

# **Osteoporoos: patogeenes, ennetamine ja ravi**

Kreete Teng

Stom III

Rühm II

# Osteoporoos

- Osteoporoos e. luuhõrenemine on skeleti haigus, mille puhul väheneb luude mass ja häirub luukoe struktuur
- Luud muutuvad hapraks ja hõredaks ning murduvad kergesti
- Kõige sagedasemad on reieluukaela-, randme-, selgrootülide murrud
- Osteoporoosi levimus kogu maailmas on võtmas epideemia mõõtmeid seoses rahvastiku vananemisega

# Osteoporoos

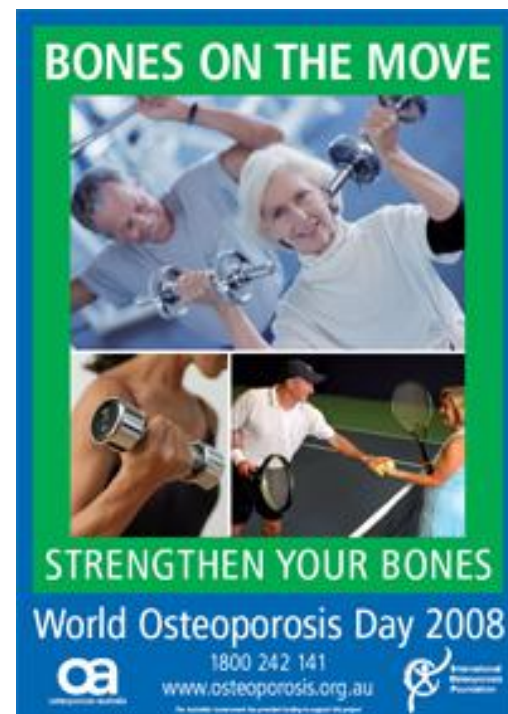
- Osteoporoosi jagatakse primaarseks ja sekundaarseks osteoporoosiks
  - Primaarne e. esmane osteoporoos on menopausijärgne või vanusega kaasnev osteoporoos
  - Sekundaarne e. teisene osteoporoos on tingitud teistest haigustes või ravimitest

# Patogenees

- Osteoporoosi esineb nii naiste kui meeste seas, kuid see on sagedasem postmenopausis naiste seas
- Menopausiga kaasnev östrogeenide produktsiooni vähenemine naistel on osteoporoosi kujunemist soodustav tegur
- Meestel seostatakse seda testosterooni produktsiooni vähenemisega
- Nii meestel kui ka naistel on oluline pärilikkus: teada on vähemalt 30 geeni, mis on seotud osteoporoosi kujunemisega
- Vähenenud kaltsiumi tarbimine, halvenenud kaltsiumi imendumine vananedes või haigusega seoses, võib põhjustada sekundaarset hüperparatrüroidismi
- D-vitamiini vähesus organismis, suurendades paratüroidhormooni produktsiooni, vähendab luu mineraalset sisaldust

# Patogenees

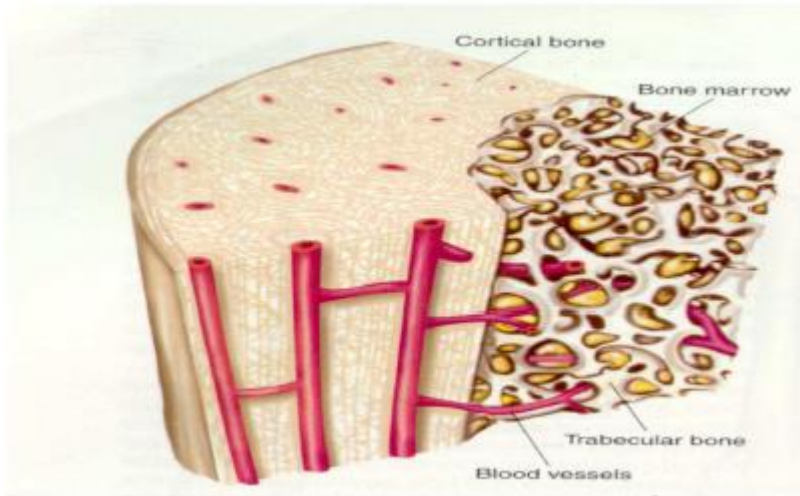
- Kindlaks on tehtud hulk haiguse teket soodustavaid tegureid, mis on vähemasti potentsiaalselt inimese enda mõjutatavad
  - vähene füüsiline aktiivsus
  - alatoitumine ja väike kehamassiindeks
  - alkoholitarbimine
  - suitsetamine



