

ОСТЕОПОРОЗА И КАЧЕСТВО НА КОСТТА – ДОСТИЖЕНИЯ, НОВИ ТЕХНОЛОГИИ, НОВОВЪЗНИКНАЛИ ВЪПРОСИ И НЕРЕШЕНИ ПРОБЛЕМИ

Зл. Коларов¹ и Р. Несторова²

¹Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“ – София

²Ревматологичен център „Св. Ирина“ – София

OSTEOPOROSIS AND BONE QUALITY – ACHIEVEMENTS, MODERN TECHNOLOGIES, NEWLY EMERGED QUESTIONS AND UNRESOLVED PROBLEMS

Zl. Kolarov¹ and R. Nestorova²

¹Clinic of Rheumatology, UMHAT “Sv. Iv. Rilski” – Sofia

²Center of Rheumatology “Sv. Irina” – Sofia

Резюме. Посочени са основните количествени и качествени характеристики на костта и промените им при остеопорозата (ОП), описани са метаболитните показатели и фактори, анализирани са основните достижения при диагнозата и лечението на болестта: изясняване на структурата и функцията на костните клетки, формиращи и минерализиращи костния матрикс, механизмите на костния turnover с участието на основните про- и антирезорбтивни фактори и патогенетични механизми при ОП (системата RANK/RANKL/OPG, Wnt и други полипептиди), диагностичните методи от близкото минало и настоящето и създаване на ръководства за лечение на болестта. Нововъведените технологии са: биомаркери за диагноза и мониториране на ОП, въвеждане на индекса FRAX за оценка на 10-годишния риск от фрактури, лечение с биологични средства – Prolia (Denosumab). Нововъзникналите въпроси от натрупаните познания до момента са: има ли други фактори и механизми на регулация на диференциацията, съзряването, активирането и апоптозата на костните клетки, възможно ли е лечение на ОП с биологични средства, повлияващи Wnt сигналния път на остеобластите, възможна ли е друга, концептуално различна терапевтична стратегия при ОП, възможно ли е повлияване на остеоκластната и остеобластната активност не само с биологични, но и с химични средства, има ли и каква е връзката между остеоартрозата и субхондралната ОП. Нерешените проблеми са: изясняване на ролята и регулацията на покривните костни клетки, клиничноприложими методи за оценка на качеството на костта, усъвършенстване на FRAX, намиране на прогностични маркери за хода, темпа на развитие и изхода от болестта, дефиниране и поведение при болни с предменопаузно намаление на костната минерална плътност, изясняване на клиничната ефективност и сигурност на други биологични средства за лечение на ОП – Odanacatib (MK-0822), гликогено-подобен пептид 2 (GLP-2), синтезиране на други анаболни агенти, освен PTH, изясняване на клиничната стойност и ефективност на Ronacaleret, ОП при мъжете – изследвания и реимбурсация.

Ключови думи: остеопороза, нови технологии, проблеми

Summary. The main qualitative and quantitative characteristics of bone tissue and osteoporosis-related changes are outlined, the metabolic indices and factors are described and the basic achievements in diagnosing and treatment of osteoporosis (OP) are analysed: the structure and function of bone cells, which form and mineralise the bone matrix, bone-turnover mechanisms with the participation of basic pro- and anti-resorptive factors and pathogenetic mechanisms of OP (the RANK/RANKL/OPG system, Wnt and other polypeptides) are clarified, as well as the recent and modern diagnostic methods and guidelines for the treatment of the disease. Newly developed technologies include the use of biomarkers for diagnosis and monitoring of OP, introduction of the FRAX index for evaluation of the 10-year risk of fracturing, therapy with biological agents, such as Prolia (Denosumab). The new questions emerging from the knowledge accumulated to present, are “Are there any other factors and mechanisms of regulation of bone cell differentiation, maturation, activation and apoptosis? Is it possible to treat OP with biological agents, influencing on the Wnt signal path of osteoblasts? Is it possible to have a conceptually different strategy for treating OP? Is it possible to influence on osteoclastic and osteoblastic activity not only with biological, but also with chemical agents? Is there and what is the relation between osteoarthritis and subchondral OP?” The unresolved problems include: clarification of the role and regulation of cover bone cells; clinically applicable methods for bone quality evaluation; elaboration of the FRAX index; development of prognostic markers for the course, rate of progression and outcome of OP; definition of therapeutic behaviour to patients with pre-menopausal reduction of bone mineral density; elucidation on clinical efficacy and safety of different biological agents for the treatment of OP, such as Odanacatib (MK-0822), glycogen-like peptide 2 (GLP-2), on synthesis of anabolic agents other than PTH, and on clinical significance and efficacy of ronacaleret, as well as on investigations and reimbursement policy in male OP.

