

Roni Torkkila

OSTEOPOROOSIN DIAGNOSTIIKKA JA HOITO NYKYTIEDON VALOSSA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2023

Roni Torkkila

OSTEOPOROOSIN DIAGNOSTIIKKA JA HOITO NYKYTIEDON VALOSSA

Sisätautioppi

Kevätlukukausi 2023

Vastuhenkilö: Hannu Järveläinen

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

TORKKILA, RONI: Osteoporoosin diagnostiikka ja hoito nykytiedon valossa

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 44 s.

Sisätautioppi

Tammikuu 2023

Tutkielma on luonteeltaan kirjallisuuskatsaus, jossa tarkastellaan osteoporoosin syntymekanismeja, riskitekijöitä, primaarisia sekä sekundaarisia syitä, diagnostiikkaa, hoitoa ja lääkehoidon tulevaisuuden näkymiä. Työn tarkoituksena on luoda kattava ja ajantasainen katsaus osteoporoosin diagnostiikkaan ja hoitoon. Kirjallisuuskatsaus on kirjoitettu sähköisesti saatavilla olevia kotimaisia ja kansainvälisiä hoitosuosituksia sekä Pubmed-tietokannassa julkaistuja kansainvälisiä artikkeleita hyödyntäen.

Tutkielmassa käydään aluksi läpi osteoporoosin määritelmää, syntymekanismeja sekä osteoporoosin riskitekijöitä. Tämän jälkeen perehdytään yleisimpiin sekundaarisen osteoporoosin aiheuttajiin, osteoporoosin diagnostiikkaan sekä osteoporoosin hoitoon. Nykyisten diagnostisten menetelmien ja hoitojen käsittelyn jälkeen käydään läpi tulevaisuuden lääkkeitä sekä uusia diagnostisia menetelmiä. Tutkielman lopussa esitellään kaksi potilastapausta, joiden on tarkoitus toimia esimerkkeinä osteoporoosipotilaan arvioimisesta, diagnostiikasta ja hoidon aloituksesta.

Osteoporoosi on luustoa haurastuttava sairaus, joka lisää luun murtumien riskiä. Osteoporoosin riskitekijät, erityisesti korkea ikä sen myötä lisääntyvät sairaudet, ovat lisääntyneet ja tulevat jatkossa lisääntymään länsimaissa, minkä vuoksi osteoporoosin varhainen diagnostiikka ja sen hoito ovat entistäkin tärkeämpiä tulevaisuudessa. Osteoporoosin diagnostiikka perustuu luuntiheysmittaukseen ja murtumariskin arviointiin. Osteoporoosin hoidossa on keskeistä murtuman riskitekijöiden minimoiminen, riittävästä kalsium- ja D-vitamiinipitoisuuksista huolehtiminen sekä tarvittaessa luulääkkeen aloittaminen. Tulevaisuudessa on odotettavissa, että käyttöön tulee uusia lääkkeitä, luun aineenvaihdunnan merkkiaineita ja diagnostisia menetelmiä. Uusien lääkkeiden ja diagnostisten menetelmien tavoitteena on päästä yhä parempiin hoitotuloksiin ja varhaisempaan diagnoosiin.

Asiasanat: osteoporoosi, primaarinen osteoporoosi, sekundaarinen osteoporoosi, luuntiheysmittaus

Sisällys

Lyhenteet	6
1. Johdanto.....	7
2. Osteoporoosin määritelmä.....	8
3. Etiologia	9
4. Primaarinen osteoporoosi ja sen riskitekijät.....	12
5. Sekundaarinen osteoporoosi.....	13
5.1. Lääkkeiden aiheuttama osteoporoosi.....	14
5.1.1. Glukokortikoidihoidon aiheuttama osteoporoosi	14
5.1.2. Muut lääkkeet osteoporoosin aiheuttajina	15
5.2. Endokriiniset sairaudet osteoporoosin aiheuttajina	15
5.2.1. Hyperkortisolismi ja hypogonadismi.....	15
5.2.2. Hyper- ja hypotyreoosi	15
5.2.3. Hyperparatyreoosi	16
5.2.4. Diabetes	16
5.2.5. Kasvuhormonivaje.....	17
5.3. Ruuansulatuskanavan sairaudet osteoporoosin aiheuttajina	17
5.4. Hematologiset sairaudet	18
5.5. Muut pitkäaikaiset sairaudet	18
5.6. Pahanlaatuiset sairaudet muut kuin veritaudit	19
6. Lasten ja nuorten osteoporoosi.....	19
7. Diagnostiikka.....	20
7.1. Kriteerit ja raja-arvot	20
7.2. Luuntiheysmittaus	20
7.3. FRAX-laskuri	22
7.4. Sekundaarisen osteoporoosin diagnostiikka	22
8. Osteoporoosin hoito.....	24
8.1. Milloin osteoporoosin hoito lääkkein?	24
8.2. Lääkkeetön hoito	26
8.3. Lääkkeellinen hoito	27
8.3.1. Bisfosfonaatit.....	27
8.3.2. Denosumabi.....	28
8.3.3. Teriparatidi	28
8.3.4. Romosotsumabi	29
8.3.5. Hormonaaliset hoidot	30

8.3.6. Luulääkkeiden kombinaatit	31
8.4. Lääkehoidon seuranta ja kesto	31
8.5. Luun biokemialliset merkkiaineet	33
9. Tulevaisuuden näkymät	34
9.1. Uudet luulääkkeet	34
9.1.1. Odanakatibi	34
9.1.2. Abaloparatidi	35
9.1.3. Muut tulevaisuuden luulääkkeet	36
9.2. Diagnostiikan ja seurannan tulevaisuus	36
10. Potilastapaukset	37
11. Yhteenveto	39
Lähteet	41

Lyhenteet

WHO	World Health Organization, Maailman terveysjärjestö
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry, kaksiennerginen röntgenabsorptiometria
RANK-ligandi	receptor activator of nuclear factor kappa- β ligand
M-CSF	macrophage colony-stimulating factor, makrofagikasvutekijä
PTH	parathormoni
GH	growth hormone, kasvuhormoni
FGF 23	fibroblast growth factor 23, fibroblastikasvutekijä 23
IGF	insulin-like growth factor, insuliininkaltainen kasvutekijä
AFOS	alkalinen fosfataasi
PPRY	peroxisome proliferator-activated receptor gamma
IL-1	interleukiini 1
IL-6	interleukiini 6
PBM	peak bone mass, luun huippumassa
BMP-2	bone morphogenetic protein 2, luun morfogeeninen proteiini 2
CBFa1	core-binding factor subunit alpha-1 gene
AGEs	advanced glycation end products, glykaation kehittyneet lopputuotteet
IBD	inflammatory bowel disease, tulehduksellinen suolistosairaus
TNF- α	tumor necrosis factor alpha, tuumorinekroositekijä alfa
VFA	vertebral fracture assessment, T4–L4-väliin kohdistuvasta DXA-sivukuvasta
TSEC	tissue selective estrogen complex, kudosselektiivinen estrogeenikompleksi
SERM	selective estrogen receptor modulators, valikoivat estrogeenireseptorin muuntelijat
CTX	tyypin I kollageenin karboksiterminaalinen telopeptidi
INTP	kollageeni I:n aminoterminaalinen telopeptidi
PINP	prokollageeni I:n aminoterminaalinen peptidi
PTHrP	parathyroid hormone-related protein, parathormonin kaltainen peptidi
CaSR	Calcium sensing reseptor, kalsiumia mittaavat reseptorit

1. Johdanto

Ihmisen luusto kehittyy ja kypsyy lapsuuden ja murrosiän aikana. Luuston massa lisääntyy kasvun aikana ja on huipussaan hieman pituuskasvun pysähtymisen jälkeen. [1] Aikuisiällä luuston rakenne pysyy lähes muuttumattomana, mutta uusiutumista tapahtuu koko elämän ajan. Luun uusiutumiskierrossa vanhaa luuta hajottavat luunsyöjäsolut eli osteoklastit, joiden vapauttaman ontelon luunmuodostajasolut eli osteoblastit täyttävät kerroksittain uudella luukudoksella. Niin kauan, kun luun muodostumisnopeus on yhtä suuri kuin sen hajoamisnopeus, pysyy luun määrä tasaisena. Kun luun muodostumisesta tulee hajoamista hitaampaa, luun massa alkaa pienentyä. Fysiologinen luun massan väheneminen alkaa näkyä lievästi jo elämän kolmannen vuosikymmenen jälkeen. Sen jälkeen luun määrä pienenee ikääntymisen myötä. Luumassan väheneminen ei jakaudu luussa täysin tasaisesti, koska hohkaluun metabolia on vilkkaampaa ja uusiutumiskierto on lyhyempi kuin kuoriluun. Tämän takia hohkaluuaineksen massa pienenee kuoriluuta nopeammin. Naisilla luumassan väheneminen kiihtyy erityisesti kuukautisten loppuessa, kun estrogeenin tuotanto hiipuu. Naiset menettävät elämänsä aikana noin puolet luumassastaan, kun taas miehillä vastaava osuus on merkittävästi vähemmän, noin 25–30 %. [2,3]

Osteoporoosi eli luukato tarkoittaa luuston haurastumisesta johtuvaa alttiutta murtumille. Edellä mainitun ikääntymisen myötä aiheutuvan luun haurastumisen eli primaarisen osteoporoosin lisäksi luiden haurastumista aiheuttaa joukko sekundaarisia syitä, joita ovat monet sairaudet ja lääkeaineet. Osteoporoosissa luun muodostumisen ja hajoamisen välillä vallitsee epätasapaino ja luuta hajoaa enemmän kuin muodostetaan. Tämä johtaa vähitellen luumassan vähenemiseen, mikrorakenteen muuttumiseen, luun rakenteen heikkenemiseen ja siten herkkyyteen murtumille. Osteoporoosia sairastavat henkilöt ovat muita alttiimpia erityisesti pienienergisille luun murtumille, joita tyypillisesti ovat lonkan, ranteen, olkavarren tai nikaman murtumat.

Pienienergisillä murtumilla tarkoitetaan murtumia, joiden syntyyn tarvittava energiamäärä vastaa joko kaatumista samalla tasolla tai putoamista alle metrin korkeudesta. [4,5] Osteoporoosin arvioidaan olevan osatekijä noin 30000-40000:ssa Suomessa vuosittain tapahtuvassa murtumassa. Uuden murtuman riski on kohonnut osteoporoosia sairastavilla 2–4-kertaiseksi muuhun väestöön verrattuna. Suurentunut riski uusille murtumille voi johtaa murtumakierteeseen. Suomessa leikataan vuosittain noin 6000 potilasta lonkkamurtuman vuoksi. Lonkkamurtuman yksi merkittävä riskitekijä on osteoporoosi. [4,6]

Murtuman saaneilla potilailla kuolleisuus on lisääntynyt. Tämä näkyy erityisesti lonkkamurtumapotilailla, jotka ovat tyypillisesti iäkkäitä. Lonkkamurtumapotilaiden kuolleisuus on

suurentunut vertailuväestöön nähden varsinkin ensimmäisenä murtuman jälkeisenä vuotena, mutta kuolemanriski on suurentunut myös sitä seuraavina vuosina. Lonkkamurtuman jälkeen ensimmäisen vuoden aikana kuolleisuus on keskimäärin 18 %. Kuolemanriskiin vaikuttaa merkittävästi potilaan ikä murtuma-ajankohtana. Osteoporoottisten murtumien seurauksia ovat mahdollisesti eliniän lyheneminen, hoitajaksojen pidentyminen ja toimintakyvyn heikentyminen. [6,7] Osteoporoosin ehkäisyllä ja hoidolla pyritään murtumien estämiseen. Ehkäisyssä on keskeistä liikuntasuositusten mukainen liikunta, tupakoimattomuus sekä riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti. [8] Osteoporoosin lääkehoito kohdennetaan henkilöille, joilla on kohonnut murtumariski, sairastettu pienienerginen murtuma, luuntiheysmittauksessa todettu osteoporoosi tai osteoporoosille altistava hoito, erityisesti glukokortikoidihoito [4].

Tässä syventävien opintojen opinnäytetyössä tarkastellaan osteoporoosin syntymekanismeja, riskitekijöitä, primaarisia sekä sekundaarisia syitä, diagnostiikkaa, hoitoa ja lääkehoidon tulevaisuuden näkymiä. Kattavien ja ajantasaisten syntymekanismien, diagnostiikan sekä hoitovaihtoehtojen hallinta on tärkeää niin perusterveydenhuollon kuin erikoissairaanhoidonkin lääkäreille. Kotimaisten hoitosuositusten lisäksi käsitellään näkökulmia kansainvälisistä hoitosuosituksista. Teorian ohella lähestytään käytäntöä kahden potilastapauksen avulla.

2. Osteoporoosin määritelmä

Yhdysvaltalaisen laitoksen National Institute of Health'n määritelmän mukaan osteoporoosi on luuston sairaus, jossa pienentynyt luun lujuus altistaa luun murtumalle [9]. Luun lujuudella tarkoitetaan luun tiheyttä sekä sen laatua. Luukudoksen lujuuteen vaikuttaa eniten sen mineraalitiheys (60–80 %). Muita tekijöitä ovat luun mikrorakenne, vaihtumisnopeus, mikrovauriot ja kollageenin rakenne. [10]

Maailman terveysjärjestön (WHO) osteoporoosin määritelmässä aikuisen lonkan ja lannerannerangan luun mineraalitiheys on vähintään 2,5 keskihajontaa (SD) pienempi kuin 20–40-vuotiaiden naisten keskimääräinen luuntiheys (T-luku $\leq -2,5$) [11]. Luuntiheyttä verrataan siis henkilön oletettuun suurimpaan luuntiheyteen. WHO:n antamat arvot perustuvat DXA-mittauksessa saatuihin tuloksiin; DXA-mittausta käytetään myös osteoporoosin diagnostiikassa. WHO on määritellyt myös osteoporoosia lievemmän taudinkuvan, osteopenian, jossa luun tiheys on 1–2,5 keskihajontaa pienempi kuin edellä mainittu keskimääräinen luuntiheys. [12] Lapsilla ja alle 20-vuotiailla nuorilla luuntiheysarvojen kuvaamisessa käytetään T-lukujen sijaan Z-lukuja, jotka saadaan vertaamalla arvoja iän ja sukupuolen mukaan.

3. Etiologia

Ihmisen luut ovat metabolisesti aktiivista kudosta, jossa tapahtuu uusiutumista läpi elämän. Luuston uusiutuminen on välttämätöntä luuston toiminnan ja kestävyuden turvaamiseksi. Luuston uusiutuessa vanha ja vaurioitunut luukudos korvataan uudella. [13] Luukudos koostuu pääasiassa mineraaleista (70 %), joista valtaosa on hydroksiapatiittia eli kalsiumfosfaattia.

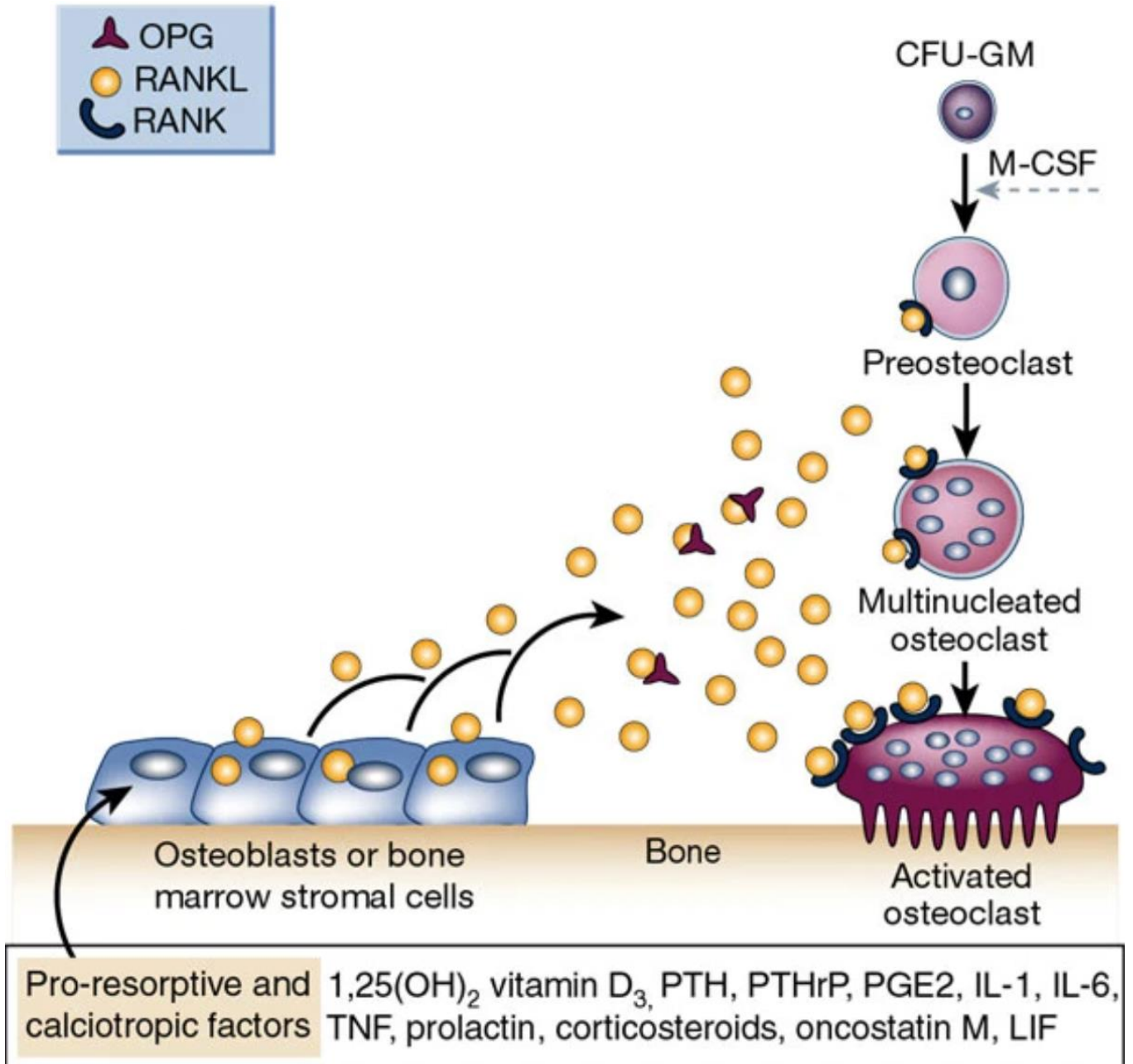
Luun uusiutumisesta vastaavat luunmuodostajasolut eli osteoblastit ja luunhajottajasolut eli osteoklastit. Osteoblastit ovat peräisin luuytimen mesenkymaalisisista kantasoluista ja osteoklastit hematopoieettisen linjan kantasoluista. [14] Osteoklastien muodostuminen esiasteista on riippuvaista osteoblastien erittämistä RANK-ligandista sekä makrofagikasvutekijästä (kuva 1) (engl. macrophage colony-stimulating factor, M-CSF).

