

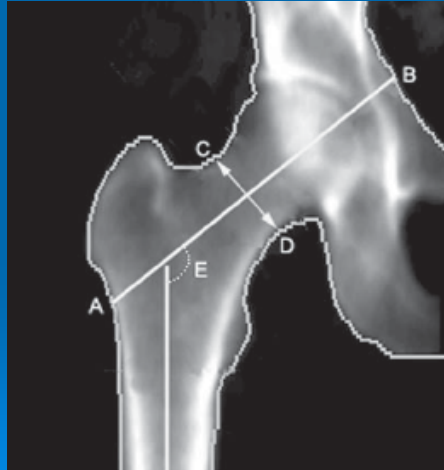
# Новостите при остеопорозата

Проф. д-р Михаил Боянов  
Клиника по ендокринология и болести на обмяната,  
УМБАЛ Александровска  
Катедра вътрешни болести, Медицински  
Университет София

# Новостите в диагностиката

Място на образните методики

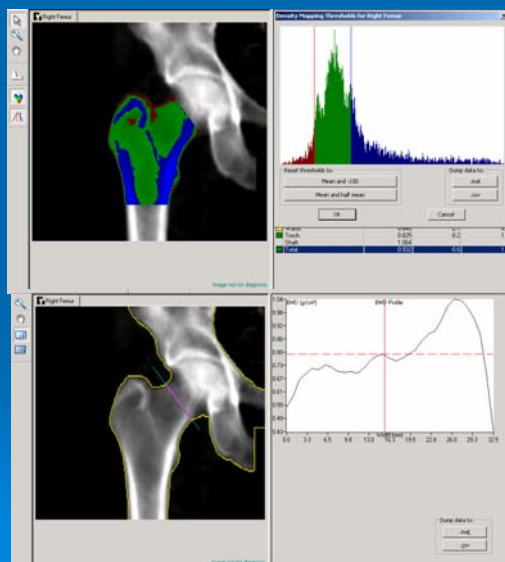
## Дължина на бедрената шийка HAL



## Нови зони на интерес, ROI



## Морфометрия на бедрена шийка

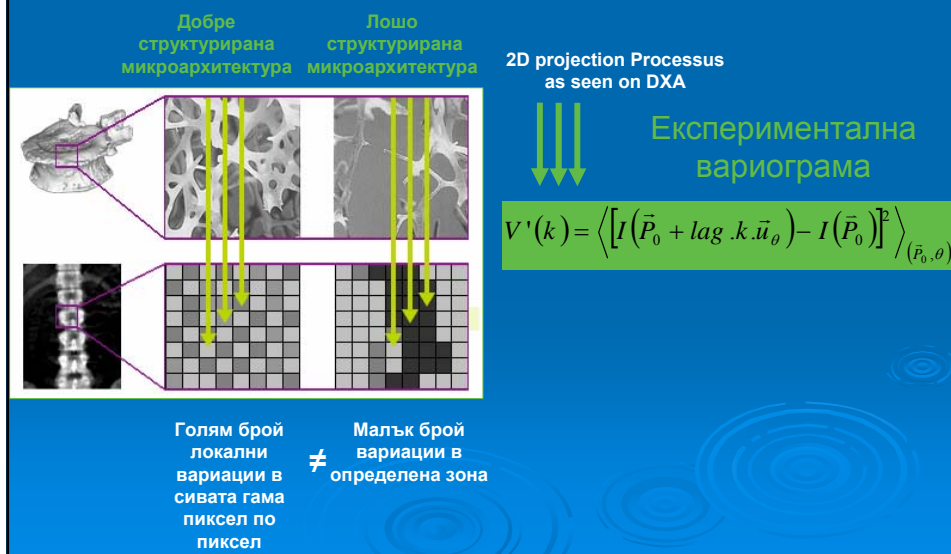


**Trabecular Bone Score (TBS) – нова техника за ефективна, неинвазивна клинична оценка на костната микроархитектура**

Д-р Цветанка Петранова  
Клиника по Ревматология  
София

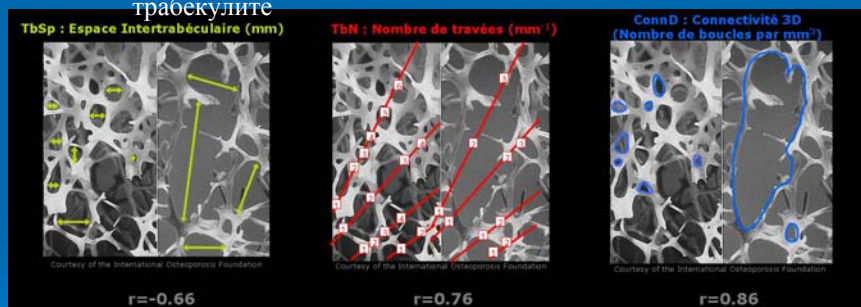
- TBS е ново образно измерване в сивата гама, получено от DXA образ, базирано на експериментални вариограми на изображения в 2D проекция, което може да диференцира две 3-измерни микроархитектури, показващи еднаква костна плътност, но различни трабекуларни характеристики. TBS се изчислява директно от същото DXA изследване и може да се сравнява със стойностите на BMD, тъй като и двата параметъра оценяват един и същ регион от костта.

## Принципи на TBS



## TBS - принципи

TBS корелира с най-важните 3D параметри на костната микроархитектура - интертрабекуларно разстояние, брой трабекули, свързаност на трабекулите

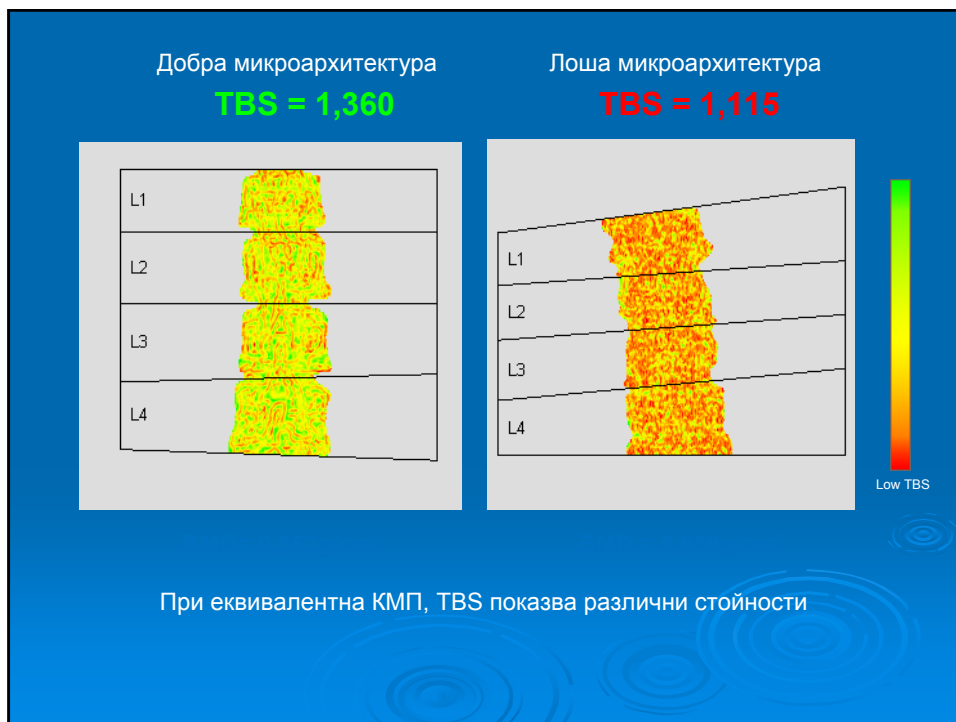


Висок TBS означава: TbSp<sub>↑</sub> ; TbN<sub>↑</sub> ; connD<sub>↑</sub>  
Нисък TBS означава: TbSp<sub>↓</sub> ; TbN<sub>↓</sub> ; connD<sub>↓</sub>