Key words: osteoporosis, modern technologies, newly emerged questions, unresolved problems

Според определението на СЗО от 1994 г. остеопорозата (ОП) е „генерализирана костна болест, която се характеризира с намаление на костната маса, нарушение на костната микроструктура и вследствие от това – нарастване на фрактурния риск“ [28]. С това определение СЗО акцентира директно върху количествените показатели, залегнали в първата част (намаление на костната маса), и косвено – върху качествените показатели, характеризиращи костта, от втората част на дефиницията (нарушение на костната микроструктура и ... нарастване на фрактурния риск), без да ги анализира и обсъжда подробно. В момента вниманието на изследователи и клиницисти е насочено към изследване, изясняване и подобряване не само на количествените, но и на качествените показатели на костта.

Качеството на костта се определя от способността на костната тъкан да издържа на рискови за костни фрактури механични натоварвания, най-често натиск и огъване, без да фрактурира [26, 27]. Предопределя се от клетъчния, органичния и минералния състав на костната тъкан, активността на остеобластите и остеокластите, които поддържат костния търновър, и способността за възстановяване на настъпилите микрофрактури в ежедневието, най-често на трабекуларната кост, от въздействието на значителен брой външни и вътрешни за организма фактори – придружаващи болести, медикаменти, фактори на околната среда и др. [17]. Костта с добро качество трябва едновременно да е лека, твърда и флексибилна, за да не затруднява движението на организма, да поема механичния стрес и да реагира адекватно със свиване, разширяване или огъване, без да се наруши структурната ѝ цялост [12].

Несъмнено ОП е най-честата костна болест [2, 26]. Засяга предимно жени в напреднала възраст. Заплаха за болните от ОП е рискът от фрактури [15, 16, 26, 27]. Освен чисто скелетни фактори, като количеството на костната маса, качеството, формата (геометрията) и размера на костта, фрактурите зависят и от голям брой извънскелетни фактори – честотата и посоката на паданията, придружаващите заболявания, лечението с медикаменти, повлияващи артериалното налягане и невро-мускулната възбудимост, нервно-сензорните нарушения, мозъчната атеросклероза и др. [12].

С най-сериозна прогноза са фрактурите на бедрената шийка и на прешлените, принуждаващи значителната част от болните да се залежат за дълго време. В тези случаи се намалява

трудова и двигателната активност, оттам – и финансовите приходи на болните, влошава се качеството на живота им, част от тях се асоциализират [10, 26]. Инвалидизираните вследствие на ОП болни се превръщат в бреме за близките, семейството и обществото в житейски, финансов и социален аспект. Съществуват все още множество нерешени медицински, психологични, социални и рехабилитационни проблеми на тези болни. Това определя голямата медицинска и социална значимост на ОП в национален и световен мащаб.

Значителен е напредъкът в разбирането на основните патогенетични механизми и патоанатомични промени при ОП през последните години.

Основните достижения са изясняването на:

1. Структурата, функцията и метаболизма на костта.
2. Механизмите на костния търновър.
3. Основните патогенетични механизми и промени при ОП.
4. Усъвършенстване на диагностичните методи.
5. Създаване на ръководства за лечение на ОП.

