

OSTEOPOROZA

OSTEOPOROSIS

Milan Petakov^{1, 2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

² Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Prof. dr Milan Petakov

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski klinički centar Srbije, Dr Subotića 13, Beograd

mmpetakov@yahoo.com

Sažetak

Osteoporoza je najčešće metaboličko oboljenje koštanog sistema koje se karakteriše smanjenjem koštane čvrstine i pojavom preloma kosti kao glavnog uzroka smanjenja kvaliteta života i povećanog morbiditeta i mortaliteta. Pogađa pre svega populaciju postmenopauzalnih žena i starijih osoba oba pola, ali i osoba sa različitim drugim primarnim oboljenjima. Savremene dijagnostičke metode, kao što su: osteodenzitometrija, tj. merenje mineralne gustine kostiju, skor trabekularne kosti (*Trabecular Bone Score*, TBS), skor određivanja rizika nastanka fraktura (*Fracture Risk Assessment Tool*, FRAX) i drugi, omogućavaju rano otkrivanje osteoporoze kod visoko rizičnih osoba, kao i pravovremeno započinjanje lečenja. Kompleksna etiologija i patofiziologija osteoporoze zahtevaju da se pre započinjanja lečenja diferenciraju sekundarni uzroci osteoporoze od tzv. primarne osteoporoze, i time omogući izbor najoptimalnijeg oblika lečenja. Svaka forma primarne, ali i sekundarne osteoporoze, zahteva i izbor specifične forme lečenja, te je stoga pristup lečenju individualizovan. Postoje dve forme terapije: antiresorptivno lečenje (upereño na inhibiciju razgradnje i gubljenje prethodno stvorenog koštanog tkiva) i anaboličko lečenje, čiji je cilj stimulisanje produkcije novog koštanog tkiva. Idealno je da lečenje bude preventivno, sa ciljem sprečavanja nastanka fraktura, a ako do fraktura dođe, onda je cilj lečenja, sprečavanje novih preloma, kao i osposobljavanje pacijenta za što kvalitetniji život. Bisfosfonati ostaju prva linija antiresorptivnog lečenja, zajedno sa denosumabom kao monoklonskim antitelom protiv RANK (*Receptor*

Activator of Nuclelar factor Kappa B) liganda, dok je teriparatid kao fragment molekula parathormona (*Parathyroid Hormone*, PTH) dominantni oblik anaboličkog lečenja. Svakako da i vitamin D kao veoma važan hormon, ima bitnu ulogu u lečenju pacijenata sa osteoporozom. Deficit vitamina D je geografski raširen problem i značajno doprinosi nastanku smanjenja koštane mase i povećanju rizika od nastanka preloma. Sa daljim napretkom u razumevanju biologije koštanog tkiva očekuju se novi terapijski agensi u lečenju pacijenata sa osteoporozom.

Gljučne reči: osteoporoza, lečenje osteoporoze, mineralna gustina kosti, frakturni rizik

Uvod

Osteoporoza predstavlja hronično metaboličko oboljenje kostiju koje se karakteriše progresivnim smanjenjem koštane mase, promenama u koštanoj strukturi i kvalitetu, što dovodi do smanjivanja koštane čvrstine i nastanka patoloških preloma kostiju, kao glavnog uzroka smanjenja kvaliteta života i povećanog morbiditeta i mortaliteta^{1, 2}. Zahvaljujući starenju ljudske populacije ovo oboljenje poprima epidemijske razmere i pogađa pre svega populaciju postmenopauzalnih žena i starijih osoba oba pola³.

Svetska zdravstvena organizacija (*World Health Organisation*, WHO) je odredila arbitrarne kriterijume koji definišu osteoporozu na osnovu osteodenzitometrije, tj. merenja mineralne gustine kosti pomoću tzv. T skora koji podrazumeva razliku u koštanoj masi između pacijenta i mlade odrasle žene, izraženu u standardnim devijacijama (*Standard Deviation*, SD), gde znak minus označava da je koštana masa za toliko SD manja od koštane mase kod mlade odrasle žene⁴. Granica za osteoporozu je T skor manji od -2,5 SD. Z skor se koristi kod žena pre menopauze i predstavlja razliku u koštanoj masi između pacijentkinje i osobe istog uzrasta (tabela 1).

Postoje brojni faktori rizika (tabela 2) koji mogu dovesti do pojave osteoporoze. Prisustvo ovih faktora kod pacijenata predstavlja indikaciju za sprovođenje osteodenzitometrije skeleta. Pojedini faktori se mogu poboljšati odgovarajućim terapijskim postupcima, a na druge nije moguće uticati⁴.

