

Grant of International Osteoporosis Foundation



Костно училище Bone School

*Българска лига за
профилактика
на остеопорозата
Bulgarian League for the
Prevention of Osteoporosis*

на 14 април 2013 в Новотел-Пловдив /
on 14 April 2013 in Novotel-Plovdiv

Костно училище

Програм / Program

8,15-8,30

Откриване / Introduction

Проф. Анна-Мария Борисова / Prof. Anna-Maria Borissova

Bulgarian League for the Prevention of Osteoporosis

8,30-8,50

Роля на маркерите на костен обмен в диагностиката и лечението на остеопорозата / The biochemical bone turnover markers – their role in the diagnostic assessment and clinical management of osteoporosis

Проф. Михаил Боянов / Prof. Mihail Boyanov

Department of Internal Medicine, Clinic of Endocrinology and Metabolism, University Hospital Alexandrovska, Medical University, Sofia, Bulgaria

8,50-9,50

Therapeutics of Osteoporosis: Challenges for the Future

Prof. Ego Seeman

Austin Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia

8,15-8,30

9,50-10,10

Сенилна остеопороза / Senile Osteoporosis

Д-р Пламен Попиванов / Dr Plamen Popivanov

Department of Internal Medicine, Clinic of Endocrinology and Metabolism, University Hospital Alexandrovska, Medical University of Sofia, Sofia, Bulgaria

10,10-10,30

Вторична остеопороза – къде започва тя? / Secondary Osteoporosis – where does it start?

Д-р Александър Шинков / Dr Alexander Shinkov

Bulgarian League for the Prevention of Osteoporosis

10,30-11,00

Коментари и въпроси / Comments and Questions

Проф. Анна-Мария Борисова / Prof. Anna-Maria Borissova

Bulgarian League for the Prevention of Osteoporosis

Роля на маркерите на костен обмен в диагностиката и лечението на остеопорозата

Михаил Боянов

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Катедра по вътрешни болести, УМБАЛ „Александровска“, Медицински Университет, София

Биохимичните маркери на костен обмен отразяват промените в костния метаболизъм. От дълго време те се използват като индикатори в диагностиката и мониторирането на остеопорозата. Като златен стандарт в съвременната клинична практика са се наложили серумните нива на кръстосани С-телопептиди на колаген тип 1, както и N-терминалният пропептид на проколаген тип 1 – съответно за костна резорбция и изграждане. При измерването и интерпретацията на резултатите следва да се отчитат множество фактори. Те включват аналитични грешки по типа intra- and inter-assay, условия на съхранение, характеристиката на пациентите, начина им на живот и наличието на счупвания. Използваният метод за определяне повлиява и референтните граници. Костните маркери са полезни при идентифицирането на пациентите с висок костен обмен и бърза костна загуба, които биха имали полза от ранна намеса още преди появата на остеопороза по денситометричните критерии или на счупвания. Костните маркери реагират бързо в рамките на лечението с антирезорбтивни или кост-изграждащи средства. Промените в костните маркери се ползват за доказване на фармакологичното повлияване на костта и така – за придържането на пациентите към лечението. Връзката между промяната в костните маркери и фрактурния риск не е изцяло изяснена. Необясними промени в костните маркери могат да подпомогнат откриването на причини за вторична остеопороза. Те подпомагат и осъзнаването на механизмите за въздействие на антиостеопорозните лекарства и идентификацията на най-подходящата им дозировка.

В заключение, костните маркери са полезно средство за откриване на високорисковите за фрактури пациенти, както и за потвърждение на фармакологичното въздействие на медикаментите за лечение на остеопорозата. Все пак

не бива да се забравят и проблемите, свързани с интерпретацията на промените в костните маркери.

The biochemical bone turnover markers – their role in the diagnostic assessment and clinical management of osteoporosis

Mihail Boyanov

Department of Internal Medicine, Clinic of Endocrinology and Metabolism, University Hospital Alexandrovska, Medical University of Sofia, Bulgaria

The biochemical bone turnover markers (BTMs) reflect changes in bone metabolism. They have been extensively used as indicators in the diagnosis and monitoring of osteoporosis. Serum collagen type I crosslinked C-telopeptide and serum procollagen type I N-terminal propeptide are respectively considered as the resorption and formation markers to use as reference in up-to-date clinical practice. Many factors influencing BTMs need to be integrated during the dosage and interpretation process. They include intra- and inter-assay variability, storage conditions, patient's characteristics and lifestyle habits, recent fracture. The reference intervals are affected by the type of assays used to assess BTMs. BTMs are clinically useful to identify patients with high bone turnover and rapid bone loss who would benefit from early interventions even before densitometric criteria for osteoporosis or low-trauma fractures develop. In the follow-up of treatment response, BTM levels respond rapidly to both anabolic and antiresorptive treatments. BTM changes can be used for detecting a pharmacologic response thus confirming patient adherence to treatment. The link between the BTMs changes and the fracture risk reduction is not entirely understood yet. Unexpected BTM changes can facilitate the diagnosis of a secondary cause for osteoporosis. They can also be used for understanding the mechanism of action of the osteoporosis drugs and identifying the correct dose.