# Luude anatoomia

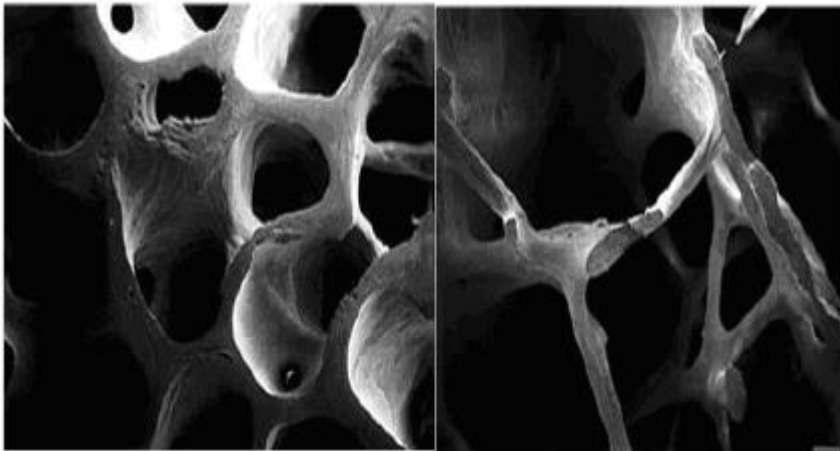
- Luukude on elus kude
- Luudel on närvid, veresooned ja nad koosnevad elusatest rakkudest, mis aitavad luudel kasvada ja ennast parandada
- Luud koosnevad valkudest ning mineraalidest, mis on olulised luukoe normaalseks ehituseks
- Luukoes toimuvad pidevalt protsessid, millega vana luukude lammutatakse ja asendatakse uuega. Kasvueas on ülekaalus uue luu tootmine, vananedes kiireneb vana luu lammutumine e. resorptsioon ja uue luu ehitamine aeglustub

# Luude anatoomia



Normal

Osteoporotic



- Kahte tüüpi luukude:
  - Luude välimine ehk kortikaalne kiht - on väga tugev ja tihe. Kortikaalset luud on kõige rohkem pikkade toruluude (säareluu, reieluu) keskmises osas
  - Luude käsnyas sisekest ehk trabekulaarne luu - on kergem, pehmem. Trabekulaarsest luukoest koosnevad selgroo lülid, pikkade toruluude otsmised piirkonnad, väikeste luude seesmine osa
- Luu hõrenemine saab alguse trabekulaarses luus, sest sealne ainevahetus on mitu korda kiirem kui kortikaalsel luul. Vanuse kasvades tabab osteoporoos ka kortikaalset luud

