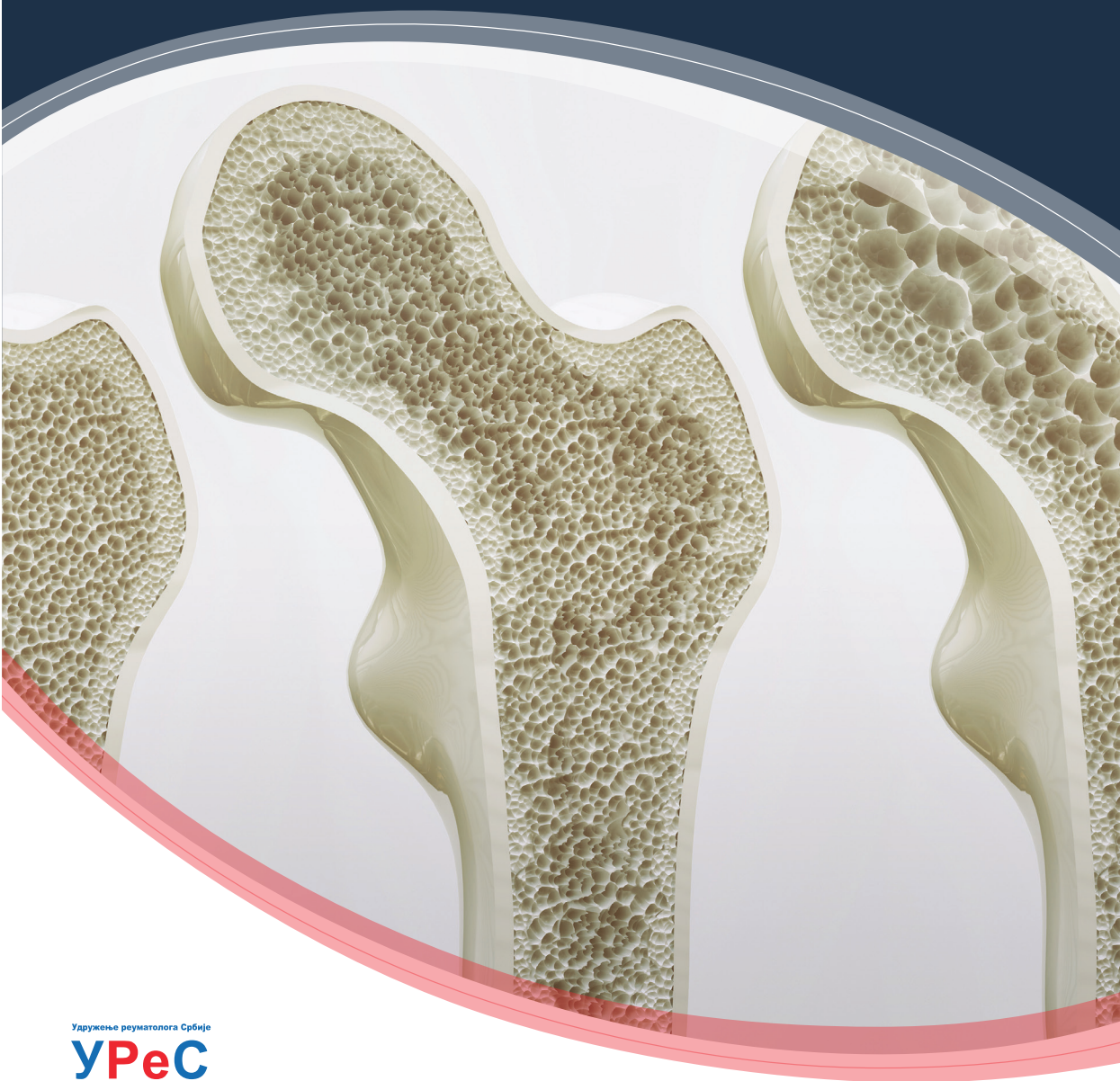
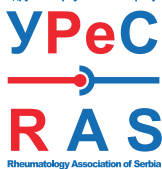


# DIJAGNOSTIKA I LEČENJE OSTEOPOROZE



Удружење реуматолога Србије



UDRUŽENJE REUMATOLOGA SRBIJE

Radna grupa za osteoporozu



UDRUŽENJE REUMATOLOGA SRBIJE

---

RADNA GRUPA ZA OSTEOPOROZU

---

# DIJAGNOSTIKA I LEČENJE OSTEOPOROZE

---

ALEKSANDRA TOMIĆ LUČIĆ • SNEŽANA TOMAŠEVIĆ – TODOROVIĆ  
OLIVERA ILIĆ STOJANOVIĆ • PREDRAG OSTOJIĆ  
DANIJELA BAZIĆ SRETENOVIĆ • ANJA AZANJAC  
OLIVERA RADMANOVIĆ

## SADRŽAJ:

Aleksandra Tomić Lučić, Danijela Bazić Sretenović KOŠTANO TKIVO .....	3
Anja Azanjac, Olivera Radmanović DEFINICIJA I DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUMI OSTEOPOROZE.....	7
Danijela Bazić Sretenović FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK OSTEOPOROZE.....	11
Predrag Ostojić PREVENCIJA OSTEOPOROZE I OSTEOPOROTIČNIH PRELOMA.....	13
Danijela Bazić Sretenović MERENJE MINERALNE KOŠTANE GUSTINE OSTEODENZITOMETRIJOM....	19
Snežana Tomašević-Todorović PROCENA FRAKTURNOG RIZIKA KOD PACIJENATA SA SMANJENOM MINERALNOM KOŠTANOM GUSTINOM .....	21
Anja Azanjac, Olivera Radmanović ODREĐIVANJE TBS .....	25
Snežana Tomašević-Todorović MARKERI KOŠTANOG METABOLIZMA KOD PACIJENATA SA OSTEOPOROZOM .....	27
Aleksandra Tomić Lučić FARMAKOTERAPIJA OSTEOPOROZE .....	31
Olivera Ilić Stojanović KONSOLIDACIJA NOVONASTALIH NISKOENERGETSKIH PRELOMA.....	41
Olivera Ilić Stojanović, Predrag Ostojić GLUKOKORTIKOIDIMA INDUKOVANA OSTEOPOROZA (GIOP), ZNAČAJ OPTIMALNOG ZAPOČINJANJA TERAPIJE I MODALITETI LEČENJA.....	47
REFERENCE.....	55
SPISAK AUTORA .....	63