In conclusion, the BTMs are a useful tool in the identification of patients at high risk for fractures as well as in the documentation of a good response to pharmacologic treatments in osteoporosis. The different problems inherent in the methodology must however be kept in mind.



Ego Seeman
Professor of Medicine
Endocrinologist

Amer Soc Bone Mineral Research 2002 Fred C Bartter Award Winner. Matheson Lecturer. University of Melbourne 2004 AHMRF Distinguished Scientist Award 2008 IOF medal of scientific achievement award 2008 Recipient Intern. Bone Mineral Society J Haddad Award 2013 for outstanding contributions to clinical research.

Past President Australian and New Zealand Bone Mineral Society Board member International Osteoporosis Foundation, Past Board member International Bone Mineral Society, Editor Progress in Osteoporosis Assoc Editor Osteoporosis International Editorial Board – all main bone journals >300 publications H index 56

Therapeutics of Osteoporosis: Challenges for the Future

Ego Seeman

Austin Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia

The public health burden of fractures remains a challenge. Treatments reduce vertebral and hip fracture risk by only ~50%. Non-vertebral fractures comprise 80% of all fractures, but treatments only reduce fracture risk by ~20%. Compelling evidence for anti-fracture efficacy for any drug is lacking in >75 year-olds (the origin of most hip fractures), in women with osteopenia (the origin of 60% of fractures), in men, children, any in group after 3-4 years of any therapy.

Cortical porosity and thinning, trabecular thinning and loss of connectivity are due to: (I) deposition of less bone than resorbed by the cells of the basic multicellular unit (BMU). This produces a net negative BMU balance, the cause of structural decay, (II)

accelerated remodeling after menopause and (III) reduced periosteal apposition. These are the targets for therapy.

(I) Reducing the negative BMU balance can be achieved by reducing the volume of bone resorbed and by increasing the volume of bone formed by the BMU. If the BMU balance remains negative, bone loss will continue despite treatment. To restore structure, BMU balance must be made positive by increasing bone formation by the BMU. This may be achievable using exogenous PTH or treatment induced increases in endogenous PTH provided that resorption is not concurrently stimulated by PTH.

(II) Stopping remodeling may compromise material strength. If BMU balance is negative, reducing remodeling intensity reduces the rate of structural decay. Bisphosphonates (BPs) reduce remodeling by ~ 50% as assessed by remodeling markers. The residual 50% remodeling with its negative BMU balance erodes bone despite treatment, particularly cortical bone (80% of the skeleton) as BPs with high matrix binding affinity don't penetrate deep cortical matrix so osteoclasts continue resorbing cortical bone.

(III) Periosteal deposition is desirable biomechanically, but has not been convincingly demonstrated in human subjects with any treatment.

Thus, preventing and reversing bone fragility requires assessment of baseline material composition, micro-structure, remodeling balance and intensity to allow reasoned choices. Single therapy may suffice in preventing structural decay. Reversing structural decay probably requires combined or sequential use of anabolic, antiresorptives and agents designed to influence material strength. Some of these approaches have been tested, but none have been based on abnormalities in baseline morphology, modeling and remodeling, none have fracture outcomes, and none have morphology and fracture outcomes to determine whether surrogates might serve as alternatives to fracture endpoints. The search for effective therapies and new targets is not over.

Сенилна остеопороза

Д-р Пламен Попиванов

УМБАЛ „Александровска“, София

Сенилната остеопороза се развива след 65 (70) годишна възраст. Засяга и двата пола като намалява масата и влошава качеството и на трабекуларната и на кортикарната кост. Води до развитието на вертебрални (множествени клиновидни) и невертебрални (особено бегрени) фрактури, с некократно увеличена посттравматична смъртност. Костният търновър е нормален или по-често забавен. Причинява се от възрастово свързаните промени в организма (стареещи кости, бъбреци, храносмилателен тракт, намаление или отпадане на функцията на анаболните хормони – менопауза, ПА-ДАМ, соматопауза, агренопауза и др). Съпровожда се от нарушения в метаболизма на D-хормона, негативен калциев баланс и чести падания. В над $\frac{1}{3}$ от случаите е съпроводена и усложнена с други големи независими рискови фактори за развитие на ниска костна плътност, като обездвижване, ХБЗ и др.

Диагностичният панел трябва да включва: BMD на total hip и neck PTH, 25ОНD3, гломерулна филтрация, скрининг за вторична остеопороза и т.н.. Освен антирезорбтивни медикаменти лечението задължително трябва да включва: оптимизиране на възможната физическа активност; ≥ 800 UI Vit D3 дневно; оптимизиране на калциевия и витаминен внос. Терапията трябва да се индивидуализира съобразно профила на пациента и модифицируемите големи, независими рискови фактори. Ключов фактор за намаление на фрактурния риск е профилактиката на паданията.