## Какво измерва TBS

- Установени са сигнификантни корелации между TBS и стандартни 3D параметри на костната микроархитектура, използвайки  $\mu$ -СТ реконструкции с висока резолюция при изследване на групни човешки прешлени
- Проучване, базирано на  $\mu$ СТ и DXA изследване на 30 проби от човешка кост /3-кратно/ оценява корелациите между TBS DXA и архитектурните параметри на костта: TBS има висока корелация с параметрите на костната архитектура, независимо от вида на използвания остеометър.

Pothuaud L., Carceller P., Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: Applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. Bone 2008 Apr;42(4):775-87.



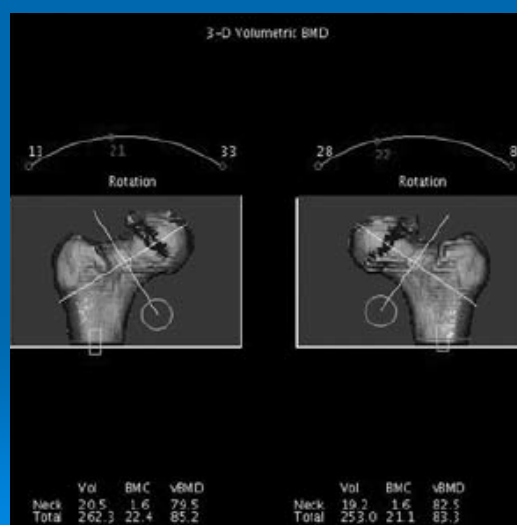
Съвременните методики  
MD-QCT, pQCT, hrQCT,



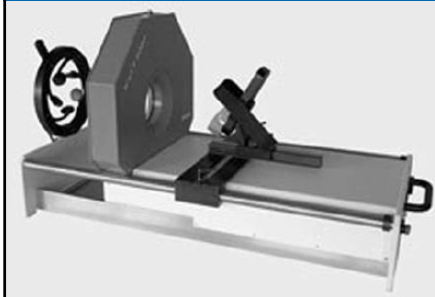
# QCT прешленни тела



# QCT фемур



## pQCT radius / tibia



## Желаното увеличение (разделителна способност)

- Органно ниво = 500  $\mu\text{m}$
- Структурно ниво = 50  $\mu\text{m}$
- Тъканно ниво = 5  $\mu\text{m}$
- Клетъчно ниво = 0,5  $\mu\text{m}$

## High-resolution Computed Tomography for Clinical Imaging of Bone Microarchitecture

Andrew J. Burghardt BS, Thomas M. Link MD,  
Sharmila Majumdar PhD

### ➤ Апаратите

Modality	Primary manufacturers	Skeletal sites	Field of view size (mm)	Voxel size (μm)	Effective dose	Typical scan time
Micro-CT	GE Healthcare (Waukesha, WI) Sanco Medical AG (Brüttisellen, Switzerland) Siemens (New York, NY) SkyScan (Kontich, Belgium) Xradia (Pleasanton, CA)	Specimens Biopsies (ex vivo)	2–100	0.3–100 (isotropic)	NA	30 minutes to 3 hours
MDCT/tp-v-CT	GE Healthcare (Waukesha, WI) Philips (Amsterdam, The Netherlands) Siemens (New York, NY) Toshiba Corp (Tokyo, Japan)	Specimens (ex vivo) Spine Femur Forearm (in vivo)	100–250	156–300 (in plane) 300–500 (slice thickness)	0.1–5 mSv	< 30 seconds
HR-pQCT	Sanco Medical AG (Brüttisellen, Switzerland)	Specimens (ex vivo) Distal radius Distal tibia (in vivo)	126	41–123 (isotropic)	3–4 μSv	3 minutes

Clin Orthop Relat Res (2011) 469:2179–2193

## Micro-CT examination of human bone: from biopsies towards the entire organ

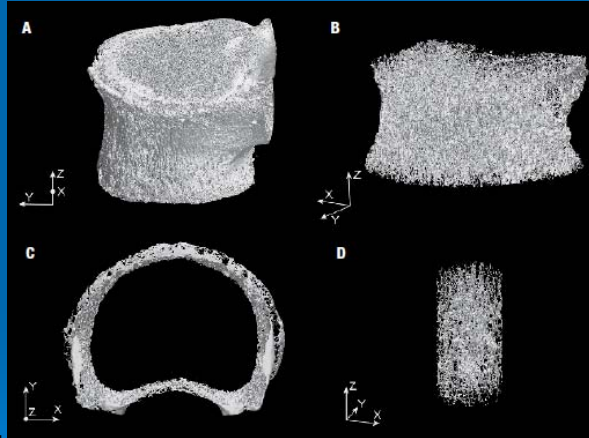
изрязва куб с височина 2 cm и диаметър 1 cm L3  
1 пиксел = 17 μm; 34 и 68 μm

- Измерва (предсказва):
- Количество костно вещество = bone volume / total volume (**BV/TV**)
- Брой трабекули (**Tb.N**)
- Дебелина на трабекулите (**Tb.Th**)



ANN IST SUPER SANITÀ 2012 | VOL. 48, No. 1: 75-82

## 3D – симулация на прешлен



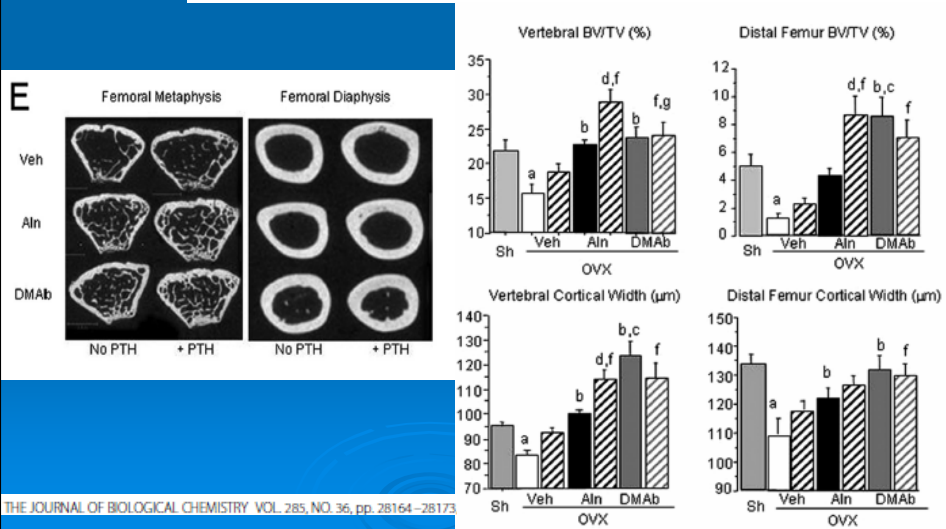
- Обаче. 1 прешлен – 5 часа скениране, 30 часа рекон-струкция; 10 GB памет за образите и до 30 GB за реконструкцията