# KOŠTANO TKIVO

ALEKSANDRA TOMIĆ LUČIĆ, DANIJELA BAZIĆ SRETENović

Koštano tkivo ima veliki broj veoma značajnih funkcija za organizam: daje telu potporu, zajedno sa mišićnim tkivom omogućava kretanje, štiti vitalne organe (mozak, srce), rezervoar je jona kalcijuma i fosfora koji se po potrebi iz njega mogu mobilisati ili u njega skladištiti. Sastoji se iz: koštanih ćelija (osteoblasti, osteociti i osteoklasti) i koštanog matriksa. Osteoblasti vode poreklo od mezenthimalnih stromalnih ćelija. Oni imaju centralnu ulogu u fiziologiji kostiju, vrše sintezu organskog dela koštanog matriksa, kontrolišu mineralizaciju, kao i remodelovanje kostiju. Osteoblasti kontrolišu rad osteoklasta preko liganda receptorskog aktivatora nuklearnog faktora kappa B (RANK liganda -RANKL), koji se nalazi na površini osteoblasta. Pored toga osteoblasti stvaraju i osteoprotegerin –OPG koji sprečava resorpciju kosti (tako što kao mamac vezuje RANKL i sprečava njegovo vezivanje za RANK). Osteoklasti su multinuklearne, pokretne ćelije koje vode poreklo od hematopoetskih prekursora iz koštane srži. Smešteni su na površini kosti u ulegnućima koja se nazivaju Haušipove (Howship) lakune. Na osteoklastima se nalazi receptor aktivatora nuklearnog faktora kappa B (RANK). Da bi došlo do diferencijacije i aktivacije osteoklasta, RANKL sa osteoblasta mora da se veže za RANK koji se nalazi na površini osteoklasta. Osteoklasti sintetišu hidrolitičke enzime čime obavljaju proces resorpcije kosti tokom rasta i remodelovanja kostiju. Osteociti su potpuno okruženi koštanom masom i njihova površina je pokrivena tankim citoplazmatičnim nastavcima zbog čega imaju paukolik oblik i naziv paukolike ćelije. Preko nastavaka komuniciraju međusobno kao i sa osteoblastima i na taj način obavljaju neophodnu razmenu materija i učestvuju u sintezi organskih materija koštanog matriksa. Koštani matriks sačinjavaju dve komponente: organska i neorganska. Organska komponenta matriksa se sastoji od: kolagenih vlakana (pretežno kolagena tip I), nekolagenih proteina (osteopontina, oste-

okalcina, koštanog sijaloproteina, fibronektina) i proteoglikana. Neorgansku komponentu čine joni kalcijuma, fosfora, magnezijuma, kalijuma, natrijuma, bikarbonata i citrata. Joni kalcijuma i fosfata obrazuju kristale hidroksiapatita i amorfni kalcijum-fosfat. Pre nego što se izvrši mineralizacija koštanog matriksa on se naziva osteoid.

Koštane ćelije i mineralizovani međućelijski matriks obrazuju strukturu osteon (Haverzov sistem) koja predstavlja osnovnu strukturnu jedinicu formirane kosti. Osteon je izgrađen na vrlo precizan način, sastoji se od: Haverzovog kanala u kome su smešteni krvni i limfni sudovi, kao i nervni završeci; osteoblasta koji pokrivaju unutrašnju površinu Haverzovog kanala; lamela koje su raspoređene koncentrično oko Haverzovog kanala i izgrađene su od koštanog matriksa, a prožete kanalićima; osteocita koji su kružno raspoređeni između lamela, a njihovi citoplazmatski nastavci zalaze u kanaliće u lamelama i sloja matriksa koji se razlikuje od onog u lamelama po tome što ne sadrži kanaliće. Formirana kost se sastoji od velikog broja osteona koji su međusobno povezani sistemom kanala nazvanih Folkmanovi kanali (Volkmann) postavljenim pod pravim ili kosim uglom u odnosu na Haverzove kanale.

Zrela kost pojavljuje se u dva osnovna oblika, kao kompakta (kortikalna kost) i spongioza (trabekularna kost), koje se mogu razlikovati golim okom na preseku kosti i na radiografijama. Kortikalna kost se nalazi na površini kostiju i predstavlja gusto, solidno koštano tkivo prožeto mikroskopski vidljivim kanalićima. Najveći deo koštanog tkiva (80%) čini kompakta, dok trabekularna kost učestvuje sa svega 20% u ukupnoj masi tvrde supstance čitavog skeleta. Međutim trabekularna ima veću aktivnu površinu i bogatija je koštanim ćelijama, zbog čega je i metabolički znatno aktivnija od kortikalne kosti.

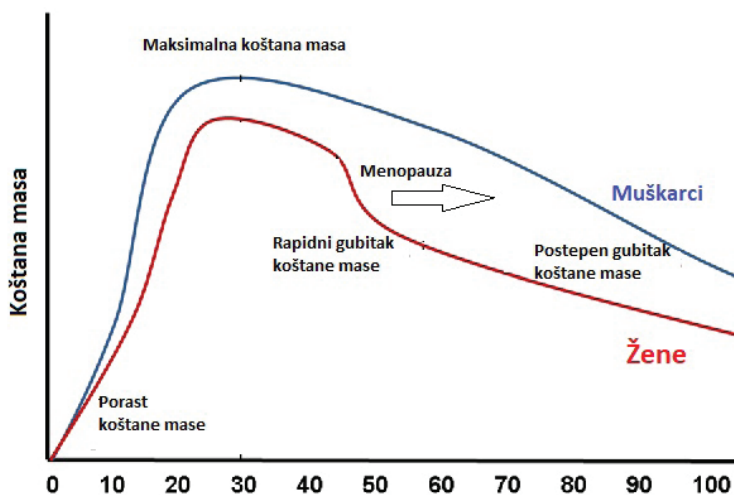
Skelet je metabolički aktivan organ koji se podvrgava kontinuiranom remodelovanju tokom života. Remodeliranje kostiju uključuje uklanjanje mineralizovane kosti od strane osteoklasta, nakon čega sledi formiranje koštanog matriksa od strane osteoblasta, koji se kasnije mineralizuje. Razgradnju (resorpciju) kosti obavljaju osteoklasti. Ona traje oko tri nedelje po jednom mestu, dok ponovnu izgradnju obavljaju osteoblasti tokom sledećih tri do četiri meseca. Ova dva procesa prostorno i vremenski su povezana, tako da svi osteoklasti i osteoblasti na određenoj lokaciji čine jedinstvenu strukturu prolaznog karaktera, poznatu kao osnovna višećelijska jedinica (engl. basic multicellular unit -BMU). Ciklus remodelovanja sastoji se od tri uzastopne faze: 1. Faza resorpcije, tokom koje osteoklasti resorbuju staru kost; 2. faza preokreta, kada

