

# Súčasný pohľad na premenopauzálnu osteoporózu

## Current opinion on premenopausal osteoporosis

Juraj Payer, Juraj Smaha, Martin Kužma, Peter Jackuliak, Zdenko Killinger

V. Interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ **MUDr. Juraj Smaha** | jurajsmaha@gmail.com | www.unb.sk

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 24. 7. 2019

Accepted | Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii 16. 8. 2019

### Abstrakt

Na rozdiel od postmenopauzálnych žien u mladých premenopauzálnych žien v súčasnosti neexistujú jednoznačné odporúčania diagnostiky a liečby osteoporózy. Nízka hodnota kostnej hustoty u premenopauzálnych žien nie je asociovaná s rovnakým rizikom fraktúry ako u postmenopauzálnych žien, preto nemožno v diagnostickom procese využiť iba denzitometrické vyšetrenie. Väčšina prípadov premenopauzálnych osteoporózy je spôsobená chronickými ochoreniami, ktoré zasahujú do kostného metabolizmu. Liečba základného ochorenia často vedie k zlepšeniu nielen denzity, ale aj kvality kosti. Zriedkavo je nutné využiť špecifickú antiporotickú liečbu, avšak v súčasnosti nemáme dostatok dôkazov o efektívite a rizikách takejto liečby. Cieľom tohto článku je priniesť súčasný pohľad na definíciu, diagnostiku a liečbu premenopauzálnych osteoporózy.

**Kľúčové slová:** kostná denzitometria – liečba premenopauzálnych osteoporózy – premenopauzálna osteoporóza – riziko zlomenín

### Abstract

In contrast to postmenopausal subjects, diagnosis and treatment of osteoporosis in young women remain poorly defined. A low bone mineral density in premenopausal women is not associated with the same risk of fractures as in postmenopausal women, therefore diagnosis requires not only densitometry but depends on the consideration of other risk factors. Most cases of premenopausal osteoporosis are associated with chronic diseases known to affect bone metabolism. Treatment of the underlying disease may improve bone density as well as bone quality. Rarely, a bone-specific therapy may be used, although quality evidence is scarce. This article will review current opinion on definition, diagnosis and treatment of premenopausal osteoporosis.

**Key words:** densitometry – premenopausal osteoporosis – risk of fracture – treatment of premenopausal osteoporosis

### Definícia a príčiny premenopauzálnych osteoporózy

Asociácia medzi nízkou hodnotou kostnej minerálovej hustoty (Bone Mineral Density – BMD) a vyšším rizikom fraktúry je u premenopauzálnych žien oveľa slabšia ako u žien po menopauze [1]. Pri rovnakej hodnote BMD má premenopauzálna žena nižšie riziko vzniku fraktúry než postmenopauzálna, čo súvisí s ďalšími rizikovými fak-

tormi rozvoja fraktúr (napr. premenopauzálna ženy majú väčšie množstvo svalstva, vyššie hodnoty estrogénov, nižší kostný obrat, hrubšiu corticalis, menej pádov atď.). Nízka hodnota BMD nemusí u mladých žien reflektovať ochorenie skeletu ale môže znamenať iba nízku dosiahnutú maximálnu kostnú hmotu (PBM – Peak Bone Mass), prípadne menšie rozmery skeletu. Maximálna kostná hmotu je podmienená geneticky, ale ovplyvňujú ju aj

mnohé enviromentálne faktory počas rastu skeletu, ako napríklad telesné cvičenie, príjem vápnika a vitamínu D, fajčenie, príjem alkoholu, BMI v období menarché, nástup puberty alebo hormonálny status. Každá žena dosiahne maximálnu kostnú hmotu, ale nie každá žena nevyhnutne dosiahne aj optimálnu kostnú hmotu [2].

V klinickej praxi je teda veľmi dôležité odlíšiť pacientky, u ktorých nízka BMD reflektuje nízku dosiahnutú maximálnu kostnú hmotu od tých, u ktorých je nízka BMD skutočne prejavom osteoporózy v dôsledku patologickej modelácie/remodelácie kosti.

Vzhľadom na vyššie uvedené nemožno u premenopauzálnych žien použiť súčasnú definíciu osteoporózy podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (World Health Organization – WHO), ktorá bola primárne navrhnutá pre definovanie osteoporózy u postmenopauzálnych žien.

