

A csontegészség aktualitásai: az 'International Menopause Society White Paper 2021'.

T. J. de Villiers^a and S. R. Goldstein^b

^aPast President of the International Menopause Society and Consultant, Department of Gynecology, Stellenbosch University and Mediclinic Panorama, Cape Town, South Africa;

^bPresident of the International Menopause Society and Professor of Obstetrics and Gynecology, New York University, Grossman School of Medicine, New York, USA

Kapcsolat

T. J. de Villiers, Stellenbosch University, Room 118, Mediclinic Panorama, Parow 7500, South Africa; Tobie@iafrica.com

Kulcsszavak: Osteoporosis; sarcopenia; fragility fractures; fracture risk; intervention thresholds; osteosarcopenia

Magyarra fordította: Jakab Attila dr., Ph.D., Med. Habil., a Magyar Menopausa Társaság elnöke

Összefoglaló

Az oszteoporózis és a társult csonttörések a világszerte növekedő egészségügyi kihívást jelentenek. A fő klinikai aspektusok az oszteoporózis és a társult csonttörések definíciói, a törésmegelőzés, a töréskockázat felmérése, a beavatkozáshoz szükséges küszöbértékek és az előzőeken alapuló leghatékonyabb orvosi eljárások. Ezen elvek helyes megértése és alkalmazása elengedhetetlen az idősödő társadalmakra jellemző emelkedő törési gyakoriság megállításához. Részletes megbeszélésre kerül az izomerő és funkció szerepe, a szarkopéniának és az oszteoszarkopénia újabban felmerülő elméletének szerepe a csontegészség megtartásában.

Bevezetés

A Nemzetközi Menopauza Társaság (International Society of Menopause, IMS) elnökségének döntése értelmében 2021-ben a Menopauza Világnap (World Menopause Day, WMD) középpontjába a csontegészséget helyezi. Az oszteoporózis és a társult csonttörések a leggyakoribb metabolikus csontbetegségek, melyek globális egészségügyi problémát jelentenek, mely mintegy 8.9 millió törést jelent évente [1]. A csípő és más nagyobb oszteoporotikus törések előfordulása világszerte változó mértékű [2]. Az oszteoporózishoz társuló törések nemcsak a morbiditást fokozzák, hanem emelik a halálozást is [3]. A *Climacteric* különkiadása, mely később jelenik meg ebben az évben, mélységében foglalkozik a csontegészség különböző aspektusaival. Jelen közlemény első része az oszteoporózist fő klinikai aspektusait övező, homályos megközelítések, bizonytalanságok eloszlatásával foglalkozik, mint a definíció, töréskockázat becslés, kockázati besorolás, beavatkozást igénylő küszöbértékek, valamint mindezek klinikai gyakorlatba történő integrálásával. A második rész az izomerő és funkció újabban felismert és a csont egészség megtartásában egyre nagyobb jelentőségűnek tulajdonított szerepét tárgyalja.

Az oszteoporózis definíciója

Az 1990-es évek elején, az oszteoporózis a csontváz szisztémás megbetegedéseként volt definiálva, mely alacsony csonttömeeggel és a mikroarhitektúra megbomlásával jellemezhető, ami a fokozott csonttörékenységet és törésekre való hajlamot eredményez [4]. Ez a definíció volt az alapja a törések és a csontsűrűség (Bone Mineral Density, BMD) közötti kapcsolat meghatározó koncepciójának.

Törékenységből származó törések (fragilis törések)

A fragilis törések olyan mechanikus erőktől származnak, melyek általában nem okoznának törést [5]. A World Health Organization (WHO) tovább pontosította ezt az erőbehatást az állomagasságból, vagy alacsonyabbról való leesésnek megfelelőre.

A gerincoszlopon, csípőn, alkaron vagy a medencén bekövetkezett törések általánosan elfogadott diagnosztikus indikátorai az oszteoporózisnak és a kezelésnek, bár az ezzel kapcsolatos bizonyítékok hiányoznak.

A következő oszteoporotikus törés kockázata legmagasabb közvetlenül az index törés után, majd idővel csökken [6]. A kockázat különösen magas az index törést követő két évben [7]. Szintén emelkedett az újabb törés kockázata többszörös törés esetén.

Tünetmentes morfológikus csigolyatörések esetén, a törés mértéke (enyhe, mérsékelt vagy súlyos) minden bizonnyal összefügg a következő törés kockázatával [8]. Ennek mértéke az ún. csigolyatörés értékelő módszerrel (vertebral fracture assessment, VFA) határozható meg, mely a modern csontdenzitometriás készülékekben (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) megtalálható funkció, vagy konvencionális rtg. felvétellel. Bár az International Society of Clinical Densitometry számos indikációt sorol fel a VFA-ra [9] (I. táblázat), vitatható a VFA hozzáadott értéke bármely DXA vizsgálat értékeléséhez.