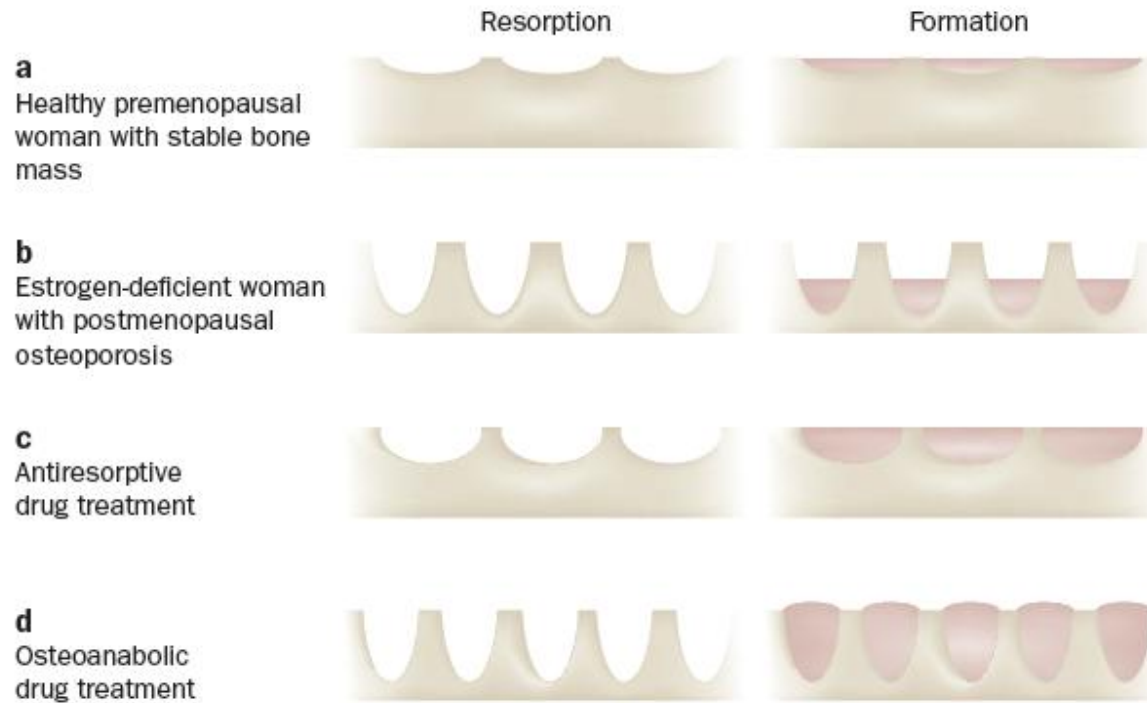
# Luu remodelleerumine

- Luu remodelleerumine toimub koordineeritult läbi kolme tüüpi luurakkude, nendeks on osteoblastid, osteotsüüdid ja osteoklastid
- Osteotsüüdis moodustavad 90-95 % luurakkudes, osteoblastid 4-6 % ja osteoklastid 1-2 %



# Luu remodelleerumine

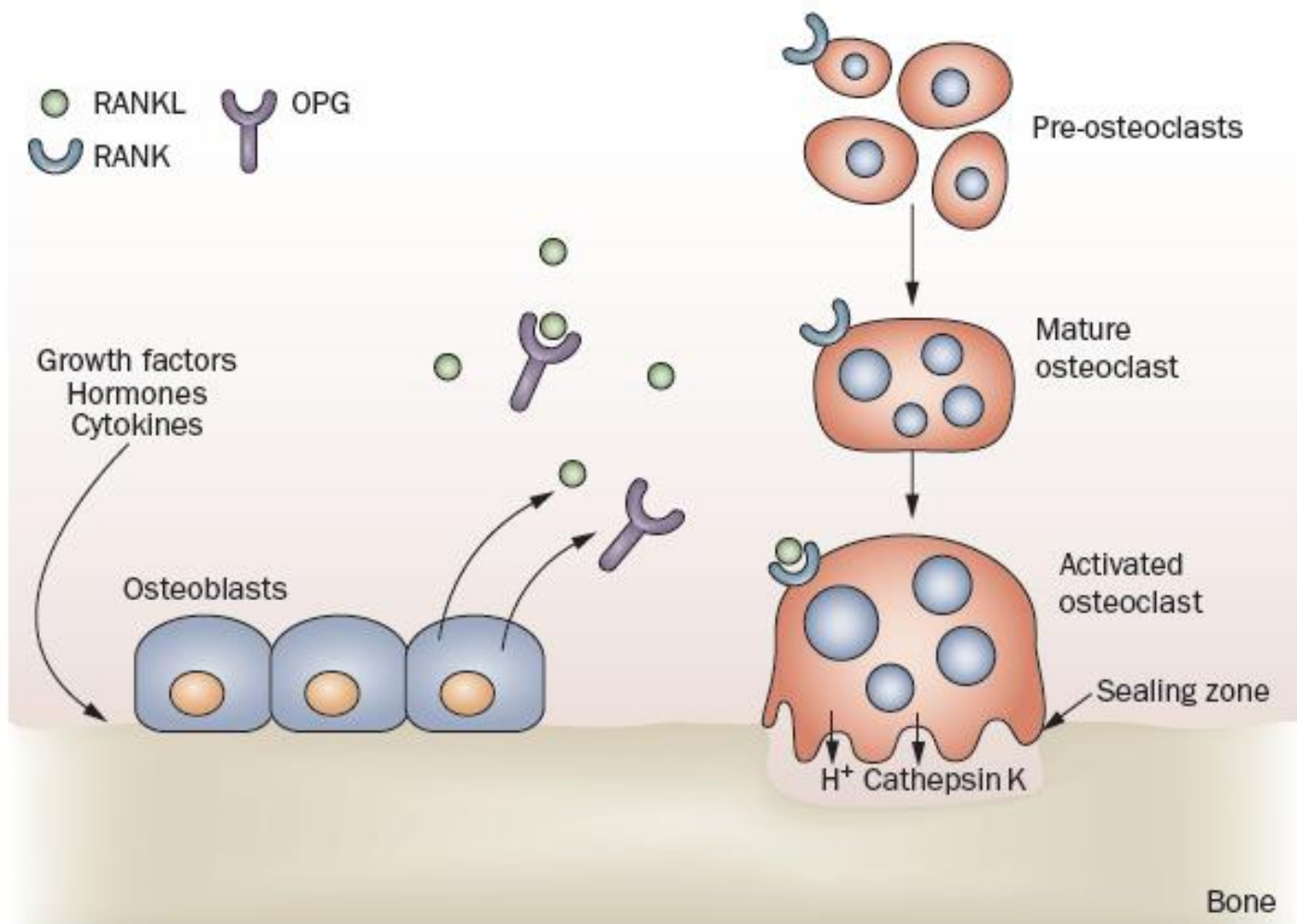
- Luu remodelleering trabekulaarse luu pinnal.