Normaali luun uusiutumiskierto sisältää kaksi vaihetta: vanhan luukudoksen hajoamis- eli resorptiovaiheen sekä uuden luukudoksen rakentamisen. Luun hajoaminen voidaan edelleen jakaa luukudoksen mineraalien liukenemiseen sekä orgaanisten kollageeniproteiinien pilkkoutumiseen. Luuta hajotetaan pieninä paketteina luun eri kohdista. Luun hajottaminen käynnistyy, kun osteoblastit vapauttavat RANK-ligandia, joka sitoutuu osteoklastien eli luun syöjäsolujen pinnalla oleviin RANK-reseptoreihin käynnistäen luun osteoklastien aikaan saaman demineralisaation. Luun mineraalien liukeneminen vaatii happaman tilan, jonka osteoklastit tuottavat allensa. Luun hajoaminen käynnistyy, kun osteoklastit alkavat erittämään suolahappoa, joka liuottaa hydroksiapatiittia, sekä kollageenirakenteita hajottavia lysosomaalisia entsyymejä kuten katepsiini K:a. Osteoklastit jättävät jälkeensä hajotetun luupaketin tilalle ontelon, jonka osteoblastit myöhemmin täyttävät uudella luukudoksella. Kun luuta hajotetaan, vapautuvat nämä mineraalit verenkiertoon ionisoiduissa muodoissa PO_4^{3-} ja Ca^{2+} . Näiden mineraalien hajoamistuotteiden lisäksi vapautuu orgaanisen luukudoksen rakenneosia, jotka siirtyvät luukudoksen ympäristöstä verenkiertoon ja osittain myös virtsaan. Luun mineraalien ja orgaanisen aineksen rakenneosien sekä niiden hajoamistuotteiden määrä veressä ja virtsassa ilmaisee luun hajoamisen aktiivisuutta. [15]

Resorptiovaiheen jälkeen osteoblastit aktivoituvat ja hakeutuvat hajotettuun luuonteloon. Osteoblastien aktivoituminen ja hakeutuminen oikealle paikalle ja oikeaan aikaan on riippuvaista osteoklasteista erilaisten signalointireittien kautta. Osteoblastit muodostavat luuonteloon sidekudoksesta, pääasiassa kollageenista, muodostuvan kerroksen eli osteoidin. Osteoidi vahvistetaan vielä mineraaleilla kuten hydroksiapatiitilla. Luun mineralisaatio vaatii emäksisen ympäristön, minkä vuoksi osteoblastit tuottavat alkalista fosfataasia (AFOS) [16]. Osteoblastit erittävät luuta muodostaessaan alkalisen fosfataasin lisäksi lukuisia muita molekyyliä, joiden

pitoisuutta määrittämällä voidaan saada viitettä muodostuksen aktiivisuudesta (luun muodostumisen merkkiaineet). [15]

Normaalin luukudoksen ylläpitämiseksi on oleellista, että hajotettavan luun määrä vastaa muodostuneen luun määrää niin ajallisesti kuin paikallisestikin luun uusiutumiskierron eri vaiheissa. Luun hajoaminen ja muodostuminen ovat kytkennässä toisiinsa (coupling) monien eri signalointireittien, hormonien ja paikallistekijöiden kuten sytokiinien ja kasvutekijöiden avulla. Näiden vaikutuksista ja mekanismeista tunnetaan tällä hetkellä vain murto-osa, minkä vuoksi nämä ovatkin yksi osteoporoositutkimusten keskeisimmistä aiheista. [17,18] Paikallisesti vaikuttavia tekijöitä tuottavat mm. luusolut eli osteosyytit, jotka erilaistuvat osteoblasteista luun rakennussyklin jälkeen. Näitä osteosyyttien erittäimiä paikallistekijöitä ovat esimerkiksi edellä mainittu RANK-ligandi, joka aktivoi osteoklasteja, sekä sklerostiini, joka sitoutumalla osteoblastin pinnan reseptoreihin pysäyttää luun muodostuksen. Liiallista luun hajoamista estääkseen osteoblastit tuottavat osteoprotegeriinia, joka sitoutuu RANK-ligandiin estäen sen sitoutumisen RANK-reseptoreihin ja siten osteoklastien aktivaation. [19,17] Luun uusiutumiskiertoa ohjaavia hormoneja eritetään sekä systeemisesti että paikallisesti luusoluissa. Merkittävimpiä systeemisiä hormoneja ovat parathormoni (PTH), kalsitrioli (D3-vitamiinin aktiivinen muoto), kasvuhormoni (GH) ja kilpirauhashormonit [20]. Paikallisesti luusolujen tuottamia, mekanismeiltaan tunnetuimpia hormoneja ovat fibroblastikasvutekijä 23a (fibroblast growth factor 23, FGF23), osteokalsiini ja lipokaliini 2 [13].



Kuva 1: Mesenkymaalisisista kantasoluista peräisin olevat osteoblastit erittävät RANK-ligandia (RANKL), joka sitoutuu hematopoieettisesta linjasta erikoistuvien osteoklastien esiasteiden pinnan RANK-reseptoreihin. RANK-ligandin sitoutuminen RANK-reseptoriin johtaa osteoklastien aktivoitumiseen. Liiallista luun hajoamista estääkseen osteoblastit tuottavat osteoprotegeriinia, joka sitoo RANK-ligandin estäen sen sitoutumisen RANK-reseptoreihin. RANK-ligandin tuottoa suoraan tai välillisesti lisäävät muun muassa D-vitamiini, PTH, PTHrp, prostaglandiini E₂, IL-1, IL-6, tuumorinekroositekijä, prolaktiini, kortikosteroidit. Makrofagikasvutekijä (M-CSF) edistää osteoklastien esiasteiden syntymistä. Kuva mukailtu Boylen ja kumppaneiden artikkelista osteoclast differentiation and activation.

4. Primaarinen osteoporoosi ja sen riskitekijät

Primaarisella osteoporoosilla tarkoitetaan ikääntymiseen liittyvää, postmenopausaalista sekä idiopaattista osteoporoosia. Primaarisessa osteoporoosissa luun hajoaminen on runsaampaa kuin luun uudismuodostus, mikä johtaa hohkaluun sekä kuoriluun massan vähenemiseen, luiden haurauteen ja alttiuteen murtumille. Negatiivinen tasapaino luukudoksen muodostumisen ja hajoamisen välillä voi johtua joko epätäydellisestä uuden luukudoksen rakentamisesta tai kiihtyneestä luun hajottamisesta. Vähentynyt luukudoksen muodostuminen voi johtua osteoblastien vähäisestä määrästä tai siitä, että yksittäiset osteoblastit muodostavat liian vähän uutta luuta. Osteoblastien vähäinen määrä taas voi johtua joko niiden esiasteiden puutoksesta tai niiden kypsymisen ongelmista. [21]

Ikääntymisen myötä uuden luukudoksen muodostuminen hidastuu molemmilla sukupuolilla jo osittain fysiologistenkin syiden vuoksi. Näitä syitä ovat esimerkiksi osteoblastien esiasteiden tuottamisessa tapahtuva muutokset luuytimessä sekä insuliininkaltaisten kasvutekijöiden (engl. insulin-like growth factor, IGF) vähentyminen iän myötä. Insuliininkaltaiset kasvutekijät lisäävät muun muassa luusolujen monistumista ja kollageenin synteesiä. [18,22,23]

Ikääntymiseen liittyvä osteoporoosi selittyy osin sillä, että osteoblastien kantasoluilla on kyky erikoistua myös adiposyyteiksi. Vaikuttaa siltä, että ikääntymisen myötä PPAR γ -välitteinen (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) mekanismi indusoi kantasolut erilaistumaan nimenomaan adiposyyttilinjaan osteoblastilinjan sijasta, ja samaan aikaan vaimentaa erilaistumista osteoblasteiksi. Osteoblastien esiasteiden puute johtaa vähentyneeseen osteoblastien muodostumiseen ja siten pienentyneeseen osteoblastien määrään ja luun muodostumisen vähenemiseen. [14,18,24]

Mielenkiintoista on, että PPAR γ :n signalointireitit aiheuttavat myös LDL-kolesterolimolekyylien endosytoosia ja sen vuoksi onkin oletettavissa, että veren korkea LDL-pitoisuus indusoi PPAR γ :n ilmentymistä eli ekspressiota. In vitro ja eläinmallitulokset kaneilla ja hiirillä tukevat hypoteesia. Siten PPAR γ :n aktivaatio voi selittää yhteyden ruokavalion korkean rasvapitoisuuden, ylipainon, osteoporoosin ja aterogeneesin välillä. [14,18]

Naiset ovat suuremmissa riskissä kehittää primaarinen osteoporoosi kuin miehet. Tähän vaikuttaa ensisijaisesti naisten vaihdevuosien myötä hiipuva estrogeenituotanto, mutta myös naisten elinaikanaan kerryttämä luustomassan määrä, joka on pienempi kuin miehillä. [25] Vaihdevuosien myötä naisten estrogeenituotanto hiipuu äkillisesti, mikä johtaa kiihtyneeseen luumassan vähenemiseen. Estrogeeni vaikuttaa luusoluihin estämällä osteoblastien solukuolemaa eli

apoptoosia ja lisäämällä osteoklastien apoptoosia. Estrogeenivajeella on todettu stimuloiva vaikutus sekä osteoblastien että osteoklastien muodostumiseen luuytimessä eri sytokiinien, erityisesti interleukiini 6:n (IL-6) vaikutusten seurauksena. Nämä yhdessä johtavat epätasapainoon luun muodostumisen ja hajoamisen välillä. Vähentyneen estrogeenituotannon aiheuttama estrogeenivaje hidastaa luiden rakentumista ja lisää hajoamista. Kiihtynyt hajoaminen johtaa luun mineraalitiheyden laskuun ja heikkolaatuiseen luukudokseen. Laadultaan heikentynyttä luuta muodostuu, kun osteoklastien apoptoosi viivästyy estrogeenivajeessa ja osteoklastit kaivavat syvempiä ja suurempia luonkaloita kuin normaalisti. [14,18]

Androgeenien vaikutukset luukudokseen ovat samantapaisia kuin estrogeenin [18]. Miehillä luumassan väheneminen on kuitenkin pääasiassa hitaampaa ja tasaisempaa kuin naisilla, koska sukupuolihormonien tuotanto ja pitoisuudet pysyvät kauemmin riittävinä vanhuusiikään siirryttäessä [18].

Primaarisen osteoporoosin syntyyn myötävaikuttavat iän ja sukupuolen lisäksi myös perimä sekä elintavoista johtuvat riskitekijät kuten tupakointi [26], runsas alkoholin käyttö [27], alhainen fyysinen aktiivisuus, alhainen kehon paino sekä vähäinen kalsiumin ja D-vitamiinin saanti, mikä selittää, miksi osteoporoosi kehittyy vain osalle ikääntyvistä henkilöistä. [4] Luumassan merkittävä lisääntyminen loppuu tytöillä n. 2 vuotta murrosiän jälkeen, kun taas pojilla vastaava luumassan lisääntyminen jatkuu myöhäiseen murrosiikään eli n. 20-ikävuoteen asti. Eliniän korkein luukudoksen määrä (engl. peak bone mass, PBM) vaikuttaa eliniän aikana saadun murtuman todennäköisyyteen. Edellä mainituista tekijöistä osa vaikuttaa yksilön kasvukautena kehittyvän luukudoksen määrään ja toiset osteoporoosin syntymekanismeihin. Kasvukauden aikana kehittyvään luumassan määrään vaikuttavat erityisesti ravitsemus kuten kalsiumin ja proteiinien saanti sekä fyysinen aktiivisuus. [11] Kehittyvän luumassan määrään vaikuttaa puberteetin alkamisajankohta: mitä aikaisempi murrosiän alku, sitä suurempi on luumassa täysikasvuisenä [28]. Ympäristötekijöiden ja puberteetin alkuaikajankohdan lisäksi täysikasvuisen luumassan määrään vaikuttavat monet sairaudet, joita on käsitelty tarkemmin luvussa 5. [11]

5. Sekundaarinen osteoporoosi

Sekundaarisesta osteoporoosista puhutaan, kun osteoporoosin aiheuttaa jokin spesifinen sairaus tai lääke. Mahdollisen sekundaarisen syyn selvittäminen osteoporoosin taustalla on tärkeää. Sekundaarisen osteoporoosin syytä selvitetään potilaan anamneesin kartoittamisella, käymällä läpi potilaan lääkelista, tekemällä kattava kliininen tutkimus, ottamalla laboratoriotutkimuksia ja jatkossa vielä tarvittaessa tarkentavilla tutkimuksilla kuten radiologisilla kuvauksilla. Sekundaarista

osteoporoosia on syytä erityisesti epäillä, jos potilas on iältään nuori mies tai premenopausaalinen nainen. Iäkkäällä, vaihdevuodet ohittaneella naisella taas primaarinen osteoporoosi on todennäköisin diagnoosi. Mikäli jokin sekundaarisen syy löydetään osteoporoosin taustalta, voidaan hoito kohdentaa taustalla olevaan sairauteen ja siten jopa parantaa osteoporoosi. Lähes kaikilla kroonisilla sairauksilla on jonkinlainen negatiivinen vaikutus luukudokseen. Usein luun haurastumisen taustalta löytyy ainakin sairauden aiheuttama fyysisen kuormituksen väheneminen. [23,29] Seuraavaksi käydään läpi muutamia yleisimpiä ja mekanismeiltaan tunnetuimpia syitä sekundaarisen osteoporoosin taustalla.

5.1. Lääkkeiden aiheuttama osteoporoosi

Monet lääkkeet voivat aiheuttaa osteoporoosia tai myötävaikuttaa sen syntymiseen. Osteoporoosia aiheuttavia lääkityksiä ovat muun muassa glukokortikoidit, epilepsialääkkeet, hepariini, kalsineuriinin estäjät, GnRH-agonistit ja aromataasin estäjät. Näistä parhaiten mekanismeiltaan tunnettu lääkeryhmä on glukokortikoidit. Lääkkeiden negatiiviset luustovaikutukset korostuvat sitä enemmän mitä suurempi on annos ja mitä pitempiaikainen on altistus. [4]

5.1.1. Glukokortikoidihoidon aiheuttama osteoporoosi

Fysiologisina pitoisuuksina glukokortikoidit edistävät luun metabolian normaalia homeostaasia [23]. Liialliset glukokortikoidipitoisuudet elimistössä aiheuttavat kuitenkin monia negatiivisia vaikutuksia luukudoksen vahvuuteen. Usein hyperkortisolismien taustalla on iatrogeeninen syy eli lääkitys, mutta syynä voi myös olla sairaus kuten Cushingin oireyhtymä. Hyperkortisolismien vaikutukset korostuvat sitä enemmän mitä suurempi ja pitempiaikaisempi on altistus.