U premenopauzálnych žien by sa podľa Medzinárodnej spoločnosti pre klinickú denzitometriu (International Society for Clinical Densitometry – ISCD) mala kostná denzita hodnotiť na základe Z-skóre. Z-skóre  $< -2$  SD sa však definuje ako „znížená kostná denzita pod očakávaným rozsahom pre danú vekovú skupinu“, a nie ako „premenopauzálna osteoporóza“. Hodnota Z-skóre  $> -2$  SD sa má definovať ako „v rámci očakávaného rozmedzia pre danú vekovú skupinu“. Podľa ISCD sa u premenopauzálnych žien nemá používať pojem osteopénia [3]. Pracovná skupina Medzinárodnej nadácie pre osteoporózu (International Osteoporosis Foundation – IOF Working Group) má na definovanie osteoporózy v premenopauzálnom veku rozdielny názor. Podľa definície IOF by sa malo Z-skóre používať na určenie nízkej kostnej hmoty u adolescentov, ktorí ešte nedosiahli maximálnu kostnú hmotu. U mladých ľudí, ktorí už majú vybudovanú maximálnu kostnú hmotu možno pri diagnostike osteoporózy použiť T-skóre. Avšak T-skóre je diagnostickým znakom pre osteoporózu iba u mladých ľudí:

- s chronickými ochoreniami, o ktorých je známe, že ovplyvňujú kostný metabolizmus
- bez chronických ochorení, ktoré ovplyvňujú kostný metabolizmus, ale u ktorých sú prevalentné nízkoenergetické zlomeniny stavcov alebo sú prítomné viac ako 2 nízkoenergetické zlomeniny [4]

Možno teda zhrnúť, že podľa súčasných odporúčaní môže mať premenopauzálna žena stanovenú diagnózu osteoporózy, ak má:

- BMD Z-skóre  $< -2$  SD alebo T-skóre  $< -2,5$  SD
- chronické ochorenie asociované s poruchou kostného metabolizmu alebo anamnézu vertebrálnych alebo non-vertebrálnych nízkoenergetických fraktúr

U týchto žien treba ďalej pátrať po príčinách osteoporózy, ktorá je zväčša spôsobená sekundárne buď rôznymi

**Tab | Prehľad možných príčin premenopauzálny osteoporózy**

#### SEKUNDÁRNE PRÍČINY OSTEOPORÓZY

##### chronické a zápalové ochorenia

IBD  
celiakia  
nefropatie  
cystická fibróza  
(juvenilná) reumatoidná artritída  
systémová mastocytóza  
malabsorpcia  
HIV  
stav po transplantácii orgánov  
systémové ochorenia spojiva  
talasémia  
leukémia

##### endokrinopatie

diabetes mellitus 1. typu  
hypovitaminóza D  
hypogonadizmus (anorexia nervosa, amenorea, Turnerov syndróm)  
hypertyroidizmus  
Cushingov syndróm  
hyperparatyreóza

##### neuromuskulárne a metabolické

Duchenneova svalová dystrofia  
Gaucherova choroba  
hemochromatóza  
galaktosémia  
poruchy skladovania glykogénu  
Marfanov syndróm

##### lieky

glukokortikoidy  
glitazóny  
PPI (chronicky)  
antikonvulzíva  
heparín (chronicky)  
antikonvulzíva  
inhibitory aromatázy  
chemoterapeutiká  
vysoké dávky tyroxínu  
cyklosporín  
GnRH-inhibitory

#### GENETICKY PODMIENENÁ OSTEOPORÓZA

osteogenesis imperfecta  
hypofosfatázia  
osteoporosis-pseudoglioma syndrome (OPPG)  
pravá idiopatická osteoporóza  
iné mutácie génov  
nové mutácie génov  
idiopatická osteoporóza  
osteoporóza asociovaná s tehotenstvom a laktáciou  
spinálna osteoporóza  
prechodná osteoporóza bedrového kĺbu

systemovými, často nepoznanými, ochoreniami alebo chronickou liečbou, ktorá zasahuje do kostného obratu. Len malý podiel prípadov tvorí idiopatická osteoporóza [5]. Niektorí autori ešte samostatne vyčleňujú osteoporózu asociovanú s tehotenstvom a laktáciou a geneticky podmienenú osteoporózu (prehľad možných príčin premenopauzálny osteoporózy je uvedený v tab.