СТРУКТУРА, ФУНКЦИЯ И МЕТАБОЛИЗЪМ НА КОСТТА

Човешкият скелет е изграден от два вида кости: дълги (тибия, фемур, хумерус и др.) и плоски (черепни кости, скапула, мандибула, илиум).

Микроскопски се различават два вида костна тъкан: кортикална кост (20% от човешкия скелет) и трабекуларна кост (спонгиозна кост, костни гредички – 80% от човешкия скелет).

Костта е изградена от органични и неорганични компоненти.

Органичният компонент съставлява 35% от костната маса и включва 2% клетки – остеобласти, остеокласти, остеоцити и покривни клетки, и 98% матрикс – остеоид, съставен от колаген тип I (90% от белтъчното костно съдържание – α 1- и α 2-вериги, усукани една с друга и формиращи триплетна белтъчна молекула), неколагенови белтъци (10% от белтъчното костно съдържание – протеогликани, остеоонектин, остеокалцин, декорин, фибронектин, тромбоспондин, остеоопонтин, бигликан и др.) и растежни фактори – трансформиращ растежен фактор, инсулино-подобен растежен фактор I и II, за които костта е най-големият резервоар, и други биологично активни полипептиди, които осъществяват костния търновър.

Неорганичният (минералният) компонент е 65% от състава на костта. Състои се от хидроксиапатит – Ca-P соли, които се трансформират до апатитни кристали, и малки количества Mg, Na, K, F, Cl, разположени по протежение на ламеларните лакуни между отделните колагенови фибри.

Костната плътност се определя в най-голяма степен от количеството на минералните вещества, предимно от калция и фосфора.

Различава се първично бързо минерализиране на 70% от колагеновия матрикс в рамките на няколко дни, и последващо вторично, бавно минерализиране на останалите 30% в рамките на няколко месеца.

Костните клетки синтезират органичния компонент на костната тъкан, способстват минерализирането и възобновяването му през целия живот на индивида – разрушаване на непълноценната и микрофрактурна кост и изграждането на нова, пълноценна костна тъкан. Познати са четири вида костни клетки.

Остеобластите са кубоидни клетки, образувани непрекъснат едноклетъчен покривен слой по протежение на остеоида. Произхождат от плурипотентните стромални клетки. Изграждат костната тъкан, като синтезират органичните костни компоненти и способстват пълноценното им минерализиране чрез синтеза на растежни фактори като IGF-I и TGF β , които имат отношение към изграждането и съзряването на костния матрикс. Едно от последните научни открития, разкриващо интимните механизми за диференциация и активиране на остеобластите, е установяването на същността и начина на действие на предаването на биологични стимули и сигнали през клетъчната повърхност чрез Wnt. При фамилен проучвания на индивиди с висока костна маса е установена мутация на LRP5, доказана преди това при проучвания при животни – например липсата на крила при плодни мухи е свързана с носителството на същата мутация. Молекулите Wnt се свързват със специфичен мембранен рецептор с помощта на LRP5 като корецептор и стимулират и активират остеобластите чрез Wnt проводников път, който включва значителен брой молекули: β -катенин, DKK, склеростин, белтък, асоцииран с остеоцитите, и др. Последният белтък е нагледен пример за механизъм, чрез който остеоцитите влияят върху костното изграждане.

Остеокластите са големи, многоядрени клетки, произхождащи от хематопоеичните прекурсори на моноцито-макрофагеалните клетки.

Те са единствените клетки, способни да резорбират непълноценната и променена костна тъкан чрез промяна на специфичното локално pH на костта на мястото на тяхното въздействие и лизозомни лизиращи ензими (катепсин K, колагеназа, металопротеинази и др.). Основна роля за остеокластогенезата изпълняват макрофагелният колония-стимулиращ фактор (M-CSF), синтезиран от остеобластите, и рецепторният активатор на нуклеарния фактор κ B лиганд (RANKL), експресиран по повърхността им [5].