Tabela 1. Definicije prema WHO i nalazu koštane mineralne gustine (*Bone Mineral Density, BMD*)

DEFINICIJE WHO PREMA NALAZU DENZITOMETRIJE		
KLASIFIKACIJA	T SKOR	KOŠTANA MINERALNA GUSTINA (BMD)
Normalna BMD	T skor > -1	BMD do 1 SD u odnosu na referentne vrednosti za mlade odrasle osobe
Osteopenija (mala BMD)	T skor -1 do -2,5	Smanjenje BMD između 1 i 2,5 SD u odnosu na mlade odrasle osobe
Osteoporoza	T skor ≤ -2,5	Smanjenje BMD jednako ili veće od 2,5 SD u odnosu na mlade odrasle osobe
Teška - uznapredovala osteoporoza	T skor ≤ -2,5	Smanjenje BMD jednako ili veće od 2,5 SD u odnosu na mlade odrasle osobe uz prisustvo jednog ili više preloma

Tabela 2. Faktori rizika koji dovode do osteoporoze i fraktura

FAKTORI KOJI SE NE MOGU MODIFIKOVATI	FAKTORI KOJI SE MOGU MODIFIKOVATI
Lična anamneza fraktura u odraslom dobu	Deficit estrogena - rana prirodna ili veštačka (obostrana ovarijska menopauza (pre 45 godina života) - duži periodi amenoreje (> 1 godine)
Porodična anamneza fraktura kod rođaka I stepena	Pothranjenost i slaba nutritivna (naročito smanjen unos kalcijuma i vitamina D)
Ženski pol	Alkoholizam
Starije životno doba	Učestali padovi
Bela rasa	Neadekvatna fizička aktivnost
Demencija	Smanjena mišićna masa

Kod svakog pacijenta sa prelomom nakon minimalne traume ili denzitometrijski dokazanom osteoporozom, potrebno je sprovesti kliničko ispitivanje sa ciljem isključivanja mogućih sekundarnih uzroka osteoporoze (tabela 3). Osteoporoza može biti deo kliničke slike različitih osnovnih

Epidemiologija osteoporoze

Učestalost osteoporoze raste sa starenjem s obzirom da dolazi do progresivnog gubitka koštanog tkiva tokom godina života. Kod žena u periodu menopauze (tipično oko

Tabela 3. Uzroci sekundarne generalizovane osteoporoze

KANCER I HEMATOLOŠKI POREMEĆAJI	ENDOKRINOLOŠKI POREMEĆAJI I HIPOGONADIZAM
- Multipli mijelom (kod osoba starijih od 60 godina) - Kancer sa produkcijom PTHrP - Limfomi i leukemija - Mastocitoza - Talasemija	- Kušingov sindrom - Primarni i sekundarni hiperparatireoidizam - Tireotoksikoza - Insuficijencija nadbubrega (Adisonova bolest) - <i>Diabetes mellitus</i> tip 1 i 2 - Akromegalija - Hiperprolaktinemija - <i>Anorexia nervosa</i> - Hipotalamusna amenoreja - Turnerov i Klinefelterov sindrom
GASTROINTESTINALNI I NUTRITIVNI POREMEĆAJI	NASLEDNA OBOLJENJA
- Sindromi malapsorpcije - Gastrektomija - Dugotrajna parenteralna malnutricija - Hronična oboljenja jetre (bilijarna ciroza)	- Glikogenoze - Marfanov sindrom - <i>Osteogenesis imperfecta</i> - Hipofosfatazija - <i>Ehlers-Danlos</i> sindrom - Homocistinurija
REUMATOLOŠKI POREMEĆAJI	OSTALI POREMEĆAJI
- Reumatoidni artritis	- Dugotrajna imobilizacija - Trudnoća i laktacija - Sarkoidoza - Hronična opstruktivna bolest pluća - Multipla skleroza

Tabela 4. Tipovi primarne osteoporoze

PODTIPOVI INVOLUTIVNE OSTEOPOROZE	KLINIČKE OSOBINE PODTIPOVA
Tip 1 (Postmenopauzalna osteoporoza)	- tipično kod postmenopauzalnih žena prvih 5-10 godina po menopauzi - zahvata dominantno trabekularnu (spongioznu) kost - pršljenovi
Tip 2 (Senilna osteoporoza)	- tipično kod osoba oba pola posle 70 godina života - zahvata i kortikalnu i trabekularnu kost

oboljenja, koja u tom slučaju predstavljaju glavni uzrok smanjene koštane mase, i tada govorimo o sekundarnoj osteoporozi⁴. Tek kada se isključe ove bolesti, reč je o primarnoj osteoporozi, koja se naziva još i involutivna osteoporoza i deli se na dva podtipa (tabela 4).

