

# Osteoporoza – Bisfosfoniany – Dentysta.

## Część I

\*Agata Zdziemborska<sup>1</sup>, Katarzyna Deszczyńska<sup>2</sup>, Michał Fidecki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Stomatologii Zachowawczej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Elżbieta Jodkowska

<sup>2</sup>Zakład Anatomii Prawidłowej i Klinicznej Centrum Biostruktury Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Bogdan Cizek

### OSTEOPOROSIS – BISPHOSPHONATE – DENTIST. PART I

#### Summary

Osteoporosis – the “epidemic of the XXI century” – is a serious social and medical problem. Contemporary standard of preventing and treating this disease is an oral/intravenous drug therapy with bisphosphonates. Jaw bone osteonecrosis is a rare, but very serious complication of the bisphosphonates therapy. The aim of the first part of this article is to review literature on osteoporosis as a disease, its etiology, epidemiology, diagnosis and treatment. The article contains informations about osteoporosis risk factors and modern strategies of its prevention.

**Key words:** osteoporosis, bisphosphonate, bisphosphonate associated osteonecrosis (BON)

#### WSTĘP

Osteoporoza, nazwana przez Światową Organizację Zdrowia „epidemią XXI wieku”, stanowi obok otyłości, cukrzycy i chorób układu krążenia (1) istotny, narastający problem kliniczny w związku z procesem starzenia się społeczeństwa w całej Unii Europejskiej (2). Zjawisko to bowiem stanowi jeden z poważniejszych wyzwań zdrowotnych dzisiejszych czasów (3). Im stajemy się starsi, nasze kości tracą gęstość i siłę. Wpływ na to ma wiele czynników: odżywianie, aktywność fizyczna, zaburzenia hormonalne, styl życia, ogólna kondycja zdrowotna oraz przyjmowane leki (4), z których najważniejszą rolę odgrywają glikokortykoidy (3). Osteoporoza podobnie jak osteopenia to choroba szkieletu, polegająca na stałym zmniejszaniu gęstości mineralnej kości, a więc również ich wytrzymałości. Kości stają się osłabione i kruche, co predysponuje do złamań (1, 3-6). W obu tych jednostkach chorobowych mówi się o niskiej masie kości (ang. *bone mass*) (3, 4).

Dużą rolę w tej chorobie przypisuje się witaminie D, która jest niezbędna do optymalnego wchłaniania wapnia, stąd jej niedobór przyczynia się do wystąpienia osteoporozy i w konsekwencji prowadzi do złamań. Mała jej

podaż wpływa bowiem na kruchość kości i powoduje zaburzenia siły mięśniowej. The National Osteoporosis Foundation (NFO), jak również National Academy of Science zalecają codzienne spożycie 1200 mg suplementów wapnia i 400-800 IU wit. D (3, 7).

Frost wyróżnił cztery postacie osteoporozy, obrazuje je tabela 1 (8).

Tabela 1. Postacie osteoporozy (Frost, 1997).

1) Postać prawdziwa, jeżeli łamliwość kości osiągnęła taki stopień, że normalna aktywność fizyczna powoduje ból lub wywołuje złamania, głównie kręgosłupa.
2) Fizjologiczna osteopenia, w której zmniejszona odporność mechaniczna kości wynika z małej aktywności fizycznej i obniżonej siły mięśniowej, a złamania występują w przypadku dużego urazu.
3) Prawdziwa osteoporoza w połączeniu z fizjologiczną osteopenią.
4) Osteopenia przejściowa w następstwie ograniczenia ruchu po poważnych urazach lub chorobach.

Ze względu na etiologię osteoporozę dzieli się na pierwotną i wtórną. Postać pierwotna z kolei dzieli się na inwolucyjną (zaburzenia metabolizmu kości skutkują przyspieszoną fizjologiczną osteopenią) oraz idiopatyczną (etiologia nieznana, nagły ubytek masy kości u dotychczas zdrowych dzieci w wieku najczęściej 4-17 lat).

Osteoporoza wtórna występuje w przebiegu wielu chorób: endokrynologicznych, przewodu pokarmowego, tkanki łącznej, uwarunkowanych genetycznie. Dojść może do niej w następstwie każdej choroby przewlekłej trwającej dłużej niż 6 tygodni, unieruchomienia (schorzenia neurologiczne, narządu ruchu, ciężkie choroby ogólne) oraz stosowanie leków (w szczególności stosowanie hormonów kory nadnerczy, leków przeciwpadaczkowych, moczopędnych, heparyny, częściej antybiotykoterapii, głównie doustnymi tetracyklinami) (9).

