

*Prikazi bolesnika/
Case reports*

ZNAČAJ ALFAKALCIDOLA U TERAPIJI
OSTEOPOROZE - *Prikaz slučaja**

SIGNIFICANCE OF ALFACALCIDOL IN
OSTEOPOROSIS THERAPY - *Case report*

Correspondence to:

Prim. dr **Tanja Janković**

Medicinski fakultet, Univerziteta u
Novom Sadu,

Specijalna bolnica za reumatske bolesti
Novi Sad

Futoška 68 21000 Novi Sad, Srbija

Telefon: +381 64 1770713

E mail: tanjajankovic13@gmail.com

Tanja Janković, Jelena Zvekić-Svorcan

Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad, Medicinski fakultet
Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu

* Dana 15.03.2013. godine u Novom Sadu održan je „Okrugli sto- sastanak stručnjaka“ sa temom: „Glikokortikoidima indukovana osteoporozna sa posebnim osvrtom na terapiju alfa-kalcidola“. Sastanku su prisustvovali lekari Specijalne bolnice za reumatske bolesti Novi Sad, Kliničkog centra Vojvodine i Opšte bolnice „Đorđe Joanović“ Zrenjanin. Kroz prikaze slučajeva sagledana je terapijska značajnost i efikasnost primene alfa-kalcidola.

Sažetak

Ključne reči

osteoporozna, terapija, alfa-kalcidol.

Key words

osteoporosis, therapy, alfa-kalcidol.

Uvod: Primenom alfa-kalcidola prevenira se brzi gubitak koštane gustine i poboljšava kvalitet kostiju. Poboljšavajući neuromišićnu funkciju sprečava nastanak padova a time i nastanak osteoporotičnih preloma.

Prikaz bolesnika: Prikazana je bolesnica stara 61 godinu kod koje je februara 2009. godine dijagnostikovana postmenopauzalna osteoporozna sa prisustvom većeg broja faktora rizika. Lečena je dnevnim bisfosfonatom uz suplementaciju vitaminom D i kalcijumom. Novembra 2009. godine postavljena je dijagnoza seropozitivnog reumatoidnog artritisa. Uvodi se u terapiju metotreksat u nedeljnoj dozi od 15mg i pronizon 10mg/ dnevno. Na kontrolnom nalazu februara 2010. godine konstatuje se smanjenje koštane gustine i niske vrednosti 25(OH)D u serumu (21ng/ml) kao i pojave kraš fraktura tela 8,9,10 torakalnog pršljena koje su radiološki verifikovane. Uvodi se nedeljni alendronat i alfa-kalcidol 1mcg dnevno uz kalcijum. Nakon 6 meseci vrednosti 25(OH)D u serumu su povećane (28 ng/ml) a nakon godinu dana u okvirima referentnih vrednosti kada se i konstatuje povećanje koštane gustine. U narednim kontrolama beleži se stalan porast koštane gustine i vrednosti 25(OH)D u serumu a takođe nije zabeležena nova fraktura na malu traumau.

Zaključak: Izražena osteoporozna koja je praćena deficitom serumskog vitamina D i pojavom preloma na malu traumau zahteva posebnu pažnju kliničara. Primena alfa-kalcidola u kombinaciji sa antiresorptivnim lekovima dovela je do povećanja BMD i sprečila pojavu novih fraktura. Stoga bi bilo neophodno da se u svakom protokolu lečenja osteoporoze pored primene antiresorptivnih lekova, bilo koje vrste, uključi i alfa-kalcidol.

UVOD

Osteoporozna (OP) je jedna od najčešćih sistemskih metaboličkih bolesti kostiju. Ona dovodi do njenog kvantitativnog i kvalitativnog oštećenja što za posledicu ima povećanje rizika od nastanka preloma. Mnogobrojni su faktori koji utiču na njeno nastajanje^(1,2). Istovremeno prisustvo većeg broja rizikofaktora povećava šansu za njeno nastajanje. Značajno mesto u nastanku osteoporoze i osteoporotičnih preloma predstavlja nedovoljna koncentracija vitamina D u serumu. Poznato je da vitamin D ima brojne uloge u organizmu. Jedna od najznačajnijih je regulacija koštane gustine i neuromišićne funkcije. Statusa vitamina D u serumu određuje koncentracija kalcidola 25(OH)D⁽³⁾. Njegova minimalna koncentracija koja obezbeđuje normalno funkcionisanje neuromišićnog i koštanog sistema je 30ng/ml (75nmol/l)⁽⁴⁾.

