

ОСТЕОПОРОЗА И ХОББ

Димо Димов^{1,2}, Тодор Атанасов²

¹Катедра „Вътрешни болести“, Медицински факултет, Тракийски университет,
Стара Загора,

²Отделение по Пулмология, МБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“, ЕАД, Стара Загора.
dmdimov65@yahoo.com

OSTEOPOROSIS AND COPD

Dimo Dimov^{1,2}, Todor Atanasov²

¹Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora,
²University Hospital “Prof. Dr Stoyan Kirkovich”, Stara Zagora, dmdimov65@yahoo.com

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic inflammatory lung disease, wherein there is present extrapulmonary effects on distant organs, so-called systemic effects and comorbidities. Skeletal muscle dysfunction, eating disorders, including weight loss, cardiovascular complications, metabolic complications and osteoporosis are well recognized diseases associated with COPD. Osteoporosis is characterized by decreased skeletal resistance to impairment of bone microarchitecture, leading to decreased bone mass and reduced mineral content.

In this paper it is presented a review of the current data about the relationship between COPD and osteoporosis, about the pathophysiology and mechanisms of development of osteoporosis, and about the risk factors and treatment approaches of osteoporosis in patients with COPD.

Keywords: COPD, osteoporosis, pathophysiology, risk factors

Въведение

Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) е хронично възпалително белодробно заболяване, при което има налични екстрапулмонални ефекти върху отдалечени органи, така наречените системни ефекти и съпътстващи заболявания. Скелетната мускулна дисфункция, хранителни нарушения, включително загуба на тегло, сърдечно-съдовите усложнения, метаболитни усложнения, и остеопороза са добре признати заболявания, асоциирани с ХОББ. Тези извънбелодробни ефекти увеличават тежестта, усложненията и смъртността при ХОББ и поради това следва да бъдат активно търсеше, оценени и лекувани (Choudhury, Rabinovich et al. 2014).

Дефиниция и епидемиология на остеопорозата

Остеопорозата се характеризира с намалена скелетна резистентност към нарушения на микроархитектурата на костите, водещи до намалена костна маса и понижено съдържание на минерали. Последствията са костна чупливост и повишен риск от фрактури. Дефинира се като плътност на минералите в костта под 2.5 SD (T- score < -2.5) измерена с костна денситометрия. Фрактури, свързани с остеопорозата по-често се появяват в гръбнака, бедрените кости и китките. Остеопорозата е преклинично състояние и се дефинира като T-score между -2.5 и -1. Повишената честота на костните нарушения се увеличават с възрастта: счита се че, 8-18% от жените и 5-6% и мъжете >50 години имат остеопороза (Franssen, Wouters et al. 2002). Тъй като ХОББ е болест възникваща през втората половина от живота това съпътстващо заболяване е очаквано. Респираторните усложнения на остеопорозата са още по изразени при ХОББ защото е намален функционалния капацитет, което увеличава

риска от прешлени счупвания с прогресивно намаляване на белодробния капацитет и с увеличаване на вертебралните фрактури.

Ускорената загуба на костна тъкан е често срещана при пациенти с ХОББ (Sin, Man et al. 2003). Sin et al. показват, че остеопеничните процеси в сравнение с остеосинтетичните са 10% до 60% при мъжете и 33% до 76% при жените (Sin, Man et al. 2003). Рискът за развитие на остеопораза нараства (според T score – 2.5) 2.1 при средно тежък ХОББ и 2.4 при пациенти с тежък ХОББ. Също така ХОББ пациентите са с повишен риск от патологични фрактури (RR=1.61) особено вертебрални. При болни с нисък BMI (BMI – 20; RR=2.54) или при чести екзацербатори (RR=2.02), рискът е повишен (Sin, Man et al. 2003). Счита се че, инхалаторните кортикостероиди са допринасящ фактор в 10-50% от пациентите с фрактури причинени от остеопороза (Lee and Weiss 2004; Suissa, Baltzan et al. 2004; de Vries, van Staa et al. 2005). Също така торакалната кифоза допълнително води до загуба на приблизително 7% от виталния капацитет на всеки увреден прешлен, което допълнително води до поява на болка, пречеща на дълбока вдишване.