1. táblázat. A csigolya törés értékelő módszer (vertebral fracture assessment, VFA) indikációi (International Society of Clinical Densitometry, 2019 [9]).

Laterális gerinc ábrázolás standard radiográfiával vagy denzitometriás VFA javasolt:

Ha a T -score < -1.0 standard deviatio és egy vagy több az alábbika közül jelen van.

- Női életkor ≥ 70 év vagy férfi életkor ≥ 80 év
 - Korábbi testmagasság > 4 cm (>1.5 inch)
 - A beteg előzményi, de nem dokumentált csigolyatörésről számol be
 - Glükokortikoid terápia ≥ 5 mg of prednizon or vagy equivalentis szer naponta, ≥ 3 hónap
-

A töréselőzmény alapján, az American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AAACE/ACE) klinikai irányelve magas kockázatba sorolja azokat, akiknek törése volt a megelőző 12 hónapban, akiknek engedélyezett oszteoporózis terápia alatt következett be törése, többszörös törés esetén azokat, akik a csontrendszeret érintő terápiát kapnak (pl. glükokortikoidok) [10]. Az US Endocrine Society ezentúl a súlyos csonttörést is szerepelteti ezen a listán.

Csontsűrűség (bone mineral density, BMD)

A BMD becslése az 1980-as évek végén vált lehetségessé, mikor megjelentek az első DXA scannerek. A WHO munkacsoportja 1994-ben úgy definiálta az oszteoporózist, hogy az adott BMD a fiatal, egészséges nők átlagának BMD-je alá esik, minimum 2,5 standard deviációnak megfelelő mértékben. A *T-score* ezen beállítása a ≤ -2.5 SD közöbértékre epidemiológiai klasszifikáció eredménye. Mégis, ezt követően az egyes új készítmények törésellenes hatékonyságot vizsgáló randomizált kontrollált tanulmányok ezt használták beválogatási kritériumnak. Mivel a hatékonyság bizonyított lett az ilyen beválogatással, ez lett a gyógyszeres kezelés indikációjának küszöbértéke is és ez szerepel a legtöbb klinikai irányelvben is. Az AACE/ACE klinikai irányelv a nagyon alacsony T-score-t (< -3.0) tekinti a nagyon magas töréskockázat indikátorának.

A töréskockázat időbeli előrejelzése

Mikor a legtöbb irányelv magának vallja, hogy a terápia megkezdésének javallata a fragilis törés bekövetkezte vagy a *T-score* ≤ -2.5 SD, ezzel kizárja az osteopéniás betegeket ($T\text{-score} < -1.0 > -2.5$ SD). A törések többsége azonban az oszteopéniás csoportból kerül ki jelezve azt, hogy a *T-score* egyedüli használata számukra magas specificitással de alacsony szenzitivitással bír. Ezen betegek kezelési igénye jobban definiálható a törés bekövetkeztének időbeli valószínűségével. Ez megoldható a DXA-alapú femur-nyak BMD értéknek az ismert kockázati tényezőkkel való kombinálásával, mint az alacsony testtömeg index (body mass index, BMI), a családi előzményben csípőcsont törés, a rheumatoid arthritis megléte, az 1-es típusú diabetes, a korai menopauza, a dohányzás, az alkohol abúzus és a mozgásszegény életmód. Számos modell született a fentiek integrálásával a töréskockázat időbeli előrejelzésére, mint a FRAX[®] [13] és a Garvan (www.garvan.org.au). Jelen közleményben a FRAX modellt tárgyaljuk.

A FRAX modell alapja nagy kohorsz anyagon dokumentált törések képezik, mely beteganyagban számos randomizált kontrollált tanulmány placebo szárnyába került betegek is szerepelnek. A FRAX modell egy internet-alapú eszköz (www.shef.ac.uk/FRAX), mely a csípő- vagy a nagyobb oszteoporotikus törés (MOF, gerinc, csípő, alkar vagy humerus) 10 éven belül való bekövetkezésének valószínűségét kalkulálja [14]. A FRAX külső validációja független kohorszokon szintén megtörtént [14], valamint különböző országok törési és halálozási epidemiológiai mutatóihoz való kalibrációját is elvégezték [15]. Bár a FRAX DXA hiányában is használható, ezen közlemény céljainak megfelelően csak olyan referenciák kerültek felhasználásra, ahol a FRAX előrejelzés a femur BMD centrális DXA készülékkel való mérésén alapult. A DXA-hoz adott software-ek szintén lehetőséget nyújtanak a trabekuláris csont score

(trabecular bone score, TBS) kalkulációjára, mely a csont erősségét tükrözi [16]. Hacsak lehetséges, ajánlott a FRAX becslés pontosítása a TBS alkalmazásával. Az is felismerésre került, hogy a FRAX-nak is vannak hiányosságai, mivel nem tartalmazza az egyidejű gerinc BMD-t, az elesési kockázatot, a 2-es típusú diabéteszt és a glükokortikoid kezelés mennyiségi jellemzőit. Ezek kompenzációjára néhány aritmetrikus beállításra látott napvilágot néhány javaslat [17, 18].