Usled njegovog nedostatka dolazi do snižavanja koštane mineralne gustine (BMD), što za posledicu ima razvoj osteoporoze kao i poremećaj neuromišićne funkcije koja se ogleda u povećanom broju padova a samim time i povećanju rizika od fraktura. Istraživanja koja su sprovedena u 18 zemalja širom sveta kod osoba sa osteoporozom pokazala su visoku učestalost niskih vrednosti serumskog vitamina D koja je zabeležena kod 64% ispitanika pri čemu je njegoova prosečna vrednost bila 26,8 ng/ml⁽⁵⁾. Prema nekim studijama više od trećine osoba starijih od 65 godina ima bar jedan nesinkopni pad tokom godine, pri čemu je glavni faktor rizika mišićna slabost usled nedovoljne koncentracije vitamina D u serumu⁽⁶⁾. Stoga je primena Alfa-kalcidola (1α(OH)D3) kao sintetskog analoga vitamina D značajna. Njegovo dejstvo se bazira na inhibiciji osteoklastogenezi tj.

smanjuje broj prekurzora osteoklasta u koštanoj srži, a aktivira osteoblastnu aktivnost. Povoljno utiče na skeletne mišiće regulišući mišićnu kontrakciju i relaksaciju, povećava sintezu proteina i ulazak kalcijuma u mišićnu ćeliju (7).

PRIKAZ BOLESNIKA:

Bolesnica stara 61 godinu, od marta 2009. godine boluje od postmenopauzalne osteoporoze, čija je dijagnoza postavljena na osnovu osteodenzitometrijskog pregleda-metod absorpcionometrije rentgenskih zraka dvostruke energije (DXA) koji predstavlja zlatni standard u dijagnostici osteoporoze (8). Aparat je bio marke Lunar. Dobijene vrednosti T skora na lumbalnoj kičmi (L1-L4) bile su -3,8 SD, BMD 0,685 g/cm² a na vratu butne kosti -3,0 SD, BMD 0,620 g/cm². Pored rane menopauze, koja je nastupila u 45 godini života, kod bolesnice su bili prisutni i drugi faktori rizika. Bila je pušač 30 godina, vrednost njene telesne mase (Body mass indexa - BMI) bila je 17,7. Imala je prelom ključne kosti u 48. godini kao i nadlaktice u 53. godini života na malu traumu. Majka se lečila od osteoporoze i imala prelom kuka u 79. godini. Bolesnica je lečena dnevnim bisfosfonatom uz suplementaciju kalcijuma i vitamina D.

U našu ustanovu, dolazi novembra, 2009. godine zbog bolova u zglobovima i simetričnog otoka zglobova šaka i stopala. Prisutna je višesatna jutarnja ukočenost šaka. Na osnovu klasifikacionih kriterijuma za reumatoidni artritis Američkog udruženja reumatologa (ARA kriterijumu), postavljena je dijagnoza seropozitivnog reumatoidnog artritisa (RA). U terapiju se uvodi metotreksat u nedeljnoj dozi od 15mg i pronizon od 10mg dnevno. Vrednost njenog Disease Activity Score (DAS 28) je iznosila 4,19 što je odgovaralo umerenoj aktivnosti bolesti. Upitnik procene zdravstvenog stanja Health Assessment Questionnaire (HAQ indeks) je bio 1 što je ukazivalo na umereno oštećenje u svim segmentima svakodnevnog života. Na osnovu radioloških promena na zglobovima šaka i stopala nalazila se u II anatomskom stadijumu po Steinbrockeru.

Na prvu kontrolu dolazi nakon tri meseca, februara 2010. godine kada se žali na intezivne bolove u leđima. Bolovi u zglobovima bili su manjeg inteziteta. Njena ocena izražena preko vizuelne analogne skale za bol (VAS) bila je 54mm. Vrednost DAS (28) bila je 4,05 a HAQ indeks-a 1,25.