Na osteoporozę cierpi około 10 mln Amerykanów i każdego roku z jej powodu dochodzi do więcej niż 2 mln złamań. U kolejnych 34 mln Amerykanów stwierdza się niską gęstość kości, stąd też zaliczani są oni do grupy ryzyka wystąpienia osteoporozy (10). Według Koduganti RZ i wsp. kobiety są bardziej narażone na zachorowanie, jednak u mężczyzn choroba ta również występuje (3). NFO szacuje, że 1 na 2 kobiety i 1 na 4 mężczyzn powyżej 50 r.ż. obciążeni są ryzykiem złamania kości na skutek osteoporozy (4), natomiast 1/3 kobiet w wieku 60-70 i 2/3 kobiet w wieku 80 lat i powyżej dotknięte są osteoporozą. Występowanie choroby stale rośnie. Szacuje się, że w przyszłości może dochodzić do 3 razy większej ilości złamań szyjki kości udowej z powodu osteoporozy (3).

World Health Organization (WHO) proponuje diagnostykę osteoporozy na podstawie pomiaru gęstości kości (ang. *bone mineral density* – BMD) (11). Zgodnie z opinią WHO z 1994 roku dotyczącą kryteriów densytometrycznych osteoporozy przyjęto podział w stosunku do wartości T-score (wartość odchylenia standardowego od szczytowej masy kostnej młodych, zdrowych kobiet w wieku 20-29 lat) (12) (tab. 2). Jeżeli dodatkowo stwierdza się obecność złamań, rozpoznaje się osteoporozę zaawansowaną, jawną klinicznie (9).

Obecnie lekarze używają T-score lub Z-score (osoby w tym samym wieku) w odrębnych miejscach anatomicznych, żeby przewidzieć ryzyko złamania (14).

Najczęściej wykorzystywaną techniką oceny gęstości kości jest densytometria (DXA – absorcjometria podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego) oraz ilościowa tomografia komputerowa. Densytometria

Tabela 2. Kryteria rozpoznawania osteoporozy i osteopenii na podstawie T-score (1, 3, 5, 13).

Rozpoznanie	Wartość T-score (norma ±1,0)
Osteopenia	-2,5 ≤ T-score < -1,0
Osteoporoza	T-score < 2,5

odgrywa kluczową rolę w procesie diagnostycznym (15) i jest metodą najbardziej precyzyjną (3), gdyż odzwierciedla około 60-80% biomechanicznych właściwości tkanki kostnej (15). TK z kolei powoduje większe narażenie na promieniowanie (3). Rzadziej wykonuje się także tradycyjne zdjęcia rentgenowskie z uwagi na narażenie na promieniowanie oraz zdolność wykrywania tą metodą tylko zaawansowanych zmian. Rentgenogramy nie są wystarczająco czułe w diagnostyce osteoporozy, obrazują bowiem tylko takie zmiany, w których doszło do spadku gęstości kości o 50% (15). Obecnie podstawą klinicznej definicji osteoporozy jest densytometria – dokładna ilościowa ocena składników mineralnych kości. Informacja zawarta w takich parametrach jak gęstość czy całkowita zawartość mineralna kości ma charakter statyczny i nie odzwierciedla dynamicznych procesów, jakie zachodzą podczas przebudowy tkanki kostnej. Nie pozwala to przewidywać dalszego rozwoju choroby. Ocena stężenia biochemicznych markerów obrotu kostnego daje możliwość procentowego wyliczenia ubytku tkanki kostnej przez oddzielną ocenę procesów stymulujących tworzenie, jak i degradację kości (16). Umożliwia to przewidywanie ryzyka złamań osteoporotycznych, ocenę skuteczności prowadzonej terapii lub jej brak (dzięki czemu można odpowiednio wcześniej modyfikować leczenie) i współpracy z chorym, dając szansę na jego właściwą mobilizację. Dzięki tej metodzie można zmniejszyć koszty leczenia. Niestety w naszym kraju jest to ciągle metoda zbyt droga i mało dostępna (17).

#### CZYNNIKI RYZYKA I STRATEGIA ZAPOBIEGANIA OSTEOPOROZIE

Czynniki ryzyka zachorowania i wystąpienia złamań osteoporotycznych (11) przedstawiono w tabeli 3.