50 godina života), kada prestane ovarijalna funkcija, dolazi do ubrzavanja gubitka kosti jer prestaje protektivno dejstvo hormona jajnika^{1, 2, 5, 6}. Ukoliko je u tom trenutku vrhunac koštane mase kod određene žene bio maksimalan, očekuje se da ta žena dostigne kriterijume za osteoporozu između

70-80 godina (tip 2 senilna osteoporoza). Ukoliko je vrhunac koštane mase bio mali, odmah po menopauzi dolazi do smanjivanja koštane mase i pojave osteoporoze (tip 1 postmenopauzna osteoporoza). U visokorazvijenim zemljama prelomi kostiju češće nastaju kod žena. Svaka druga žena i svaki osmi muškarac stariji od 50 godina doživeće prelom, naročito kičmenih pršljenova. Svaka peta žena će doživjeti novi prelom tokom prve godine, posle prve frakture⁶. Rizik za 50-godišnju ženu da umre zbog preloma kuka je jednak njenom riziku da umre od karcinoma dojke, a veći od rizika da umre od karcinoma endometrija^{4,7}.

Patogeneza osteoporoze i razvoj bolesti

Koštana čvrstina je rezultanta interakcije koštane mineralne gustine (BMD) i kvaliteta kosti (mikroarhitektura, geometrija kosti, stopa pregradnje kosti, nakupljanje mikroskopskih oštećenja, stepen mineralizacije, svojstva kolagena)⁴. Kost je dinamično tkivo koje se neprekidno menja tokom života zahvaljujući postojanju dva procesa: procesa stvaranja (formiranja) kosti koji je pod kontrolom koštanih ćelija osteoblasta (koje vode poreklo od mezenhimalnih ćelija) i procesa razgradnje (resorpcije) kosti koji obavljaju osteoklasti (ćelije poreklom od matične ćelije hemopoeze). Makroskopski se kost može podeliti na spoljni sloj koji se naziva kortikalna ili kompaktna kost, koja čini 80% ukupnog skeleta, i unutrašnji deo, nazvan spongiozna ili trabekularna kost⁴. Ovako konstruisana struktura, sa spoljašnjim kompaktnim omotačem i unutrašnjim trabekularnim gredičastim delom, omogućava optimalnu mehaničku funkciju kosti. Koštane gredice su usmerene u pravcu dejstva spoljnih mehaničkih sila. Pored ove uloge, kost služi i kao rezervoar tj. „banka jona“ kao što su: kalcijum, magnezijum, fosfor, natrijum i drugi joni neophodni u različitim fiziološkim procesima⁴.

Kost se izgrađuje tokom fetalnog života, mladosti i puberteta i ovaj proces je pod kontrolom brojnih gena i pod uticajem različitih hormona i citokina. Kada se kost jednom izgradi, oblik i struktura kosti se kontinuirano menjaju pomoću dva procesa: modeliranja i remodeliranja⁴. Modeliranje se odigrava uglavnom tokom perioda rasta, kada se stvara nova kost na mestima koja nisu povezana sa mestima gde se kost resorbuje (razgrađuje), što dovodi do oblikovanja kosti, ali i promene ove građe, ako se izmene mehanički uslovi i mehaničke sile koje deluju na kost. Modeliranje je glavni proces koji dovodi do povećanja mase, tj. volumena kosti, tokom života. Remodeliranje je glavni proces kod odraslih osoba, u kome su resorpcija i formiranje kosti blisko i neraskidivo povezani, kako u vremenu tako i u prostoru, što dovodi do promena oblika kosti. Ovaj neprekidni koštani metabolizam se najvećim delom odigrava u trabekularnoj kosti (80% koštanog metabolizma), iako ova kost čini samo 20% ukupnog skeleta.

Ključni molekularni medijator koštanog remodeliranja je sistem koji se sastoji od tri komponente: RANK, RANK

ligand (RANKL) i osteoprotegerin (*Osteoprotegerin*, OPG)⁸.⁹. Ovaj sistem je glavni regulator nastanka osteoklasta, a time i razgradnje koštanog tkiva. Poremećaj regulacije ovog sistema postoji ne samo kod osteoporoze, već i kod koštanog gubitka izazvanog glukokortikoidnim hormonima, kod multiplog mijeloma, ali i reumatoidnog artritisa. PTH poseduje receptore samo na osteoblastima, a receptora nema na osteoklastima, iako PTH deluje tako što aktivira osteoklaste i time stimuliše razgradnju, tj. resorpciju kosti. No, to čini posredno preko ovog sistema, jer njegovo vezivanje za membranske receptore na osteoblastima dovodi do ekspresije RANK liganda na membranama osteoblasta, a potom se RANKL vezuje za RANK receptore na ćelijama prekursorima osteoklasta čime se one aktiviraju, umnožavaju i dovode do stvaranja zrelih osteoklasta koji potom započinju razgradnju koštanog tkiva^{8,9}. Osteoprotegerin je lažni receptor i njega takođe proizvode osteoblasti. On se vezuje za višak molekula RANKL sprečavajući time njihovo prekomerno vezivanje za RANK i preteranu aktivaciju osteoklasta. Tako osteoblast, na neki način kontroliše sopstveno učešće u aktivaciji osteoklasta. Praktično, svi hormoni koji utiču na metabolizam kalcijuma i koštani metabolizam, deluju preko ovog molekularnog sistema. U menopauzi, kada koncentracija estradiola kod žene padne ispod kritičnog nivoa, dolazi do povećane aktivacije osteoklasta koje je estradiol tokom generativnog života žene držao u toničkoj inhibiciji, tj. supresiji. Ovaj efekat se najvećim delom odvija preko ovog sistema⁴.

