

**Lek. Joanna Rymuza**

**WPLYW LECZENIA GLIKOKORTYKOSTEROIDAMI DOŻYLNymi  
NA PARAMETRY DENSYTOMETRYCZNE, MIKROARCHITEKTURĘ  
I METABOLIZM KOSTNY U PACJENTÓW Z ORBITOPATIĄ  
TARCZYCOWĄ**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk  
o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Piotr Miśkiewicz

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2022 r.

Słowa kluczowe:

gęstość mineralna kości, glikokortykosteroidy, markery obrotu kostnego, metyloprednizolon, orbitopatia Gravesa, orbitopatia tarczycowa, wskaźnik kości beleczkowej

Keywords:

Bone mineral density, glucocorticosteroids, bone turnover markers, methylprednisolone, Graves' orbitopathy, thyroid-associated orbitopathy, trabecular bone score

Wyniki niniejszej rozprawy zostały częściowo opublikowane w *Endocrine* (Rymuza J, Popow M, Żurecka Z, Przedlacki J, Bednarczuk T, Miśkiewicz P. Therapy of moderate-to-severe Graves' orbitopathy with intravenous methylprednisolone pulses is not associated with loss of bone mineral density. *Endocrine*. 2019 May;64(2):308-315.) oraz w *Polskim Merkuriuszu Lekarskim* (Rymuza J, Popow M, Bednarczuk T, Miśkiewicz P. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy causes transient increase of serum calcium and phosphate levels. *Pol Merkur Lekarski*. 2019 Sep 25;47(279):91-94.).

*Pragnę złożyć serdecznie podziękowania wszystkim, dzięki którym powstanie niniejszej pracy było możliwe.*

*Szczególne podziękowania składam Promotorowi, Panu dr hab. n. med. Piotrowi Miśkiewiczowi, za przekazaną wiedzę i motywację do działania. Dziękuję za zaangażowanie mnie w działalność naukową i nieocenioną pomoc na każdym etapie realizacji niniejszej pracy.*

*Dziękuję Panu prof. dr hab. n. med. Tomaszowi Bednarczukowi za okazane zaufanie i możliwość prowadzenia projektu naukowego w Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.*

*Dziękuję Pani dr hab. n. med. Urszuli Ambroziak i dr n. med. Michałowi Popowowi za inspirację do rozwoju oraz przekazaną wiedzę w tematyce mojej pracy doktorskiej.*

*Dziękuję Pani Prof. dr hab. n. farm. Marcie Strudze i Panu Prof. dr. hab. n. med. Jerzemu Przedlackiemu za możliwość wielośrodkowej współpracy.*

*Dziękuję Lekarkom Justynie Milczarek-Banach, Katarzynie Pelewicz, Gabrieli Bluszcz, Marcie Krawczyk, Katarzynie Mitkowskiej, Kamili Klizie i Patrycji Chrostowskiej oraz Pielęgniarce Małgorzacie Zawierusze za nieocenioną pomoc w gromadzeniu materiału do niniejszego badania i współpracę w opiece nad pacjentami z orbitopatią tarczycową.*

*Dziękuję dr n. przyr. Agnieszce Kondrackiej, dr n. przyr. Zbigniewowi Bartoszewiczowi, dr n. med. Dagmarze Kurpios-Piec za pomoc w przechowywaniu materiału i wykonaniu oznaczeń laboratoryjnych.*

*Dziękuję całemu Zespołowi Lekarzy, Pielęgniarek i Pracowników z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, za życzliwość i stworzenie wspaniałej atmosfery pracy i nauki.*

*Pragnę wyrazić szczególną wdzięczność najbliższej Rodzinie – moim wspaniałym Rodzicom, Bratu, Teściom, ukochanemu Mężowi i moim cudownym Dzieciom. Dziękuję za wiarę we mnie, inspirację, motywację, wsparcie i cierpliwość.*



# SPIS TREŚCI

<b>I</b>	<b>SPIS TABEL I RYCIN</b> .....	7
<b>II</b>	<b>WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW</b> .....	9
<b>III</b>	<b>STRESZCZENIE w języku polskim</b> .....	11
<b>IV</b>	<b>STRESZCZENIE w języku angielskim</b> .....	15
<b>V</b>	<b>WSTĘP</b> .....	19
	V.1. Wprowadzenie.....	19
	V.2. Zastosowanie GCS dożylnych.....	20
	V.3. Zastosowanie GCS dożylnych w orbitopatii Gravesa.....	21
	V.4. Działania niepożądane GCS.....	23
	V.5. Wpływ GCS na kości.....	25
	V.5.1. Patofizjologia.....	25
	V.5.2. Osteoporoza posterydowa.....	27
	V.6. Diagnostyka.....	28
	V.6.1. Gęstość mineralna kości (BMD).....	28
	V.6.2. Wskaźnik kości beleczkowej (TBS).....	32
	V.6.3. Markery obrotu kostnego (BTM).....	35
	V.6.3.1. N-końcowy telopeptyd prokolagenu typu I (PINP).....	35
	V.6.3.2. C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I (CTX).....	36
	V.7. Profilaktyka.....	36
	V.7.1. Witamina D i wapń.....	38
	V.7.2. Bisfosfoniany.....	38
	V.7.3. Ocena ryzyka złamania metodą FRAX.....	38
	V.8. Wpływ hormonów tarczycy na kości.....	41
	V.9. Wpływ hormonów płciowych na kości.....	42
<b>VI</b>	<b>ZAŁOŻENIA I CEL PRACY</b> .....	43
<b>VII</b>	<b>MATERIAŁ I METODY</b> .....	45
	VII.1. Informacje ogólne.....	45
	VII.2. Badana grupa.....	45
	VII.3. Przebieg badania.....	46

	<i>VII.3.1. Schemat badania</i> .....	46
	<i>VII.3.2. Schemat leczenia</i> .....	47
	VII.4. Metody badawcze wykorzystane w pracy.....	52
	<i>VII.4.1. Wywiad i badanie fizykalne</i> .....	52
	<i>VII.4.2. Ocena BMD</i> .....	52
	<i>VII.4.3. Ocena TBS</i> .....	53
	<i>VII.4.4. Ocena ryzyka złamań przy użyciu metody FRAX i FRAX-TBS</i> .....	53
	<i>VII.4.5. Diagnostyka laboratoryjna</i> .....	53
	VII.5. Analiza statystyczna.....	55
<b>VIII</b>	<b>WYNIKI</b> .....	57
	VIII.1. Przebieg badania.....	57
	VIII.2. Dane demograficzne.....	58
	VIII.3. Projekty 1 i 2: Analiza wpływu terapii iv MP na BMD oraz TBS.....	60
	VIII.4. Projekty 1 i 2: Analiza czynników klinicznych i biochemicznych wpływających na BMD i TBS.....	65
	VIII.5. Projekt 3: Analiza wpływu terapii iv MP na BTM.....	68
	VIII.6. Projekt 3: Analiza wpływu pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g na BTM.....	70
	VIII.7. Projekty 1-3: Analiza w pływku terapii 12 pulsami iv MP na parametry gospodarki wapniowo fosforanowej.....	71
	VIII.8. Projekt 3: Analiza wpływu pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g na parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej.....	72
<b>IX</b>	<b>DYSKUSJA</b> .....	75
	IX.1. Wpływ leczenia iv MP na BMD i TBS.....	75
	IX.2. Wpływ leczenia iv MP na BTM.....	78
	IX.3. Wpływ leczenia iv MP na gospodarkę wapniowo-fosforanową.....	82
	IX.4. Analiza współistniejących czynników wpływających na tkankę kostną u pacjentów z GO.....	82
	IX.5. Podsumowanie.....	85
	IX.6. Ograniczenia badania.....	87
<b>X</b>	<b>WNIOSKI</b> .....	89
<b>XI</b>	<b>PIŚMIENNICTWO</b> .....	91
<b>XII</b>	<b>OPINIE KOMISJI BIOETYCZNEJ</b> .....	103

# I. SPIS TABEL I RYCIN

<b>Tabela V.1.</b> Lista wybranych chorób przewlekłych, w których stosuje się dożylnie GCS.....	21
<b>Tabela V.2.</b> Zalecane schematy leczenia GO z zastosowaniem iv MP w zależności od ciężkości na podstawie aktualnych rekomendacji EUGOGO.....	22
<b>Tabela V.3.</b> Działania niepożądane GCS.....	23
<b>Tabela V.4.</b> Kryteria diagnostyczne osteoporozy określone według WHO.....	31
<b>Tabela V.5.</b> Podział wartości TBS i interpretacja wyników.....	34
<b>Tabela V.6.</b> Porównanie zaleceń towarzystw WFO, IOF i ACR dotyczących postępowania w profilaktyce osteoporozy indukowanej GCS.....	37
<b>Tabela VII.1.</b> Harmonogram z uwzględnieniem badań wykonywanych u wszystkich chorych (Projekty 1-3).....	48
<b>Tabela VII.2.</b> Charakterystyka testów wykonywanych podczas badania.....	54
<b>Tabela VIII.1.</b> Charakterystyka pacjentów z uwzględnieniem podziału na grupy w poszczególnych Projektach badawczych.....	59
<b>Tabela VIII.2.</b> Analiza zmian średnich wartości BMD, TBS oraz wzrostu przed i po terapii iv MP (Projekty 1 i 2).....	61
<b>Tabela VIII.3.</b> Wyniki pomiarów LS BMD oraz FN BMD (Projekt 1).....	62
<b>Tabela VIII.4.</b> Wyniki pomiarów LS BMD, FN BMD oraz TBS przed i po terapii iv MP (Projekt 2).....	63
<b>Tabela VIII.5.</b> Korelacja pomiędzy wybranymi parametrami a wyjściowymi wartościami LS BMD, FN BMD oraz TBS (Projekty 1 i 2).....	65
<b>Tabela VIII.6.</b> Analiza różnic w wyjściowej charakterystyce pomiędzy grupami pacjentów ze wzrostem i brakiem wzrostu BMD po terapii iv MP (Projekt 1).....	66
<b>Tabela VIII.7.</b> Analiza różnic w wyjściowej charakterystyce pomiędzy grupami pacjentów z obniżeniem oraz z brakiem obniżenia TBS po terapii iv MP (Projekt 2).....	67
<b>Tabela VIII.8.</b> Analiza zmian średnich stężeń BMD i TBS wśród kobiet w wieku przed- i pomenopauzalnym (Projekty 1 i 2).....	68
<b>Tabela VIII.9.</b> Analiza wyników P1NP i CTX przed i po terapii iv MP (Projekt 3).....	69
<b>Tabela VIII.10.</b> Korelacja pomiędzy wybranymi parametrami a wyjściowymi stężeniami P1NP i CTX (Projekt 3).....	70

<b>Tabela VIII.11.</b> Zmiany parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej: Ca, P, PTH i 25(OH)D po leczeniu 12 pulsami iv MP (Projekty 1-3).....	72
<b>Tabela IX.1.</b> Podsumowanie dotychczasowych badań dotyczących oceny wpływu leczenia iv MP na BMD.....	76
<b>Tabela IX.2.</b> Podsumowanie dotychczasowych badań dotyczących oceny wpływu leczenia iv MP na BTM.....	80
<b>Rycina V.1.</b> Struktury chemiczne kortyzonu i MP.....	19
<b>Rycina V.2.</b> Schemat ukazujący patofizjologię działania GCS na tkankę kostną.....	27
<b>Rycina V.3.</b> Wynik badania densytometrycznego w zakresie kręgosłupa lędźwiowego.....	29
<b>Rycina V.4.</b> Wynik badania densytometrycznego w zakresie bliższego końca kości udowej.	30
<b>Rycina V.5.</b> Wyniki badań TBS u wybranych dwóch kobiet.....	33
<b>Rycina V.6.</b> Porównanie wyników obliczonych w kalkulatorze FRAX i FRAX-TBS.....	40
<b>Rycina VII.1.</b> Schemat badania.....	47
<b>Rycina VII.2.</b> Schemat leczenia iv MP w postaci cotygodniowych pulsów.....	48
<b>Rycina VII.3.</b> Harmonogram oznaczeń w grupie pacjentów Projektu 3, u których badano krótkoterminowy wpływ pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g na BTM i parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej.....	50
<b>Rycina VIII.1.</b> Przebieg badania.....	57
<b>Rycina VIII.2.</b> Porównanie wyrażonych w procentach zmian ( $\Delta$ ) BMD i TBS po terapii iv MP wobec wartości wyjściowych, określonych w odniesieniu do LSC jako rzeczywisty wzrost, obniżenie lub brak zmiany (Projekty 1 i 2).....	64
<b>Rycina VIII.3.</b> Stężenia P1NP i CTX przed i po terapii iv MP (Projekt 3).....	69
<b>Rycina VIII.4.</b> Zmiany stężeń P1NP i CTX po podaniu 0.5 g iv MP (Projekt 3).....	71
<b>Rycina VIII.5.</b> Zmiany stężeń Ca i P we krwi oraz wydalania z moczem P (wskaźnik TmP/GFR) oraz Ca (wskaźnik FeCa) po podaniu pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g (Projekt 3).....	74
<b>Rycina VIII.6.</b> Zmiany stężenia 1,25(OH) <sub>2</sub> D po podaniu pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g (Projekt 3).....	74



## II. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

**1,25(OH)<sub>2</sub>D** (ang. *1,25-dihydroxycholecalciferol*) – 1,25-dihydroksycholekalcyferol

**25(OH)D** (ang. *25-hydroxycholecalciferol*) – 25-hydroksycholekalcyferol

**BMD** (ang. *bone mineral density*) – gęstość mineralna kości

**BMI** (ang. *body mass index*) – wskaźnik masy ciała

**BTM** (ang. *bone turnover markers*) – markery obrotu kostnego

**Ca** (ang. *calcium*) – wapń

**CTX** (ang. *C-terminal telopeptid of type I collagen*) – C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I

**DXA** (ang. *dual energy X-ray absorptiometry*) – absorpcjometria podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego

**EUGOGO** (ang. *European Group on Graves' orbitopathy*) – Europejska Grupa ds. Orbitopatii Tarczycowej

**FN BMD** (ang. *bone mineral density of femoral neck*) – gęstość mineralna kości w zakresie szyjki kości udowej

**FRAX** (ang. *Fracture Risk Assessment Tool*) – kalkulator ryzyka złamania

**GCS** (ang. *glucocorticosteroids*) – glikokortykosteroidy

**GD** (ang. *Graves' disease*) – choroba Gravesa i Basedowa

**GIO** (ang. *glucocorticoid induced osteoporosis*) – osteoporoza posterydowa

**GO** (ang. *Graves' orbitopathy*) – orbitopatia Gravesa

**HF** (ang. *Hip fracture*) – złamanie biodra

**iv MP** (ang. *intravenous methylprednisolone*) – metyloprednizolon podawany dożylnie

**LS BMD** (ang. *bone mineral density of lumbar spine*) – gęstość mineralna kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego

**LSC** (ang. *least significant change*) – najmniejsza znacząca zmiana

**MOF** (ang. *major osteoporotic fracture*) – główne złamanie osteoporotyczne

**MP** (ang. *methylprednisolone*) – metyloprednizolon

**n** (ang. *number of patients*) – liczba pacjentów

**OPG** (ang. *osteoprotegrin*) – osteoprotegryna

**P** (ang. *phosphate*) – fosforany

**P1NP** (ang. *N-terminal propeptide of type I procollagen*) – N-końcowy telopeptyd prokolagenu typu I

**PTH** (ang. *parathyroid hormone*) – parathormon

**RANK** (ang. *receptor activator of nuclear factor  $\kappa\beta$* ) – receptor aktywujący jądrowy czynnik  $\kappa\beta$

**RANKL** (ang. *receptor activator of nuclear factor  $\kappa\beta$  ligand*) – ligand receptora aktywującego jądrowy czynnik  $\kappa\beta$

**SD** (ang. *standard deviation*) – odchylenie standardowe

**TBS** (ang. *trabecular bone score*) – wskaźnik kości beleczkowej

**TRAb** (ang. *TSH receptor antibodies*) – przeciwciała przeciwko receptorowi dla tyreotropiny

**TSH** (ang. *thyroid stimulating hormone*) – tyreotropina

**WHO** (ang. *World Health Organisation*) – Światowa Organizacja Zdrowia

### III. STRESZCZENIE w języku polskim

Glikokortykosteroidy (ang. *glucocorticosteroids*, GCS) są powszechnie stosowanymi lekami o silnym działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym. W zależności od wskazania mogą być podawane drogą doustną, dożylną, domięśniową, wziewną lub dostawowo, a także zewnętrznie. Terapia z zastosowaniem metyloprednizolonu podawanego dożylnie (ang. *intravenous methylprednisolone*, iv MP) w postaci pulsów pozostaje leczeniem z wyboru w aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej orbitopatii Gravesa (ang. *Graves' orbitopathy*, GO) według rekomendacji Europejskiej Grupy ds. Orbitopatii Tarczycowej (ang. *European Group on Graves' Orbitopathy*, EUGOGO). Najczęściej zalecany protokół leczenia obejmuje 12 cotygodniowych pulsów iv MP o łącznej dawce 4.5 g, podawanych w schemacie 6 x 0.5 g, a następnie 6 x 0.25 g. Leczenie z zastosowaniem iv MP wykazuje wysoką skuteczność, ale jest również związane z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

Jednym z mniej poznanych i często pomijanym aspektem działania dożylnych GCS pozostaje ich wpływ na tkankę kostną. Powszechnie wiadomo, że stosowanie doustnych GCS wywiera niekorzystny wpływ na kości, jest najczęstszą przyczyną wtórnej osteoporozy i towarzyszących jej złamań. Przeprowadzone dotychczas badania prospektywne oceniające wpływ terapii z zastosowaniem dożylnych GCS na tkankę kostną są nieliczne i niejednoznaczne. W aktualnych wytycznych zarówno Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporotycznego (WFO), Międzynarodowej Fundacji Osteoporozy (ang. *International Osteoporosis Foundation*, IOF), jak i Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ang. *American College of Rheumatology*, ACR), dotyczących prewencji i leczenia osteoporozy posterydowej, nie określono zaleceń postępowania u pacjentów leczonych dożylnymi GCS.

Celem niniejszej pracy jest ocena wpływu terapii z zastosowaniem iv MP w schemacie 12 cotygodniowych pulsów, o łącznej dawce 4.5 g u pacjentów leczonych z powodu aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO. Ocenie poddano parametry densytometryczne, mikroarchitekturę, wskaźniki biochemiczne metabolizmu kości i parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Do badania włączono 65 pacjentów z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej GO, zakwalifikowanych do leczenia iv MP. Leczenie z zastosowaniem 12 pulsów iv MP ukończyło 58 pacjentów. W grupie 35 chorych leczonych w latach 2011 r. – 2017 r. oceniano wpływ

terapii iv MP na gęstość mineralną kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego (ang. *lumbar spine bone mineral density*, LS BMD) oraz szyjki kości udowej (ang. *femoral neck bone mineral density*, FN BMD) (Projekt 1). Oceniano zmianę średniej wartości gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD) w grupie. U każdego pacjenta indywidualnie określano, czy obserwowana zmiana pomiędzy pomiarem BMD przed i po terapii iv MP jest istotna, odnosząc różnicę do najmniejszej znaczącej zmiany (ang. *least significant change*, LSC). Stosowano profilaktykę z wykorzystaniem preparatów wapnia w dawce 1000 mg oraz witaminy D w dawce 800 IU dziennie. W grupie 15 chorych leczonych w latach 2018 r. – 2021 r. oceniano wpływ terapii iv MP na wskaźnik kości beleczkowej (ang. *trabecular bone score*, TBS) oraz LS BMD i FN BMD (Projekt 2). Oceniano zmianę średniej wartości TBS i BMD. U każdego pacjenta indywidualnie określano, czy obserwowana zmiana pomiędzy pomiarem TBS i BMD przed i po terapii iv MP jest istotna w odniesieniu do LSC. W grupie 16 chorych leczonych w latach 2019 r. – 2021 r. oceniano wpływ terapii iv MP na markery obrotu kostnego (ang. *bone turnover markers*, BTM): N-końcowy telopeptyd prokolagenu typu I (ang. *N-terminal propeptide of type I procollagen*, P1NP) oraz C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I (ang. *C-terminal telopeptid of type I collagen*, CTX) (Projekt 3). W grupie 16 chorych leczonych w latach 2019 r. – 2021 r. oceniano wpływ pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g na BTM oraz parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej: wapń (ang. *calcium*, Ca), fosforany (ang. *phosphate*, P), parathormon (ang. *parathyroid hormone*, PTH), 25-hydroksycholekalcyferol [ang. *25-hydroxycholecalciferol*, 25(OH)D] oraz 1,25-dihydroksycholekalcyferol [ang. *1,25-dihydroxycholecalciferol*, 1,25(OH)<sub>2</sub>D] (Projekt 3). W latach 2018 r. – 2021 r. zalecano profilaktykę z zastosowaniem preparatów wapnia w dawce 1000 mg oraz witaminy D w dawce 2000 IU dziennie. W całej badanej grupie, wśród chorych którzy ukończyli leczenie 12 pulsami, oceniano wpływ terapii iv MP na Ca, P, PTH i 25(OH)D.

W ocenie po 3-miesięcznej terapii cotygodniowymi pulsami iv MP wykazano wzrost średniej wartości LS BMD o 1.7 % w Projekcie 1 oraz o 1.6 % w Projekcie 2. W odniesieniu do LSC obserwowano wzrost BMD u 15/35 pacjentów (43%) w Projekcie 1 oraz u 7/15 (47%) pacjentów w Projekcie 2 (u większości w zakresie LS BMD) oraz spadek BMD u 2/15 osób w Projekcie 2 (13%). W Projekcie 2 odnotowano obniżenie średniej wartości TBS o 2.4% po zakończeniu terapii. W odniesieniu do LSC u 5/15 pacjentów (33%) stwierdzono spadek TBS. W Projekcie 3 wykazano spadek P1NP i CTX po zakończeniu terapii iv MP. Po podaniu pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g doszło do przejściowego obniżenia P1NP, po którym nastąpił spadek CTX. W pierwszej dobie po rozpoczęciu wlewu iv MP w dawce 0.5 g obserwowano przejściowe obniżenie stężeń Ca i P we krwi z towarzyszącym zwiększonym

wydalaniem Ca i P z moczem, po czym w kolejnej dobie doszło do wzrostu stężeń Ca i P we krwi, spadku wydalania powyższych elektrolitów z moczem, a ostatecznie przed podaniem kolejnego pulsu odnotowano normalizację stężeń Ca i P we krwi i w moczu. Powyższe zmiany były niezależne od PTH. Stwierdzono przejściowy wzrost poziomu 1,25(OH)<sub>2</sub>D ze szczytem 24 godziny po podaniu pierwszego pulsu iv MP. W ocenie u wszystkich pacjentów, którzy ukończyli terapię iv MP nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie Ca, P i PTH po 3 miesiącach leczenia. Nie wykazano jednoznacznych czynników ryzyka pogorszenia mikroarchitektury kości, jak również czynników związanych ze wzrostem BMD.

Podsumowując, terapia z zastosowaniem 12 cotygodniowych pulsów iv MP o łącznej dawce 4.5 g może wywierać negatywny wpływ na tkankę kostną, przejawiający się pogorszeniem mikroarchitektury kości. Niekorzystny efekt działania iv MP nie jest w pełni uchwycony w badaniu densytometrycznym, a TBS stanowi wartość dodaną do oceny BMD. Terapia z zastosowaniem iv MP związana jest z gwałtownymi zmianami Ca, P i 1,25(OH)<sub>2</sub>D, niezależnymi od PTH i mającymi charakter przejściowy. Obserwowany spadek markerów metabolizmu kostnego wskutek terapii iv MP, biorąc pod uwagę obniżenie TBS pomimo wzrostu BMD, może wskazywać na zaburzoną przebudowę kości. U wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia iv MP niezbędnym minimum wydaje się wdrożenie suplementacji witaminy D i wapnia oraz wykonanie densytometrii, a także, jeżeli jest dostępne, badania metodą TBS. Wskazana jest ocena ryzyka złamań według algorytmu FRAX i ewentualnie FRAX-TBS. Pacjenci leczeni iv MP wymagają czujnej obserwacji pod kątem wystąpienia powikłań kostnych, szczególnie w przypadku występowania licznych czynników ryzyka.



## **IV. STRESZCZENIE w języku angielskim**

### **INFLUENCE OF INTRAVENOUS METHYLPREDNISOLONE THERAPY ON DENSITOMETRIC PARAMETERS, BONE MICROARCHITECTURE AND BONE METABOLISM AMONG PATIENTS WITH GRAVES' ORBITOPATHY**

Glucocorticosteroids (GCS) are commonly used drugs with potent anti-inflammatory and immunosuppressive effects. Depending on the indication, they can be administered orally, intravenously, intramuscularly, inhaled or intraarticularly and externally. Intravenous methylprednisolone (iv MP) pulse therapy is considered to be the first-line treatment in patients with active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (GO) according to the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) guidelines. The most common treatment protocol is twelve once-weekly iv MP pulses with a cumulative dose of 4.5 g: 6 x 0.5 g, followed by 6 x 0.25 g. Therapy with iv MP is highly effective, but is also associated with side effects.

One of the less known and often overlooked aspects of the effects of intravenous GCS is their effect on bone tissue. It is well-established that oral GCS exert adverse effects on bones and are the most common cause of secondary osteoporosis and fractures. In literature, the prospective studies assessing the effect of intravenous GCS therapy on bone tissue are scarce and inconclusive. The Multidisciplinary Osteoporotic Forum, the International Osteoporosis Foundation as well as the American College of Rheumatology guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis do not provide recommendations for the management of patients treated with intravenous GCS.

The aim of this study is to evaluate the effect on bone tissue of iv MP therapy given in a twelve once-weekly pulses with a total dose of 4.5 g in patients treated for active, moderate to severe GO. The densitometric parameters, microachitecture, biochemical indices of bone metabolism and parameters of calcium-phosphate were assessed.

The study included 65 patients with active, moderate to severe GO who were about to receive iv MP treatment. Therapy with twelve iv MP pulses was completed by 58 patients. In a group of 35 patients treated between 2011 and 2017, the impact of iv MP therapy on bone mineral density in the lumbar spine (LS BMD) and the femoral neck (FN BMD) was assessed (Project 1). The change in mean BMD in the group was evaluated. For each patient, it was

individually determined whether the observed change between BMD measurement before and after iv MP therapy was significant by relating the difference to the least significant change (LSC). Supplementation with 1.0 g of calcium and 800 IU of vitamin D daily was routinely provided. In a group of 15 patients treated between 2018 and 2021, the impact of iv MP therapy on the trabecular bone score (TBS) as well as LS BMD and FN BMD was evaluated (Project 2). The changes in mean TBS and BMD values were assessed. For each patient, it was individually determined whether the observed change between the measurement of TBS and BMD before and after iv MP therapy was significant, relating the difference to the LSC. In a group of 16 patients treated between 2019 and 2021, the impact of iv MP therapy on bone turnover markers (BTM) was determined: on N-terminal type I procollagen telopeptide (P1NP) and C-terminal type I collagen telopeptide (CTX) (Project 3). In the group of 16 patients treated in 2019-2021, the influence of a single pulse of 0.5 g iv MP on BTM and the parameters of calcium-phosphate metabolism was evaluated: on calcium (Ca), phosphate (P), parathyroid hormone (PTH), 25-hydroxycholecalciferol [25(OH)D] and 1,25-dihydroxycholecalciferol [1,25(OH)<sub>2</sub>D] (Project 3). In the years 2018-2021, supplementation with 1.0 g of calcium and 2000 IU of vitamin D daily was routinely provided. In the whole study group, the effect of iv MP therapy on Ca, P, PTH and 25(OH)D was measured among patients who completed the treatment with 12 pulses.

Assessment after 3-month therapy with iv MP pulses showed an increase in mean LS BMD by 1.7% in Project 1 and by 1.6% in Project 2. According to the LSC criteria, an increase in BMD was observed in 15 out of 35 patients (43%) in Project 1 and in 7 out of 15 (47%) patients in Project 2 (mainly in the LS BMD) and a decrease in BMD was noted in 2 out of 15 people in Project 2 (13%). In Project 2, the mean TBS value decreased by 2.4% in the post-treatment assessment. According to LSC criteria, TBS decreased in 5 out of 15 patients (33%). In Project 3, there was a decrease in P1NP and CTX after the iv MP therapy. After administration of a single pulse of 0.5 g iv MP, there was a transient decrease in P1NP, followed by a decrease in CTX. On the first day after the start of the single pulse of 0.5 g iv MP infusion, a transient decrease in the concentration of Ca and P in the blood was observed, accompanied by increased Ca and P excretion in the urine. On the following day, there was an increase in serum Ca and P, a decrease in urinary excretion, and finally, before the administration of the second iv MP pulse, concentrations of Ca and P normalized. The changes were independent of PTH. There was a transient increase in the level of 1,25(OH)<sub>2</sub>D with a peak 24 hours after the administration of the first iv MP pulse. In all patients who completed iv MP therapy, there was



no significant change of Ca, P and PTH levels after 3 months of treatment. No significant risk factors for the deterioration of bone microarchitecture were found.

In summary, therapy with twelve iv MP pulses given once weekly with a total dose of 4.5 g may exert a negative effect on bone tissue, manifested as deterioration of bone microarchitecture. The adverse effect of iv MP is not fully captured with BMD evaluation, and TBS adds value to the BMD assessment. Therapy with iv MP is associated with rapid changes in Ca, P, and  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  which were transient and independent of PTH. The reduction of BTM following iv MP therapy, considering the decrease in TBS despite the increase of BMD, might be a marker for dysfunctional bone remodeling. In all patients, before the beginning of treatment with iv MP, it seems necessary to start vitamin D and calcium supplementation and perform an evaluation of BMD and, if available, TBS. It is recommended to assess risk factors of fractures using FRAX, and possibly FRAX-TBS algorithms. Patients treated with iv MP should be carefully monitored for the development of skeletal complications, especially in the presence of multiple risk factors.