Złamania obniżają jakość życia pacjentów. Ryzyko śmierci jest większe, jeśli złamaniu ulegnie kręgosłup lub szyjka kości udowej (4), dlatego według NFO tak ważne jest określenie indywidualnych czynników ryzyka i opracowanie strategii zapobiegawczej (3) (tab. 4).

Tabela 3. Czynniki ryzyka osteoporozy i złamań na jej tle.

W wywiadzie złamania w rodzinie
Niska masa ciała
Palenie tytoniu
Terapia doustna glikokortykoidami trwająca powyżej 3 miesięcy
Menopauza
Spadek poziomu estrogenów
Mała podaż Ca++
Mała aktywność fizyczna
Spożycie alkoholu powyżej 2 drinków dziennie

Tabela 4. Strategia zapobiegania osteoporozie wg NFO.

Wszystkie kobiety powinny być świadome czynników ryzyka.
U wszystkich kobiet po menopauzie powinno się wykonać badanie gęstości kości.
Badanie gęstości kości wskazane jest u wszystkich kobiet po menopauzie w wieku poniżej 65. roku życia, u których stwierdzamy jeden lub więcej czynników ryzyka oprócz menopauzy.
Badanie gęstości kości zalecane u wszystkich kobiet powyżej 65. r.ż., niezależnie od dodatkowych czynników ryzyka.
U wszystkich diagnozowanych odpowiednia suplementacja wapnia.
Regularna kontrola masy ciała i aktywność fizyczna wzmacniająca mięśnie i zmniejszająca ryzyko upadków i złamań.
Należy poinformować pacjentów o szkodliwym wpływie palenia tytoniu, picia alkoholu.
Wszystkie kobiety po menopauzie z historią złamania szyjki kości udowej lub pęknięcia kręgow należą do grupy wysokiego ryzyka i należy traktować jako kandydatki do leczenia osteoporozy.

#### LECZENIE OSTEOPOROZY – BISFOSFONIANY

Współcześnie stosowane leki w terapii osteoporozy można podzielić na dwie grupy. Są to związki o działaniu antyresorpcyjnym oraz substancje wywierające wpływ anaboliczny na tkankę kostną. Do pierwszej z wyżej wymienionych grup należą bisfosfoniany, selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM), hormonalna terapia zastępcza, a także kalcytonina. Do drugiej grupy należą z kolei parathormon oraz fluor (2).

Obecnie stosowanie bisfosfonianów jest standardem leczenia w hiperkalcemii (18, 19), w leczeniu i profilaktyce przerzutów nowotworowych związanych ze szpiczakiem mnogim, rakiem piersi, prostaty i płuc (19); w chorobie Pageta (19-21), *osteogenesis imperfecta* (19), profilaktyce i leczeniu osteoporozy (2, 18-21) oraz nowotworów złośliwych i jałowej martwicy kości (18). W terapii osteoporozy szybko wzrasta liczba pacjentów przyjmujących doustnie i dożylnie bisfosfoniany (22). Pacjenci z małą gęstością kości lub osteoporozą przyjmują z tej grupy takie leki, jak: alendronian, ibandronian, risendronian i zolendronian. Badania wykazały, że bisfosfoniany u pacjentów cierpiących na tę chorobę pomagają obniżyć ryzyko złamania szyjki kości udowej o 40-50% (4, 23).

Mechanizm działania leków nie został do końca poznany i rozumiany (18, 19). Ich funkcja polega na hamowaniu resorpcji kości oraz zwiększaniu jej gęstości mineralnej (2). Przypuszcza się, że mają również działanie antyangiogenne (19, 24). Przewlekłe ich podawanie może prowadzić do niekorzystnej przebudowy kostnej i innych działań niepożądanych (2), takich jak osteomalacja, zapalenie błony śluzowej przełyku, gorączka, bóle mięśni oraz nefrotoksyczność (25). W literaturze istnieją doniesienia na temat występowania martwicy kości szczęki i żuchwy (nieznacznie częściej w żuchwie) w

konsekwencji dożylnego stosowania bisfosfonianów (18, 20). Stanowi to bardzo poważną konsekwencję terapii, która rzadko występuje podczas terapii doustnej (20, 26). Przyjmuje się, że z doustną terapią bisfosfonianami związane jest mniejsze ryzyko wystąpienia martwicy (7).