se na površini kostiju pojavljuju mononuklearne ćelije; i 3. faza formiranja, kada osteoblasti polažu novu kost dok se resorbovana kost potpuno ne zameni. Remodelovanje kosti služi da se arhitektura kosti prilagodi promenljivim mehaničkim potrebama i pomaže da se poprave mikrooštećenja u koštanom matriksu sprečavajući nakupljanje stare kosti. Takođe igra važnu ulogu u održavanju homeostaze kalcijuma u plazmi. Regulacija remodelovanja kosti je sistemska i lokalna. Nalazi se pod uticajem mnogobrojnih faktora: endokrinih (PTH, kalcitonin, kalcitriol, polni hormoni, tiroidni hormoni, hormon rasta, glikokortikoidi), parakrinih (citokini- IL-1, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IL-6, faktori rasta- faktori rasta slični insulinu (IGF), prostaglandini, faktor rasta tumora-beta (TGF-beta), koštani morfogenetski proteini (BMP)), genetskih, nutritivnih (Ca, D vitamin) i mehaničkih (kretanje, gravitacija). Pored toga važno je imati na umu da su preko RANK/RANKL/osteoprotegerin sistema, procesi resorpcije i formiranja kostiju čvrsto povezani, što omogućava da svaki ciklus resorpcije kosti prati talas formiranja kosti, čime se održava skeletni integritet.

Koštana masa tokom života postepeno raste u detinjstvu i adolescenciji i dostiže svoj maksimum (pick bone mass) oko 25. godine života. Nakon prve faze nastupa period stagnacije u kome nema daljeg povećanja koštane mase, već se ona održava na dostignutim maksimalnim vrednostima sledećih 10-15 godina. Posle tog perioda koštana masa se do 50. godine života smanjuje za 0.5-1% godišnje. Međutim, u periodu menopauze kod žena gubitak može iznositi i do 10% godišnje. Naročito je veliki gubitak u prvih 5-10 godina menopauze koji dovodi do tzv. postmenopauzne osteoporozе. Kod muškaraca u 50-tim godinama života ne postoji naglo smanjenje mineralne koštane mase, već ona postepeno opada u starosti. Osteoporozа tipа I (postmenopauzna) je posledica uvećane aktivnosti osteoklasta i zahvata u prvom redu trabekularnu kost. Smatra se da ona nastaje zbog nedostatka polnih hormona pre svega estrogena. Javlja se između 51. i 75. godine kod žena, jer gubitak estrogena povećava nivo citokina, koji podstiču osteoklaste u trabekularnoj kosti na resorpciju. Osteoporozа tipа II (invulcijska ili senilna) je posledica normalnog, postepenog smanjenja broja i aktivnosti osteoblasta; javlja se sa starenjem kod žena i muškaraca (najčešće preko 60 godina starosti) i zahvata trabekularnu i kortikalnu kost. U nastanku senilne osteoporozе kao važan faktor utiče smanjena sinteza aktivnog oblika D vitamina u bubrezima ili periferna rezistencija na D vitamin, što dovodi do sekundarnog hiperparatiroidizma, kao i manjak polnih hormona.

## Epidemiologija osteoporoze

Osteoporoza danas predstavlja značajan zdravstveni i socio-ekonomski problem savremenog, razvijenog društva. Procenjuje se da u svetu oko 200 miliona ljudi boluje od osteoporoze. Prema podacima koje je u martu 2021 godine objavio NCHS (nacionalni centar za zdravstvenu statistiku) Sjedinjenih Američkih Država, prevalenca osteoporoze iznosi 12.6% kod osoba starijih od 50 godina, 17.7% kod osoba starijih od 65 godina i čak 27.1% kod žena starijih od 65 godina. Učestalost osteoporoze kod žena se povećala, tako da je u periodu od 2007-2008 godine bila 14.0%, dok u periodu 2017-2018 godine iznosi 19.6%. Pretpostavlja se da će se na svakih deset godina u 21. veku broj obolelih uvećati za 30%. Blagovremena dijagnoza osteoporoze se postavi tek kod svake pete osobe, dok samo trećina njih prima adekvatnu terapiju.



Promena koštane mase tokom života

Kruger, M.J., Nell, T.A. AIDS Res Ther 14, 35 (2017)

# DEFINICIJA I DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUMI OSTEOPOROZE

ANJA AZANJAC, OLIVERA RADMANOVIĆ

Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO), osteoporoza je sistemska, progresivna bolest skeleta, koju karakteriše smanjena koštana masa, mikroarhitektonsko propadanje koštanog tkiva sa posledičnim povećanjem krhkosti kostiju i podložnosti prelomima. Snaga kostiju odražava integraciju dve glavne karakteristike: gustinu i kvalitet kostiju. Kvalitet kostiju zavisi od više faktora: mikro i makroarhitektonike kostiju, metabolizama i mineralizacije kostiju.

Primarna osteoporoza	Sekundarna osteoporoza	Urođena osteoporoza
<b><i>Involutivna:</i></b> Postmenopauzna (Tip 1) Senilna (Tip 2)	Endokrinopatije Jatrogena Hronična inflamatorna oboljenja Hematološka oboljenja	Osteogenezis imperfekta Poremećaji na nivou kolagena
<b><i>Idiopatska:</i></b> Kod dece Kod odraslih	Imobilizacija Hronične bolesti creva i gastrektomija HRI Idiopatska kalciurija	



## Diferencijalna dijagnoza – sekundarne osteoporoze

· Lab. analize: krvna slika, 25(OH)D vitamin u serumu, PTH, serumski kreatinin, klirens kreatinina Ca, P, ALP u serumu, 24h kalciurija (sa prethodno odgovarajućom suplementacijom vit D i unosom Ca), i u zavisnosti od kliničke slike: evaluacija funkcije tiroidne žlezde, antitela specifična za celijakiju, elektroforeza proteina.

· Kod pacijenata koji imaju ponovljene prelome ili značajan gubitak koštane mase dok su na terapiji ponoviti procenu uzroka eventualne sekundarne osteoporoze.