## Indikácie k vyšetreniu kostnej denzity pri podozrení na premenopauzálnu osteoporózu

Rutinný skrining kostnej denzity u premenopauzálnych žien sa neodporúča. Medzi **indikácie na vyšetrenie BMD** u premenopauzálnych žien podľa ISCD patria:

- prítomnosť nízkoenergetickej fraktúry
- prítomnosť ochorenia alebo stavu asociovaného s nízkou kostnou hmotou alebo stratou kostnej hmoty
- užívanie medicíny asociovaných s nízkou kostnou hmotou alebo stratou kostnej hmoty
- začatie špecifickej antiporotickej liečby
- monitorovanie efektivity liečby [6]

Podľa odporúčaní Americkej reumatologickej spoločnosti (American College of Rheumatology – ACR) by sa mala stanoviť hodnota BMD u pacientov mladších ako 40 rokov s vysokým rizikom fraktúry (anamnéza nízkoenergetickej fraktúry, malnutícia, nízke BMI, hypogonadizmus, sekundárna hyperparatyreóza, ochorenie štítnej žľazy, rodinná anamnéza fraktúry krčka femoru, fajčenie, abúzus alkoholu) čím skôr po zahájení liečby glukokortikoidmi (z akejkoľvek indikácie), najneskôr však do 6 mesiacov od zahájenia liečby. U týchto pacientov sa odporúča kontrolné vyšetrenie BMD každé 2–3 roky [7]. Z hľadiska fraktúr treba zdôrazniť, že približne u 30 % všetkých žien v premenopauzálnom veku dôjde k vzniku fraktúry, ktorá je zvyčajne traumatická a málokedy viacpočetná. Tieto fraktúry sú asociované práve s nízkou dosiahnutou maximálnou kostnou hmotou u inak zdravých žien [8]. Preto by sa nemalo realizovať denzitometrické vyšetrenie u každej ženy s fraktúrou, pokiaľ okolnosti vzniku nesvedčia pre nízkoenergetickú fraktúru (typicky definovanú ako fraktúra po páde z výšky približne rovnakej ako je výška danej osoby, prípadne menšej), nie sú frekventné (viac ako dve), alebo miesto fraktúry je pre mladú ženu netypické (stavce).

Každá premenopauzálna žena, u ktorej sa zistí nízka hodnota BMD by mala byť následne prešetrená, rovnako ako premenopauzálna žena s anamnézou nízkoenergetických fraktúr alebo stavov asociovaných so zníženou kvalitou kostného tkaniva.

**Diagnostický prístup** začína vylúčením sekundárnych príčin osteoporózy a následne pokračuje zhodnotením novej prítomnosti genetických porúch vedúcich k zvýšenej kostnej fragilitě. Podľa údajov z literatúry

u 44–90 % mladých pacientov s osteoporózou sa zistí sekundárna príčina a výrazný percentuálny rozdiel medzi jednotlivými štúdiami zrejme reflektuje viac, alebo menej intenzívne diferenciallyno-diagnostické úsilie [4].

V **osobnej a rodinnej anamnéze** sa treba cielene pýtať na výskyt ochorenia kostí, endokrinopatií, metabolických alebo chronických zápalových ochorení, na výskyt, počet a typ fraktúr, u žien je veľmi dôležitá gynekologická anamnéza (nástup menarché, amenorea, tehotenstvo, laktácia), nemalej dôležitú sú informácie o fyzickej aktivite, stravovacích návykoch, prípadných gastrointestinálnych ťažkostiach, nesmieme zabudnúť na podrobnú liekovú anamnézu. V rámci **fyzikálneho vyšetrenia** je potrebné si všimnúť typické znaky ochorení/stavov asociovaných s osteoporózou, medzi fyzikálne nálezy ktoré sú obzvlášť asociované s osteoporózou u mladých ľudí patria: nízky vzrast a/alebo nízke BMI, hyperpigmentácia alebo znížená pilozita (hypogonadizmus), prítomnosť kyfózy, deformity končatín, známky zápalu kĺbov, hyperlaxita kĺbov, modré skléry, zlá dentícia. V rámci **laboratórneho skriningu** by mala mať každá pacientka vyšetrené parametre minerálového metabolizmu (sérový vápnik korigovaný k hodnote albumínu, fosfát, vitamín D, alkalická fosfatáza), renálne funkcie (urea, kreatinín), hepatálne enzýmy, zápalové parametre (krvný obraz a diferencially, sedimentácia, C-reaktívny proteín), ďalej hodnotu glykémie nalačno, hodnotu tyreotropného hormónu, 24-hodinový zber moču na vyšetrenie hladín kalcia a vyšetrenie protilátok proti celiakii na vylúčenie prípadnej malabsorpcie.

Na základe výsledkov anamnézy, fyzikálneho nálezu a laboratórnych skriningových vyšetrení možno v ďalšom kroku cielene doplniť iné špecifické vyšetrenia za účelom potvrdenia správnej diagnózy.