# Osteoklastid

- Hulktuumalised tsütoplasmarohked hiidrakud, luud lammutavad rakud füsioloogilises ja reparatiivses regeneratsioonis, makrofaagide süsteemi kuuluvate rakkudena väljutavad nad pinnale lüütilisi fermente ja „söövad“ ennast lammutatava substantsi sisse
- Osteoklasti differentseerumine, aktiveerumine ja ellujäämine on reguleeritud tuuma faktor kappa B retseptrori aktivaatoriga seonduva ligandi ( *RANKL-receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand* ) poolt, osteoblasti poolt eritatava tsütokiini poolt

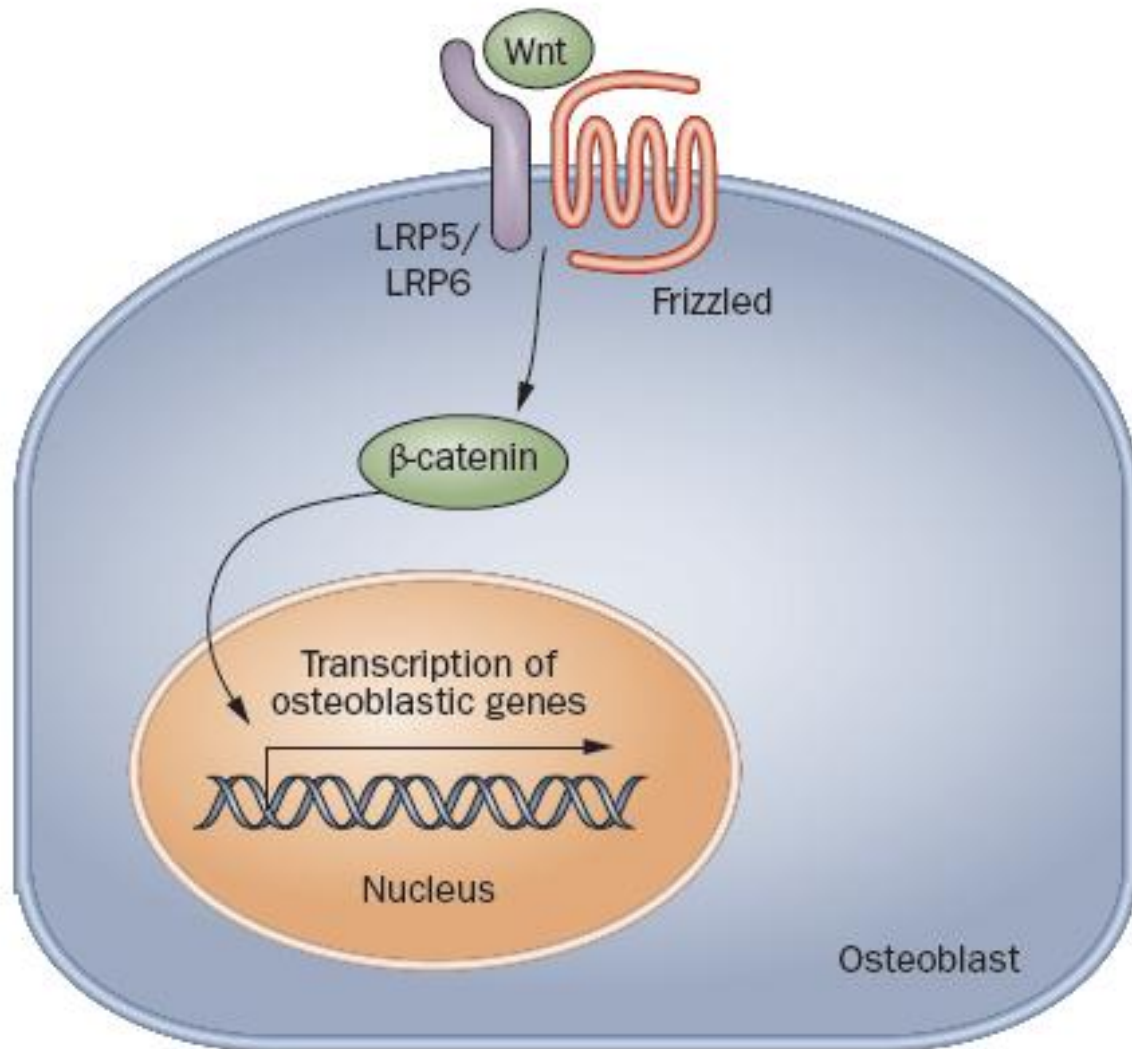
# RANKL-RANK-OPG tee ja osteoklasti luu resorptsioon