**Uzroci sekundarne osteoporoze kod odraslih – modifikovana tabela AASE 2020**

Hronične reumatske zapaljenske bolesti	Endokrini/metabolički:	Ishrana/ GIT:	Lekovi:	Poremećaji kolagena:	Drugo:
Reumatoidni artritis	Akromegalija	Alkoholizam	Antiepileptički lekovi	Ehlers-Danlosov sindrom	AIDS/HIV
Spondiloartropatije (perifeni, aksialni oblik)	DM tip I i II	Anoreksija	Inhibitori aromataze hemoterapija/	Homocistinurija zbog	HOBP
Sistemske bolesti vezivnog tkiva	Nedostatak hormona rasta	Nedostatak Ca	imunosupresivi	Nedostatka cistationina	Gaucherova bolest
	Hiperkorticism	Hronična bolest jetre	Glukokortikoidi	Marfanov sindrom	Hemofilija
	Hiperparatiroidizam	Malapsorptivni sindromi (uključujući celijakiju,	Gonadotropin-oslobađajući	Osteogeneza	Hiperkalciurija
	Hipertireoza	cistična fibroza,	hormonski agensi	Imperfecta	Imobilizacija
	Hipogonadizam	Chronova bolest	Heparin		Depresija
	Hipofosfatemija	resekcija želuca)	Inhibitori protoske pumpe		Mijeloma i drugi maligniteti
		Parenteralna ishrana	SGLT2-inhibitori		Transplantacija organa
		Nedostatak vitamina D	Tiazolidindioni		HRI
			Tiroidni hormon (u suprafiziološkim dozama)		Sistemska mastocitoza
					Talasemija

### Kriterijumi za klasifikaciju osteoporoze:

Radna grupa SZO je još 1994. godine na osnovu dvostruko energetske X zračne apsorpcijometrije (osteodenzitometrije -DXA) i vrednosti T skora izvršila klasifikaciju mineralne koštane gustine (BMD). T skor se definiše kao odstupanje mineralne koštane gustine pacijenta od srednjih vrednosti BMD mladih odraslih osoba (u 30-toj godini života, u vreme dostizanja tzv. vrha koštane mase) istog pola i konstitucije, izraženo u standardnim devijacijama. Na osnovu klasifikacije SZO iz 1994 god normalnim BMD se smatraju vrednosti T skora do -1,0,  $-1,0 < t \text{ skor} < -2,5$  predstavlja BMD na nivou osteopenije, dok su vrednosti T skora  $\leq -2,5$  definisane kao osteoporoza. Međutim, dijagnostički kriterijumi za osteoporozu se ne odnose samo na vrednosti T skora, već je za pravovremeno postavljanje dijagnoze osteoporoze neophodno uzeti u obzir podatke o frakturnom riziku (prethodne frakture, faktori rizika za osteoporozu, porodična anamneza itd.) Za razliku od T skora, Z skor predstavlja odstupanje mineralne koštane gustine pacijenta od srednjih vrednosti BMD osoba iste starosti, pola i konstitucije, izraženo u standardnim devijacijama Z skor se koristi kod mladih osoba, kao i kod žena u perimenopauzi, Ako su vrednosti z skora  $\leq -2$ , smatra se da je vrednost BMD manja od očekivane za uzrast pacijenta.

2020 AACE – Dijagnostički kriterijumi za osteoporozu
1. T skor -2,5 ili ispod u lumbalnoj kičmi, vratu femura, totalnom proksimalnom butnom kosti ili 1/3 radijusa
2. Prelom kičme ili kuka sa niskim traumama (bez obzira na mineralnu gustinu kostiju)
3. T skor između -1,0 i -2,5 i fragilna fraktura proksimalnog humerusa, karlice ili distalne podlaktice
4. T skor između -1,0 i -2,5 i visok FRAX® (ili ako je dostupan, TBS-prilagođen FRAX®) verovatnoća preloma na osnovu pragova specifičnih za zemlju.

Studije su pokazale da rizik od preloma progresivno raste sa smanjenjem BMD. Postoje dokazi da je stopa fragilnih preloma kod osoba sa osteopenijom viša, nego kod osoba sa osteoporozom, s' toga treba uzeti u obzir i faktore rizika radi procene rizika nastanka fragilnih preloma i odluke o lečenju.

**Napomena:** Kada se postavi dijagnoza osteoporoze, dijagnoza ostaje ista čak i ako je T skor nakon lečenja veći od - 2,5.

# FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK OSTEOPOPROZE

DANIJELA BAZIĆ SRETENVIĆ

Faktori rizika za nastanak primarne osteoporoze su podjeljeni u dve grupe: nepromenljive i promenljive.

U nepromenljive faktore rizika ubrajaju se:

- ženski pol,
- starosno doba  $\geq 65$  godina,
- pozitivna porodična anamneza za nastanak preloma,
- genetska predispozicija,
- bela rasa,
- rana menopauza (ili histerektomija),
- hronična upotreba glukokortikoida (tokom 3 meseca ili više)

U promenljive faktore rizika ubrajaju se:

- pušenje,
- konzumiranje alkohola ( $>14$  jedinica nedeljno / jedna jedinica=jedna čaša vina, 270ml 3.5-4% piva ili mala mera žestokog pića koje sadrži 37-40% alkohola)
- mala telesna masa (nizak indeks telesne mase - BMI $<18.5$  kg/m<sup>2</sup>)
- dugotrajna laktacija i multiple trudnoće,
- amenoreja u generativnom periodu (duže od 6 meseci),
- nedovoljan unos kalcijuma i vitamina D,
- neadekvatna fizička aktivnost

Sekundarna osteoporoza nastaje kao posledica drugih oboljenja i stanja koji dovode do gubitka koštane mase (vidi tabelu na strani 6).

### **Mineralna koštana gustina (BMD), T skor, Z skor**

BMD se izračunava u gramima minerala po površini ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) ili po volumenu ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) i svaka individua ima svoj maksimum koštane mase (peak bone mass) i različit intenzitet koštanog gubitka.

T-skor pokazuje odstupanje izraženo u standardnim devijacijama (SD) dobijene mineralne koštane gustine pacijenta od prosečne koštane gustine osobe istog pola i konstitucije u 30-oj godini starosti. Odstupanje od 1 SD odgovara odstupanju od 10% koštane mase.

Z-skor predstavlja odstupanje mineralne koštane gustine pacijenta u odnosu na vrednosti osobe istog pola, konstitucije i starosne dobi izraženo u SD.