Senile Osteoporosis

Plamen Popivanov MD

University Hospital „ALEXANDROVSKA“, Sofia

Senile osteoporosis develops after the age of 65 (70). It affects both sexes by decreasing the mass and deteriorating the quality of both trabecular and cortical bones. Senile osteoporosis leads to the development of vertebral (multiple wedge) and non-vertebral (particularly hip) fractures with multifold increase in posttraumatic mortality. Bone turnover is normal or more often decelerated. It is caused by age-related changes in the body (aging bones, kidneys, digestive tract, reduction or loss of function of anabolic hormones – menopause, PADAM, somatopause, adrenopause etc.) and is accompanied by disturbances in the metabolism of D-hormone, negative calcium balance and frequent falls. In more than one third of the cases Senile osteoporosis is accompanied and complicated by other major independent risk factors for the development of low bone density, such as immobilization, CKD etc.

The diagnostic panel should include: BMD of the total hip and neck PTH, 25OHD3, glomerular filtration, screening for secondary osteoporosis, etc. Besides antiresorptive medication. The treatment must include: optimization of the possible physical activity; administration of ≥ 800 UI Vitamin D3 daily; optimizing calcium and vitamin intake. Therapy should be individualized according to the patient profile and modifiable major independent risk factors. A key factor in the reduction in fracture risk is prevention of falls.

Вторичната остеопороза – къде е границата?

Александър Шинков

*Клиничен център по ендокринология и геронтология,
Медицински университет, София*

Оценката на пациент с остеопороза задължава да се направят изследвания за изключвания на вторична остеопороза. Това важи особено когато Z-скорът е под $-2,0$ SD. По-честите причини за вторична остеопороза като ревматоиден полиартрит, хиперпаратиреоидизъм, хроничен хипертиреоидизъм, хиперкортизолизъм (ендогенен или ятрогенен) се познават и обикновено се диагностицират лесно или са вече установени при откриване на остеопорозата. В някои случаи диагнозата може да убягне и да бъде открита след години. Типичен пример за това са все по-често съобщаваните случаи на цълоакия при възрастни. При някои заболявания, водещи до остеопороза лечение на последната все още е трудно или дори невъзможно. Такава е остеопорозата при вродени дефекти в съединителната тъкан, при вродени хемолитични анемии и други. Влошаването на бъбречната функция при възрастни пациенти повлиява неблагоприятно костния метаболизъм и поставя въпроса това първична или вторична остеопороза е. Съчетанието с остеомалация в резултат на хиповитаминоза D, нарушение в активността на 1-алфа хидроксилазата в бъбрека или хиперпаратиреоидизъм допълнително усложнява диагнозата.

В някои случаи заболяването възниква в хода на лечението на първична остеопороза и компрометира ефекта от лечението. Това налага внимателно проследяване на болните с остеопороза и при нужда разширяване на изследванията. *В заключение*, вторичната остеопороза не е рядко състояние и е предизвикателство както от диагностична, така и от терапевтична гледна точка.

Secondary osteoporosis – where does the borderline lie?

Alexander Shinkov

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Sofia Medical University

The clinical evaluation of a patient with osteoporosis requires some work-up for the exclusion of secondary osteoporosis. That is especially true when the Z-score is below -2,0 SD. The more common causes of secondary osteoporosis such as rheumatoid polyarthritis, hyperparathyroidism, chronic hyperthyroidism, hypercortisolism (both endogenous and iatrogenic) are well known and usually are diagnosed easily or are already known on diagnosing the osteoporosis. Some causes however are more evasive and can remain covered for years. A typical example is presented by the increasing number of reports of an adult onset gluten enteropathy. In certain disorders like the congenital connective tissue defects or the congenital hemolytic anemias the treatment of the secondary osteoporosis is still hard or virtually ineffective. The impaired renal function in the elderly affects adversely the bone metabolism and poses the question whether the osteoporosis in this subjects is primary or secondary.

The co-existence of osteomalacia as a result of hypovitaminosis D, reduced renal 1-alfa hydroxylase activity or hyperparathyroidism further complicated the diagnosis. In some cases the disorder leading to secondary osteoporosis may arise in the course of the osteoporosis treatment and compromise its efficiency. That warrants a careful follow-up of the subjects treated for osteoporosis and further diagnostic tests if necessary.

As a conclusion, the secondary osteoporosis is not a rare phenomenon and challenges ou diagnostic and therapeutic thinking.



*Българска лига
за профилактика
на остеопорозата*

*Bulgarian League for the
Prevention of
Osteoporosis*

*Grant of International
Osteoporosis Foundation*

на 14 април 2013 в Новотел, Пловдив
on 14 April 2013 in Novotel, Plovdiv