Veľmi sľubným nástrojom v odhade rizika fraktúry sa zdá byť **trabekulárne kostné skóre** (Trabecular Bone Score – TBS). TBS je neinvazívna metóda, ktorá sa stanovuje z bežnej denzitometrickej snímky lumbálnej chrbtice na základe odtieňov šedej farby a dokáže kvantifikovať trabekulárnu kostnú mikroarchitektoniku. Pri premenopauzálny osteoporóze dokáže pomôcť v prípade žien, ktoré utrpeli osteoporotickú fraktúru, avšak BMD je vzhľadom na vek primeraná. Vtedy nám neadekvátne nízka hodnota TBS dokáže odhaliť sekundárnu osteoporózu pri subklinických (oligosymptomatických) formách ochorení, ako sú napríklad primárna hyperparatyreóza, hypertyreóza alebo diabetes mellitus 2. typu [9].

## Liečba premenopauzálny osteoporózy

V súčasnosti nemáme k dispozícii jednoznačné odporúčania na liečbu premenopauzálny osteoporózy. Chýbajú kvalitné štúdie u tejto skupiny pacientov, ktoré by jednoznačne preukázali priaznivý efekt špecifickej antiporotickej liečby na zníženie rizika fraktúr.

## Všeobecné odporúčania pre prevenciu

Všetky premenopauzálny ženy by mali byť svojimi ošetrovujúcimi lekármi oboznámené o všeobecných odporúčaníach prevencie osteoporózy. Medzi základné opatrenia patria: adekvátny príjem vápnika (1 000–1 500 mg elementárneho vápnika denne, preferenčne prijatého v potrave), adekvátny príjem vitamínu D<sub>3</sub> v snahe udržať hodnoty 25(OH)D približne na hodnote 30 ng/ml (75 nmol/l), pravidelná fyzická aktivita, vyvarovanie sa fajčeniu a excesívnemu príjmu alkoholu, udržiavane normálnej hodnoty BMI bez extrémnych výkyvov telesnej hmotnosti [10].

## Najčastejšie príčiny sekundárnej osteoporózy u premenopauzálnych žien

Sekundárna osteoporóza je najčastejšou príčinou premenopauzálny osteoporózy a liečba ochorenia, ktoré k osteoporóze viedlo by mala byť základom terapeutického manažmentu u premenopauzálnych žien. Pri mnohých týchto ochoreniach samotná liečba sekundárnej príčiny osteoporózy vedie k zvýšeniu hodnoty BMD. Výsledky štúdií, skúmajúcich vplyv špecifickej farmakologickej antiporotickej liečby na zvýšenie BMD a zníženie rizika fraktúr u pacientov so sekundárnou osteoporózou zatiaľ nie sú presvedčivé. Navyše štúdie skúmajúce vplyv antiporotickej liečby, ktoré preukázali nárast BMD, súčasne nepreukázali u liečených pacientov zníženie rizika a počtu fraktúr. Najviac kvalitných dát máme v súčasnosti pre využitie bisfosfonátov a teriparatidu. V ďalšom texte uvedieme využitie špecifickej antiporotickej liečbu u vybraných ochorení, vedúcich k sekundárnej osteoporóze.

### Karcinóm prsníka

U žien s karcinómom prsníka vedie onkologická liečba s GnRH analógmi, tamoxifénom a inhibítormi aromatázy k rozvoju hypogonadizmu a akcelerovanej strate kostnej hmoty [11]. Podávanie kyseliny zoledrónovej (4 mg i.v. každých 6 mesiacov počas užívania chemoterapie) u premenopauzálnych žien (priemerný vek 44–46 rokov) s karcinómom prsníka, ktoré podstúpili adjuvantnú chemoterapiu viedlo k prevencii straty kostnej denzity v oblasti LS-chrbtice v porovnaní s kontrolnou skupinou. V skupine žien liečených kyselinou zoledrónovou pretrvávala stabilná hodnota kostnej denzity viac ako 5 rokov, čo je v ostrom kontraste s kontrolnou skupinou, u ktorej došlo k strmému poklesu kostnej denzity [12]. Ďalšia štúdia s kyselinou zoledrónovou (4 mg i.v. každé 3 mesiace) viedla u žien s novodiagnostikovaným karcinómom prsníka (priemerný vek 42 rokov) po 12 mesiacoch liečby k stabilnej hodnote kostnej denzity na rozdiel od žien, ktorým bolo podávané placebo a u ktorých došlo v sledovanom období k významnej redukcii hodnoty kostnej denzity [13]. Terapia rizedronátom (30 mg rizedronátu per os denne 2 týždne, potom 10 týždňov bez liečby, režim zo-