# Osteoblastid

- Vähediferentseerunud paljunevad, luud moodustavad rakud
- Osteoblastide diferentseerumist mõjutab kanooniline Wnt- $\beta$ -kateniini rada. Wnt ligand kinnitub osteoblasti pinnareseptorile, mis koosneb *frizzled* valgust ja madalmolekulaarse lipoproteiiniga seotud valgust 5 ja 6 (LRP5 ja LRP6). See aktiveerib kaskaadi, mis stabiliseerib  $\beta$ -kateniini tsütoplasma ja  $\beta$ -kateiin liigub tuuma ja põhjustab seal osteoblasti geenide, mis stimuleerivad osteoklastilise luu formatsiooni, transkriptsiooni

# Wnt signaliseerumine



# Osteotsüüdid

- Diferentseerunud küpsed ja vananevad põhiline luulakuunidesse suundunud rakud, osalevad luu ainevahetuses
- Osteotsüüdis algatavad luu remodelleerumise protsesse. Lisaks osteotsüüdid toodavad sklerostiini, mille kaudu inhibeeritakse Wnt signaliseerumist

# Diagnoosimine

- Kõige parem oleks, kui osteoporoosi diagnoositaks enne seda, kui esineb luumurdusid
- Osteoporoosi diagnoositakse määrates luutihedust ja seda nimetatakse luu mineraalainetiheduse mõõtmiseks ehk BMD
- Kõige parem ja levinum meetod diagnoosimiseks on määrata luutihedust
- Kuldseks standardiks osteoporoosi diagnoosimisel on DXA meetod

# DXA

- Kasutusel on röntgenikiirtel töötavad DXA luudensitomeetrid ( Dual X-ray Absorptiometry-kaheenergialine röntgenabsorptsioomeetria)
- Hinnatakse luu tihedust võrreldes tervetel naistel mõõdetud keskmise luutiheduse näitajaga
- Standardset mõõdetakse luu tihedust lülisamba nimmeosas (L1–L4) ja reieluukaelas
- Näitaja erinevus  $-1$  SD kuni  $-2,5$  SD (standardhälvet) iseloomustab osteopeeniat ja  $SD \leq -2,5$  osteoporoosi



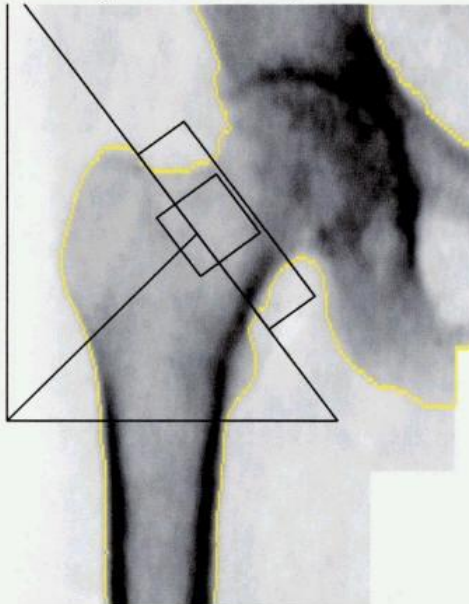
# DXA

- Tulemused esitatakse kõrvalekaldena e. standarddeviatsioonina (SD), mida väljendatakse Z- ja T-skoorina
  - Z-skoor on uuritava tulemus võrreldes sama vanade ja samast soost inimeste luutihedusega
  - T-skoor on uuritava tulemus võrrelduna noorte tervete täiskasvanute luude maksimaalse tihedusega

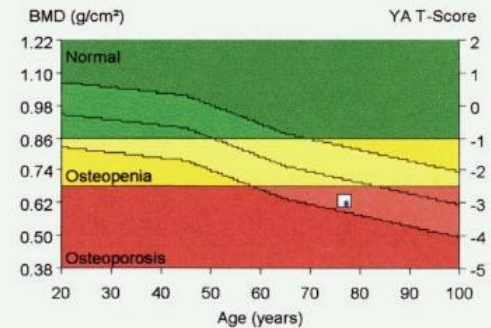
# DXA uuringu tulemus

<b>Patient:</b>		<b>Facility ID:</b>	
<b>Birth Date:</b>	06/15/1925 76.8 years	<b>Physician:</b>	EZRA STEIGER
<b>Height / Weight:</b>	67.0 in. 103.0 lbs.	<b>Measured:</b>	03/26/2002 1:56:09 PM (5.00)
<b>Sex / Ethnic:</b>	Female White	<b>Analyzed:</b>	03/26/2002 2:01:16 PM (5.00)