Glukokortikoidit lisäävät luukudoksen hajottamista inhiboimalla osteoprotegeriinin erityistä ja vastavuoroisesti stimuloimalla RANK-ligandin erityistä osteoblasteista, mikä johtaa lisääntyneeseen osteoklastien aktiivisuuteen [30]. Osteoklastien aktiivisuutta lisäävät myös korkean glukokortikoidipitoisuuden aiheuttama häiriintynyt D-vitamiinin metabolia, vähentynyt kalsiumin imeytyminen suolistosta ja lisääntynyt kalsiumin erittyminen virtsaan. D-vitamiinin ja kalsiumin vaje johtaa parathormonipitoisuuden nousuun eli sekundaariseen hyperparatyreoosiin, joka edelleen lisää luukudoksen hajottamista [23]. Liiallinen glukokortikoidipitoisuus myös inhiboi osteoblastien muodostumista luuytimeä ja stimuloi osteoblastien ja osteoklastien apoptoosia. [18,23]

Glukokortikoidit estävät luukudokselle tärkeän kollageenin synteesiä sekä vähentävät osteoblastien muodostumista luuytimessä estämällä osteoblastien syntymiselle oleellisten sytokiiniin kuten BMP-2:n (Bone morphogenetic protein 2, BMP-2) ja geenien kuten Cbfa1:n (Core-binding factor-alpha-1 gene) ilmentymistä [18,23]. Glukokortikoidit häiritsevät myös IGF:n synteesiä ja

aktiivisuutta sekä lisäävät PPAR γ 2:n ilmentymistä [18,29]. Glukokortikoideilla on inhiboiva vaikutus hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakseliin, mikä aiheuttaa hypogonadismia ja siten pienentyneitä sukupuolihormonien pitoisuuksia. Sukupuolihormonien, IGF:n sekä PPAR γ 2:n vaikutukset osteoporoosin synnyssä on kuvattu kappaleessa 4.

5.1.2. Muut lääkkeet osteoporoosin aiheuttajina

Osa epilepsialääkkeistä kuten karbamatsepiini ja fenytoiini lisäävät D-vitamiinin maksavälitteistä metaboliaa ja eritystä aiheuttaen elimistöön D-vitamiinivajeen. D-vitamiinivaje voi korjaamattomana johtaa osteomalasian kaltaiseen tilaan, jossa luuaineen mineralisoituminen on vähentynyt. Hepariinin on todettu estävän luusolujen jakautumista ja kollageenisynteesiä *in vitro* [31]. GnRH-agonistien ja aromataasi-inhibiittorien vaikutus osteoporoosin synnyssä taas selittyy niiden vaikutuksella joko estrogeenin syntetisaation tai vapautumisen estoon. [23]

5.2. Endokriiniset sairaudet osteoporoosin aiheuttajina

5.2.1. Hyperkortisolismi ja hypogonadismi

Hyperkortisolismin vaikutukset osteoporoosin synnyssä on esitetty aiemmin kappaleessa 4.1.1. Hypogonadismi eli sukupuolirauhasen vajaatoiminta aiheuttaa sukupuolihormonien vajetta. Sukupuolihormonivaje aiheuttaa luuston haurautta molemmilla sukupuolilla. Sukupuolihormonien vaikutukset luukudokseen on käsitelty aiemmin kappaleessa 4.

5.2.2. Hyper- ja hypotyreoosi

Kilpirauhasen normaali (eutyreoottinen) toiminta on luukudoksen normaalin kehittymisen ja uusiutumisen edellytys. Hypertyreosissa kilpirauhanen tuottaa liikaa tyroksiinia ja hypotyreoosissa taas liian vähän. Molemmat tyroksiinihormonin erityshäiriöt on yhdistetty osteoporoosin kehittymiseen ja suurentuneeseen murtumariskiin. Kasvuikäisellä tyroksiinin puute johtaa hidastuneeseen luuston kehittymiseen sekä viivästyneeseen luustoikään ja hypertyreoosi kiihtyneeseen luuston kehittymiseen. Aikuisella suuret tyroksiinipitoisuudet kiihdyttävät luuston uusiutumisen nopeutta ja lyhentävät yksittäisten uusiutumiskierrojen pituutta. Tyroksiinin vaikutuksesta luun rakentamisen vaihe yksittäisessä uusiutumiskierrossa vähenee kolmasosaan normaalista rakentamisvaiheen pituudesta, kun taas luun kesto pysyy ennallaan. Tämä johtaa siihen, että jokaisessa uusiutumiskierrossa rakennetaan liian vähän mineralisoitua luukudosta verrattuna hajotettuun luukudoksen määrään. [32,33,34]

Tyroksiini kiihdyttää luuston uusiutumista molekyylitasolla stimuloimalla suoraan osteoblastien erilaistumista ja muodostumista sekä epäsuoraan indusoimalla IGF:n ja fibroblastikasvutekijän (fibroblast growth factor, FGF) signalointireittejä. Osteoklastien aktiivisuutta tyroksiini lisää RANK-ligandin, IL-6:n ja prostaglandiinien stimulaation kautta. [32,33,34]

5.2.3. Hyperparatyreoosi

Lisäkilpirauhasen erittämä parathormoni eli PTH vastaa elimistön kalsium- ja fosfaattitasapainosta. Se lisää luun resorptiota edistämällä osteoklastien kehittymistä niiden esiasteista epäsuorasti. Parathormoni stimuloi osteoblastien RANK-L- sekä M-CSF-eritystä, mikä saa aikaan osteoklastien kypsymisen. PTH:n vaikutus on riippuvainen sen seerumipitoisuudesta. Pienillä seerumipitoisuuksilla PTH:lla on anabolinen vaikutus edistäen osteoblastien luun muodostumista, kun taas suurilla pitoisuuksilla sillä on katabolinen vaikutus. Jaksottaisessa PTH:n annostelussa hormonin vaikutus luukudokseen on anabolinen. Jaksottaisen annostelun anabolista vaikutusta hyödynnetään osteoporoosin lääkehoidossa. [35]

Hyperparatyreoosissa seerumin PTH-pitoisuus on suurentunut. Primaarisessa hyperparatyreoosissa lisäkilpirauhasesta eritetään liikaa PTH:a hyperplasian tai adenooman vuoksi. Primaarissa hyperparatyreoosissa PTH:n liikaeritys johtuu ongelmista kalsiumin takaisinsäätelyssä. Sekundaarisessa hyperparatyreoosissa ulkoiset syyt kuten hypokalemia, D-vitamiinin vaje tai munuaisten vajaatoiminta stimuloivat lisäkilpirauhasen PTH-eritystä. Kroonisesti koholla olevat PTH:n seerumipitoisuudet edistävät luun resorptiota katabolisen vaikutuksen kautta. [23,33]

PTH lisää luun hajottamista, jolloin luustosta vapautuu kalsiumia ja fosfaattia verenkiertoon. PTH vaikuttaa myös munuaistasolla estämällä fosfaatin takaisinimeytymistä ja lisäten kalsiumin takaisinimeytymistä. PTH edistää D-vitamiinin aktiivisen muodon muodostumista munuaisissa lisäämällä 1- α -hydroksylaasin aktiivisuutta. Aktiivinen D-vitamiini puolestaan lisää Ca²⁺:n absorptiota suolistosta.

5.2.4. Diabetes

Sekä tyypin 1 että tyypin 2 diabetekseen liittyy lisääntynyt riski luunmurtumille [36]. Mielenkiintoista on, että tyypin 2 diabeetikoilla reisiluun ja lannerangan luuntiheysarvot ovat korkeampia kuin ei-diabeetikoilla ja että diabeetikoilla murtumia esiintyy korkeimmilla luuntiheyksillä kuin vertailuväestöllä. Tämän vuoksi diabeetikoilla alhaiset luuntiheysarvot eivät

korreloi samalla tavoin murtumatodennäköisyyteen kuin ei-diabeetikoilla. Diabeetikoiden murtumariski onkin usein aliarvioitu. [37]

Tyypin 1 ja tyypin 2 diabeteksen vaikutukset luukudokseen ovat niiden erilaisesta syntymekanismista riippumatta suurelta osin samanlaisia. Insuliinivaikutuksen puutteesta aiheutuva hyperglykemia vaikuttaa luuston metaboliaan monin tavoin. Hyperglykemia häiritsee luun aineenvaihduntaa esimerkiksi estämällä osteoblastien vapauttaman osteokalsiinin tuotantoa. Luun heikentyneeseen kestävytyteen on yhdistetty myös kroonisen hyperglykemian myötä lisääntyvästi ilmaantuvat glykaation kehittyneet lopputuotteet (engl. advanced glycation end products, AGEs), jotka luumetabolian lisäksi vaikuttavat diabeettisten komplikaatioiden kehittymiseen. [38]

Lisäksi diabetekseen käytetyistä lääkkeistä ainakin glitasonit eli insuliinin herkistäjät lisäävät murtumariskiä. Glitasonit aktivoivat PPAR γ :a, jonka vaikutuksesta osteoblastien kantasolut erilaistuvat adiposyyttilinjaan osteoblastilinjan sijasta. Glitasonit myös tehostavat osteoklastien erilaistumista, mikä johtaa lisääntyneeseen luukudoksen resorptioon. [33]

5.2.5. Kasvuhormonivaje

Kasvuhormoni (engl. growth hormone, GH) lisää solujen kasvua, lisääntymistä ja uusiutumista. Sen merkitys luukudoksen kannalta korostuu luumassan lisääntymis- ja kehitysvaiheessa kasvuikäisillä. Kasvuhormonireseptoreita sijaitsee osteoblastien pinnalla. Kasvuhormoni lisää luuston rakentumista suoraan sitoutumalla osteoblastien pinnan reseptoreihin sekä epäsuorasti stimuloimalla IGF-1:n tuotantoa. Kasvuhormonivajeessa luustoikä on viivästynyt ja luuntiheys on pienentynyt. [33]

5.3. Ruuansulatuskanavan sairaudet osteoporoosin aiheuttajina

Ruuansulatuskanavan sairaudet kuten keliakia ja tulehdukselliset suolistosairaudet (engl. inflammatory bowel disease, IBD) sekä leikkausten jälkitilat johtavat alentuneeseen luuntiheyteen muun muassa sairauksien aiheuttamien imeytymishäiriöiden vuoksi. Imeytymishäiriön lisäksi aktiivisella suoliston paikallisella sekä systeemisellä tulehdustilalla on katabolinen vaikutus luun metaboliaan. [33]

Luuston kannalta merkittävää on erityisesti imeytymishäiriöiden aiheuttamien ravintoaineiden, erityisesti kalsiumin ja D-vitamiinin, imeytymisen heikkeneminen. Kalsiumin ja D-vitamiinin vajeet johtavat kompensatoriseen PTH:n nousuun ja sekundaariseen hyperparatyreoosiin, jolloin luuston hajoaminen lisääntyy kehon yrittäessä korjata matalia kalsiumpitoisuuksia. PTH:n nousu

lisää 1- α -hydroksylaasin aktiivisuutta, joka vaikutuksesta D-vitamiini muutetaan sen aktiiviseen muotoon kalsitrioliin. [33]

Tulehduksellisissa suolistosairauksissa eli Crohnin taudissa ja colitis ulcerosassa sekä keliakiassa pro-inflammatoristen sytokiinien kuten TNF- α :n (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α), IL-1:n ja IL-6:n seerumipitoisuudet ovat lisääntyneet [39]. Näiden sytokiinien on osoitettu lisäävän osteoklastien erilaistumista ja luun hajoamista [31]. Lisäksi tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa käytetyt glukokortikoidilääkkeet lisäävät osteoporoosin riskiä.

5.4. Hematologiset sairaudet

MGUS, smouldering-myelooma ja myelooma ovat saman pahanlaatuisen veritaudin jatkumoina, joihin usein liittyy joko yleinen tai paikallisempi luumassan menetys. Myelooma johtuu plasmaselujen hallitsemattomasta klonalisesta proliferaatiosta, mikä aiheuttaa kohde-elinhäiriöitä kuten hyperkalsemiaa, munuaisten vajaatoimintaa, anemiaa tai lyyttisiä luumuutoksia.

Luustomuutoksia todetaan näitä tauteja sairastavilla jo usein diagnoosivaiheessa. Osteoporoosin eli yleisen luuston mineraalitiheyden alenemisen ja murtumaherkkyyden lisäksi myelooma voi aiheuttaa lyyttisiä luumuutoksia ja patologisia murtumia. Plasmaselujen klonaalinen proliferaatio johtaa luuntiheyden alenemiseen ja luustomuutoksiin myeloomaselujen tuottamien sytokiinien kuten IL-6:n ja IL-7:n kautta sekä Wnt-signaaloinnin vähenemisen kautta. Edellä mainitut sytokiinit lisäävät RANK-ligandin tuotantoa sekä osteoprotegeriinin hajoamista luuytimessä. RANK-ligandin lisääntyminen ja osteoprotegeriinin vähentyminen johtavat osteoklastien aktivaation ja erilaistumisen lisääntymiseen. Wnt-signaalointireitti on tärkeä induktori osteoblastien syntyisessä ja erilaistumisessa. Wnt-signaaloinnin väheneminen ja RANK-ligandi/osteoprotegeriinisuhteen lisääntyminen johtaa luun hajoamisen lisääntymiseen ja muodostumisen vähenemiseen. [23,40,41]

5.5. Muut pitkäaikaiset sairaudet

Munuaisten sekä maksan krooniseen vajaatoimintaan liittyy lisääntynyt taipumus osteoporoosille. Munuaisten vajaatoiminnassa osteoporoosin syntyminen selittyy suurelta osin monitekijäisellä kalkki-fosfori-PTH-D-vitamiiniaineenvaihdunnan häiriöllä. Kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa lisääntynyt fosforiretentio, hypokalsemia ja aktiivisen D-vitamiinin puutos aiheuttavat PTH-pitoisuuden suurenemisen ja sekundaarisen hyperparatyreoosin. [33,42]

Erilaiset maksan vajaatoimintaa aiheuttavat sairaudet vaikuttavat useilla eri mekanismeilla luukudoksen metaboliaan. Maksa tuottaa suuren määrän proteiineja ja sytokiineja, jotka ovat kytköksissä luun aineenvaihduntaan. Näitä luukudoksen metaboliaan vaikuttavia proteiineja ovat esimerkiksi IGF-1 ja fibronektiini. Maksa toimii myös metaboliareittinä useille luukudoksen

kannalta merkittäville molekyyleille, kuten sukupuolihormoneille, joiden vaikutuksia luustometaboliaan on käsitelty luvussa 3. Maksassa tapahtuu D-vitamiinin hydroksylaatio kalsidioliksi, joka muokkautuu edelleen munuaisissa aktiiviseksi D-vitamiiniksi. Jopa 92 %:lla maksasairautta sairastavista potilaista todetaan D-vitamiinin puutos [43]. D-vitamiinia tarvitaan kalsiumin imeytymisessä, joka on D-vitamiini vajeessa heikentynyt. Kalsiumin puutteessa luuta hajotetaan, jotta kalsium tasot pysyvät normaalina. [33,44]

Maksan tuottamista sytokiineista keskeisessä roolissa toimii jo aiemmissakin luvuissa esille tullut IL-6, jota maksa erittää vaurion seurauksena lähes kaikissa sen sairauksissa. IL-6:n erityis johtaa maksakudoksen regeneraatioon. IL-6 indusoi osteoblastit tuottamaan RANK-ligandia, joka puolestaan aktivoi osteoklasteja [45]. [44]

5.6. Pahanlaatuiset sairaudet muut kuin veritaudit

Joskus osteoporoottiseksi epäillyn murtuman taustalta voikin paljastua pahanlaatuisen kasvaimen aiheuttamat luustometastaasit osteoporoosin sijaan. Luustometastaasit ovat yleisiä pitkälle edenneissä eturauhassyövissä ja rintasyövissä, mutta toisinaan niitä todetaan myös keuhkosityövissä, virtsarakon syövissä, kilpirauhasen ja munuaisten kasvaimien saattavat levittää etäpesäkkeitä luustoon. Luustoon etäpesäkkeet leviävät usein hematologista reittiä pitkin, minkä vuoksi etäpesäkkeitä löydetään yleisimmin aksiaaliseen luustoon, joka kattaa selkärangan, kallon ja kylkiluut. [46]

On hyvä muistaa, että pahanlaatuisten sairauksien etäpesäkkeiden lisäksi useat syöpähoitomuodot kuten kemoterapia, glukokortikoidit, GnRH-antagonistit ja aromataasi-inhibiittorit altistavat murtumien synnylle [46].