Kod primarne osteoporoze očekivani Z-skor je približno jednak 0, zbog učestalog gubitka BMD u istoj starosnoj populaciji. Velika negativna devijacija ovog indeksa govori da koštani gubitak uslovljavaju neki drugi procesi izvan procesa starenja. Frakturni rizik se povećava 2.6 puta za svaku SD smanjenja BMD na vratu butne kosti. Povećanje BMD je direktno povezano sa smanjenjem frakturnog rizika

# PREVENCIJA OSTEOPOROZE I OSTEOPOROTIČNIH PRELOMA

PREDRAG OSTOJIĆ

## Nivoi prevencije osteoporoze su:

- Primarna prevencija: preduzimanje mera za sprečavanje razvoja osteoporoze
- Sekundarna prevencija: preduzimanje mera za rano otkrivanje osteoporoze
- Tercijerna prevencija: preduzimanje mera za sprečavanje posledica osteoporoze (nastanak fraktura)

**Primarna prevencija** uključuje mere, koje dovode do smanjenja nepovoljnog uticaja faktora rizika za razvoj osteoporoze:

- postizanje što je moguće veće vrednosti maksimalne mineralne gustine kosti tokom detinjstva i adolescencije
  - zdravoj deci i adolescentima se preporučuju redovne fizičke aktivnosti i vežbanje, naročito trčanje i skakanje
  - izlaganje šaka, lica i ruku sunčevim zracima između 6-8 minuta dnevno tokom leta, odnosno 30 minuta dnevno u hladnijim mesecima
  - zbog nepovoljnog uticaja na postizanje veće vrednosti mineralne gustine kosti, potrebno je izbegavati pušenje, konzumiranje alkohola i kafe u detinjstvu i adolescenciji

- ishranom unositi dovoljne količine vitamina D i kalcijuma. U tabeli su prikazane dnevne potrebe za vitaminom D i kalcijumom u odnosu na uzrast zdravog deteta, odnosno adolescenta:

Uzrast	Preporučeni dnevni unos vitamina D	Preporučeni dnevni unos kalcijuma
0-6 meseci	400 IJ	200 mg
6-12 meseci	400 IJ	260 mg
1-3 godine	600 IJ	700 mg
4-8 godina	600 IJ	1000 mg
9-18 godina	600 IJ	1300 mg

- smanjenje nepovoljnog uticaja menopauze i starenja na koštanu gustinu
  - a. redovne fizičke aktivnosti i vežbanje sa ciljem održavanja mineralne gustine kosti i jačanja muskulature, poboljšanja kvaliteta kosti, izdržljivosti mišića i smanjenja rizika za prelom.
  - b. izbegavanje pušenja i konzumiranja alkoholnih pića i kafe
  - c. dovoljan unos vitamina D i kalcijuma (1000 IJ vitamina D i 1000mg kalcijuma dnevno) i proteina (najmanje 70 grama dnevno)
- lečenje oboljenja koja su udružena sa razvojem sekundarne osteoporoze:
  - pravovremeno otkrivanje i lečenje oboljenja i stanja koja doprinose razvoju osteoporoze i tako predstavljaju faktor rizika za nastanak bolesti
  - izbegavanje terapije lekovima koji podstiču razvoj osteoporoze (glukokortikoidi, antikonvulzivni lekovi, heparin i dr.), a kada je primena neophodna, dati što je moguće manju dozu leka i što je moguće kraće

**Sekundarna prevencija** uključuje mere za rano otkrivanje bolesti i povećanog rizika za frakture:

1. merenje mineralne gustine kosti osobama koji imaju rizik za razvoj osteoporoze:
  - a. ženama starijim od 65 godina
  - b. muškarcima starijim od 70 godina
  - c. ženama između 50-64 godina, kao i muškarcima između 50-69 godina, ukoliko imaju faktore rizika za razvoj primarne ili sekundarne osteoporoze
  - d. svakoj osobi koja je imala fragilnu (niskoenergetsku) frakturu
2. određivanje skora trabekularne kosti (TBS) kao pokazatelja očuvanosti ili narušenosti mikroarhitekture trabekularne kosti u sklopu izmerene mineralne gustine kosti, te uzimajući u obzir i druge utvrđene faktore rizika za osteoporozu, proceniti rizik za frakture (FRAX)
3. aktivno traganje za mogućim vertebralnim frakturama, koje mogu da budu asimptomatske. Prelomi uglavnom nisu povezani sa poznatim mehaničkim opterećenjem, a pada najčešće nije ni bilo. Samo 25% vertebralnih preloma se dijagnostikuje u kliničkoj praksi, upravo zbog odsustva simptoma, a samo oko 20% se leči.

**Tercijerna prevencija** uključuje sprovođenje mera za sprečavanje posledica osteoporoze (tj nastanka preloma):

1. lečenje osteoporoze

2. sprečiti padove

a. uticati na faktore okoline koji povećavaju rizik za padove (klizavi podovi, predmeti na podu o koje bolesnik može da se saplete, nedovoljna osvetljenost prostorija, nestabilan nameštaj, nedostatak rukohvata i dr.)

b. uticati na faktore zavisne od bolesnika, koji povećavaju rizik za padove (poremećaji ravnoteže i pokretljivosti, slabost mišića, poremećaji vida, smanjena osetljivost i poremećaj dubokog senzibiliteta u nogama, kognitivni poremećaji, hronične bolesti – neurološki poremećaji, cerebrovaskularni inzult, preležani infarkt miokarda, uzimanje lekova koji mogu da izazovu vrtoglavicu i pospanost – antidepressivi, sedativi i dr.). Bolesnicima se savetuje da nose adekvatnu (stabilnu) obuću, štitnike za kukove, nose naočare ukoliko imaju poremećaj oštrine vida i slično.

3. fizička aktivnost

Osobe koje su nedovoljno fizički aktivne imaju za 50% povećan rizik za prelom kuka, u odnosu na fizički aktivne. Najveći broj padova udružen je sa funkcionalnom nesposobnošću.

U prevenciji osteoporoze i padova:

a. **INDIKOVANE** su vežbe sa osovinskim opterećenjem, vežbe jačanja ekstenzora kičmenog stuba (hodanje, ples, penjanje uz stepenice), vežbe za očuvanje posture, fleksibilnosti, ravnoteže i koordinacije pokreta (kompleks vežbi na balanseru, Tai Chi, joga i slično), kao i vežbe za jačanje snage sa dodatnim osovinskim opterećenjem (tegovi od 0.5 do 2kg).

b. **KONTRAINDIKOVANE** su vežbe fleksije trupa, aktivnosti sa visokim udarnim stres momentom, podizanje teškog tereta i torzioni pokreti.