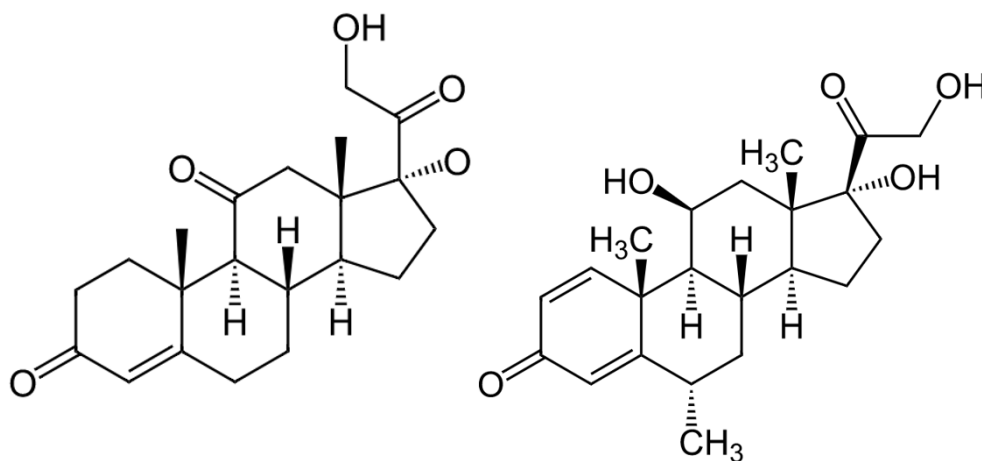


## V. WSTĘP

### V.1. Wprowadzenie

Glikokortykosteroidy (ang. *glucocorticosteroids*, GCS) pozostają powszechnie stosowanymi lekami o silnym działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym. Aktywność przeciwzapalną kortyzonu odkryto w 1948 roku, gdy Phillip Hench z sukcesem wykorzystał związek znany wówczas jako składnik „E” w leczeniu chorego z reumatoidalnym zapaleniem stawów [1]. Dwa lata później, w 1950 roku zespół składający się z Edwarda Kendalla, Filipa Hencha i Tadeusza Reichsteina otrzymał Nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny za odkrycie budowy i funkcji hormonów wydzielanych przez nadnercza u ssaków [2]. W 1957 roku wskutek kolejnych modyfikacji cząsteczki kortyzonu zsyntetyzowano metyloprednizolon (ang. *methylprednisolone*, MP), który dzięki obecności grupy metylowej w położeniu 6-alfa charakteryzował się silniejszym działaniem przeciwzapalnym oraz zmniejszoną aktywnością mineralokortykoidową. Strukturę chemiczną kortyzonu i MP przedstawiono na Rycinie V.1.

**Rycina V.1.** Struktury chemiczne kortyzonu i MP.



KORTYZON

METYLOPREDNIZOLON

Skróty: MP - metyloprednizolon

Metyloprednizolon podawany dożylnie (ang. *intravenous methylprednisolone*, iv MP) w postaci pulsów po raz pierwszy zastosowano w 1969 roku u pacjenta z ostrym odrzucaniem przeszczepionej nerki [3]. GCS dożylnie znalazły swoje miejsce w farmakoterapii jako leki o szybkim i silnym działaniu. W kolejnych latach pojawiały się jednak coraz liczniejsze doniesienia o powikłaniach związanych ze stosowaniem GCS w różnych postaciach.

Do chwili obecnej GCS ze względu na swoje działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne, immunosupresyjne są szeroko stosowane w terapii chorób autoimmunologicznych, alergicznych, reumatycznych i proliferacyjnych. W zależności od wskazania GCS są podawane drogą doustną, domięśniową, wziewną oraz dożylną lub dostawowo, do worka spojówkowego, a także lokalnie jako aplikacja zewnętrzna. Do najczęściej stosowanych GCS należą: hydrokortyzon, betametazon, prednizon, prednizolon i MP.

## **V.2. Zastosowanie GCS dożylnych**

Ze względu na szybkość i siłę działania GCS są podawane drogą dożylną w stanach zagrożenia życia, takich jak przełom nadnerczowy, wstrząs anafilaktyczny, ciężkie reakcje uczuleniowe, stan astmatyczny czy też obrzęk mózgu związany z obecnością guza lub ostre urazy rdzenia kręgowego.

W leczeniu chorób przewlekłych stosowane są najczęściej dożylnie wlewy MP w dawce 0.25 – 2.0 g podawane jednorazowo w formie pojedynczego pulsusu lub w cyklu 2-5 pulsów podawanych codziennie, co drugi dzień, co 1-2 tygodnie, co miesiąc lub rzadziej. Terapia z zastosowaniem dużych dawek dożylnych GCS często okazuje się skuteczniejsza od doustnych GCS, a także umożliwia zmniejszenie zapotrzebowania na terapię doustną. W Tabeli V.1. przedstawiono listę wybranych chorób przewlekłych, w których wykorzystywane jest leczenie dożylnymi GCS [4].

**Tabela V.1.** Lista wybranych chorób przewlekłych, w których stosuje się dożylny GCS.

Dział medycyny	Jednostka chorobowa
Endokrynologia	Aktywna, umiarkowana do ciężkiej GO Neuropatia nerwu wzrokowego w przebiegu GO
Reumatologia	Toczeń rumieniowaty układowy Zapalenia naczyń (ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, guzkowe zapalenie tętnic, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic) Reumatoidalne zapalenie stawów
Neurologia	Stwardnienie rozsiane
Nefrologia	Sterydooporny zespół nerczycowy Gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenia nerek
Gastroenterologia	Nieswoiste zapalenia jelit
Dermatologia	Pemfigoid Ciężka postać łuszczycy Zespół Stevensa-Johnsona
Okulistyka	Pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego
Hematologia	Idiopatyczna plamica małopłytkowa Nabyta (immunologiczna) niedokrwistość hemolityczna
Pulmonologia	Samoistne włóknienie płuc
Transplantologia	Po przeszczepieniu narządu

Skróty: GCS – glikokortykosteroidy, GO – orbitopatia Gravesa

### V.3. Zastosowanie GCS dożylnych w orbitopatii Gravesa

Orbitopatia Gravesa (ang. *Graves' orbitopathy*, GO) to zespół objawów ocznych wywołanych autoimmunologicznym procesem w obrębie tkanek oczodołu, mogącym prowadzić do przejściowego lub trwałego uszkodzenia narządu wzroku. GO stanowi najczęstszą manifestację pozataarczycową choroby Gravesa i Basedowa (ang. *Graves' disease*, GD) [5], ale może też występować w przebiegu choroby Hashimoto. GO jest chorobą rzadką (ORPHA:466682), z szacowaną częstością występowania w Europie na około 10 przypadków na 10 000 osób [6, 7]. U 25% chorych występuje jawna klinicznie GO, w której zmiany oczne przyjmują postać orbitopatii naciekowo-obrzękowej (z obecnością zapalenia tkanek miękkich okołogałkowych, obrzęku mięśni, rozplemu tkanki tłuszczowej, wytrzeszczu i zaburzeń ruchomości gałek ocznych). Na podstawie objawów ocenia się aktywność procesu zapalnego

oraz klasyfikuje się GO pod względem ciężkości na: łagodną, umiarkowaną do ciężkiej oraz zagrażającą utratą wzroku.

Według rekomendacji Europejskiej Grupy ds. Orbitopatii Tarczycowej (ang. *European Group on Graves' Orbitopathy*, EUGOGO) leczeniem z wyboru w leczeniu aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO pozostaje terapia z zastosowaniem iv MP w postaci pulsów [8]. Dotychczasowe wyniki badań wykazały, że w terapii GO dożylnie GCS są skuteczniejsze niż terapia doustna (77-88% vs. 51-63%) [9, 10]. Najczęściej zalecany protokół według zaleceń EUGOGO w leczeniu GO obejmuje podawanie 12 pulsów iv MP, w odstępach cotygodniowych, w schemacie 6 x 0.5 g, a następnie 6 x 0.25 g (o łącznej dawce 4.5 g) (Tabela V.2). W terapii cięższych postaci i nawrotów GO zalecane są kolejne cykle iv MP w większych skumulowanych dawkach (7.5 g), radioterapia okolic pozagałkowych, doustne GCS lub inne leki immunosupresyjne (takie jak mykofenolan sodu, cyklosporyna, azatiopryna, teprotumumab, rituksimab, tocilizumab). W leczeniu najcięższej postaci GO – neuropatii nerwu wzrokowego, zagrażającej utratą wzroku, konieczne jest stosowanie jeszcze większych dawek iv MP podawanych w kolejnych dniach.

**Tabela V.2.** Zalecane schematy leczenia GO z zastosowaniem iv MP w zależności od ciężkości na podstawie aktualnych rekomendacji EUGOGO.

Wskazanie	Zalecany schemat leczenia
Aktywna, umiarkowana do ciężkiej GO	Schemat z zastosowaniem umiarkowanej dawki (łącznie 4.5 g/cykl): 6 x 0.5 g iv MP przez 6 tygodni, następnie 6 x 0.25 g iv MP przez 6 tygodni
Aktywna, umiarkowana do ciężkiej GO – cięższe postaci, jeżeli występuje: stałe/niestałe widzenie podwójne lub/i ciężki wytrzeszcz (>25 mm) lub/i ciężkie zajęcie tkanek miękkich	Schemat z zastosowaniem wysokiej dawki (łącznie 7.5 g/cykl): 6 x 0.75 g iv MP przez 6 tygodni, następnie 6 x 0.5 g iv MP przez 6 tygodni
GO zagrażająca utratą wzroku w przebiegu neuropatii nerwów wzrokowych	Schemat z zastosowaniem bardzo wysokiej dawki: 3 pulsy w dawce 0.5 – 1.0 g iv MP podawane codziennie lub co 2-gi dzień (w przypadku braku poprawy cykl należy powtórzyć)

Skróty: GO – orbitopatia Gravesa, iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie

#### V.4. Działania niepożądane GCS

Leczenie z zastosowaniem GCS związane jest z występowaniem licznych działań niepożądanych. Najważniejsze z nich przedstawiono w Tabeli V.3.

**Tabela V.3.** Działania niepożądane GCS.

UKŁAD/NARZĄD	OBJAWY
Ogólne	Cushingoidalna sylwetka i rysy twarzy (redystrybucja tkanki tłuszczowej z nagromadzeniem na twarzy, tułowi, w okolicy karku i jamy brzusznej)
Skóra	Łatwe siniaczenie, rozstępy, <i>plethora</i> , ścieńczenie skóry, trudno gojące się rany
Układ sercowo-naczyniowy	Nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, choroba wieńcowa, niewydolność serca, powikłania zakrzepowo-zatorowe
Zaburzenia psychiczne	Bezsensowność, depresja, chwiejność emocjonalna, mania, psychoza
Układ pokarmowy	Zapalenie żołądka, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, stłuszczenie wątroby
Układ krwiotwórczy	Leukocytoza, limfopenia, zwiększona podatność na infekcje szczególnie grzybicze i wirusowe, nadpłytkowość
Oko	Zaćma, jaskra
Układ endokryny	Insulinooporność, hiperglikemia, cukrzyca, zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (jatrogena niedoczynność kory nadnerczy), zahamowanie wzrostu i dojrzewania płciowego u dzieci, objawy hiperandrogenizacji (trądzik, hirsutyzm)
Układ kostno-stawowy	Zmniejszenie gęstości mineralnej kości, osteoporoza, miopatia, jałowa martwica kości

Na podstawie *UpToDate* [11] w modyfikacji własnej.

*Skróty:* GCS – glikokortykosteroidy

Charakter i nasilenie działań niepożądanych GCS jest uzależnione od czasu stosowania, skumulowanej dawki, zmienności osobniczej, a także drogi podania [12,13].

Dokładna analiza występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia dożylnymi GCS jest utrudniona z uwagi na niewielką ilość badań prospektywnych, stosowanie dożylnych GCS w różnych schematach, zawierających różne dawki i odstępy między nimi. Na podstawie dotychczasowych wyników badań GCS dożylnie są uważane za lepiej tolerowane niż GCS doustne, ze względu na rzadsze występowanie objawów charakterystycznych dla hiperkortyzolemii, takich jak nadciśnienie tętnicze, cushingoidalne rysy twarzy, cushingoidalna sylwetka ciała, wzrost masy ciała [14, 15]. Wśród łagodnych objawów niepożądanych występujących najczęściej w trakcie podawania leku pacjenci skarżą się na występowanie zaczerwienienia twarzy i kołatania serca [15]. Podobnie jak w przypadku leczenia doustnymi GCS terapia z zastosowaniem GCS dożylnych wiąże się z pogorszeniem kontroli glikemii lub nowego rozpoznania cukrzycy [9], ryzykiem zahamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza [16], wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych [17], powikłań zakrzepowozatorowych [18], wzrostem parametrów wątrobowych [19].

W badaniach oceniających retrospektywnie bezpieczeństwo leczenia dożylnymi GCS, w porównaniu do doustnych GCS, nie wykazano większej częstości występowania poważnych działań niepożądanych w trakcie terapii dożylnymi GCS [20, 21]. W publikacji Edel i wsp. przeanalizowano częstość występowania poważnych działań niepożądanych przedstawionych w 18 badaniach randomizowanych opublikowanych w okresie 1966 r. – 2019 r., w których porównywano 510 pacjentów leczonych dożylnymi GCS z 516 pacjentami leczonymi doustnymi GCS [21]. W badaniu nie stwierdzono zwiększonego ryzyka poważnych działań niepożądanych (ang. *serious adverse events*, SAEs) w trakcie leczenia dożylnymi GCS w porównaniu do doustnych, RR 0.77 (95% CI 0.52-1.14). Należy jednak zwrócić uwagę, że w większości raportów objętych analizą dożylnie GCS były stosowane przez kilka dni. W szeregu badań podkreślana jest większa toksyczność przy stosowaniu większych skumulowanych dawek dożylnych GCS [9, 14, 15, 20].

W badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród członków Europejskiego Towarzystwa Tyreologicznego (ang. *European Thyroid Association*, ETA) oceniającym bezpieczeństwo leczenia GO z zastosowaniem GCS w schemacie cotygodniowych pulsów stosowanych przez 3 miesiące wykazano niższą częstość występowania wszystkich działań niepożądanych w trakcie terapii dożylnymi GCS w postaci pulsów niż podczas leczenia doustnymi GCS (39% vs. 81%) [9]. Wśród poważnych działań niepożądanych, które wystąpiły przy zastosowaniu dożylnych GCS, wymieniono hepatotoksyczność, incydenty sercowo-naczyniowe, nagły zgon sercowy, zatorowość płucną, incydenty mózgowo-naczyniowe. Zdecydowana większość raportowanych poważnych powikłań, w tym także zakończonych



zgonem, wystąpiła u pacjentów leczonych bardzo wysokimi dawkami iv MP, często przekraczającymi 8.0 g/cały cykl leczenia [9]. Istotny jest także czas trwania podawania wlewu. Stosowanie dożylnych GCS we wlewie w krótszym niż 30-60 minut może prowadzić do retencji płynów, hipertensji lub hipotensji, hipokaliemii oraz zaburzeń rytmu serca [22].

Znajomość możliwych działań niepożądanych terapii iv MP pozwala na lepsze przygotowanie chorego, a następnie monitorowanie leczenia, co w efekcie sprawia, że prowadzona terapia jest bezpieczniejsza. Jednym z mniej poznanych i często pomijanym aspektem działania GCS dożylnych pozostaje ich wpływ na tkankę kostną. Jednocześnie należy podkreślić, że niekorzystne działanie na kości jest poważnym i częstym powikłaniem leczenia doustnymi GCS. Pierwsze doniesienia dotyczące negatywnego wpływu kortyzolu na tkankę kostną zostały przedstawione już w 1932 roku w pracy opublikowanej przez Harveya Cushinga [23].

Biorąc pod uwagę, że badania dostępne w piśmiennictwie oceniające bezpieczeństwo GCS dożylnych w ich oddziaływaniu na tkankę kostną są nieliczne i niejednoznaczne, zagadnienie to wymaga dokładnej analizy.

## **V.5. Wpływ GCS na kości**

### ***V.5.1. Patofizjologia***

W warunkach fizjologicznych w procesie przebudowy kości (ang. *remodelling*) zachodzą procesy osteoresorpcji i osteogenezy, które przebiegają w sposób ciągły z zachowaniem homeostazy tkanki kostnej. Zaburzenie równowagi między tymi procesami, skutkuje wystąpieniem stanów patologicznych. Roczny obrót kostny u osoby dorosłej zależy od rodzaju kości: w przypadku tkanki kostnej zbitej (korowej) wynosi około 4%, a w przypadku kości gąbczastej nawet aż 20%. Tkanka kostna korowa buduje trzony oraz warstwy zewnętrzne nasad kości długich, podczas gdy kość gąbczasta tworzy sieć beleczek kostnych wypełniających wnętrza kręgów kręgosłupa, żeber oraz nasad kości długich [24]. Kość zbita jest metabolicznie mniej aktywna i przez to mniej narażona na resorpcję kostną. Kością bardziej aktywną metabolicznie jest kość gąbczasta [24]. W dojrzałym szkielecie główną aktywnością komórek jest przebudowa kości. Remodelling rozpoczyna się od osteoklastogenezy i trwającej około 3 tygodni resorpcji kostnej, a następnie dochodzi do wzmożonej aktywności osteoblastów trwającej około 3 miesiące [25]. Na proces ten wpływa wiele czynników, między innymi: uwarunkowania genetyczne, dieta, wysiłek fizyczny, poziom wapnia, fosforu, hormony: estrogeny, androgeny, hormony tarczycy oraz endogenne i egzogenne GCS.

Patomechanizm działania nadmiaru GCS na tkankę kostną jest złożony i wciąż, mimo wielu prac klinicznych, nie w pełni poznany (Rycina V.2.). GCS wykazują bezpośredni i pośredni wpływ na metabolizm kostny. Działają bezpośrednio na osteoblasty i osteocyty [12, 26]. Na samym początku leczenia powodują nasilenie procesu resorpcji kostnej poprzez wpływ na układ RANK/RANKL/osteoprotegryna. W wyniku działania GCS na osteoblasty dochodzi do zwiększenia uwalniania przez nie RANKL (liganda receptora aktywującego jądrocy czynnik  $\kappa\beta$ , ang. *receptor activator of nuclear factor  $\kappa\beta$  ligand*, RANKL), a zmniejszenia produkcji osteoprotegryny (ang. *osteoprotegrin*, OPG). RANKL po połączeniu z RANK (receptorem aktywującym jądrocy czynnik  $\kappa\beta$  ang. *receptor activator of nuclear factor  $\kappa\beta$* , RANK) na powierzchni osteoklastów, powoduje różnicowanie się i wydłużenie czasu przeżycia osteoklastów. W warunkach fizjologicznych OPG wiąże się z RANKL i uniemożliwia tę interakcję. Jednak skutek działania GCS jej wytwarzanie przez osteoblasty jest zmniejszone. Dochodzi do nadmiernego pobudzenia osteoklastów, które produkując kolagenazy powodują rozkład włókien kolagenu macierzy kostnej. Powyższe zjawiska powodują wzrost resorpcji kości [27]. Kluczowe znaczenie dla negatywnego wpływu GCS na tkankę kostną ma jednak spadek populacji osteoblastów oraz zwiększenie apoptozy osteocytów. Na każdym etapie różnicowania się osteoblastów GCS odgrywają rolę: pobudzają różnicowanie komórek mezenchymalnych w kierunku adipocytów zamiast osteoblastów, upośledzają dojrzewanie osteoblastów, a w dojrzałych komórkach powodują apoptozę [28]. Mechanizmy biorące udział w zmniejszeniu populacji osteoblastów to zmniejszona produkcja czynników anabolicznych w kościach, hamowanie ścieżki sygnałowej Wnt (ang. *wingless/intragrator signaling*), zwiększenie stężenia inhibitorów przekazu sygnału Wnt, takich jak sklerostyna i Dkk-1 (ang. *Dickkopf-related protein-1*) [29]. Wynikiem tego działania jest spadek syntezy przez osteoblasty głównego składnika macierzy, czyli kolagenu typu I, co w efekcie oznacza słabiej zmineralizowaną kość i ścieńczałe beleczki kostne. To właśnie obniżenie kościotworzenia dominuje przy przewlekłym leczeniu GCS. Zmniejszenie populacji osteoblastów powoduje wtórnie zmniejszenie stymulacji osteoklastów, czego skutkiem jest zmniejszony remodelling kości [12]. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że koncepcje patogenezy oddziaływania GCS na komórki tkanki kostnej są oparte głównie na obserwacjach na modelach przedklinicznych.

Pośrednie niekorzystne działanie GCS na kości obejmuje: upośledzenie wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego, zwiększenie wydalania wapnia z moczem, hamujące działanie na przysadkę, jak również bezpośrednio na gruczoły płciowe i w efekcie spadek produkcji testosteronu i estrogenów, a także indukcję miopatii [29].

**Rycina V.2.** Schemat ukazujący patofizjologię działania GCS na tkankę kostną.



Na podstawie pracy Canalis i wsp. [29] w modyfikacji własnej.

Skróty: GCS – glikokortykosteroidy

### V.5.2. Osteoporoza posterydowa

U 30-50% osób leczonych doustnymi GCS dochodzi do rozwoju osteoporozy posterydowej (ang. *glucocorticoid induced osteoporosis*, GIO), a patologiczne złamania występują u 16-67% pacjentów [30-32]. GIO pozostaje najczęstszą postacią wtórnej osteoporozy [33]. Według powszechnej definicji Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) z 1994 r., zmodyfikowanej w 2001 r. „osteoporoza jest układową chorobą szkieletu, charakteryzującą się niską masą kostną, upośledzoną mikroarchitekturą tkanki kostnej, a w konsekwencji zwiększoną jej łamliwością i podatnością na złamania” [34]. Chociaż niska masa kostna obok wieku pozostaje najważniejszym czynnikiem ryzyka złamań osteoporotycznych, to 70% złamań występuje u osób leczonych GCS, u których nie jest spełnione kryterium densytometryczne osteoporozy [35]. Ryzyko złamania jest wyższe u osób w trakcie przewlekłej sterydoterapii niż u osób bez leczenia przy takiej samej BMD [36]. Konieczność poszukiwania kolejnych metod pozwalających przewidywać ryzyko złamania wynika z niedoskonałości pomiaru BMD, który niejednokrotnie okazuje się być w tym celu niewystarczający. Na wytrzymałość kości poza masą kostną, wpływają inne czynniki, takie jak geometria kości (np. wydłużona oś szyjki kości udowej), mikrostruktura kości beczkowej, mikrouszkodzenia, mineralizacja kości, obrót kostny [37]. Zagrożenie złamaniami poza obniżoną BMD może wynikać właśnie z pogorszenia jakości kości, które jest związane z zaburzeniem mikroarchitektury beczek kostnych, a także z kumulacją wielu czynników ryzyka. Wieloletnie badania wskazują, że nowoczesne postępowanie w diagnostyce i leczeniu

osteoporozy, w tym także osteoporozy posterydowej, powinno być ukierunkowane na oszacowanie ryzyka złamań u indywidualnego pacjenta.

## V.6. Diagnostyka

W diagnostyce zaburzeń metabolizmu tkanki kostnej wykorzystuje się metody radiologiczne oraz biochemiczne. Wśród badań obrazowych najczęściej wykonuje się ocenę gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD) metodą densytometrii z wykorzystaniem absorpcjometrii podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego (ang. *dual energy X-ray absorptiometry*, DXA). Do innych mniej dostępnych badań diagnostycznych należą ocena wskaźnika kości beleczkowej (ang. *trabecular bone score*, TBS), ilościowa tomografia komputerowa (ang. *quantitative computed tomography*, QCT), tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (ang. *high resolution computed tomography*, hrCT), mikrorezonans magnetyczny (ang. *micro magnetic resonance imaging*,  $\mu$ MRI), ilościowa ultrasonografia (ang. *quantitative ultrasonography*, QUS). Najdokładniejsze informacje o strukturze kości dostarcza badanie inwazyjne, histomorfometryczne. Poza strukturą kości, możemy również pośrednio ocenić metabolizm tkanki kostnej, w oparciu o ocenę markerów obrotu kostnego (ang. *bone turnover markers*, BTM).

### V.6.1. Gęstość mineralna kości (BMD)

Metoda DXA wciąż pozostaje „złotym standardem” wśród badań oceniających BMD. Zasada badania opiera się na pomiarze, jaka część energii jest pochłonięta w czasie przejścia promienia rentgenowskiego przez badany obszar kośćca. Ze względu na przechodzenie promienia i absorpcję wiązki przez wszystkie struktury, w tym także tkanki miękkie zlokalizowane przed i za kością, w metodzie DXA wykorzystuje się jednocześnie dwa rodzaje promieniowania rentgenowskiego: wysoko- i niskoenergetyczne. Kości, w przeciwieństwie do tkanek miękkich, charakteryzują się takim samym stopniem absorpcji dawki niezależnie od zmiany energii promieniowania. Dzięki tej zależności można obliczyć, jaka część promieniowania jest absorbowana przez badany obszar kości. Wynikiem badania jest bezwzględna wartość gęstości mineralnej kości wyrażona w gramach (ang. *bone mineral content*, BMC). Po podzieleniu tej liczby przez powierzchnię, uzyskujemy BMD w  $\text{g}/\text{cm}^2$  [38]. Wynik pomiaru odnoszony jest do średnich wartości BMD w populacji. Wskaźnik T jest liczbą odchyłeń standardowych od szczytowej masy kostnej w 20-29 roku życia. Wskaźnik Z oznacza wielokrotność odchyłeń standardowych pomiaru BMD pacjenta w porównaniu z osobą tej samej płci i w tym samym wieku [39].

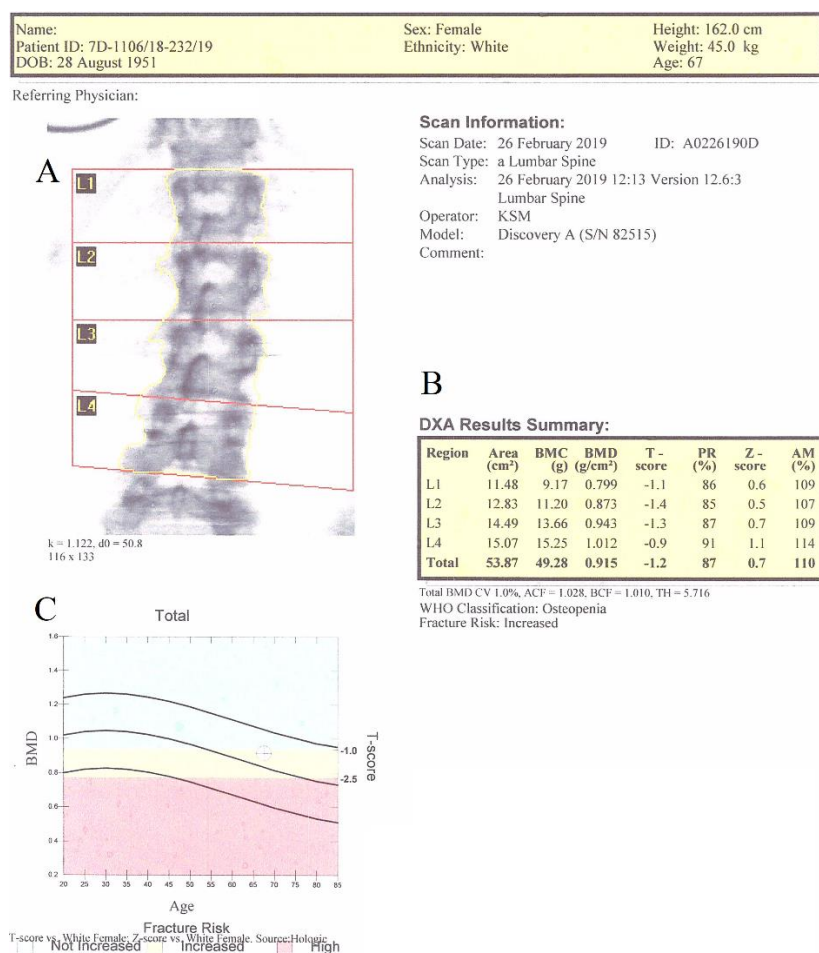
Wskaźnik T = (zmierzone BMD – referencyjne BMD):SD

Wskaźnik Z = (zmierzone BMD – referencyjne BMD w tym samym wieku):SD

Badania metodą DXA wykonywane są w obrębie bliższego końca kości udowej (obejmującego: szyjkę kości udowej ang. *femoral neck*, FN oraz całe biodro ang. *total hip*, TH), kręgosłupa lędźwiowego (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) i nasady dalszej kości promieniowej kończyny niedominującej. Przykładowe wyniki badania DXA w zakresie kręgosłupa lędźwiowego i bliższego końca kości udowej przedstawiono na Rycinach V.3. i V.4.

### Rycina V.3. Wynik badania densytometrycznego w zakresie kręgosłupa lędźwiowego.

Pacjentka BE, lat 67



A – obraz generowany przez aparat ilustrujący pomiar; zaznaczono kręgi od L<sub>1</sub> do L<sub>4</sub>.

B – zestawione pomiary LS BMD: 0.915, wskaźnik T: -1.2, wskaźnik Z: 0.7. Cechy osteopenii.