Najviše koštanog tkiva se stvara u pubertetu, naročito tokom perioda ubrzanja rasta. Na prelazu druge u treću deceniju života se procesi formiranja kosti i razgradnje uravnotežuju (koliko se koštanog tkiva razgradi, toliko se novog koštanog tkiva formira), a potom, posle četvarte i pete decenije života, proces razgradnje kosti nadvladava formiranje i počinje lagano smanjivanje koštane mase. Kada će se koštana masa toliko smanjiti da dostigne kritični nivo na kome dolazi do lakog nastanka preloma, zavisi od maksimalne koštane mase (vrhunac ili „pik“ koštane mase). Ukoliko je pacijent u mladosti iz različitih razloga formirao malo koštane mase, kada dođe do dominacije njenog gubljenja, vrlo brzo će doći do pojave osteoporoze. Dakle, najbolja prevencija osteoporoze je da se u periodu rasta formira što više koštanog tkiva.

Kod postmenopauzalnih žena se prosečno gubi 1-2% koštane mase godišnje, a kod muškaraca 0,2-0,5% godišnje. Glavni uzrok gubitka kosti kod žena je deficit estrogena. Patogeneza osteoporoze kod muškaraca nije u potpunosti razjašnjena, iako i deficit androgena može imati ulogu. Muškarci imaju sporiji, ali takođe progresivni gubitak koštanog tkiva koji se ispoljava frakturama u poznijim godinama, najčešće u sedmoj i osmoj deceniji života.

Klinička slika osteoporoze

Osteoporoza je u početku asimptomatska, podmukla bolest i pacijenti bez simptoma ne znaju da je imaju, sem ako se ciljano pacijent sa faktorima rizika ne uputi na

osteodenzitometriju skeleta, kada se pokaže smanjena koštana masa⁴. Nažalost, daleko češće se osteoporoza otkrije tek kada dođe do komplikacija, tj. pojave preloma (fraktura) nakon minimalne traume („patološki prelom“). Daleko češće, kod pacijenata koji imaju bolove u koštano-zglobnom sistemu, razlog za bolove budu artrotične promene koje nekada budu indikacija za merenja koštane mase. Nakon pojave preloma, dominantni simptom je bol, pojava deformiteta i otežano ili onemogućeno kretanje. Kod bolesnika sa prelomima kuka, postoji povećana stopa mortaliteta (20% pacijenata sa frakturom kuka umire tokom prve godine od nastanka preloma), 40% ne može samostalno da hoda, 80% ne može samostalno da obavlja bar jednu svakodnevnu aktivnost¹⁰. I prelomi kičmenih pršljenova uzrokuju brojne posledice kao što su: hronični bol u leđima, progresivna kifoza, smanjenje telesne visine, smanjena sposobnost bavljenja svakodnevnim životnim aktivnostima (uključujući i aktivnosti obavljanja lične higijene), gubitak samopoštovanja i strah od novih preloma, socijalna izolacija, depresija, kao i povećana učestalost odlazaka kod lekara⁴. Prelomi slabinskih pršljenova mogu smanjiti prostor između rebra i karlice, što remeti anatomiju trbuha i raspored organa u njemu, sa pojavom tegoba od strane gastrointestinalnog sistema kao što su: smanjen apetit, rana sitost, bol u trbuhu, nadutost, zatvor i dr. Frakture torakalnih pršljenova mogu dovesti do restriktivnih smetnji ventilacije sa pojavom dispneje⁴.

Dijagnoza osteoporoze

Potrebno je uraditi osnovne laboratorijske analize^{1, 2, 4} koje uključuju: rutinske biohemijske analize sa ukupnim i jonizovanim kalcijumom, fosforom, potom elektroforezu proteina (radi isključivanja prisustva paraproteina, tj. multiplog mijeloma), tiroksin i tireostimulirajući hormon (*Thyroid Stimulating Hormone*, TSH) radi isključivanja tireotoksikoze, vitamin D u krvi, gonadotropine i testosteron kod mlađih muškaraca, kao i specifične markere koštanog formiranja (tj. osteoblastne funkcije) i resorpcije kosti (tj. osteoklastne funkcije) (tabela 5). Ovi markeri mogu da ukažu na brzinu koštanog metabolizma⁶, što može uticati i na izbor lečenja („usporeni“ i „ubrzani“ koštani metabolizam).