pakovaný 8-krát počas 2 rokov) viedla k významnému nárastu kostnej denzity u žien s karcinómom prsníka v kontraste k významnému zníženiu kostnej denzity u pacientov v kontrolnej skupine, ktorým bolo podávané placebo [14]. Iná štúdia s rizedronátom (35 mg týždenne) u premenopauzálnych žien s karcinómom prsníka (priemerný vek 43 rokov) však nevedla po 2 rokoch terapie k významnému zvýšeniu kostnej denzity v porovnaní s placebom [15]. Vo všeobecnosti možno povedať, že podávanie kyseliny zoledrónovej u premenopauzálnych žien s karcinómom prsníka je podporené presvedčivejšími dôkazmi a bezpečnostný profil u týchto žien je porovnateľný s tým u žien po menopauze, i napriek frekventnejšiemu dávkovaniu (každých 3–6 mesiacov vs raz ročne).

### Chronické zápalové ochorenia čreva

Špecifická antiporotická liečba u pacientov s chronickými zápalovými ochoreniami čreva viedla k zvýšeniu BMD rovnako u postmenopauzálnych aj premenopauzálnych žien. Aledronát u pacientov s Crohnovou chorobou a nízkou hodnotou kostnej denzity viedol k 4,6 % vzostupu hodnoty BMD v oblasti lumbálnej chrbtice. V kontrolnej skupine s placebom v sledovanom období hodnota BMD klesla o 0,9 % [16]. Doposiaľ však nemáme štúdie, ktoré by ozrejmili, či u pacientov s chronickými zápalovými ochoreniami čreva vedie zvýšená hodnota BMD tiež k zníženiu rizika fraktúr.

### Cystická fibróza

Cystická fibróza je takisto asociovaná so zvýšenou stratou kostného tkaniva. Výsledky systematického prehľadu 7 štúdií u pacientov s cystickou fibrózou z roku 2014 poukázali na fakt, že hoci perorálne alebo intravenózne podávané bisfosfonáty viedli k vzostupu kostnej hustoty, tento vzostup sa nepretavil do významného zníženia počtu fraktúr [17].

### Anorexia nervosa

Ďalší systematický prehľad, tentokrát u žien s anamnézou anorexia nervosa, poukázal na pozitívny efekt liečby bisfosfonátmi (rizedronát) v zmysle zvýšenia kostnej hustoty u dospelých žien, rovnaký efekt sa však liečbou bisfosfonátmi (alendronát) nepodarilo dosiahnuť u pacientok v adolescentnom veku. Nález môže svedčiť pre rozdielny mechanizmus účinku bisfosfonátov v rôznom vekovom období [18]. Najvýraznejšie zlepšenie kvality kostného tkaniva sa však podarilo dosiahnuť pacientkam, u ktorých došlo k návratu menštruačného cyklu a k nárastu BMI – teda u tých, u ktorých sa terapeuticky podarilo ovplyvniť základné ochorenie [19].

### Liečba glukokortikoidmi

Najčastejšou formou sekundárnej osteoporózy zapríčinennej liekmi je osteoporóza v dôsledku terapie glukokortikoidmi.

kortikoidmi: 30–40 % pacientov chronicky liečených glukokortikoidmi má rádiologický nález vertebrálnej fraktúry (efekt kortikosteroidov na kosť je výraznejšie vyjadrený na kvalite trabekulárnej kosti) [20]. Negatívny účinok závisí od dávky glukokortikoidov a celkovej doby podávania. Glukokortikoidmi indukovaná osteoporóza je však potenciálne reverzibilné ochorenie. Po ukončení kortikoterapie hodnota BMD stúpa a riziko fraktúr klesá a mladé ženy, ktoré sú sice často liečené vysokými dávkami glukokortikoidov, majú vo všeobecnosti väčší potenciál pre návrat kostnej denzity k východiskovej hodnote [21]. Vo všeobecnosti možno odporučiť liečbu premenopauzálnych žien najnižšími možnými účinnými dávkami glukokortikoidov po čo možno najkratší čas. Z hľadiska **špecifickej antiporotickej farmakoterapie** glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy sú perorálne bisfosfonáty liekmi prvej voľby. Dôvodom je ich nízka cena, vyhovujúci bezpečnostný profil a relatívny dostatok dát o ich efektívnosti v redukcii rizika fraktúr. Podľa odporúčaní Americkej reumatologickej spoločnosti z roku 2017 všetky ženy v reprodukčnom veku mladšie ako 40 rokov so stredne vysokým až vysokým rizikom, ktoré zároveň neplánujú otehotnieť počas užívania špecifickej antiporotickej liečby a užívajú efektívnu antikoncepciu by mali byť liečené perorálnymi bisfosfonátmi. Stredne vysoké až vysoké riziko je v odporúčaníach definované nasledovne:

- anamnéza nízkoenergetickej fraktúry *alebo*
- liečba glukokortikoidmi > 6 mesiacov dávkou > 7,5 mg denne u pacientov so Z-skóre < -3 SD *alebo*
- strata kostnej denzity > 10 % za rok u pacientov užívajúcich dávkou glukokortikoidov > 7,5 mg denne *alebo*
- vek > 30 rokov a užívanie veľmi vysokých dávok glukokortikoidov [7]

U žien s nízkym rizikom stačí podľa odporúčaní optimalizovať denný prísun kalcia, vitamínu D a edukovať pacientku o režimových opatreniach. Pokiaľ v konkrétnom prípade použitie perorálnych bisfosfonátov nie je možné, odporúča sa skúsiť liečbu teriparatidom. Liečbu denosumabom alebo vysokými dávkami intravenózných bisfosfonátov možno pre nedostatok dát o ich bezpečnosti u týchto žien použiť iba v prípade veľmi vysokého rizika fraktúr alebo u tých, u ktorých nemožno v liečbe z akéhokoľvek dôvodu využiť perorálne bisfosfonáty alebo teriparatid.

### Manažment sekundárnej osteoporózy – obecné zásady

Platí, že u premenopauzálnych žien, u ktorých je známa sekundárna príčina osteoporózy sa treba pri liečbe zame-

rať predovšetkým na liečbu základného ochorenia. Zahájenie špecifickej farmakologickej liečby treba posudzovať individuálne hlavne u žien s prítomnými fraktúrami, u žien s dokumentovanou progredujúcou stratou kostnej hmoty napriek adekvátnej liečbe základného ochorenia alebo pri extrémne nízkej hodnote BMD (T- alebo Z-skóre < -3 SD) [22].

### Idiopatická osteoporóza

Pred tým, než stanovíme diagnózu idiopatickej osteoporózy u premenopauzálnych žien, musíme sa uistiť, že sme pacientku podrobili extenzívnemu prešetreniu a jednoznačne sme vylúčili všetky príčiny sekundárnej osteoporózy. Zahájenie špecifickej antiporotickej liečby bez terapeutického ovplyvnenia novej sekundárnej príčiny je postup non lege artis. U mnohých žien s idiopatickou osteoporózou možno uplatniť všeobecné odporúčania za účelom zabránenia negatívnej bilancie vápnika. Štúdia na 16 ženách s diagnózou idiopatickej osteoporózy ukázala, že adekvátny príjem kalcia, vitamínu D, zvýšenie fyzickej aktivity a vyhýbanie sa fajčeniu viedlo k významnému nárastu BMD v oblasti lumbálnej chrbtice aj femoru, pričom sa počas sledovaného obdobia nevyskytla žiadna fraktúra [23]. O efektívnosti a bezpečnosti liečby bisfosfonátmi alebo teriparatidom u mladých premenopauzálnych žien s idiopatickou osteoporózou nemáme dostatok informácií.

### Osteoporóza asociovaná s tehotenstvom a laktáciou

Telo matky sa počas tehotenstva a kojenia adaptuje na zvýšený výdaj a spotrebu kalcia asociovaný s potrebami plodu a s neskoršou laktáciou prostredníctvom zvýšenej kostnej resorpcie a zníženej renálnej exkrécie kalcia. Spotreba kalcia počas tehotenstva sa zvyšuje približne o 300–500 mg denne a počas laktácie približne o 210 mg denne. WHO odporúča tehotným ženám príjem 1 500–2 000 mg elementárneho kalcia denne od 20. gestačného týždňa až do konca gravidity [24]. Denná odporúčaná dávka vitamínu D je minimálne 600 IU, v prípade deficitu vitamínu D dávka 1 500–2 000 IU [25]. Suplementácia kalcia však u postpartálnych zdravých žien nevedla v porovnaní s placebom k prevencii straty kostnej denzity počas laktácie a bola asociovaná iba s miernym vzostupom kostnej denzity po ukončení dojčenia [26]. Tehotenstvo a laktácia sú asociované s poklesom v kostnej denzite hlavne trabekulárnej kosti, ktorý sa naprávi zvyčajne do 6–12 mesiacov po skončení dojčenia. Osteoporóza asociovaná s tehotenstvom a laktáciou je zriedkavé ochorenie, ktoré sa môže manifestovať vo forme osteoporózy axiálneho skeletu (Pregnancy Spinal Osteoporosis – PSO) alebo prechodnej osteoporózy bedrového kĺbu (transient Osteoporosis of the Hip during Pregnancy – OHP). Podávanie bisfosfonátov (v priemere