Bolesnici je urađen radiogram torakalne i lumbalne kičme gde se uočavaju kompresivne frakture tela 8,9,10 torakalnih pršljenova.

Kontrolnim DXA nalazom na aparatu tipa Lunar (februara 2010.) dobijene vrednosti T skora na lumbalnom delu kičme (L1-L4) i vratu butne kosti govorele su u prilog pogoršanju (tabela 1.)

Tabela 1. Vrednosti DXA nalaza na prvom i kontrolnom merenju

		T-skor (SD)	BMD (g/cm ²)
Lumbalna kičma (L1-L4)	Prvo merenje – 2009.god	-3,8	0,685
	Kontrolno merenje-2010.god	-3,9	0,678
Vrat butne kosti	Prvo merenje- 2009.god	-3,0	0,620
	Kontrolno merenje -2010.god	-3,3	0,605

Određivani su biohemijski markeri ECLIA metodom, pri čemu su dobijene vrednosti bile u okviru referentnih, izuzev vrednosti 25(OH)D koja je govorila o postojanju njegovog deficita (Tabela 2.).

Tabela 2. Vrednosti biohemijskih markera

Jonizovan Ca	0,98 mmol/l
Osteokalcin	26 ng/ml
Crosslaps	321pg/ml
25(OH)D	21 nmol/l
Parathormon	42 pg/ml

Bolesnici je ordinirana terapija nedeljnog bisfosfonata - Alendronata uz alfakalcidol u dozi od 1mcg dnevno i preparate kalcijuma. Nastavljena je terapija metotreksatom 15mg/nedeljno i pronizonom u izmenjenom režimu (naizmenično 5mg i 10mg).

Zakazuju se sledeće kontrole na tri meseca u cilju praćenja aktivnosti RA i vrednosti 25(OH)D u serumu. Nakon 6 meseci vrednost 25(OH)D u serumu bila je 28nmol/l.

Februara 2011. godine, urađena kontrolna DXA na aparatu tipa Lunar, pri čemu dobijene vrednosti T skora na lumbalnom delu kičme i vratu butne kosti govore u prilog povećanju vrednosti BMD (tabela 3.).

Tabela 3. Vrednosti DXA nalaza

		T-skor (SD)	BMD (g/cm ²)
Lumbalna kičma (L1-L4)	Prvo merenje – 2010.god	-3,8	0,685
	Kontrolno merenje-2011.god	-3,3	0,834
Vrat butne kosti	Prvo merenje- 2010.god	-3,0	0,620
	Kontrolno merenje -2010.god	-2,8	0,756

Određivani biohemijski parametri bili su u okviru referentnih vrednosti. (tabela 4.)

Tabela 4. Vrednosti biohemijskih markera na kontroli

Jonizovan Ca	0,96 mmol/l
Osteokalcin	36 ng/ml
Crosslaps	351pg/ml
25(OH)D	32 nmol/l
Parathormon	30 pg/ml

Procena aktivnosti RA iskazana preko DAS(28) 3,43 govorila je u prilog umerene aktivnosti bolesti. Bolesnica je intezitet bola VAS procenjivala sa 25 mm dok je HAQ indeks bio 0,875. Iz terapije isključeni kortikosteroidi, nastavljeno sa metotreksatom kao i nedeljnim bisfosfonatom, alfakalcidolom od 1 mcg dnevno i kalcijumom.

Uz redovno tromesečno praćenje aktivnosti RA, bolesnici praćen stepen koštane gustine kontrolnim DXA nalazima koji su rađeni na godinu dana, koji su imali tendenciju poboljšanja (tabela 5) kao i vrednosti 25(OH)D. Bolesnica nije imala nove frakture.

