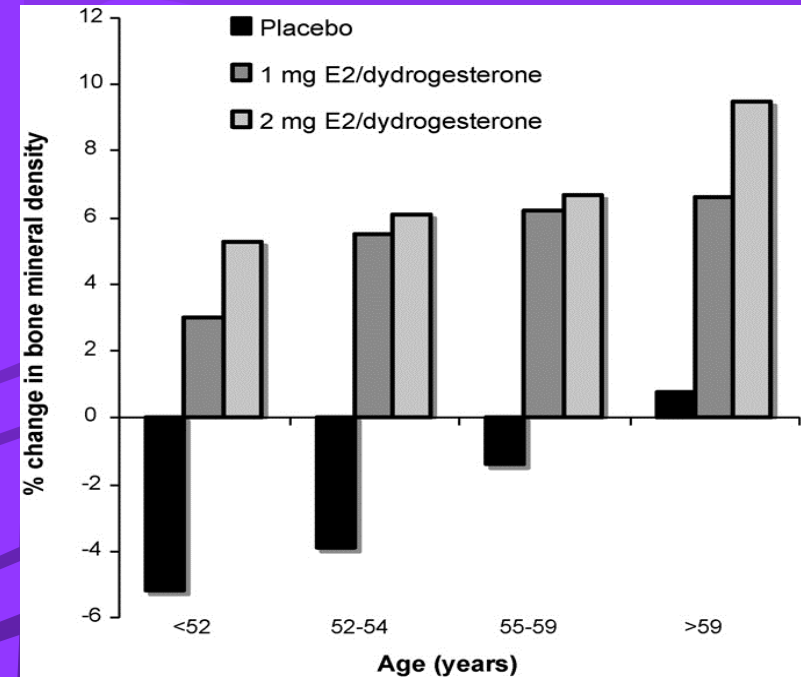
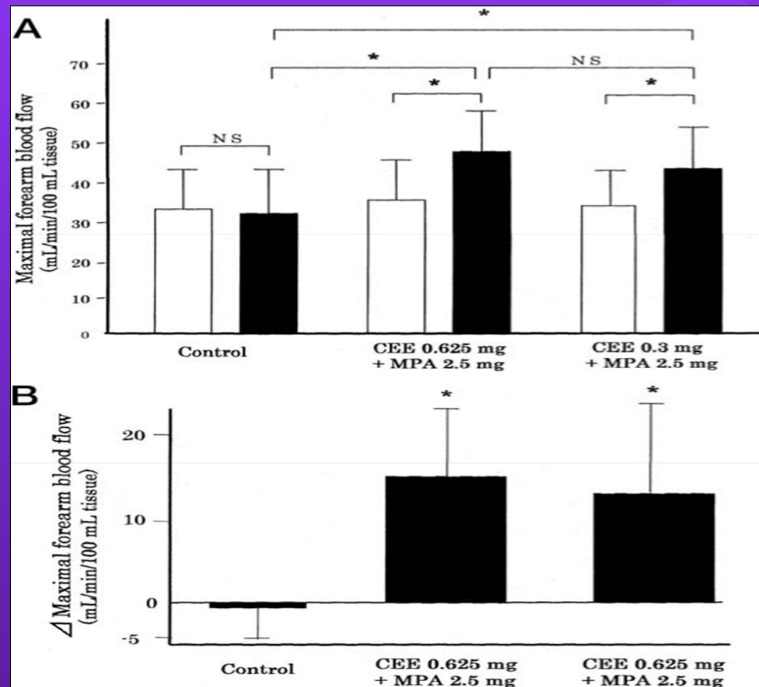
* duže od 5 godina HNL



HNL i osteoporoza



UTJECAJ ULTRA-NISKE DOZA ESTROGENA NA KOST



- Ultra-niska doza estrogena učinkovita u sprečavanju gubitka kosti i smanjenju parametara koštane pregradnje
- Nema studija o prevenciji fraktura.
- E/D učinkovit u svim dozama u prevenciji i liječenju osteoporoze analizirano kroz učinak na BMD.
- DYDRO nema učinak na smanjenje koštanje pregradnje uzrokovano estrogenom