Tabela 5. Laboratorijski markeri koštanog metabolizma

MARKERI FORMIRANJA KOSTI (OSTEOBLASTNE FUNKCIJE)	MARKERI RAZGRADNJE KOSTI (OSTEOKLASTNE FUNKCIJE)
- koštani izoenzim alkalne fosfataze - osteokalcin - C terminalni propeptid prokolagena 1 (PICP) - N terminalni propeptid prokolagena 1 (PINP)	- tartarat rezistentna kisela fosfataza - serumski i urinarni C i N telopeptid (CTX i NTx) - ukrštene veze (<i>cross links</i>) - piridinolin i deoksipiridinolin ukrštene veze

Radiografija skeleta ima svoje mesto u dijagnostici kod osteoporoze, naročito kod sumnje na prelome nakon pojave bolova u delovima skeleta (naročito u kičmi)⁴. Radiografski postoje tri tipa fraktura pršljenjskih tela: kompresivna (*crash*) fraktura, kada se gubi cela visina tela pršljena (visina manja za više od 20% u odnosu na okolne pršljenove), klinasta (*wedge*) fraktura, kada se gubi prednja visina tela pršljena i

ostatak pršljena nalikuje klinu, i fraktura izgleda ribljeg repa (*fish-tail*), kada se smanjuje visina pršljena u srednjem delu.

Merenje koštane mase

Postoji nekoliko neinvazivnih tehnika za merenje mineralne gustine kosti tj. koštane mase. One uključuju: DEXA tehniku (*Dual-Energy X-ray Absorptiometry*), SXA (*Single x-ray absorptiometry*), kvantitativni CT (kompjuterizovana tomografija, *Computerized Tomography*) i ultrazvučna tehnika^{4, 6}. Iako se merenja mogu vršiti na različitim delovima skeleta, ipak je uobičajeno da se merenja vrše na kuku i slabinskoj kičmi. Tehnika izbora je DEXA, gde se koriste dva snopa X-zraka sa određivanjem površine mineralizovanog tkiva, i dobijeni mineralni sadržaj se deli sa površinom kosti. Kod osteoartrisa koštani osteofiti i kalcijum deponovan u drugim periartikularnim strukturama oko zglobova, čini nalaze lažno boljim, nego što u stvari jesu. Postoje i softveri pridodati DEXA tehnici, kao što su VFA (tehnika ispitivanja frakture, *Vertebral Fracture Assessment*), kao i TBS koji omogućava ispitivanje mikroarhitekture trabekularne kosti⁴. Kvantitativni skener se uglavnom ne koristi jer je povećana izloženost zračenju, a tehnika je značajno skuplja od DEXA tehnike. Ultrazvučna tehnika je neprecizna, ali je pogodna zbog mobilnosti aparata i povoljnije cene, i koristi se kao procedura za skrining⁴.

Algoritam procene rizika za nastanak preloma i prognoza

Glavna posledica osteoporoze je prelom, kao što je napred navedeno⁴. Napravljeni su kompjuterski algoritmi (FRAX) kojima se mogu izračunati verovatnoće nastanka velikih preloma kod osobe sa višestrukim faktorima rizika koji su uključeni u algoritam⁵. Ti faktori rizika su: starost pacijenta, pol, prethodni prelomi (bilo klinički ili asimptomatski), koštana gustina u predelu vrata butne kosti, mala telesna težina (indeks telesne mase manji od 21 kg/m²), uzimanje glikokortikoida duže od tri meseca (u dozi ekvivalentnoj prednizonu ≥ 5 mg/dan), postojanje reumatoidnog artritisa,

porodična istorija preloma, ranije ili sadašnje pušenje, prekomerni unos alkohola (više od tri žestoka pića dnevno) i sekundarni uzroci osteoporoze. Ovaj algoritam, po unošenju svih ovih podataka, omogućava da se izračuna deseto-godišnji rizik za nastanak velikih preloma (pršljen, kuk, podlaktica ili ramena kost) i proceni potreba za lečenjem. Može se naći na internetu i veoma je jednostavan za primenu i tumačenje¹¹. Nekoliko zemalja je napravilo i svoje varijante.

Kao i kod većine drugih bolesti, kod osteoporoze je mnogo važnija prevencija nastanka. Kada se postavi dijagnoza osteoporoze, količina izgubljene koštane mase se nikada više neće normalizovati. Ali, lečenjem je neophodno smanjiti rizik za nastanak novih preloma^{3,4}.

Lečenje osteoporoze

Najoptimalnije rešenje bi bilo, kada bi svaka zemlja pokrenula nacionalni projekat za sprečavanje nastanka osteoporoze. Potrebno bi bilo eliminisati ili poboljšati sve faktore rizika na koje je moguće uticati, naročito u periodu puberteta, kada se očekuje sticanje najviše koštane mase, tj. postizanje vrhunca mineralne gustine kosti⁴. Potrebno je obezbediti dovoljno vitamina D u tom periodu rasta, kao i unos kalcijuma, kroz programe fortifikacije određenih vrsta hrane. Ove preventivne mere su moguće u ekonomski razvijenim zemljama. U Srbiji, na žalost, još nema preventivnih programa za sprečavanje nastanka osteoporoze.