Kezelési küszöbérték

Fontos szem előtt tartani, hogy a FRAX a jövőbeli törési kockázatot jelzi és mint ilyen, nem mondja meg, hogy mikor kell kezelni. A FRAX-on alapuló kezelési küszöbértéket ideálisan országonként kellene meghatározni, hogy az tükrözze a helyi epidemiológiai sajátosságokat és a kezelésre fordítható költségekkel is arányban legyen.

A FRAX-on alapuló kezelési küszöbérték lehet egy rögzített érték, korhoz igazított értékskála vagy az előző kettőnek a hybrid modellje.

A rögzített értékre a legnépszerűbb példa az USA kezelési küszöbértéke, mely a 10 éves 20%-ot meghaladó MOF vagy a 3%-ot meghaladó FRAX-al kalkulált csípőtörési kockázatot jelenti. Ez a 2005-os gazdasági faktorokon alapul, de a mai napig ajánlott [19]. Ezeket a rögzített értékeket számos ország átvette anélkül, hogy figyelembe vette volna a helyi egészségügyi költségvetés sajátosságait. Az AACE/ACE klinikai irányelvében szereplő meghatározás szerint a MOF és a csípőtörés magas kockázatával kell számolni 10 éves távlatban, ha a FRAX meghaladja a 30%, illetve a 4,5%-ot. A kora igazított kezelési küszöb azt a kockázatot jelenti, mely egyenlő a hasonló korú és átlagos BMI-vel bíró olyan nők FRAX kockázatával, akik törést szenvedtek el. Az Egyesült Királyság nemzeti osteoporózis irányel munkacsoportja (National Osteoporosis Guideline Group) olyan korfüggő kezelési küszöbértékeket dolgozott ki, melyek a generikus alendronát használatával költséghatékonyak bizonyultak [20]. A költségek és az adott populációra vonatkozó törési alapkockázat függvényében ezek az értékek ország-specifikusak és egyenként kell meghatározni őket.

A hibrid modellek kiegyenlítik a lehetséges kezelési egyenlőtlenségeket, a fiatalabbak valószínű túlkezelésével és a törésmentes előzményű idősök alulkezelésével. Az Egyesült Királyságban az életkor függő kezelési küszöb használatos 70 éves korig, afelett rögzített küszöbértéket alkalmaznak [21].

Az International Menopause Foundation és a European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis azt tanácsolja, hogy a magas törési kockázat meghatározásának az alapja az ország-specifikus kezelési küszöb feletti töréskockázat, a nagyon magas kockázat pedig a FRAX-al meghatározott felső küszöbérték feletti törésvalószínűség legyen [22].

Kockázat besorolás

Az egyénre szabott terápia érdekében az újabb ajánlások tovább bontják a kockázati besorolást alacsony, magas és nagyon magas törési kockázatra [9,10,22]. Sokáig a reszorpciót gátló készítmények, mint pl. a biszfoszfonátok, számítottak az első vonalbeli kezelésnek. A közelmúltban megjelent tanulmányok nagyon magas törési kockázat esetén azonban az anabolikus gyógyszereknek jobb hatékonyságot tulajdonítanak (l. részletesen később). Az anabolikus gyógyszerek jóval magasabb ára miatt a nagyon magas törési kockázatot képviselő betegek azonosítása elsődleges jelentőségűvé vált [23]. Azonban ahogy az a korábban írottakból egyértelműen következik, egyelőre nincs általánosan elfogadott definíciója a nagyon magas törési kockázatnak.

A 2. táblázat a fentebb megbeszélteket összegezi mintegy klinikai útmutatásként, de ennek országoként individualizálása javasolt. Hangsúlyozni kell, hogy a 2. táblázatban szereplő rögzített beavatkozási küszöb meghatározások az USA ajánlásokon alapulnak. Minden országnak törekedni kell az ország-specifikus értékek kidolgozására.

A törésmegelőzés stratégiái

A csontegészség megtartásának kulcsa a törésmegelőzés, a törésmegelőzési stratégiák bírnak elsőbbséggel. Ezek alább kerülnek tárgyalásra. A különböző beavatkozásokkal kapcsolatos további információk a hivatkozásokban találhatóak és szintén az ország specifikus szolgáltatások ismeretében alkalmazhatóak. Specifikus részletek a *Climacteric* következő tematikus Bone Health c. számában olvashatóak.