Lindsay (HOPE 0.3mg CEE/1.5MPA)JAMA 2002 ; Greenwald Menopause 2005 (0.25mg oral E2))

HNL I BMD

Kralješnica
+6,91%(3,8-16%)



Placebo
-5,2%

Kuk
+2,91% (1,7-7%)



Placebo
-2,84%

Ruka
+0,82% (-0,7do1,8%)



Placebo
-6,72%

Starije žene
isti porast BMD
kao i mlađe

Randomizirane prospektivne studije
Od 1990 do 2001 godine
5130 žena-59,4 godine

Women's HOPE Study

Women's Health, Osteoporosis,
Progestin, Estrogen Study

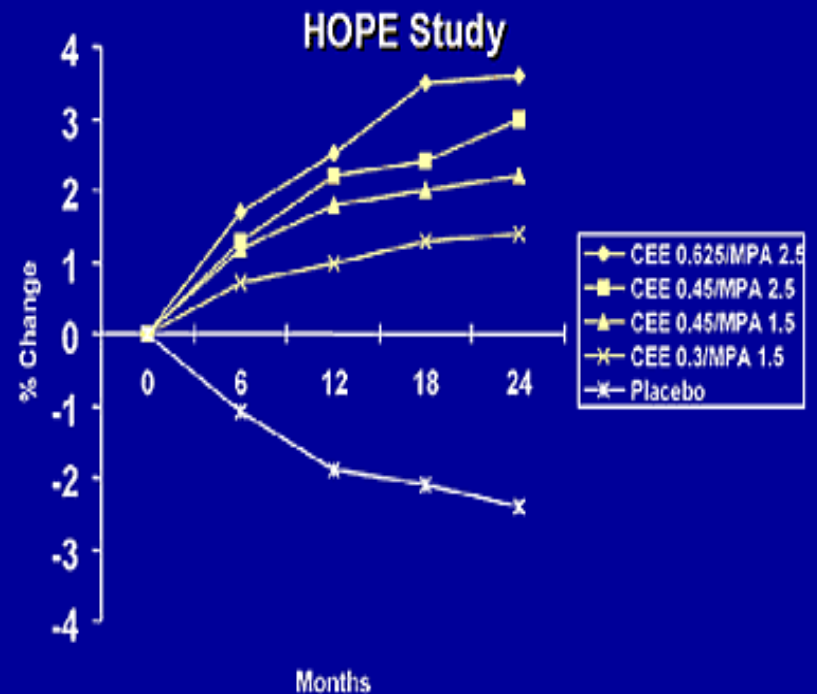
Treatment Groups

- CEE 0.625 mg
- CEE 0.625 mg/MPA 2.5 mg
- CEE 0.45 mg
- CEE 0.45 mg/MPA 2.5 mg
- CEE 0.45 mg/MPA 1.5 mg
- CEE 0.3 mg
- CEE 0.3 mg/MPA 1.5 mg
- Placebo

A double-blind, double-dummy design was used to administer study medication
All groups received a calcium carbonate supplement
(600 mg elemental calcium/day)