Епидемиологични изследвания показват че, има повишена честота на остеопороза при ХОББ пациенти. GRAAT-VERBBOM et al. анализира 13 препокриващи се изследвания между 1998 и 2008, включващи общо 775 ХОББ пациенти (Graat-Verboom, Wouters et al. 2009; Graat-Verboom, Smeenk et al. 2013). Установено е, че аналитичните методи и дефиницията на остеопорозата се различават в различните проучванията. Според дефиницията на СЗО (световната здравна организация) базирана на костната денситометрия, преобладаването на остеопороза се е движела между 24% и 69%. Показано е, че ХОББ пациентите с остеопороза имат значително по ниско FEV1 и BMI в сравнение с тези без остеопороза. Описана е негативна корелация между остеопорозата и стойностите на FEV1. Някои терапевтични изследвания включват и плацебо за да оценят естественият ход на развитие; продължителността на тези проучвания били лимитирани само няколко години (Graat-Verboom, Wouters et al. 2009; Graat-Verboom, Smeenk et al. 2013)..

SCANLON et al. показват сигнификатна редуция на костната плътност за 3 години при лечение с triamcinolone, но не и в плацебо групата (Scanlon, Connett et al. 2004). Двадесет и четири процента от пациентите в субгрупата на проучване TORCH са били с остеопороза при включване в проучването (Ferguson, Calverley et al. 2009): след 3 години промените в костната плътност са били малки и подобни при всички групи, както и честотата на костните фрактури. Проучване на MINEO et al. изследващо костната плътност на 40 пациенти преди операция за емфизем и след една година, показва че, операцията подобрява костната плътност, независимо от оралната терапия със стероиди, която е била поддържана след операцията при половината от пациентите (Mineo, Ambrogi et al. 2005). Наличието на дори асимптомни вертебрални фрактури е притеснително при пациенти с ХОББ, понеже понижават белодробните функции. В проучването EOLO (Evaluation of Obstructive Lung Disease and Osteoporosis) наличието на счупвания на прешлените при амбулаторни пациенти с ХОББ е било 41% и корелира с тежестта на ХОББ (Maggi, Siviero et al. 2009).

Патофизиология

Патофизиологични доказателства подкрепят епидемиологичните наблюдения и хвърлят светлина на потенциалните връзки между двете ХОББ и остеопорозата (Cavaillès, Brinchault-Rabin et al. 2013). На клетъчно ниво костното ремоделиране се регулира от три фактора: остеобласти които формират костният матрикс, който е частично калцифициран; остеокласти които резорбират костта; и остеоцити които координират костното ремоделиране (Cavaillès, Brinchault-Rabin et al. 2013). Има и три регулаторни сигнални пътя, контролиращи взаимодействията между остеобластите и остеокластите. Първият включва директно взаимодействие между двата типа клетки чрез рецепторният активатор RANKL (NF-kB ligand) (Cavaillès, Brinchault-Rabin et al. 2013). Той е наличен на повърхността на

остеобластите и рецептора RANK върху повърхността на про-остеокластите, позволяващи по късната диференциация на остеокластите. Вторият сигнален път включва остеопротегерин (osteoprotegerin) протеин секретирани от стромалните клетки и остеобластите. Той блокира взаимодействието между RANK и RANKL, намалявайки костната резорбция. И последният сигнален път - Wnt/b-catenin, регулира активаторите на остеобластите, но все още остава не добре изяснен (Cavailles, Brinchault-Rabin et al. 2013).

Механизми на остеопорозата при ХОББ

Bolton et al. доказват че, остеопенията при пациенти с ХОББ е свързана с повишено количество на циркулиращия TNF- α (Bhasin and Storer 2009). Този феномен е познат и при пост-менопаузалната остеопороза, свързана с високи нива на про-възпалителните цитокини TNF- α и IL-6 (Gianni, Ricci et al. 2004).

Макрофагите в костите могат да се диференцират в остеокласти при наличието на медиатори, отделяни от стромалните клетки от костният мозък като RANK лиганди (членове на TNF- α семейството). TNF- α и IL-1 увеличават действието на тази каскада, докато IL-6 самостоятелно увеличава образуването на остеокласти (Kudo, Sabokbar et al. 2003). Тези механизми са подобни на описаните при други системни възпалителни заболявания – ревматоиден артрит (Kong, Feige et al. 1999), хронична пародонтална болест (Teng, Nguyen et al. 2000), където Т-клетките индуцират експресията на RANK лиганди водещи до повишаване на остеокластната активност.