Tabela 5. Vrednost DXA nalaza

		T-skor (SD)	BMD (g/cm ²)
Lumbalna kičma (L1-L4)	Prvo merenje – 2012.god	-2,9	0,869
	Kontrolno merenje-2013.god	-2,6	0,885
Vrat butne kosti	Prvo merenje- 2012.god	-2,6	0,812
	Kontrolno merenje -2013.god	-2,4	0,867

DISKUSIJA

Iz ovog prikaza slučaja možemo videti da je na razvoj osteoporozе kod bolesnice uticalo prisustvo većeg broja faktora rizika. Sa dijagnostikovanjem RA i uvođenjem u terapiju glikokortikoida (GK) i lekova koji menjaju tok bolesti (DMARD-Disease Modifying Antirheumatic Drugs)-metotreksata povećao se rizik za većim smanjenjem BMD i nastankom osteoporotičnih preloma. Poznato je da primena GK dovodi do značajnog smanjenja koštane mase, koje je najizraženije u prvih 3-6 meseci od njihovog uvođenja, koje korelira sa dnevnom dozom, pri čemu veće doze pronizona od 7,5mg povećavaju rizik od preloma (9). Zapaljenski procesi koji se razvijaju u okviru RA dovodi do oslobađanja inflamatornih citokina i prostoglandina koji aktiviraju osteoklaste dovodeći do smanjenja BMD kostiju. Dodatna nepovoljna okolnost kod bolesnice bila je i smanjena vrednost serumskog 25(OH)D. Sve je ovo uslovalo smanjenje BMD na lumbalnoj kičmi i vratu butne kosti koja je konstatovana na kontrolnom DXA nalazu, dok je na radiogramu torakalne kičme verifikovan prelom tela 8,9,10 pršljena.

Pored primene lekova koji zaustavljaju razgradnju kostiju, uvođenje alfa-kalcidola imalo je puno opravdanje, s obzirom na njegov efekat u povećanju intestinalne apsorpcije kalcijuma, smanjenju sekrecije PTH kao i osteoklastične razgradnje kostiju, povećavajući aktivnost osteoblasta i mišićne snage kao i imunomodulatornog dejstva (7,10).

Njegova upotreba je posebno opravdana u osoba starije životne dobi i kod osteoporozе izazvane glikokortikoidima (11,12). Veoma je značajan i njegov efekat na smanjenje učestalosti padova (13). Optimalne antifraktorne vrednosti 25(OH)D iznose od 90-100nmol/l. Pokazano je da je početna koncentracija 25(OH)D u serumu veoma važna za antifraktornu efikasnost vitamina D3 (10). Veći broj kliničkih studija je pokazalo da bolju efikasnost u povećanju gustine kostiju i smanjenju rizika od prelom ima kombinacija Alendronata i alfa-kalcidola (14,15,16). Postoje dokazi da terapiju bisfosfonatima treba započeti kada se obezbedi antifraktorna koncentracija 25(OH)D u serumu, u protivnom njihova efikasnost je značajno manja (17). Stoga je neophodno na vreme započeti njegov adekvatni unos. Prosečna dnevna doza alfa-kalcidola je 0,5-1 mcg. Kod naše bolesnice primenjena terapija alfa-kalcidola u dnevnoj dozi od 1 mcg i nedeljnog bisfosfonata – alendronata dovela je do poboljšanja koji se ogledao u povećanju nivoa 25(OH)D u serumu već nakon 6 meseci kao i povećanju BMD na lumbalnoj kičmi i vratu butne kosti nakon godinu dana. Ovaj trend poboljšanja se i dalje održavao, a kod bolesnice nisu zabeležene nove frakture.

ZAKLJUČAK

Izražena osteoporozа koja je praćena deficitom serumskog vitamina D i pojavom preloma na malu traumu zahteva posebnu pažnju kliničara. Primena alfa-kalcidola u kombinaciji sa antiresorptivnim lekovima dovela je do povećanja BMD i sprečila pojavu novih fraktura. Stoga bi bilo neophodno da se u svakom protokolu lečenja osteoporozе pored primene antiresorptivnih lekova, bilo koje vrste, uključi i alfa-kalcidol.

Abstract

Introduction: The use of alfacalcidol prevents the rapid loss of bone density and improves bone quality. Improving neuromuscular function, it prevents falls as well as formation of osteoporotic fractures.