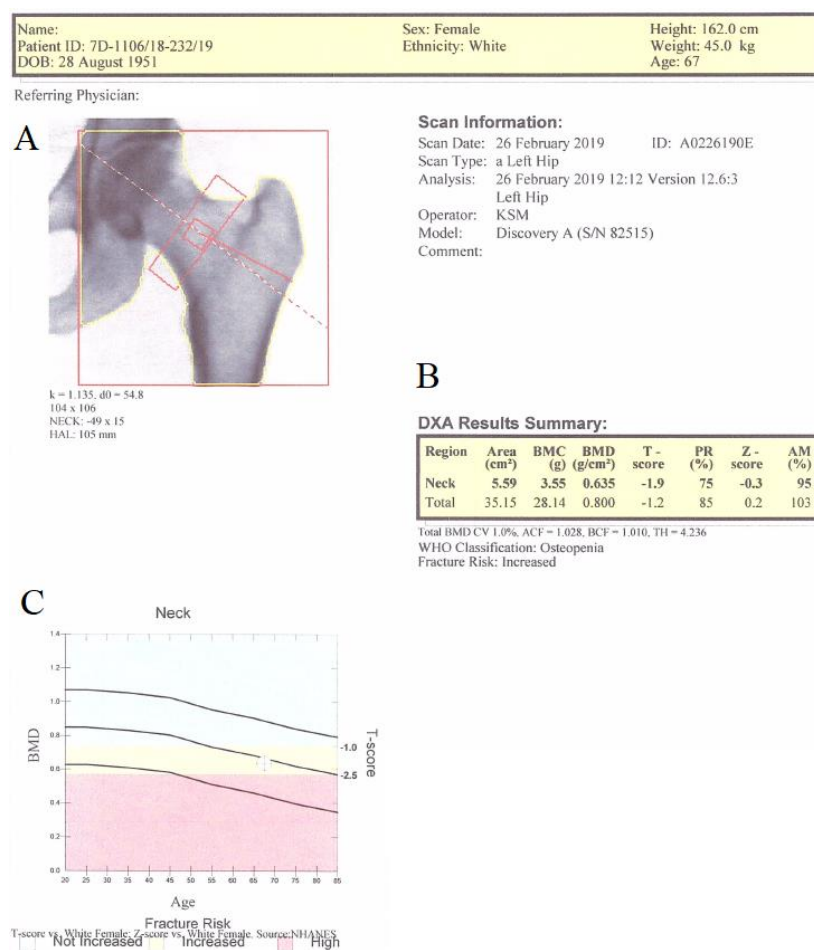
C – ilustracja przedstawiająca uzyskane wartości w stosunku do grupy kontrolnej.

Materiał własny.

*Skróty: BMC – zawartość składników mineralnych w kości, BMD – gęstość mineralna kości, LS BMD – gęstość mineralna kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego*

## Rycina V.4. Wynik badania densytometrycznego w zakresie bliższego końca kości udowej.

Pacjentka BE, lat 67



A – obraz generowany przez aparat ilustrujący pomiar; zaznaczono pomiar neck – szyjka.

B – zestawione pomiary FN BMD: 0.635, wskaźnik T: -1.9, wskaźnik Z: -0.3. Cechy osteopenii.

C – ilustracja przedstawiająca uzyskane wartości w stosunku do grupy kontrolnej.

Materiał własny.

*Skróty: BMC – zawartość składników mineralnych w kości, BMD – gęstość mineralna kości, FN BMD – gęstość mineralna kości w zakresie szyjki kości udowej*

Na wynikach pomiaru DXA w zakresie kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej oraz wskaźniku T oparte są aktualne do dziś kryteria diagnostyczne osteoporozy według WHO z 1994 r., które przedstawiono w Tabeli V.4. [40]. W przypadku stwierdzenia wskaźnika Z wynoszącego  $< -2.0$  w badaniu DXA kręgosłupa lędźwiowego lub szyjki kości udowej wskazana jest diagnostyka w kierunku osteoporozy wtórnej. W trakcie monitorowania leczenia lub obserwacji pacjenta określa się, czy zmiana ( $\Delta$ ) pomiędzy aktualnym a poprzednim pomiarem BMD jest równa bądź większa od najmniejszej znaczącej zmiany (ang. *least significant change*, LSC). LSC powinno zostać wyznaczone dla każdej pracowni wykonującej

badanie [41]. Dopiero przekroczenie lub wynik równy LSC oznacza rzeczywistą poprawę lub pogorszenie w kontrolnym badaniu.

**Tabela V.4.** Kryteria diagnostyczne osteoporozy określone według WHO.

<b>Rozpoznanie</b>	<b>Wskaźnik T</b>
Norma	+ 1.0 do – 1.0
Osteopenia	– 1.0 do – 2.4
Osteoporoza	– 2.5 i mniej
Zaawansowana osteoporoza	– 2.5 i typowe złamanie osteoporotyczne

*Skróty: WHO – Światowa Organizacja Zdrowia*

Zgodnie z Polskimi Zaleceniami postępowania Diagnostycznego i Leczniczego w Osteoporozie [42] przed rozpoczęciem leczenia GCS doustnymi w dawce dziennej odpowiadającej 5 mg prednizonu zalecane jest wykonanie badania DXA. Wskazania do badania obejmują także m.in.: zmniejszenie wzrostu o ponad 3 cm, pogłębienie się kifozy piersiowej, przebyte złamanie kości udowej, kręgosłupa lub nadgarstka.

W trakcie terapii doustnymi GCS wczesna utrata BMD dotyczy przede wszystkim bardziej aktywnej metabolicznie kości beleczkowej, czego skutkiem są złamania kości bogatych w ten rodzaj tkanki kostnej, czyli głównie kręgow i żeber, a późniejszym okresie, przy dłuższym stosowaniu także kości korowej. Stopień ubytku kości jest zależny od dawki GCS oraz czasu trwania terapii [43]. Dostępne w literaturze prospektywne badania oceniające wpływ terapii dożylnymi GCS na BMD są nieliczne i niejednoznaczne. Opisywano zarówno poprawę [44], brak zmian [45], jak i pogorszenie w ocenie po zakończeniu terapii [46].

Chociaż badanie DXA pozostaje podstawowym badaniem w diagnostyce wpływu leków i chorób na kości, ma swoje ograniczenia. W trakcie DXA uzyskiwane są jedynie informacje ilościowe, bez jakościowych informacji dotyczących struktury kości. Ponadto, w przypadku zmian zwyrodnieniowych lub obecności wygojonego złamania z obecnością obfitej kostniny, uzyskiwane są zawyżone wyniki [47]. Jednocześnie chociaż BMD pozostaje ważnym i uznanym czynnikiem ryzyka złamań, coraz częściej podkreśla się, że w przypadku osteoporozy posterydowej ryzyko to jest większe niż wskazuje BMD i może być związane z pogorszeniem mikroarchitektury kości.

### V.6.2. Wskaźnik kości beleczkowej (TBS)

Metodą diagnostyczną umożliwiającą pośrednią ocenę mikroarchitektury kości jest pomiar TBS, zaaprobowany w 2012 r. przez Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) do oceny ryzyka złamań. Wartość TBS obliczana jest w oparciu o dodatkową analizę obrazu badania DXA trzonów kręgów lędźwiowych (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) [37]. W zależności od gęstości struktury kości za pomocą algorytmu generowane są różnego stopnia szarości piksele, rzutowane na płaszczyznę i dające w wyniku obliczeń różne wartości wskaźnika [48]. Wykazano, że im gęstsza struktura beleczkowa, tym więcej pikseli, wyższy wskaźnik TBS i lepsza struktura kości. Niższy TBS oznacza rzadsze, cieńsze belecзки kostne, poszerzone przestrzenie między blaszkami i kość bardziej podatną na złamania [48]. W badaniach wykazano zgodność TBS z parametrami ocenianymi w badaniu histomorfometrycznym materiału pobranego metodą biopsji transiliakalnej [49], jak również w badaniu TK wysokiej rozdzielczości (ang. *high resolution peripheral quantitative computed tomography*, HRpQCT) [48, 50, 51]. TBS pozytywnie korelował z liczbą i grubością beleczek kostnych, a negatywne korelacje obserwowano z szerokością wolnej przestrzeni między beleczkami.

Obraz 2D uzyskany metodą TBS pozwala odróżnić dwie mikroarchitektury 3D, które wykazują tę samą ilość kości, ale charakteryzują się innym układem beleczek. Na Rycinie V.5. przedstawiono wyniki badań dwóch różnych pacjentek, u których przy tym samym wyniku BMD, struktura kości oceniona w badaniu TBS była różna.



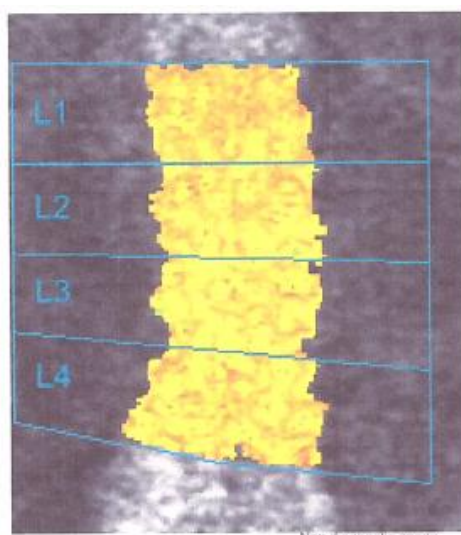
**Rycina V.5.** Wyniki badań TBS u wybranych dwóch kobiet.

A – Pacjentka SA, lat 60: BMD 0.986 g/cm<sup>2</sup>, wskaźnik T -0.6, wskaźnik Z 0.9, TBS 0.926.

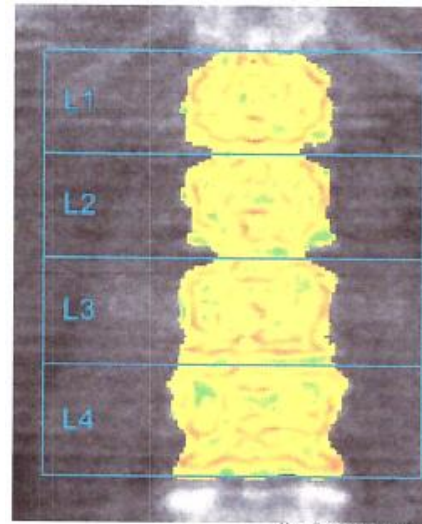
B – Pacjentka FU, lat 61: BMD 0.968 g/cm<sup>2</sup>, wskaźnik T -0.7, wskaźnik Z 0.8, TBS 1.305.

A – Wynik badania TBS pacjentki SA

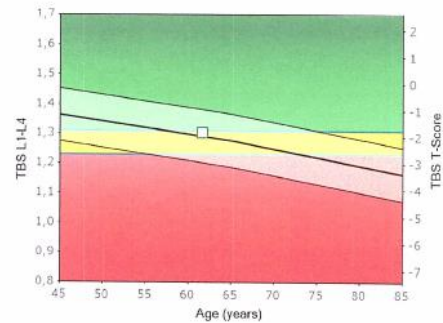
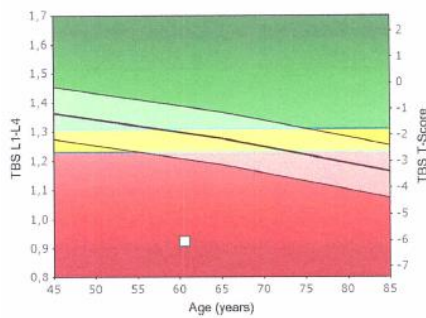
B – Wynik badania TBS pacjentki FU



TBS L1-L4: 0,926



TBS L1-L4: 1,305



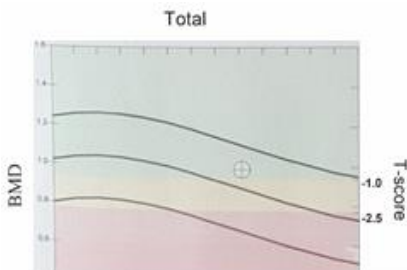
A – Wynik badania DXA pacjentki SA

B – Wynik badania DXA pacjentki FU

**DXA Results Summary:**

Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-score	PR (%)	Z-score
L1	11.53	10.69	0.928	0.0	100	1.3
L2	12.07	10.41	0.862	-1.5	84	-0.1
L3	11.30	12.16	1.075	-0.1	99	1.4
L4	14.72	15.70	1.066	-0.5	96	1.1
<b>Total</b>	<b>49.63</b>	<b>48.95</b>	<b>0.986</b>	<b>-0.6</b>	<b>94</b>	<b>0.9</b>

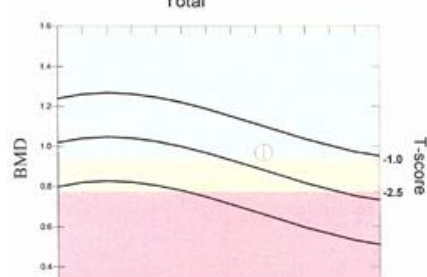
Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.028, BCF = 1.010, TH = 11.264  
WHO Classification: Normal  
Fracture Risk: Not Increased



**DXA Results Summary:**

Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-score	PR (%)	Z-score
L1	12.51	10.69	0.855	-0.6	92	0.7
L2	13.03	12.43	0.954	-0.7	93	0.8
L3	14.82	14.50	0.979	-1.0	90	0.6
L4	17.23	18.12	1.052	-0.6	94	1.0
<b>Total</b>	<b>57.59</b>	<b>55.75</b>	<b>0.968</b>	<b>-0.7</b>	<b>92</b>	<b>0.8</b>

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.028, BCF = 1.010, TH = 7.548  
WHO Classification: Normal  
Fracture Risk: Not Increased



Materiał własny.

Skróty: BMD – gęstość mineralna kości, DXA – densytometria, TBS – wskaźnik kości beleczkowej

Na podstawie metaanalizy 14 badań prospektywnych obejmujących 1708 pacjentów oceniono związek stopnia zaburzenia mikroarchitektury z ryzykiem złamania i wyznaczono zakresy wartości TBS zależne od prawdopodobieństwa złamania (Tabela V.5.) [52].

**Tabela V.5.** Podział wartości TBS i interpretacja wyników.

Wartość wyniku TBS	Stopień zaburzenia mikroarchitektury kości	Stopień ryzyka złamania
$\geq 1.32$	Norma	Niski
1.23 – 1.31	Częściowo zaburzona	Średni
$< 1.23$	Zaburzona	Wysoki

*Skróty: TBS – wskaźnik kości beleczkowej*

W trakcie monitorowania, porównując dwa wyniki TBS uzyskane w tej samej pracowni, na tym samym aparacie, rekomendowana jest ocena różnicy w odniesieniu do LSC, wyliczanej na podstawie powtarzalności pomiarów dla każdej pracowni [53]. Wynik zmiany ( $\Delta$ ) w pomiarach TBS równy bądź przekraczający LSC oznacza rzeczywistą poprawę lub pogorszenie.

W licznych badaniach wykazano, że wykorzystanie oceny mikroarchitektury kości przy użyciu metody TBS w połączeniu z oceną BMD i klinicznymi czynnikami ryzyka zwiększa predykcję ryzyka złamania [52, 54, 55]. Szczególnie wartościowe może być zastosowanie TBS w ocenie struktury kostnej wśród pacjentów z chorobami wykazującymi istotny wpływ na mikroarchitekturę kości, takimi jak: przewlekła choroba nerek [56], cukrzyca typu 2 [57], nadczynność przytarczyc [58], a także egzo- i endogenna hiperkortyzolemia [37]. W badaniach histomorfometrycznych wykazano, że przewlekła sterydoterapia powoduje ścieńczenie beleczek kostnych [59, 60]. W badaniu obejmującym 416 osób po 40 r.ż. leczonych doustnymi GCS w dawce co najmniej 5 mg dziennie przez 3 miesiące, odnotowano niższe wartości TBS w porównaniu z grupą kontrolną (1.267 vs. 1.298,  $p < 0.001$ ). Analizując pomiary BMD w tej samej grupie pacjentów nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie [61]. Podobne wyniki uzyskano u pacjentów z twardziną układową i reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujących doustne GCS [62, 63]. Dotychczas tylko w jednej pracy oceniano wpływ dożylnych GCS podawanych w pulsach na TBS [64]. W pilotażowym badaniu przeprowadzonym przez Censi i wsp. w grupie 11 pacjentów z GO, po 3 miesiącach terapii iv MP w łącznej dawce 1.5 – 5.25 g nie zaobserwowano pogorszenia wartości TBS [64].

Do ograniczeń metody TBS należy kilka aspektów klinicznych i technicznych wymagających omówienia. Po pierwsze, zaobserwowano zależność wartości TBS od BMI i składu ciała: nadmierna ilość tkanki brzusznej może być przyczyną zawyżonego wyniku [65], a nadmierna ilość tkanek miękkich przykręgosłupowych może wiązać się z obniżonymi wartościami TBS [66]. Po drugie, zauważono, że im niższa rozdzielczość obrazu uzyskanego w badaniu DXA, tym wartość TBS jest wyższa [50]. W przypadku wykonywania badań kontrolnych u jednego pacjenta jest jednak mało prawdopodobne, aby w wyniku wpływu powyższych zależności obserwowana zmiana przekroczyła LSC [66].

### ***V.6.3. Markery obrotu kostnego (BTM)***

W czasie procesów kościotworzenia i resorpcji kostnej do krwi uwalniane są fragmenty białkowe elementów strukturalnych kości, produkty ich degradacji, enzymy oraz białka, które określane są mianem biochemicznych markerów metabolizmu kostnego [67]. Oznaczenie BTM we krwi i/lub w moczu pozwala w sposób pośredni ocenić tempo procesów kościotworzenia i resorpcji kostnej. Wśród markerów kościotworzenia wyróżnia się m.in.: N-końcowy telopeptyd prokolagenu typu I (ang. *N-terminal propeptide of type I procollagen*, P1NP), frakcję kostną fosfatazy alkalicznej (ang. *bone alkaline phosphatase*, bALP), osteokalcynę, podczas gdy do markerów resorpcji kostnej należą m.in.: C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I (ang. *C-terminal telopeptid of type I collagen*, CTX), N-końcowy telopeptyd kolagenu typu I (ang. *N-terminal telopeptid of type I collagen*, NTX) oraz pirydynolina i dezoksyperydynolina. Międzynarodowa Fundacja Osteoporozy (ang. *International Osteoporosis Foundation*, IOF) we współpracy z Międzynarodową Federacją Chemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej (ang. *International Federation of Clinical Chemistry*, IFCC) zarekomendowała wykorzystywanie w badaniach klinicznych następujących BTM: markera kościotworzenia P1NP i markera resorpcji kostnej CTX [68]. Stężenie BTM zależy również od innych czynników, takich jak: wiek, płeć, status hormonalny czy pora dnia. Według polskich zaleceń postępowania w prewencji i leczenia osteoporozy posteroïdowej wykonywanie oznaczeń BTM jest rekomendowane jako element diagnostyki i monitorowania leczenia [42].

#### ***V.6.3.1. N-końcowy telopeptyd prokolagenu typu I (P1NP)***

W trakcie procesu dojrzewania cząsteczki kolagenu zanim zostanie ona wbudowana we włókna kolagenowe, z cząsteczki prokolagenu typu I, produkowanego przez osteoblasty, odcinane są fragmenty N-końcowe (P1NP) i C-końcowe (P1CP). Pomiar P1NP koreluje więc z liczbą nowoutworzonych cząsteczek kolagenu typu I w procesie kościotworzenia.

P1NP charakteryzuje niska zmienność dobową, brak wpływu posiłku na jego stężenia i niska zmienność osobnicza [67].

#### V.6.3.2. C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I (CTX)

W czasie osteoklastycznej resorpcji kości wskutek aktywności enzymu katepsyny K z cząsteczki kolagenu typu I do krwi uwalniane są m. in. jego fragmenty – telopeptydy: CTX i NTX. CTX charakteryzuje wpływ posiłku na jego stężenie oraz wysoka zmienność dobową, z najniższymi wartościami w godzinach popołudniowych, co wynika z fizjologicznie największego nasilenia resorpcji w godzinach nocnych. Stężenie CTX wzrasta u kobiet po menopauzie [67].

### V.7. Profilaktyka

W Tabeli V.6. porównano rekomendacje dotyczące zalecanej profilaktyki osteoporozy posteroïdowej towarzystw: Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporotycznego (WFO) [42], Międzynarodowej Fundacji Osteoporozy (ang. *International Osteoporosis Foundation*, IOF) [69] i Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ang. *American College of Rheumatology*, ACR) [70]. Zmiany w obrębie układu kostnego w trakcie leczenia GCS widoczne są już w pierwszych miesiącach ich stosowania [71]. W związku z tym eksperci są zgodni, aby u wszystkich chorych przed rozpoczęciem terapii rozważyć zakres profilaktyki. Działania zapobiegawcze obejmują stosowanie preparatów witaminy D i wapnia, a w wybranych przypadkach także bisfosfonianów. Należy rozważyć wykonanie badań diagnostycznych oraz przeprowadzić ocenę ryzyka złamań metodą według algorytmu FRAX.

**Tabela V.6.** Porównanie zaleceń towarzystw WFO, IOF i ACR dotyczących postępowania w profilaktyce osteoporozy indukowanej GCS.

<b>Zalecenie</b>	<b>WFO (2017)</b> Zalecenia polskie [42]	<b>IOF (2012)</b> Zalecenia europejskie [69]	<b>ACR (2017)</b> Zalecenia amerykańskie [70]
<b>GCS doustne</b>			
Zalecenia ogólne	Modyfikacja stylu życia: zbilansowana dieta, rzucenie palenia, aktywność fizyczna, ograniczenie spożycia alkoholu		
Dawka i czas trwania terapii wymagające stosowania profilaktyki	W dawce odpowiadającej $\geq 2.5$ mg/dzień prednizonu przez $\geq 3$ miesiące	W każdej dawce przez przynajmniej 3 miesiące w schemacie ciągłym	W dawce odpowiadającej $\geq 2.5$ mg/dzień prednizonu przez $\geq 3$ miesiące
Suplementacja wapnia/dzień <sup>1</sup>	1200 mg	Optymalna	800 – 1000 mg
Suplementacja witaminy D/dzień	$\geq 800 - 2000$ IU	Optymalna	600 – 800 IU
Bisfosfoniany prewencyjnie	U wszystkich po 65 r.ż. stosujących GCS w dawce odpowiadającej $\geq 7.5$ mg/dzień prednizonu przez $\geq 3$ miesiące; Rozważyć u osób przyjmujących GCS w dawce odpowiadającej 5 mg/dzień prednizonu przez $\geq 3$ miesiące z czynnikami ryzyka lub w DXA wskaźnikiem T $\leq -1.5$ SD	U wszystkich po 70 r.ż. lub stosujących GCS w dawce odpowiadającej $\geq 7.5$ mg/dzień prednizonu przez $\geq 3$ miesiące; Rozważyć u osób z wysokim ryzykiem złamania	Rozważyć u wszystkich z umiarkowanym i wysokim ryzykiem złamań; Rozważyć u wszystkich po 30 r.ż. otrzymujących GCS w dawce odpowiadającej 30 mg/dzień lub w dawce skumulowanej 5 g/rok prednizonu
Diagnostyka	Pomiar wzrostu co 3 miesiące; Pomiar DXA przed rozpoczęciem leczenia GCS w dawce odpowiadającej 5 mg/dzień prednizonu przez $\geq 3$ miesiące, a następnie co 6 miesięcy	Pomiar wzrostu regularny; Pomiar DXA przed rozpoczęciem leczenia GCS w dawce	Pomiar DXA w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia GCS
Ocena ryzyka złamań	Powyżej 50 r.ż. przy pomocy kalkulatora FRAX przed rozpoczęciem leczenia	Powyżej 50 r.ż. przy pomocy kalkulatora FRAX przed rozpoczęciem leczenia	Powyżej 40 r.ż. przy pomocy kalkulatora FRAX przed rozpoczęciem leczenia
<b>GCS dożylnie</b>			
	Brak zaleceń	Brak zaleceń	Brak zaleceń

<sup>1</sup>zalecana podaż pochodzi zarówno z diety, jak i stosowanych suplementów

Skróty: ACR – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne, DXA – densytometria, FRAX – kalkulator ryzyka złamania, GCS – glikokortykosteroidy, IOF – Międzynarodowa Fundacja Osteoporozy, SD – odchylenie standardowe, WFO – Wielodyscyplinarne Forum Osteoporotyczne

### **V.7.1. Witamina D i wapń**

Zapewnienie odpowiedniej suplementacji preparatami wapnia i witaminy D pozostaje niezbędnym minimum w zapobieganiu negatywnemu oddziaływaniu GCS na kości. Zmniejszone wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym oraz zwiększona utrata wapnia przez nerki w trakcie leczenia GCS prowadzą do ujemnego bilansu wapniowego, z czego wynika zalecenie przyjmowania preparatów wapnia [72]. Jednak trzeba podkreślić, że według badań sam wapń może nie być wystarczający, aby zapobiec utracie masy kostnej [73]. W dwóch metaanalizach wykazano korzystny wpływ terapii preparatami wapnia w skojarzeniu z witaminą D w prewencji utraty masy kostnej [74, 75].

### **V.7.2. Bisfosfoniany**

Według wytycznych profilaktyki osteoporozy posterydowej, w wybranych grupach chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia złamań, w trakcie leczenia doustnymi GCS należy wdrożyć leczenie bisfosfonianem prewencyjnie, a w przypadku rozpoznania osteoporozy – leczniczo [42, 69, 70].

### **V.7.3. Ocena ryzyka złamania metodą FRAX**

W 2008 r. opracowano algorytm FRAX (*ang. Fracture Risk Assessment Tool, FRAX*) rekomendowany przez WHO w celu poprawy identyfikacji osób narażonych na złamania niskoenergetyczne [76]. FRAX jest dostępny online (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>) w ponad 40 krajach, obejmuje ponad 80% światowej populacji, w tym populację polską. Obliczenie w kalkulatorze opiera się na indywidualnej ocenie pacjenta pod względem występowania określonych czynników ryzyka i dodatkowo uwzględniając FN BMD. Metoda bierze pod uwagę:

1. Czynniki demograficzne: wiek (między 40 – 90 lat), płeć, masa ciała, wzrost.
2. Wywiad przebytego złamania niskoenergetycznego, złamania biodra u rodziców, reumatoidalnego zapalenia stawów, innej choroby przewlekłej mogącej powodować osteoporozę wtórną (tj.: cukrzycy typu I, wrodzonej łamliwości kości, nieleczonej przez długi czas nadczynności tarczycy, hipogonadyzmu, przedwczesnej menopauzy, przewlekłego niedożywienia, zespołu złego wchłaniania, przewlekłej choroby wątroby).
3. Używkii: palenie tytoniu, spożywanie 3 lub więcej jednostek alkoholu dziennie.
4. Przyjmowanie doustnych GCS w dawce odpowiadającej  $\geq 5$  mg prednizonu dziennie dłużej niż 3 miesiące.

Wynik obliczony w kalkulatorze FRAX pozwala na ocenę 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamania biodra (ang. *hip fracture*, HF) i tzw. głównych złamań osteoporotycznych (ang. *major osteoporotic fracture*, MOF), w tym złamania biodra, kręgosłupa, kości promieniowej lub kości ramiennej. Według polskich wytycznych dla wszystkich osób powyżej 50 r.ż. wynik poniżej 5% jest uznawany za małe ryzyko złamania, 5-10% za ryzyko średnie i powyżej 10% za ryzyko duże [42]. W Polsce przyjęto, że stwierdzenie dużego ryzyka złamań metodą FRAX stanowi wskazanie do wdrożenia farmakoterapii przeciwosteoporotycznej.

Przy przewlekłym stosowaniu GCS doustnych w dawce > 7.5 mg/d obliczone ryzyko złamania należy zwiększyć do 15% dla złamania głównego (bliższego końca kości udowej, kręgu, kości promieniowej lub ramiennej) i 20% dla złamania bliższego końca kości udowej. Natomiast algorytm FRAX niedoszacowuje ryzyka złamania przy stosowaniu dawek poniżej 5 mg prednizonu dziennie niezależnie od czasu trwania leczenia. Należy zwrócić uwagę, że w kalkulatorze FRAX sterydy podawane dożylnie nie są uznawane za czynnik ryzyka zwiększający ryzyko złamania kości.

W 2015 r. kalkulator FRAX został uzupełniony o możliwość skorygowania oceny ryzyka złamania w oparciu o analizę wykonaną za pomocą metody TBS (FRAX-TBS) [77, 78]. Skorygowany kalkulator jest również dostępny online (<https://www.sheffield.ac.uk/TBS/>).

Na Rycinie V.6. przedstawiono porównanie ryzyka złamania obliczonego według algorytmów FRAX i FRAX-TBS dla 55-letniego, otyłego mężczyzny palącego papierosy. Zwraca uwagę istotna różnica w wyliczonym 10-letnim ryzyku dla MOF: 1.5 % według algorytmu FRAX vs. 14% według algorytmu FRAX-TBS. Widocznym ograniczeniem stosowania algorytmu FRAX jest wykorzystywanie pomiaru BMD jedynie w zakresie szyjki kości udowej. Obserwacja ta jest szczególnie istotna wśród pacjentów przyjmujących GCS, u których utrata masy kostnej dotyczy przede wszystkim kości gąbczastej (beleczkowej), a złamania częściej występują w obrębie kręgosłupa [79].

## Rycina V.6. Porównanie wyników obliczonych w kalkulatorze FRAX i FRAX-TBS.

Mężczyzna BM, lat 55

A – Wynik obliczony w kalkulatorze FRAX. Wyniki DXA:

FN BMD: 0.904 g/cm<sup>2</sup>, wskaźnik T -0.2, wskaźnik Z 0.6;

LS BMD 0.918 g/cm<sup>2</sup>, wskaźnik T -1.6, wskaźnik Z -1.2.