Életmódbeli változtatások

A csontbarát életmódra való oktatás nemcsak az igazolt töréskockázattal bíró, hanem minden menopauzában lévő nő számára indokolt. Ez érinti a kalcium és D-vitamin háztartás optimalizálását, a megfelelő mozgást/gyakorlatokat, a dohányzás és a túlzott mértékű alkohol fogyasztás elhagyását, valamint a csontra toxikus gyógyszerek szedésének kerülését. Figyelemmel kell lenni az egyensúlyt fejlesztő aktivitásokra, az elesési kockázatot növelő gyógyszerek áttekintésére (pl. szedatívumok és feszültségoldók), valamint a helyben elérhető programokra (pl. a törésekkel kapcsolatos szolgáltatások).

Reszorpciót gátló kezelés

Az antireszorptív kezelést az iránymutatások széles köre monoterápiaként javasolja, bármilyen igazolt töréskockázat esetén.

Table 2. Útmutató a töréskockázati csoportokba való besoroláshoz

Alacsony töréskockázat (minden feltételnek jelen kell lennie)

- Nincs fragilitási törés
- DXA-alapú T -score < -1 és > -2.5 standard deviáció
- FRAX 10-éves törés-valószínűség (trabekuláris csont score-hoz igazítva):
 - bármilyen nagyobb oszteoporotikus törés: $< 20\%$
 - csípőtörés: $< 3\%$
 - vagy nem éri el az ország specifikus kezelési küszöbértéket

Magas töréskockázat (bármelyik az alábbiak közül)

- Fragilitási törés jelen van
- DXA-alapú T -score ≤ -2.5 standard deviáció
- FRAX 10-éves törés-valószínűség (trabekuláris csont score-hoz igazítva):
 - bármilyen nagyobb oszteoporotikus törés: $> 20\%$
 - csípőtörés: $> 3\%$
 - vagy meghaladja az ország-specifikus kezelési küszöbértéket

Nagyon magas töréskockázat (bármelyik az alábbiak közül)

- friss törés
- többszörös törés
- súlyos törés
- kezelés alatt bekövetkező törés
- Csont-toxikus gyógyszerhasználat mellett bekövetkező törés, mint pl. kortikoszteroidok
- T -score ≤ -3.0 standard deviáció
- FRAX 10-éves törés valószínűség (trabekuláris csont score-hoz igazítva):
 - bármilyen nagyobb oszteoporotikus törés: $> 30\%$
 - csípőtörés: $> 4.5\%$
 - vagy meghaladja az ország-specifikus magas kockázat felső határát
 - más körülmények, mint pl. kiemelten magas elesési kockázat

Biszfoszfonátok

A leggyakrabban felírt antireszorptív kezelés továbbra is biszfoszfonátok.

Az elérhető biszfoszfonátok a per os aledronát, rizendronát, ibandronát, valamint az i.v. ibandronát és a zolendronát. A biszfoszfonátok összesített haszon/kockázat aránya továbbra is kedvező, az állkapocs és az atípusos femurtörésekkel kapcsolatos aggodalmak ellenére is [24]. A folytatás újraértékelése per os alendronát esetén 5 év kezelés után, i.v. terápia esetén pedig 3 év után javasolt, a kezelés hatékonyságának és megmaradt töréskockázat függvényében.

Menopauzális hormon terápia

Az IMS ajánlása szerint töréskockázattal bíró nők esetén a menopauzális hormon terápia mérlegelése javasolt 60 éves kor alatt vagy a menopauza után 10 éven belül [25]. Ezen ajánlásnak az alapja a Women's Health Initiative tanulmányban tapasztalt töréskockázat csökkenése és a fiatalabb menopauzális nők előnyös haszon/kockázat elemzése [26]. Az amerikai Endocrine Society alapvetően egyetért ezzel, különböző tényezők figyelembevételével: alacsony mélyvénás trombózis kockázat, akiknél a biszfoszfonátok és a denosumab nem jön szóba, valamint menopauzális vazomotoros tünetek esetén [11]. Ha az MHT kezelés bevezetésre kerül, a kezelési időtartamnak nincs felső határa mindaddig, amíg a javallat fennáll.

Szelektív ösztrogén receptor modulátorok

A szelektív ösztrogén receptor modulátorok, mint a raloxifen és a bazedoxifen, emlőrák és csigolyatörés kockázat társulása esetén javasoltak [27].

Denosumab

A denosumab a biszfoszfonátok alternatívája. A denosumab egy RANKL ellenes humán monoklonális antitest, mely blokkolja a RANKL és prekursorainak osteoclasthoz való csatlakozását, ezáltal gátolva a csontreszorpciót és megőrizve a csonttömeget [28]. A biszfoszfonátok növelik a BMD-t, de ez a kezelés első 3 évére korlátozott. A denosumab azonban 3 év után is emeli a BMD-t, tíz éves követés során a töréskockázat elleni védőhatás megmaradt az évek során [29]. A biszfoszfonátokkal ellentétben, a denosumab nem választódik ki a veséken át, ezért a csökkent vesefunkció nem jelent korlátot az alkalmazásánál. A denosumab kezelés megszakítása ún. "rebound" BMD veszteséssel jár és a vertebrális törések előfordulásának emelkedésével, hacsak nem váltja fel egy alternatív antireszorptív kezelés [30]. Ezt legjobban a monoklonális antitestek vérszintje tükrözi, melyek 6 hónapon belül gyorsan csökkennek, míg a biszfoszfonátok sokkal hosszabban maradnak metabolikusan aktívak. A denosumab 60 mg-os injekció formájában 6 havonta adható.