Case report: In February 2009. a 61 years old patient was diagnosed with postmenopausal osteoporosis with the presence of a number of risk factors. She was treated daily with bisphosphonate and supplementation of vitamin D and calcium. In November 2009. she was diagnosed with the seropositive rheumatoid arthritis. She was treated with a 15mg dose of methotrexate per week and a 10 mg dose of prednisone a day. On the control test in February 2010. It was noted a decrease of bone density and low values of 25(OH)D concentrations in serum (21ng/ml) and the occurrence of crush fractures of 8,9,10 thoracic vertebral bodies that are radiologically verified. Alendronate was introduced weekly and alfacalcidol 1mcg daily with a dose of calcium. After 6 months, the value of 25(OH)D levels were elevated (28 ng / ml), and after a year were in reference value. Based on the densitometry control a bone density was increased. The following controls recorded a steady increase of bone density and value of 25 (OH) D in serum and also, a new low trauma fracture wasn't recored.

Conclusion: The estimated osteoporosis which is accompanied by deficiency of serum vitamin D and formation of the low trauma fractures requires special attention of clinicians. The use of alfacalcidol in combination with antiresorptive drugs has led to an increase BMD and prevent the occurrence of new fractures. Therefore it would be necessary that each protocol treatment of osteoporosis despite of antiresorptive drugs of any kind includes alfacalcidol, therapy, alfacalcidol.

LITERATURA

1. Stefanović D, Knežević B, Glišić B, Čirković M. Osteoporoz. Med. Data. Rev. 2010; 2(4):357-360.
2. Zvekić-Svorcan J, Janković T, Filipović K, Gojkov-Žigić O, Tot-Vereš K, Subin-Teodosijević S. Connection of menopause onset and duration on the level of mineral bone density. MD-Medical Data. 2013;5(3):217-22
3. Dawson-Hughes B et al. IOF position statement vitamin D recommenda-tiond for older adults. Osteoporosis Int.2010;21(7):1151-1154.
4. Chapuy MC, Presiosi P, Maamer,et al.Prevalence of vitamin D insufficiency in on adult mormal population. Osteoporosis Int.2009;20:1807-1820.
5. Bruyere O, Malaise O, Neuprez A, Reginster JY, WHO Collaborating Center for Public Health. High prevalence of inadequate serum vitamin D levels in osteoporotic European postmenopausal women.In: Abstract of IOF World Congress on Osteoporosis.2006.o.S33.P142SA.
6. Venning G.Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people.BMJ.2005;330:524-26.
7. Vasić J, Gojković F, Zvekić-Svorcan J, Vojinović-Čulafić V, Elez J, Filipović K. Common mistakes in bone mineral density with DXA method.MD- Medical Data. 2013; 5(3):271-278.
8. Stefanović D, Zečević R, Petronijević M, editors. Vitamin D i analozi za zdrave kosti, za zdrav život. Beograd, Actavis Trading Ltd.2009.
9. Janković T, Zvekić-Svorcan J, Gojkov-Žigić O. Uticaj glikokortikoida na vrednost koštane gustine kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom. Opšta medicina. 2013;19(3-4):81-86.
10. Anđelković Z.Vitamin D i osteoporoz. Balneoclimatologija 2011;35(3):137-145.
11. Ringe JD, Schacht E, Dukas L, Mazor Z. Potency of a combined alfacalcidol-alendronate therapy to reduce the risk of falls and fractures in elderly patients with glucocorticoid –induced osteoporosis.Arzneimittel-Forschung.2011;51(2)104-11.
12. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010;62(11):1515-26.
13. Ringe JD, Schacht E. Potential of alfacalcidol for reducing incresed risk of falls and fractures. Rheumatology international. 2009;29(10):1177-85.
14. Orino H, Nakamura T, Fukunaga M, Ohta H, Hosoi T, Uemura Y et al. Effects of alendronate plus alfacalcidol in osteoporosis patients with a high risk of fracture the Japanese Osteoporosis Intervention. Curent medical research and opinion. 2011;27(6)1273-84.
15. Von Schacht E, Dambacher MA, Ringe JD, Dukas L. Combination of alendronate plus alfacalcidol in the treatment of osteoporosis. MMW Fortschritte der Medizin. 2012;54Suppl1:10-21.
16. Felsenberg D, Bock O, Borst H, Armbrrecht G, et al.Additive impact of alfacalcidol on bone mineral density and bone strength in alendronate treade postmenopausal women with reduced bone mass. Journal of musculoskeletal&neuronal interactions.2011;(1):34-45.
17. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC,et al.Fracture prevention with vitamin D supplementation a meta –analysis of randomized controlled trials.JAMA 2005;293:2257-64.