Gianni et al. доказват че понижена транскрипция на TNF- α и ниското му серумно ниво индуцирани от “raloxifene” повишават костната плътност (Gianni, Ricci et al. 2004). Тези факти подкрепят теорията, за остеопорозата при ХОББ. Промените в костният метаболизъм водещи до значима остеопороза са важна последица от повишените стойности в циркулацията на проинфламаторни цитокини при пациенти с ХОББ (Agusti 2007). Независимо от това, механизмите на костна загуба са сложни, но може да се отбележат няколко причини за това – тютюнопушене, недостатъчно изхранване на тъканите, нисък ВМІ, заседнал начин на живот, ниски нива на тестостерон и употребата на системни или инхалаторни кортикостероиди.

Рискови фактори.

Рисковите фактори за остеопороза и ХОББ са взаимно свързани. Тютюнопушенето и системното възпаление повлияват RANK/RANKL връзките, а недоимъкът на витамин D стимулира образуването на паратхормон и повлиява узряването на остеокластите чрез RANK/RANKL (Cavailles, Brinchault-Rabin et al. 2013). Нови данни показват, че възпалителните цитокини повлияват и Wnt сигналния път. Витамин D също така подобрява експресията на комплекса osteoprotegerin/RANKL, намалявайки образуването на остеокласти (Cavailles, Brinchault-Rabin et al. 2013). Терапията с перорални кортикостероиди поддържа костната хомеостаза чрез повишена експресия на RANKL, намален osteoprotegerin и супресия на апоптозата на остеокластите. Наличието на хипогонадизъм при ХОББ също играе роля в развитието на остеопорозата: спадът в нивата на естроген инхибира действието на osteoprotegerin/RANKL комплекса (Cavailles, Brinchault-Rabin et al. 2013).

Понижените нива на физическа активност често срещани при ХОББ имат негативен ефект над костният метаболизъм, феномен ясно демонстриран при постменопаузалните жени. Предполага се и негативен ефект от недоимък на витамин D: честотата на витамин D недоимък е увеличена при ХОББ, като достига до 77% за много тежките стадии (Ionescu and Schoon 2003). В по общ план малнутрицията има негативен ефект и е често срещана при ХОББ. Значимостта на вредния ефект на системното възпаление, свързано с тежестта на ХОББ, бе споменато преди (Barnes 2010): проинфламаторните цитокини, като IL-1b, IL-6 и TNF- α увеличават костният разпад. Вредният ефект на терапията с орални кортикостероиди върху костния метаболизъм се знае от дълго време и проучвания на подлежащите механизми

отбелязаха въздействието им както на костният разпад така и на нарушеното костно формиране.

Лечение и превенция.

Лечението и превенцията на остеопорозата при ХОББ пациенти изисква нефармакологични методи (Cavailles, Brinchault-Rabin et al. 2013). Освен преустановяване на пушенето, което е много важно, главна мярка е респираторна рехабилитация: има данни за благоприятното повлияване на минералната плътност на костите след участие в тренировъчни програми. Подобни данни липсват при ХОББ пациенти, въпреки че индиректният ефект на тези програми подобрява мускулната сила и баланса, и редуцира риска от падане (Barnes 2010).

Приемът на калций и витамин D се оказват ефективни за намаляване на риска от фрактури, като ефектът е дозо-зависим за витамин D единствено когато е комбиниран с калций (Avenell, Gillespie et al. 2009). Заключениета на няколко проучвания от последните години е, че витамин D има благоприятен ефект над мускулната функция и стабилността на стойката, като проявява и имуномодулиращ ефект. Дневна доза на витамин D 800 IU комбиниран с калций се препоръчва при пациенти с T-score от -1 и три второстепенни рискови фактора (BMI <21кг/м², активни пушачи, хронична употреба на алкохол, възраст над 65г., фрактура на бедрената кост, фрактура на ребро, менопауза, заседнал начин на живот и FEV1-<50% от предвиденото) или един главен фактор(прием на системни кортикостероиди за 3 месеца годишно, стара компресионна фрактура на прешлен) (Avenell, Gillespie et al. 2009). Терапия с Bisphosphonate не е била специфично оценена за остеопороза при ХОББ пациенти, макар че проучване от SMITH et al. предполага че има благоприятен ефект върху T-score при пациенти с заболявания на въздухоносните пътища (Smith, Laslett et al. 2004). Ползата от нови терапии при ХОББ като „teriparatide” остава да бъде проучена, докато ролята им при лечение на глюкокортикоид-индуцираната остеопороза е вече добре известна (Grossman, Gordon et al. 2010).