Остеоцитите са малки по размер костни клетки. Произхождат от остеобластите. Разположени са покрай костните каналикули. Чрез цитоплазмени израстъци се свързват помежду си и оформят широка и всеобхватна мрежа по протежението на костта. Действат като механорецептори и чрез паракринни фактори предопределят местата за последващо костно изграждане от остеобластите и разграждане от остеокластите.

Покривни клетки – срещат се по повърхността на неремоделиращите се кости. Биологичната им функция все още не е изяснена.

Съществува сложен автокринен, паракринен и енокринен (хормонален) контрол на активността на костните клетки. На молекулярно ниво остеобластите и остеокластите взаимно регулират активността си чрез различни активиращи и потискащи биологично активни полипептиди – системата RANK/RANKL/OPG, растежни и хормонални фактори и др. Биологичният смисъл на този процес е осъществяването на костния търновър [26, 27, 29].

КОСТЕН ТЪРНОВЪР

Дълго време в съзнанието на медицинската общност битова мнението, че костта е статична, инертна тъкан. През последните десетилетия се доказва, че тя е високоактивна, метаболитна, непрекъснато възобновяваща се тъкан чрез двата основни, независими, самостоятелни и противоположни по своята същност и едновременно с това диалектично свързани и взаимно предопределящи активността и интензивността си процеси – изграждане (анаболизъм) и разграждане (катаболизъм), благодарение на които се поддържа тъканната пълноценност на организма в цялост и в случая – в частност на костта.

Костен търновър, или костно ремоделиране (костно възобновяване), е процес на запазване на нормалните параметри на костта чрез запазване на баланса между костното изграждане от остеобластите и костното разграждане от осте-

окластите [2, 19, 29]. Логично биха могли да се определят два вида нарушение на костния turnover:

1. Превалирането на остеобластите и/или намаление на активността на остеокластите – хиперостоза;

2. Превалирането на остеокластите и/или намаление на активността на остеобластите – остеопения и остеопороза.

Остеопорозата се дължи на нарушен turnover (костно ремоделиране) с превалиране на резорбцията над изграждането. Реализира се чрез взаимодействието и противодействието на редица сложни, взаимно регулиращи и предопределящи синтеза и активността си про- и антирезорбтивни фактори:

Прорезорбтивните и калциотропни фактори са: 1.25(OH)₂ витамин Д3, PTH, PTHrR, PGE₂, IL-1, IL-6, TNF, пролактин, онкостатин, кортикостероиди, LIF.

Антирезорбтивните, или анаболните фактори, са: естрогени, калцитонин, BMP 2/4, TGFβ, TPO, IL-17, PDGF, калций.

Сред регулаторните прорезорбтивни фактори най-пълно е изяснена ролята на системата RANK/RANKL/OPG, регулираща диференциацията, активността и преживяемостта на остеокластите [9]:

RANK е биологичен полипептид, хетеротример, състоящ се от 3 вътреклетъчни молекулни вериги (I, II и III), принадлежащ към групата на TNF рецепторите, разположен по повърхността на остеокластните прекурсори и зрелите остеокласти. Стимулира диференциацията, съзряването и активирането на остеокластите и потиска клетъчната им апоптоза, т.е. повишава костната резорбция и има съществено отношение за развитието на остеопорозата. Активира се от RANKL.

RANKL (рецепторният активатор на нуклеарния фактор κВ лиганд) е специфичен лиганд на RANK, познат още като лиганд на OPG или остеокласт-активиращ фактор, принадлежащ също към групата на TNF. Активира специфичния си клетъчен рецептор RANK. Синтезира се от остеобластите. Ефектите му съвпадат с описаните ефекти на RANK, тъй като го активира.

OPG (osteoprotegerin) е специфичен лиганд на RANKL, също принадлежащ към групата на TNF рецепторите. Синтезира се от остеобластите и стромалните костни клетки. Той е разтворим рецептор за RANKL. Потиска съзряването и активирането на остеокластите чрез свързване с прицелния полипептид (RANKL) и отстранява-

нето му от организма. По този начин потиска взаимодействието между RANKL и RANK и действа като физиологичен регулатор на костната резорбция. Ефектите му са обратни на описаните при RANK.