6. Lasten ja nuorten osteoporoosi

Lapsilla ja nuorillakin luumassa saattaa olla siinä määrin alentunut, että voidaan puhua osteoporoosista. Lapsilla kuten aikuisillakin osteoporoosin jäljille johdattavat usein pienienergiset murtumat. Lapsilta löytyy osteoporoosin taustalta useimmiten jokin sekundaarinen syy kuten lääkitys, aliravitsemus tai krooninen sairaus. Toisinaan saattaa luuston heikkouden taustalta löytyä myös primaarinen luuston sairaus kuten osteogenesis imperfecta tai sitten sairauden syy jää selvittämättä, jolloin puhutaan idiopaattisesta juveniilista osteoporoosista. [47]

7. Diagnostiikka

7.1. Kriteerit ja raja-arvot

Osteoporoosin diagnoosi voidaan asettaa joko matalaenergisien murtuman perusteella tai luuntiheysmittauksen osoittamalla alentuneella luuntiheydellä. Luuntiheyttä arvioidaan osteoporoosin määritelmän mukaisin kriteerein vertaamalla tutkittavan henkilön luuntiheyttä terveiden 20–40-vuotiaiden naisten keskimääräiseen huippuluuntiheyteen. Luuntiheyden arvioinnissa käytetään tiheysarvojen yksikkönä keskihajontaa (T-luku), jotta tulos olisi mahdollisimman luotettava laitteesta riippumatta. Miestenkin luuntiheyttä arvioidessa voidaan käyttää naisväestön perusteella laskettuja keskiarvoja, koska on osoitettu, että murtumia tapahtuu sukupuolesta riippumatta saman verran samoilla luuntiheyksillä [48]. Normaalissa luuntiheydessä tiheys on alle 1 keskihajontaa terveiden 20–40-vuotiaiden naisten huipputiheyden keskiarvosta (T-luku ≥ -1). Osteopeniassa eli alentuneessa luuntiheydessä T-luku on 1–2,5 keskihajontaa edellä mainittua keskiarvoa pienempi ($-2,5 < \text{T-luku} < -1$). Osteoporoosissa luuntiheys on vähintään 2,5 keskihajontaa alle edellä mainitun keskiarvon (T-luku $\leq -2,5$). [4,11]

Lapsilla ja alle 20-vuotiailla nuorilla osteoporoosin diagnostiikka tehdään erikoissairaanhoidossa ja se perustuu T-lukujen sijaan Z-lukuihin, jotka saadaan vertaamalla arvoja iän ja sukupuolen mukaan. Alle 20-vuotiaalla alentuneen luuntiheyden raja-arvona on Z-luku $\leq -2,0$. Osteoporoosin diagnoosiin oikeuttaa pienienerginen nikaman kompressiomurtuma, alentunut luuntiheys ja kolme pitkän luun murtumaa alle 19-vuotiaalla tai alentunut luuntiheys ja kaksi pitkän luun murtumaa alle 10-vuotiaalla.

7.2. Luuntiheysmittaus

Osteoporoosin diagnostiikka sekä hoitosuositukset perustuvat ensisijaisesti luun mineraalitiheyden (engl. bone mineral density, BMD) määrälliseen selvittämiseen, joka on mainittu WHO:n asettamassa osteoporoosimääritelmässä [5]. Osteoporoosin diagnoosi voidaan ennen murtumaa asettaa vain luun tiheysmittauksella. Luuntiheyttä mitataan kaksinkertaisella röntgenabsorptiometrialla (engl. dual-energy X-ray absorptiometry, DXA). Luun tiheys on verrannollinen sen absorboimaan energiamäärään. DXA mittaa kaksikulotteisesti luuhun absorboitujen säteilyn suhteessa sen pinta-alaan, minkä perusteella saadaan arvio luun mineraalitiheydestä. DXA mitataan tyypillisesti lannerangasta (L1-L4 tai L2-L4) ja/tai reisiluiden yläosista. Reisiluussa kuoriluu on paremmin edustettuna, kun taas lannerangan nikamissa hauraampi hohkaluu. Hohka- ja kuoriluu haurastuvat eri tavoin tilanteen mukaan, ja hohkaluu reagoi nopeammin lääkehoitoon. [49] Kuvauspaikka riippuu myös siitä, minkälaista riskiä halutaan arvioida. Esimerkiksi lonkkamurtuman riskiä arvioitaessa reisiluun yläosan mittaaminen on parempi

vaihtoehto kuin lannerangan [50]. Mikäli mitataan luuntiheyttä useammasta paikasta, kuten usein tehdäänkin, huomioidaan matalimmat saadut arvot diagnostiikkaa ja hoitopäätöksiä varten. DXA-menetelmän aiheuttama säderasitus on paljon pienempi kuin tavallisen thoraxin röntgenkuvan. Se vastaa noin 0,2 % vuosittaisesta 2,5 mSv:n taustasäteilystä. [4,11]

Erityisesti iäkkäillä lannerangan kuvauksessa esiintyy tiheysmittausta häiritseviä muutoksia kuten aortan kalkkeutuminen, osteofyytit, nikamien epämuodostumat ja murtumat sekä välilevyjen madaltuminen. Esimerkiksi hyvin runsaat aorttakalkit ja selkäranka saattavat summautua DXA-kuvassa yhdeksi, jolloin mittaustulos voi virheellisesti suurentua. Tämän vuoksi iäkkäällä potilaalla voi olla vaikeakin osteoporoosi normaalista DXA-arvosta huolimatta. Iäkkäille potilaille voidaan tehdä lisäkuvauksena sivukuvaus lannerangasta, joka auttaa havainnollistamaan virhelähteitä luuntiheysarvojen takana. Lonkkien osalta virhelähteiden määrä on vähäisempi. [49, 51]

Nikamamurtumia voidaan arvioida T4–L4-väliin kohdistuvasta DXA-sivukuvasta (engl. vertebral fracture assessment, VFA). Tällä menetelmällä löytyy noin 85 % nikamamurtumista. VFA-kuvausta suositellaan, jos lannerangan T-luku on alle -1,0 SD tai jos tutkittavalla on erityinen riski murtumiin, glukokortikoidikuuri, yli 4 cm pituuden menetys tai tutkittava on vähintään 70-vuotias nainen tai 80-vuotias mies. Edellä mainittujen menetelmien lisäksi luun lujuutta voidaan mitata kvantitatiivisella tietokonetomografialla ja kvantitatiivisella ultraäänitutkimuksella. Nämä menetelmät ovat kuitenkin vielä vasta tutkimustasolla käytössä. [25, 49, 52]

Lapsilla ja alle 20-vuotiailla ei käytetä luuntiheysmittauksessa samoja kuvauskohteita ja viitearvoja kuin aikuisilla. Alle 20-vuotiaiden DXA-tutkimuksessa kuvataan koko lanneranka ja keho päätälukuun ottamatta. Lonkkien kuvausta ei suositella mahdollisen kasvun epätasaisuuden vuoksi. [53] Lapsien ja nuorten kohdalla pyritään huomioimaan myös luustoikä. Luustoikää voidaan arvioida röntgentutkimuksella, joka kuvataan yleensä lapsen tai nuoren vasemmasta kädestä. Poikkeavasta luuntiheydestä puhutaan, kun Z-luku on alle -2,0 keskihajontaa.

Osteoporoosin Käypä hoito -suosituksessa on lueteltu luuntiheyden mittaamisen aiheet. Näitä ovat aiemmat pienenergiset murtumat, osteoporoosin riskitekijät, röntgenkuvassa havaitut osteoporoottisiksi sopivat muutokset, pituuden pieneneminen yli 4 cm ja lapsen toistuvat murtumat. [4]

Luuntiheysmittaus on osteoporoosin diagnostiikan kulmakivi. Se ei kerro kuitenkaan mitään osteoporoosin syistä tai muista luun lujuuteen vaikuttavista tekijöistä kuten mikrorakenteen poikkeavuuksista, mineralisaatiosta tai luun vaihtumisnopeudesta. Vaihtumisnopeutta arviomaan on kehitetty erilaisia biokemiallisia markkereita, jotka ovat jo osittain vakiintuneet kliiniseen käyttöön.

Tällä hetkellä luun mikrorakenteen ja mineralisaation arviontiin luubiopsia on ainut käytettävissä oleva luumenetelmä. Luubiopsiaa käytetään kuitenkin ani harvoin osteoporoosin diagnostiikassa sen invasiivisuuden ja työläyden vuoksi. [54]

7.3. FRAX-laskuri

Murtuman todennäköisyyden ennustaminen luun tiheyden perusteella on vaikeaa, koska murtumia tapahtuu kaikilla eri luun tiheyksillä [55]. Noin puolissa tapauksista murtuma ilmaantuu osteopeenisillä tai normaaleilla luuntiheysarvoilla [56]. Murtumariskiä voidaan arvioida esimerkiksi WHO:n kehittämällä FRAX-murtumariskilaskurilla, joka laskee algoritmin avulla kliinisiin riskitekijöihin perustuvan absoluuttisen riskin eli kymmenvuotistodennäköisyyden osteoporoottisille murtumille sekä lonkkamurtumille. Suomalaisiin sovelletaan FRAX-laskurin Ison Britannian versiota, koska suomalaista FRAX-laskuria ei tällä hetkellä ole. FRAX-laskuri huomioi potilaan iän, sukupuolen, painoindeksin, aikaisemmat murtumat, tupakoinnin, alkoholin käytön, glukokortikoidihoidon sekä sekundaarisia sairauksia. Suuri FRAX-lukema korreloi matalaan luuntiheyteen, koska matala luuntiheys on itsenäinen riskitekijä murtumille.

Laskuria voidaan käyttää apuna löytämään potilaat, joille luuntiheysmittaus olisi aiheellinen. Laskuria voidaan käyttää myös lääkehoidon aloittamisen harkinnassa tilanteissa, joissa luuntiheysmittaus ei ole mahdollinen. Lääkehoito on perusteltua, jos potilaalla on osteoporoosiin viittaava murtumahistoria tai kliinisten riskitekijöihin perustuva murtuman riski on suuri. [4,57] Keskisuuren murtumariskin potilailla murtumariski tulee arvioida myöhemmin uudestaan tai mitata luuntiheys DXA:lla [57]. Osteoporoosilääkkeistä ainakin denosumabin, klodronaatin ja basedoksifeenin teho murtumariskin pienentämisessä näyttää olevan parempi suuren riskin (suuri FRAX-lukema) potilailla [58,59]. Ainoastaan alendronaatin aikaansaamaan murtuman todennäköisyyden pienenemiseen lähtötilanteen FRAX-lukemalla ei näytä olevan vaikutusta [60].

FRAX-laskurin heikkouksia ovat esimerkiksi annosvasteiden ja diabeteksen aiheuttaman riskin arviointi. FRAX-laskuri aliarvioi erityisesti tyypin 2 diabeteksen riskin, mutta myös tyypin 1 diabeteksen riskin murtumien ilmaantuvuudessa. [61] FRAX-laskuri ei ota huomioon esimerkiksi aiempien murtumien lukumäärää, glukokortikoidien annosta tai alkoholin ja tupakan käytön määrää.

7.4. Sekundaarisen osteoporoosin diagnostiikka

Sekundaaristen syiden selvittäminen osteoporoosin taustalta on tärkeää, koska ne saattavat olla helpostikin hoidettavissa. Sekundaarisen osteoporoosin syytä selvitetään potilaan anamneesin kartoittamisella, käymällä läpi potilaan lääkelista, tekemällä kattava kliininen tutkimus, ottamalla

laboratoriokokeita sekä tarvittaessa radiologisia kuvauksia. Taulukossa 1 on esitetty peruslaboratoriotutkimuksia, jotka tulisi ottaa kaikilta osteoporoosipotilailta sekä tarkentavia tutkimuksia, jotka voidaan ottaa laboratoriokokeiden, anamneesin tai kliinisen kuvan perusteella. Tutkimukset on kerätty eri maiden osteoporoosisuosituksia mukaillen [4,62,63]. Laboratoriokokeiden lisäksi lanne- ja rintarangan röntgentutkimus on aiheellinen, mikäli epäillään nikamamurtumia esimerkiksi pituuden menettämisen perusteella. [4,33]

Taulukko 1. Sekundaaristen syiden selvittämiseksi otettavia verikokeita

Perustutkimukset	Laboratoriokoe	Tarkentavat tutkimukset	Laboratoriokoe
Perusverenkuva	B-PVK	Valkosolujen erittelylaskenta	B-Diffi
Lasko	B-La	Testosteroni	S-Testo, S-TestoVI
Ionisoitu kalsium ja vuorokausivirtsan kalsium	P-Ca-ion, dU-Ca	Parathormoni	fP-PTH
Fosfaatti	P-Pi	Deksametasonikoe	dU-Kors-V, S-Korsol
kreatiniini ja laskennallinen kreatiniinipuhdistuma	P-Krea, eGFR	Tyreotropiini ja vapaa tyroksiini	P-TSH, P-T4-V
D-vitamiini (kalsidioli)	P-25-D	Transglutaminaasivasta-aineet ja IgA-vasta-aineet	S-tTGAbA, P-IgA
Alkalinen fosfataasi	P-AFOS	Proteiinien elektroforeesi ja vapaat kevyet ketjut	S-Prot-Fr, S-IgLc-V
Alaniiniaminotransferaasi	P-ALAT	Parathormoni	fP-PTH

Lähde: 4,62,63

Perusverenkuva on osteoporoosipotilaaltakin hyvä määrittää, sillä se voi antaa viitettä pahanlaatuisesta veritaudista tai anemiasta. Lasko voi liittyä krooniseen tulehdussairauteen tai maligniteettiin. Kalsiumin ja D-vitamiinin pitoisuuksien määrittäminen on oleellista osteoporoosin diagnostiikan ja hoidon kannalta. D-vitamiinin puutetta, D-vitamiinivarastoja ja D-vitamiinin saantia kuvaa parhaiten kalsidiolin eli D-25:n pitoisuus. Jo lievä D-vitamiinin tai kalsiumin puutos voi johtaa osteoporoosiin ja PTH:n kompensatoriseen nousuun eli sekundaariseen hyperparatyreoosiin. Vaikea D-vitamiinin puutos voi aikuisilla aiheuttaa osteomalasian ja lapsilla riisitaudin. Kreatiniini, eGFR ja maksakokeet kuten ALAT ja AFOS voivat antaa viitettä maksa- tai munuaissairaudesta syynä osteoporoosin taustalla.

PTH-mitataan primaarisen hyperparatyreoosin selvittämiseksi. Seerumin ja virtsan proteiinien elektroforeesilla selvitetään myeloomaa. Miehiltä voidaan mitata testosteronin aamunäyte plasmasta, mikäli anamneesin perusteella herää epäily hypogonadismista. Hyperkortisolismia selvittää deksametasonikokeen avulla. Hyper- ja hypotyreoosi diagnosoidaan TSH:n ja T4v:n määrittämisellä. Iäkkäiltä miehiltä on perusteltua mitata PSA-arvot, jotka voivat olla koholla eturauhasen liikakasvussa tai eturauhassyövässä. Kudostransglutaminaasivasta-aineet voidaan mitata, jos halutaan poissulkea keliakian aiheuttama malabsorptio osteoporoosin taustalta.

8. Osteoporoosin hoito

Osteoporoosin hoidon päätavoite on murtumien ehkäisy. Hoito voidaan jakaa lääkkeettömään ja lääkkeelliseen hoitoon. Lääkkeetön hoito on ensisijainen hoitomuoto osteoporoosissa.

Lääkkeettömällä hoidolla tarkoitetaan riskitekijöiden minimoimista ja riittävästä kalsium- ja D-vitamiinipitoisuuksista huolehtimista. Lääkkeelliseen hoitoon kuuluvat varsinaiset luulääkkeet sekä hormonihoitot. Lääkkeellistä hoitoa suositellaan potilaille, joiden murtumariski on korkea.

8.1. Milloin osteoporoosin hoito lääkkein?

Osteoporoosin lääkehoidon aiheellisuus määräytyy yksilön murtumariskin perusteella.

Osteoporoosin lääkehoidon aloitus voi perustua osteoporoottiseen luuntiheyteen, korkeaan murtumariskiin tai murtumariskin ja luuntiheysmittauksen yhteistulokseen. Luuntiheys on hyvä

mitata ennen osteoporoosilääkehoidon aloittamista, vaikka lääkehoidon indikaatiot täyttyisivät ilman sitä. Luuntiheyden kehittymisen avulla voidaan jatkossa arvioida lääkehoidon vastetta, kunhan tiedetään luuntiheyden lähtötaso. Lääkehoidon indikaatiot ovat pitkälti samankaltaiset eri kansainvälisten osteoporoosisuosituksen välillä [4, 5, 62, 63, 64]. Taulukossa 2 on esitetty suomalaisen osteoporoosin Käypä hoito -suosituksen esittämät osteoporoosilääkehoidon aloittamisindikaatiot.

Taulukko 2. Luulääkehoidon indikaatiot

Indikaatio	Huomiot
1. Sairastettu pienienerginen nikama- tai lonkkamurtuma	Nikamamurtuman tulee olla vaikea tai vähintään kohtalainen: Genant-luokituksen luokat 2–3. Luuntiheysmittausta suositellaan, mutta ei vaadita.
2. Muu pienienerginen murtuma kuten ranne- tai olkavarsimurtuma	Osteoporoosi varmistetaan luuntiheysmittauksella.
3. Luuntiheysmittauksessa todettu osteoporoosi: T-luku $\leq -2,5$ SD	
4. Luuntiheysmittauksessa osteopenia: $-2,5$ SD $<$ T-luku < -1 SD ja korkeat murtuman riskitekijät	Murtuman riskitekijöiden arvio FRAX-riskilaskurilla.
5. Suuri murtumariski	Murtuman riskitekijöiden arvio FRAX-riskilaskurilla ja NOGG-ohjeiston mukainen suositus lääkehoidon aloittamista.
6. Pitkäaikainen glukokortikoidihoito: yli 2,5 mg prednisolonia vuorokaudessa vähintään kolmen kuukauden ajan	Murtumariskin arvio esim. FRAX-riskilaskurilla. Lääkehoidon raja-arvona voidaan käyttää 10 vuoden 20 % murtumariskiä FRAX:lla laskettuna.