počas 24 mesiacov) alebo teriparatidu (počas 18 mesiacov) bolo u týchto žien asociované so zvýšením BMD, ale nie s redukciovou počtu fraktúr [27,28]. Navyše uvedené štúdie sú realizované na veľmi malej vzorke žien (9, resp. 3) a treba podotknúť, že hodnota BMD po ukončení laktácie u žien typicky vzrastie, a nie je jasné, či v týchto štúdiách mala špecifická antiporotická liečba vôbec nejaký efekt a či nešlo iba o prirodzený nárast BMD po ukončení laktácie. Ženám v reprodukčnom veku s diagnostikovanou osteoporózou možno ako ďalšiu terapeutickú možnosť odporučiť vyhnúť sa dojeniu.

### Možné nežiaduce účinky liečby osteoporózy u premenopauzálnych žien

V súčasnosti sú známe viaceré nežiaduce účinky antiporotickú liečbu a množstvo nežiaducich účinkov narastá s dĺžkou trvania liečby. Vo vzťahu k liečbe premenopauzálnych žien je nutné si uvedomiť, že potenciálna liečba začína už v pomerne nízkom veku, čo môže viesť k dlhoročnému užívaniu antiporotickú liečbu. Navyše bisfosfonáty sa akumulujú v kostnom tkanive a ich účinok môže pretrvávajúť aj roky po skončení ich užívania. Celková dĺžka užívania týchto preparátov pri jednotlivých indikáciách u premenopauzálnych žien nie je zatiaľ jednoznačne stanovená. Napríklad pri dlhotrvajúcej liečbe bisfosfonátmi sa zvyšuje riziko zastavenia remodelácie kosti, môže dochádzať k predĺženému hojeniu kosti, s dĺžkou terapie bisfosfonátmi sa taktiež zvyšuje riziko atypických zlomenín femoru alebo osteonekrózy čeluste [29,30]. Bisfosfonáty majú aj antianginózny efekt, čo môže viesť k redukcii množstva transkorticálnych ciev, ktoré zabezpečujú 80 % krvného zásobenia kosti, a tým takisto k ovplyvneniu hojenia kostného tkaniva [31].

Keďže premenopauzálny ženy sú zároveň v reprodukčnom veku, ďalšou dôležitou témou sú možné nežiaduce účinky antiporotickú liečbu na plod. Bisfosfonáty prechádzajú placentou a akumulujú sa vo fetálnom skelete. V doterajších štúdiách sa nepreukázal výrazný teratogénny efekt, ale výsledky zároveň poukazujú na zvýšené riziko neonatálnych komplikácií [32].

### Záver

- Neexistuje jednoznačná zhoda v definovaní osteoporózy u premenopauzálnych žien a jej diagnostika nemôže byť postavená iba na základe denzitometrického vyšetrenia.
- Nízka hodnota BMD u premenopauzálnych žien nie je asociovaná s rovnakým rizikom fraktúry ako u žien po menopauze.
- Väčšina prípadov osteoporózy u premenopauzálnych žien je v dôsledku identifikovateľnej sekundárnej príčiny, ktorej správna diagnostika a liečba môže viesť aj k zlepšeniu kvality kosti.

- Až po dôslednom vylúčení všetkých príčin sekundárnej osteoporózy môžeme stanoviť diagnózu idiopatickej osteoporózy.
- Všetky premenopauzálny ženy by mali byť edukované o základných odporučeniach prevencie osteoporózy.
- Antiporotická liečba nemusí fungovať rovnako u premenopauzálnych aj postmenopauzálnych žien, najmä vo vzťahu k redukcii rizika fraktúr.
- Zahájenie špecifickú antiporotickú liečbu treba u premenopauzálnych žien posudzovať individuálne.
- Vieme len veľmi málo o neskorých nežiaducich účinkoch antiporotickú liečbu v mladom veku a jej možnom vplyve na vývoj plodu u tehotných žien.
- Potrebujeme viac kvalitných štúdií, ktoré by objasnili u koho, kedy a ako liečiť premenopauzálnu osteoporózu.