Значителен брой биологични фактори (цитокини, хормони, витамин D3 и други биологично-активни полипептиди) повлияват съотношението RANKL/OPG и вследствие от това въздействат върху остеокластогенезата [12]:

1. Цитокините IL-1β, IL-6 и TNF-α повишават активността на RANKL.

2. 1.25-dihydroxivitaminD3 влияе върху синтеза на RANKL.

3. Паратиреоидният хормон (PTH) и глюкокортикоидите повишават синтеза на RANKL и намаляват синтеза на OPG.

4. Естрогените и туморният растежен фактор TGF повишават синтеза на OPG.

5. IFN-γ потиска индуцираната от RANKL остеокластогенеза.

6. Липополизахаридите (LPS) повишават синтеза на OPG от гингивални фибробласти.

7. IL-17 индуцира костната загуба чрез синтеза на RANKL от Т-лимфоцитите.

8. ATP потиска експресията на RANKL от човешките остеобласти.

9. Активираният Т-лимфоцити синтезират RANKL.

10. Лептинът, белтък, имащ отношение към регулацията на апетита в организма, стимулира синтеза на RANKL.

Безспорно достижение на съвременната остеология е изясняването на основните патогенетични механизми и промени при различните форми на ОП – постменопаузна и вторична, при различни ендокринни, ревматични, малигнени, стомашно-чревни и неврологични заболявания, калциеви и витамин Д недоимъчни състояния, лекарствени въздействия и т.н. [22].

Усъвършенстване на диагностичните методи

Инструменталното диагностициране на ОП измина сравнително кратък като време (15-20 години), но дълъг като процес и събития път от конвенционалната рентгенография, единичната или двойната фотонна абсорбциометрия, през ултразвуквата остеоденситометрия, количествената компютърна томография, високоразделителната компютърна томография, високоразделителния ядрено-магнитен резонанс, микрокомпютърната томография и микроядрено-магнитния резонанс, едноразмерната и двуразмерната рентгеново-абсорбционна денситометрия (DXA)

[21]. Понастоящем измерването на костната минерална плътност с DXA апаратите е златен стандарт при диагностицирането на ОП [11]. Адекватното лечение на ОП изисква изследване и мониториране на болестната активност не само с ОДМ, но и с костни маркери, за прецизна патогенетична преценка на болестта. Не е правилно диагнозата и лечението на ОП да се ограничат само с изследването и проследяването на костната минерална плътност, т.е. само с резултатите от изследването с DXA.

СЪЗДАВАНЕ НА РЪКОВОДСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ОП

Ръководствата за лечение на ОП унифицират поведението при болните в европейски и световен мащаб въз основа на обширно и дълбочено анализиране на наличната към момента на създаването на съответното ръководство научна фактология, систематизирана съобразно степента на доказателственост според дизайна и прецизността на изпълнение на съответните проучвания [14, 18]. Между тях съществуват различия в детайлите, но не и концептуални разлики, които биха навредили на болните и биха изправили лекарите пред диагностични и терапевтични колебания и затруднения.

Актуално засега в Европа е Европейското ръководство за диагноза и лечение на остеопорозата при постменопаузни жени от 2007 г. [14], а за България – Методическото указание за диагностика и лечение на остеопорозата от 2007 г. [1].

Нововъведените технологии при диагностицирането на ОП и оценката на промените и качеството на костта са:

1. Биомаркери за диагностика и мониториране на ОП.
2. Въвеждане на индекса FRAX за оценка на 10-годишния риск от фрактури
3. Лечение с биологични средства – Prolia (Denosumab).