Kliniczny obraz osteonekrozy związanej z bisfosfonianami – BON (ang. *bisphosphonate-associated osteonecrosis*), objawia się bólem, obrzękiem tkanek miękkich, ruchomością zębów, ekspozycją kości. W wielu przypadkach BON może pozostać bezobjawowe przez wiele tygodni lub miesięcy, a problem uwidacznia się dopiero wtedy, gdy nastąpi ekspozycja kości. BON może wystąpić samoistnie, ale częściej związane jest z zabiegiem chirurgicznym, jak np. ekstrakcją zęba (7, 20, 27).

Ryzyko rozwoju BON na skutek terapii doustnej (najczęstszej postaci terapii w osteoporozie) jest niskie. Szacuje się, że wynosi ono 0,7 na 100 tys pacjentów i wzrasta po 65. roku życia, w przypadku doustnej terapii glikokortykosteroidami czy w przypadku przewlekłych zapaleń przyzębia (27). Według American Dental Association (ADA) wśród grupy pacjentów, u których rozpoznaje się BON, 94% pacjentów poddanych było terapii dożylniej, a tylko 6% pacjentów – doustnej (4). Niejasna jest przyczyna powstawania BON, a leczenie jest bardzo problematyczne. Osteonekroza po bisfosfonianach bardzo przypomina osteoradionekrozę po napromienieniu głowy i szyi (18).

Z drugiej strony badania na szczurach (resorpcja kości ortodontycznie przesuwanych zębów) wykazały, iż miejscowe użycie clodronianu może być korzystnym składnikiem terapii ortodontycznej. Okazuje się bowiem, że bisfosfoniany, posiadając właściwości przeciwzapalne, mogą być pomocne w leczeniu schorzeń przebiegających ze zwiększoną resorpcją kości, związanych z zapaleniem przyzębia lub RZS (28).

W wyniku poszukiwania alternatywy dla bisfosfonianów do grupy leków antyresorpcyjnych dołączył denosumab, działający poprzez szlak RANK/RANKL/OPG. Jest to lek niedawno zarejestrowany w Polsce. Denosumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z rozpuszczalną cytokiną RANK-L (2, 29). Przeprowadzone dotychczas badania potwierdziły skuteczność denosumabu jako czynnika antyresorpcyjnego w odniesieniu do tkanki kostnej w leczeniu osteoporozy postmenopauzalnej, zmian kostnych w przebiegu RZS oraz nowotworach przerzutowych. Inne leki z tej grupy to bloker integryn oraz inhibitory katepsyny K. Stanowią one najbardziej obiecującą grupę leków w szerokim zakresie chorób wynikających z zaburzonego obrotu kostnego. Podstawowe zalety stosowania przeciwciał monoklonalnych działających na RANKL to szybsze i silniej wyrażone działanie hamujące resorpcję kości w stosunku do bisfosfonianów oraz całkowita odwracalność efektu wywieranego na metabolizm tkanki kostnej oraz większe bezpieczeństwo (2). W tym miejscu należy wspomnieć także o stronczie, który nie tylko hamuje resorpcję kości, ale również wzmaga kościotworzenie (23).

## PODSUMOWANIE

Osteoporoza jest jednostką chorobową szeroko rozpowszechnioną w naszym społeczeństwie (1, 2). Znajomość etiologii, czynników ryzyka rozwoju osteoporozy jest pomocna w diagnozowaniu tego schorzenia (3). Lekarz dentysta powinien być uwzględniony w zespołowym leczeniu pacjentów przyjmujących bisfosfoniary (4, 22), ponieważ objawy choroby oraz powikłania terapii manifestują się także w obrębie twarzoczaszki (4, 18, 20, 30, 31). □