Lähteet: [4,65]

8.2. Lääkkeetön hoito

Lääkkeettömään hoitoon kuuluu riskitekijöiden minimoiminen sekä riittävän ravitsemuksen turvaaminen. Osteoporoosipotilaan ravitsemuksessa on oleellista riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti. Kalsiumin ja D-vitamiinin pitoisuudet tulisivat olla tarpeeksi suuret estämään lisäkilpirauhasen erittämän PTH:n aiheuttama luun hajoamisen kiihtyminen. Riittävästä kalsium- ja D-vitamiinitasoista huolehditaan oikeanlaisen ravitsemuksen lisäksi lisäravinteilla. Riskitekijöiden minimoimisella tarkoitetaan murtumariskiä lisäävien tekijöiden vähentämistä kuten tupakoinnista luopumista, alkoholin käytön vähentämistä, luustolle haitallisten lääkkeiden vähentämistä, riittävän kuormittavaa sekä tasapainoa edistävää liikuntaa sekä kaatumisten ehkäisyä.

Kalsiumia tarvitaan luukudoksen rakentamiseen, jonka vuoksi riittävä kalsiumin saanti on keskeistä osteoporoosin ja sen seurauksien ehkäisemisessä ja hoidossa. Pohjoismainen ravitsemussuositus suosittelee aikuisille 800 mg kalsiumia päivässä; maksimissaan saannin tulisi olla 2500 mg, jotta vältytään haittavaikutuksilta [66]. Osteoporoosipotilaille suositellaan kalsiumin vuorokautiseksi kokonaissaanniksi 1000–1500 mg [4]. Ensisijainen kalsiumin lähde tulisi olla ravinnon maitotuotteet [66]. Ruoasta saatavan kalsiumin määrän arvioimisen tukena voi käyttää esimerkiksi tähän kehitettyjä laskureita. Mikäli ravinnosta saatu kalsium arvioidaan riittämättömäksi, vaje tulisi korvata kalsiumlisillä.

D-vitamiinivaje (S-D-25 25–50 nmol/l) johtaa lisäkilpirauhasen erittämän PTH- pitoisuuden nousuun ja sitä kautta lisääntyneeseen luun resorptioon. D-vitamiinin puutoksessa (S-D-25 < 25 nmol/l) luun mineralisaatio häiriintyy, mikä johtaa heikentyneeseen luun lujuuteen. Vaikeassa D-vitamiinin puutoksessa luun mineraalustumisen häiriö johtaa aikuisilla osteomalasiaan ja lapsilla riisitautiin. [67]

D-vitamiinia tuotetaan endogeenisesti ihossa UVB-säteilyn indusoimana. Pohjoisilla leveyspiireillä auringon säteilylle altistuvan ihon pinta-ala sekä UV-säteilyn intensiteetti on riittämätön erityisesti talvikuukausina. Aksnesin ja kumppaneiden tutkimuksessa todettiin, että talvikuukausien aikana kasvojen alueelle osuneen UVB-säteilyn ja D-vitamiinitasojen välillä ei ollut positiivista korrelaatiota, vaan ruokavalio oli pääasiallinen D-vitamiinin lähde. Tosin, alhaisimmilla 25(OH)D tasoilla (<30 nmol/l) nähtiin maaliskuun alusta lähtien auringonvalon vaikutuksesta kohoava D-vitamiinitaso. [68]

UVB-säteilyn lisäksi D-vitamiinia saadaan ravinnosta. Parhaita D-vitamiinin lähteitä ovat kalat, kalatuotteet ja vitamiinoidut ravintorasvat. Alkuvuodesta 2003 ravitsemusneuvottelukunnan esityksestä on Suomessa alettu lisätä D3-vitamiinia kaikkiin nestemäisiin maitovalmisteisiin

aikaisempaa enemmän (0,5 µg/100 ml) ja myös levitettäviin ravintorasvoihin (10 µg/100 g). [69] Sosiaali- ja terveysministeriön vuoden 2006 selvityksessä [69] mitattiin riittämätön seerumin D-vitamiinitaso (alle 50 nmol/l) kolmasosalla D-vitamiinilisää käyttämättömistä henkilöistä. Koko otoksesta (n=630) 21,3 %:lla D-vitamiinitaso oli riittämätön [69]. Pohjoismaisen ravitsemussuositus suosittelee 3–74-vuotialle 10 µg ja yli 75-vuotiaille 20 µg D-vitamiinia vuorokaudessa [66].

Yleinen suositeltava seerumin D-vitamiinipitoisuus on vähintään 50 nmol/l ja maksimissaan 100 nmol/l [66]. Osteoporoosipotilailla ja suuressa murtumariskissä olevilla potilailla suositellaan hieman korkeampaa D-vitamiinipitoisuutta, vähintään 75 nmol/l ja maksimissaan 120 nmol/l. [4]

Kalsiumin ja D-vitamiinin kombinaatiolla on osoitettu luuntiheyttä ja murtumia vähentäviä vaikutuksia. [70] D-vitamiinilla on mahdollisesti myös positiivinen vaikutus kaatumisten ehkäisyssä [71]. Osteoporoosipotilailta tulee varmistaa riittävät kalsiumin ja D-vitamiinin pitoisuudet ja tarvittaessa aloittaa vastaavat ravintolisät.

8.3. Lääkkeellinen hoito

Osteoporoosin lääkehoidot voidaan jakaa varsinaisten luulääkkeiden käyttöön ja hormonaalisiin hoitoihin. Varsinaisia luulääkkeitä ovat bisfosfonaatit, teriparatidi, denosumabi ja romosotsumabi. Hormonaalisiin hoitoihin kuuluvat estrogeenit, TSEC (tissue specific estrogen complex), valikoivat estrogeenireseptorin muuntelijat (engl. selective estrogen reseptor modulators, SERM), tiboloni ja testosteroni. [4] Osteoporoosilääkkeet voidaan jakaa myös vaikutusmekanisminsa mukaan antiresorptiivisiin eli luun hajoamista vähentäviin lääkkeisiin, joita ovat bisfosfonaatit, denosumabi ja estrogeenit, sekä luun muodostumista lisääviin eli anabolisiin luulääkkeisiin, joita ovat teriparatidi ja romosotsumabi (taulukko 3). Anaboliset luulääkkeet johtavat nopeampaan luuntiheyden lisääntymiseen.

8.3.1. Bisfosfonaatit

Bisfosfonaatit ovat ensilinjan lääkkeitä osteoporoosin hoidossa. Bisfosfonaatit, joista alendronaatti, risedronaatti, ibandronaatti ja tsoledronihappo ovat Suomessa kliinisessä käytössä, ovat pyrofosfaattianalogeja. Näistä tsoledronihappo annostellaan infuusiona laskimoon kerran vuodessa, kun taas muut otetaan suun kautta tabletteina joko kerran viikossa tai kerran kuukaudessa. Bisfosfonaattien vaikutusmekanismi perustuu osteoklastien toiminnan estämiseen mevalonaattien pääentsyymiä inhiboimalla. Siten ne estävät osteoklastien kypsymistä. Tämän lisäksi bisfosfonaateilla on osteoklastien apoptoosia aiheuttava vaikutus. Bisfosfonaatit vaikuttavat siis

luun hajoamista hidastamalla. Koska pyrofosfaatti on hydroksiapatiitin tärkeä komponentti, auttavat bisfosfonaatit myös luun mineralisaatiossa. [4,72,73]

Suun kautta otettavien bisfosfonaattien imeytyminen maha-suolikanavasta on huonoa ja ne ärsyttävät ruokatorven limakalvoa. Yleisiin sivuvaikutuksiin kuuluvat maha-suolikanavan haitat. [4,72,73] Harvinaisia mutta vakavia haittavaikutuksia ovat leuan osteonekroosi ja atyyppinen reisiluun rasitusmurtuma. Bisfosfonaatit poistuvat munuaisten kautta muuttumattomina, minkä vuoksi munuaisten vajaatoiminnassa näitä ei suositella [74].

8.3.2. Denosumabi

Denosumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG2-vasta-aine, joka annostellaan ihonalaispistoksin kuuden kuukauden välein. [4] Sen vaikutus perustuu osteoklastien kehittymiselle ja toiminnalle olennaisen RANK-ligandin inhibitioon. Osteoklasteja inhiboimalla luun hajotus vähenee osteoklastien määrän vähetessä, jolloin luuntiheys kasvaa ja murtumariski pienenee. [72,75] Denosumabihoitoa lopettaessa suositellaan käytettävän ainakin yhden vuoden ajan muuta antiresorptiivista lääkitystä [4], sillä denosumabi ei kerry luustoon, vaan vaikuttaa vain niin kauan kuin sitä on verenkierrossa. Ilman toisen antiresorptiivisen lääkityksen aloittamista luuntiheys palautuu nopeasti hoitoa edeltävälle tasolle tai jopa alle sen [76].

Denosumabin haittavaikutuksiin kuuluvat virtsatieinfektiot sekä harvinaisempina selluliitit. Denosumabia käyttävillä on raportoitu bisfosfonaattien tapaan leukaluun osteonekroosia sekä atyyppisiä reisiluun kaulan murtumia [74].

Denosumabin etuja bisfosfonaatteihin verrattuna ovat annostelu puolen vuoden välein ja GI-haittojen puuttuminen. Denosumabi on kuitenkin bisfosfonaattihoidoja kalliimpi.

Antiresorptiivisiin lääkkeisiin liitettyjen leukaluun osteonekroositapausten vuoksi ennen bisfosfonaatti- tai denosumabihoitoa tulisi potilaiden kohdalla huolehtia asianmukaisesta hampaiden tarkastuksesta ja hampaiden kunnosta, sillä huono suuhygienia ja hammastoimenpiteet altistavat tälle komplikaatiolle. [74]

8.3.3. Teriparatidi

Teriparatidi on lisäkilpirauhashormoni PTH:n analogi, joka sisältää bioaktiivisen fragmentin (aminohapot 1–34) ihmisen PTH:sta ja se on Suomessa tällä hetkellä käytössä olevista luulääkkeistä ainoa puhtaasti luun muodostumista lisäävä valmiste. PTH:n fysiologisiin vaikutuksiin kuuluu mm.

kalsiumin lisääntynyt imeytyminen suolistosta sekä lisääntynyt reabsortio munuaisten tubuluksista sekä fosfaatin lisääntynyt erityys. Aiemmin mainitusti seerumin kroonisesti suurentuneen PTH-pitoisuuden vaikutus on katabolinen ja osteoklasteja stimuloiva. Kuitenkin jaksottainen PTH:n annostelu stimuloi enemmän osteoblastien kuin osteoklastien toimintaa ja lisää siten luun muodostumista [77]. On osoitettu, että teriparatidin luuta muodostava vaikutus vähenee pitkäaikaiskäytössä, koska se stimuloi myös luun hajoamista [78].

Teriparatidi on erikoissairaanhoidossa aloitettava toisen linjan luulääke osteoporoosin hoidossa ja se on tarkoitettu suuren murtumariskin omaaville potilaille. Toinen sen indikaatioista on glukokortikoidihoitoon liittyvä osteoporoosi. Teriparatidia annostellaan 20 µg ihon alle päivittäin maksimissaan 24 kuukauden ajan. Teriparatidihoidon lopettamisen jälkeen suositellaan vakautushoitoa jollain antiresorptiivisella valmisteella hoidon tuloksen varmistamiseksi. [73]

Teriparatidin sivuvaikutuksiin kuuluvat muun muassa ajoittainen hyperkalsemia sekä rottakokeissa osoitettu riski osteosarkoomalle. Mahdollisen osteosarkooman kehittymisen riskin vuosi teriparatidin käyttöä on vältettävä potilailla, joilla on syöpä- tai sädehoitotaustaa, pagetin tautia sairastavilla sekä potilailla, joilla on mitattu korkea AFOS-pitoisuus [72]. Teriparatidin huonoja puolia ovat päivittäinen ihonalainen annostelu ja vaikutuksen väheneminen pitkäaikaisessa käytössä [78].

8.3.4. Romosotsumabi

Romosotsumabi on monoklonaalinen sklerostiinin vasta-aine. Se on luulääkkeiden uusi tulokas. Se on saanut myyntiluvan EU:ssa 12/2019, mutta toistaiseksi sitä ei ole vielä kaupan Suomessa. Romosotsumabin käyttö on rajoitettu yhteen vuoteen, jonka jälkeen suositellaan vielä jatkettavan toisella antiresorptiivisella valmisteella.

Romosotsumabin vaikutus perustuu luusolujen eli osteosyyttien ilmentämän sklerostiini-proteiinin sitomiseen ja sen toiminnan estoon. Sklerostiini-proteiinilla on tärkeä rooli luun elämänsykliä. Sklerostiinin synteesi käynnistyy, kun osteoblastit ovat täyttäneet osteoklastien hajottaman luun uudella luulla ja ovat erilaistuneet osteosyyteiksi. Sklerostiini sitoutuu tiettyihin reseptoreihin (LRP5 ja LRP6) osteoblastien pinnalla ja pysäyttää luunmuodostuksen Wnt/beta-kateniinisignaalin estämisen kautta. Sklerostiinilla on myös autokriininen vaikutus osteosyyttien RANK-ligandin ekspressioon. Sklerostiinin inhibitiota tapahtuu luonnostaan luusolujen altistuessa mekaanisille ärsykkeille. Tämä sklerostiinin inhibitiio mahdollistaa luun rakentumisen kovan rasituksen alaisille luualueille. Normaalisissa tilanteissa sklerostiinilla on siis luun muodostumista

estävä vaikutus. Niinpä sklerostiinin vasta-aineella, romosotsumabilla, on sekä luun muodostumista lisäävä vaikutus. Romosotsumabi vaikuttaa myös osteoklastien säätelytekijöiden ilmentymiseen ja siten **se** vähentää luun hajoamista. [79, 80]

Romosotsumabilla on kiistatta osoitettu vaikutus luuntiheyden lisääntymiseen sekä lonkassa että rangassa. Toisen vaiheen (phase 2) lääketutkimuksessa [81] romosotsumabilla saavutettiin vuoden aikana (210 mg kuukausittain) kolminkertaiset luuntiheyden nousut alendronaattiin verrattuna lannerangassa sekä kaksinkertaiset verrattuna alendronaattiin ja teriparatidiin reisiluun tiheydessä.

Romosotsumabin tehoa murtumien ilmaantumiseen on tutkittu kahdessa vertailututkimuksessa postmenopausaalisilla osteoporoosia sairastavilla naisilla. Ensimmäisessä tutkimuksessa romosotsumabia verrattiin lumelääkkeeseen ja toisessa alendronaattiin. Ensimmäisessä tutkimuksessa [82] (n=7180) todettiin 12 kuukauden kohdalla uusia radiologisesti todettuja nikamamurtumia lumeryhmässä 1,8 % ja romosotsumabiryhmässä 0,5 %. Tämä positiivinen vaikutus jatkui, kun hoitoa jatkettiin 12 kk:n ajan denosumabilla. Toisessa tutkimuksessa [83] (n=4095) vertailtiin 12 kk:n romosotsumabihoitoa jatkuvaan alendronaattihoitoon. Molemmissa ryhmissä hoitoa jatkettiin alendronaatilla vielä 12 kk. 24 kuukauden kohdalla uusia nikamamurtumia todettiin alendronaattiryhmässä 8,0 % ja romosotsumabiryhmässä 4,1 %. Yleisimpinä haittavaikutuksina todettiin nasofaryngiittiä ja nivelkipuja sekä bisfosfonaattien ja denosumabin tavoin harvinaisena leukaluun osteonekroosia sekä atyyppisiä reisiluun kaulan murtumia. Lääkkeellä on todettu myös lisääntynyt riski sydän- ja verisuonihaittoihin, minkä vuoksi sitä ei suositella potilaille, jotka ovat sairastaneet sydäninfarktin tai aivohalvauksen. [84]

8.3.5. Hormonaaliset hoidot

Osteoporoosin hoidossa käytettäviä hormonaalisia hoitoja ovat esimerkiksi estrogeeni, tiboloni, testosteroni ja valikoivat estrogeenireseptorin muuntelijat. Hormonaalisia hoitoja käytetään osteoporoosin hoidossa, kun muut luulääkkeet ovat sopimattomia tai kun hormonihoidolle on jokin muu käyttöaihe.