Country: **Poland** Name/ID:  [About the risk factors](#)

### Questionnaire:

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth  
 Age:  Date of Birth: Y:  M:  D:

2. Sex  Male  Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture  No  Yes

6. Parent Fractured Hip  No  Yes

7. Current Smoking  No  Yes

8. Glucocorticoids  No  Yes

9. Rheumatoid arthritis  No  Yes

10. Secondary osteoporosis  No  Yes

11. Alcohol 3 or more units/day  No  Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm<sup>2</sup>)  
 Hologic  T-score: 0.4

**BMI: 34.7**  
 The ten year probability of fracture (%)  
**with BMD**

Major osteoporotic	<b>1.5</b>
Hip Fracture	<b>0.1</b>

If you have a TBS value, click here:

B – Wynik obliczony w kalkulatorze FRAX-TBS.

Wynik TBS: 0.919

Country: **Poland**  
 Name/ID: -  
 Age: 55  
 Sex: Male  
 BMI (kg/m<sup>2</sup>): 34.7

Please enter the Trabecular Bone Score to compute the ten year probability of fracture adjusted for TBS

DXA device manufacturer:

Lumbar Spine TBS:

Attention: TBS values are accurate only for patients (women and men) with a BMI in the range [15 – 37 kg/m<sup>2</sup>]

The 10 year probability of fracture (%)  
 Adjusted for TBS

Major Osteoporotic Fracture: 14

Hip Fracture: 0.6

**00002632**  
 Individuals with fracture risk assessed since April 15, 2015

Skróty: FN BMD – gęstość mineralna kości w zakresie szyjki kości udowej, FRAX – kalkulator ryzyka złamania, FRAX-TBS – kalkulator ryzyka złamania z uwzględnieniem TBS, LS BMD – gęstość mineralna kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, TBS – wskaźnik kości bełczkowej



Należy zwrócić uwagę, że obowiązujące wytyczne zarówno polskie, europejskie, jak i amerykańskie dotyczące prewencji i leczenia osteoporozy posterydowej, nie dają odpowiedzi na pytanie jak postępować u chorych stosujących duże dawki dożylnych GCS w postaci pulsów. We wszystkich zaleceniach podkreśla się wskazania do profilaktyki przy przewlekłym stosowaniu jedynie GCS doustnych. Dotychczas nie udało się jednoznacznie określić wpływu na ryzyko złamań wywieranego przez krótkotrwałe terapie z zastosowaniem dożylnych GCS podawanych w postaci pulsów. Ustalenie schematów postępowania dotyczącego równoległego leczenia profilaktycznego podczas terapii przerywanej dożylną pozostaje przedmiotem dyskusji. Przeprowadzone badania prospektywne oceniające działanie dożylnych GCS na metabolizm kostny są nieliczne, ale coraz częściej wykazują, że dożylne GCS mogą wykazywać negatywny wpływ na tkankę kostną.

#### **V.8. Wpływ hormonów tarczycy na kości**

Analizując wpływ GCS na kości, nie można pomijać równoległego wpływu choroby podstawowej będącej przyczyną stosowania sterydoterapii. W przypadku GO omówienia wymagają dwa aspekty: działanie hormonów tarczycy oraz cytokin prozapalnych.

Hormony tarczycy wpływają bezpośrednio na aktywność osteoblastów oraz pośrednio na aktywność osteoklastów, pełniąc istotną rolę w regulacji rozwoju i przebudowy kości [80]. Nadmiar hormonów tarczycy wywołuje jednak przyspieszony obrót kostny z dominującym wpływem na proces resorpcji kości [80, 81] widoczny przede wszystkim w kości bełczkowej, ale również korowej [82]. Cykl przebudowy jest skrócony, a w efekcie zresorbowana kość pozostaje niedostatecznie odtworzona. Długotrwała, nieleczona nadczynność tarczycy prowadzi do stopniowego obniżenia się BMD, rozwoju osteoporozy wtórnej i zwiększonego ryzyka złamań [83]. Wskutek mobilizacji minerałów z kości może wystąpić łagodna hiperkalcemia ze zwiększoną utratą wapnia z moczem i hiperfosfatemia, co hamuje wydzielanie parathormonu (ang. *parathyroid hormone*, PTH) [82]. Przyspieszony obrót kostny w okresie nadczynności tarczycy widoczny jest również jako wzrost markerów kościotworzenia i kościoniszczenia [81]. Po osiągnięciu stanu eutyreozy resorpcja kości ulega gwałtownemu zmniejszeniu, natomiast kościotworzenie pozostaje stymulowane przez co najmniej kilka miesięcy [84], po czym następuje wzrost BMD [85]. W przeprowadzonych badaniach wykazano wzrost BMD zarówno w obrębie kręgosłupa lędźwiowego, jak i szyjki kości udowej w porównaniu z okresem przed leczeniem [85]. Według niektórych badaczy jedną z metod normalizacji obrotu kostnego po leczeniu nadczynności tarczycy w przebiegu GD jest stosowanie leczenia skojarzonego (tyreostatykiem i lewotyroksyną), zamiast monoterapii

tyreostatykiem [86]. Podkreślana jest jednak możliwość utrzymywania się zmienionych właściwości biomechanicznych kości mimo wyrównania czynności tarczycy. Wczesne rozpoznanie tyreotoksykozy i wdrożenie leczenia tyreostatykiem może zmniejszać ryzyko złamań, jednak badania sugerują, że z uwagi na zmiany w mikroarchitekturze kość może wykazywać mniejszą wytrzymałość nawet po wyrównaniu czynności tarczycy [87, 88]. Według badaczy przebyta nadczynność tarczycy pozostaje czynnikiem ryzyka złamania bliższego końca kości udowej u osób w podeszłym wieku [87, 89], a długotrwała, nieleczonej powinna być uwzględniana w kalkulatorze FRAX. Szczególną postacią choroby tarczycy jest jej nadczynność w przebiegu GD. W GD podobnie jak w innych stanach autoimmunologicznych dochodzi do zwiększonego uwalniania do krążenia cytokin prozapalnych (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1), które stymulując aktywność osteoklastów, zwiększają resorpcję kostną, co może prowadzić do obniżenia BMD [90].

### **V.9. Wpływ hormonów płciowych na kości**

Hormony płciowe w istotny sposób wpływają na metabolizm kostny. Estrogeny promują syntezę, różnicowanie się i aktywność osteoblastów [91]. Jednocześnie zwiększają ekspresję genu dla OPG, która blokuje interakcję RANKL z RANK na powierzchni osteoklastów, a w efekcie estrogeny hamują aktywację i zwiększają apoptozę osteoklastów. Powodują również zwiększenie wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym [92]. Spadek estrogenów towarzyszący okresowi przekwitania powoduje supresję OPG i wzrost produkcji cytokin stymulujących osteoklastogenezę [91]. U kobiet po menopauzie dochodzi do gwałtownego przyspieszenia procesu utraty masy kostnej. Androgeny gonadalne stymulują proces proliferacji i różnicowania osteoblastów oraz hamują rekrutację osteoklastów [93]. Postępujący wraz z wiekiem spadek ich stężenia przebiega u mężczyzn mniej gwałtownie niż to się dzieje u kobiet.

Szczyt zachorowań na GO występuje w okresie między 40 – 60 r.ż. [94], co powoduje, że u części pacjentów kwalifikowanych do leczenia iv MP dodatkowym czynnikiem wpływającym na kości mogą być procesy związane ze starzeniem. Wiadomo także, że same GCS poprzez działanie na przysadkę, jak i bezpośrednio na gruczoły płciowe mogą powodować hipogonadyzm, a w efekcie ubytek masy kostnej [29].

## VI. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Leczenie z zastosowaniem doustnych GCS od dawna wymieniane jest wśród przyczyn wtórnej osteoporozy. W przeciwieństwie do znanego negatywnego wpływu doustnych GCS na tkankę kostną nie ustalono, czy GCS dożylnie mogą wywierać podobny efekt. Istnieje przekonanie, że terapia iv MP ze względu na swój przerywany (pulsacyjny) charakter, często ograniczony do krótkiego okresu, wywiera nieistotny wpływ na kości. W aktualnych wytycznych dotyczących profilaktyki i leczenia osteoporozy posterydowej nie można znaleźć odpowiedzi, jak postępować przed i w trakcie leczenia z zastosowaniem iv MP. W piśmiennictwie w nielicznych badaniach prospektywnych oceniano wpływ terapii dożylnymi GCS na tkankę kostną.

Terapia z zastosowaniem iv MP w postaci pulsów pozostaje leczeniem z wyboru u pacjentów z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej GO według wytycznych EUGOGO [8]. W przypadkach GO ze znacznie nasilonymi objawami oraz z powodu niejednokrotnie niepełnej odpowiedzi na zastosowane leczenie, często zalecane jest stosowanie wysokich dawek iv MP, a czas terapii wydłuża się. Leczenie pulsami stosowane jest również w wielu innych chorobach głównie reumatologicznych, takich jak zapalenia naczyń i toczeń rumieniowaty układowy. Potencjalnie negatywny wpływ terapii iv MP w postaci pulsów na kości był przesłanką do sformułowania hipotezy niniejszego badania.

Celem niniejszej pracy jest ocena wpływu na tkankę kostną terapii z zastosowaniem iv MP podawanego w schemacie 12 cotygodniowych pulsów o łącznej dawce 4.5 g u pacjentów leczonych z powodu aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO na podstawie:

1. Oceny zmian BMD badanej metodą DXA po terapii iv MP (Projekty 1 i 2).
2. Oceny zmian wskaźnika TBS po terapii iv MP (Projekt 2).
3. Oceny zmian wskaźników biochemicznych metabolizmu kostnego: P1NP i CTX po terapii iv MP oraz po podaniu pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g (Projekt 3).
4. Oceny zmian parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej po terapii iv MP (Projekty 1-3) oraz po podaniu pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g (Projekt 3).



## **VII. MATERIAŁ I METODY**

### **VII.1. Informacje ogólne**

Badanie składa się z trzech badań prospektywnych oceniających wpływ leczenia iv MP w postaci pulsów na parametry densytometryczne, mikroarchitekturę i metabolizm kostny u osób z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej GO. Protokoły badań zostały zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (opinie numer KB 42/2011, KB/197/2018, KB/225/2018).

Badania wykonywane w ramach niniejszej pracy doktorskiej prowadzono na przestrzeni 10 lat (w okresie 2011 – 2021 r.) w ramach 3 Projektów naukowych. Po uzyskaniu wyników pierwszego Projektu, w którym oceniano parametry densytometryczne, w 2018 r. celem pogłębienia diagnostyki we współdziałaniu z Pracownią Densytometrii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (UCK WUM) dokonano zakupu oprogramowania umożliwiającego ocenę mikroarchitektury kości przy użyciu metody TBS. Następnie, w 2019 r. dzięki współpracy z Katedrą i Zakładem Biochemii WUM po zainstalowaniu analizatora immunochemicznego IDS-iSYS Multi-Discipline Automated System firmy Immunodiagnostic Systems Limited (IDS) możliwa była ocena metabolizmu kostnego poprzez oznaczenie BTM.

### **VII.2. Badana grupa**

Badaniem objęto 65 chorych z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej GO zakwalifikowanych do leczenia iv MP zgodnie z aktualnymi wytycznymi EUGOGO. Do analizy włączano pacjentów będących pod opieką Kliniki Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii UCK WUM: 35 chorych w okresie 2011 r. – 2017 r. oraz 30 chorych w okresie 2018 r. – 2021 r. Każdy z uczestników wyraził pisemną zgodę na udział w badaniu.

### **Kryteria włączenia do badania były następujące:**

1. Aktywna, umiarkowana do ciężkiej GO oceniana na podstawie kryteriów EUGOGO;
2. Eutyreoza kliniczna i laboratoryjna utrzymująca się minimum 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia oraz przez cały okres leczenia;
3. Wiek pacjenta 18-75 lat;
4. Świadoma zgoda na leczenie i udział w badaniu.

### **Kryteria wykluczenia z badania były następujące:**

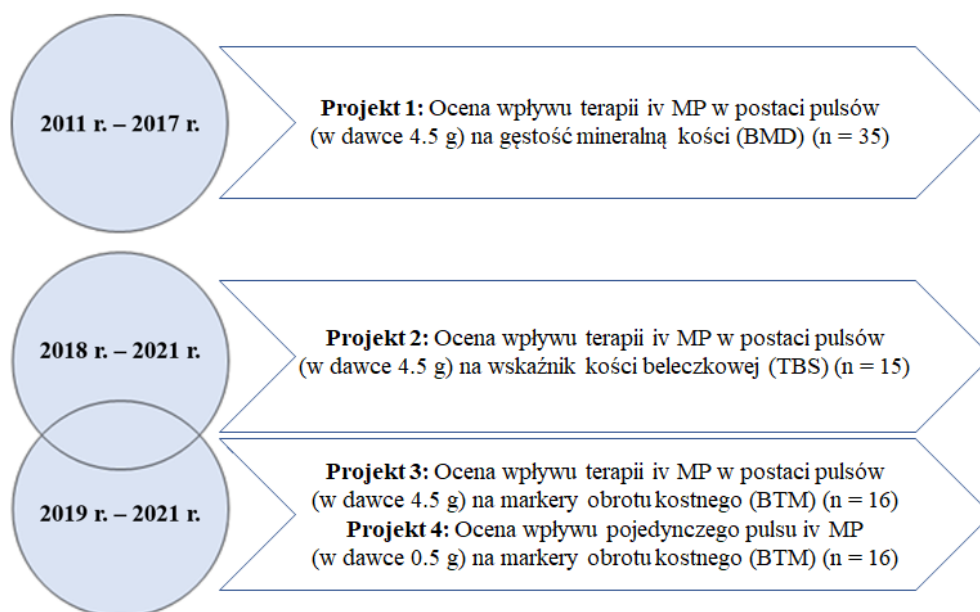
1. Bardzo ciężka GO lub neuropatia nerwu wzrokowego wymagające leczenia pulsami MP w większych dawkach niż umiarkowane;
2. Leczenie GCS w ciągu poprzedzających 6 miesięcy;
3. Przeciwwskazania do leczenia GCS;
4. Przyjmowanie leków wpływających w istotny sposób na metabolizm kostny (np. bisfosfonianów, innych leków antyresorpcyjnych lub o działaniu anabolicznym, heparyny, antagonistów witaminy K);
5. Współistniejące choroby metaboliczne, mające wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową (np. nieswoiste zapalenie jelit, celiakia, nadczynność lub niedoczynność przytarczyc);
6. Podwyższone stężenie PTH przed leczeniem;
7. Cięża;
8. Brak zgody na proponowane leczenie.

## **VII.3. Przebieg badania**

### ***VII.3.1. Schemat badania***

Schemat pokazujący parametry oceniane w poszczególnych Projektach przedstawiono na Rycinie VII.1.

## Rycina VII.1. Schemat badania.



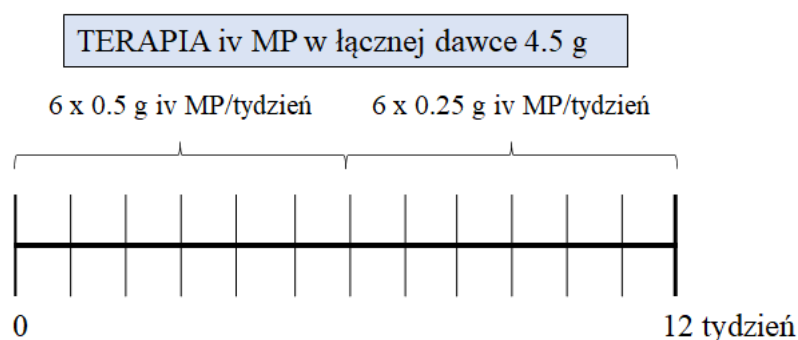
*Skróty: iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie*

### VII.3.2. Schemat leczenia

Schemat leczenia iv MP oraz harmonogram standardowych badań wykonywanych u wszystkich chorych w Projektach 1, 2, 3 przedstawiono odpowiednio na Rycinie VII.2. oraz w Tabeli VII.1. Wszystkich pacjentów zakwalifikowano do terapii dwunastoma pulsami iv MP, podawanymi raz w tygodniu w schemacie: 6 pulsów po 0.5 g iv MP, a następnie kolejne 6 pulsów po 0.25 g iv MP (łącznie 4.5 g iv MP). Dodatkowo u wszystkich chorych włączonych do badania przez cały okres leczenia stosowano suplementację preparatami wapnia oraz witaminy D:

- w okresie 2011 r. – 2017 r. w postaci węglanu wapnia w dawce 1000 mg i cholekalcyferolu w dawce 800 IU dziennie;
- w okresie 2018 r. – 2021 r. w postaci węglanu wapnia w dawce 1000 mg i cholekalcyferolu w dawce 2000 IU dziennie.

**Rycina VII.2.** Schemat leczenia iv MP w postaci cotygodniowych pulsów.



*Skróty: iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie*

**Tabela VII.1.** Harmonogram z uwzględnieniem badań wykonywanych u wszystkich chorych (Projekty 1-3).

	Przed leczeniem iv MP	Po terapii iv MP <sup>1</sup>
<b>Wszyscy uczestnicy badania (n=65)</b>		
Zgoda na leczenie	X	
Kryteria włączenia i wyłączenia	X	
Wywiad	X	X
Badanie fizykalne	X	X
Pomiar wzrostu	X	X
<i>Badania laboratoryjne</i>		
TSH, fT3, fT4, TRAb	X	X
PTH, Ca, P	X	X
25(OH)D	X	X
Kreatynina	X	
BMD	X <sup>2</sup>	
Ocena FRAX	X	

<sup>1</sup>Ocena wśród chorych, którzy ukończyli terapię dwunastoma pulsami iv MP

<sup>2</sup>Badanie wykonane w okresie do 4 tygodni przed pierwszym pulsem iv MP uznawano za badanie przed rozpoczęciem terapii iv MP

*Skróty: 25(OH)D – 25-hydroksycholekalcyferol, BMD – gęstość mineralna kości, Ca – wapń, fT3 – wolna trijodotyronina, fT4 – wolna tyroksyna, FRAX – kalkulator ryzyka złamania, iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie, P – fosforany, PTH – parathormon, TRAb – przeciwciała przeciwko receptorowi dla tyreotropiny, TSH – tyreotropina*



***Dodatkowe badania wykonywane w poszczególnych Projektach poza standardowymi wykonanymi u wszystkich pacjentów (Tabela VII.1)***

***Projekt 1: Ocena wpływu terapii iv MP w postaci pulsów (w dawce 4.5 g) na BMD***

Ocena LS BMD oraz FN BMD metodą DXA dodatkowo po zakończeniu terapii iv MP, przeprowadzona do 4 tygodni od ostatniego pulsu iv MP.

Ocena stężenia Ca i P 24 godziny po podaniu pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g.

***Projekt 2: Ocena wpływu terapii iv MP w postaci pulsów (w dawce 4.5 g) na TBS***

Ocena TBS przed i po zakończeniu terapii iv MP wraz z oceną BMD przeprowadzona odpowiednio do 4 tygodni przed pierwszym pulsem iv MP oraz do 4 tygodni od ostatniego pulsu iv MP.

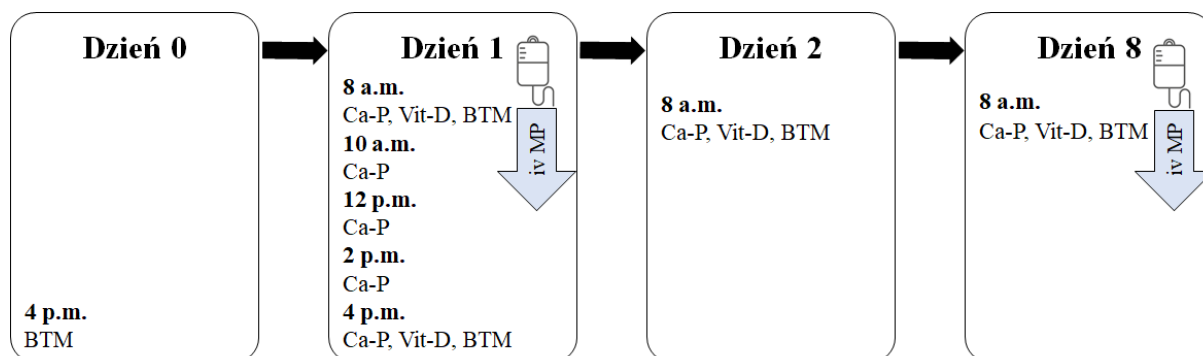
Ocena ryzyka złamań osteoporotycznych metodą FRAX z uwzględnieniem TBS (FRAX-TBS) przed leczeniem iv MP.

***Projekt 3: Ocena wpływu terapii iv MP w postaci pulsów (w dawce 4.5 g) oraz pojedynczego pulsu iv MP (w dawce 0.5 g) na BTM***

Ocena długoterminowa zmian BTM przed rozpoczęciem leczenia oraz po terapii 12 pulsami iv MP (oznaczenie P1NP oraz CTX wykonano 7 dni po pulsie iv MP).

Ocena krótkoterminowa zmian BTM oraz zmian parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej w kolejnych godzinach i dniach po podaniu pojedynczego pulsu MP w dawce 0.5 g (oznaczenia wykonywane zgodnie z harmonogramem przedstawionym na Rycinie VII.3).

**Rycina VII.3.** Harmonogram oznaczeń w grupie pacjentów Projektu 3, u których badano krótkoterminowy wpływ pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g na BTM i parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej.



BTM, markery obrotu kostnego: P1NP, CTX

Ca-P, parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej oznaczane we krwi: PTH oraz jednocześnie we krwi oraz w moczu: Ca, P, kreatynina

Vit-D, metabolity witaminy D: 25(OH)D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D

*Skróty: 1,25(OH)<sub>2</sub>D – 1,25-dihydroksycholekalcyferol, 25(OH)D – 25-hydroksycholekalcyferol, a.m. – rano, BTM – markery obrotu kostnego, Ca – wapń, CTX – C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I, iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie, P – fosforany, P1NP – N-końcowy telopeptyd prokolagenu typu I, p.m. – po południu, PTH – parathormon*

W dniu '1' badania wszyscy chorzy otrzymali 0.5 g iv MP podanego w 4-godzinnym wlewie przy użyciu precyzyjnego regulatora przepływu infuzji (Exadrop B Brown), rozpoczynając wlew od godziny 8.00 rano.

W pierwszym dniu 5-krotnie pobierano krew żylną oraz próbki moczu (z 2-godzinnej zbiórki): po raz pierwszy o godzinie 8.00 rano (przed rozpoczęciem podawania iv MP), a następnie co 2 godziny. W kolejnym dniu (dzień '2') oraz po tygodniu (dzień '8', przed podaniem drugiego pulsu iv MP) pobierano krew żylną oraz próbkę moczu (z 2-godzinnej zbiórki) o godzinie 8.00 rano. Dodatkowo w dniu '0' o godzinie 16.00 pobierano krew żylną. Pobraną krew po odwirowaniu przechowywano w temperaturze – 20°C, aż do wykonania oznaczeń.

Zgodnie z harmonogramem przedstawionym na Rycinie VII.3. wykonano oznaczenia:

- markerów obrotu kostnego (BTM): P1NP oraz CTX w dniu '1' (dwukrotnie: o godz. 8.00 i po 8 godzinach od rozpoczęcia wlewu iv MP) oraz w dniach: '2' i '8' (o godz. 8.00). Dodatkowe pobranie krwi żyłnej w dniu poprzedzającym rozpoczęcie leczenia (tj. dzień '0') wykonano o godzinie odpowiadającej punktowi czasowemu w dniu '1' następującemu 8 godzin po rozpoczęciu leczenia iv MP (o godz. 16.00), celem uniknięcia wpływu rytmu dobowego i związanej z nim zmienności, szczególnie wyraźnej w przypadku CTX.
- metabolitów witaminy D (Vit D): 25-hydroxycholekalcyferolu [ang. *25-hydroxycholecalciferol*, 25(OH)D] oraz 1,25-dihydroxycholekalcyferolu [ang. *1,25-dihydroxycholecalciferol*, 1,25(OH)<sub>2</sub>D] w dniu '1' (dwukrotnie: o godz. 8.00 i po 8 godz. od rozpoczęcia wlewu) oraz w dniach: '2' i '8' (o godz. 8.00)
- parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej (Ca-P) w dniu '1' (5-krotnie w odstępach 2 godzinnych, rozpoczynając od godz. 8.00) oraz w dniach '2' i '8' (o godz. 8.00): PTH we krwi, oraz stężenia wapnia (Ca), fosforanów (P) i kreatyniny (Cr) we krwi i moczu.

Następnie wyliczono:

- maksymalną resorpcję kanalikową fosforanów (TmP/GFR), obliczoną według wzoru:  
$$\text{TmP/GFR} = P \text{ w surowicy} - (P \text{ w moczu} \times \text{Cr w surowicy} / \text{Cr w moczu});$$
- frakcjonowane wydalanie wapnia (FeCa), obliczone według wzoru:  
$$\text{FeCa} = \text{Ca w moczu} \times \text{Cr w surowicy} / \text{Cr w surowicy} \times \text{Cr w moczu}.$$

## VII.4. Metody badawcze wykorzystane w pracy

Poniżej omówiono metodologię przeprowadzonych badań.

### VII.4.1. Wywiad i badanie fizykalne

Przeprowadzono standaryzowany wywiad lekarski oraz pełne badanie przedmiotowe u każdego chorego, ze szczególnym uwzględnieniem:

- Danych demograficznych (wieku, płci);
- Masy ciała, wzrostu i wskaźnika masy ciała (ang. *body mass index*, BMI);
- Danych dotyczących przebiegu i leczenia choroby tarczycy oraz dotychczasowego leczenia GO;
- Chorób współistniejących oraz leków mających wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową, metabolizm kostny;
- Czynników zwiększających ryzyko złamań, w tym przebytego złamania niskoenergetycznego, złamania biodra u rodziców, stosowanych używek (palenie papierosów, alkohol).

### VII.4.2. Ocena BMD

Pomiaru BMD dokonywano metodą DXA przy użyciu densytometru Discovery A firmy Hologic Inc. (Massachusetts, Stany Zjednoczone). Przeprowadzono pomiar BMD w obrębie kręgosłupa w odcinku L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> (LS BMD) oraz szyjki kości udowej (FN BMD). Bezwzględny wynik pomiaru przedstawiano w jednostkach g/cm<sup>2</sup>. Wyznaczono wskaźniki T oraz Z. Zgodnie z kryteriami diagnostycznymi według WHO z 1994 r. wśród kobiet po menopauzie oraz mężczyzn po 50 r.ż. za densytmeryczne kryterium rozpoznawania osteoporozy przyjęto wynik pomiaru, dla którego wskaźnik T wynosił -2.5 i mniej, podczas gdy osteopenię stwierdzano przy wskaźniku T pomiędzy -1 a -2.5. Wśród kobiet przed menopauzą oraz mężczyzn poniżej 50 r.ż. osteoporozę rozpoznawano przy wskaźniku Z równym -2 i mniej.

W celu określenia, czy obserwowana zmiana ( $\Delta$ ) pomiędzy pomiarami BMD przed i po leczeniu jest zmianą rzeczywistą, wynik odnoszono do LSC, wyliczonej dla Pracowni Densytometrii CSK UCK WUM na 3% i 5.4% dla odpowiednio odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz szyjki kości udowej. Zwiększenie lub obniżenie wartości BMD w stosunku do wartości wyjściowej o wartość równą bądź większą od LSC oznaczało odpowiednio rzeczywisty wzrost lub obniżenie BMD.

### ***VII.4.3. Ocena TBS***

W celu oceny wskaźnika TBS dokonywano dodatkowej analizy obrazu densytometrycznego trzonów kręgosłupa lędźwiowego L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> przy pomocy oprogramowania iNsight (version 3.0, Med.-Imps, Pessac, Francja). Zgodnie z zaproponowanym podziałem bezwzględną wartość wskaźnika TBS poniżej 1.23 określano jako zaburzoną mikroarchitekturę kości, wartości TBS pomiędzy 1.23 a 1.31 jako częściowo zaburzoną mikroarchitekturę, a wartości równe 1.32 i więcej jako prawidłowy stan kości.

W celu określenia, czy obserwowana zmiana ( $\Delta$ ) TBS pomiędzy pomiarami przed i po leczeniu jest zmianą rzeczywistą wynik odnoszono do LSC, wyliczonej dla Pracowni Densytometrii CSK UCK WUM na 4.6%. Zwiększenie lub obniżenie wartości TBS w stosunku do wartości wyjściowej o wartość równą bądź większą od LSC oznaczało odpowiednio rzeczywisty wzrost lub obniżenie BMD.

### ***VII.4.4. Ocena ryzyka złamań przy użyciu metody FRAX i FRAX-TBS***

U wszystkich chorych oceniano występowanie poszczególnych czynników ryzyka oraz obliczono 10-letnie bezwzględne ryzyko złamania przy pomocy algorytmu dla populacji polskiej (World Wide Web <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=county=40>). Uwzględniano pomiar FN BMD. Wśród osób, u których dokonano pomiaru TBS, przeprowadzono ocenę FRAX-TBS (World Wide Web <https://www.sheffield.ac.uk/TBS/CalculationTool.aspx>).

### ***VII.4.5. Diagnostyka laboratoryjna***

Oznaczenie markerów obrotu kostnego (P1NP i CTX) oraz 1,25(OH)<sub>2</sub>D zostało dokonane w Katedrze i Zakładzie Biochemii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Pozostałe badania wykonano w Laboratorium Centralnym UCK WUM. W Tabeli VII.2. przedstawiono jednostki w jakich oznaczano badania i wartości referencyjne wykonywanych testów.