Lindsay R *et al*; JAMA 2002;287:2668-2676

Conjugated Equine Estrogens Increase BMD in Early Postmenopausal Women



Lindsay R *et al*; JAMA 2002;287:2668-2676

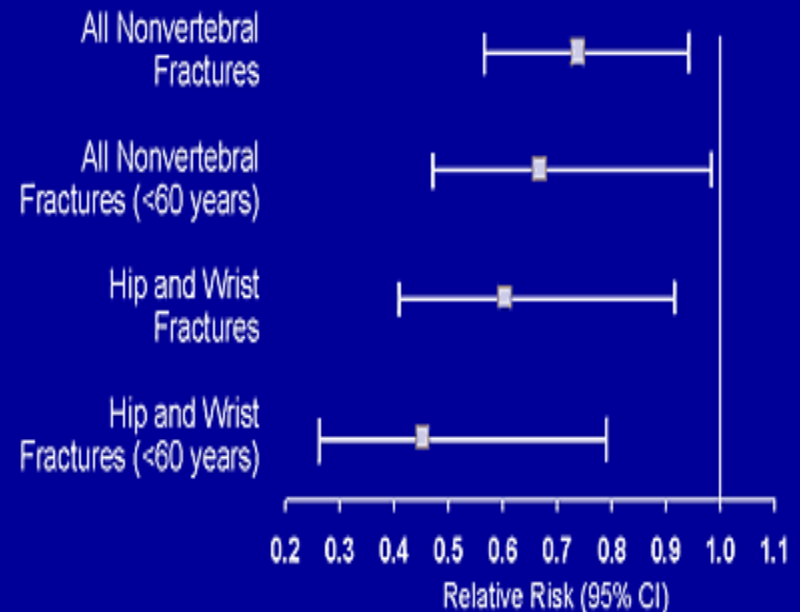
Women's Health Initiative (WHI) Fracture Outcomes

	<u>HRT</u>	<u>Placebo</u>	<u>Risk</u>	<u>*</u>
Hip	44 (0.10)	62 (0.15)	- 34%	- 5
Vertebral	41 (0.09)	60 (0.15)	- 34%	- 6
Others	579 (1.31)	701 (1.70)	- 23%	- 39
Total	650 (1.47)	788 (1.91)	- 24%	- 44

Others = other osteoporotic fractures, excluding fractures of the chest/sternum, skull/face, fingers, toes and cervical vertebrae

* Excess number of cases per 10,000 patient-years

Relative Risk of Nonvertebral Fractures With HR in Randomized Trials: A Meta-Analysis



Torgerson DJ, Bell-Syer SEM. *JAMA*. 2001;285:2891-7.