ANN IST SUPER SANITA 2012 | VOL. 48, No. 1: 75-82

μCT

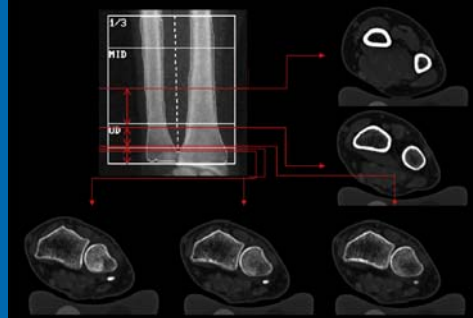
### Are Osteoclasts Needed for the Bone Anabolic Response to Parathyroid Hormone?

A STUDY OF INTERMITTENT PARATHYROID HORMONE WITH DENOSUMAB OR ALENDRONATE IN KNOCK-IN MICE EXPRESSING HUMANIZED RANKL<sup>+/G3</sup>



Quantitative computed tomography (QCT) of the forearm using general purpose spiral whole-body CT scanners: Accuracy, precision and comparison with dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)<sup>☆\*</sup>

Klaus Engelke<sup>a,b,\*</sup>, Cesar Libanati<sup>c</sup>, Yu Liu<sup>c,1</sup>, Huei Wang<sup>c</sup>, Matt Austin<sup>c</sup>, Tom Fuerst<sup>a</sup>, Bernd Stampa<sup>a</sup>, Wolfram Timm<sup>a</sup>, Harry K. Genant<sup>a,d</sup>

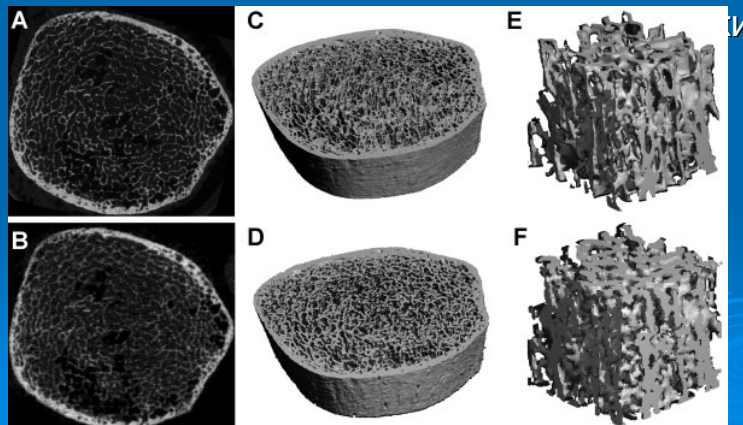


QCT precision	VOI		dQCT		midQCT	
	udQCT SD	CV <sub>me</sub> %	SD	CV <sub>me</sub> %	SD	CV <sub>me</sub> %
Total BMD	4.22 mg/cm <sup>3</sup>	2.39	1139 mg/cm <sup>3</sup>	3.09	9.88 mg/cm <sup>3</sup>	1.64
Total volume	0.0064 cm <sup>3</sup>	1.43	0.0062 cm <sup>3</sup>	2.68	0.0015 cm <sup>3</sup>	1.07
Total BMC	1.543 mg	2.01	1.187 mg	1.44	0.960 mg	1.14
Total PMI	17.68 mm <sup>4</sup>	2.44	12.02 mm <sup>4</sup>	2.71	4.86 mm <sup>4</sup>	2.00
Cortical BMD	-	-	15.15 mg/cm <sup>3</sup>	2.00	9.69 mg/cm <sup>3</sup>	1.04
Cortical thickness	-	-	0.064 mm	4.46	0.031 mm	1.39
Cortical BMC	-	-	2.297 mg	3.89	0.993 mg	1.32
Cortical volume	-	-	0.002 cm <sup>3</sup>	3.18	0.00068 cm <sup>3</sup>	0.92
Cortical circumference	1.219 mm	1.40	0.931 mm	1.60	0.243 mm	0.55
Trabecular BMD	-	-	7.13 mg/cm <sup>3</sup>	10.38	-	-

Bone 45 (2009) 110-118

High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography Can Assess Microstructural and Mechanical Properties of Human Distal Tibial Bone

- 1 воксел = 82 μm
- Измерваните параметри – подобни на μCT

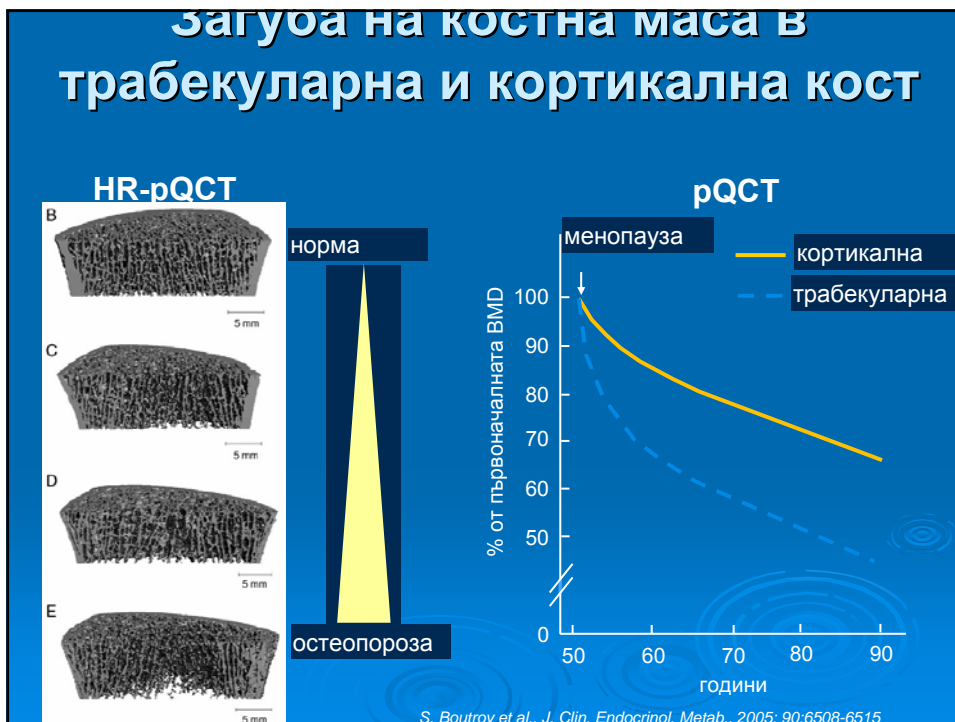


Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 25, No. 4, April 2010, pp 746-756