Right Femur Bone Density



Reference: Neck



Region	<sup>1</sup> BMD (g/cm <sup>2</sup> )	<sup>2</sup> Young-Adult T-Score	<sup>3</sup> Age-Matched Z-Score
Neck	0.632	-2.9	-0.6
Wards	0.419	-3.8	-1.0
Troch	0.457	-3.0	-1.4
Shaft	0.787	-	-
Total	0.649	-2.9	-0.8

# DXA uuring

- <http://www.youtube.com/watch?v=7EkK1oMK5A8>

# Ennetus

- Osteoporoosi ennetamine algab optimaalse luu kasvu ja arengu tagamisega noores eas
- Osteoporoosi profülaktikas on esikohal piisav füüsiline aktiivsus, tasakaalustatud toit, kahjulikest harjumustest loobumine
- Kõigile üle 55 a inimestele (nii meestele kui ka naistele) võiks meie kliimaatilistes tingimustes soovitada toidulisandina kaltsiumi 500 mg, D3-vitamiini (kolekaltsiferool) 20 µg päevas

# Ennetus

- Mõõdukas regulaarne kehaline koormus on luude tervisele hea, liigne kehaline koormus ja vähene toidu kaloraaz suurendavad osteoporoosi riski
- Noortel aitab kehaline treening ehitada võimalikult tugevaid luid. Täiskasvanueas aitab füüsiline aktiivsus säilitada luukude. Vanemaealistel aitab kehaline treening vähendada luukadu ja ennetada kukkumisi.
- Nendel inimestel, kellel on juba luumurd olnud parandab treening lihasjõudu ja lihasfunktsiooni ning elukvaliteeti.
- Füüsiline treening peab olema regulaarne, enamasti piisab, kui treenitakse 3-4 korda nädalas, 30-40 minutit korraga.
- Osteoporoosi ennetuseks peetakse parimateks järgmisi spordialasid: kõnd/kepikõnd, sörkjooks, treppidest käimine, tennis, võrkpall, aeroobika, tai chi, tantsimine, jõusaalitreening.
- Treeningu valik sõltub inimese vanusest, tervislikust seisundist, treenitusest.

# Ennetus



- Mitmekülgne ja täisväärtuslik toit on oluline nii osteoporoosi ennetamiseks kui ka ravi ajal
- Valgud, rasvad ja süsivesikud koos vitamiinide ja mineraalidega annavad meie kehale vajaliku energia, käivitavad ainevahetuslikus tasakaalus püsiva pidevalt toimiva nn keemiakombinaadi, et süda, maks, neerud, teised organid saaks korralikult toimida
- Luud ei ela oma elu muust kehast eraldi, vaid on tugevalt mõjutatud kogu organismi ainevahetusest. Teatud ained, näiteks kaltsium ja D-vitamiin, mängivad luude taastumisprotsessis küll tähtsaimat rolli, kuid oluline on ka piisav valkude ja vähene soola tarbimine
- Et ainevahetus toimiks veatult, peab kõiki komponente olema piisavalt ja tasakaalustatult. Kõige luudesõbralikumad toiduained on piimatooted, sest nendes sisalduv kaltsium koos teiste mineraalainetega on organismile kõige paremini omastatav. Inimese päevane kaltsiumivajadus on 1000-1500 mg.
- Toiduained, mis sisaldavad D-vitamiini on kalamaksaõli, või, margariin, juust, munakollane, rasvane kala, maks, pärm, piim.

# Ennetus

- Päevane kaltsiumikogus osteoporoosi ennetuseks Eesti Osteoporoosi Seltsi järgi:
  - Kuni 10-aastastel lastel 600-900 mg
  - Üle 10-aastastel lastel ja noorukitel 1000-1200 mg
  - 25-50-aastastel naistel 1000 mg
  - Rasedatel ja rinnaga toitvatel naistel 1300-1400 mg
  - Postmenopausieas naistel 1200-1500 mg
  - Meestel 1200-1500 mg

<b>Calcium Intake (mg/day)</b>				
<b>Guidelines</b>	<b>Children</b>	<b>Adolescents</b>	<b>Adults</b>	<b>Older Adults</b>
U.S. Recommended Daily Allowance	800	1200	800	800
Consensus Conference Development	None provided	1200	1000	1500
NIH Consensus Development Conference	800-1200	--	--	--