Kontraindikovane vežbe kod bolesnika sa osteoporozom:

**ANTEFLEKSIJA TRUPA**

(povećava rizik i učestalost vertebralnih kompresivnih preloma)

**AKTIVNOSTI SA VISOKIM UDARNIM STRES MOMENTOM**

(brzo trčanje, skokovi, tenis, odbojka)

**PODIZANJE TEŠKOG TERETA**

(udruženo sa antefleksijom i laterofleksijom)

**TORZIONI POKRETI**

(golf, kuglanje)

# MERENJE MINERALNE KOŠTANE GUSTINE OSTEODENZITOMETRIJOM

DANIJELA BAZIĆ SRETENVIĆ

## **Merenje mineralne koštane gustine: potencijalna upotreba osteodenzitometrije**

- Skrining za osteoporozu
- Utvrđivanje težine osteoporoze ili gubitka koštane mase kod pacijenata sa sumnjom na osteoporozu (npr. kod pacijenata sa prelomima ili radiografskim dokazima osteopenije)
- Određivanje rizika od preloma - posebno kada se kombinuje sa drugim faktorima rizika za prelome
- Identifikacija kandidata za farmakološku intervenciju (terapiji)
- Procena promena u koštanoj gustini tokom vremena kod lečenih i ne-lečenih pacijenata
- Praćenje poboljšanje prihvatanja, a možda i pridržavanja tretmana
- Procena skeletnih posledica bolesti, stanja ili lekova za koje se zna da uzrokuju gubitak kostiju.

## **Monitoring pacijenata osteodenzitometrijom**

Kod osoba sa niskiom mineralnom koštanom gustinom i visokim rizikom za nastanak preloma, koje se leče od osteoporoze, predlažemo praćenje mineralne koštane gustine dvoenergetskom X zračnom apsorpcijometrijom (osteodenzitometrijom) na lumbalnom delu kičmenog stuba i kuku na svake 2 godine.

### **Ograničenja merenja BMD:**

- Degenartivne promene na kičmi i kukovima daju lažno bolje rezultate merenja BMD
- Kod poremećaja mineralizacije (osteomalacije) rezultati merenja BMD su lošiji od realnih vrednosti
- Kod skolioze, prethodnih vertebralnih fraktura i degenerativnih promena potrebno je nekad isključiti iz analize pojedine pršljenove.
- U slučaju prekomerene telesne težine u odnosu na dozvoljenu za DXA pregled, ili ako se kičme i kuk ne mogu izmeriti pouzdano, T skor se može dobiti merenjem distalne trećine radijusa.

# PROCENA FRAKTURNOG RIZIKA KOD PACIJENATA SA SMANJENOM MINERALNOM KOŠTANOM GUSTINOM

SNEŽANA TOMAŠEVIĆ-TODOROVIĆ

Blagovremeno praćenje rizika od preloma i adekvatno lečenje su ključni u uspešnom lečenju osteoporoze i prevenciji komplikacija.

FRAX je dijagnostički internetski alat ([www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)) koji izračunava desetogodišnju verovatnoću za prelom kuka ili druge značajne prelome povezane s osteoporozom (engl. *major osteoporotic fracture, MOF*; kičma, kuk, podlaktica ili nadlaktica). Model je u raznim državama kalibriran prema lokalnim epidemiološkim pokazateljima. FRAX ima i nedostatke jer prilikom računanja nije uzeta u obzir mineralna gustina kičme, rizik za pad, dijabetes tipa 2 i dužina terapije glukokortikoidima (GK), te nivo vitamina D i vrednosti markera koštanog metabolizma. Prema novim kriterijumima rizika za prelom uzima se bilo koja doza GK u terapiji dužoj od 3 meseca, tako da se može se smatrati nedostatkom prethodni kriterijum vezan za terapiju GK prema kalkulaciji FRAX indeksa.

FRAX predviđa budući rizik za prelome, ali ne sugeriše kada bi lečenje trebalo započeti. Terapijske okvire temeljene na predviđanjima FRAX-a potrebno je izračunati za svaku državu posebno, tako da odražavaju lokalnu epidemiološku situaciju, kako bi se utvrdilo kad treba započeti lečenje.

-Frx (engl. *Fracture Risk Assessment Tool*) se najčešće koristi za procenu desetogodišnjeg rizika od preloma kod pacijenata sa smanjenom mineralnom koštanom gustinom. Predstavlja jednostavan, lako dostupan i koristan skrining alat u praćenju pacijenata. Temelji se na individualnom modelu za

svakog pacijenta, a objedinjuje rizik povezan sa kliničkim faktorima rizika kao i sa mineralnom koštano gustinom (eng. *Bone Mineral Density*; BMD) vrata butne kosti.

- Svakom pacijentu kome je postavljena dijagnoza osteopenije i osteoporoze, treba procenjivati desetogodišnji godišnji rizik od preloma, svaki put kada se radi osteodenzitometrija.

-FRAX modeli su razvijeni na temelju istraživanja na populacijskim kohortama iz Evrope, Severne Amerike, Azije i Australije. FRAX algoritmi prikazuju 10-godišnju verovatnoću preloma kuka i 10-godišnja verovatnoća velikog (ozbiljnog) preloma uzrokovanih osteoporozom (klinički prelom karlice, podlaktice, kuka ili ramena).

- U sklopu FRAX upitnika uzima se u obzir starosna dob pacijenta (između 40 i 90 godina), pol, težina, visina, prethodni prelomi, prelomi kuka u porodici, pušenje i konzumiranje alkohola, hronična kortikosteroidna terapija (per os ili je duže od 3 meseca uzimao glukokortikoide per os u dozi od 5mg/dan ili više prednizolona ili ekvivalentnu dozu drugih glukokortikoida), da li pacijent boluje od reumatoidnog artritisa (dijagnostički dokazan), sekundarni tip osteoporoze (uključuju dijabetes tipa I, osteogenesis imperfecta kod odraslih pacijenata, nelečeni dugogodišnji hipertiroidizam, hipogonadizam ili prevremenu menopauzu (<45 godina), hroničnu pothranjenost ili malapsorpciju te hroničnu bolest jetre), mineralna koštana gustina vrata butne kosti (BMD vrata femura (u g/cm<sup>2</sup>). Alternativno, može se uneti T-vrednost zasnovana na NHANES III referentnim vrednostima. Kod pacijenata kod kojih nije urađeno merenje BMD-a, polje treba ostaviti prazno.

- Rizik se interpretira u skladu sa kliničkom procenom. U Velikoj Britaniji kategorizacija rizika od nastanka preloma, kao i preporuke za lečenje, vrše se u skladu sa odlukama NOGG (engl. *National Osteoporosis Guideline Group*). Rizik od nastanka preloma, prema ovom modelu, može se klasifikovati kao nizak, umeren, visok i veoma visok.