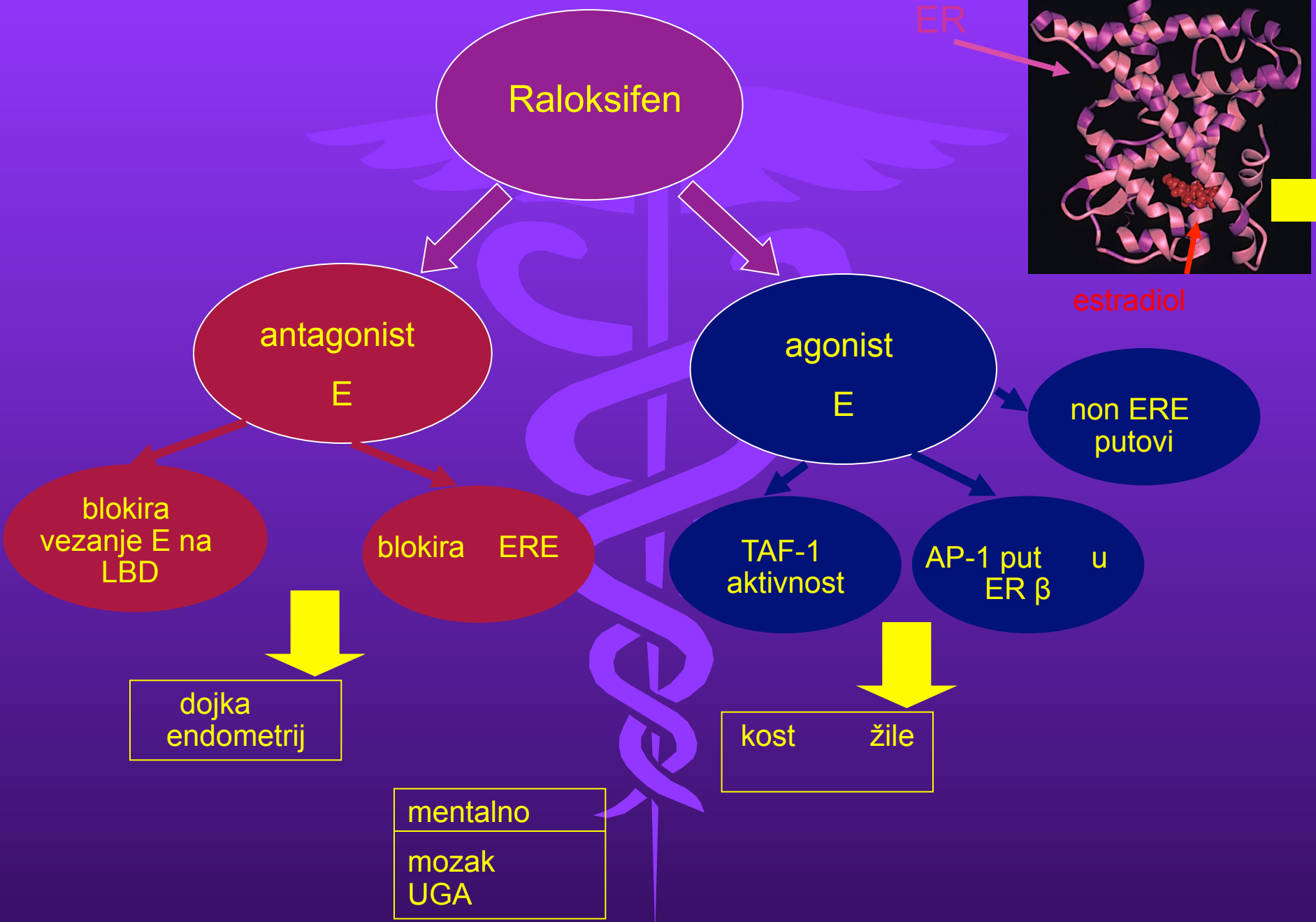
SERM

- nesteroidni spojevi koji se vežu na ER i stvaraju u različitim stanicama-tkivima

Estrogen agonistički efekt

Estrogen antagonistički efekt

- oni su **TKIVNO SPECIFIČNI** i djeluju **ESTROGENO** ili **ANTIESTROGENO**



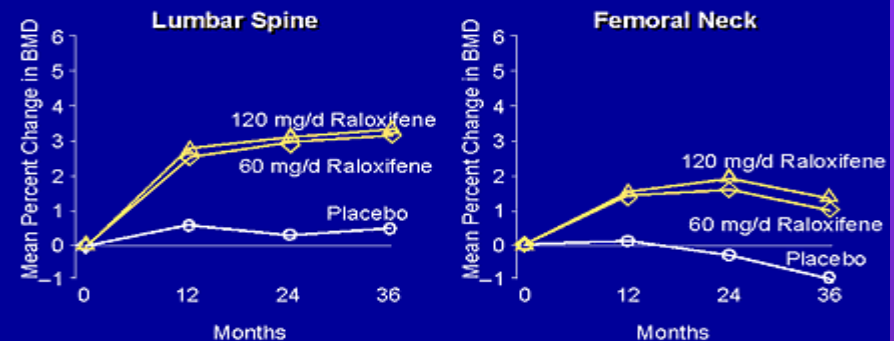
MORE

Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation

- 7705 postmenopausal women less than age 80 at 180 sites in 25 countries
- Treatment groups (with calcium + vitamin D)
Placebo, raloxifene (60 mg/d), or raloxifene (120 mg/d)
- Osteoporosis Prevalent vertebral fracture and/or Hip or spine bone BMD T score ≤ -2.5