**Tabela VII.2.** Charakterystyka testów wykonywanych podczas badania.

Nazwa testu	Wartości referencyjne	Jednostka
TSH	0.27 – 4.2	μIU/ml
fT3	3.1 – 6.8	pmol/l
fT4	12 – 22	pmol/l
TRAb	< 1.75	IU/l
PTH	15 – 65	pg/ml
25(OH)D	< 20      niedobór 20 – 30      suboptymalny poziom > 30      optymalny poziom	ng/ml
1,25(OH) <sub>2</sub> D	15.2 – 90.1	pg/ml
Kreatynina	0.5 – 1.0	mg/dl
P1NP	27.7 – 127.6	ng/ml
CTX	0.038 – 0.724      dla mężczyzn 0.034 – 0.635      dla kobiet przed menopauzą 0.034 – 1.037      dla kobiet po menopauzie	ng/ml
Ca	2.15 – 2.6	mmol/l
P	0.81 – 1.45	mmol/l

Skróty: 25(OH)D – 25-hydroksycholekalcyferol, 1,25(OH)<sub>2</sub>D – 1,25-dihydroksycholekalcyferol, Ca – wapń, CTX – C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I, fT3 – wolna trijodotyronina, fT4 – wolna tyroksyna, P – fosforany, P1NP – N-końcowy telopeptyd prokolagenu typu I, PTH – parathormon, TRAb – przeciwciała przeciwko receptorowi dla tyreotropiny, TSH – tyreotropina

***Tyreotropina (TSH), wolna trijodotyronina (fT3), wolna tyroksyna (fT4), przeciwciała przeciwko receptorowi dla tyreotropiny (TRAb), PTH, 25(OH)D, kreatynina***

Stężenia hormonów fT3, fT4, tyreotropiny (ang. *thyroid stimulating hormone*, TSH), PTH, przeciwciał przeciwko receptorowi dla tyreotropiny (ang. *TSH receptor antibodies*, TRAb) oraz 25(OH)D i kreatyniny oznaczono w surowicy w oparciu o wysokoczułą metodę elektrochemiluminescencji (ECLIA) za pomocą testów firmy Roche Diagnostics (Niemcy) oraz automatycznego analizatora immunodiagnostycznego Cobas 8000 firmy Roche Diagnostics (Niemcy).

### ***P1NP, CTX, 1,25(OH)<sub>2</sub>D***

Stężenie P1NP, CTX, 1,25(OH)<sub>2</sub>D mierzono w surowicy w oparciu o metodę chemiluminescencji przy użyciu analizatora automatycznego IDS-iSYS firmy ImmunoDiagnosticSystems (Niemcy).

### ***Ca, P***

Oznaczenia wapnia, fosforanów w surowicy i moczu wykonywano metodą kolorymetryczną.

## **VII.5. Analiza statystyczna**

Analiza statystyczna zebranych wyników została przeprowadzona za pomocą programu SPSS wersja 22.0 (IBM SPSS Statistics, New York, US). Wyniki przedstawiono jako wartości średnie z odchyleniem standardowym (ang. *standard deviation*, SD) dla zmiennych ciągłych oraz jako liczby i wartości procentowe dla zmiennych jakościowych. Zmienne ciągłe poddano analizie normalności używając testu Shapiro-Wilka. Zmiany wartości parametrów klinicznych oraz laboratoryjnych dla zmiennych ciągłych oceniano za pomocą testu t-studenta dla prób zależnych (przy rozkładzie normalnym) lub testu Wilcoxon (przy braku rozkładu normalnego). Porównania zmiennych kategoriycznych dokonywano za pomocą dokładnego testu Fishera. Dla porównania różnic zmiennych ilościowych pomiędzy dwoma grupami używano testu U-Manna Whitneya dla prób niezależnych. Ocenę zależności pomiędzy dwoma zmiennymi ilościowymi wykonywano przy pomocy analizy korelacji Pearsona i przedstawiono ją przy użyciu współczynnika korelacji. Wartość statystyki  $p < 0.05$  przyjęto za istotność statystyczną.



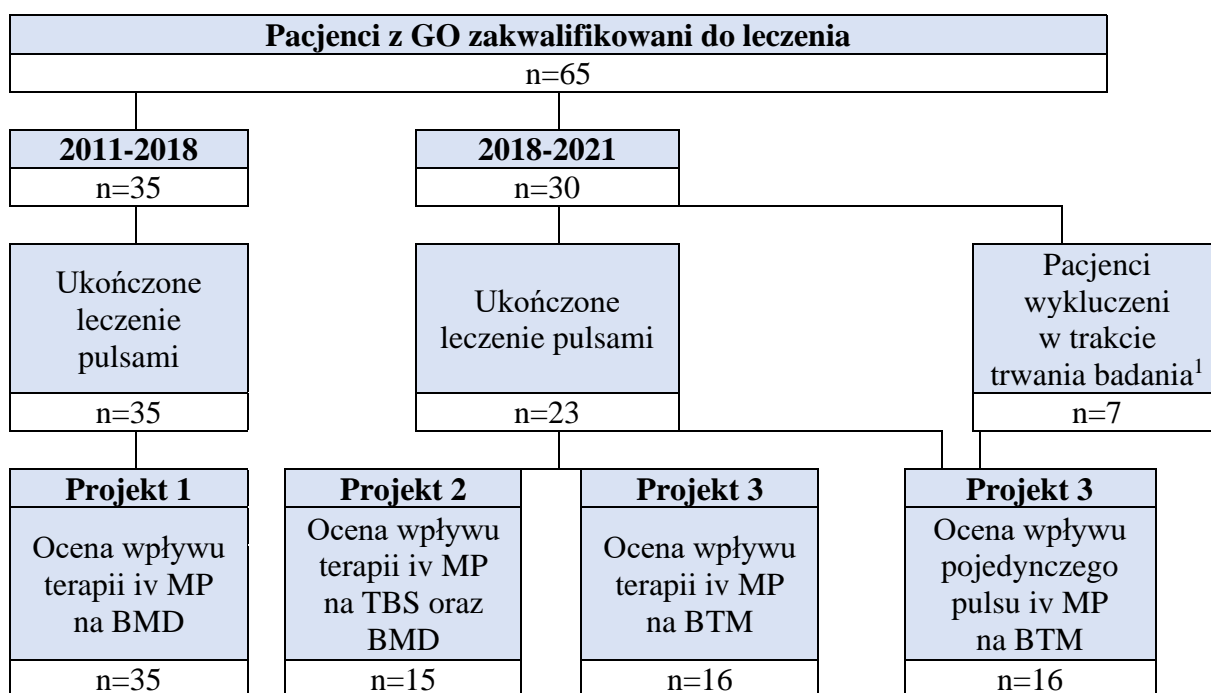


## VIII. WYNIKI

### VIII.1. Przebieg badania

Przebieg badania przedstawiono na Rycinie VIII.1. Na przestrzeni 10 lat badaniem objęto łącznie 65 chorych. Leczenie iv MP ukończyło 58 chorych (7 pacjentów wykluczono z badania w trakcie trwania terapii z powodu wystąpienia: uszkodzenia wątroby u 2 osób, operacyjnego usunięcia tarczycy i przejściowej niedoczynności przytarczyc w trakcie leczenia u 2 osób, rozpoznania osteoporozy w trakcie trwania badania u 1 osoby, nieukończenia leczenia zgodnie z protokołem ze względu na pandemię COVID-19 u 2 osób).

Rycina VIII.1. Przebieg badania.



<sup>1</sup> Pacjenci zostali wykluczeni w trakcie trwania badania, wszyscy otrzymali przynajmniej 2 pulsy iv MP

Skróty: BMD – gęstość mineralna kości, BTM – markery obrotu kostnego, GO – orbitopatia Gravesa, iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie, TBS – wskaźnik kości beleczkowej

Wśród 35 chorych leczonych w okresie 2011 – 2018 r. przeprowadzono analizę wpływu terapii iv MP na BMD (Projekt 1).

Wśród 30 chorych leczonych w okresie 2018 – 2021 r. przeprowadzono analizę:

- a). wpływu terapii iv MP na TBS oraz BMD u 15 pacjentów, którzy ukończyli leczenie (Projekt 2);
- b). wpływu terapii iv MP na BTM u 16 pacjentów, którzy ukończyli leczenie (Projekt 3);
- c). wpływu pojedynczego pulsu iv MP na BTM u 16 pacjentów: u 9 osób, które ukończyły terapię iv MP oraz 7 osób, które nie ukończyły terapii iv MP, ale otrzymały przynajmniej pierwsze 2 pulsy zgodnie ze schematem leczenia (Projekt 3).

Ze względu na pandemię COVID-19 w roku 2020 i brak możliwości z przyczyn technicznych wykonania niektórych badań i oznaczeń, nie przeprowadzono oceny TBS i BTM u wszystkich chorych, którzy zostali w tym czasie zakwalifikowani do badania.

## **VIII.2. Dane demograficzne**

Charakterystykę demograficzną oraz kliniczną pacjentów włączanych do analizy w poszczególnych Projektach przedstawiono w Tabeli VIII.1. W badanej grupie obserwowano znaczną przewagę kobiet, a około połowa z nich była w wieku pomenopauzalnym. Zdecydowana większość pacjentów miała rozpoznaną GD. Około 2/3 chorych pozostawało w trakcie leczenia przeciwtarczycowego z powodu nadczynności tarczycy: u ponad połowy z nich stosowano terapię skojarzoną tyreostatykiem i lewotyroksyną (metodą „zablokuj i zastąp”); u pozostałych leczenie tylko tyreostatykiem. Średni czas trwania objawów nadczynności tarczycy przed rozpoczęciem leczenia przeciwtarczycowego wynosił od 2.0 do 3.7 miesięcy, a średni czas leczenia tyreostatykiem przed rozpoczęciem leczenia pulsami wynosił od średnio 7.7 do 11.0 miesięcy (w zależności od Projektu). Około 1/3 badanej grupy pacjentów stosowała lewotyroksynę z powodu niedoczynności tarczycy (po leczeniu radykalnym: operacyjnym lub jodem radioaktywnym lub w przebiegu choroby Hashimoto).

**Tabela VIII.1.** Charakterystyka pacjentów z uwzględnieniem podziału na grupy w poszczególnych Projektach badawczych.

Parametr	Projekt 1	Projekt 2	Projekt 3	
	Ocena wpływu terapii iv MP na BMD	Ocena wpływu terapii iv MP na TBS i BMD	Ocena wpływu terapii iv MP na BTM	Ocena wpływu pojedynczego pulsu iv MP na BTM
	n = 35	n = 15	n = 16	n = 16
<i>Dane kliniczne</i>				
Wiek (lata)	47±12	54±11	51±14	54±13
Płeć żeńska	29 (83%)	13 (87%)	13 (81%)	14 (88%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27±4	28±6	25±6	28±6
Wzrost (m)	1.66±7.9	1.67±8.8	1.68±8.7	1.65±6.7
Kobiety po menopauzie	12 (41%)	6 (46%)	6 (38%)	9 (56%)
Czynnie palący	16 (46%)	6 (40%)	5 (31%)	6 (38%)
<i>Choroba tarczycy</i>				
Pacjenci z GD w trakcie leczenia tyreostatykiem:	21 (60%)	11 (73%)	9 (56%)	11 (69%)
- skojarzonego 'zablokuj i zastąp' <sup>1</sup>	15 (43%)	7 (47%)	6 (38%)	8 (50%)
- w monoterapii	6 (17%)	4 (27%)	3 (19%)	3 (19%)
Pacjenci w trakcie leczenia lewotyroksyną:	13 (37%)	4 (27%)	7 (44%)	5 (31%)
- GD po leczeniu radykalnym	9 (26%)	3 (20%)	5 (31%)	4 (25%)
- Choroba Hashimoto	4 (11%)	1 (7%)	2 (13%)	1 (6%)
Pacjenci z GD bez nadczynności tarczycy (ang. <i>euthyroid GD</i> )	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Czas trwania objawów nadczynności tarczycy <sup>2</sup> (miesiące)	3.3±2.0	3.7±2.0	2.0±1.1	1.7±0.6
Czas trwania leczenia tyreostatykiem przed rozpoczęciem terapii iv MP <sup>3</sup> (miesiące)	7.7±2.4	8.6±4.4	8.5±4.1	11.0±13.2
<i>Badania laboratoryjne</i>				
Stężenie TSH (μIU/ml)	1.1±1.2	1.8±1.7	1.8±1.4	1.5±1.5
Stężenie fT4 (pmol/l)	16.3±2.9	15.3±2.7	16.7±3.4	16.3±4.7
Stężenie fT3 (pmol/l)	4.9±0.9	4.3±0.9	4.4±0.9	4.8±0.9

Stężenie TRAb (IU/l)	12.0±11.7	13.5±12.5	16.6±3.4	16.6±12.5
25(OH)D (ng/ml)	19.3±8.8	32.3±12.3	31.7±12.7	25.9±7.6
PTH (pg/ml)	42.4±19.4	49.3±13.1	46.1±13.7	45.1±11.5
<i>Badania densytometryczne</i>				
LS BMD (g/cm <sup>2</sup> )	1.03±0.1	1.05±0.1	1.05±0.1	1.00±0.2
LS : wskaźnik T	-0.25±1.0	-0.01±1.1	-0.04±1.2	-0.28±1.5
LS: wskaźnik Z	0.39±1.1	0.99±1.6	0.88±1.5	0.95±1.8
FN BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.85±0.1	0.83±0.1	0.85±0.2	0.80±0.2
FN: wskaźnik T	-0.21±0.9	-0.23±0.7	-0.12±1.4	-0.44±1.5
FN: wskaźnik Z	0.52±1.0	0.61±0.8	0.78±1.2	0.7±1.5
Osteopenia	12 (34%)	4 (27%)	5 (31%)	5 (31%)
Osteoporoza	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
FRAX MOF	2.3±1.2	2.3±1.1	2.5±1.2	2.8±1.3
FRAX HF	0.3±0.3	0.3±0.6	0.4±0.6	0.5±0.7
FRAX-TBS MOF	-	3.4±3.4	-	-
FRAX-TBS HF	-	0.3±0.6	-	-

Wartości przestawiane są jako średnie (±SD) lub bezwzględna liczba pacjentów (odsetek procentowy).

<sup>1</sup>leczenie skojarzone „zablokuj i zastąp” („block and replace”) – zastosowanie tyreostatyku w celu zahamowania produkcji hormonów tarczycy i włączenie lewotyrosyny w dawce zastępczej

<sup>2</sup>Przed włączeniem leczenia tyreostatykiem

<sup>3</sup>Ocena u pacjentów przyjmujących leczenie tyreostatykiem w monoterapii lub w skojarzeniu z lewotyrosyną w trakcie terapii iv MP

*Skróty: 25(OH)D – 25-hydroksycholekalcyferol, fT3 – wolna trijodotyronina, fT4 – wolna tyroksyna, BMI – wskaźnik masy ciała, GD – choroba Gravesa i Basedowa, HF – złamanie biodra, iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie, LS BMD – gęstość mineralna kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, MOF – główne złamania osteoporotyczne, n – liczba pacjentów, FN BMD – gęstość mineralna kości w zakresie szyjki kości udowej, FRAX – kalkulator ryzyka złamania, FRAX-TBS – kalkulator ryzyka złamania z uwzględnieniem TBS, PTH – parathormon, TSH – tyreotropina, TRAb – przeciwciała przeciwko receptorowi dla tyreotropiny*

### **VIII.3. Projekty 1 i 2: Analiza wpływu terapii iv MP na BMD oraz TBS**

Pomiary BMD przed i po terapii iv MP przeprowadzono w Projekcie 1 oraz w Projekcie 2. Ocenę TBS przed i po terapii pulsami iv MP przeprowadzono w Projekcie 2. Należy zwrócić uwagę na różną dawkę witaminy D zalecaną w powyższych badaniach (800 IU i 2000 IU dziennie odpowiednio w Projekcie 1 i 2) stosowaną łącznie z preparatami węglanu wapnia w dawce 1000 mg dziennie. Ze względu na niejednorodny charakter zastosowanej profilaktyki leczenia, oddzielnie analizowano zmianę pomiarów BMD przed i po terapii pulsami iv MP

w powyższych Projektach. Wyniki analizy zmian średnich wartości BMD i TBS po leczeniu iv MP przedstawiono w Tabeli VIII.2. Wyniki pomiarów BMD i TBS u wszystkich chorych przedstawiono w Tabelach VIII.3. i VIII.4.

Analizując zmiany średnich wartości BMD i TBS po zakończeniu dożylnego leczenia MP w Projektach zaobserwowano:

1. Istotny statystycznie wzrost średniej wartości LS BMD (o 1.7 % - Projekt 1; o 1.6 % - Projekt 2);
2. Brak zmiany istotnej statystycznie średniej wartości FN BMD (Projekty 1 i 2);
3. Istotny statystycznie spadek średniej wartości TBS (o 2.4% - Projekt 2).

**Tabela VIII.2.** Analiza zmian średnich wartości BMD, TBS oraz wzrostu przed i po terapii iv MP (Projekty 1 i 2).

	<b>Przed terapią iv MP</b>	<b>Po terapii iv MP</b>	<b><math>\Delta</math> (%)</b>	<b><i>p</i></b>
<i>Projekt 1</i>				
LS BMD	1.03±0.1	1.05±0.1	<b>1.7</b>	<b>0.0003</b>
FN BMD	0.64±0.1	0.67±0.1	1.1	0.19
Wzrost (m)	1.66±7.9	1.66±7.9	0.0	1.0
<i>Projekt 2</i>				
LS BMD	1.05±0.1	1.07±0.1	<b>1.6</b>	<b>0.047</b>
FN BMD	0.83±0.1	0.84±0.1	0.5	0.43
TBS	1.31±0.2	1.28±0.2	<b>2.4</b>	<b>0.04</b>
Wzrost (m)	1.67±8.8	1.67±8.9	0.02	0.66

*Skróty:  $\Delta$  – zmiana wyrażona w procentach pomiędzy średnimi wartościami przed i po terapii iv MP, iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie, LS BMD – gęstość mineralna kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, FN BMD – gęstość mineralna kości w zakresie szyjki kości udowej*

U wszystkich chorych indywidualnie analizowano zmianę pomiędzy pomiarami BMD i TBS wykonanymi przed i po terapii iv MP. Następnie zmianę ( $\Delta$ ) określano jako rzeczywisty wzrost lub obniżenie, jeżeli była ona równa lub przekraczała LSC. Wyliczone LSC wynosiło 3% dla LS BMD, 5.4 % dla FN BMD oraz 4.6 % dla TBS. Wyniki przedstawiono w Tabelach VIII.3. i VIII.4. oraz na Rycinie VIII.2.

**Tabela VIII.3.** Wyniki pomiarów LS BMD oraz FN BMD (Projekt 1).

Lp.	Płeć	Wiek	LS BMD			FN BMD		
			Przed terapią iv MP	Po terapii iv MP	$\Delta$ (%)	Przed terapii iv MP	Po terapii iv MP	$\Delta$ (%)
1	♀	54	0.927	0.951	2.6	0.762	0.769	0.9
2	♀	49	1.068	1.092	2.3	0.847	0.841	-0.7
3	♀	39	1.066	1.053	-1.2	0.807	0.814	0.9
4	♀	24	1.258	1.284	2.2	0.971	0.970	-0.1
5	♀	63	1.148	1.186	3.3	0.842	0.809	-3.9
6	♂	35	1.092	1.089	-0.3	0.861	0.854	-0.8
7	♂	59	1.115	1.145	2.7	0.710	0.699	-1.6
8	♀	55	0.901	0.916	1.7	0.655	0.695	6.1
9	♀	32	1.181	1.149	-2.7	1.141	1.253	9.8
10	♂	55	0.984	1.005	2.1	0.683	0.691	1.2
11	♀	61	0.937	0.992	5.9	0.878	0.886	0.9
12	♀	55	0.886	0.902	1.8	0.709	0.680	-4.1
13	♀	59	1.167	1.202	3.0	0.908	0.893	-1.7
14	♂	57	0.958	0.939	-2.0	0.883	0.946	7.1
15	♀	40	1.207	1.210	0.3	0.906	0.891	-1.7
16	♀	64	0.999	0.986	-1.3	0.804	0.843	4.9
17	♀	46	0.952	0.961	1.0	0.793	0.765	-3.5
18	♂	66	1.000	1.049	4.9	0.642	0.671	4.5
19	♀	31	0.969	0.984	1.6	0.824	0.830	0.7
20	♀	47	1.133	1.173	3.5	0.926	0.929	0.3
21	♀	55	1.082	1.124	3.9	0.942	1.012	7.4
22	♀	38	0.993	0.980	-1.3	0.820	0.811	-1.1
23	♂	45	0.955	0.955	0.0	0.998	0.969	-2.9
24	♀	60	0.828	0.825	-0.4	0.969	1.000	3.2
25	♀	44	0.885	0.919	3.8	0.754	0.751	-0.4
26	♀	54	0.922	0.921	-0.1	0.787	0.776	-1.4
27	♀	42	1.148	1.130	-1.6	0.763	0.812	6.4
28	♀	58	0.810	0.873	7.8	0.728	0.745	2.3
29	♀	46	1.142	1.154	1.1	0.787	0.807	2.5
30	♀	31	0.963	1.000	3.7	0.905	0.903	-0.2
31	♀	24	0.957	1.010	5.5	0.759	0.741	-2.4
32	♀	22	1.195	1.235	3.4	1.107	1.074	-3.0
33	♀	46	1.065	1.079	1.3	0.933	0.962	3.1
34	♀	60	1.039	1.020	-1.8	0.895	0.933	4.3
35	♀	43	1.060	1.085	2.4	0.911	0.928	1.9

$\Delta$  – wyrażona w procentach zmiana pomiędzy wynikiem przed i po terapii iv MP wyliczona z wzoru:

$$\Delta = (\text{wynik BMD lub TBS po terapii iv MP} - \text{wynik BMD lub TBS przed terapią iv MP}) : \text{wynik BMD lub TBS przed terapią iv MP} (\%)$$

Kolorami oznaczono odpowiednio rzeczywistą poprawę (zielony) lub pogorszenie (czerwony) ( $\Delta$  równa lub przekraczająca LS). Kolorem żółtym oznaczono brak istotnej zmiany.

*Skróty:* FN BMD – gęstość mineralna kości w zakresie szyjki kości udowej, Lp. – liczba porządkowa, LS BMD – gęstość mineralna kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie, ♀ płeć kobieca, ♂ płeć męska

**Tabela VIII.4.** Wyniki pomiarów LS BMD, FN BMD oraz TBS przed i po terapii iv MP (Projekt 2).

Lp.	Płeć	Wiek	LS BMD			FN BMD			TBS		
			Przed terapią iv MP	Po terapii iv MP	$\Delta$ (%)	Przed terapią iv MP	Po terapii iv MP	$\Delta$ (%)	Przed terapią iv MP	Po terapii iv MP	$\Delta$ (%)
1	♂	40	0.952	0.997	4.7	0.772	0.775	0.4	1.311	1.331	1.5
2	♀	63	1.008	1.000	-0.8	0.817	0.804	-1.6	1.221	1.259	3.1
3	♀	71	0.972	1.017	4.6	0.613	0.598	-2.4	1.352	1.266	-6.4
4	♀	45	1.148	1.198	4.4	0.888	0.909	2.4	1.303	1.321	1.4
5	♀	74	1.241	1.267	2.1	0.896	0.897	0.1	1.501	1.432	-4.6
6	♀	54	1.203	1.183	-1.7	0.833	0.863	3.6	1.467	1.480	0.9
7	♀	47	1.094	1.101	0.6	0.850	0.795	-6.5	1.343	1.307	-2.7
8	♀	40	1.029	1.060	3.0	0.882	0.900	2.0	1.403	1.353	-3.6
9	♀	54	0.950	0.979	3.1	0.827	0.826	-0.1	1.438	1.420	-1.3
10	♂	51	0.918	0.947	3.2	0.904	0.941	4.1	0.919	0.941	2.4
11	♀	63	1.247	1.268	1.7	0.758	0.733	-3.3	1.344	1.330	-1.0
12	♀	52	1.065	1.079	1.3	0.895	0.933	4.2	1.383	1.317	-4.8
13	♀	44	1.060	1.051	-0.8	0.880	0.901	2.4	1.284	1.291	0.5
14	♀	46	0.885	0.919	3.8	0.754	0.751	-0.4	1.358	1.239	-8.8
15	♀	60	1.039	1.020	-5.1	0.933	0.962	3.1	1.068	0.926	-13.3

$\Delta$  – wyrażona w procentach zmiana pomiędzy wynikiem przed i po terapii iv MP wyliczona z wzoru:

$\Delta = (\text{wynik BMD lub TBS po terapii iv MP} - \text{wynik BMD lub TBS przed terapią iv MP}) : \text{wynik BMD lub TBS przed terapią iv MP} (\%)$

Kolorami oznaczono odpowiednio rzeczywistą poprawę (zielony) lub pogorszenie (czerwony) ( $\Delta$  równa lub przekraczająca LS). Kolorem żółtym oznaczono brak istotnej zmiany.

*Skróty: FN BMD – gęstość mineralna kości w zakresie szyjki kości udowej, iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie, Lp. – liczba porządkowa, LS BMD – gęstość mineralna kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, ♀ płeć kobieca, ♂ płeć męska*

**W odniesieniu do LSC otrzymanych zmian ( $\Delta$ ) pomiary stwierdzono:**

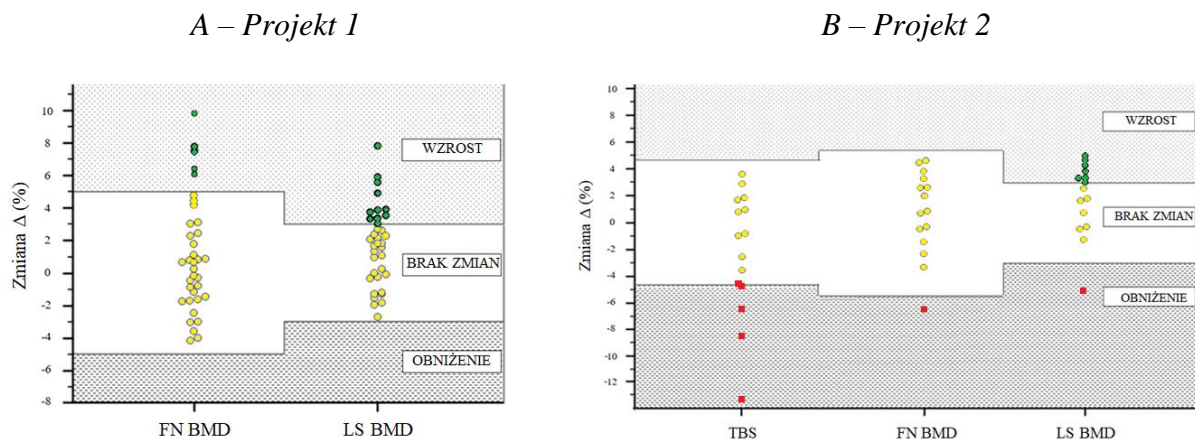
*Projekt 1:*

- brak zmiany BMD w zakresie LS lub FN u 20 z 35 chorych (57%);
- wzrost BMD w zakresie LS lub FN u 15 z 35 chorych (43%):
  - u 11 z 35 (31%) chorych w zakresie LS BMD;
  - u 5 z 35 chorych (14%) w zakresie FN BMD;
  - u 1 z 35 chorych (3%) w obu miejscach pomiaru.

### Projekt 2:

- brak zmiany BMD w zakresie LS lub FN u 6 z 15 chorych (40%);
- wzrost BMD w zakresie LS u 7 z 15 chorych (47%);
- obniżenie BMD w zakresie LS lub FN u 2 chorych (13%):
  - u 1 z 15 chorych (7%) w zakresie kręgosłupa lędźwiowego;
  - u 1 z 15 chorych (7%) w zakresie szyjki kości udowej;
- brak zmiany TBS u 10 z 15 chorych (67%);
- obniżenie TBS u 5 z 15 chorych (33%).

**Rycina VIII.2.** Porównanie wyrażonych w procentach zmian ( $\Delta$ ) BMD i TBS po terapii iv MP wobec wartości wyjściowych, określonych w odniesieniu do LSC jako rzeczywisty wzrost, obniżenie lub brak zmiany (Projekty 1 i 2).



Zmiana ( $\Delta$ ) wyrażona w % wyliczona według wzoru:

$$\Delta = (\text{wynik BMD lub TBS po terapii iv MP} - \text{wynik BMD lub TBS przed terapią iv MP}) : \text{wynik BMD lub TBS przed terapią iv MP} (\%)$$

Kolorami oznaczono odpowiednio rzeczywistą poprawę (zielony) lub pogorszenie (czerwony) ( $\Delta$  równa lub przekraczająca LSC). Kolorem żółtym oznaczono brak istotnej zmiany.

*Skróty:* FN BMD – gęstość mineralna kości w zakresie szyjki kości udowej, iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie, LS BMD – gęstość mineralna kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, LSC – najmniejsza znacząca zmiana, TBS – wskaźnik kości beczkowej



#### VIII.4. Projekty 1 i 2: Analiza czynników klinicznych i biochemicznych wpływających na BMD i TBS

Analiza zależności pomiędzy wybranymi wyjściowymi parametrami a wyjściowymi wartościami BMD i TBS wykazała istotną negatywną korelację pomiędzy wiekiem a wyjściowymi wartościami LS BMD oraz FN BMD. Ponadto wyjściowa wartość TBS negatywnie korelowała z BMI (Tabela VIII.5.).

**Tabela VIII.5.** Korelacja pomiędzy wybranymi parametrami a wyjściowymi wartościami LS BMD, FN BMD oraz TBS (Projekty 1 i 2).