### Literatúra

1. Martinez-Morillo M, Grados D, Holgado S. Premenopausal osteoporosis: how to treat? *Reumatol Clin* 2012; 8(2): 93–97. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2011.05.011>>
2. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systemic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int* 2016; 27(4): 1281–1386. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3440-3>>
3. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP et al. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom* 2013; 16(4): 455–466. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2013.08.004>>
4. Ferrari SL, Bianchi ML, Eisman JA et al. IOF Committee of scientific Advisors Working Group on Osteoporosis Pathophysiology. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int* 2012; 23(12): 2735–2748. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-2030-x>>
5. Cohen A, Recker RR, Lappe J et al. Premenopausal women with idiopathic low-trauma fractures and/or low bone mineral density. *Osteoporos Int* 2012; 23(1): 171–182. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1560-y>>
6. ISCD Official Positions – Adult. Indications for Bone Mineral Density (BMD) Testing 2019. Dostupné z WWW: <<https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult/>>
7. Buckley LG, Fink HA, Cannon M et al. 2017 American College of Rheumatology guideline for the intervention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(8): 1521–1537. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.40137>>
8. Ferrari SL, Chevalley T, Bonjour JP et al. Childhood fractures are associated with decreased bone mass gain during puberty: an early marker of persistent bone fragility? *J Bone Miner Res* 2006; 21(4): 501–507. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.051215>>
9. Kuźma M, Vaňuga P, Binkley N et al. High Serum Fractalkine is associated with Lower Trabecular Bone Score in Premenopausal Women with Graves' Disease. *Horm Metab Res* 2018; 50(8): 609–614. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/a-0633-2814>>
10. Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1): 53–58. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-2704>>
11. Špániková B. Sekundárna osteoporóza pri nádorových ochoreniach. *Clin Osteol* 2018; 23(1): 9–17.
12. Gnani M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone mi-

- neral density substudy. *Lancet Oncol* 2008; 9(9): 840–849. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70204-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70204-3)>.
13. Hershman DL, McMahon DJ, Crew KD et al. Prevention of bone loss by zoledronic acid in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy persist up to one year following discontinuing treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(2): 559–566. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-1366>>.
14. Delmas PD, Balena R, Confravreux E et al. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 955–962. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1997.15.3.955>>.
15. Hines SL, Mincey BA, Sloan JA et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind trial of risedronate for the prevention of bone loss in premenopausal women undergoing chemotherapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(7): 1047–1053. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.19.1783>>.
16. Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Straun M. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119(3): 639–646. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/gast.2000.16518>>.
17. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (3): CD002010. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002010.pub4>>.
18. Misra M, Golden NH, Katzman DK. State of the art systematic review of bone disease in anorexia nervosa. *Int J Eat Dis* 2016; 49(3): 276–292. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/eat.22451>>.
19. Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. *J Endocrinol* 2014; 221(3): R163–R176. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/JOE-14-0039>>.
20. Curtis J, Westfall AO, Allison J et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum* 2006; 55(3): 420–426. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.21984>>.
21. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(8): 1487–1494. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2005.20.8.1486>>.
22. Payer J, Killinger Z. Osteoporóza. Herba: Bratislava 2012. ISBN 9788089171941.
23. Peris P, Monega A, Martinez MA et al. Bone mineral density evolution in young premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2007; 26(6): 958–961. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10067-006-0405-0>>.
24. [World health organization]. Guideline: calcium supplementation in pregnant women. World Health Organization 2013. ISBN 978-92-4-150537-6. Dostupné z WWW: <[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85120/9789241505376\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85120/9789241505376_eng.pdf)>.
25. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911–1930. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0385>>. Erratum in *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(12): 3908.
26. Kalkwarf HJ, Specker BL, Bianchi DC et al. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. *N Engl J Med* 1997; 337(8): 523–528. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199708213370803>>.
27. O'Sullivan SM, Grey AB, Singh R. et al. Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2006; 17(7): 1008–1012. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-006-0112-3>>.
28. Choe EY, Song JE, Park KH et al. Effect of teriparatid on pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures. *J Bone Miner Metab* 2012; 30(5): 596–601. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00774-011-0334-0>>.
29. Fink HA, MacDonald R, Forte ML et al. Long-term drug therapy and drug discontinuations and holidays for osteoporosis fracture prevention: a systematic review. *Ann Int Med* 2019; 171(1): 37–50. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/M19-0533>>.
30. Wotton CJ, Green J, Brown A et al. Use of oral bisphosphonates and risk of hospital admission with osteonecrosis of the jaw: Large prospective cohort study in UK women. *Bone* 2019; 124: 69–74. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2019.04.003>>.
31. Wood J, Bonjean K, Ruetz S et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharm Exp Ther* 2002; 302(3): 1055–1061. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1124/jpet.102.035295>>.
32. Sokal A, Elefant E, Leturcq T et al. Pregnancy and newborn outcomes after exposure to bisphosphonates: a case-control study. *Osteoporosis Int* 2019; 30(1): 221–229. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4672-9>>.