Csont anabolikus kezelések

Az anabolikus terápiát (az új csont formációjának stimulációja) korábban másodvonalbeli kezelésnek tekintették, elsősorban az antireszorptív kezelés eredménytelensége esetén. Ezt természetesen befolyásolta a teriparatid kezelés magas ára, valamint az oszteoszarkómától baló félelem, mely utóbbi alapját patkánykísérletek adták, de 24 hónapos humán kezelés során sem igazolódott [31]. Két újabb tanulmány még agresszívabb megközelítést alkalmazott az első-

vonalbéli anabolikus kezelés során. A VERterbral Fracture Treatment Comparisons in Osteoporotic Women (VERO) tanulmányban súlyos oszteoporózisban szenvedő betegek anabolikus teriparatidot (parathyreoid hormon analóg) vagy rizendronátot kaptak [32]. 24 hónapos kezelés után a teriparatiddal kezelt betegek vertebrális törés-kockázata jelentősen csökkent, míg a csökkenő tendencia nem volt szignifikáns a nem vertebrális töréseknél. Az Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women at High Risk (ARCH) tanulmányban súlyos oszteoporózissal diagnosztizált posztmenopauzális nők 12 hónapig kaptak romosumab (egy új sclerostin gátló humanizált monoklonális antitest) kezelést, melyet 12 hónap alendronát kezelés követett. Ezt a sémát a 24 hónapos alendronát kezeléssel hasonlították össze. A romosumabbal kezelték vertebrális, csípő, non-vertebrális és klinikai törés-kockázata szignifikánsan csökkent [33]. Egy másik anabolikus szer, az abaloparatid (parathyreoid hormon analóg) még nem került összehasonlító vizsgálatra antireszorptív készítménnyel. Az International Osteoporosis Foundation/European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (IOF/ESCEO) [22] és az US Endocrine Society [11] ajánlásai konszenzusban vannak, miszerint súlyos posztmenopauzális csonttritkulásban az anabolikus kezelést követően a csontreszorpciót gátló kezelés megfontolandó. Ez 12 hónapos romosumab, illetve 24 hónapos teriparatid vagy abaloparatid kezelés követő antireszorptív kezelés jelent.

Összefoglalás

Az oszteoporózissal kapcsolatos törések csökkentésének hatékony megközelítése az oszteoporózis definíciójának, a töréskockázat előrejelzésének, a kockázatbesorolás, kezelési küszöbök és a leghatékonyabb kezelések alapos ismeretét igényli (3. táblázat). Minden ország (nemzeti társaság) számára javasolt a helyi sajátosságokon alapuló saját kezelési küszöbök kidolgozása ahelyett, hogy vakon elfogadják a más országok által javasolt rögzített értékeket.

3. Táblázat. A töréskockázaton alapuló javasolt kezelési útmutató összegzése.

Alacsony töréskockázat

A kalcium és D-vitamin háztartás optimalizálása
Csont-barát életmód

Magas töréskockázat

A kalcium és D-vitamin háztartás optimalizálása
Csont-barát életmód
Elesés megelőzés
Megfelelő antireszorptív kezelés elkezdése

Nagyon magas töréskockázat

A kalcium és D-vitamin háztartás optimalizálása
Csont-barát életmód
Elesés megelőzés
Megfelelő anabolikus kezelés mérlegelése 12-18 hónapig, melyet antireszorptív kezelés követ

Mia az izom szerepe a csont-egészségben?

Mint az korábban tárgyaltuk, az oszteoporózis és az oszteopénia jól definiált állapotok ismert törési kockázattal. Egy friss Pubmed keresés az „osteoporosis” kulcsszóra 1894-től 2020 májusáig 93335 találatot adott. Az elnevezés Jean Lobstein, francia patológustól származik 1920-ból, a osteitis (a csont gyulladása) mintájára. A görög *osteon* (csont) szóhoz a *poros*-t (kis lyukak) adva született meg az elnevezés. Tehát az oszteoporózis jelentése a Lobstein által a betegeken megfigyelt „lyukacsos csont” [34].

A szarkopénia a vázizomzat tömegének és funkciójának csökkenésével jellemezhető [35].

A görög eredetű *sarx* (hús) és *penia* (vesztés) szavakból álló elnevezés Rosenberg nevéhez fűződik (1989) [36]. A Pubmed-ben a 'sarcopenia' kulcsszóra végzett hasonló keresés szerint az első közlést 1993-ban történt, majd 2020 májusáig 12,068.