Parametr	Projekt 1								Projekt 2	
	Wyjściowa wartość LS BMD		Wyjściowa wartość FN BMD		Wyjściowa wartość LS BMD		Wyjściowa wartość FN BMD		Wyjściowa wartość TBS	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Wiek	<b>-0.36</b>	<b>0.03</b>	<b>-0.41</b>	<b>0.01</b>	0.32	0.25	-0.26	0.36	0.06	0.84
BMI	-0.14	0.42	0.30	0.08	-0.18	0.51	0.35	0.21	-0.72	<b>0.003</b>
TRAb	-0.02	0.92	0.02	0.90	-0.29	0.29	-0.06	0.82	0.18	0.52
TSH	0.12	0.51	0.26	0.14	-0.05	0.87	0.31	0.26	-0.01	0.97
25(OH)D	-0.19	0.28	0.01	0.98	0.20	0.48	-0.18	0.52	0.35	0.20
Czas trwania objawów nadczynności tarczycy <sup>1</sup>	-0.07	0.71	0.34	0.06	0.29	0.30	0.11	0.77	-0.15	0.65
Czas trwania leczenia tyreostatykiem przed rozpoczęciem terapii iv MP <sup>2</sup>	0.31	0.16	0.02	0.92	-0.17	0.62	-0.20	0.58	-0.12	0.67

Wartości są wyrażone jako średnie ( $\pm$ odchylenie standardowe) lub liczby (%).

<sup>1</sup>Przed włączeniem leczenia tyreostatykiem

<sup>2</sup>Ocena u pacjentów przyjmujących leczenie tyreostatykiem w monoterapii lub w skojarzeniu z lewotyroksyną w trakcie terapii iv MP

*Skróty: 25(OH)D – 25-hydroksycholekalcyferol, BMI – wskaźnik masy ciała, FN BMD – gęstość mineralna kości w zakresie szyjki kości udowej, LS BMD – gęstość mineralna kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie, TBS – wskaźnik kości beczkowej, TSH – tyreotropina, TRAb – przeciwciała przeciwko receptorowi dla tyreotropiny*

Podczas analizy nie wykazano różnic w wyjściowej charakterystyce pomiędzy grupami pacjentów ze wzrostem i brakiem wzrostu BMD po terapii iv MP w Projekcie 1, jak również w wyjściowej charakterystyce pomiędzy grupami pacjentów z obniżeniem i brakiem obniżenia TBS po terapii iv MP w Projekcie 2. Wyniki przedstawiono w Tabelach VIII.6. i VIII.7.

**Tabela VIII.6.** Analiza różnic w wyjściowej charakterystyce pomiędzy grupami pacjentów ze wzrostem i brakiem wzrostu BMD po terapii iv MP (Projekt 1).

Parametr	Wzrost BMD n = 15	Brak wzrostu BMD n = 20	P
Wiek (lata)	51±14	46±11	0.77 <sup>2</sup>
Płeć żeńska	12 (80%)	17 (85%)	1.00 <sup>1</sup>
Kobiety po menopauzie	5 (33%)	7 (35%)	1.00 <sup>1</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26±4	26±5	0.67 <sup>1</sup>
Czynniki palący	7 (47%)	8 (40%)	0.74 <sup>1</sup>
TSH (μIU/ml)	1.01±1.1	1.37±1.3	0.43 <sup>2</sup>
TRAb (IU/l)	15.7±13.2	9.4±10.0	0.12 <sup>2</sup>
25(OH)D (ng/ml)	12.8±7.7	20.2±9.7	0.50 <sup>2</sup>
Osteopenia (wskaźnik T pomiędzy -1.0 a >-2.5)	5 (33%)	7 (35%)	1.00 <sup>1</sup>
LS BMD (g/cm <sup>2</sup> )	1.02±0.1	1.03±0.1	0.95 <sup>2</sup>
FN BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.84±0.1	0.84±0.1	0.55 <sup>2</sup>

Wartości są wyrażone jako średnie (±SD) lub liczny (%).

<sup>1</sup>dokładny test Fishera

<sup>2</sup>test U Manna-Whitneya

*Skróty: 25(OH)D – 25-hydroksycholekalcyferol, BMI – wskaźnik masy ciała, FN BMD – gęstość mineralna kości w zakresie szyjki kości udowej, LS BMD – gęstość mineralna kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie, SD – odchylenie standardowe, TBS – wskaźnik kości beleczkowej, TSH – tyreotropina, TRAb – przeciwciała przeciwko receptorowi dla tyreotropiny*

**Tabela VIII.7.** Analiza różnic w wyjściowej charakterystyce pomiędzy grupami pacjentów z obniżeniem oraz z brakiem obniżenia TBS po terapii iv MP (Projekt 2).

Parametr	Obniżenie TBS n = 5	Brak obniżenia TBS n = 10	p
Wiek (lata)	59.0±13.8	50.9±8.1	0.33 <sup>2</sup>
Płeć żeńska	5 (100%)	8 (80%)	0.52 <sup>1</sup>
Kobiety po menopauzie	3 (60%)	3 (30%)	0.59 <sup>1</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.8±6.3	27.4±4.8	0.90 <sup>2</sup>
Czynniki palący	2 (40%)	4 (40%)	1.00 <sup>1</sup>
TSH (μIU/ml)	1.5±2.0	1.9±1.6	0.76 <sup>2</sup>
TRAb (IU/l)	20.0±17.4	10.3±8.6	0.27 <sup>2</sup>
25(OH)D (ng/ml)	27.5±7.0	34.7±14.0	0.46 <sup>2</sup>
Osteopenia (wskaźnik T pomiędzy -1 a >-2.5)	2 (40%)	2 (10%)	0.56 <sup>1</sup>
Częściowo zaburzona lub zaburzona mikroarchitektura (TBS<1.31)	1 (20%)	4 (40%)	0.60 <sup>1</sup>
LS BMD (g/cm <sup>2</sup> )	1.04±0.1	1.06±0.1	0.81 <sup>2</sup>
FN BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.82±0.1	0.84±0.1	0.71 <sup>2</sup>
TBS	1.33±0.2	1.30±0.2	0.33 <sup>2</sup>

Wartości są wyrażone jako średnie (±odchylenie standardowe) lub liczby (%).

<sup>1</sup>dokładny test Fishera

<sup>2</sup>test U Manna-Whitneya

*Skróty: 25(OH)D – 25-hydroksycholekalcyferol, BMI – wskaźnik masy ciała, FN BMD – gęstość mineralna kości w zakresie szyjki kości udowej, LS BMD – gęstość mineralna kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, iv MP – metyloprednizolon dożylnie, TBS – wskaźnik beleczkowy kości, TSH – tyreotropina, TRAb – przeciwciała przeciwko receptorowi dla tyreotropiny*

W Projektach 1 i 2 przeprowadzono analizę zmian średniej wartości BMD i TBS w grupach pacjentek przed i po menopauzie. Uzyskany wzrost średniej LS BMD w grupach kobiet zarówno przed, jak i po menopauzie w Projekcie 1 był znamieny statystycznie. W Projekcie drugim obserwowane zmiany LS BMD, FN BMD i TBS nie wykazywały istotności statystycznej. Wyniki przedstawiono w Tabeli VIII.8.

**Tabela VIII.8.** Analiza zmian średnich stężeń BMD i TBS wśród kobiet w wieku przed- i pomenopauzalnym (Projekty 1 i 2).

Parametr	Projekt 1 (n = 29)					
	Kobiety przed menopauzą (n = 17)			Kobiety po menopauzie (n = 12)		
	Przed terapią iv MP	Po terapii iv MP	<i>p</i>	Przed terapią iv MP	Po terapii iv MP	<i>P</i>
LS BMD	1.07±0.1	1.08±0.1	<b>0.009</b>	0.95±0.1	0.97±0.1	<b>0.02</b>
FN BMD	0.87±0.1	0.88±0.1	0.50	0.79±0.1	0.81±0.1	0.06
Parametr	Projekt 2 (n = 13)					
	Kobiety przed menopauzą (n = 7)			Kobiety po menopauzie (n = 6)		
	Przed terapią iv MP	Po terapii iv MP	<i>p</i>	Przed terapią iv MP	Po terapii iv MP	<i>P</i>
LS BMD	1.07±0.1	1.08±0.1	0.18	1.08±0.1	1.09±0.1	0.46
FN BMD	0.85±0.1	0.86±0.1	0.31	0.81±0.1	0.80±0.1	0.53
TBS	1.36±0.1	1.33±0.1	0.13	1.32±0.2	1.27±0.2	0.12

*Skróty: FN BMD – gęstość mineralna kości w zakresie szyjki kości udowej, LS BMD – gęstość mineralna kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie, TBS – wskaźnik kości bełeczkowej*

### VIII.5. Projekt 3: Analiza wpływu terapii iv MP na BTM

Wyniki analizy wpływu terapii 12 pulsami iv MP w dawce 4.5 g na BTM: P1NP i CTX przeprowadzonej w ramach Projektu 3 przedstawiono w Tabeli VIII.9. oraz na Rycinie VIII.3.

Przed rozpoczęciem leczenia wykazano pozytywną korelację pomiędzy stężeniami P1NP i CTX ( $r = 0.54$ ,  $p = 0.008$ ). Wyjściowe stężenie P1NP negatywnie korelowało ze stężeniem fT4 ( $r = -0.49$ ,  $p = 0.02$ ). Nie obserwowano korelacji pomiędzy wyjściowymi stężeniami P1NP i CTX oraz BMI, wiekiem, wyjściowymi stężeniami TRAb, TSH, fT3 i 25(OH)D (Tabela VIII.10.).

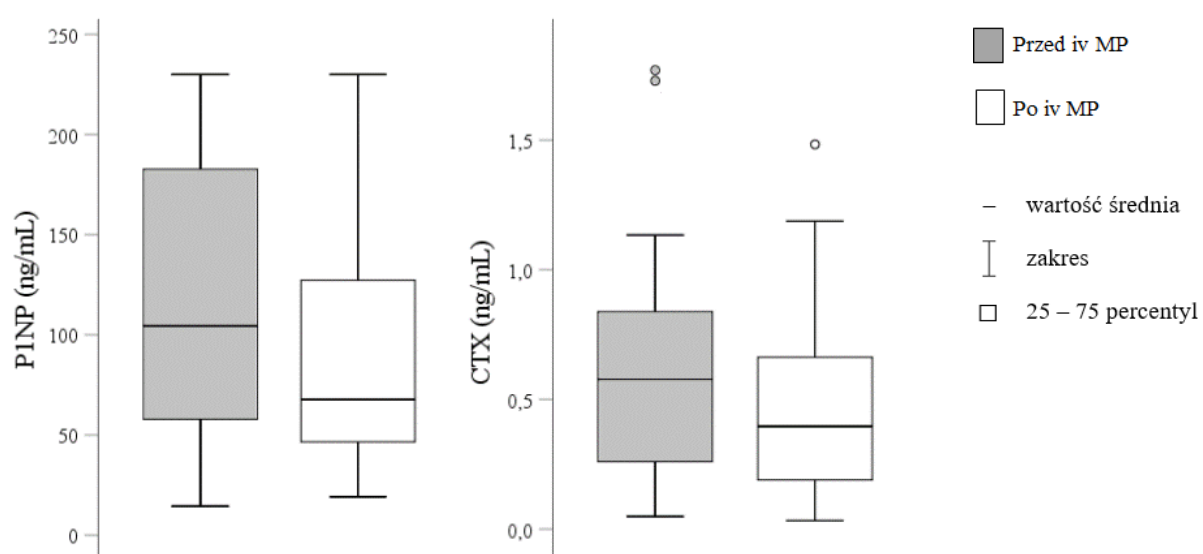
Po zakończeniu terapii 12 pulsami iv MP zaobserwowano istotny statystycznie spadek stężeń zarówno markera kościotworzenia P1NP ( $p = 0.04$ ), jak i markera resorpcji kostnej CTX ( $p = 0.002$ ) w stosunku do wartości wyjściowych.

**Tabela VIII.9.** Analiza wyników P1NP i CTX przed i po terapii iv MP (Projekt 3).

Parametr	Przed terapią iv MP	Po terapii iv MP	<i>p</i>
P1NP (ng/ml)	114.6±70.8	95.4±70.9	<b>0.04</b>
CTX (ng/ml)	0.7±0.5	0.5±0.4	<b>0.002</b>

Skróty: CTX – C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I, iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie, P1NP – N-końcowy telopeptyd prokolagenu typu I

**Rycina VIII.3.** Stężenia P1NP i CTX przed i po terapii iv MP (Projekt 3).



Skróty: CTX – C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I, iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie, P1NP – N-końcowy telopeptyd prokolagenu typu I

**Tabela VIII.10.** Korelacja pomiędzy wybranymi parametrami a wyjściowymi stężeniami P1NP i CTX (Projekt 3).

Parametr	P1NP		CTX	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Wiek	0.15	0.51	0.07	0.75
BMI	0.07	0.77	-0.19	0.39
TRAb	-0.10	0.64	-0.21	0.34
TSH	0.06	0.77	0.39	0.07
ft4	<b>-0.49</b>	<b>0.02</b>	-0.32	0.13
ft3	0.36	0.09	0.44	0.17
25(OH)D	0.40	0.25	0.12	0.61
LS BMD	-0.33	0.13	-0.06	0.80
FN BMD	-0.09	0.69	0.07	0.75
TBS	0.06	0.78	0.34	0.13

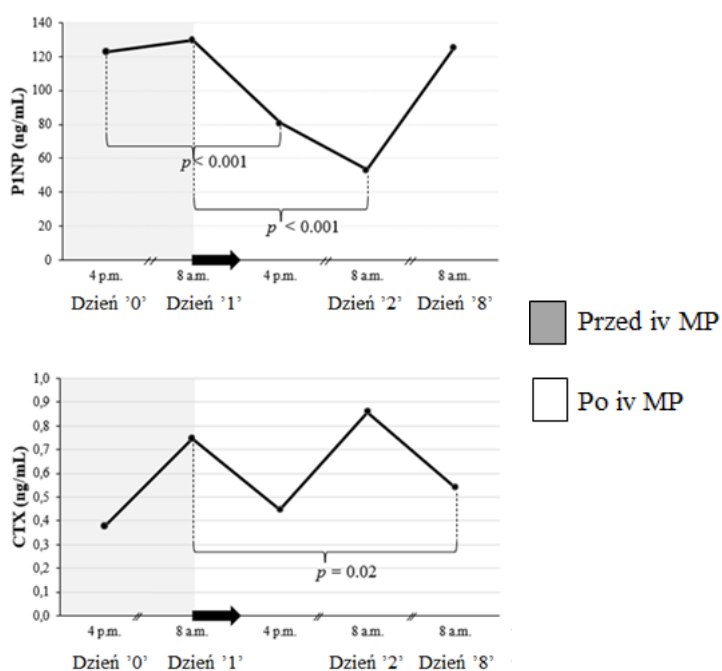
*Skróty: 25(OH)D – 25-hydroksycholekalcyferol, BMI – wskaźnik masy ciała, ft3 – wolna trijodotyronina, ft4 – wolna tyroksyna, CTX – C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I, FN BMD – gęstość mineralna kości w zakresie szyjki kości udowej, iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie, LS BMD – gęstość mineralna kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, P1NP – N-końcowy telopeptyd prokolagenu typu I, p – poziom istotności, r – współczynnik korelacji, TBS – wskaźnik kości beleczkowej, TRAb – przeciwciała przeciwko receptorowi dla tyreotropiny, TSH – tyreotropina*

### VIII.6. Projekt 3: Analiza wpływu pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g na BTM

W Projekcie 3 przeprowadzono ocenę wpływu pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g na markery obrotu kostnego. Wyniki przedstawiono na Rycinie VIII.4. Stwierdzono wczesny spadek P1NP widoczny już 8 godzin po rozpoczęciu podawania pulsu iv MP. Po 24 godzinach obserwowano dalszy spadek P1NP. Stężenie P1NP powróciło do normy po 7 dniach, przed podaniem kolejnego pulsu iv MP.

Ponadto po 7 dniach odnotowano istotne statystycznie obniżenie się stężenia CTX.

**Rycina VIII.4.** Zmiany stężeń P1NP i CTX po podaniu 0.5 g iv MP (Projekt 3).



Czarna strzałka oznacza czas podawania pulsu iv MP.

*Skróty: CTX – C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I, iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie, P1NP – N-końcowy telopeptyd prokolagenu typu I*

### VIII.7. Projekty 1-3: Analiza wpływu terapii 12 pulsami iv MP na parametry gospodarki wapniowo fosforanowej

Wyjściowe stężenia Ca, P i PTH u wszystkich pacjentów pozostawały w granicach normy. U wszystkich chorych, którzy ukończyli leczenie 12 pulsami iv MP (n = 58) przeprowadzono analizę zmian średnich stężeń Ca, P, PTH i 25(OH)D, którą przedstawiono w Tabeli VIII.11. Ze względu na odmienną profilaktykę zastosowaną w Projekcie 1 oraz Projektach 2 i 3, zmiany analizowano oddzielnie, uzyskując podobne wyniki. Po zakończeniu leczenia pulsami iv MP nie obserwowano zmian istotnych statystycznie w zakresie Ca, P, PTH.

W Projekcie pierwszym stwierdzono niedobór 25(OH)D u 18 z 35 pacjentów (51%), suboptymalny poziom u 14 z 35 osób (40%), a optymalny poziom u 3 z 35 osób (9%), średnie stężenie wynosiło 19.3 ng/ml. Po zakończeniu leczenia iv MP z równoległą suplementacją preparatów witaminy D i wapnia stwierdzono istotny statystycznie wzrost stężenia witaminy D ( $p = 0.04$ ), która osiągnęła średnie stężenie 21.8 ng/ml (poziom suboptymalny).

W Projektach 2 i 3 (analizowanych łącznie) przed leczeniem stwierdzono niedobór witaminy D u 4 z 23 osób (17%), suboptymalny poziom u 8 z 23 osób (35%), a optymalny

poziom u 11 z 23 osób (48%), średnie stężenie wynosiło 30.1 ng/ml (poziom optymalny). Po leczeniu nie obserwowano zmian istotnych statystycznie w zakresie 25(OH)D.

**Tabela VIII.11.** Zmiany parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej: Ca, P, PTH i 25(OH)D po leczeniu 12 pulsami iv MP (Projekty 1-3).

	Przed terapią iv MP	Po terapii iv MP	<i>p</i>
<i>PTH (pg/ml)</i>			
Projekt 1 (n=35)	42.4±19.4	44.1±18.0	0.14
Projekt 2 i 3 <sup>1</sup> (n=23)	47.6±15.3	46.4±14.5	0.83
<i>25(OH)D (ng/ml)</i>			
Projekt 1 (n=35)	19.3±8.8	21.8±7.6	<b>0.04</b>
Projekt 2 i 3 <sup>1</sup> (n=23)	30.1±11.0	30.6±9.63	0.68
<i>Ca (mmol/l)</i>			
Projekt 1 (n=35)	2.35±0.10	2.34±0.10	0.31
Projekt 2 i 3 <sup>1</sup> (n=23)	2.4±0.10	2.4±0.10	0.76
<i>P (mmol/l)</i>			
Projekt 1 (n=35)	1.16±0.2	1.09±0.1	0.15
Projekt 2 i 3 <sup>1</sup> (n=23)	1.13±0.1	1.17±0.1	0.09

<sup>1</sup>ocena u pacjentów, którzy ukończyli terapię 12 pulsami iv MP

*Skróty: 25(OH)D – 25-hydroksycholekalcyferol, Ca – wapń, iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie, P – fosforany, PTH – parathormon*

### **VIII.8. Projekt 3: Analiza wpływu pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g na parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej**

W grupie 35 pacjentów Projektu 1 przeprowadzono analizę wpływu pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g na stężenie Ca i P we krwi w ocenie po 24 godzinach. W ramach Projektu 3, w grupie 16 pacjentów przeprowadzono analizę wpływu pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g na stężenia Ca oraz P we krwi oraz w moczu w ocenie w odstępach 2 godzinnych, 5-krotnie w pierwszej dobie, następnie po 24 godzinach i po tygodniu od rozpoczęcia leczenia. Wyniki przedstawiono na Rycinach VIII.5. i VIII.6. Poniżej omówiono zmiany obserwowane po podaniu iv MP w dawce 0.5 g na:



*a. fosforany (P)*

W Projekcie 3, w pierwszej dobie leczenia iv MP, zaobserwowano obniżenie się stężenia P we krwi już po 2 godzinach od rozpoczęcia wlewu iv MP, któremu towarzyszył spadek reabsorpcji fosforanów z moczem, wyrażony jako spadek w zakresie TmP/GFR. W pierwszej dobie po podaniu iv MP do spadku stężenia P we krwi poniżej dolnej granicy normy doszło u 7/16 (44%) chorych. Po 24 godzinach zarówno stężenie P w surowicy jak i wskaźnik TmP/GFR wzrosły osiągając stężenie wyjściowe.

W Projekcie 1, po 24 godzinach od rozpoczęcia podania pierwszego pulsu iv MP (0.5 g) obserwowano wzrost stężenia P we krwi ( $p = 0.02$ ).

*b. wapń (Ca)*

W Projekcie 3, stężenie Ca we krwi obniżyło się po 8 godzinach od rozpoczęcia wlewu iv MP (0.5 g) i towarzyszyło mu zwiększenie frakcjonowanego wydalania wapnia (FeCa). Następnego dnia z kolei zaobserwowano wzrost stężenia Ca we krwi, z równoległym obniżeniem się FeCa. Po tygodniu stwierdzono normalizację powyższych parametrów.

W Projekcie 1, po 24 godzinach od rozpoczęcia wlewu pierwszego pulsu iv MP w dawce 0.5 g również obserwowano wzrost stężenia Ca we krwi ( $p = 0.002$ ).

*c. parathormon (PTH)*

Powyższe zmiany były niezależne od PTH, którego poziom nie zmieniał się w trakcie obserwacji krótkoterminowej po podaniu pojedynczego pulsu iv MP w Projekcie 3.

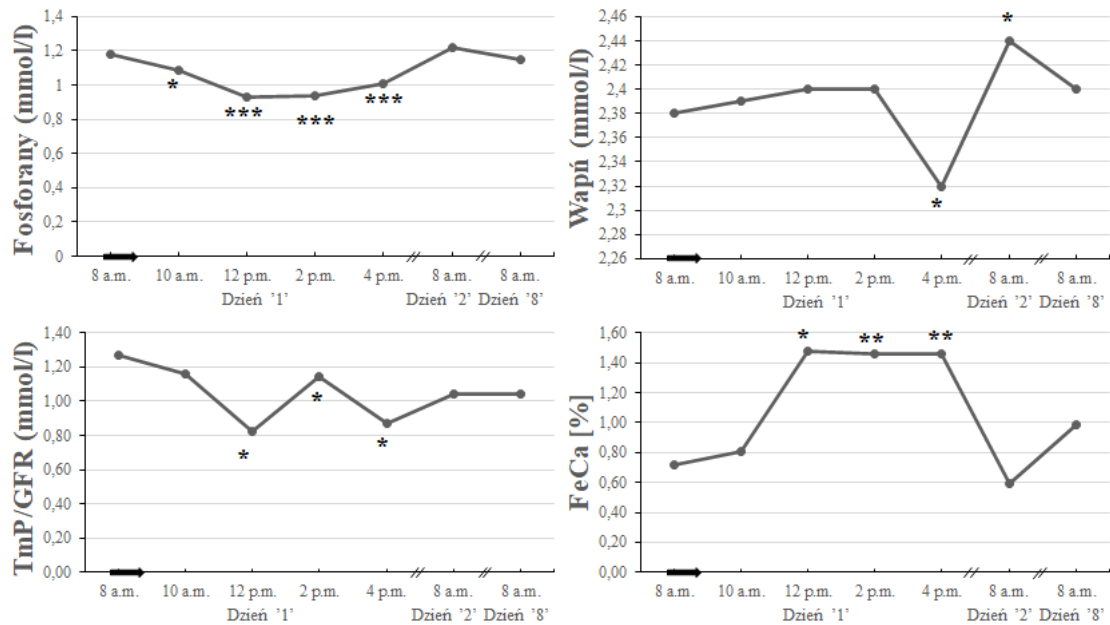
*d. 1,25(OH)<sub>2</sub>D*

W Projekcie 3, w okresie po podaniu iv MP zaobserwowano wzrost stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D, który osiągnął istotność statystyczną po 24 godzinach ( $p = 0.005$ ). Po 7 dniach poziom kalcytriolu uległ normalizacji.

*e. 25(OH)D*

W Projekcie 3, w ocenie po podaniu pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g nie odnotowano zmian w zakresie 25(OH)D.

**Rycina VIII.5.** Zmiany stężeń Ca i P we krwi oraz wydalania z moczem P (wskaźnik TmP/GFR) oraz Ca (wskaźnik FeCa) po podaniu pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g (Projekt 3).



\* $p < 0.05$  vs. wartości wyjściowe

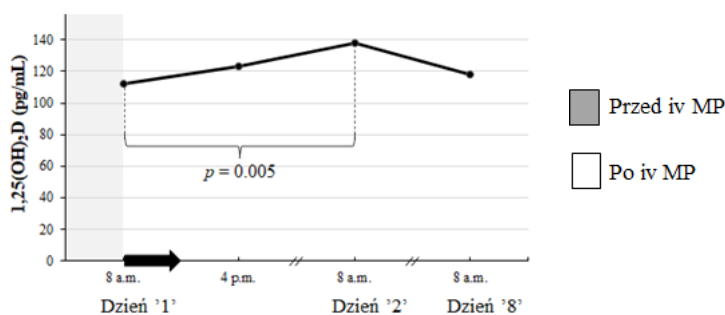
\*\* $p < 0.01$  vs. wartości wyjściowe

\*\*\* $p < 0.001$  vs. wartości wyjściowe

Czarna strzałka oznacza czas podawania pulsu iv MP w dawce 0.5 g

Skróty: a.m. – rano, FeCa – frakcjonowane wydalanie wapnia, iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie, p.m. – po południu, Tmp/GFR – maksymalna resorpcja kanalikowa fosforanów

**Rycina VIII.6.** Zmiany stężenia  $1,25(OH)_2D$  po podaniu pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g (Projekt 3).



Czarna strzałka oznacza czas podawania pulsu iv MP w dawce 0.5 g.

Skróty:  $1,25(OH)_2D$  – 1,25-dihydroksycholekalcyferol, a.m. – rano, iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie

## IX. DYSKUSJA

Wyniki niniejszej pracy stanowią podsumowanie badania nad wpływem terapii MP w postaci dożylnych pulsów na tkankę kostną u pacjentów z GO. Oceniono BMD przy pomocy DXA, mikroarchitekturę kości przy użyciu metody TBS oraz metabolizm kostny poprzez wykonanie oznaczeń BTM. Po zastosowanej terapii dwunastoma pulsami iv MP podawanymi co tydzień, o łącznej dawce 4.5 g, stwierdzono poprawę średniej wartości LS BMD, pogorszenie średniej wartości TBS oraz zaobserwowano obniżenie się stężeń markerów kościotworzenia i resorpcji kostnej (P1NP i CTX). Ponadto wykazano obniżenie się stężeń BTM obecne już po zastosowaniu pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g.

### IX.1. Wpływ leczenia iv MP na BMD i TBS

W przeprowadzonej analizie prospektywnej badano wpływ na BMD i TBS terapii iv MP w postaci 12 cotygodniowych pulsów, o łącznej dawce 4.5 g. Zaobserwowano wzrost średniej wartości LS BMD o 1.7% w Projekcie 1 oraz o 1.6% w Projekcie 2. W celu oceny istotności różnic pomiędzy pomiarami BMD, indywidualnie u każdego pacjenta, odnoszono wynik do LSC wykazując: wzrost BMD u 43% i 47% pacjentów odpowiednio w Projekcie pierwszym i drugim (u większości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego) oraz spadek BMD u 13% osób w Projekcie drugim. Uzyskane wyniki są zgodne z dotychczasowymi badaniami dostępnymi w literaturze przedstawionymi w Tabeli IX.1. W pracach obejmujących pacjentów z GO leczonych iv MP w schemacie cotygodniowych pulsów nie obserwowano pogorszenia średniej wartości LS BMD i FN BMD [64, 45]. W innych badaniach również nie stwierdzono spadku BMD: ani u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (1.0 g iv MP przez 3 kolejne dni, powtarzany co miesiąc) [95] ani u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (15 mg/kg iv MP przez 10 kolejnych dni) [96]. W badaniu Schwida i wsp. obejmującym pacjentów ze stwardnieniem rozsianym odnotowano wzrost LS BMD po leczeniu z zastosowaniem iv MP (w dawce 1.0 g przez 3 kolejne dni) [44]. W dwóch raportach opisano obniżenie BMD podczas leczenia iv MP [46, 97]. Rozbieżności w wynikach prac uwzględnionych w Tabeli IX.1. mogą wynikać z heterogenności pod względem chorób podstawowych zakwalifikowanych pacjentów, różnic w chorobach towarzyszących, w protokole leczenia, skumulowanej dawce GCS oraz punktów czasowych wykonania badań obrazowych.