Ciljevi lečenja su redukcija rizika za nastanak fraktura popravljanjem koštane mase, koštane arhitekture i koštane čvrstine, kao i limitiranje učestalosti padova i povreda¹². Sva-ka forma primarne, ali i sekundarne osteoporoze, zahteva i izbor specifične forme lečenja, te je stoga pristup lečenju individualizovan. Nefarmakološko lečenje podrazumeva adekvatan unos kalcijuma i vitamina D putem hrane, vežbe sa težinskim opterećenjem, prestanak pušenja, ograničavanje unosa alkohola/kafe, kao i primenu različitih tehnika prevencije padova. S obzirom da svakodnevna ishrana ne može da obezbedi adekvatan unos kalcijuma i vitamina D, a i sunčanje u zemljama srednje geografske širine nije dovoljno da bi obezbedilo dovoljnu produkciju vitamina D u koži, potrebno je obezbediti dovoljne količine i kalcijuma i vitamina D unosom suplemenata.

Savetuje se dnevni unos od 2.000-3.000 internacionalnih jedinica (*International Units*, IU) vitamina D u Evropi u formi holecalfiferola (vitamin D₃), što je značajno više u odnosu na ranije preporuke (800 IU). Kada bi se određene vrste hrane obogaćivale vitaminom D, verovatno bi procenat naše populacije sa deficitom vitamina D bio značajno manji. Pretpostavlja se da skoro 90% stanovnika Srbije ima deficit vitamina D, mada ne postoje epidemiološke studije koje bi to procenile i potvrdile. Kalcijum treba unositi u vidu suplemenata u količinama od 1.000-1.500 mg dnevno, jer putem hrane to nije moguće. Ova doza kalcijuma je potpuno bezbedna i ne povećava rizik od bubrežne kalkuloze.

Tabela 7. Antifrakturna efikasnost pojedinih lekova u osteoporozi

LEK	PRŠLIJSKE FRAKTURE	NEVERTEBRALNE FRAKTURE	FRAKTURE KUKA
Raloxifen	✓	Bez dokaza	Bez dokaza
Alendronat	✓	✓	✓
Rizedronat	✓	✓	✓
Ibandronat	✓	Bez dokaza	Bez dokaza
Denosumab	✓	✓	✓
Teriparatid	✓	✓	Bez dokaza

Tabela 6. Forme farmakološkog lečenja osteoporoze

ANTIRESORPTIVNO LEČENJE	ANABOLIČKO LEČENJE
Bisfosfonati	Teriparatid i parathormon
Denosumab	Abaloparatid
Estrogeni - gestageni preparati	Romosozumab
SERM (selektivni modulatori estrogenih receptora)	

Konceptualno, postoje dve forme farmakološke terapije: antiresorptivno lečenje, upereno na inhibiciju razgradnje i gubljenje prethodno stvorenog koštanog tkiva, i anaboličko lečenje čiji je cilj stimulisanje produkcije novog koštanog tkiva (tabela 6). Idealno je da lečenje bude preventivno sa ciljem sprečavanja nastanka fraktura, a ako do fraktura dođe, onda je cilj lečenja sprečavanje novih preloma, kao i osposobljavanje pacijenta za što kvalitetniji život^{12,13}.

Antiresorptivni lekovi ne dovode direktno do povećanja koštane mase, već to čine indirektno inhibicijom razgradnje kostiju, i ne mogu popraviti mikroarhitekturu kosti, kao ni dovesti do normalizacije mineralne gustine kosti^{12,13}. Postoje brojni terapijski vodiči, predloženi od strane različitih međunarodnih i nacionalnih udruženja za osteoporoze¹³⁻¹⁵. U većini vodiča ipak su antiresorptivni agensi lekovi prvog izbora, pre svega zbog svoje efikasnosti, kao i značajno manje cene, kada govorimo o bisfosfonatima.

Bisfosfonati su sintetski analozi kalcijum-pirofosfata koji se absorbuju na površini koštanih gredica i potom godinama mogu čekati aktivaciju osteona u kome su smešteni, kada dolazi do njihove fagocitoze od strane osteoklasta. U citoplazmi osteoklasta blokiraju enzimsku mašineriju i uzrokuju njihovu apoptozu, tj. dovode do programirane smrti, čime se smanjuje resorpcija kosti, tj. broj osteoklasta i resorptivnih lakuna. Zbog neraskidive veze i komunikacije osteoklasta i osteoblasta, to značajno smanjuje aktivnost osteoblasta koji ipak nastavljaju da u određenoj meri produkuju koštano tkivo. Najpotentniji su aminobisfosfonati (alendronat, rizedronat, ibandronat, i zoledronat), a izbor preparata zavisi od antifrakturne efikasnosti svakog preparata na različitim delovima skeleta, sigurnosti primene, cene leka i pogodnosti primene. Antifraktorna efikasnost je prikazana u tabeli 7. Još jedna prednost bisfosfonata je što kod prestanka njihove primene nema ponovnog gubljenja koštane mase, kakav je slučaj kod nebisfosfonatnih lekova čijim prestankom dolazi do ponovnog povratnog (*rebound*) gubljenja kosti^{13,14}.