## Резултатът от обработката

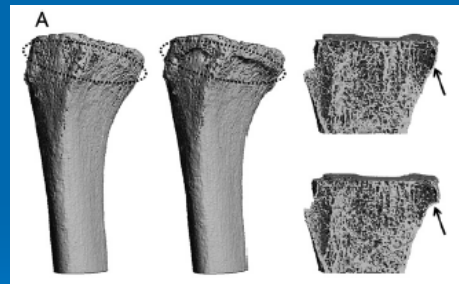
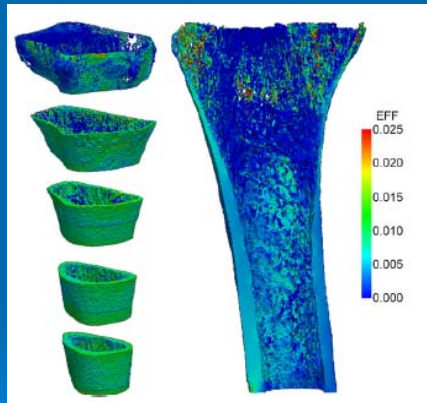


## Загуба на костна маса в трабекуларна и кортикална кост



Computational finite element bone mechanics accurately predicts mechanical competence in the human radius of an elderly population

Thomas L. Mueller <sup>a</sup>, David Christen <sup>a</sup>, Steve Sandercott <sup>b</sup>, Steven K. Boyd <sup>b</sup>, Bert van Rietbergen <sup>c</sup>.



T.L. Mueller et al. / Bone 48 (2011) 1232–1238

Prediction of bone strength at the distal tibia by HR-pQCT and DXA

Albrecht W. Popp <sup>a,\*</sup>, Markus Windolf <sup>a</sup>, Christoph Senn <sup>b</sup>, Andrea Tami <sup>a</sup>, R. Geoff Richards <sup>a</sup>, Stefano Brianza <sup>a</sup>, Damiano Schiuma <sup>a</sup>



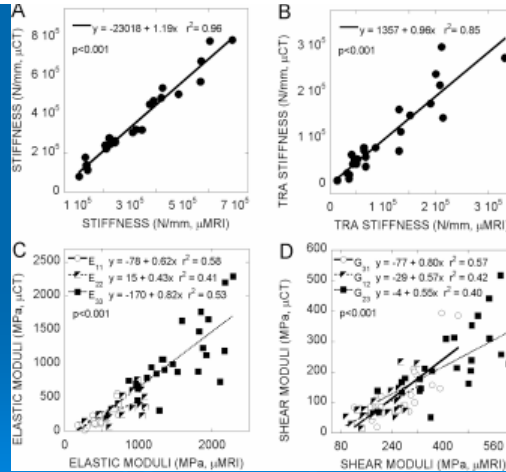
- Предсказване на костна здравина
- Роля на кортикалиса в тибията
- В епифизата = 75 % трабекуларна кост
- В диафизата = 83 % кортикална кост
- Най-добро е съчетание от КМП и РМІ

AW. Popp et al. / Bone 50 (2012) 296–300

**Accuracy of High-Resolution *In Vivo* Micro Magnetic Resonance Imaging for Measurements of Microstructural and Mechanical Properties of Human Distal Tibial Bone**

X. Sherry Liu<sup>1</sup>, X. Henry Zhang<sup>2</sup>, Chamith S. Rajapakse<sup>3</sup>, Michael J. Wald<sup>3</sup>, Jeremy Magland<sup>3</sup>, Kiranjit K. Sekhon<sup>2</sup>, Mark F. Adam<sup>4</sup>, Paul Sajda<sup>5</sup>, Felix W. Wehrli<sup>3</sup>, and X. Edward Guo<sup>2</sup>

hr-MRI



*J Bone Miner Res.* 2010 September; 25(9): 2039–2050

# Новостите в диагностиката

Място на костните маркери

Marker	Clinical source	Assay
Amino terminal telopeptide (NTX)	Serum or urine	Osteomark
Carboxyterminal telopeptide (CTX)	Serum or urine	Elecsys 2010
Deoxypyridinoline (DPD)	Urine	Automated HPLC (Chromsystems Instruments & Chemicals); ACS: 180
Pyridinoline (PYD)	Urine	Automated HPLC (Chromsystems Instruments & Chemicals)
Serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP)	Serum	BoneTRAP
Osteocalcin (OC)	Serum	Elecsys 2010
Alkaline phosphatase (ALP)	Serum	Cobas Mira Plus Automated Chemistry System Alkaline
Bone-specific alkaline phosphatase (bone ALP)	Serum	Access Ostase; Hitachi 917
Procollagen type 1 N-terminal propeptide (PINP)	Serum	Elecsys 2010
Procollagen type 1 C-terminal propeptide (PICP)	Serum	NA

## NTX, CTX

- sNTX – по-слабо чувствителен от уринния (отразява 24-часова екскреция)
- CTX –  $\alpha$ -верига (разграден нов колаген) и  $\beta$ -верига (остарял колаген) ► съотношение  $\alpha / \beta$
- Обаче – голяма междуличностна вариабилност

## Тартарат-резистентна кисела фосфатаза

- Лизозомен ензим – 5b изоформа (TRACP5b)
- Маркер на остеокластната активност
- Няма достатъчно убедителни връзки с провежданата терапия

## Остеокалцин

- Протеин на костния матрикс (bone gla protein) – 15 % от неколагеновия матрикс
- Разгражда се бързо в серума – бърза обработка !!!
- Биологична и циркадианна вариабилност

## Костна фракция на алкална фосфатаза

- Ензим, закачен на мембраната на остеобластите – може да свързва калций и има витамин К-зависима карбоксилация
- Обща АФ може да се ползва при пациенти без чернодробна болест; костната фракция е по-специфична

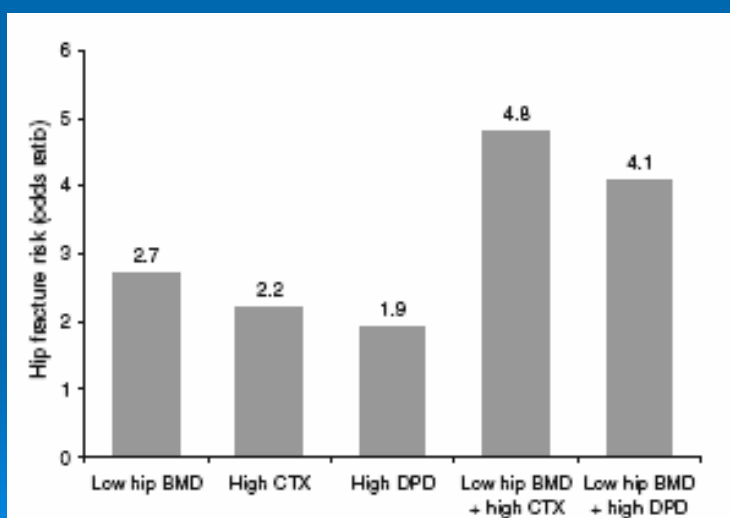
## Серумни PINP, PICP

- Предпочита се PINP
- PICP се разгражда и през манозен рецептор – влияе се от растежен и щитовидни хормони.