Литература

1. Agusti, A. (2007). "Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should)." *Proc Am Thorac Soc* 4(7): 522-5.
2. Avenell, A., W. J. Gillespie, et al. (2009). "Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis." *Cochrane Database Syst Rev* 15(2).
3. Barnes, P. J. (2010). "Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs." *PLoS Med* 7(3): 1000220.
4. Bhasin, S. and T. W. Storer (2009). "Anabolic applications of androgens for functional limitations associated with aging and chronic illness." *Front Horm Res* 37: 163-82.
5. Cavailles, A., G. Brinchault-Rabin, et al. (2013). "Comorbidities of COPD." *Eur Respir Rev* 22(130): 454-75.
6. Choudhury, G., R. Rabinovich, et al. (2014). "Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease." *Clin Chest Med* 35(1): 101-30.
7. de Vries, F., T. P. van Staa, et al. (2005). "Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture." *Eur Respir J* 25(5): 879-84.
8. Ferguson, G. T., P. M. Calverley, et al. (2009). "Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study." *Chest* 136(6): 1456-65.
9. Franssen, F. M., E. F. Wouters, et al. (2002). "The contribution of starvation, deconditioning and ageing to the observed alterations in peripheral skeletal muscle in chronic organ diseases." *Clin Nutr* 21(1): 1-14.

10. Gianni, W., A. Ricci, et al. (2004). "Raloxifene modulates interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha synthesis in vivo: results from a pilot clinical study." *J Clin Endocrinol Metab* 89(12): 6097-9.
11. Graat-Verboom, L., F. W. Smeenk, et al. (2013). "Risk factors for osteoporosis in Caucasian patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a case control study." *Bone* 50(6): 1234-9.
12. Graat-Verboom, L., E. F. Wouters, et al. (2009). "Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review." *Eur Respir J* 34(1): 209-18.
13. Grossman, J. M., R. Gordon, et al. (2010). "American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis." *Arthritis Care Res* 62(11): 1515-26.
14. Ionescu, A. A. and E. Schoon (2003). "Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease." *Eur Respir J Suppl* 46: 64s-75s.
15. Kong, Y. Y., U. Feige, et al. (1999). "Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand." *Nature* 402(6759): 304-9.
16. Kudo, O., A. Sabokbar, et al. (2003). "Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism." *Bone* 32(1): 1-7.
17. Lee, T. A. and K. B. Weiss (2004). "Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease." *Am J Respir Crit Care Med* 169(7): 855-9.
18. Maggi, S., P. Siviero, et al. (2009). "Osteoporosis risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO study." *J Clin Densitom* 12(3): 345-52.
19. Mineo, T. C., V. Ambrogi, et al. (2005). "Bone mineral density improvement after lung volume reduction surgery for severe emphysema." *Chest* 127(6): 1960-6.
20. Scanlon, P. D., J. E. Connett, et al. (2004). "Loss of bone density with inhaled triamcinolone in Lung Health Study II." *Am J Respir Crit Care Med* 170(12): 1302-9.
21. Sin, D. D., J. P. Man, et al. (2003). "The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease." *Am J Med* 114(1): 10-4.
22. Smith, B. J., L. L. Laslett, et al. (2004). "Randomized controlled trial of alendronate in airways disease and low bone mineral density." *Chron Respir Dis* 1(3): 131-7.
23. Suissa, S., M. Baltzan, et al. (2004). "Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture." *Am J Respir Crit Care Med* 169(1): 83-8.
24. Teng, Y. T., H. Nguyen, et al. (2000). "Functional human T-cell immunity and osteoprotegerin ligand control alveolar bone destruction in periodontal infection." *J Clin Invest* 106(6): R59-67.