Estrogeno-gestageni preparati kao i selektivni modulatori estrogenih receptora (*Selective Estrogen Receptor Modulator*, SERM, npr. raloxifen) se danas ne daju kao samostalni antiresorptivni lekovi kod osteoporoze zbog potencijalnih neželjenih efekata kao posledice dugotrajne primene^{13, 14}. Denosumab, kao monoklonsko antitelo upereno na RANKL (RANK ligand) koje blokira aktivaciju prekursora osteoklasta, daje se u vidu potkožnih injekcija svakih 6 meseci. Efikasan je lek u smanjenju frakturnog rizika, ima visoku cenu, ali i reverzibilno dejstvo, jer po prekidu primene dolazi do *rebound* gubljenja koštane mase, tako da se mora primeniti bisfosfonat radi očuvanja postignutog efekta na koštanu masu^{13, 14}.

Teriparatid je rekombinantni N-terminalni fragment parathormona od 34 aminokiseline čija primena podstiče stvaranje nove kosti, popravljajući mikroarhitekturu i povećava koštanu masu i čvrstoću, uz smanjenje učestalosti i vertebralnih i nevertebralnih preloma. Primenjuje se jednom dnevno, potkožnim putem i poboljšava i kortikalnu i trabekularnu strukturu kosti nakon 24 meseca, jer je njegova primena ograničena na dvogodišnje lečenje^{13, 14}. I intaktni parathormon se primenjuje u lečenju osteoporoze, ali je lečenje veoma skupo i nedostupno u Srbiji. Abaloparatid je sintetski analog humanog peptida povezanog za PTH i moćniji je agens od teriparatida^{16, 17}, ali ga nema u Srbiji. Romosozumab kao monoklonsko antitelo upereno protiv sklerostina kao inhibitora osteroblastne aktivnosti je takođe moćan anabolički agens, ali potencijalno nosi neželjene efekte, kao što su kardiovaskularni i cerebrovaskularni događaji^{18, 19}.

I na kraju, ostaje kombinovano lečenje sa sekvencijalnom primenom određenih lekova. Pokazano je da je najefikasnija primena prvo anaboličkih lekova, za kojom sledi neki od antiresorptivnih lekova²⁰. Dakle, nakon lečenja sa teriparatidom, obavezno sledi primena bisfosfonata radi očuvanja

postignutog dobitka u koštanoj masi. Ipak, propisi Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje u Srbiji ne dozvoljavaju ovakav način lečenja.

Nijedna forma terapije, antiresorptivne ili anaboličke, ne može potpuno nadoknaditi koštani gubitak kod osteoporoze, te ne treba limitirati lečenje arbitrarnim vremenskim periodima za koje ne postoje dokazi da su bezbedni za pacijente. I dalje postoje pokušaji da se u savremeno lečenje osteoporoze uvede koncept odmora od antiresorptivnog (bisfosfonatnog) lečenja (*drug holiday*, raspust u lečenju), ali su brojne retrospektivne i prospektivne studije pokazale da kod prekida lečenja, rizik za nove kliničke frakture poraste za 20–40%¹⁴. Dakle, rizik za nove vertebralne frakture je otprilike udvostručen, te je koncept *drug holiday* praktično odbačen kao univerzalna kategorija i nema ga u savremenim vodičima za antiresorptivno lečenje kod pacijenata sa osteoporozom. Posle najmanje 3-5 godina lečenja sa bisfosfonatima, razmatra se efikasnost lečenja i postignuta redukcija frakturnog rizika, što ne znači automatski prekid lečenja¹⁴. Nema značajnih dokaza da odluke o promeni vrste lečenja treba donositi pre isteka desetogodišnjeg perioda lečenja. Lečenje pacijenata sa osteoporozom, naročito težeg stepena, mora biti doživotno, uz korišćenje svih terapijskih opcija. Mnogi pacijenti koriste bisfosfonate decenijama i nema dokaza da dužina lečenja ovim agensima pokazuje neke neželjene efekte¹³. Pojava atipičnih fraktura butne kosti ili osteonekroza vilice nije vezana za dužinu lečenja bisfosfonatima^{13, 14}. Treba uzeti u obzir i značajna korisna nekoštana dejstva ovih lekova, naročito antineoplastične efekte. Jedna od preporuka poslednjeg Evropskog vodiča je i starosni prag od 65 godina za lečenje žena, čak i bez potrebe za daljim ispitivanjem (pre svega denzitometrijskim merenjem), ukoliko se javila patološka fraktura¹⁴.