## Принципни проблеми

- Интра-индивидуална вариабилност (диета, физ. Активност, час на деня) – 20-30 %
- Интер-индивидуална вариабилност – 50 %
- Intra-assay error – 5 % (▶ LSC = 15 %)
- Inter-assay error – до 50 %

## Оценка на фрактурен риск



Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC et al (1996) Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. J Bone Miner Res 11:1531-1538

## Неясноти

- Дали предоставят допълнителна информация?
- Дали са независими и от ефектите на лекарствата върху КМП?
- Дали има смисъл да се базира клинично поведение?

## Мониторирание на антирезорбтивна терапия

- Отчита се биологично действие, не терапевтична ефективност
- Risedronate – вертебрален риск спрямо CTX, NTX (но не и под определен праг!)
- Alendronate, Zoledronate – вертебрални фрактури – CTX, bALP, PINP
- Ibandronate – CTX
- Raloxifene, HRT -

**Changes in Bone Density and Turnover Explain the Reductions in Incidence of Nonvertebral Fractures that Occur during Treatment with Antiresorptive Agents**

MARC C. HOCHBERG, SUSAN GREENSPAN, RICHARD D. WASNICH, PAUL MILLER, DESMOND E. THOMPSON, AND PHILIP D. ROSS

- 70 % понижение на маркерите на разграждане = 40 % понижение на риска от невертебрални фрактури
- 50 % понижение на маркерите на изграждане = 44 % понижение на риска от невертебрални фрактури

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 87(4):1598–1592

## Други възможни приложения

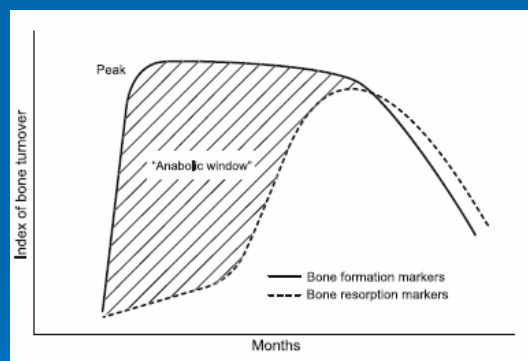
- **Мониториране на комплайънс**
  - Основно при бифосфонатите
  - Липса на понижение = non-compliance
- **Избор на терапия**
  - При ALN – по-голяма редуция на невертебрални фрактури при жени с по-високи нива на P1CP
  - Не се потвърждава в други проучвания или с други маркери

## Прекалено подтискане ?

- Микропукнатини при кучета, лекувани с ALN; без промени в stiffness или здравина
- Няма достатъчно доказателства, че пукнатините причиняват фрактури
- Костната биопсия – единствен обективен показател

### Impact of Treatments for Postmenopausal Osteoporosis (Bisphosphonates, Parathyroid Hormone, Strontium Ranelate, and Denosumab) on Bone Quality: A Systematic Review

S. J. Gallacher · T. Dixon



Calcif Tissue Int  
DOI 10.1007/s00223-010-9420-x

## Impact of Treatments for Postmenopausal Osteoporosis (Bisphosphonates, Parathyroid Hormone, Strontium Ranelate, and Denosumab) on Bone Quality: A Systematic Review

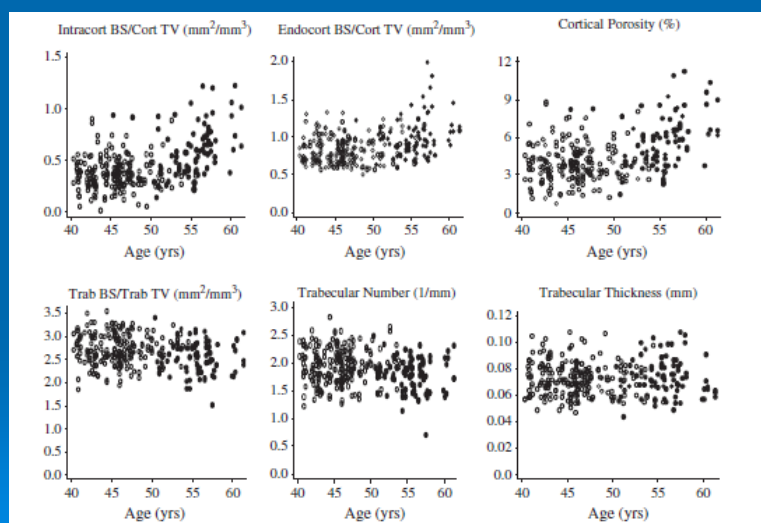
S. J. Gallacher · T. Dixon

	PTH	Bisphosphonates
Bone-turnover markers		
Resorption	Increase	Decrease
Formation	Increase	Decrease
Trabecular bone		
Structural integrity	Improve	Improve
Bone volume	Increase	Improve
Vertebral strength	Large increase	Small increase
Cortical bone		
Cortical thickness	Increase	No change
Cortical cross section	Increase	?
Cortical porosity	Increase	No change/decrease
Mineralization	Decrease	Increase

Calcif Tissue Int  
DOI 10.1007/s00223-010-9420-x

## Remodeling markers are associated with larger intracortical surface area but smaller trabecular surface area: A twin study

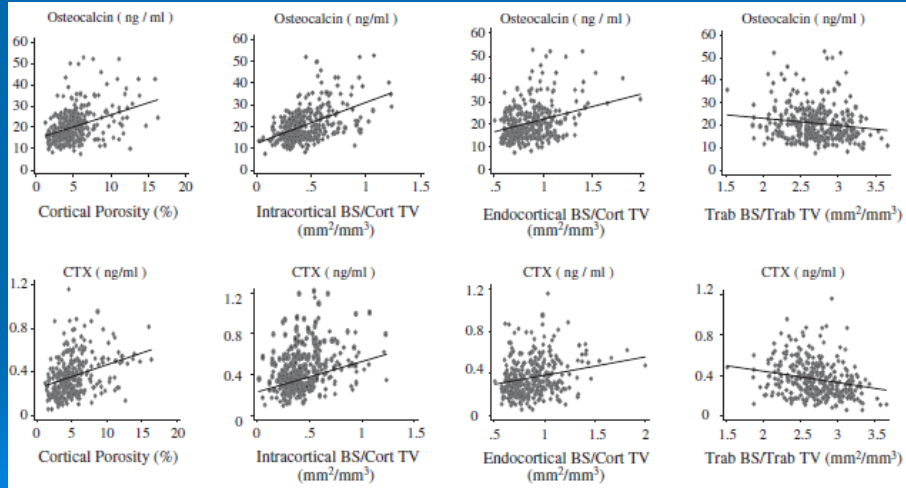
Åshild Bjørnerem <sup>a,\*</sup>, Ali Ghasem-Zadeh <sup>b</sup>, Minh Bui <sup>c</sup>, Xiaofang Wang <sup>b</sup>, Christian Rantau <sup>d</sup>, Tuan V. Nguyen <sup>e</sup>, John L. Hopper <sup>c</sup>, Roger Zebaze <sup>b</sup>, Ego Seeman <sup>b</sup>



Bone 49 (2011) 1125–1130

Remodeling markers are associated with larger intracortical surface area but smaller trabecular surface area: A twin study