**Tabela IX.1.** Podsumowanie dotychczasowych badań dotyczących oceny wpływu leczenia iv MP na BMD.

<b>Autor (rok)</b>	<b>n</b>	<b>Jedn.</b>	<b>Dawka iv MP i zastosowana profilaktyka</b>	<b>Ocena BMD</b>	<b>Wyniki</b>
Wyniki własne (2021)	15	GO	4.5 g iv MP w 12 cotygodniowych pulsach Profilaktyka: 1000 mg wapnia oraz 2000 IU witaminy D dziennie	Wyjściowo oraz po 3 miesiącach	Wzrost średniej wartości LS BMD; brak zmian FN BMD
Wyniki własne (2018)	35	GO	4.5 g iv MP w 12 cotygodniowych pulsach Profilaktyka: 1000 mg wapnia oraz 800 IU witaminy D dziennie	Wyjściowo oraz po 3 miesiącach	Wzrost średniej wartości LS BMD; brak zmian FN BMD
Hu i wsp. (2019) [45]	45	GO	Schemat cotygodniowych pulsów, łączna dawka 4.5 g iv MP; u 16 pacjentów 2-gi cykl leczenia po 4.5 g Profilaktyka: 0.25 ug alfakalcydol i 600 mg wapnia dziennie	Wyjściowo oraz po 3 i 6 miesiącach	Brak zmian w zakresie LS i FN BMD
Censi i wsp. (2018) [64]	11	GO	Schemat cotygodniowych pulsów iv MP. U 6/11 – dawka łączna 4.5 g; u 4/11 – dawka łączna 1.5 g; u 1/11 – dawka łączna 5.25 g; Profilaktyka: 300 000 IU witaminy D przed leczeniem	Wyjściowo oraz po 6 i 12 miesiącach	Brak zmian w zakresie LS i FN BMD
Natsui i wsp. (2005) [46]	19	RD	4.5-12.0 g iv MP w różnych schematach, następnie GCS doustne przez 2 miesiące Brak profilaktyki	Wyjściowo oraz po 2 miesiącach	Pogorszenie w zakresie LS BMD, FN BMD
Frediani i wsp. (2004) [95]	31	RA	1.0 g iv MP przez 3 kolejne dni w cyklu powtarzanym co miesiąc w zależności od utrzymywania się objawów; średnia dawka kumulacyjna: 18.9 g/rok Brak profilaktyki	Wyjściowo, następnie co 3 miesiące przez rok	Brak zmian w zakresie LS BMD, FN BMD
Dovio i wsp. (2004) [96]	13	MS	15 mg/kg iv MP dziennie przez 10 dni Brak profilaktyki	Wyjściowo oraz po 6 miesiącach	Brak zmian w zakresie LS BMD, FN BMD
Haugeberg i wsp. (2004) [97]	38	RD	3.0 ( $\pm$ 1.6) g iv MP podawane w 6 ( $\pm$ 2) pulsach przez średnio 6 miesięcy Profilaktyka preparatami wapnia i witaminy D	Wyjściowo oraz po 3 miesiącach	Pogorszenie w zakresie LS BMD, FN BMD
Schwid i wsp. (1996) [44]	30	MS	1.0 g iv MP przez 3 kolejne dni, następnie doustne GCS przez 2 tygodnie Brak profilaktyki	Wyjściowo, po 2, 4 i 6 miesiącach	Wzrost średniej LS BMD Brak zmian średniej FN BMD

*Skróty: BMD – gęstość mineralna kości, FN BMD – gęstość mineralna kości w zakresie szyjki kości udowej, g – gram, GCS – glikokortykosteroidy GO – orbitopatia Gravesa, iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie, jedn. – jednostka chorobowa, LS BMD – gęstość mineralna kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, MS – stwardnienie rozsiane, n – liczba pacjentów, RA – reumatoidalne zapalenie stawów, RD – choroby reumatyczne*

W zaprezentowanym materiale po raz pierwszy wykazano negatywny wpływ terapii 12 pulsami iv MP na mikroarchitekturę kości u pacjentów z GO. W Projekcie 2 odnotowano obniżenie się średniej wartości TBS o 2.4% w ocenie po zakończeniu leczenia iv MP. Celem oceny istotności różnicy pomiędzy pomiarami TBS odnoszono otrzymaną zmianę do LSC. Stwierdzono obniżenie się TBS u 5 z 15 pacjentów (33%), jednocześnie u nikogo nie zaobserwowano wzrostu TBS równego lub przekraczającego LSC. Dane w piśmiennictwie dotyczące wpływu iv MP na TBS są bardzo ograniczone. Wyniki obecnego badania różnią się od jedynej dostępnej pilotażowej pracy oceniającej wpływ iv MP na TBS [64]. W raporcie Censi i wsp. nie stwierdzono zmian średniej wartości TBS u 11 pacjentów z GO leczonych iv MP w postaci pulsów. Warto zwrócić uwagę na różnice w skumulowanej dawce iv MP (4.5 g iv MP w niniejszym Projekcie vs. 1.5-5.25 g iv MP w badaniu Censi i wsp.), różnice w punkcie czasowym wykonywania oceny TBS (po zakończeniu leczenia w niniejszym badaniu vs. 3 miesiące później w badaniu Censi i wsp.) oraz na brak oceny zmian w TBS według kryteriów LSC w badaniu Censi i wsp. [64].

Wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących wpływu leczenia dożylnymi GCS na BMD i TBS jest utrudnione, ze względu stosunkowo małą liczebność grup badanych w nielicznych przeprowadzonych badaniach prospektywnych. Wyniki niniejszej pracy sugerują, że leczenie z zastosowaniem pulsów iv MP może wywierać negatywny wpływ, przejawiający się pogorszeniem mikroarchitektury kości. Zwraca uwagę rozbieżność pomiędzy wynikami pomiarów BMD i TBS, szczególnie wyraźna u dwóch pacjentek ze stwierdzonym obniżeniem wskaźnika TBS przekraczającym LSC przy jednoczesnym istotnym wzroście LS BMD w ocenie po terapii iv MP (Tabela VIII.4.). Pomiary BMD i TBS oceniają różne właściwości kości. W badaniach dostępnych w literaturze obejmujących pacjentów przyjmujących doustne GCS, nawet w małych dawkach, a także stosujących wziewne GCS wykazywano obniżenie TBS przy niezmiennym BMD [61, 79, 98, 99]. Coraz więcej badaczy sugeruje, że pogorszenie wytrzymałości kości widoczne już w pierwszych 3 miesiącach leczenia doustnymi GCS wynika z ich wpływu na jakość kości, głównie gąbczastej, zlokalizowanej m.in. w kręgosłupie. Powyższy mechanizm odgrywa istotną rolę w gwałtownym wzroście ryzyka złamań przede wszystkim kręgosłupa u pacjentów leczonych doustnymi GCS, którego nie da się wytłumaczyć zmianami w BMD [100, 101], bowiem złamania występują częściej przy wyższych wartościach BMD niż w przypadku osteoporozy pomenopauzalnej [36]. Dysproporcja między BMD a rzeczywistym stanem tkanki kostnej sprawia, że badanie densytometryczne jest mało czułe w wykrywaniu zwiększonego ryzyka złamań u pacjentów w trakcie sterydoterapii. Wyniki niniejszej pracy sugerują, że GCS dożylnie mogą wywierać

negatywny wpływ na jakość kości, który nie jest w pełni uchwycony w ocenie BMD, a TBS stanowi wartość dodaną do oceny BMD. Uzyskane wyniki nie pozwalają jednak odpowiedzieć na pytanie, czy obserwowane zmiany mają charakter długotrwały i czy skutkują zwiększonym ryzykiem złamań kości. W obecnej pracy celem wykrycia klinicznie niemych złamań kręgow wykonywano po 3 miesiącach pomiar wzrostu pacjentów, nie stwierdzając istotnych zmian. Należy jednak podkreślić krótki czas obserwacji pacjentów. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa nie wiadomo, czy u chorych leczonych GCS dożylnymi rośnie częstość złamań niskoenergetycznych. Zagadnienie to wymaga dalszych badań.

## **IX.2. Wpływ leczenia iv MP na BTM**

W niniejszej pracy pierwszy raz wykazano, że podanie pojedynczego pulsu iv MP już w średniej dawce 0.5 g skutkuje obniżeniem stężeń zarówno P1NP, jak i CTX. W ocenie po zastosowaniu 12 pulsów iv MP przez 3 miesiące w łącznej dawce 4.5 g, ponownie stwierdzono spadek obu BTM.

Pomiar P1NP dostarcza informacji o szybkości syntezy kolagenu I przez osteoblasty podczas osteogenezy [102]. Obniżony poziom P1NP jest pośrednim dowodem zahamowania tworzenia kości [103]. Spadek P1NP w obecnej pracy sugeruje, że terapia dożylnymi GCS, podobnie jak doustnymi GCS, jest związana z hamowaniem kościotworzenia, które uważane jest kluczowy element wpływu GCS na kości [29]. Protokół niniejszego badania, pozwolił wykazać, że hamujący wpływ dożylnych GCS na aktywność osteoblastów, jest widoczny już po dawce 0.5 g iv MP, ale jest to zjawisko na tym etapie przemijające, gdyż w ocenie po tygodniu od podania pulsu poziom P1NP uległ normalizacji. Uzyskane wyniki pozostają w zgodzie z wcześniejszymi badaniami, w których wykazywano przejściowy spadek markerów kościotworzenia po podaniu iv MP w dwukrotnie większej dawce: 1.0 g [96, 104, 105, 106]. Spośród badań oceniających wpływ iv MP na BTM, w większości stwierdzano odwracalność obserwowanych zmian. Jednak należy zwrócić uwagę, na dłużej utrzymujące się zahamowanie osteogenezy przy zastosowaniu powtarzanych kolejnych pulsów iv MP. Powyższa obserwacja wskazuje na możliwą zależność wpływu GCS dożylnych na tkankę kostną od podawanej dawki kumulacyjnej, podobnie jak jest w przypadku doustnych GCS [43]. W niniejszej pracy wykazano utrzymujące się obniżenie P1NP w ocenie po tygodniu po 3 miesiącach terapii iv MP. Chen i wsp. ocenili wpływ różnych schematów terapii iv MP w GO na BTM (stosując taką samą dawkę kumulacyjną 4.5 g podawaną w czasie 12 tygodni vs. w czasie 4 tygodni) [107]. Badacze wykazali zbliżony spadek P1NP. W pracy Hu i wsp. [45] do spadku P1NP doszło dopiero po zastosowaniu drugiego cyklu iv MP w dawce 4.5 g. Powyższe obserwacje

wydają się mieć szczególne znaczenie w chorobach autoimmunologicznych, takich jak GO. Według najnowszych wytycznych EUGOGO [8] zalecana terapia pierwszego rzutu w bardziej nasilonych postaciach umiarkowanej do ciężkiej, aktywnej GO obejmuje stosowanie iv MP w większej dawce kumulacyjnej (7.5 g), a w przypadku nawrotów lub braku skuteczności leczenia wskazane jest powtórzenie cyklu GCS, jak również włączenie doustnych GCS. Należy poszukiwać odpowiedzi na pytanie, czy istnieje próg dawki GCS dożylnych przy którym pojawia się wyraźnie negatywny wpływ na tkankę kostną.

Pomiar stężenia CTX odzwierciedla proces resorpcji kości. Spadek tego wrażliwego markera, świadczy o zahamowaniu degradacji kości [103]. CTX charakteryzuje się dużymi wahaniami okołodobowymi, z najniższym stężeniem w godzinach popołudniowych [102], dlatego w prezentowanym badaniu porównywano poziom CTX oceniany 8 godzin po rozpoczęciu podawania pierwszego pulsu iv MP z pomiarem wykonanym o godzinie odpowiadającej w dniu poprzednim. Wyniki obecnej pracy wskazują, że resorpcja kości po zastosowaniu MP jest zahamowana, zarówno po terapii dwunastoma pulsami, jak po pojedynczej dawce 0.5 g. Wyniki dotychczasowych badań dotyczące resorpcyjnego efektu GCS są sprzeczne [108]. W pracach oceniających wpływ dożylnych GCS, resorpcja kości była zmniejszona [45, 64, 107, 109] lub zwiększona [96, 104] w zależności od czasu pomiaru i mierzonego parametru (Tabela IX.2.). Rozpiętość wyników powyższych badań spowodowana jest różnicami w zakresie schematów terapeutycznych z zastosowaniem różnych dawek iv MP w różnych chorobach podstawowych oraz użyciem różnych markerów resorpcji kostnej. Jednak należy zwrócić uwagę, że we wszystkich badaniach obejmujących pacjentów z GO leczonych powtarzanymi pulsami iv MP stwierdzono obniżenie resorpcji kostnej [45, 64, 107, 109]. Powyższe obserwacje przemawiają za tym, że terapia iv MP w GO nie nasila procesu resorpcji kości, a może skutkować jego zahamowaniem.

W niniejszej pracy wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniami P1NP i CTX wyjściowo, po tygodniu od podania pulsu iv MP, a także w ocenie po 12 tygodniach terapii iv MP. Może to wskazywać na wtórne zmniejszenie aktywności osteoklastów, wskutek zmniejszenia aktywności osteoblastów, co w efekcie może powodować zmniejszony remodelling kości.

**Tabela IX.2.** Podsumowanie dotychczasowych badań dotyczących oceny wpływu leczenia iv MP na markery obrotu kostnego.

<b>Autor (rok)</b>	<b>N</b>	<b>Je dn.</b>	<b>Dawka iv MP i stosowana profilaktyka</b>	<b>Ocena BTM</b>	<b>Wyniki – markery kościotworzenia</b>	<b>Wyniki – markery resorpcji kostnej</b>
Wyniki własne (2021)	23	GO	Schemat 12 cotygodniowych pulsów: łączna dawka 4.5 g (6 x 0.5 g, 6 x 0.25 g) Profilaktyka: 2000 IU witaminy D i 1000 mg wapnia dziennie	U 16 pacjentów: ocena przed i po 3 miesiącach	Obniżenie P1NP	Obniżenie CTX
				U 16 pacjentów: ocena przed, po 8, 24 godz. i po 7 dniach po 1 pulsie (0.5 g)	Obniżenie P1NP po 8 i 24 godz., normalizacja po 7 dniach	Obniżenie CTX po 7 dniach
Chen i wsp. (2021) [107]	48	GO	U 26 pacjentów: schemat 12 cotygodniowych pulsów: łączna dawka 4.5 g U 22 pacjentów: schemat 0.5 g przez 3 kolejne dni przez 2 tyg., 0.25g przez 3 kolejne dni przez 2 tygodnie	Ocena po 3 miesiącach	Obniżenie P1NP	Obniżenie CTX
				Ocena po 4 tygodniach	Obniżenie P1NP	Obniżenie CTX
Hu i wsp. (2020) [45]	45	GO	Schemat cotygodniowych pulsów, łączna dawka 4.5 g; u 16 pacjentów 2-gi cykl leczenia po 4.5 g Profilaktyka: 0.25 µg alfakalcydol i 600 mg wapnia dziennie	Ocena przed i po 3 miesiącach	Brak zmian P1NP U 16 pacjentów spadek P1NP po kolejnych 3 miesiącach drugiego cyklu	Obniżenie CTX po 3 miesiącach
Censi i wsp. (2018) [64]	11	GO	Schemat cotygodniowych pulsów U 6 pacjentów: łącznie 4.5 g; U 4 pacjentów: 1.5 g; u 1 pacjenta: 5.25 g; Profilaktyka: 1x300 000 IU witaminy D	Ocena przed i po tygodniu, po 1, 3, 6, 12 miesiącach	Brak zmian P1NP	Obniżenie CTX po miesiącu
Gasińska i wsp. (2012) [109]	30	GO	1.0 g dwukrotnie/tydzień przez 4 tygodnie, łączna dawka: 8.0 g	Ocena przed i po miesiącu	Obniżenie OC i P1NP po miesiącu	Obniżenie CTX po miesiącu



Cosman i wsp. (2009) [104]	56	MS	1.0 g przez 10 dni, następnie 0.5 g przez 2 dni, 0.25 g przez 2 dni; łączna dawka: 11.5 g	U 9 pacjentów ocena przed, po 1, 3, 5, 8 godz., następnie po 3 dniach i 2 tygodniach	Obniżenie OC po 8 godz. oraz po 2 tygodniach	Wzrost TRAP po 2 tygodniach
Dovio i wsp. (2004) [96]	13	MS	15 mg/kg dziennie przez 10 dni	Ocena przed i codziennie przez 10 dni i po 3 miesiącach	Obniżenie OC i P1NP po 48 godz., wzrost po 3 miesiącach	Wzrost CTX po tygodniu i 3 miesiącach
Ardissone i wsp. (2002) [106]	23	MS	1.0 g dziennie przez 10 dni	Ocena przed, po 3, 10 i 30 dniach	Obniżenie OC po 3 i 10 dniach	
Peretz i wsp. (1996) [105]	7	RD	1.0 g jednorazowo	Ocena przed, po 3, 6, 12, 24, 72 godz.	Obniżenie OC po 6, 24 godz., spadek P1CP po 12 godz.	

*Skróty: BTM – markery obrotu kostnego, CTX – C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I, GO – orbitopatia Gravesa, iv MP – metyloprednizolon podawany dożylnie, jedn. – jednostka chorobowa, MS – stwardnienie rozsiane, n – liczba pacjentów, OC – osteokalcyna, P1CP – C-końcowy telopeptyd prokolagenu typu I, P1NP – N-końcowy telopeptyd prokolagenu typu I, RD – choroby reumatyczne, TRAP – winianooporna kwasna fosfataza*

### **IX.3. Wpływ leczenia iv MP na gospodarkę wapniowo-fosforanową**

W niniejszym badaniu zaobserwowano gwałtowny spadek stężeń P i Ca we krwi w pierwszej dobie po pulsie iv MP, któremu towarzyszyło zmniejszenie reabsorpcji P przez nerki oraz wzrost wydalania Ca z moczem. Zmiany te poprzedziły wzrost stężenia  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  w surowicy. Aktywna witamina D jest silnie działającym hormonem, zwiększającym wchłanianie Ca i P z przewodu pokarmowego oraz zmniejszającym utratę Ca i P z moczem [110]. Wydaje się, że przejściowy wzrost  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  w 24 godziny po pulsie iv MP mógł być odpowiedzialny za wzrost i normalizację poziomu P we krwi oraz wzrost stężenia Ca w kolejnym dniu badania. W opublikowanych badaniach oceniających wpływ iv MP podawanego w większej dawce (1.0 g), stwierdzano wzrost Ca następujący 24 h po podaniu pulsu wśród chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) [111] lub brak zmian stężenia Ca u chorych ze stwardnieniem rozsianym czy RZS [104, 112]. Cosman et al. wykazała spadek stężenia P po podaniu 1.0 g iv MP. W ocenie po terapii 12 pulsami iv MP nie stwierdzono zmian w zakresie Ca i P, co jest zgodne z wynikami dotychczasowych badań [104, 111, 112].

Obserwowane zmiany w parametrach gospodarki wapniowo-fosforanowej mogły wynikać z opisywanych w literaturze mechanizmów działania GCS. GCS bowiem zmniejszają wchłanianie wapnia w dwunastnicy [113], wywierają bezpośredni wpływ w nerkach, zmniejszając reabsorpcję fosforanów [114] i zwiększają wydalanie z moczem wapnia poprzez nadmierną stymulację nieselektywnego receptora mineralokortykoidowego w nerkach [115].

Wbrew wcześniejszym przekonaniom, widoczny w zaprezentowanym materiale brak zmian stężenia PTH podczas terapii iv MP, zarówno w ocenie krótkoterminowej (w kolejnych godzinach i dniach po podaniu pierwszego pulsu iv MP), jak i długoterminowej (po zakończeniu leczenia 12 pulsami iv MP) potwierdza, że wtórna nadczynność przytarczyc nie odgrywa roli w zmianach indukowanych przez dożylnie GCS, co jest zgodne z aktualną wiedzą także na temat doustnych GCS [116].

### **IX.4. Analiza współistniejących czynników wpływających na tkankę kostną u pacjentów z GO**

Analizując wpływ terapii iv MP w postaci pulsów na tkankę kostną wśród pacjentów z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej GO, należy omówić współistniejące, niezależne czynniki wpływające na kości. Czynniki te obejmują: wyjściową charakterystykę pacjentów, ze szczególnym uwzględnieniem wieku i BMI, wcześniejszą nadczynność tarczycy obecną w przeszłości

u większości pacjentów grupy badanej, wpływ cytokin prozapalnych występujących w wyższych stężeniach u chorych z GO niż w populacji ogólnej oraz status witaminy D.

Wiek pozostaje obok niskiej BMD najsilniejszym czynnikiem ryzyka złamań osteoporotycznych. Fizjologicznie u mężczyzn po 70 r.ż., a u kobiet w okresie pomenopauzalnym dochodzi do przyspieszenia ubytku masy kostnej. Znalazło to odzwierciedlenie w niniejszej pracy, bowiem wykazano ujemną korelację między wyjściowym LS BMD i wiekiem pacjentów. Szczyt zachorowania na GO występuje w przedziale wiekowym 40 – 60 lat [94]. U części pacjentów objawy uboczne leczenia mogą więc nakładać się na procesy związane ze starzeniem. U kobiet po menopauzie i mężczyzn po 50 r.ż. w trakcie sterydoterapii doustnej ryzyko wystąpienia GIO jest większe niż wśród pacjentów w młodszych grupach wiekowych [71]. W Projekcie 1 niniejszej pracy w analizie podgrup kobiet przed i po menopauzie, stwierdzono wzrost LS BMD obecny w obu grupach. W Projekcie 2 zarówno wzrost LS BMD, jak obniżenie TBS nie osiągnęły istotności znamiennej statystycznie w żadnej z badanych podgrup kobiet, jednak należy zwrócić uwagę na ich małą liczebność. Jednocześnie nie odnotowano różnic pod względem wyjściowych wartości TBS, LS BMD, FN BMD oraz ilości osób z osteopenią czy z częściowo zaburzoną lub zaburzoną mikroarchitekturą kości przed leczeniem w grupach z poprawą vs. brakiem poprawy LS BMD, oraz z obniżeniem vs. brakiem obniżenia TBS po terapii iv MP. Wyniki niniejszej pracy nie pozwalają na ocenę, w jakim stopniu czynnik ryzyka pod postacią wieku i okresu pomenopauzalnego przyczynia się do obserwowanych zmian.

W niniejszym badaniu odnotowano ponadto ujemną korelację między wyjściowym BMI a wartością TBS. Potwierdza to obserwacje badaczy, wykazujące zaburzenia mikroarchitektury kości i częstsze występowanie złamań głównie kręgów w populacji otyłych chorych mimo wyższych niż w populacji ogólnej wartości BMD [117, 118]. Tkanka tłuszczowa w miarę wzrostu BMI powyżej normy, a szczególnie powyżej 30 kg/m<sup>2</sup> nie pełni roli ochronnej przed złamaniami. [119]. W niniejszym badaniu nie stwierdzono jednak różnic ani pod względem wieku ani BMI, dokonując porównania grupy z brakiem poprawy i poprawą w zakresie BMD (Projekt 1), jak również porównując grupy z pogorszeniem i brakiem pogorszenia w zakresie TBS (Projekt 2).

Kolejnym aspektem wymagającym omówienia jest nadczynność tarczycy obecna w przeszłości u większości pacjentów badanej grupy. Tyreotoksykoza wzmaga obrót kostny z dominującym wpływem na degradację kości [120], prowadząc do zmniejszania się BMD. Po osiągnięciu eutyreozy resorpcja kości ulega szybkiemu spowolnieniu, podczas gdy tworzenie kości pozostaje stymulowane przez co najmniej kilka miesięcy [121], po czym następuje wzrost

BMD. Jawna nadczynność tarczycy w wywiadzie pozostaje uznanym czynnikiem ryzyka złamań osteoporotycznych. W obecnej pracy wszyscy pacjenci pozostawali w udokumentowanym stanie eutyreozy co najmniej miesiąc przed rozpoczęciem terapii iv MP, a także przez cały okres leczenia. U około 1/3 badanych pacjentów przyjmujących lewotyroksynę z powodu niedoczynności tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto lub po leczeniu radykalnym nadczynności tarczycy, eutyreoza była stwierdzana od dłuższego czasu, trudnego jednoznacznie do określenia. Średni czas trwania leczenia tyreostatykiem przed rozpoczęciem terapii iv MP u pozostałych 2/3 badanej grupy wynosił w zależności od Projektu od około 8 do 11 miesięcy. W niniejszej pracy nie stwierdzono związku między wyjściowymi pomiarami LS BMD, FN BMD i TBS a wyjściowymi stężeniami TSH, fT3, fT4 i TRAb. Należy podkreślić, że u pacjentów terapia tyreostatykiem została wdrożona dość szybko, a średni czas trwania objawów nadczynności tarczycy poprzedzający wdrożenie leczenia wynosił około 2 do 4 miesięcy. Większość pacjentów w trakcie leczenia iv MP otrzymywała terapię skojarzoną tyreostatykiem i lewotyroksyną, która według niektórych danych z piśmiennictwa jest wskazywana jako jedna z metod szybszego uzyskania normalizacji obrotu kostnego w porównaniu z leczeniem jedynie tyreostatykiem [86]. Przed rozpoczęciem terapii iv MP stwierdzono ujemną korelację pomiędzy poziomem P1NP oraz fT4. Mimo szybkiego wdrożenia terapii tyreostatykiem u chorych z wywiadem niedawnej nadczynności tarczycy, czas trwania eutyreozy przed rozpoczęciem leczenia iv MP mógł być zbyt krótki do całkowitej normalizacji kościotworzenia. Do negatywnego wpływu na kość wywieranego przez nadmierne stężenia hormonów tarczycy w nadczynności w przebiegu GD przyczynia się także nadprodukcja cytokin zapalnych, takich jak IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ . W chorobach autoimmunologicznych cytokiny prozapalne, uwalniane do krążenia w ponadfizjologicznych stężeniach, dodatkowo stymulują aktywność osteoklastów, a także upośledzają procesy kościotworzenia. Celem leczenia przeciwzapalnego iv MP jest zahamowanie procesu autoimmunologicznego i poprawa kliniczna. Jednocześnie dochodzi do przerwania negatywnego oddziaływania cytokin na tkankę kostną, co w efekcie może powodować zmniejszenie resorpcji kostnej. Być może obserwowane w niniejszym badaniu obniżenie markera resorpcji kostnej (CTX) obserwowane po zastosowanej terapii iv MP jest odzwierciedleniem tych procesów. Nie można wykluczyć, że obserwowany po zakończeniu terapii iv MP wzrost BMD wynikał częściowo z wyżej opisanych mechanizmów.

Niedobór witaminy D jest istotnym problemem w populacji polskiej. W pracy Płudowski i wsp. z 2016 r. obejmującej 5700 Polaków wykazano niedobór witaminy D obecny u 66% badanych, podczas gdy u 24% poziom witaminy D był suboptymalny, a optymalny

jedynie u 10% [122]. Z 2016 r. pochodzą również najbardziej aktualne wytyczne dotyczące suplementacji witaminy D [123]. W niniejszej pracy zwraca uwagę odmienny odsetek pacjentów z niedoborem witaminy D obserwowany przed leczeniem iv MP w grupie pacjentów leczonych w latach 2011 r. – 2018 r. w porównaniu z pacjentami leczonymi w latach 2018 r. – 2021 r., który wynosił odpowiednio 51% i 17%. Średnie stężenie witaminy D w wyżej wymienionych grupach wynosiło odpowiednio 19.3 ng/ml i 30.1 ng/ml. Różnice najpewniej wynikają z bardziej powszechnego stosowania witaminy D w czasie trwania Projektów 2 i 3 niż Projektu 1, szczególnie wśród chorych z chorobami przewlekłymi. Jednocześnie warto zwrócić uwagę, że dane z piśmiennictwa sugerują inny minimalnie skuteczny poziom 25(OH)D w surowicy konieczny w zapobieganiu zaburzeniom metabolizmu kostnego od wymaganego w profilaktyce chorób pozaszkieletowych [124]. Badacze wskazują, że stężenie witaminy D niezbędne w prewencji depresji wynosi 30 ng/ml, cukrzycy i chorób układu sercowo-naczyniowego – 32 ng/ml, infekcji dróg oddechowych – 38 ng/ml, podczas gdy w przypadku chorób układu kostno-stawowego poziom 20 ng/ml jest wystarczający [124]. W czasie trwania niniejszego badania wszyscy pacjenci otrzymywali preparaty witaminy D i wapnia. Analiza bazy danych Cochrane’a wykazała, że u pacjentów leczonych doustnymi GCS stosowanie preparatów witaminy D i wapnia może poprawiać BMD zarówno w kręgosłupie jak i szyjce kości udowej [75]. Nie można wykluczyć, że wzrost LS BMD obserwowany w niniejszej pracy mógł być częściowo związany ze stosowaną suplementacją preparatami wapnia i witaminy D. Jednakże nie wykryto korelacji pomiędzy poziomem witaminy D a wyjściowymi wartościami LS BMD, FN BMD, TBS, jak również różnic w stężeniu witaminy D w grupach z poprawą BMD vs. brakiem poprawy BMD (Projekt 1) oraz pomiędzy grupami z obniżeniem TBS vs. brakiem obniżenia TBS (Projekt 2). Warto jednak zwrócić uwagę, że pomimo prowadzonej profilaktyki oraz optymalnego średniego stężenia 25(OH)D w trakcie terapii iv MP, w Projekcie 2 doszło do obniżenia się średniej wartości TBS po zakończeniu leczenia.

### **IX.5. Podsumowanie**

W niniejszej pracy wykazano, że w trakcie leczenia iv MP w postaci cotygodniowych pulsów (o łącznej dawce 4.5 g/cykl) zachodzą zmiany świadczące o niekorzystnym wpływie powyższej terapii na proces przebudowy kostnej. Zgodnie z rekomendacjami EUGOGO u pacjentów z cięższymi postaciami GO lub w przypadku słabej odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu, należy zastosować większe skumulowane dawki iv MP (7.5 g/cykl). W innych jednostkach chorobowych stosuje się wysokie skumulowane dawki iv MP, a kontynuacja terapii obejmuje GCS doustne. W związku z tym przy planowanej terapii pulsami iv MP powinniśmy zawsze

zastanowić się jakie jest ryzyko kliniczne wpływu leczenia na układ kostny (wywiad, ocena kliniczna, badania diagnostyczne) oraz jakie leczenie profilaktyczne powinno zostać wdrożone. W aktualnych wytycznych dotyczących zapobiegania GIO nie określono zaleceń postępowania u pacjentów leczonych dożylnymi GCS. U pacjentów leczonych doustnymi GCS w dawce odpowiadającej 2.5 mg prednizonu dziennie należy włączyć suplementację z zastosowaniem witaminy D i wapnia, wykonać DXA, ocenić ryzyko złamań według algorytmu FRAX oraz rozważyć leczenie bisfosfonianem.