# Ennetus

- Päevane D-vitamiini vajadus Eesti Osteoporoosi Seltsi ravijuhendi järgi:
  - Täiskasvanutel 800-1000 IU päevas ehk 20-25 mikrogrammi päevas
  - Õues liikuvatel eakatel lisaks 400 IU ehk 10 mikrogrammi päevas
  - Tubastel eakatel lisaks 600-800 IU ehk 15-20 mikrogrammi päevas
  - Lastel, noorukitel ja rinnaga toitvatel emadel lisaks 200-400 IU ehk 5-10 mikrogrammi päevas

Age	Calcium	Vitamin D
19 – 50	1,000 mg	200 I.U.
51–70	1,200 mg	400 I.U.
71 and over	1,200 mg	600 I.U.



# Ravimid

- Esimese valiku ravimiteks on bifosfonaadid
  - Inhibeerides osteoklastide aktiivsust, vähendavad nad luukoe resorbeerumist ning soodustavad normaalse kvaliteediga luu formeerumist.
  - Bifosfonaatidest on kasutusel :
    - alendroonhape (70 mg 1 kord nädalas) ning ka selle ravimivorm kombinatsioonis D-vitamiiniga (sisaldab 70 mg alendroonhapet ja 5600 IU D3-vitamiini), mida manustatakse 1 kord nädalas;
    - ibandroonhape (150 mg 1 kord kuus)
    - risendroonhape (35 mg 1 kord nädalas)
    - zolendroonhape (5 mg veenisisesi üks kord aastas). Viimane raviviis on kindlasti mugav patsiendile ja tagab pikaajalise toime. Seda on otstarbekas rakendada päevastatsioonaris
  - Kindlasti peaks bifosfonaatravi ajal pidevalt tarvitama toidulisandina kaltsiumi ja D-vitamiini. Bifosfonaatide sagedasemad kõrvaltoimed ilmnevad seedetrakti poolt. Ravi on eluaegne ja õige manustamise korral hästi talutav

# Ravimid

- Teise valiku preparaatideks osteoporoosi raviks ja ka profülaktikaks on selektiivsed östrogeeniretseptorite modulaatorid (SERMid), paratüreoidhormooni sisaldavad ravimid (toimivad osteoklastidesse ja stimuleerivad luu moodustamist) ning strontsiumranelaat, mille kasutus laieneb pidevalt, kuid kättesaadavust piirab mõnevõrra ravimi kõrgem hind võrreldes bisfosfonaatidega
- Hormoonasendusravi (HAR) menopausis naistele soovitatakse nüüdisaegsete arusaamade järgi vaid juhtudel, kui esinevad ka muud östrogeenide produktsiooni vähesusest tingitud kliinilised nähud

# Ravimid

- Ebaharilikud ravimid osteoporoosi ravis

Target	Drug	Supporting evidence	Comments
RANKL	Denosumab	Phase III completed <sup>26</sup>	Administered subcutaneously every 6 months
Cathepsin K	Odanacatib	Phase II completed, <sup>33</sup> phase III ongoing <sup>29</sup>	Weekly oral dosing
Sclerostin	AMG 785	Phase I completed, <sup>41</sup> phase II ongoing <sup>78</sup>	Dose ranging study ongoing
Dickkopf-1	BHQ 880	Phase Ib/II study in multiple myeloma patients ongoing <sup>54</sup>	Not yet studied for osteoporosis treatment
Serotonin	LP533401	Preclinical <sup>43</sup>	Serotonin may play a key role in osteoblastic bone formation
Nitric oxide	Nitroglycerin	Clinical trial showing increased BMD <sup>49</sup>	Daily topical application of ointment. Another clinical trial showed no BMD effect <sup>50</sup>
Calcium-sensing receptor	MK5442	Phase I, <sup>79</sup> phase II completed <sup>56</sup>	Daily oral dosing