Estrogeenin vaikutukset luukudokseen on käsitelty tarkemmin kappaleessa 3. Tiboloni on synteettinen steroidihormoni, jonka hajoamistuotteilla on estrogeenisia vaikutuksia elimistössä. Valikoivat estrogeenireseptorin muuntelijat toimivat agonisteina luussa ja antagonistina esimerkiksi rinnassa ja kohdussa. SERM-lääkkeet saavat luussa aikaan samankaltaiset vaikutukset kuin endogeeninen estrogeeni, mutta antagonismivaikutuksen vuoksi rinnassa ne ehkäisevät rintasyöpää. [72]

Estrogeenillä ja sen kanssa samalla tavalla vaikuttavilla hormonihoidoilla kuten tibolonilla ja SERM-lääkkeillä on luuntiheyttä suurentava vaikutus. Niiden käyttöä suositellaan ensisijaisesti potilaille, joille hormonihoito esimerkiksi vaihdevuosien vuoksi olisi muutenkin indikoitu. Hormonihoidon vaikutus on parempi, kun se aloitetaan lähellä vaihdevuosi-ikää. Yli 60-vuotiailla hormonihoitoon teho murtumien estossa on heikentynyt. Hormonihoidon luuta suojaava vaikutus häviää, kun hoito lopetetaan. [85] Testosteronihoito tulee kohdistaa hypogonadismista aiheuttamasta testosteronivajeesta kärsiville potilaille, sillä testosteronin vaje voi aiheuttaa osteoporoosia sekundaarisesti [86]. Testosteronihoitoa ei ole syytä käyttää miehillä, joilla on normaalit testosteronipitoisuudet [86].

8.3.6. Luulääkkeiden kombinaatiot

Osteoporoosin hoidossa suositellaan tällä hetkellä käytettävän vain yhtä luulääkettä kerrallaan, koska vielä ei ole pystytty osoittamaan murtumien estossa eroavaisuutta eri kombinaatioterapioiden ja monoterapioiden välillä [4,62]. Kombinaatioterapioilla on saatu kuitenkin positiivisia tuloksia luuntiheyteen sekä luun biokemiallisiin merkkiaineisiin. Merkitseviä muutoksia luuntiheydessä ja luumarkkereissa on saatu esimerkiksi alendronaatin ja hormonikorvaushoidon kombinaatiolla [87], denosumabin ja teriparatidin kombinaatiolla [88] sekä alendronaatin ja teriparatidin kombinaatiolla [89].

8.4. Lääkehoidon seuranta ja kesto

Osteoporoosin lääkehoidon seurannassa tasaisin väliajoin tehdyt luuntiheysmittaukset ovat ensisijaisia [4]. Luulääkkeiden tehoa voidaan seurata myös luun biokemiallisilla merkkiaineilla, joita käsitellään seuraavassa luvussa 8.6. Antiresorptiivisten luulääkkeiden kyky lisätä luuntiheyttä vuodessa on 2 %:n luokkaa. Luuntiheysmittausten toistettavuusvirhe on suuruudeltaan samaa luokkaa. Tämän vuoksi toistettavien luuntiheysmittausten aikavälin on oltava tarpeeksi pitkä, jotta voidaan arvioida antiresorptiivisten lääkitysten aikaansaamien muutoksen todenmukaisuutta. Anaboliset luulääkkeet kuten PTH-johdannaiset lisäävät luuntiheyttä antiresorptiivisia nopeammin, jolloin tiheämmät mittaukset voivat olla perusteltuja. [62] Osteoporoosin Käypä Hoito -suosituksen mukaan luuntiheyttä tulisi mitata 2–3 vuoden välein luulääkehoidon aikana [4]. Eurooppalainen osteoporoosisuositus arvioi 5 vuoden välein tehtävää DXA-mittausta sopivana [62]. Amerikkalaisen endokrinologiyhdistyksen mukaan DXA-mittaus tulisi tehdä 1–2 vuoden välein, kunnes luuntiheys on vakiintunut normaalille tasolle [63]. Kontrollimittauksen perusteella päätetään hoidon jatkosta.

Mikäli osteoporoosin lääkehoito on aloitettu röntgentutkimuksella varmistetun nikamamurtuman perusteella, eikä luuntiheyttä hoitoa aloittaessa oltu mitattu, luulääkityksen vastetta voidaan seurata röntgenkuvien ja potilaan kipustatuksen perusteella. [4]

Lääkehoidon jatkumiselle ei voi asettaa yleistä kestoä, sillä se määräytyy potilaan murtumariskin ja luuntiheyden mukaan. On osoitettu, että 3–5 vuotta kestävä lääkehoito osteoporoosin luulääkkeillä on hyödyllistä ja lähes riskitöntä [4,64]. Aina ei kuitenkaan edes 5 vuoden kestäväällä lääkehoidolla päästä stabiiliin tilanteeseen tai sitten luuntiheys heikkenee lääkehoidon lopettamisen jälkeen. Bisfosfonaatteja voidaan tarvittaessa käyttää jopa 10 vuoden ajan, eikä denosumabihoitoon liity käyttörajoitusta. Sen sijaan teriparatidin käyttö on rajattu tällä hetkellä 24 kuukauteen ja romosotsumabin käyttö vastaavasti 12 kuukauteen.

Ensimmäisen luuntiheyskontrollimitauksen yhteydessä arvioidaan luuntiheyden kehittymisen lisäksi potilaan murtumariski uudelleen. Mikäli murtumariski on luuntiheyden ja muiden riskitekijöiden arvion osalta pieni, lääkitys voidaan lopettaa. Jos taas murtumariski on ensimmäisen arvion yhteydessä edelleen suuri joko alhaisen luuntiheyden, riskitekijöiden tai murtumien vuoksi, luulääkettä on jatkettava. Mikäli luuntiheys on laskenut ensimmäisessä kontrollissa, lääkettä tulisi vaihtaa ja arvioida uudelleen sekundaaristen syiden mahdollisuutta.

Bisfosfonaateilla lääkityksen teho jatkuu vielä hoidon lopettamisen jälkeen noin 1–2 vuoden ajan, minkä vuoksi lääkehoito voidaan tauottaa 1–2 vuoden ajaksi ilman murtumariskin kasvua, jos potilaan murtumariski on pieni. Muiden varsinaisten luulääkkeiden lopettamisvaiheessa tarvitaan vähintään vuoden kestävä bisfosfonaattijatkohoito, sillä lopettamisen jälkeen luukudos palautuu nopeasti hoitoa edeltävälle tasolle ilman toisen antiresorptiivisen lääkityksen aloittamista. [64] Bisfosfonaattihoidon aikana atyyppisten reisiluun kaulan murtumien ja leukaluun osteonekroosin riski riippuu todennäköisesti hoidon kestosta [90]. Ruotsalaisen kohorttitutkimuksen mukaan bisfosfonaattihoidon aikana atyyppisten reisiluun atyyppisten rasisuurmurtumien riski pienenee bisfosfonaatin lopettamisen jälkeen n. 70 % vuodessa [90].

Edellä mainittujen tutkimustulosten pohjalta amerikkalainen endokrinologien yhdistys ehdottaa suosituksessaan, että muilla kuin korkean riskin potilailla voitaisiin pitää ”bisfosfonaattilomia” 5 vuoden käytön jälkeen (tsoledronihapolla 3 vuoden käytön jälkeen) ja arvioida tilanne uudestaan 2 vuoden välein. Jos potilaasta tulee suuren murtumariskin omaava tai luuntiheys heikkenee, hoito tulisi aloittaa uudelleen. Suuren riskin potilaille vastaavaa taukoa bisfosfonaateista ei suositella, koska luun murtumien riski ylittää tauotuksesta mahdollisesti saatavat hyödyt. [63]

8.5. Luun biokemialliset merkkiaineet

Luuston biokemialliset merkkiaineet eli luumarkkerit mittaavat luun hajoamisen ja muodostumisen välistä tasapainoa eli luun aineenvaihduntaa. Ne kertovat luusolujen aktiivisuudesta ja lukumäärästä. Luun merkkiaineita vapautuu luuston uusiutumisen eri vaiheissa. Osa luumerkkiaineista kertoo enemmän luun hajoamisesta ja toiset taas enemmän muodostumisesta (taulukko 2). Luun aineenvaihdunnan merkkiaineita on useita, joista vain osa on kliinisessä käytössä. Suomessa käytössä olevia merkkiaineita ovat CTX-I, PINP ja INTP. Merkkiaineita voidaan mitata eri immunokemiallisilla menetelmillä sekä plasmasta että virtsasta. [4]

Enimmäkseen luun hajoamisesta kertovia merkkiaineita ovat esimerkiksi tyypin I kollageenin karboksiterminaalinen telopeptidi eli CTX ja virtsan kollageeni I:n aminoterminaalinen telopeptidi eli INTP. Nämä tyypin I kollageenin telopeptidit vapautuvat luun kollageenista hajoamisvaiheessa. Luun muodostuksesta enimmäkseen kertovia merkkiaineita ovat esimerkiksi seerumin prokollageeni I:n aminoterminaalinen peptidi eli PINP, jota vapautuu luun rakennusvaiheessa prokollageenin muuttuessa kollageeniksi ja osteokalsiini, jota osteoblastit tuottavat. Luun rakentamisessa tarvittavan AFOS-entsyymin eli alkalisen fosfataasin käyttö merkkiaineena voi olla sellaisenaan hankalaa, koska AFOS-entsyymiä esiintyy luun lisäksi myös maksassa ja raskauden aikana istukassa. Tietyissä tapauksissa AFOS voi olla myös peräisin keuhkoista, munuaisista, haimasta tai tuumoreista. Tämän lisäksi luustoperäisen AFOS-entsyymin osuus vaihtelee iän mukaan: lapsilla vallitseva osa on luustoperäinen AFOS, kun taas aikuisilla maksaperäinen AFOS. Tarkempaa tietoa antaisikin pelkästään luustoperäisen AFOS-arvon määrittäminen. [91]

Taulukko 2. Luun biokemiallisten merkkiaineiden vaikutusmekanismit

Luun hajoamista mittaavat merkkiaineet	CTX, INTP
Luun muodostumista mittaavat merkkiaineet	PINP, AFOS, osteokalsiini

Luun aineenvaihdunnan merkkiaineilla voidaan kliinisessä työssä seurata osteoporoosin lääkehoidon tehoa, riittävyttä, hoitomyöntyvyyttä ja saada viitettä sekundaarisista syistä. Merkkiaineet eivät kuitenkaan sovellu osteoporoosin diagnostiikkaan. [4,11] Erittäin korkeat merkkiainepitoisuudet voivat viitata luuston metabolian kiihtymisen sekundaarisiin syihin kuten murtumiin, myeloomaan tai metastaseihin [15]. Merkkiaineita käytettäessä on otettava huomioon yksilölliset päiväaikaiset vaihtelut, joihin vaikuttavat monet tekijät. Murtumien jälkeen kaikki

merkkiainepitoisuudet kohoavat kuukausiksi voimistuneen luun metabolian vuoksi, mikä rajoittaa niiden käyttöä. [4,11]

Antiresorptiiviset osteoporoosilääkkeet kuten bisfosfonaatit ja denosumabi vähentävät luun hajoamista. Hyvin tehoavan hoidon aikana huomataan luun hajoamisesta kertovien merkkiaineiden eli plasman CTX:n (fP-CTX) ja virtsan INTP:n (U-INTP) pitoisuuden pieneneminen. Luun hajoamisesta kertovien merkkiaineiden lisäksi huomataan luun rakentumisesta kertovien merkkiaineiden eli PINP:n, osteokalsiinin sekä luustoperäisen AFOS:n pitoisuuksien pieneneminen kytkentäilmiön (engl. coupling) vuoksi. [92]

Anabolisten eli luuta rakentavien lääkkeiden kuten teriparatidin vaikutus luun biokemiallisiin merkkiaineisiin on päinvastainen verrattuna antiresorptiivisiin lääkkeisiin. Nämä lääkkeet lisäävät ensisijaisesti luun rakentumista, mutta myös luun hajoaminen lisääntyy hieman kytkentäilmiön vuoksi. Anabolisen luulääkehoidon aikana nähdään luiden rakentumisesta kertovien merkkiaineiden PINP:n, osteokalsiinin ja AFOS-entsyymin pitoisuuksien nousu. Hoidon aikana nähdään myös hajoamisen merkkiaineiden eli CTX:n ja INTP:n pitoisuuksien kohoaminen, mikä on kuitenkin suhteellisesti pienempi kuin luun rakentumista mittaavien merkkiaineiden pitoisuuksien nousu. [15]

9. Tulevaisuuden näkymät

9.1. Uudet luulääkkeet

9.1.1. Odanakatibi

Odanakatibi on pienimolekyylinen ja selektiivinen katepsiini K:n inhibiittori. Katepsiini K on osteoklastien luutilaan erittämä proteiineja pilkkova entsyymi eli proteinaasi, joka on merkittävin luun orgaanisen aineksen pääkomponentin, kollageeni I:n pilkkoja. Se varastoituu osteoklastien lysosomeihin kunnes erittyy sieltä luun mineraalin liukenemista varten. Ilman katepsiini K:ta luun hajoaminen ei siis onnistu täydellisesti. Katepsiini K:n seerumipitoisuus on verrannollinen osteoklastien luun hajotuskykyyn. Alhaisilla katepsiini K-tasoilla osteoklastien luun hajotuskyky on siis heikentynyt. [80,93,94]

Katepsiini K:n vaikutuksia luun metaboliassa on tutkittu katepsiini K:n suhteen poistogeenisillä, katepsiini K:ta ylituottavilla hiirillä sekä hiirillä, joilla katepsiini K-geeni inaktivoitiin vasta aikuisilta hiiriltä. Katepsiini K:n suhteen poistogeenisillä hiirillä luun massa suureni osteoklastien

toimimattomuuden vuoksi. Katepsiini K:ta estämällä saadaan osteoklastien toiminnan vajauksen vuoksi aikaan luun muodostumisen merkittävä kasvu. [80,93].

Katepsiini K:n estäjät ovat antiresorptiivisia lääkkeitä kuten bisfosfonaatit ja denosumabi. Ne eivät kuitenkaan vaikuta osteoklastien syntymiseen, erilaistumiseen tai aiheuta osteoklastien apoptoosia kuten bisfosfonaatit ja denosumabi. Osteoklastien määrän väheneminen johtaa myös osteoblastien määrän vähenemiseen niiden välisen signaloinnin (*coupling*) vuoksi. Katepsiini K:n inhibiittorit eivät vähennä luun muodostumista samalla tavalla kuin toiset antiresorptiiviset lääkkeet, koska ne eivät vaikuta osteoklastien lukumääriin vaan niiden luunhajottamiskykyyn. [94]

9.1.2. Abaloparatidi

Abaloparatidi on synteettisesti valmistettu PTH:n kaltaisen peptidin analogi (engl. parathyroid hormone-related protein, PTHrP), joka sitoutuu PTH1-reseptoriin ja toimii sen agonistina. PTHrP:n vaikutusmekanismit ovat monilta osin PTH:n kaltaiset niiden samanlaisen aminohapporakenteen takia. Samalla tavoin kuin PTH:n, PTHrP:n jaksottainen annostelu lisää luun muodostusta. Kroonisesti koholla oleva PTHrP-pitoisuus vaikuttaa katabolisesti luustoon. Tämä vaikutus nähdään esimerkiksi joidenkin pahanlaatuisten kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian taustalla. [78]

Abaloparatidia on vertailtu useissa tutkimuksissa teriparatidiin. 3 kk:n mittainen teriparatidihoito nostaa luun aineenvaihdunnan merkkiaineita enemmän kuin abaloparatidi. Teriparatidihoidossa sekä luun muodostumista mittaavien (esim. PINP) että luun hajoamista mittaavien merkkiaineiden (esim. CTX) pitoisuudet nousivat enemmän kuin abaloparatidin aiheuttamat muutokset niissä. Luuntiheys sekä lannerangasta että reisiluun kaulasta olivat samansuuruisia molemmilla lääkkeillä. [95] Abaloparatidi sekä teriparatidi molemmat indusoivat RANK-ligandin sekä M-CSF:n ilmentymistä, ja ne puolestaan indusoivat osteoklastien muodostumista niiden esiasteista. Kuitenkin abaloparatidin lopettamisen jälkeen RANK-ligandin ja M-CFS:n tasot laskevat nopeasti, kun taas teriparatidin vaikutus on pitkäaikaisempi. Teriparatidin ja abaloparatidin tehoerojen syy voi johtua esimerkiksi PTHrP:n ja PTH:n erilaisesta affiniteetista PTH1-reseptoriin. [78]

Euroopan lääkevalmistekomitea esitti lokakuun 2022 kokouksessaan myyntilupaa abaloparatidivalmistelle. Vuonna 2019 julkaistussa meta-analyysissä abaloparatidia verrattiin plaseboon. Abaloparatidilla oli 87 %:a pienempi riski nikamamurtumiin ja 46 %:a pienempi riski muihin murtumiin. Lonkkamurtumien kohdalla abaloparatidin vaikutus oli tilastollisesti merkityksetön. [80,96]

9.1.3. Muut tulevaisuuden luulääkkeet

DDK1 (Dickkopf-1) -vasta-aineet (BHQ-880) estävät luun muodostusta. DDK1:n toimintamekanismi on lähes vastaava sklerostiinin kanssa. DDK1 toimii sklerostiinin kaltaisesti Wnt-antagonistina. Sitoutuessaan osteoblastien pinnalla oleviin reseptoreihin (LRP5 ja 6) se estää tiettyjen osteoblastigeenien transkriptiota Wnt-signaaloinnin estämisen kautta, mikä saa aikaan osteoblastien toiminnan vähenemiseen ja siten luun tuotannon vähenemiseen. [94]