Zaključak

Osteoporoza poprima epidemijske razmere u savremenom svetu, pre svega zbog starenja ljudske populacije. I pored značajnog napretka u razumevanju biologije koštanog tkiva, kao i dostupnosti brojnih farmakoloških agenasa, prelomi i dalje predstavljaju glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta pacijenata sa osteoporozom. Ostaje imperativ uvođenja novih terapijskih agenasa, kao i uključivanje značajno većih zdravstvenih resursa u prevenciju i lečenje ovog oboljenja koštanog tkiva.

Abstract

Osteoporosis is the most frequent metabolic bone disease. It is characterized by decreased bone strength and bone fractures and consequently decreased quality of life with increased morbidity and mortality. It affects the population of postmenopausal women and older people of both gender, but also patients with other primary diseases. Modern diagnostic procedures such as bone mineral

density measurement, trabecular bone score (TBS) measurement, and fracture assessment risk score (FRAX) enable early diagnosis and treatment in high-risk patients. The complex etiology and pathophysiology of osteoporosis require secondary causes to be differentiated from primary osteoporosis before the most optimal treatment is initiated. The treatment should be personalized. Two methods of treatment are antiresorptive treatment aimed toward the inhibition of bone degradation and anabolic treatment with stimulation of new bone formation. Ideally, the prevention of fractures should be the treatment of choice, otherwise, prevention of new fractures and improvement of life is the therapeutic goal. Bisphosphonates are the first line antiresorptive treatment together with denosumab, a monoclonal human antibody against RANK ligand (receptor activator of nuclear factor kappa B). Teriparatide, an N-terminal parathormone fragment, is the dominant anabolic drug. Vitamine D deficiency is a widespread problem and contributes to bone mass decrement and increased risk for fractures. We are waiting for new treatment options with a further understanding of bone biology.

Keywords: osteoporosis, osteoporosis management, bone mineral density, fracture risk

Literatura

1. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019 Jan 26;393(10169):364-76.
2. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2096-7.
3. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001 Feb 14;285(6):785-95.
4. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022 Oct;33(10):2049-102.
5. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007) Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007: Printed by the University of Sheffield.
6. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract*. 2020 May;26(Suppl 1):1-46.
7. Åkesson KE, Woolf AD. Osteoporosis and fragility fractures - Why is there still avoidable disability and death? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2022 Sep;36(3):101792.
8. Udagawa N, Koide M, Nakamura M, Nakamichi Y, Yamashita T, Uehara S, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *J Bone Miner Metab*. 2021 Jan;39(1):19-26.
9. Ikebuchi Y, Aoki S, Honma M, Hayashi M, Sugamori Y, Khan M, et al. Coupling of bone resorption and formation by RANKL reverse signalling. *Nature*. 2018 Sep;561(7722):195-200.
10. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int*. 1992 Nov;2(6):285-9.
11. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A; National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int*. 2008 Oct;19(10):1395-408.
12. Reid IR, Billington EO. Drug therapy for osteoporosis in older adults. *Lancet*. 2022 Mar 12;399(10329):1080-92.
13. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittos NJL, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2022 Apr 5;17(1):58.
14. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013 Jan;24(1):23-57.
15. Chotiarnwong P, McCloskey EV, Harvey NC, Lorentzon M, Prieto-Alhambra D, Abrahamsen B, et al. Is it time to consider population screening for fracture risk in postmenopausal women? A position paper from the International Osteoporosis Foundation Epidemiology/Quality of Life Working Group. *Arch Osteoporos*. 2022 Jun 28;17(1):87.
16. Miller PD, Bilezikian JP, Fitzpatrick LA, Mitlak B, McCloskey EV, Cosman F, et al. Abaloparatide: an anabolic treatment to reduce fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Curr Med Res Opin*. 2020 Nov;36(11):1861-72.
17. Merlotti D, Falchetti A, Chiodini I, Gennari L. Efficacy and safety of abaloparatide for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 May;20(7):805-11.
18. Baron R, Gori F, Leder BZ. Chapter 19: sclerostin inhibition in the treatment of osteoporosis. In: Leder BZ, Wein MN. (eds) *Osteoporosis (Contemporary endocrinology)*. Cham: Springer Nature. 2020;375-89.
19. Miller SA, St Onge EL, Whalen KL. Romosozumab: A Novel Agent in the Treatment for Postmenopausal Osteoporosis. *J Pharm Technol*. 2021 Feb;37(1):45-52.
20. McClung MR. Role of bone-forming agents in the management of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Apr;33(4):775-91.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 06. 03. 2023.

Prihvaćeno: 14. 04. 2023.

Onlajn: 01. 06. 2023.