БИОМАРКЕРИ ЗА ДИАГНОСТИКА И МОНИТОРИРАНЕ НА ОП

Маркерите, отразяващи активността на костния търновър, са деградационни продукти от костната резорбция или ензими, характеризиращи метаболитната активност на основните костни клетки – остеобластите и остеокластите. Различават се:

1. Маркери за костното изграждане – серумни: остеокалцин, тотална и костно-свързана серумна алкална фосфатаза и проколаген II тип (C-/N-extension peptide – PICP, PINP);

2. Маркери на костното разграждане:

А) Серумни – колагенов С- и N-терминален телопептид (С- и N-telopeptides – CTx, NTx, ICTP), свободен пиридинолин и деоксипиридинолин, тартрат-резистентна кисела фосфатаза (TRAP), костен сиалопротеин;

Б) Уринни – пиридинолин, деоксипиридинолин, и др.

Биохимичните маркери дават съществена информация за интимните процеси, които протичат в костта при конкретния болен, предсказват костната загуба и подобряват прогностичната оценка на болестта, косвено предсказват риска от фрактури, независимо от изходната костна маса, в съчетание с ОДМ способстват диференцирането на лицата с бърза и бавна загуба на костна маса и дават възможност за оценка на ефекта от лечението и мониториране на хода и активността на болестта.

С практическа стойност в ежедневната клинична практика засега са остеокалцин, Beta-CrossLaps и алкалната фосфатаза.

ВЪВЕЖДАНЕ НА ИНДЕКСА FRAX ЗА ОЦЕНКА НА 10-ГОДИШНИЯ РИСК ОТ ФРАКТУРИ

Анализирайки най-честите фрактурни рискови фактори, СЗО създаде опростен и лесно изпълним метод (FRAX) за изчисляване в проценти на риска от развиване на костна фрактура през следващите 10 години [13] за всеки застрашен или здрав индивид. Включени са доказаните фрактурни рискови фактори като възраст, пол, телесно тегло, анамнеза за фрактури след 45-50-годишна възраст, тютюнопушене, ексцесивен прием на алкохол, лечение с глюкокортикоиди, наличие на ревматоиден артрит, други причини за вторична остеопороза – нелекуван хипогонадизъм при мъже и жени, анорексия, химиотерапия за белодробен карцином, хипопитуитаризъм, възпалителни чревни заболявания, продължителна имобилизация, органна трансплантация, захарен диабет I тип, тиреоидни заболявания. Методът е приложим с еднаква стойност при представителите и на двата пола. Базиран е on-line. Недостатък на метода е, че са изключени рискови фактори за падания, представляващи сериозна опасност от развитие на несвързани с костната маса костни фрактури, предимно на невертебрални фрактури, като фрактура на бедрената шийка.

FRAX е доразвит в алгоритъма FIGS, който включва към рисковите фактори на FRAX и дозата на кортикостероидите и анамнеза за падания.

ЛЕЧЕНИЕ С БИОЛОГИЧНИ СРЕДСТВА – PROLIA (DENOSUMAB)

Denosumab, препаратът Prolia, е първото и единствено засега биологично средство за лечение на ОП [25]; изцяло хуманизирано антитяло срещу рецепторния активатор на нуклеарния фактор κВ лиганд (RANKL). Чрез уникалния си механизъм на действие потиска остеокластната активност и преживяемост. Повишава костната минерална плътност на лумбалния гръбнак (9.2%) и на бедрената шийка (6%) в сравнение с плацебо и намалява при 68% развитието от нови костни фрактури, при 40% – на бедрени и при 20% – невертебрални фрактури [7]. Препаратът е одобрен за приложение в България.

Натрупващите се лавинообразно знания във всяка научна област проникват все по-дълбоко и обхватно в изследваната материя и едновременно с това разкриват нови празноти, неизследвани полета и обширни хоризонти за бъдещи проучвания – такава е диалектиката на познанието поначало. В тази насока породените от натрупаните досега познания и факти в областта на ОП поражда следните **нововъзникнали въпроси**:

1. Има ли други фактори и механизми на регулация на диференциацията, съзряването, активирането и апоптозата на костните клетки, освен познатите досега?