A szarkopénia a vázizomzat és az izomerő progresszív és generalizált vesztését jelenti, amely fizikai alkalmatlansághoz, csökkent életminőséghez, akár halálhoz is vezethet [37]. Az izom felelős testünk proteinjának 60%-áért. Az izomtömeg a korrallal csökken, bár fiatalabb korban is előfordul alultápláltság, cachexia vagy krónikus gyulladással járó betegség következményeként [38]. Az osteoporózissal ellentétben – ahol a definíció elfogadottan a DXA mérésen alapszik -, a szarkopéniával kapcsolatban nincs egységesen elfogadott definíció, diagnosztikus kritérium vagy kezelési útmutató. 2016 óta a betegségek ICD-10-CM kódrendszerében a szarkopénia külön

betegség entitásként szerepel. Ezen entitás megértéséhez hasznos lehet a különböző konszenzus csoportok megállapításait elolvasni:

- Eredetileg az European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Special Interest Groups definiálta szarkopeniát, mint alacsony vázizomtömeg és izomerő társulását, melynek megítélésére a gyaloglási sebességet javasolta [40].
- Az International Working Group on Sarcopenia egyetértett, de kiegészítette a fentieket azzal, hogy a szarkopénia izomtömeg csökkenéssel járhat önmagában vagy magas testzsír tömeggel együtt [41].
- Az European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) elkülönítette az izomerőt és az izom teljesítményét (4. táblázat). Pre-szarkopénia elnevezéssel illette, ha az alacsony izomtömeg nincs hatással az izom erejére és teljesítményére. Szarkopéniának nevezi, ha az alacsony izomtömeg csökkent izomerővel vagy alacsony fizikai izom-teljesítménnyel jár együtt. Súlyos szarkopénia esetén mindhárom kritérium jelen van [42].

4. Táblázat. A szarkopénia definíciója és diagnózisa (European Working Group on Sarcopenia in Older People [42]).

<i>Klasszifikáció</i>	<i>Izomtömeg</i>	<i>Izomerő</i>	<i>Izom-teljesítmény</i>
Pre-szarkopénia	Alacsony	Normál határon belül	Normál határon belül
Szarkopénia	Alacsony	Valamelyik a kettő közül csökkent	
Súlyos szarkopénia	Alacsony	Alacsony	Alacsony

Érdemes megemlíteni, hogy a 'esendőség' ('frailty', egy entitás, melynek tárgyalása meghaladja a review célját) jelentős átfedést mutat a szarkopéniával, de a fizikai korlátokon túl sokszervi deficittel jellemezhető, mint pl. pszichológiai, kognitív vagy szociális funkciók [43]. 2019-ben az EWGSOP revideálta a konszenzusát [44], melyben most az az ajánlás szerepel, hogy az izomerő a szarkopénia elsődleges paramétere és az izomfunkció legmegbízhatóbb paramétere. Így a szarkopénia működőképes definíciójának az tűnik, hogy valószínűleg szarkopéniáról van szó, ha a csökkent izomerő jelen van, mely alacsony minőséggel és mennyiséggel is alátámasztható. Ha az alacsony fizikai teljesítmény az első két kritérium mellett van jelen, a szarkopénia súlyosnak tekinthető.

Klinikai módszerek a szarkopénia megítélésére

Az izomerő, az izomtömeg vagy az izom fizikai teljesítményére mérésére nincs általánosan elfogadott módszer. A lehetőségek részletes tárgyalása túlmutat a dolgozat céljain, de néhány hatékony módszert megemlítünk:

- Markolási erőmérés, mely egyszerű és olcsó módszer. Ha alacsony, akkor erőteljesen jelzi az alkar izomerejét. Kézbevehető dynamométerrel végezzük, ami nemhez és BMI-hez van beállítva. Nők esetén, BMI ≤ 23 , 23.1–26, 26.1–29 or > 29 kg/m² tartományokban, a határértékek, ami alatt a markolási erő alacsonyak tekinthető ≤ 17 , ≤ 17.3 , ≤ 18 and ≤ 21 kg [44].
- A járási sebesség valószínűleg a fizikai teljesítőképesség legegyszerűbb mérése általában 4-6 m megtételét méri. A 0.8 m/s alatti járási sebességet tekintik kórosnak [44].
- Az izomtömeg klinikai mérése nem könnyű. Bár az MRI és a CT tekinthető a 'gold standard' eljárásnak, klinikailag ezek nem könnyen alkalmazhatók. A DXA-hoz adott software valamivel jobban elterjedt. A bioelektromos impedancia elemzés megfizethetőbb és hordozható, de több tanulmány szükséges, különös tekintettel az életkor, etnikai, hidrációs állapot vizsgálatára [44]. Az izomtömeg nem korrelál a testmérettel. Nincs egyetértés abban, hogy az antropometriai mérések használhatók lennének az izomtömeg mérésnek a kiváltására. A lábikra körfogat összefüggést mutatott a teljesítménnyel és a túléléssel idősebb betegeknél (cut-off < 31 cm) [44]. Ezért az EWGSOP úgy találja, hogy idős emberenél a lábikra mérés hasznos támogatást adhat akkor, mikor más metodikák nem elérhetők [44].