Cummings SR et al. JAMA 1999; 281:2189-2197

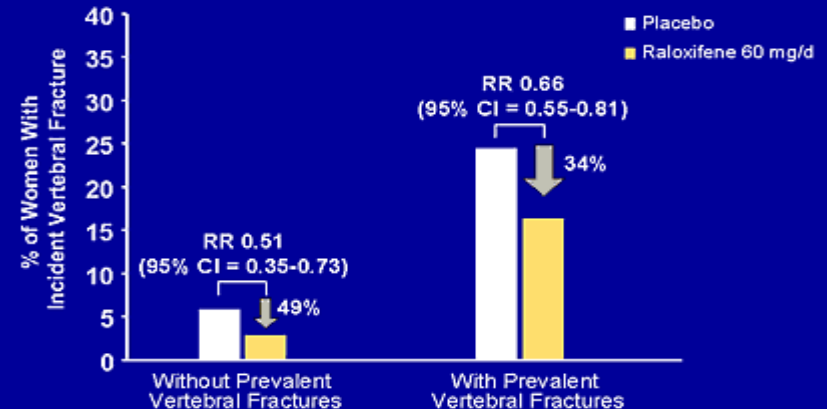
Effect of Raloxifene on Spine and Hip BMD



Ettinger B et al. JAMA 1999; 282:637-645

Effects of Raloxifene on New Vertebral Fractures

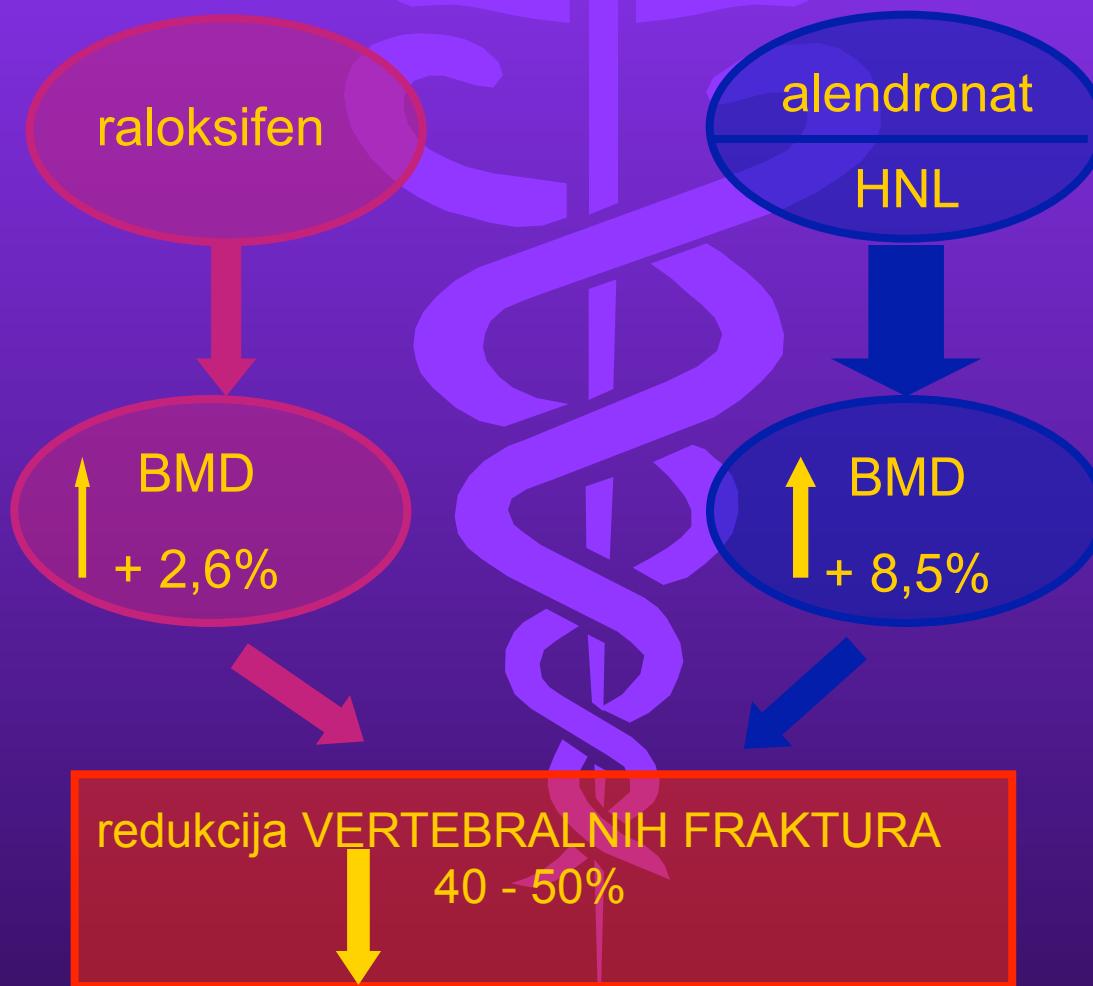
MORE Trial - 48 Months



Eastell R, et al. J Bone Miner Res. 2000;15(suppl 1):S229

Raloksifen vertebralne frakture

3 godine liječenja – paradoksalni odgovor



Tibolon

- sintetski steroid
- estrogeno, gestageno i androgeno djelovanje-ovisno o tkivno specifičnom odgovoru
- aktivnost metabolita
- slabo vezanje za ER i PR

Utječe na vazo-
motorne tegobe

Povoljno na
CNS i libido

Povoljno na kost

Umjereno na UGA

Umjereno na
KVB

Inertan u uterusu i dojci?

Tibolon



- Prevencija osteoporoze
- Liječenje osteoporoze
- Add back terapija-reprodukcijaska dob

Metaanaliza-1014 žena-3 god. u menopauzi

Tibolon-kost-2,5 mg/dne-2 godine

	BMD	
	Tibolon	placebo
kralješnica	+4,4%	-3,2%
radius	+1,4%	-6,1%
kuk	+1,2%	-3,2%

Berning, 2001 g

- Malo studija o zaštiti od fraktura



Koji je najbolji odabir ?



Prevenција i liječenje osteoporoze

* nuspojave

* rizici

HNL

- uterino krvarenje 20%
- rani KV događaji RR =1,2
- rizik za rak dojke RR =1,25
- povišen denzitet dojki 20%