2. Възможно ли е лечение на ОП с биологични средства, повлияващи Wnt сигналния път на остеобластите, който стимулира тяхната диференциация, съзряване и активност, и кой е основният прицел сред различните полипептиди, изграждащи системата Wnt?

3. Възможна ли е друга, концептуално различна, терапевтична стратегия при ОП?

4. Възможно ли е повлияване на остеокластната и остеобластната активност не само с биологични, но и с химични, нискомолекулни средства, чиито предимства пред биологичните препарати е оралният прием?

5. Има ли и каква е връзката между остеоартрозата и субхондралната ОП [24]?

Нерешени проблеми

1. Изясняване на генетичните фактори за развитие на ОП [6]

2. Изясняване на биологичната роля и функционалната регулация на покривните костни клетки, връзката им с другите костни клетки и отношението им към формирането на костния матрикс, костната минерализация и костния търновър.

3. Клинично приложими методи за оценка на качеството на костта за нуждите на ежедневната клинична практика.

4. Усъвършенстване на FRAX.

5. Намиране на прогностични маркери за хода, темпа на развитие и изхода от болестта.

6. Дефиниране и поведение при болни с предменопаузно намаление на костната минерална плътност, т.е. има ли пременопаузна ОП.

7. Изясняване на клиничната ефективност и сигурност на други биологични средства за лечение на ОП:

А) Odanacatib (МК-0822), нов катепсин К-инхибитор с неясни и противоречиви засега клинични ефекти и очакване за окончателни резултати през 2012 г. от проучванията III фаза;

Б) Гликогено-подобен пептид 2 (GLP-2), който предпазва от нощното повишаване на костната резорбция, без да въздейства върху маркерите на костното изграждане.

8. Синтезиране на други анаболни агенти, освен РТН.

9. Изясняване на клиничната стойност и ефективност на Ronacaleret, нискомолекулен химически калцилитичен агент, който моделира (повишава или намалява) активността на РТН според специфичните биологични нужди на организма. Доказано е, че повишава изграждането както на кортикалната, така и на трабекуларната кост, но са нужни дозоопределящи проучвания при човека.

10. ОП при мъжете – изследвания, реимбурсация [2, 3, 20, 23].

Отговор на нововъзникналите въпроси и на нерешените диагностични и лечебни проблеми ще дадат бъдещите проучвания, резултатите от които ще открият нови, неизследвани полета, ще се появят нови въпроси и нови нерешени проблеми, обект на последващи проучвания и т.н. до безкрай по спиралата на познанието нагоре към съвършенството и абсолютното познание, обект на философско обсъждане и интерпретация, но не и на практическа реализация както сега, така и в бъдеще.

Библиография

1. Б о р и с о в а, А.-М., С. Захаријева, М. Боянов, Р. Рашков, Зл. Коларов и др. Методическо указание за диагностика и лечение на остеопорозата. София, 2007 г.
2. Ш е й т а н о в, Й. Остеопороза. ЦИМ. С., 2000
3. К о л а р о в, Зл. Остеопороза при мъжете. – Ревматология, 15, 2007, № 4, 3-13.
4. К а м е н о в, З. и Зл. Коларов. Остеопороза при мъжа. – Ревматология, 17, 2009, № 3, 41-49.
5. В о у л е, I. E., W. S. Simoner et D. L. Lacey. Osteoclast differentiation and activation. – Nature, 423, 2003, 337-342.
6. С а r b o n e l l S a l a, S., M. L. Brandi. Genetic determinants of osteoporosis. In: The living bone. – Medicographia, 29, 2007, № 2.