Oszteoszarkopénia

Oszteoszarkopéniáról akkor beszélünk, ha az oszteoporózis vagy az oszteopénia szarkopéniával társul [45]. Az az új szindróma nagyobb korlátozottságot, törés- és elesési kockázatot jelent idősebb emberknél, mint bármelyik entitás önmagában (a csont komponens és a szarkopénia komponens) [46]. Egyre több bizonyíték támasztja alá az izom és a csont közötti párbeszédet [47]. A Pubmeden végzett keresés szerint az 'osteosarcopénia' kulcsszóként 2014-ben jelenik meg először, majd 2021 májusáig még mindössze 126 közleményben.

Az oszteoporózis/oszteopénia szarkopéniával való kombinációjának a jelentősége jól dokumentált egy 253 beteget felölelő keresztmetszeti tanulmányban [48]. A vizsgálati anyagban 77% volt nő (átlagéletkor 78 év), akiknél 'elesési és törési' kockázat felmérés történt. A T-score mérése DXA-val történt. Ezen túl a szarkopénia komponenseinek mérése is megtörtént. A megelőző évben bekövetkezett elesések felmérése saját beszámolók alapján történt; 42%-ban egyszer, és 54%-ban többször történt elesés. Oszteoszarkopénia esetén az elesések aránya hozzávetőleg háromszoros, a törések aránya négyszeresnek bizonyult azokkal szemben, akiknél oszteoporózis vagy oszteopénia önmagában volt jelen. Másik fontos szempont volt, hogy az oszteoporózis, a

törés és kedvezőtlen klinikai kimenetel közötti kapcsolatok ellenére nem volt különbség a törési arányban az oszteopéniás és az oszteoporózisos betegek között. Más tanulmányok ellentmondást találtak a törések és a BMD között, az idősebb oszteopéniás egyéneknél hasonló vagy még nagyobb törési gyakoriságot regisztráltak, mint az oszteoporózisos betegeknél [49]. Úgy tűnik, hogy az oszteopéniát és oszteoporózist jellemző kombinált T-score esetén megállapított oszteoszarkopénia kielégítően emeli ki azokat a betegeket, akinél a törési kockázat a legnagyobb. Várható, hogy az oszteoszarkopénia klinikai jelentősége életkor- és betegségfüggően nőni fog, az immunológiai öregedés és a mozgásszegény életmód, elhízás, valamint a csontok és az izom zsíros infiltrációjának következményeként [50].

Összefoglalás

A klinikusoknak figyelembe kell venni az oszteoszarkopéniával emelkedett törés-kockázatot. A BMD mérésen túl mérlegelni kell a DXA-származtatott izomtömeg mérés, a bioelektromos impedancia analízis, a lábikra körfogat mérés, az izomerő markoló erősséggel való mérésének, valamint a functionális teljesítmény járási sebességgel való mérésének a hasznosságát. A klinikusoknak összetettebb geriátriai felmérést kellene végezni, mely tartalmazza az orvosi előzményeket, az elesési kockázatokat és társuló gyógyszeres kezeléseket. A kezelés tartalmazhatja a progresszív ellentartási és egyensúlyi gyakorlatokat. Étrendi javaslatok is szükségesek, mind a fehérjék, a D-vitamin és a kalcium bevitelre vonatkozóan. Ami a törés-ellenes gyógyszeres kezelést illeti, szarkopénia esetén figyelembe kell venni, hogy az alacsony törési kockázat magas vagy nagyon magas kockázattá válhat. Az oszteoszarkopénia diagnózisa és kezelése az alapellátási gyakorlat része kell, hogy legyen.

Érdekeltségek: T. J. de Villiers az Abbott, Amgen, Bayer, Cipla Medpro, Eli Lilly és az MSD előadója és konzultánsa. S. R. Goldsteinnek nincs érdekeltisége.

A közlemény nem részesült támaogatásban.

Közlemények jegyzéke

1. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17:1726–1733.
2. Kanis, J.A, Odén A, McCloskey EV, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.* 2012;23:2239–2256.
3. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA.* 2009;301:513–521.
4. Consensus development conference: Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *JAMA.* 1991;90:107–110.
5. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int.* 2001;12:417–427.
6. Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. *Osteoporos Int.* 2019;30:79–92.
7. Kanis JA, Johansson H, Odén A, et al. Characteristics of recurrent fractures. *Osteoporos Int.* 2018;29:1747–1757.
8. Johansson L, Sundh D, Magnusson P, et al. Grade 1 vertebral fractures identified by densitometric lateral spine imaging predict incident major osteoporotic fracture independently of clinical risk factors and bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res.* 2020;35:1942–1951.
9. Adult Official Positions of the ISCD as updated in 2019. www.iscd.org. Last assessed July 2021.
10. Camacho P, Petak SM, Brinkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2020 update. *Endocr Pract.* 2020;26(Suppl 1).
11. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:1595–1622.
12. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998;280:2077–2082.
13. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):118.

14. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, et al. Advisory Board of the National Osteoporosis Guideline Group. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX. *Arch Osteoporos*. 2016;11:25.
15. Clark P, Denova-Gutiérrez E, Zerbini C, et al. FRAX-based intervention and assessment thresholds in several Latin American countries. *Osteoporos Int*. 2018;29:707–715.
16. Silva B, Leslie W. Trabecular bone score: A new DXA-derived measurement for FRAX risk assessment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:153–180.
17. Masud T, Binkley N, Boonen S, et al. Official Positions for FRAX^(R) clinical regarding falls and frailty: can falls and frailty be used in FRAX^(R)? From Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX^(R). *J Clin Densitom*. 2011;14:194–204.
18. Leslie WD, Johansson H, McCloskey EV, et al. Comparison of methods for improving fracture risk assessment in diabetes: The Manitoba BMD Registry. *J Bone Miner Res*. 2018;33:1923–1930.
19. NATAP. Clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis (National Osteoporosis Foundation Guidelines). Available at: www.natap.org/2008/HIV/070708_01.htm [Internet]. Accessed May 2021.
20. Kanis JA, Johansson H, Strom O, et al. The National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX[®] – assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19:1395–1408.
21. McCloskey E, Kanis JA, Johansson H, et al. FRAX-based assessment and intervention thresholds--an exploration of thresholds in women aged 50 years and older in the UK. *Osteoporos Int*. 2015;26:2091–2099.
22. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2020;31:1–12.
23. Comston JE, Drake MT. Defining very high fracture risk: is FRAX fit for purpose? *J Bone Miner Res*. 2020;35:1399–1403.
24. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30:3–44.
25. Baber RJ, Panay N, Fenton A and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19:109–150.

26. De Villiers TJ. The role of menopausal hormone therapy in the management of osteoporosis. *Climacteric*. 2015;18:19–21.
27. De Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int*. 2011;22:567–576.
28. Pang KL, Low NY, Chin KY. A review on the role of denosumab in fracture prevention. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:4029–4051.
29. Bone HG, Wagman RG, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:513–523.
30. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post-hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res*. 2018;33:190–198.
31. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;374:254–262.
32. Kendler DL, Marin F, Zerbinì CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO); a multicentre double-blind, double-dummy randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:230–240.
33. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017;377:1417–1427.
34. Schapira D, Schapira C. Osteoporosis: The evolution of a scientific term. *Osteoporos Int*. 1992;2:164–167.
35. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, et al. Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11:177–180.
36. Rosenberg I. Summary comments: Epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr*. 1989;50:1231–1233.
37. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61:1059–1064.
38. Schneider SM, Al-Jaouni R, Filippi J, et al. Sarcopenia is prevalent in patients with Crohn's disease in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1562–1568.
39. Anker SD, Morley JE, von Haehling S, et al. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2026;7(5):512–514.

40. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by special interest groups (SIG) 'cachexia-anorexia in chronic wasting diseases' and 'nutrition in geriatrics'. *Clin Nutr.* 2010;29:154–159.
41. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: An undiagnosed condition in older adults--Current consensus definition: Prevalence, etiology, and consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12:249–256.
42. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis--report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39:412–423.
43. Rizzoli R, Reginster JY, Arnal JF, et al. Quality of life in sarcopenia and frailty. *Calcif Tissue Int.* 2013;93:101–120.
44. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48:16–31.
45. Brinkley N, Buehring B. Beyond FRAX: It's time to consider 'sarco-osteopenia'. *J Clin Densitom.* 2009;12:413–416.
46. Drey M, Sieber CC, Bertsch T, et al; FiAT Intervention Group. Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28:895–899.
47. Hassan EB, Duque G. Osteosarcopenia: A new geriatric syndrome. *Aust Fam Physician.* 2017;46:849–853.
48. Sepúlveda-Loyola W, Phu S, Bani Hassan E, et al. The joint occurrence of osteoporosis and sarcopenia (osteosarcopenia): Definitions and characteristics. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21:220–225.
49. Kopperdahl DL, Aspelund T, Hoffmann PF, et al. Assessment of incident spine and hip fractures in women and men using finite element analysis of CT scans. *J Bone Miner Res.* 2014;29:570–580.
50. Kirk B, Miller S, Zanker J, et al. A clinical guide to the pathophysiology, diagnosis and treatment of osteosarcopenia. *Maturitas.* 2020;140:27–33.