Rizik od preloma se na osnovu FRAX indeksa, T skora vrata femura i ranijih preloma klasifikuje u 4 stepena:

1. nizak rizik od preloma : bez prethodnih fraktura kuka ili kičme, T skor veći od -1,0. FRAX kuk<3%, FRAX MOP <20%

2. umereni rizik od preloma: bez prethodnih fraktura kuka ili kičme, T skor veći od -2,5. FRAX kuk<3%, FRAX MOP <20%

3. visok rizik od preloma: prethodna fraktura kuka ili kičme, T skor manji od -2,5. FRAX kuk >3%, FRAX MOP >20%

4. veoma visok rizik od preloma: višestruku prelomi , prelomi koji se dešavaju kod pacijenata koji su već na antiosteoporotičnoj terapiji, kao i na hroničnoj kortikosteroidnoj terapiji; , T skor manji od -3,5. FRAX kuk <4,5%, FRAX MOP >30%

-U skladu sa rizikom od preloma se bolesnicima sa visokim rizikom se savetuje medikamentno lečenje osteoporoze. Kod bolesnika sa srednjim nivoom rizika savetuje se dopunsko merenje koštane gustine vrata butne kosti za godinu dana i ponovna procena nivoa rizika. Kod pacijenata sa niskim rizikom od preloma ponovna procena od rizika savetuje se nakon pet godina.

## ODREĐIVANJE TBS

ANJA AZANJAC, OLIVERA RADMANOVIĆ

TBS (*Trabecular Bone Score*) je skor trabekularne kosti, predstavlja parametar koji nam daje dodatne informacije o mikroarhitekturi trabekularne kosti. TBS se može odrediti korišćenjem posebnog softvera u toku merenja BMD.

TBS se obično meri na lumbalnoj kičmi. Visoke vrednosti TBS-a koreliraju sa homogenom (normalnom) kosti, niske vrednosti TBS ukazuju na slabiju teksturu kostiju. Predložen je sledeći normalni opseg vrednosti TBS kod žena u postmenopauzi:  $TBS \geq 1.350$  se smatra normalnim; TBS između 1.200 i 1.350 je u skladu sa delimično degradiranom mikroarhitekturom;  $TBS \leq 1.200$  definiše degradiranu mikroarhitekturu. Niske vrednosti TBS povećavaju FRAX rizik, dok ga visoke vrednosti smanjuju.

Preporučuje se upotreba TBS-a prilikom izračunavanja FRAX indeksa, jer ima značajno bolju prediktivnu vrednost za frakture. U mnogim studijama je pokazana uloga TBS proceni kvaliteta kosti u sekundarnim uzrocima osteoporoze. Uočeno je da je TBS osetljiviji od BMD za otkrivanje rizika od preloma kod osoba na hroničnoj terapiji glikokortikoidima, dodavanje TBS se pokazalo korisnim u rutinskim kliničkim ispitivanjima osteoporoze. Osim toga, u istraživanjima je pokazan veći značaj TBS-a i kod osoba sa dijabetes melitusom, hroničnim oboljenjem bubrega, primarnim hiperparatiroidizmom, u stanjima gde BMD nije pouzdan.

**Tehnički nedostaci TBS-a:**

- Veća debljina masnog tkiva može smanjiti vrednost TBS-a.
- Rezultati TBS-a možda se neće moći uporediti sa različitim DXA uređaja.

**Potencijalni klinički nedostatak TBS-a:**

- Ne postoje jasno određene granične tačke normalnih i patoloških vrednosti, osim predloženih vrednosti kod žena u postmenopauzi, kao i granične vrednosti kod osoba sa BMI manjim od 15 ili većim od 35.
- Vrednost TBS-a se smanjuje sa godinama



# MARKERI KOŠTANOG METABOLIZMA KOD PACIJENATA SA OSTEOPOROZOM

SNEŽANA TOMAŠEVIĆ-TODOROVIĆ

U osteoporozi je povišeno remodelovanje kostiju uz dominaciju koštane resorpcije. Tokom procesa koštane resorpcije dolazi do razgradnje organskog dela matriksa kojeg čini preko 90% kolagena tipa 1. Razgradni produkti kolagena tipa 1 se mogu naći u serumu i urinu kao N terminalni telopeptid (NTX), C-terminalni telopeptid (CTX) i prstenaste strukture (piridinium-cross links). Tokom procesa formiranja kosti, aktivisani osteoblasti sekretuju osteokalcin, prokolagen peptid tipa 1 N-terminalni prokolagen peptid (PINP) i C-terminalni prokolagen peptid (PICP), kao i alkalnu fosfatazu specifičnu za kost (ALP). Nivo osteokalcina, ALP, PINP i PICP koreliše sa stepenom koštanog formiranja. Osteokalcin, nekolageni protein, produkuju osteoblasti tokom procesa formiranja kosti te se prvenstveno povezuje sa procesom formiranja kosti, dok se tokom resorpcije izlaže iz koštanog matriksa tako da reflektuje celokupni koštani metabolizam.

U kliničkoj praksi se najčešće određuju sledeći koštani markeri:

- Markeri koštanog formiranja (osteokalcin (serum); C- i N terminalni propeptidi prokolagena tipa 1, PICP, PINP (serum)),
- Markeri koštane resorpcije (kolagen tipa 1 telopeptid betacross laps (serum)).

Markeri koštanog metabolizma se mogu dobro kvantifikovati iz uzorka krvi, iz seruma, ujutru našte. Varijabilnost u rezultatima koštanih markera zavise od cirkardijalnog ritma (najviše vrednosti su ujutru), faze menstrualnog ciklusa (povišeni su nakon ovulacije), generativni period žene (povišeni

su u trudnoći i tokom dojenja), frakture (mogu biti povišeni od 6 -24 meseca nakon preloma), imobilizacija (povišeni su), Pagetova bolest, karcinom dojke i prostate, multipli mijelom i bolesti bubrega (povišene vrednosti). Koštani markeri odražavaju vrednosti nivoa vitamina D, te mogu biti povišeni u zimskim mesecima kada su vrednosti vitamina D obično niže.

Klinička primena biohemijskih markera koštanog metabolizma

Određivanje biohemijskih markera koštanog metabolizma može biti korisno u praćenju efekata lečenja uz druge potencijalne koristi-predviđanje rizika za prelom, izbor terapije, kao i procenu adherencije i komplijanse.