Åshild Bjørnerem <sup>a,\*</sup>, Ali Ghasem-Zadeh <sup>b</sup>, Minh Bui <sup>c</sup>, Xiaofang Wang <sup>b</sup>, Christian Rantza <sup>d</sup>, Tuan V. Nguyen <sup>e</sup>, John L. Hopper <sup>c</sup>, Roger Zebaze <sup>b</sup>, Ego Seeman <sup>b</sup>



Bone 49 (2011) 1125–1130

Новостите в лечението

**Колко дълго да лекуваме  
остеопорозата ?  
Кога и за колко време да спрем  
?  
Как да редуваме или съчетаем  
препаратите ?**

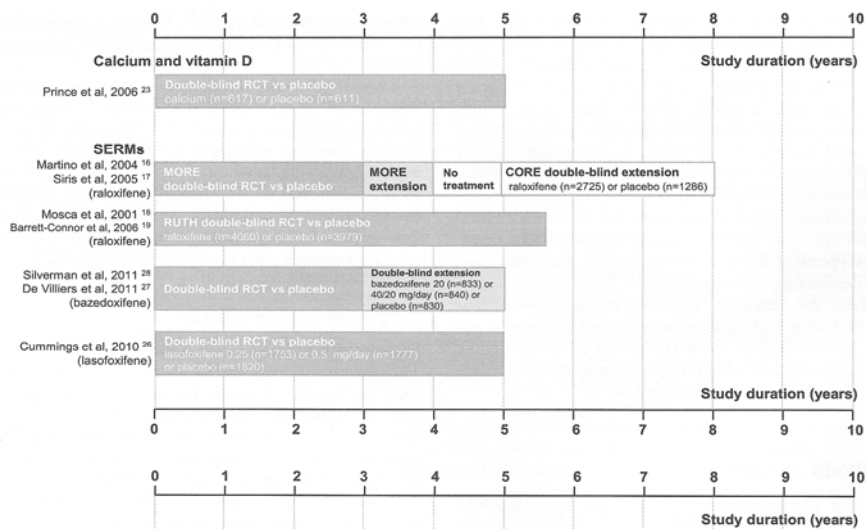
## **Принципът за лечение “докрай” в света на остеопорозата**

- Жена на 50 години с остеопороза и току-що влязла в менопауза:
- -5 (7, 10 ?) години хормонално-заместително лечение (пластири)
- -5 (8 ?) години SERM (Raloxifene)
- 10 години бифосфонат (Alendronate)
- 6-7 години anti-RANKL (Denosumab)
- 10 години стронциев ранелат

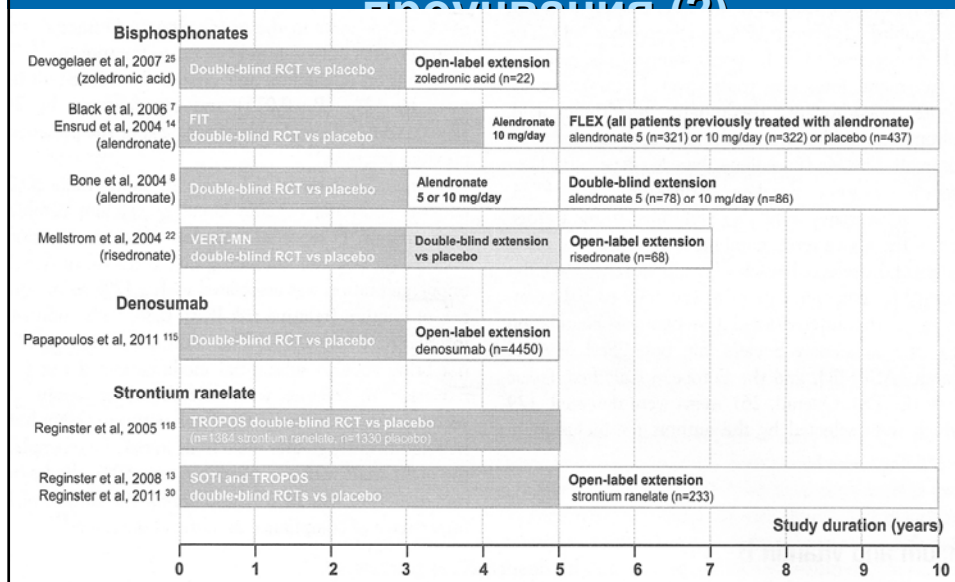
# Сметката (и то без РТН !)



# Продължителност на плацебо-контролираните



## Продължителност на плацебо-контролираните проучвания (2)



## Лечение със 120 % сигурност

- SERM 5 години
- Alendronate 5 години
- Risedronate 5 години
- Ibandronate 3 (5 ?) години
- Zoledronate 3 години
- Denosumab 3 години
- Strontium 5 години

В случай на нисък фрактурен риск след това начално лечение, то може да се спре

## В кои случаи няма да спираме лечението ?

- **Висок риск:**
- Предшестваща **фрактура** на прешлени или бедро
- **T-скор на бедрена шийка** в края на лечението < -2.5
- Много **висок риск от FRAX** – гликокортикоиди + наследственост +++

## За колко време спираме лечението ?



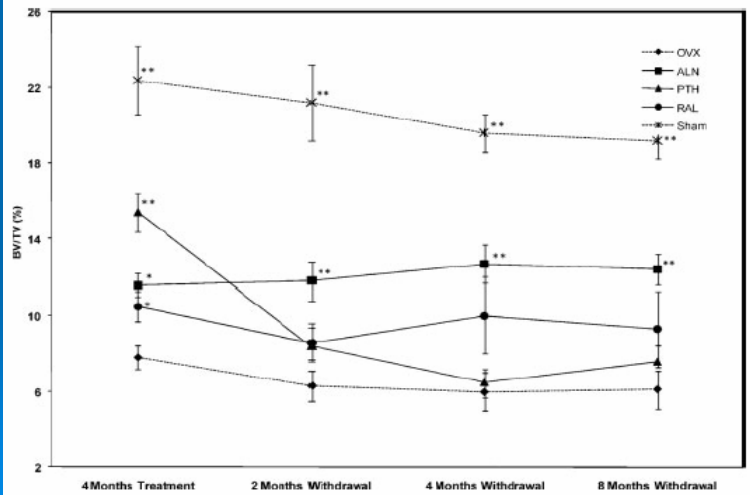
ИЛИ



ТИБИЯ  
μ-СТ

### Differential Maintenance of Cortical and Cancellous Bone Strength Following Discontinuation of Bone-Active Agents

Mohammad Shahnazari,<sup>1</sup> Wei Yao,<sup>1</sup> Bob Wang,<sup>1</sup> Brian Panganiban,<sup>2,3</sup> Robert O Ritchie,<sup>2,3</sup>

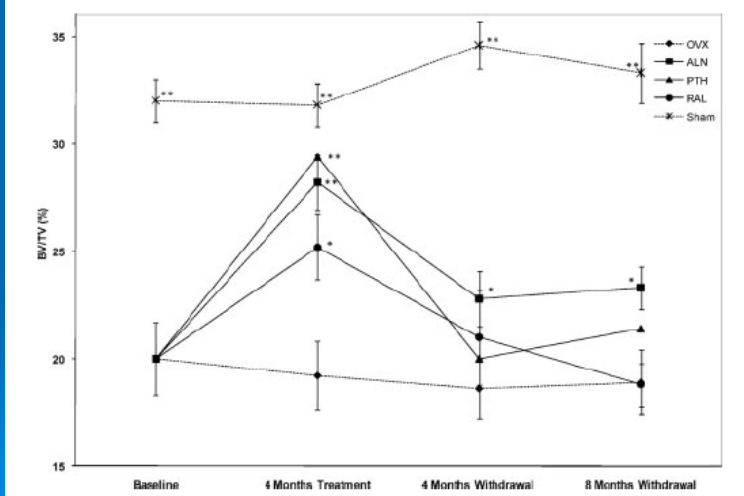


Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 26, No. 3, March 2011, pp 569-581