7. Cummings, S. R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. – N. Engl. J. Med., 361, 2009, 756-765.
8. Ebeling, P. R. et K. Akesson. Role of biochemical markers on the management of osteoporosis. – In: Osteoporosis. Best practice@Research compendium. C. Cooper and A. D. Woolf. (Eds.). Elsevier, 2006.
9. Guseins, P. P. et al. The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL, in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction. – Arthr. Rheum., 54, 2006, 1772-1777.
10. Guseins, P. P., M. S. van Brussel, W. F. Lems. Osteoporosis and fracture risk: pathogenesis, epidemiology, clinical aspects and diagnosis. – In: EULAR Compendium on Rheumatic Diseases. J. W. J. Bijlsma. (Ed.). 2009.
11. Glüer, C.-C. The use of bone densitometry in clinical practice. – In: Osteoporosis. Best practice@Research compendium. C. Cooper and A. D. Woolf. (Ed.). Elsevier, 2006.
12. Kanis, J. A. et al. Assessment of fracture risk. – Osteoporosis Int., 16, 2005, 581-589.
13. Kanis, J. A. et al. FRAX, a new tool for assessing fracture risk: clinical application and intervention threshold. – In: Bone Quality in the Treatment of Osteoporosis: New Approaches, New Techniques and New Answers. – Medicographia, 32, 2010, № 1.
14. Kanis, J. A. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis Int. DOI 10.2007/s00198-008-0560-z.
15. Khosla, S., L. J. Melton 3rd. Clinical practice. Osteopenia. – N. Engl. J. Med., 356, 2007, 2293-2300.
16. Lems, W. F. Clinical prevalence of vertebral fractures. – Ann. Rheum. Dis., 66, 2007, 2-4.
17. Lems, W. F. Bisphosphonates and glucocorticoides: effects on bone quality. – Arthritis Rheum., 56, 2007, 3518-3822.
18. National Institute of Health. NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. – JAMA, 285, 2001, 785-795.
19. Nuti, R. Osteoporosis: bone balance disturbance leading the bone loss. – In: The Living Bone. – Medicographia, 29, 2007, № 2.
20. Pandey, I. et R. M. Francis. Osteoporosis in men. In: Osteoporosis. Best practice@Research compendium. C. Cooper and A. D. Woolf. (Eds.). Elsevier, 2006.
21. Pevrhal, S., K. Engelke et H. K. Genant. Perspective on advances in bone imaging for osteoporosis. – In: The Living Bone. – Medicographia, 29, 2007, № 2.
22. Rosen, C. J. Pathogenesis of osteoporosis. – In: Osteoporosis. Best practice@Research compendium. C. Cooper and A. D. Woolf. (Eds.). Elsevier, 2006.
23. Ringe, J. D. Osteoporosis in men. – In: Bone quality in the treatment of osteoporosis: new approaches, new techniques, and new answers. – Medicographia, 32, 2010, № 1.
24. Roux, C. et J. Fechtenbaum. When spinal osteoporosis and osteoarthritis coexist. – In: New Approaches and Challenges in Osteoporosis. – Medicographia, 30, 2008, № 4.
25. Roux, C. et S. Adami. Osteoporosis treatment. – In: EULAR Compendium on Rheumatic Diseases. J. W. J. Bijlsma. (Ed.). 2009.
26. Rizzi, R. Atlas of Postmenopausal Osteoporosis. Second Edition. Curr. Med. Group., 2005.
27. Sambrook, P. et C. Cooper. Osteoporosis. – Lancet, 367, 2006, 2010-2018.
28. Seeman, E. Bone quality – the material and structural basis of bone strength and fragility. – N. Engl. J. Med., 354, 2006, 2250-2261.
29. Seeman, E. Bone – a living tissue. – In: The Living Bone. – Medicographia, 29, 2007, № 2.

Постъпил за печат на 19 януари 2010 г.

✉ Адрес за кореспонденция:
Проф. д-р Златимир Коларов
Клиника по ревматология
УМБАЛ „Св. Иван Рилски“
ул. „Урвич“ № 13
1612 София
☎ 958-23-71

✉ Address for correspondence:
Prof. Zlatimir Kolarov, M. D.
Clinic of Rheumatology
University Hospital "Sv. Iv. Rilski"
13, Urvich Str.
Bg – 1612 Sofia
☎ +359 2 958-23-71