Kalsilyyttiset aineet kuten MK-5442 ovat yksi mahdollinen tulevaisuuden lisäys anabolisten luulääkkeiden valikoimaan. Niiden toimintamekanismi perustuu lisäkilpirauhasen kalsiumia mittaavien reseptorien (engl. Calcium sensing receptor, CaSR) antagonismiin. Kalsiumia aistivien reseptorien antagonisointi aiheuttaa PTH:n erityksen pulsseittain, mikä saa aikaan luun muodostumisen lisääntymisen kuten PTH:n kohdalla tapahtuu. Kalsilyytit voidaan annostella suun kautta, jolloin vältetään päivittäisiltä subkutaani-injektioilta. [94]

Taulukko 3. Luulääkkeiden vaikutukset luukudokseen

Luun hajottamista vähentävät eli antiresorptiiviset luulääkkeet	Bisfosfonaatit, denosumabi, odanakatibi
Luun rakentumista lisäävät eli anaboliset luulääkkeet	Teriparatidi, romosotsumabi, abaloparatidi, DDK1-vasta-aineet, kalsilyytit

9.2. Diagnostiikan ja seurannan tulevaisuus

Osteoporoosin seurantaan on kehitetty jo lukuisia luun aineenvaihdunnan biokemiallisia mittareita, jotka mittaavat luun hajoamista ja rakentumista. Näistä on Suomessa käytössä muun muassa PINP, CTX-I ja INTP, joita käsiteltiin aiemmin luvussa 8.5. Jo kehitetyillä merkkiaineilla pystytään seuraamaan osteoporoosin lääkehoidon tehoa, riittävyttä, hoitomyöntyvyyttä sekä joissakin tilanteissa saamaan viitettä sekundaarisista syistä kiihtyneen luun aineenvaihdunnan taustalla. Nämä merkkiaineet eivät kuitenkaan ole kovin spesifisiä luukudokselle, mikä vaikuttaa niiden käytön luotettavuuteen. Nykyiset luumerkkiaineet eivät myöskään kerro luukudoksen hauraudelle oleellisesta luukudoksen laadusta. [97]

Uusia luumerkkereita tutkitaan ja kehitetään kliiniseen käyttöön jatkuvasti. Muutamia tutkimuksen kohteena olevia ja mahdollisia uusia merkkiaineita tulevaisuudessa ovat esimerkiksi periostiini, fibroblastikasvutekijä 23, sklerostiini ja mikro-RNA:t. Periostiini on Gla-proteiini, joka toimii merkkiaineena luun periosteumin eli luuta päällystävän sidekudoskalvon aineenvaihdunnan

mittarina [98]. Sklerostiini ja fibroblastikasvutekijä 23 ovat molemmat osteosyyttien tuottamia paikallisesti vaikuttavia aineita, jotka pysäyttävät luun uudismuodostuskierron estämällä osteoblasteja eri mekanismeilla [99]. Sklerostiinin pitoisuudella on havaittu yhteys luuntiheyteen, minkä vuoksi sitä voisi mahdollisesti käyttää tulevaisuudessa murtumatodennäköisyyksien ennustajana [100]. Myös fibroblastikasvutekijällä on löydetty vastaavanlainen yhteys murtumien ilmaantuvuuteen [101]. Mikro-RNA:t ovat lyhyitä n. 22 nukleotidin pituisia yksijuosteisia RNA-molekyylejä, joiden tehtävänä soluissa on estää lähetti-RNA-molekyylien toimintaa. Mikro-RNA-molekyyleillä on tärkeä rooli luun aineenvaihdunnassa, ja ne eroavat mekanismeiltaan merkittävästi aiemmista luun aineenvaihdunnan merkkiaineista. Useat mikro-RNA:t säätelevät luun kehitykselle ja luun uudismuodostukselle tärkeiden geenien ilmentymistä. Ne muun muassa säätelevät sekä osteoblastien että osteoklastien erilaistumista näiden kantasoluista. [102]

Uusien biologisten luun aineenvaihdunnan merkkiaineiden lisäksi on odotettavissa uusia, yhä tarkempia mittausmenetelmiä luukudoksen vahvuuden mittaamiseksi ja murtumien ennustamiseksi. [56]

10. Potilastapaukset

Seuraavaksi esitellään kaksi eri osteoporoosipotilastapausta. Tapausten on tarkoitus toimia esimerkkinä osteoporoosin diagnostiikasta, hoidon aloituksesta ja arvioinnista. Potilastapausten kautta esitetään tyypillinen tutkimuskaava osteoporoosin hoitoa aloittaessa.

Potilastapaus 1.

Sisätautien poliklinikalle saapui lähetteellä noin 55-vuotias nainen. Sairaushistoriassa potilaalla oli seitsemän vuotta aikaisemmin diagnosoitu oikean rinnan duktaalinen rintasyöpä sekä imusolmukemetastasointi, jotka hoidettiin sytostaattien, sädehoidon sekä kirurgisen hoidon yhdistelmällä. Jatkohoito toteutettiin ensin tamoksifeenillä ja sittemmin aromataasinestäjä letrotsolilla. Lisäksi potilas käytti bisoprololia sydämen palpitaatiotuntemusten hoitoon. Potilas tupakoi edelleen ja historiassa hänellä oli 30 askivuotta. Hänellä oli menopausi 7 vuotta sitten.

Osteopenia oli potilaalla todettu terveystieteiden keskuksessa 3 vuotta aiemmin, jolloin DXA-mittauksen T-lukema oli -1,1. Tuolloin potilaalle aloitettiin luulääkkeeksi Käypä hoidon -suositusten mukaisesti alendronaatti 70 mg viikossa. Nyt syöpätautien ohjelmoimana oli tehty kontrolli-DXA-mittaus, jossa luuntiheys oli huonontunut entisestään: T-luku oli -2,1. Luunmurtumia potilaalla ei kuitenkaan

ollut ollut, eikä hänellä ollut tapahtunut merkittävää pituuden lyhentymää. Potilas lähetettiin sisätautien poliklinikalle lääkehoidon tehostamista varten.

Kliinisessä tutkimuksessa potilas oli merkittävästi ylipainoinen (BMI 31), mutta muutoin löydökset jäivät normaaleiksi. Potilaasta oli ohjelmoitu vastaanottoa edeltävästi verikokeita sekundaarisen osteoporoosin poissulkemiseksi. Verikokeissa perusverenkuva, veren lasko, P-AFOS, P-fosfaatti, seerumin ionisoitunut kalsium, plasman D-vitamiini ja seerumin transglutaminaasivasta-aineet todettiin normaaleiksi. Plasmasta mitattu luun hajoamisen merkkiaine CTX oli normaali 0,33 µg/l.

Tutkimusten perusteella sekundaarista osteoporoosia ei epäilty. Osteoporoosin riskitekijöitä potilaalla oli kuitenkin runsaasti: postmenopausaalinen ikä, ylipaino, pitkä tupakkahistoria, aiempi kemosädehoito sekä käytössä oleva aromataasin estäjä. Diagnoosina pysyi T-luvun perusteella osteopenia (ICD 10: M81.8). Koska luuntiheys ei ollut tämän enempää pienentynyt eikä haittavaikutuksia ollut ilmaantunut, päätettiin edelleen jatkaa alendronaattihoidolla. Potilaalle suositeltiin luuntiheysmittauksen kontrollia kahden vuoden kuluttua. Mikäli kahden vuoden päästä luuntiheys olisi edelleen alentunut merkittävästi, suositeltiin luulääkkeen vaihtamista toiseksi.

Potilastapaus 2

Sairaalan päivystykseen lähetettiin terveystieteiden kiirevastaanotolta noin 80-vuotias mies jalkojen kantamattomuuden vuoksi. Sairaushistoriassa potilaalla oli verenpainetauti, eteisvärinä, aikuistyyppin diabetes, dyslipidemia, polviproteesi ja vasta-aortan aneurysma. Potilas oli pudonnut sängystä loukaten vasenta kylkeään. Kiirevastaanotolla todettiin kehon lämpötilaksi 39 astetta, CRP 131, Covid-pikatesti todettiin positiiviseksi ja virtsan liuskatestissä bakteeri-infektioon viittaavat löydökset.

Sairaalan päivystyksessä potilaasta ohjelmoitiin tehtäväksi keuhkojen, lonkan ja lannerangan röntgentutkimukset sekä veriviljelyt. Lannerangan röntgenkuvassa löydöksenä oli L2-nikamakorpuksessa kompressiomurtuma noin 50 %:a nikaman korkeudesta vastaten nikamamurtuman Genant-luokkaa 3. Kuumeilun ja koholla olevan CRP-lukeman vuoksi potilaalle aloitettiin suonien sisäisenä antibioottihoitona kefuroksiimi ja hänet siirrettiin pyelonefriittiajatuksella sisätautien vuodeosastolle. Myöhemmin veriviljelyt vastattiin positiivisiksi.

Osastolla tutkittiin sekundaarisen osteoporoosin poissulkemiseksi verikokein S-Ca-Ion, P-25-D, fP-PTH, P-PSA, P-ALAT ja P-ASAT. Verikokeista ei löytynyt poikkeavaa. Potilas toipui infektiosta aloitetun antibioottihoidon avulla.

Tutkimusten perusteella myöskään sekundaariseen osteoporoosiin viittaavaa ei löytynyt. Osteoporoosin riskitekijöistä potilaalla oli vain korkea ikä ja tyypin 2 diabetes. Aikaisempia murtumia potilaalla ei ollut. Vaikean nikamamurtuman vuoksi potilaalle aloitettiin bisfosfonaattihoito: alendronaatti 70 mg kerran viikossa. Potilas ohjattiin hammaslääkärin vastaanotolle bisfosfonaattihoitoon liittyvän kohonneen leukaluun osteonekroosiriskin vuoksi. Lisäksi potilaalle aloitettiin kalsium-D-vitamiinilisä 500 mg/10 ug kahdesti vuorokaudessa. Luuntiheysmittausta ei osteoporoosidiagnoosin varmistamiseksi tarvittu.

11. Yhteenveto

Osteoporoosi on luustoa haurastuttava sairaus, joka lisää luun murtumien riskiä. Osteoporoosin riskitekijät, erityisesti korkea ikä sen myötä lisääntyvät sairaudet, ovat lisääntyneet ja tulevat jatkossa lisääntymään länsimaissa ja sen vuoksi osteoporoosin varhainen diagnostiikka ja sen hoito ovat entistään tärkeämpiä tulevaisuudessa. Osteoporoosilla on kiistattomasti vaikutusta yksilötasolla elämänlaatuun ja toimintakykyyn sekä väestötasolla kuolleisuuteen. Osteoporoosi aiheuttamat suorat ja epäsuorat kustannukset ovat suuret [103].

Tyypillistä ikääntymiseen ja postmenopausiin liittyvää osteoporoosia nimitetään primaariseksi. Sekundaarista osteoporoosia puolestaan aiheuttavat lukuisat eri sairaudet ja lääkkeineet. Sekundaarisen osteoporoosin syiden tunnistaminen on tärkeää, koska ne ovat usein hoidettavissa.

Osteoporoosin hoidossa on ensisijaista murtuman riskitekijöiden minimoiminen ja riittävästä kalsium- ja D-vitamiinipitoisuuksista huolehtiminen. Jos luuntiheys alenee näistä ehkäisevistä toimista huolimatta tai potilaalla on suuri murtumariski, edetään lääkehoitoon. Osteoporoosin lääkehoito aloitetaan murtuman riskitekijöiden ja luuntiheysmittauksen perusteella. Lääkehoitoon kuuluvat varsinaiset luulääkkeet kuten bisfosfonaatit ja denosumabi sekä hormonaaliset hoidot. Vaikka kliinisessä käytössä on tällä hetkellä useita vaikutusmekanismeiltaan erilaisia luulääkkeitä, yleensä ei kuitenkaan päästä tyydyttävään luuntiheyteen. Lisäksi osteoporoosilääkkeillä on vakavia haittavaikutuksia.

Päätös osteoporoosihoidon aloittamisesta ja kestosta tehdään yksilöllisesti potilaan riskitekijöiden perusteella. Osteoporoosilääkityksen tehoa tulee seurata tasaisin väliajoin tehtävillä

luuntiheysmittauksilla. Seurannassa voi käyttää hyödyksi myös kehitettyjä luun aineenvaihdunnan merkkiaineita.

Tulevaisuudessa on odotettavissa, että käyttöön tulee uusia lääkkeitä, luun aineenvaihdunnan merkkiaineita ja diagnostisia menetelmiä. Uusilla menetelmillä voidaan arvioida tarkemmin murtumariskä ja päästä yhä varhaisempaan diagnoosiin. Tulevaisuudessa voitaisiin päästä parempiin hoitotuloksiin, mikäli onnistutaan kehittämään suoraan osteoporoosin syntymekanismeihin vaikuttavia lääkkeitä. Tämä taas vaatii lisää perustutkimusta osteoporoosin syntymekanismien lopulliseksi selvittämiseksi.

Lähteet

1. Välimäki MJ, Kärkkäinen M, Lamberg-Allardt C, Laitinen K, Alhava E, Heikkinen J, Impivaara O, Mäkelä P, Palmgren J, Seppänen R, et al. Exercise, smoking, and calcium intake during adolescence and early adulthood as determinants of peak bone mass. Cardiovascular Risk in Young Finns Study Group. *BMJ*. 1994 Jul 23;309(6949):230-5. doi: 10.1136/bmj.309.6949.230. PMID: 8069139; PMCID: PMC2540782.
2. Väänänen K. [Bone remodeling]. *Duodecim* 1996; 112:2087-94 «[PMID: 10605214](#)»
3. Parfitt A M: Bone remodeling: relationship to the amount and structure of bone, and the pathogenesis and prevention of fractures. Kirjassa: Osteoporosis; etiology, diagnosis, and management, s. 45–93. Toim. B L Riggs, L J Melton III. Raven Press, New York 1988
4. Osteoporoosi. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Endokrinologiyhdistyksen, Suomen Gynekologiyhdistyksen ja Suomen Geriatri ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2020 (viitattu 2.5.2022). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
5. Compston J, Bowering C, Cooper A ym. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas* 2013;75(4):392–6. «[PMID: 23810490](#)»
6. Lonkkamurtuma. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Ortopediyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2017 (viitattu 2.5.2022). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
7. van den Bergh JP, van Geel TA, Geusens PP. Osteoporosis, frailty and fracture: implications for case finding and therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Jan 17;8(3):163-72. doi: 10.1038/nrrheum.2011.217. PMID: 22249162.
8. Välimäki M. Osteoporoosi. *Duodecim* 2010;126(17):2061–6
9. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001 Feb 14;285(6):785-95. doi: 10.1001/jama.285.6.785. PMID: 11176917.
10. Uusitalo A. DXA-luuntiheysmittauksen tulkinta, *Duodecim* 2020;136(9):1029–37
11. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis (2000: Geneva, Switzerland). (2003). Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42841>
12. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series 843. Geneva: WHO, 1994
13. Holmlund-Suila E. et al Luu endokriinisena elimenä, *Duodecim* 2022;138(1):31–7
14. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 332:305-11.
15. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Nov;5(11):908–923. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30184–5. Epub 2017 Jul 7. PMID: 28689768.
16. Masrour Roudsari J, Mahjoub S. Quantification and comparison of bone-specific alkaline phosphatase with two methods in normal and paget's specimens. *Caspian J Intern Med*. 2012 Summer;3(3):478–83. PMID: 24009918; PMCID: PMC3755844.