ПРЕШЛЕНИ  
μ-СТ

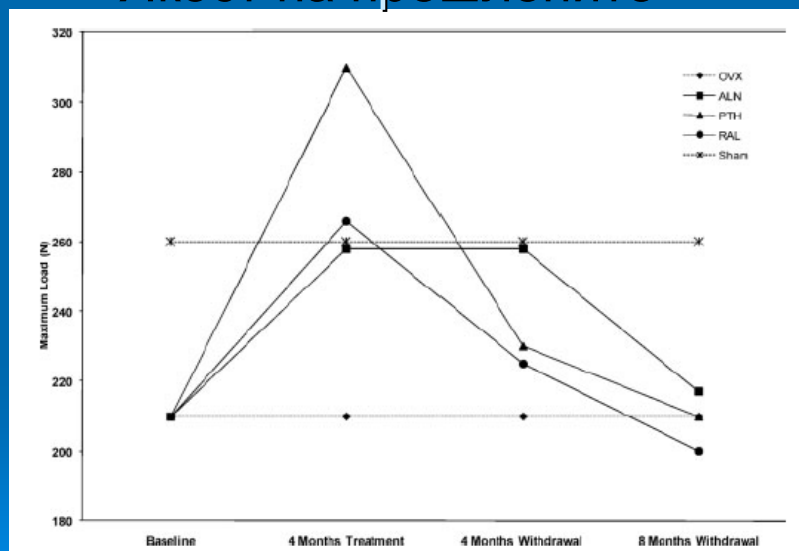
### Differential Maintenance of Cortical and Cancellous Bone Strength Following Discontinuation of Bone-Active Agents

Mohammad Shahnazari,<sup>1</sup> Wei Yao,<sup>1</sup> Bob Wang,<sup>1</sup> Brian Panganiban,<sup>2,3</sup> Robert O Ritchie,<sup>2,3</sup>



Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 26, No. 3, March 2011, pp 569-581

## Якост на прешлените



Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 26, No. 3, March 2011, pp 569-581

## За колко време спираме лечението ?

- До възстановяване на нивото на **бета-крослапс** на горна референтна граница за пременопаузални жени (0.500)
- До значим спад на **КМП** на прешлени или бедро – тоест с 0.3 - 0.4 SD от T-скара

## Спиране за фиксиран период

- SERM 1 - 3 години
- Alendronate до 5 години
- Risedronate до 3 години
- Zolendronate до 3 години
- Ibandronate до 3 години
- Denosumab не се спира !
- Strontium 1 год. ?

## Крайният резултат – с почивките

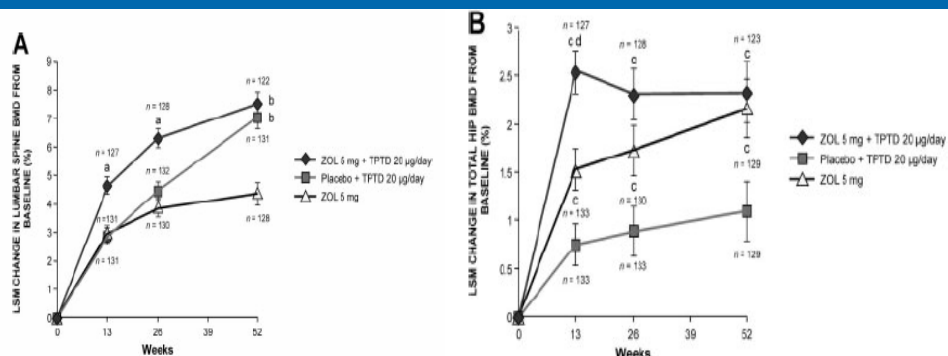


## Съчетано лечение

- С адитивен ефект:
- ХЗЛ + бифосфонат – заради КМП
- ХЗЛ + Bazedoxifene – заради млечна жлеза
- Без сигурен адитивен ефект
- Бифосфонат + РТН

### Effects of Intravenous Zoledronic Acid Plus Subcutaneous Teriparatide [rhPTH(1–34)] in Postmenopausal Osteoporosis

Felicia Cosman,<sup>1,2</sup> Erik Fink Eriksen,<sup>3</sup> Chris Recknor,<sup>4</sup> Paul D Miller,<sup>5</sup> Núria Guañabens



PTH > ZOL на гръбнака

PTH < ZOL на бедрото

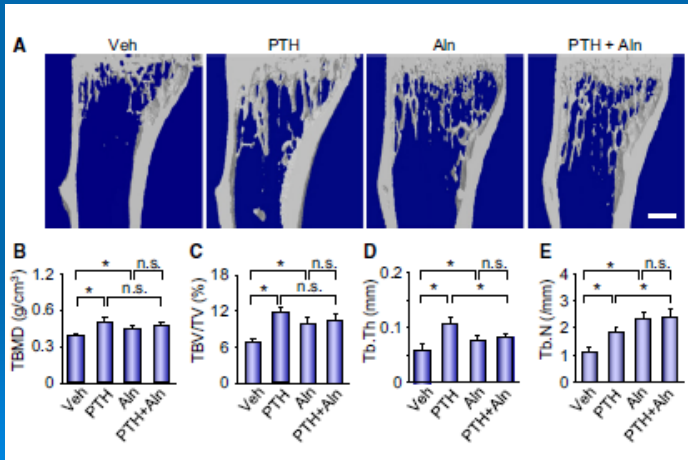
Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 26, No. 3, March 2011, pp 503–511

[Combination or sequential treatment using PTH and anti-resorption therapies].

- Alendronate + PTH – няма адитивен ефект
- Антирезорбтивните “подтискат” отговора към PTH
- PTH след бифосфонат – може, но с отложено начало на действието!
- Бифосфонат след PTH – препоръчва се!