## Piśmiennictwo

1. Bałczewska E: Analiza stanu przyzębia pacjentek z obniżoną gęstością mineralną kości. *Czas Stomatol* 2005; 58: 798-808. 2. Deszczyński J, Mitek T, Nagraba Ł, Stolarczyk A: Współczesna farmakoterapia osteoporozy. *AJS* 2011; 7(1-2): 37-43. 3. Koduganti RR, Gorthi C, Reddy PV, N Sandeep N: Osteoporosis: "A risk factor for periodontitis". *J Indian Soc Periodontol* 2009; 13(2): 90-6. 4. American Dental Association. Osteoporosis medications and oral health. *J Am Dent Assoc* 2009; 140: 812. 5. Kamiński A, Dziedzic-Gocławska A, Wanyura H: Osteopenia i osteoporoza – czynniki ryzyka, rozpoznawanie, zapobieganie i leczenie. *Czas Stomatol* 2001; 51: 31-9. 6. Kamiński M, Tate D, Vega M: The silent thief: diagnosis and management of osteoporosis. *Orthop Nurs* 2011; 30(3): 162-71. 7. Migliorati CA, Mattos K, Palazzolo MJ: How Patients' Lack of Knowledge About Oral Bisphosphonates Can Interfere With Medical and Dental Care. *J Am Dent Assoc* 2010; 141(5): 562-6. 8. Frost HM: Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights from a new paradigm). *Bone* 1997; 20: 385-93. 9. Iwańczak B, Krzesiek E, Iwańczak F: Osteoporoza i osteopenia u dzieci i młodzieży – przyczyny, diagnostyka i leczenie. *Adv Clin Exp Med* 2004; 13(1): 177-84. 10. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis fast facts. [www.nof.org/osteoporosis/diseasefacts.htm](http://www.nof.org/osteoporosis/diseasefacts.htm). Accessed April 29, 2009. 11. Dervis E: Oral implications of osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100: 349-56. 12. Wojtyńska E, Bączkowski B, Łomżyński Ł et al.: Współczesne standardy diagnostyczno-terapeutyczne osteoporozy – rola lekarza stomatologa w diagnozowaniu schorzenia. *Protet Stomatol* 2008; 58(6): 403-7. 13. Bouxsein ML, Seeman E: Quantifying the material and structural determinants of bone strength. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23(6): 741-53. 14. Henry MJ, Pasco JA, Sanders KM et al.: Fracture Risk (FRISK) Score: Geelong Osteoporosis

Study. *Radiology*, 2006; 241(1): 190-6. 15. Pluskiewicz W, Drozdowska B, Hüpsch H: Miejsce stomatologa w diagnozowaniu chorych z osteoporozą. *Terapia* 2006; 3: 52-7. 16. Łącki JK, Mackiewicz SH: Biochemiczne markery osteoporozy. *Now Lek* 1997; 2: 183-8. 17. Kiryłow E, Kamiński G: Miejsce biochemicznych markerów obrotu kostnego w zaleceniach diagnostyczno-leczniczych osteoporozy. *Pol Merk Lek* 2008; 148(25): 386-9. 18. Markiewicz MR, Margarone JE 3<sup>rd</sup>, Campbell JH, Aguirre A: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: A review of current knowledge. *J Am Dent Assoc* 2005; 136: 1669-74. 19. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB et al.: Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104: 249-58. 20. American Dental Association. Bisphosphonate medications and your oral health. *J Am Dent Assoc* 2006; 137: 1048. 21. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc* 2006; 137(8): 1144-150. 22. Chou MY, Yan D, Jafarov T, Everett ET: Modulation of murine bone marrow-derived CFU-F and CFU-OB by *in vivo* bisphosphonate and fluoride treatments. *Orthod Craniofac Res* 2009; 12(2): 141-7. 23. Czerwiński E: Leczenie farmakologiczne osteoporozy. *Ortop Traumat Rehab* 2006; 4(6): 367-71. 24. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL: Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(5): 527-34. 25. Mariotti A: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the jaws. *Journal of Dental Education* 2008; 72(8): 919-29. 26. Treister N, Sheehy N, Bae EH et al.: Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis* 2009; 15: 88-92. 27. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006; 137: 1144-50. 28. Liu L, Igarashi K, Haruyama N et al.: Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *European J of Orthod* 2004; 26(5): 469-73. 29. Moen MD, Keam SJ: Spotlight on denosumab in postmenopausal osteoporosis. *BioDrugs* 2011; 25(4): 261-4. 30. Wactawski-Wende J, Grossi SG, Trevisan M et al.: The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease. *J Periodontol* 2002; 73(3): 298-301. 31. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z et al.: Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: 358-64.

nadesłano: 20.12.2011

zaakceptowano do druku: 24.01.2012

Adres do korespondencji:

\*Agata Zdziemborska

Zakład Stomatologii Zachowawczej IS WUM

ul. Miodowa 18, 00-246 Warszawa

tel.: +48 (22) 502 20 31

e-mail: a.z.aga@wp.pl