17. Andersen TL, Abdelgawad ME, Kristensen HB, Hauge EM, Rolighed L, Bollerslev J, Kjærsgaard-Andersen P, Delaisse JM. Understanding coupling between bone resorption and formation: are reversal cells the missing link? *Am J Pathol*. 2013 Jul;183(1):235-46. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.03.006. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23747107.
18. Stavros C. Manolagas, Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis, *Endocrine Reviews*, Volume 21, Issue 2, 1 April 2000, Pages 115–137, <https://doi.org/10.1210/edrv.21.2.0395>
19. Boyce BF, Xing L. The RANKL/RANK/OPG pathway. *Curr Osteoporos Rep*. 2007 Sep;5(3):98-104. doi: 10.1007/s11914-007-0024-y. PMID: 17925190.
20. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Dec; 1092:385-96. doi: 10.1196/annals.1365.035. PMID: 17308163.
21. A.M Parfitt, The coupling of bone formation to bone resorption: A critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis, *Metabolic Bone Disease and Related Research*, Volume 4, Issue 1, 1982, Pages 1-6, ISSN 0221-8747, [https://doi.org/10.1016/0221-8747\(82\)90002-9](https://doi.org/10.1016/0221-8747(82)90002-9).
22. Mohan, S., Baylink, D.J. Serum insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-4 and IGFBP-5 levels in aging and age-associated diseases. *Endocr* 7, 87–91 (1997). <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1007/BF02778070>
23. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc*. 2002 May;77(5):453-68. doi: 10.4065/77.5.453. PMID: 12004995.
24. Lecka-Czernik B, Gubrij I, Moerman EJ, Kajkenova O, Lipschitz DA, Manolagas SC, Jilka RL. Inhibition of *Osf2/Cbfa1* expression and terminal osteoblast differentiation by PPAR γ 2. *J Cell Biochem*. 1999 Sep 1;74(3):357–71. PMID: 10412038.
25. Njeh CF, Boivin CM, Langton CM. The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: a review. *Osteoporos Int*. 1997;7(1):7–22. doi: 10.1007/BF01623454. PMID: 9102067.
26. Cusano NE. Skeletal Effects of Smoking. *Curr Osteoporos Rep*. 2015 Oct;13(5):302-9. doi: 10.1007/s11914-015-0278-8. PMID: 26205852.
27. Zhang X, Yu Z, Yu M, Qu X. Alcohol consumption and hip fracture risk. *Osteoporos Int*. 2015 Feb;26(2):531–42. doi: 10.1007/s00198-014-2879-y. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25266483.
28. Gilsanz V, Chalfant J, Kalkwarf H, Zemel B, Lappe J, Oberfield S, Shepherd J, Wren T, Winer K. Age at onset of puberty predicts bone mass in young adulthood. *J Pediatr*. 2011 Jan;158(1):100-5, 105.e1-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.06.054. Epub 2010 Aug 24. PMID: 20797727; PMCID: PMC4767165.
29. Ernesto Canalis, Editorial: Inhibitory Actions of Glucocorticoids on Skeletal Growth. Is Local Insulin-Like Growth Factor I to Blame?, *Endocrinology*, Volume 139, Issue 7, 1 July 1998, Pages 3041–3042, <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1210/endo.139.7.6169>
30. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology*. 1999 Oct;140(10):4382–9. doi: 10.1210/endo.140.10.7034. PMID: 10499489.
31. Raisz LG. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *N Engl J Med*. 1988 Mar 31;318(13):818–28. doi: 10.1056/NEJM198803313181305. PMID: 3281002.

32. Delitala AP, Scuteri A, Doria C. Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *J Clin Med*. 2020 Apr 6;9(4):1034. doi: 10.3390/jcm9041034. PMID: 32268542; PMCID: PMC7230461.
33. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015 Sep;173(3): R131-51. doi: 10.1530/EJE-15-0118. Epub 2015 May 13. PMID: 25971649; PMCID: PMC4534332.
34. Bassett JH, Williams GR. The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends Endocrinol Metab*. 2003 Oct;14(8):356–64. doi: 10.1016/s1043-2760(03)00144–9. PMID: 14516933.
35. Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V, Lindsay R. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev*. 1993 Dec;14(6):690-709. doi: 10.1210/edrv-14-6-690. Erratum in: *Endocr Rev* 1994 Apr;15(2):261. PMID: 8119233.
36. Nicodemus KK, Folsom AR; Iowa Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2001 Jul;24(7):1192–7. doi: 10.2337/diacare.24.7.1192. PMID: 11423501.
37. Leidig-Bruckner G, Grobholz S, Bruckner T, Scheidt-Nave C, Nawroth P, Schneider JG. Prevalence and determinants of osteoporosis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*. 2014 Apr 11; 14:33. doi: 10.1186/1472-6823-14-33. PMID: 24721668; PMCID: PMC4021186.
38. Kurra S, Fink DA, Siris ES. Osteoporosis-associated fracture and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014 Mar;43(1):233-43. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.004. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24582100.
39. Di Stefano M, Mengoli C, Bergonzi M, Corazza GR. Bone mass and mineral metabolism alterations in adult celiac disease: pathophysiology and clinical approach. *Nutrients*. 2013 Nov 22;5(11):4786-99. doi: 10.3390/nu5114786. PMID: 24284619; PMCID: PMC3847761.
40. Gaudio A, Xourafa A, Rapisarda R, Zanolini L, Signorelli SS, Castellino P. Hematological Diseases and Osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2020 May 16;21(10):3538. doi: 10.3390/ijms21103538. PMID: 32429497; PMCID: PMC7279036.
41. Boyle IT. Secondary osteoporosis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1993 Oct;7(3):515-34. doi: 10.1016/s0950-3579(05)80076-7. PMID: 8293487.
42. Jamal SA, West SL, Miller PD. Fracture risk assessment in patients with chronic kidney disease. *Osteoporos Int*. 2012 Apr;23(4):1191-8. doi: 10.1007/s00198-011-1781-0. Epub 2011 Sep 8. PMID: 21901475.
43. Nair S. Vitamin d deficiency and liver disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010 Aug;6(8):491-3. PMID: 20978551; PMCID: PMC2950664.
44. Nakchbandi IA. Osteoporosis and fractures in liver disease: relevance, pathogenesis and therapeutic implications. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 28;20(28):9427-38. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9427. PMID: 25071337; PMCID: PMC4110574.
45. Moschen AR, Kaser A, Stadlmann S, Millonig G, Kaser S, Mühllechner P, Habior A, Graziadei I, Vogel W, Tilg H. The RANKL/OPG system and bone mineral density in patients with chronic liver disease. *J Hepatol*. 2005 Dec;43(6):973–83. doi: 10.1016/j.jhep.2005.05.034. Epub 2005 Jul 5. PMID: 16143421.
46. Lipton A, Uzzo R, Amato RJ, Ellis GK, Hakimian B, Roodman GD, Smith MR. The science and practice of bone health in oncology: managing bone loss and metastasis in patients with solid tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Oct;7 Suppl 7(Suppl 7): S1-29; quiz S30. doi: 10.6004/jnccn.2009.0080. PMID: 19878635; PMCID: PMC3047391.

47. Sakka SD. Osteoporosis in children and young adults. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2022 Sep;36(3):101776. doi: 10.1016/j.berh.2022.101776. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36109301.
48. Van der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, Hofman A, Pols HA. The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res*. 2002 Jun;17(6):1051–6. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.6.1051. PMID: 12054160.
49. Uusitalo A. DXA-luuntiheysmittauksen tulkinta, *Duodecim* 2020;136(9):1029–37
50. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC ym. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993; 341:72-5 «[PMID: 8093403](#)»
51. Lewis JR, Schousboe JT, Lim WH, ym. Abdominal aortic calcification identified on lateral spine images from bone densitometers are a marker of generalized atherosclerosis in elderly women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36:166–73.
52. Schousboe J, Vokes T, Binkley N. Vertebral fracture initiative part III: densitometric vertebral fracture assessment (VFA). International Osteoporosis Foundation. https://iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/Vertebral%20Fracture%20Initiative/IOF_VFI-Part_III-Manuscript.pdf.
53. ISCD Official Positions – Pediatric 2019. Connecticut: International Society for Clinical Densitometry 2019. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39142/WHO_TRS_843_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
54. Malluche HH, Mawad H, Monier-Faugere MC. Bone biopsy in patients with osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2007 Dec;5(4):146-52. doi: 10.1007/s11914-007-0009-x. PMID: 18430388.
55. Matikainen N. Osteoporoosi, *Duodecim* 2016;132(11):1051–8
56. Adami G, Fassio A, Gatti D, Viapiana O, Benini C, Danila MI, Saag KG, Rossini M. Osteoporosis in 10 years time: a glimpse into the future of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022 Mar 20; 14:1759720X221083541. doi: 10.1177/1759720X221083541. PMID: 35342458; PMCID: PMC8941690.
57. Kröger H. FRAX-murtumariskilaskuri osteoporoosin diagnostiikassa ja hoidossa, *Duodecim* 2013;129(11):1149–52
58. McCloskey EV, Jorison H, Oden A ym. Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX. *J Bone Miner Res* 2012;27(7):1480–6.
59. Kanis JA, McCloskey E, Johansson H ym. FRAX(®) with and without bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2012; 90:1-13 «[PMID: 22057815](#)»
60. Donaldson MG, Palermo L, Ensrud KE ym. Effect of alendronate for reducing fracture by FRAX score and femoral neck bone mineral density: the Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res* 2012; 27:1804–10 «[PMID: 22492479](#)»
61. Schacter GI, Leslie WD. Diabetes and Osteoporosis: Part II, Clinical Management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 Jun;50(2):287-297. doi: 10.1016/j.ecl.2021.03.006. Epub 2021 Apr 28. PMID: 34023044.
62. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H ym. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24(1):23-57.
63. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB.

- AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE. *Endocr Pract.* 2020 May;26(Suppl 1):1-46. doi: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL. PMID: 32427503.
64. Richard Eastell, Clifford J Rosen, Dennis M Black, Angela M Cheung, M Hassan Murad, Dolores Shoback, Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 104, Issue 5, May 2019, Pages 1595–1622, <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00221>
 65. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgström F, Cooper C, Diez Perez A, Eastell R, Hofbauer LC, Kanis JA, Langdahl BL, Lesnyak O, Lorenc R, McCloskey E, Messina OD, Napoli N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Sambrook PN, Silverman S, Sosa M, Stepan J, Suppan G, Wahl DA, Compston JE; Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012 Sep;23(9):2257–76. doi: 10.1007/s00198-012-1958-1. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22434203.
 66. Nordic Council of Ministers. Nordic Nutrition Recommendations. Norden 2014. <https://www.norden.org/fi/node/7832>
 67. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.* 2013 Apr;29(4):305-13. doi: 10.1185/03007995.2013.766162
 68. Edvardsen K, Brustad M, Engelsen O, Aksnes L. The solar UV radiation level needed for cutaneous production of vitamin D3 in the face. A study conducted among subjects living at a high latitude (68 degrees N). *Photochem Photobiol Sci.* 2007 Jan;6(1):57–62. doi: 10.1039/b613263d. Epub 2006 Nov 10. PMID: 17200737.
 69. Lamberg-Allardt C, Viljakainen H. A Working Group Follow-up study on the vitamin D status in the Finnish population 2002 and 2004. 2006; Reports of the Ministry of Social Affairs and Health 2006:9.
 70. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006 Feb 16;354(7):669-83. doi: 10.1056/NEJMoa055218. Erratum in: *N Engl J Med.* 2006 Mar 9;354(10):1102. PMID: 16481635.
 71. Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017 Oct; 173:317-322. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.03.015. Epub 2017 Mar 18. PMID: 28323044; PMCID: PMC5595629.
 72. Riek AE, Towler DA. The pharmacological management of osteoporosis. *Mo Med.* 2011 Mar-Apr;108(2):118–23. PMID: 21568234; PMCID: PMC3597219.
 73. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society Guideline update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105: dgaa048.
 74. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB,

- Shane E. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007;22(10):1479–1491.
75. Rizzoli, R., Yasothan, U. & Kirkpatrick, P. Denosumab. *Nat Rev Drug Discov* **9**, 591–592 (2010). <https://doi.org/10.1038/nrd3244>
 76. Niskanen L, Suom Lääkäril 2022; 77: e31581 www.laakarilehti.fi/e31581 (Julkaistu 29.4.2022)
 77. Kraenzlin ME, Meier C. Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Jul 12;7(11):647–56. doi: 10.1038/nrendo.2011.108. PMID: 21750510.
 78. Gonnelli S, Caffarelli C. Abaloparatide. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2016 May-Aug;13(2):106–109. doi: 10.11138/ccmbm/2016.13.2.106. Epub 2016 Oct 5. PMID: 27920805; PMCID: PMC5119706.
 79. Ke HZ, Richards WG, Li X, Ominsky MS. Sclerostin and Dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases. *Endocr Rev.* 2012 Oct;33(5):747-83. doi: 10.1210/er.2011-1060. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22723594.
 80. Ferrari, Serge. “Future Directions for New Medical Entities in Osteoporosis.” *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 28.6 (2014): 859–870. Web.
 81. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, Langdahl BL, Reginster JY, Zanchetta JR, Wasserman SM, Katz L, Maddox J, Yang YC, Libanati C, Bone HG. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2014 Jan 30;370(5):412-20. doi: 10.1056/NEJMoa1305224. Epub 2014 Jan 1. PMID: 24382002.
 82. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyauchi A, Zerbini CA, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, Grauer A. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016 Oct 20;375(16):1532-1543. doi: 10.1056/NEJMoa1607948. Epub 2016 Sep 18. PMID: 27641143.
 83. Saag KG, Petersen J, Brandi ML ym. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377:1417–1427
 84. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD ym. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016; 375:1532–1543
 85. Zhu L, Jiang X, Sun Y, Shu W. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause.* 2016 Apr;23(4):461–70. doi: 10.1097/GME.0000000000000519. PMID: 26529613.
 86. Vescini F, Chiodini I, Falchetti A, Palermo A, Salcuni AS, Bonadonna S, De Geronimo V, Cesareo R, Giovanelli L, Brigo M, Bertoldo F, Scillitani A, Gennari L. Management of Osteoporosis in Men: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 20;22(24):13640. doi: 10.3390/ijms222413640. PMID: 34948434; PMCID: PMC8705761.
 87. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, Walsh BW, Harris ST, Reagan JE, Liss CL, Melton ME, Byrnes CA. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Sep;84(9):3076-81. doi: 10.1210/jcem.84.9.5989. PMID: 10487668.
 88. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA, Zhu Y, Foley K, Lee H, Neer RM. Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 May;99(5):1694-700. doi: 10.1210/jc.2013-4440. Epub 2014 Feb 11. PMID: 24517156; PMCID: PMC4010689.

89. Cosman F, Nieves JW, Dempster DW. Treatment Sequence Matters: Anabolic and Antiresorptive Therapy for Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2017 Feb;32(2):198-202. doi: 10.1002/jbmr.3051. Epub 2017 Jan 23. PMID: 27925287.
90. Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, Michaëlsson K. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *Acta Orthop.* 2015 Feb;86(1):100–7. doi: 10.3109/17453674.2015.1004149. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25582459; PMCID: PMC4366670.
91. Blumsohn A, Eastell R. The performance and utility of biochemical markers of bone turnover: do we know enough to use them in clinical practice? *Ann Clin Biochem.* 1997 Sep;34 (Pt 5):449–59. doi: 10.1177/000456329703400501. PMID: 9293302.
92. Kollagen I:n beta-karboksiterminaalinen telopeptide (CTx), HUSLAB, päivitetty 17.11.2022. Hushttps://huslab.fi/ohjekirja/9662.html
93. Troen, Bruce R. “The Role of Cathepsin K in Normal Bone Resorption.” *Drug News Perspect* 17.1 19–28. Web.
94. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet.* 2011 Apr 9;377(9773):1276-87. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62349-5. Epub 2011 Mar 28. PMID: 21450337; PMCID: PMC3555696. *Miner Res.* 2013 Nov;28(11):2266-76. doi: 10.1002/jbmr.1978. Erratum in: *J Bone Miner Res.* 2014 Mar;29(3):770. Kahn, Leila [corrected to Khan, Leila]. PMID: 23661240; PMCID: PMC3789852.
95. Horwitz MJ, Augustine M, Khan L, Martin E, Oakley CC, Carneiro RM, Tedesco MB, Laslavic A, Sereika SM, Bisello A, Garcia-Ocaña A, Gundberg CM, Cauley JA, Stewart AF. A comparison of parathyroid hormone-related protein (1-36) and parathyroid hormone (1-34) on markers of bone turnover and bone density in postmenopausal women: the PrOP study. *J Bone*
96. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N ym. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:1623–30.
97. Garnero P. New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis. *Bone.* 2014 Sep; 66:46–55. doi: 10.1016/j.bone.2014.05.016. Epub 2014 Jun 5. PMID: 24909537.
98. Merle B, Garnero P. The multiple facets of periostin in bone metabolism. *Osteoporos Int.* 2012 Apr;23(4):1199–212. doi: 10.1007/s00198-011–1892–7. Epub 2012 Feb 7. PMID: 22310955.
99. Garnero P. New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis. *Bone.* 2014 Sep; 66:46–55. doi: 10.1016/j.bone.2014.05.016. Epub 2014 Jun 5. PMID: 24909537.
100. Ardawi MS, Rouzi AA, Al-Sibiani SA, Al-Senani NS, Qari MH, Mousa SA. High serum sclerostin predicts the occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the Center of Excellence for Osteoporosis Research Study. *J Bone Miner Res.* 2012 Dec;27(12):2592–602. doi: 10.1002/jbmr.1718. PMID: 22836717.
101. Mirza MA, Karlsson MK, Mellström D, Orwoll E, Ohlsson C, Ljunggren O, Larsson TE. Serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and fracture risk in elderly men. *J Bone Miner Res.* 2011 Apr;26(4):857–64. doi: 10.1002/jbmr.263. PMID: 20928885.
102. van Wijnen AJ, van de Peppel J, van Leeuwen JP, Lian JB, Stein GS, Westendorf JJ, Oursler MJ, Im HJ, Taipaleenmäki H, Hesse E, Riester S, Kakar S. MicroRNA functions in osteogenesis and dysfunctions in osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2013 Jun;11(2):72–82. doi: 10.1007/s11914-013-0143–6. PMID: 23605904; PMCID: PMC3678273.

103. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1761–7. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08657–9. PMID: 12049882.

Kuva 1: Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003 May 15;423(6937):337-42. doi: 10.1038/nature01658. PMID: 12748652.