Bisfosfo
nati Al
Ris

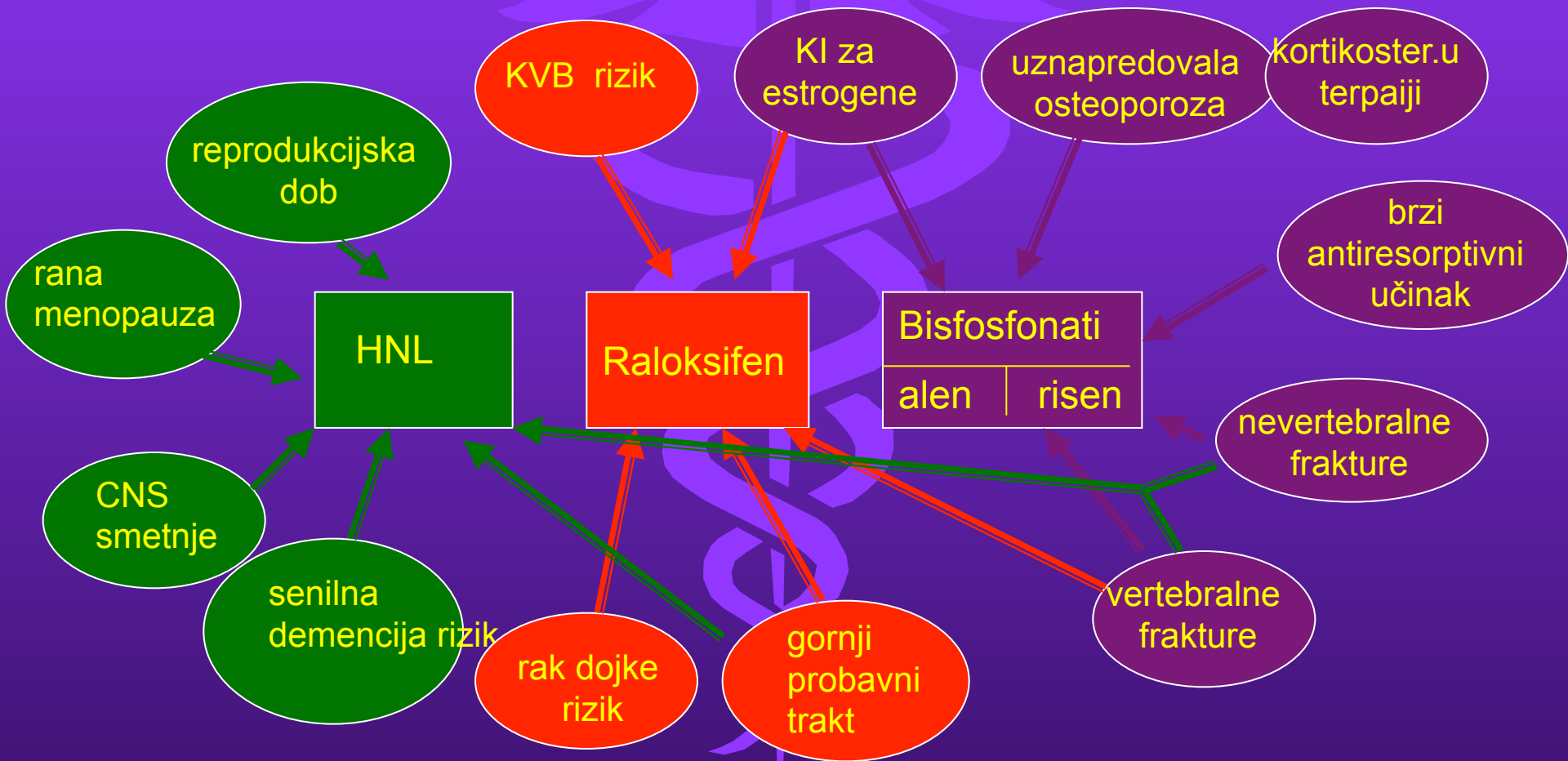
- ezofagitis
- gastrointestinalne smetnje 25 %
- ulcus vent. i duod. 8 – 12 %

isto samo 3 puta rjeđe

raloksifen

- grčevi u nogama 6%
- vrući valovi 18-24%
- krvarenje iz uterusu 5%
- VTE RR = 2,5

Odabir lijekova za prevenciju i liječenje osteoporoze



Liječenje osteoporoze

usporedba učinkovitosti pojedinih preparata

porast BMD		preparat	štiti od fraktura	
kralješci	kuk		vertebralne	nevertebralne
+ 6,9 %	+ 2,9 %	HNL	- 60%	- 30 %
+ 9,0 %	+ 3,5 %	bisfosfonati	- 60%	- 35 %
+ 2,6 %	+ 2,3 %	raloksifen	- 45%	- 10 %
+ 4,4 %	+ 2,3 %	tibolon	nema dovoljno podataka	

Zaključak

- Otkrivanje rizičnih faktora
- Individualni pristup
- HNL- prevencija i liječenje osteoporoze
- Povećava BMD, smanjuje koštanu pregradnju
- Smanjuje bol i povećava funkciju
- Dodatni benefiti / rizici HNL-a
- „dose response” krivulja za skeletnu funkciju
 - Godine nakon menopauze
 - Bazalne vrijednosti E2
 - HNL formulacije
- Značenje za kombinirano HNL/bisfosfonati ? SERM?
PTH?