# Kokkuvõte

- Osteoporoos on süsteemne skeletisüsteemi haigus, mida iseloomustab luu mineraalse tiheduse ja luu tugevuse vähenemine. Selle tulemusena tekivad luumurrud ka minimaalse – väikse energiaga – trauma tagajärjel, näiteks omalt jalalt kukkumisel
- Osteoporoosiga seonduva luumurru järel on vajalik teha luudensitomeetriline uuring ja osteoporoosi ilmnemise korral alustada vastavat ravi
- Osteoporoosi profülaktilise ravi määramisel peab iga patsiendi puhul lähtuma konkreetsetest osteoporoosi ja luumurru riskiteguritest
- Osteoporoosi ja kukkumiste ennetamisel on esikohal füüsiline aktiivsus ja adekvaatne toitumine
- Otstarbekas on kõigile üle 55 aasta vanustele isikutele soovitada toidulisandina kasutada kaltsiumi ja D vitamiini
- Osteoporoosi ravil kasutatakse kõige enam bifosfonaate, lisaks tasuks võtta ka kaltsiumi ja D vitamiini. Dieet peaks olema vastav, et sisaldama piisavalt proteiine, kaltsiumit ja D vitamiini

# 1 minuti osteoporoosi test

- **Perekondlikud riskifaktorid, mida muuta ei saa:**
  1. Kas teie isal või emal on diagnoositud osteoporoosi või on olnud luumurd väikese trauma või kukkumise järel?
  2. Kas teie isal või emal oli vanemas eas seljas küür (turja piirkonnas)?
- **Teie enda riskifaktorid, mida muuta ei saa:**
  3. Kas olete vanem kui 40?
  4. Kas teil on olnud täiskasvanuna luumurd väikese trauma järel?
  5. Kas te kukute sageli (rohkem kui 1 kord viimase aasta jooksul) või kardate kukkuda lihaste nõrkuse tõttu?
  6. Kas olete peale 40-ndat eluaastat lühemaks jäänud > 3 cm?
  7. Kas olete kõhna kehaehitusega (Kehakaalu indeks väiksem kui 19 kg/m<sup>2</sup> Kehakaalu indeks = kaal kilogrammides jagatud pikkus meetrites ruudus)?
  8. Kas olete kunagi tarvitanud glükokortikoidhormooni tablette (Prednisoloni, Medroli) üle 3 kuu?
  9. Kas teil on diagnoositud reumatoidartriiti?
  10. Kas teil on diagnoositud kilpnäärme ületalitlust või kõrvalkilpnäärme ületalitlust?

# 1 minuti osteoporoosi test

- **Naistele:**

11. Üle 45-aastastele naistele: Kas teil oli varane menopaus < 45 aasta vanuselt?

12. Kas Teil on olnud menstruaatsioonides vaheid üle 12 kuu (mitte raseduse tõttu)?

13. Kas teil on eemaldatud munasarjad enne 50-ndat eluaastat ja pole alustatud naissuguhormoonidega asendusravi?

- **Meestele:**

14. Kas teil on meessuguhormoonide puudulikkuse nähte nt. impotentsus, liibido langus?

15. Kas tarvitate regulaarselt alkoholi rohkem kui 2 ühikut päevas (1 ühik on 250 ml õlut, 80 ml veini ja 25 ml 40% alkoholi)?

16. Kas te suitsetate või olete kunagi suitsetanud?

17. Kas teie igapäevane füüsiline tegevus kestab vähem kui 30 minutit (majapidamistööd, aiatööd, käimine, jooksmine jne.)?

18. Kas te väldite või allergia tõttu ei tarvita piima ja piimatooteid ning ei tarvita kaltsiumit sisaldavaid toidulisandeid?

19. Kas olete õues vähem kui 10 minutit päevas ning ei tarvita D-vitamiini sisaldavaid toidulisandeid?

# 1 minuti osteoporoosi test

- **Vastuste selgitus**

Isegi kui vastasite "jah" rohkem kui ühele küsimusele, ei tähista see teil osteoporoosi olemasolu. Positiivsed vastused küsimustikule viitavad sellele, et teil on olemas riskifaktorid, mis võivad viia osteoporoosi ja osteoporootilise luumurru tekkeni.

# Kasutatud kirjandus

- Lewiecki, E. M. (2011) New targets for intervention in the treatment of postmenopausal osteoporosis.
- Vaithilingam, A., Prabhakar Reddy, E., Prakash, S., Mohana Lakshmi, T. (2009). Osteoporosis: Pathogenesis, prevention and therapy.
- Osteoporoosihaige luumurru korral ei saa piirduda vaid murru raviga. Eksperdi hinnangud. (2009) Eesti Arst, 88(2):135-138.
- Hussar, P., Hussar, Ü., Kärner, J., Suuroja, T. (2005) Histoloogia. Tartu: OÜ Halo kirjastus
- Eesti osteoporoosihaigete liit.  
<http://www.osteoporoos.ee/ennetus/> (18.10.12)
- Pilt DXA.  
<http://www.vitalpark.de/53825498111143e01/53825498111193e06/53825498111121261e/index.html> (18.10.12)



# Tänan kuulamast!