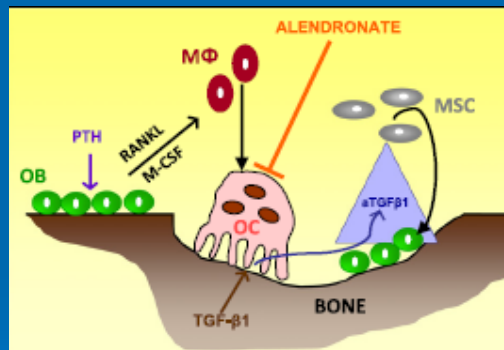
Inhibition of Sca-1-Positive Skeletal Stem Cell Recruitment by Alendronate Blunts the Anabolic Effects of Parathyroid Hormone on Bone Remodeling

Xiangwei Wu,<sup>1,2,3</sup> Ujuan Pang,<sup>1,2,3</sup> Weiqi Lei,<sup>1</sup> William Lu,<sup>4</sup> Jun Li,<sup>1,2,3</sup> Zhaoyang Li,<sup>4</sup> Frank J. Frassica,<sup>1</sup>



## Stem Cells and Osteoporosis Therapy

Steven L. Teitelbaum<sup>1,\*</sup>



Alendronate подтиска стимулираното от PTH костно формиране като блокира осъществяваното от остеокластите активиране на остеобластите посредством TGF- $\beta$ 1

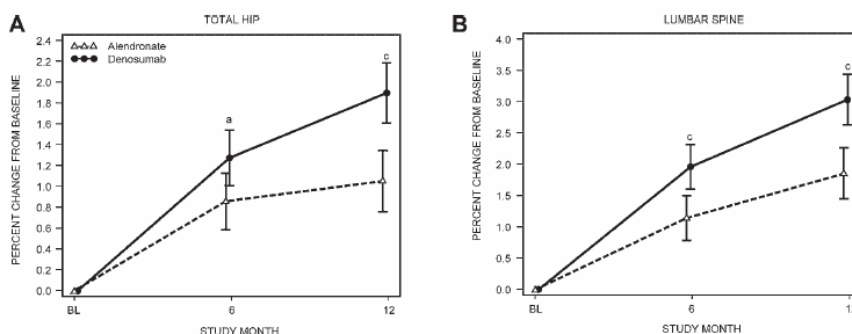
Cell Stem Cell 7, November 5, 2010

## Възможност за редуване

- Данни само за 2-ри медикамент след бифосфонат:
- PTH
- Strontium
- Denosumab
  
- Но не и за обратното !

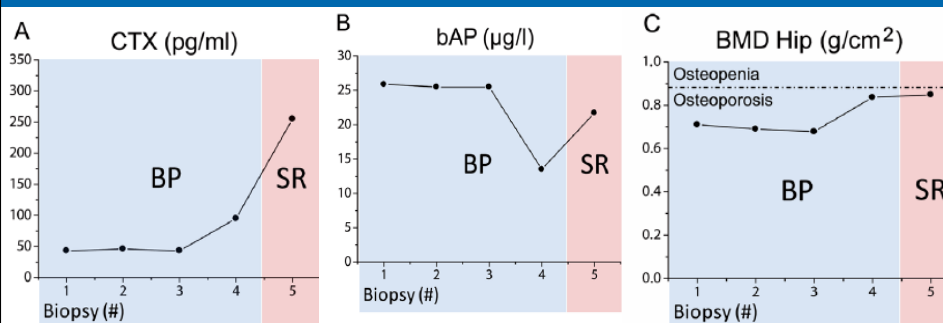
## Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women Transitioning From Alendronate Therapy

David L Kendler,<sup>1</sup> Christian Roux,<sup>2</sup> Claude Laurent Benhamou,<sup>3</sup> Jacques P Brown,<sup>4</sup> Michael Lillestol,<sup>5</sup> Suresh Siddhanti,<sup>6</sup> Hoi-Shen Man,<sup>6</sup> Javier San Martin,<sup>6</sup> and Henry G Bone<sup>7</sup>



Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 25, No. 1, January 2010, pp 72-81

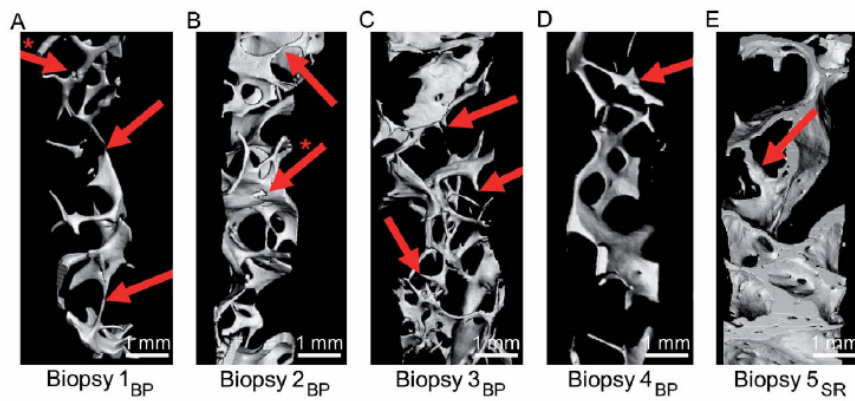
## Trabecular Reorganization in Consecutive Iliac Crest Biopsies when Switching from Bisphosphonate to Strontium Ranelate Treatment



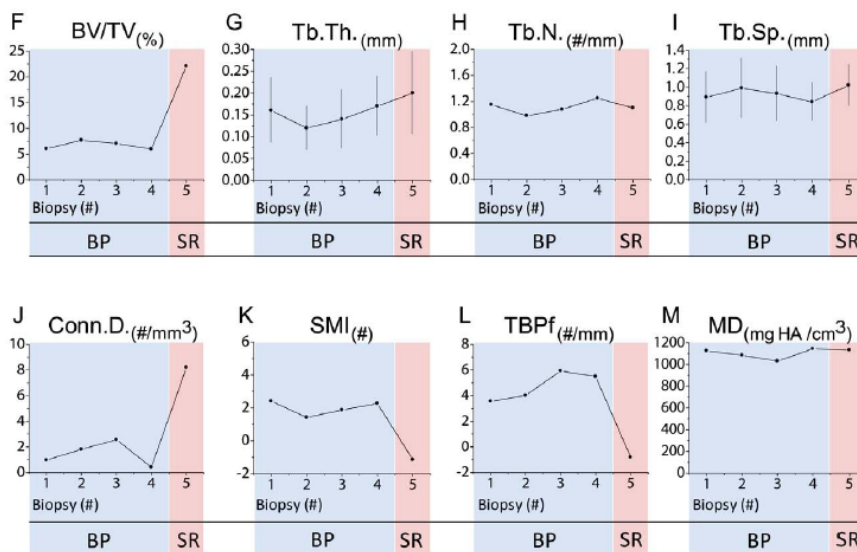
PLoS ONE | www.plosone.org

August 2011 | Volume 6 | Issue 8 | e23638

## Trabecular Reorganization in Consecutive Iliac Crest Biopsies when Switching from Bisphosphonate to Strontium Ranelate Treatment



## Trabecular Reorganization in Consecutive Iliac Crest Biopsies when Switching from Bisphosphonate to Strontium Ranelate Treatment



## В заключение

- Комбинирано антирезорбтивно лечение – не ! (освен ХЗЛ + базедоксифен)
- При последователно лечение първият препарат може да бъде бифосфонат или РТН
- При последователно лечение след бифосфонат вторият препарат може да бъде Denosumab или Strontium

## Неотговарящи на лечение

- 2 последователни фрактури по време на лечението
- Спад на костна плътност на прешлени > 4 % и на бедро > 3 %
- Спад на бета-крослапс < 25 % спрямо изходния + 1 от двата критерия за костна плътност или нова фрактура

## Поведение при липса на отговор

- Слаб антирезорбтивен ▶ Силен антирезорбтивен
- Перорален антирезорбтивен ▶ парентерален антирезорбтивен
- Антирезорбтивен ▶ кост-формиращ

**Благодаря за вниманието !**