Podsumowując obowiązujące zalecenia, dostępne piśmiennictwo oraz wyniki przeprowadzonych badań proponuję wdrożenie następującego postępowania u chorych z GO zakwalifikowanych do leczenia cotygodniowymi pulsami. Poniższe postępowanie mogłoby zostać wprowadzone również w przypadku pacjentów kwalifikowanych do w/w leczenia w przebiegu innych chorób.

1. Szczegółowa ocena kliniczna z pomiarem wzrostu i masy ciała, z uwzględnieniem aktywności fizycznej, spożycia alkoholu i palenia papierosów.
2. Ocena skumulowanej dawki przyjmowanych GCS w przeszłości.
3. Ocena niezależnych innych czynników ryzyka, takich jak wywiad przebytego złamania niskoenergetycznego, złamania kości udowej u rodziców.
4. Ocena stężenia wapnia i witaminy D we krwi.
5. Ocena densytometryczna oraz jeżeli jest dostępna, ocena mikroarchitektury metodą TBS.
6. Ocena ryzyka złamań według algorytmu FRAX i, jeśli możliwe, FRAX-TBS.
7. Włączenie suplementacji preparatami wapnia (w dawce 1000 mg dziennie) i witaminą D (w dawce przynajmniej 2000 IU dziennie, do uzyskania optymalnego stężenia we krwi).
8. Zgodnie z dotychczasowymi rekomendacjami ocena wskazań do leczenia bisfosfonianem prewencyjnie u chorych ze zwiększonym ryzykiem złamań według algorytmu FRAX, a w przypadku rozpoznania osteoporozy – leczniczo.
9. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami w przypadku wystąpienia bólu pleców, udokumentowanego zmniejszenia wzrostu, pogłębienia kifozy piersiowej lub niskiej BMD – wykonanie RTG kręgosłupa pod kątem wykrycia obecności złamania.

## IX.6. Ograniczenia badania

Należy wziąć pod uwagę istotne ograniczenia niniejszego badania:

- Podstawowym ograniczeniem jest stosunkowo niewielka liczebność grup badanych w poszczególnych Projektach. Rozmiar próby osłabia moc analiz statystycznych. Aktywna, umiarkowana do ciężkiej GO jest chorobą rzadką i nieliczne badania oceniające pacjentów leczonych iv MP w postaci pulsów również cechuje mała liczebność grup, która w cytowanych badaniach wynosi od 11 [64] do 48 pacjentów [45]. Ponadto pacjenci w obecnym badaniu byli kwalifikowani do jednolitego schematu terapii, o łącznej dawce takiej samej u wszystkich (4.5 g). Dodatkowym utrudnieniem było ograniczenie dostępności do badań i brak możliwości przeprowadzenia niektórych z nich w zaplanowanym terminie wśród chorych leczonych w 2020 r. ze względu na pandemię COVID-19.
- Badana grupa była niejednorodna, obejmowała pacjentów w różnym wieku, kobiety w okresie przed- i pomenopauzalnym. Celem podstawowym niniejszego badania była ocena pacjentów w rutynowej praktyce klinicznej. Szczyt zachorowań na GO występuje w okresie między 40 – 60 r.ż. [94], co powoduje, że duża część pacjentek kwalifikowanych do leczenia iv MP jest w okresie okołomenopauzalnym. W cytowanych pracach również badano heterogenne grupy pacjentów. Liczba mężczyzn w niniejszym badaniu była mała, co sprawia, że wyniki mogą w mniejszym stopniu odpowiadać zmianom w tej grupie.
- Badania obrazowe BMD oraz TBS zostały przeprowadzone bardzo wcześnie po zakończeniu leczenia (do miesiąca od zakończenia pulsów iv MP). Celem określenia, czy nie wystąpiło złamanie, u pacjentów wykonywano jedynie pomiar wzrostu po zakończeniu leczenia. Uzyskane wyniki nie pozwalają na ocenę na ile istotne są obserwowane zaburzenia w obserwacji długoterminowej, czy terapia iv MP jest związana ze zwiększonym ryzykiem złamania. Podkreślić jednak należy, że pacjenci z GO są szczególną grupą chorych, wymagającymi często kolejnych cykli leczenia iv MP o rekomendowanej łącznej dawce wyższej niż w leczeniu pierwszego rzutu, a niejednokrotnie konieczne jest także uzupełniające leczenie doustnymi GCS celem stabilizacji uzyskanej poprawy klinicznej, co może potencjalnie pogłębić obserwowane zaburzenia mikroarchitektury.

- BMD i TBS są jedynie pośrednimi wskaźnikami stanu kości. BMD jest pomiarem dwuwymiarowym i niedoskonałym, na którego pomiary mają wpływ zmiany zwyrodnieniowe. Na dokładność pomiarów TBS może wpłynąć skład ciała pacjenta, z czego wynika ograniczenie możliwości wykonywania badania u pacjentów z BMI między 15 a 37 kg/m<sup>2</sup>. Jednakże wykonywanie kolejnego pomiaru u każdego pacjenta w stosunkowo krótkim czasie po zakończeniu leczenia zmniejszyło prawdopodobieństwo wpływu innych czynników niż terapia iv MP (np. zmian masy ciała, nasilenia zmian zwyrodnieniowych) na obserwowane zmiany.



## X. WNIOSKI

Przeprowadzone badania upoważniają do wyciągnięcia następujących wniosków:

1. Terapia z zastosowaniem iv MP w postaci 12 cotygodniowych pulsów o łącznej dawce 4.5 g wśród pacjentów z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej GO wpływa na BMD i TBS w odmienny sposób. Skutkuje pogorszeniem mikroarchitektury tkanki kostnej przy braku negatywnego wpływu na gęstość kości.
2. Leczenie z wykorzystaniem iv MP jest związane z zahamowaniem obrotu kostnego, widocznym jako gwałtowny spadek stężenia markerów kościotworzenia, a następnie resorpcji kostnej. Zmiany są obserwowane zarówno po podaniu pojedynczego pulsu, jak również po 3-miesięcznej terapii iv MP.
3. Spadek stężenia BTM oraz pogorszenie mikroarchitektury tkanki kostnej wskazują na możliwość zaburzonej przebudowy kostnej w trakcie leczenia iv MP.
4. Pacjenci przed planowaną terapią iv MP wymagają oceny klinicznej i wykonania badań diagnostycznych w celu indywidualnej oceny ryzyka złamania oraz ustalenia zakresu leczenia zapobiegającego możliwym powikłaniom kostnym.



## XI. PIŚMIENNICTWO

1. Hench P, Kendall E, Slocumb C, Polley H. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1949;24(8):181-197.
2. Raju T. The Nobel chronicles. 1950: Edward Calvin Kendall (1886-1972); Philip Showalter Hench (1896-1965); and Tadeus Reichstein (1897-1996). *Lancet.* 1999;353(9161):1370.
3. Turcotte J, Feduska N, Carpenter E, McDonald F, Bacon G. Rejection crises in human renal transplant recipients: control with high dose methylprednisolone therapy. *Arch Surg.* 1972;105(2):230-6.
4. Ocejó A, Correa R. Methylprednisolone. 2021 Dec 15. In: *Stat Pearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. 2022 Jan.
5. Bartalena L, Fatourechi V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(8):691-700.
6. Tanda M, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, Pariani N, Gallo D, Azzolini C, Ferrario M, Bartalena L. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1443-9.
7. Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, Salvi M, Lazarus JH, Eckstein A, Pitz S, Boboridis K, Anagnostis P, Ayvaz G, Boschi A, Brix TH, Currò N, Konuk O, Marinò M, Mitchell AL, Stankovic B, Törüner FB, von Arx G, Zarković M, Wiersinga WM. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):72.
8. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, Marinò M, Vaidya B, Wiersinga WM. EUGOGO †. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur. J Endocrinol.* 2021;185(4):G43-G67.
9. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, Barbesino G, Mazzi B, Bartolomei MP, Lepri P i wsp. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves'

- ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;(86):3562–3567.
10. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005;(90):5234–5240.
  11. Saag KG, Furst DE. Major side effects of systemic glucocorticoids. In: UpToDate. 2021.
  12. Canalis E, Delany AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;966:73-81.
  13. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E i wsp. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2009;68(7):1119-1124.
  14. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):320-32.
  15. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. Treatment Modalities for Graves' Ophthalmopathy: Systematic Review and Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2708–2716.
  16. Pelewicz K, Szewczyk S, Miśkiewicz P. Treatment with Intravenous Methylprednisolone in Patients with Graves' Orbitopathy Significantly Affects Adrenal Function: Assessment of Serum, Salivary Cortisol and Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate. *J Clin Med.* 2020;9(10):3233.
  17. Kulig G, Kaźmierczyk-Puchalska A, Krzyzanowska-Swiniarska B, Pilarska K. Complications during systemic corticosteroid therapy combined with orbital radiotherapy in patients with Graves orbitopathy. *Przegląd Lekarski* 2004;61:855–856.
  18. Miśkiewicz P, Milczarek-Banach J, Rutkowska-Hinc B, Kondracka A, Bednarczuk T. High-dose intravenous methylprednisolone therapy in patients with Graves' orbitopathy is associated with the increased activity of factor VIII. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(2):217-225.
  19. Miśkiewicz P, Jankowska A, Brodzińska K, Milczarek-Banach J, Ambroziak U. Influence of Methylprednisolone Pulse Therapy on Liver Function in Patients with Graves' Orbitopathy. *Int J Endocrinol.* 2018:1978590.
  20. Miśkiewicz P, Kryczka A, Ambroziak U, Rutkowska B, Głowczyńska R, Opolski G, Kahaly G, Bednarczuk T. Is high dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with Graves' orbitopathy safe? *Endokrynol Pol.* 2014;65(5):402-13.
  21. Edel Y, Avni T, Shepshelovich D, Reich S, Rozen-Zvi B, Elbaz M, Leibovici L, Molad Y, Gafter-Gvili A. The safety of pulse corticosteroid therapy- Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(3):534-545.

22. Guillén EL, Ruíz AM, Bugallo JB. Hypotension, bradycardia, and asystole after high-dose intravenous methylprednisolone in a monitored patient. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(2):E4.
23. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). 1932. *Obes Res.* 1994;2(5):486-508.
24. Bono CM, Einhorn TA. Overview of osteoporosis: pathophysiology and determinants of bone strength. *Eur Spine J.* 2003;12(Suppl 2):S90-6.
25. Badurski J, Nowak N. Osteoporoza pierwotna. W: Czerwiński E. (red. nauk.) *Osteoporoza. Problem Interdyscyplinarny.* Warszawa: PZWL 2015, s. 13 – 40. ISBN 978-83-200-4967-1.
26. Ito S, Suzuki N, Kato S, Takahashi T, Takagi M. Glucocorticoids induce the differentiation of a mesenchymal progenitor cell line, ROB-C26 into adipocytes and osteoblasts, but fail to induce terminal osteoblast differentiation. *Bone.* 2007;40:84–92
27. Sivagurunathan S, Muir M, Brennan T, Seale J, Mason R. Influence of glucocorticoids on human osteoclast generation and activity. *J Bone Miner Res.* 2005;20:390–398
28. Hofbauer L, Rauner M. Minireview: live and let die: molecular effects of glucocorticoids on bone cells. *Mol Endocrinol.* 2009;23(10):1525-31.
29. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1319-28.
30. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S i wsp. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: A cross-sectional outpatient study. *Bone.* 2006;39: 253–259
31. Feldstein A, Elmer P, Nichols G, Herson M. Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005;16:2168–2174
32. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathogenesis and management. *Ann Intern Med.* 1990;112:352–364.
33. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17(4):144-9.
34. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001;285(6):785-95.
35. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, Berger ML. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med.* 2004;164(10):1108-12.
36. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HA, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004;19(6):893-9.

37. Halupczok-Żyła J, Gojny Ł, Bolanowski M. Trabecular bone score (TBS) as a noninvasive and complementary tool for clinical diagnosis of bone structure in endocrine disorders. *Endokrynol Pol.* 2019;70(4):350-356.
38. Czerwiński E, Wielanowska W, Borowy P. Diagnostyka osteoporozy. W: Czerwiński E (red. nauk.) *Osteoporoza. Problem Interdyscyplinarny.* Warszawa: PZWL 2015, s. 13 – 40. ISBN 978-83-200-4967-1.
39. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report 843. World Health Organization, Geneva, 1994
40. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;9:399-428.
41. Baim S, Wilson CR, Lewiecki EM, Luckey MM, Downs RW Jr, Lentle BC. Precision assessment and radiation safety for dual-energy X-ray absorptiometry: position paper of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom.* 2005;8(4):371-8.
42. Lorenc R., Głuszko P., Franek E. i wsp. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Poland. Update 2017. *Endokrynol Pol* 2017;68(5):604–609.
43. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(12):1383-9.
44. Schwid SR, Goodman AD, Puzas JE, McDermott MP, Mattson DH. Sporadic Corticosteroid Pulses and Osteoporosis in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* 1996;53(8):753–757.
45. Hu YX, Zheng RD, Fan YF, Sun L, Hu X, Liu C. The effects of bone metabolism in different methylprednisolone pulse treatments for Graves' ophthalmopathy. *Exp Ther Med.* 2020;19(1):333-338.
46. Natsui K, Tanaka K, Suda M, Yasoda A, Sakuma Y, Ozasa A, Ozaki S, Nakao K. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporos Int.* 2006;17(1):105-8.
47. Beck T. Measuring the structural strength of bones with dual-energy X-ray absorptiometry: principles, technical limitations, and future possibilities. *Osteoporos Int.* 2003;14 Suppl:S81-8.
48. Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res.* 2014;29(3):518–530.
49. Muschitz C, Kocijan R, Haschka J i wsp. TBS reflects trabecular microarchitecture in premenopausal women and men with idiopathic osteoporosis and low-traumatic fractures. *Bone.* 2015;79:259–266.

50. Winzenrieth R, Michelet F, Hans D. Three-dimensional (3D) microarchitecture correlations with 2D projection image gray-level variations assessed by trabecular bone score using high-resolution computed tomographic acquisitions: effects of resolution and noise. *J Clin Densitom.* 2013;16(3):287–296.
51. 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;42(4):775–787.
52. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, Barkmann R, Boutroy S, Brown J, Chapurlat R, Elders PJM, Fujita Y, Glüer CC, Goltzman D, Iki M, Karlsson M, Kindmark A, Kotowicz M, Kurumatani N, Kwok T, Lamy O, Leung J, Lippuner K, Ljunggren Ö, Lorentzon M, Mellström D, Merlijn T, Oei L, Ohlsson C, Pasco JA, Rivadeneira F, Rosengren B, Sornay-Rendu E, Szulc P, Tamaki J, Kanis JA. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016;31(5):940-8.
53. Krohn K, Schwartz EN, Chung YS, Lewiecki EM. Dual-energy X-ray Absorptiometry Monitoring with Trabecular Bone Score: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom.* 2019;22(4):501-505.
54. Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, Di Gregorio S. Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. *Osteoporos Int.* 2013;24(3):991-8.
55. Winzenrieth R, Dufour R, Pothuaud L, Hans D. A retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score in postmenopausal Caucasian women with osteopenia: analyzing the odds of vertebral fracture. *Calcif Tissue Int.* 2010;86(2):104-9.
56. Lieb E, Stoll D, Winzenrieth R, Hans D. Lumbar spine microarchitecture impairment evaluation in chronic kidney disease: a TBS study. *J Clin Densitom.* 2013;16(3):266.
57. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D; Manitoba Bone Density Program. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):602-9.
58. Silva BC, Boutroy S, Zhang C, McMahon DJ, Zhou B, Wang J, Udesky J, Cremers S, Sarquis M, Guo XD, Hans D, Bilezikian JP. Trabecular bone score (TBS): a novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1963–1970
59. Dempster DW. Perspectives bone histomorphometry in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1989;4(2):137–141.

60. Chappard D, Legrand E, Basle MF, Fromont P, Racineux JL, Rebel A, Audran M. Altered trabecular architectural induced by corticosteroids: a bone histomorphometry study. *J Bone Miner Res.* 1996;11(5):676–685.
61. Leib ES, Winzenrieth R. Bone status in glucocorticoid-treated men and women. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):39-48.
62. Koumakis E, Avouac J, Winzenrieth R, Toth E, Payet J, Kahan A, Allanore Y, Cormier C. Trabecular bone score in female patients with systemic sclerosis: comparison with rheumatoid arthritis and influence of glucocorticoid exposure. *J Rheumatol.* 2015;42(2):228-35.
63. Bréban S, Briot K, Kolta S, Paternotte S, Ghazi M, Fechtenbaum J, Roux C. Identification of rheumatoid arthritis patients with vertebral fractures using bone mineral density and trabecular bone score. *J Clin Densitom.* 2012;15(3):260-6.
64. Censi S, Manso J, Pandolfo G, Franceschet G, Cavedon E, Zhu YH, Carducci S, Gomiero W, Plebani M, Zaninotto M, Watutantrige-Fernando S, Mian C, Camozzi V. Bone turnover markers, BMD and TBS after short-term, high-dose glucocorticoid therapy in patients with Graves' orbitopathy: a small prospective pilot study. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(7):859-865.
65. Kim JH, Choi HJ, Ku EJ i wsp. Regional body fat depots differently affect bone microarchitecture in postmenopausal Korean women. *Osteoporos Int.* 2016;27(3):1161–1168.
66. Amnuaywattakorn S, Sritara C, Utamakul C, Chamroonrat W, Kositwattanarek A, Thamnirat K, Ongphiphadhanakul B. Simulated increased soft tissue thickness artefactually decreases trabecular bone score: a phantom study. *BMC musculoskeletal disorders.* 2016;17,17.
67. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, McClung M, Morris HA, Silverman S, Trenti T, Wahl DA, Cooper C, Kanis JA; IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011; 22(2):391-420.
68. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, Griesmacher A, Morris HA, Trenti T, Kanis JA. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(8):1271-1274.
69. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D i wsp. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis Int.,* 2012;23:2257–2276.



70. Buckley L, Guyatt G, Fink HA i wsp.: American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1521–1537.
71. van Staa TP, Leufkens HG., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13:777–787.
72. Morris HA, Need AG, O'Loughlin PD, Horowitz M, Bridges A, Nordin BE. Malabsorption of calcium in corticosteroid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 1990;46(5):305-8.
73. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempner S, Nguyen T, Pocock N, Eisman J. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med.* 1993;328(24):1747-52.
74. Amin S, LaValley MP, Simms RW, Felson DT. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach. *Arthritis Rheum.* 1999;42(8):1740-51.
75. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;1998(2):CD000952.
76. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):118.
77. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Odén A, Leslie WD, McCloskey E V i wsp. Update. *J Clin Densitom.* 2017;20:360–7.
78. Couraud G, Souffir C, Gaigneux E, Kolta S, Roux C, Briot K, Adjusting FRAX® on TBS for identification of subjects at high risk of fractures. *Bone.* 2017;101:Pages:214-218.
79. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;15(6):993-1000.
80. Bassett JH, Williams GR. The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14(8):356-64.
81. Akalin A, Colak O, Alatas O, Efe B. Bone remodelling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57(1):125-9.
82. Leb G, Warnkross H, Obermayer-Pietsch B. Thyroid Hormone Excess and Osteoporosis. *Acta Med Austriaca* 1994;21:65-67.
83. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(3):R131-51.
84. Dhanwal DK, Gupta N. Bone mineral density trends in Indian patients with hyperthyroidism-effect of antithyroid therapy. *J Assoc Physicians India.* 2011;59:561-2, 567.

85. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M et al. Changes in bone mineral density in patients with hyperthyroidism after attainment of euthyroidism by dual energy x-ray absorpcjometry. *Thyroid* 1994;4:179-182.
86. Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, Kurioka Y, Ishikawa T, Morii H, Nishizawa Y. Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov;85(11):4157-61.
87. Baran DT. Editorial: Thyroid hormone and bone mass: the clinician's dilemma. *Thyroid* 1994;2(4):143-144
88. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyreoidism and hypothyreoidism: a nationwide followup study in 16 249 patients. *Thyroid.* 2002;5(12):411-419.
89. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Study of Osteoporotic Fractures Research G. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med.* 2001;134:561–568.
90. Rajaii F, McCoy AN, Smith TJ. Cytokines are both villains and potential therapeutic targets in thyroid-associated ophthalmopathy: From bench to bedside. *Expert Rev Ophthalmol.* 2014;9(3):227-234.
91. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(11):576-581.
92. Gallagher JC, Riggs BL, DeLuca HF. Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(6):1359-64.
93. Clarke BL, Khosla S. Androgens and bone. *Steroids.* 2009;74(3):296-305.
94. Abraham-Nordling M, Byström K, Törring O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, Nyström HF, Jansson S, Jörneskog G, Karlsson FA, Nyström E, Ohrling H, Orn T, Hallengren B, Wallin G. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol.* 2011 Dec;165(6):899-905.
95. Frediani B, Falsetti P, Bisogno S, Baldi F, Acciai C, Filippou G, Bacarelli MR, Filipponi P, Galeazzi M, Marcolongo R. Effects of high dose methylprednisolone pulse therapy on bone mass and biochemical markers of bone metabolism in patients with active rheumatoid arthritis: a 12-month randomized prospective controlled study. *J Rheumatol.* 2004;31(6):1083-7.
96. Dovio A, Perazzolo L, Osella G, Ventura M, Termine A, Milano E, Bertolotto A, Angeli A. Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticoid therapy in young patients with multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(10):4923-8.

97. Haugeberg G, Griffiths B, Sokoll KB, Emery P. Bone loss in patients treated with pulses of methylprednisolone is not negligible: a short term prospective observational study. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(8):940-944.
98. Rizzoli R, Adachi JD, Cooper C, Dere W, Devogelaer JP, Diez-Perez A, Kanis JA, Laslop A, Mitlak B, Papapoulos S, Ralston S, Reiter S, Werhja G, Reginster JY. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2012;91(4):225-43.
99. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2001;16(3):581-8.
100. Naganathan V, Jones G, Nash P, Nicholson G, Eisman J, Sambrook PN. Vertebral fracture risk with long-term corticosteroid therapy: prevalence and relation to age, bone density, and corticosteroid use. *Arch Intern Med.* 2000;160(19):2917-22.
101. Rehman Q, Lang T, Modin G, Lane NE. Quantitative computed tomography of the lumbar spine, not dual x-ray absorptiometry, is an independent predictor of prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteopenia receiving long-term glucocorticoid and hormone-replacement therapy. *Arthritis Rheum.* 2002;46(5):1292-7.
102. Wheeler G, Elshahaly M, Tuck SP, Datta HK, van Laar JM. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Transl Med.* 2013;11:201.
103. Ton FN, Gunawardene SC, Lee H, Neer RM. Effects of low-dose prednisone on bone metabolism. *J Bone Miner Res.* 2005 M;20(3):464-70.
104. Cosman F, Nieves J, Herbert J, Shen V, Lindsay R. High-dose glucocorticoids in multiple sclerosis patients exert direct effects on the kidney and skeleton. *J Bone Miner Res.* 1994;9(7):1097-105.
105. Peretz A, Moris M, Willems D, Bergmann P. Is bone alkaline phosphatase an adequate marker of bone metabolism during acute corticosteroid treatment? *Clin Chem.* 1996;42(1):102-3.
106. Ardisson P, Rota E, Durelli L, Limone P, Isaia GC. Effects of high doses of corticosteroids on bone metabolism. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(2):129-33.
107. Chen X, Abudukerimu B, Li Q. i wsp. Influence of 4-week or 12-week glucocorticoid treatment on metabolic changes in patients with active moderate-to-severe thyroid-associated ophthalmopathy. *Clin Trans.* 2021;14(5):1734-1746.
108. Raisz LG, Trummel CL, Wener JA, Simmons H. Effect of glucocorticoids on bone resorption in tissue culture. *Endocrinology.* 1972 Apr;90(4):961-7.
109. Gasińska T, Borowska A, Wichary H, Dec R. Effect of methylprednisolone pulse therapy with and without alendronate on biochemical markers of bone turnover in patients with Graves' ophthalmopathy. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(7-8):341-7.

110. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365-408.
111. Bijlsma JW, Duursma SA, Bosch R, Raymakers JA, Huber-Bruning O. Acute changes in calcium and bone metabolism during methylprednisolone pulse therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1988;27(3):215-9.
112. van der Veen MJ, Bijlsma JW. Effects of different regimes of corticosteroid treatment on calcium and bone metabolism in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 1992;11(3):388-92.
113. Huybers S, Naber TH, Bindels RJ, Hoenderop JG. Prednisolone-induced Ca<sup>2+</sup> malabsorption is caused by diminished expression of the epithelial Ca<sup>2+</sup> channel TRPV6. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292(1):G92-7.
114. Levi M, Shayman JA, Abe A, Gross SK, McCluer RH, Biber J, Murer H, Lötscher M, Cronin RE. Dexamethasone modulates rat renal brush border membrane phosphate transporter mRNA and protein abundance and glycosphingolipid composition. *J Clin Invest.* 1995;96(1):207-16.
115. Ferrari P. Cortisol and the renal handling of electrolytes: role in glucocorticoid-induced hypertension and bone disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003;17(4):575-89.
116. C. Roux, Are glucocorticoids really deleterious to bone health? *Jt. Bone Spine.* 2011;78:S211–S213.
117. Poiana C, Capatina C. Fracture Risk Assessment in Patients With Diabetes Mellitus. *J Clin Densitom.* 2017;20(3):432–443.
118. Dhaliwal R, Cibula D, Ghosh C, et al. Bone quality assessment in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2014;25(7):1969–1973.
119. Compston J. Obesity and fractures in postmenopausal women. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(4):414-9.
120. Garnero P, Vassy V, Bertholin A, Riou JP, Delmas PD. Markers of bone turnover in hyperthyroidism and the effects of treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(4):955-9.
121. Nagasaka S, Sugimoto H, Nakamura T, Kusaka I, Fujisawa G, Sakuma N, Tsuboi Y, Fukuda S, Honda K, Okada K, Ishikawa S, Saito T. Antithyroid therapy improves bony manifestations and bone metabolic markers in patients with Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(2):215-21.
122. Płudowski P, Ducki C, Konstantynowicz J, Jaworski M. Vitamin D status in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(7-8):530-9.

123. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, Dębski R, Decsi T, Dobrzańska A, Franek E, Głuszko P, Grant WB, Holick MF, Yankovskaya L, Konstantynowicz J, Książyk JB, Książopolska-Orłowska K, Lewiński A, Litwin M, Lohner S, Lorenc RS, Lukaszewicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A, Misiorowski W, Nowicki M, Povoroznyuk V, Rozentryt P, Rudenka E, Shoenfeld Y, Socha P, Solnica B, Szalecki M, Tałałaj M, Varbiro S, Żmijewski MA. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 2013;64(4):319-27.
124. Spedding S, Vanlint S, Morris H, Scragg R. Does vitamin D sufficiency equate to a single serum 25-hydroxyvitamin D level or are different levels required for non-skeletal diseases? *Nutrients.* 2013;5(12):5127-5139.



## XII. OPINIE KOMISJI BIOETYCZNEJ



### Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303  
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61  
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl  
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB.....<sup>42</sup>...../2011

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym  
po zapoznaniu się z wnioskiem /wymienić wnioskodawcę/ - w dniu 15 marca 2011r.  
Dr Piotr Miśkiewicz, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii,  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa,

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt.: " Nowe markery biochemiczne i molekularne oceniające ciężkość i przebieg choroby Gravesa i Basedowa."

#### Uwagi Komisji-verte

wyraża następującą  
opinię

- stwierdza, że są one dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi\*.
- ~~stwierdza, że są one niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.\*~~

**Pouczenie**-w ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje Prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007 r.w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.

Komisja działa zgodnie z zasadami GCP.

W załączeniu- skład Komisji oraz lista obecności.

Przewodniczący  
Komisji Bioetycznej

Prof. nadzw.dr hab. n.med. Bożena Tarchalska-Kryńska

\* niepotrzebne skreślić



## Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303  
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61  
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl  
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/<sup>215</sup>...../2018

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym  
w dniu 10 grudnia 2018 r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

**Dr n. med. Piotra Miśkiewicza**  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

**dotyczącym:** wyrażenia opinii w sprawie badania pt :„Wpływ metyloprednizolonu podawanego dożylnie na metabolizm kostny u osób z obitopatią Graves'a w obserwacji krótkoterminowej”

wyraża następującą  
opinię

- stwierdza, że jest ono dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi\*.
- stwierdza, że jest ono niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.\*

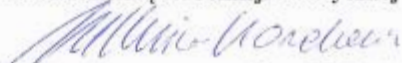
**Uwagi Komisji – *verte***

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) oraz Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007r. w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.

Komisja działa zgodnie z zasadami GCP .

W załączeniu: skład komisji oraz lista obecności

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

  
Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz

\*niepotrzebne skreślić





## Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303  
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61  
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl  
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/<sup>191</sup>...../2018

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym  
w dniu 19 listopada 2018 r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

**Dr n. med. Piotra Miśkiewicza**  
**Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii**  
**ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa**

**dotyczącym:** wyrażenia opinii w sprawie badania pt. „ Ocena wpływu dużych dawek metyloprednizolonu stosowanych w postaci dożylnych pulsów u osób z orbitopatią Graves'a na gęstość mineralną i mikroarchitekturę kości.”

### wyraża następującą opinię

- stwierdza, że jest ono dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi\*.
- stwierdza, że jest ono niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.\*

### Uwagi Komisji – *verte*

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) oraz Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007r. w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.

Komisja działa zgodnie z zasadami GCP .

W załączeniu: skład komisji oraz lista obecności

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz

\*niepotrzebne skreślić