### **Praćenje efekata lečenja**

Pri praćenju terapijskog efekta promene u dinamici biohemijskih markera koštanog metabolizma mogu se zapaziti za 3–6 meseci. S obzirom na dinamičke promene koštanog turnover-a procena nivoa biohemijskih markera u serumu i urinu mogu objasniti deo antifraktornog efekta antiresorptivne terapije. Nakon početka terapije alendronatom koštana resorpcija se suprimira nakon jednog meseca, a koštano formiranje za oko tri meseca. Redukcija koštanog metabolizma postiže se za šest meseci i traje 12 meseci. Nakon početka primene hormonske supstitucione terapije najniži nivo markera resorpcije postiže se 3–6 meseci, a najniži nivo markera formiranja za šest meseci. Teriparatid povećava markere formiranja za jedan mesec, a tokom 6 meseci se povećava efekat teriparatida koji perzistira 12 meseci od započinjanja terapije. Potrebna je obazrivost kod pacijenata koji su na kortikosteroidnoj terapiji, pri povećanju doza (pogotovo prednizona), može doći do promene vrednosti markera formiranja kostiju.

Preporučuje se kontrolno određivanje biohemijskih markera koštanog metabolizma:

- Pre početka terapije, 3 meseca i godinu dana od početka primene bisfosfonata i raloksifena,
- Pre početka terapije, 6 i 12 meseci od primene hormonske supstitucijske terapije (hormone replacement therapy – HRT),

Koštani markeri nisu od velike pomoći za praćenje pacijenata koji su na anaboličkoj terapiji (Teriparatid, Abaloparatid), jer ovi lekovi utiču na formira-

nje kosti i očekuje se da su markeri koštanog metabolizma povišeni već nakon mesec dana, a njihov efekat progredira tokom šest meseci i perzistira 12 meseci od započinjanja terapije, te nije neophodno određivati koštane markere.

### **Druge potencijalne koristi**

#### **1. Predviđanje rizika od preloma**

Kod postmenopauzalnih žena i zdravih muškaraca povišen nivo markera koštane resorpcije ukazuje na povećani rizik od vertebralnih i nevertebralnih fraktura nezavisno od BMD, godina života i invaliditeta. Povećanje markera formiranja za 50% snižava rizik od nevertebralnih preloma za 44%, dok smanjenje markera resorpcije za 70% snižava rizik od nevertebralnih preloma za 40%.

#### **2. Izbor terapije**

Antiresorptivna terapija dovodi do redukcije 30–70% nivoa biohemijskih markera resorpcije, dok ih HRT snižava za 67%. Anabolička terapija povećava za 30–50% nivo markera koštanog formiranja.

Posmatranjem dugotrajnog efekta terapije, bolesnici sa visokim stepenom koštane resorpcije imaju veću korist od antiresorptivne terapije, dok bolesnici sa niskim koštanim metabolizmom imaju veću korist od primene stimulatora koštanog formiranja.

#### **3. Praćenje adherencije i komplijanse**

Prihvatanje (adherencija) terapije za osteoporozu od strane bolesnika je veoma niska. Oko 20–30% bolesnika prekida terapiju nakon 6–12 meseci, dok oko 50% pravi povremene prekide uzimanja lekova. Određivanje markera koštanog metabolizma je značajno u toku evaluacije pacijenata sa smanjenom mineralnom koštanom gustinom u cilju preduzimanja mera za poboljšanje adherencije i komplijanse.

U toku medikamentozne terapije neodgovarajući pad markera koštanog metabolizma može ukazivati na lošu komplijansu (neadekvatno uzimanje leka), lošu intestinalnu resorpciju, ili nisku bioraspoloživost leka kod starijih osoba. Potrebne su češće kontrole, detaljno objašnjavanje neophodnosti i postupka uzimanja terapije, te razmatranje uvođenja intravenske terapije.

# FARMAKOTERAPIJA OSTEOPOROZE

ALEKSANDRA TOMIĆ LUČIĆ

Cilj farmakološke terapije osteoporoze je smanjenje učestalosti i rizika od osteoporotičnih fraktura. Da bi uspjeli održati dobro zdravlje kostiju preporučuje se adekvatan unos Ca, D vitamina, ograničiti upotrebu alkohola, kao i lečenje komorbidnih stanja koje negativno utiču na koštani metabolizam.

Farmakološko lečenje osteoporoze je potrebno za osobe koji imaju visok rizik od fraktura, tj. u slučajevima kada je:

- T-skor između -1,0 i -2,5 uz postojanje fragilne fraktue kuka ili kičme u anamnezi.
- T-skor  $\leq -2,5$  na lumbalnoj kičmi, vratu butne kosti, ukupnom kuku ili 1/3 radijusa.
- T-skor između -1,0 i -2,5 i ako je 10-godišnja verovatnoća za veći osteoporotični prelom  $\geq 20\%$  ili za frakturu kuka  $\geq 3\%$  na osnovu FRAX indeksa.
- Kod starijih žena (preko 65 god) koje su prethodno imale fragilu frakturu može se početi terapija čak i bez prethodnog merenja mineralne koštane gustine, nakon isključivanja uzroka sekundarne osteoporoze.

Nedavne fragilne frakture (koje su se dogodile u poslednje 2 godine) imaju mnogo veću prediktivnu vrednost i ukazuju na neposredan i visok frakturni rizik, u odnosu na frakture koje su se desile pre više od 5 godina.

Kada se postavi dijagnoza osteoporoze, promena štetnih životnih navika i strategija za prevenciju fraktura je neophodna, slično kao i u prevenciji drugih hroničnih oboljenja (arterijske hipertenzije, hiperlipidemije itd.). Neophodan je adekvatan unos Ca i D vitamina, prevencija padova, prestanak pušenja cigareta i upotrebe alkohola, fizička aktivnost, vežbe za jačanje mišića i poboljšanja koordinacije pokreta i ravnoteže.

## Lekovi za terapiju osteoporoze

### › Antiresorptivni mehanizam dejstva

- Bisfonati:
  - Alendronat
  - Ibandronat (oralna i intravenska upotreba)
  - Zoledronska kiselina (intravenska upotreba)
  - Risedronat\*
- Selektivni modulatori estrogenskih receptora-primenjivo samo kod žena
  - Raloksifen\*
- Denosumab (sc primena)
- Hormonska supstituciona terapija

### › Anabolički mehanizam delovanja

- Teriparatide (sc primena)
- Abaloparatid\*
- Romosozumab\*

Lekovi za terapiju osteoporoze	
Lek	Doziranje
Alendronat	70 mg nedeljno per os
Ibandronat	150 mg mesečno per os 3 mg iv na III meseca
Zoledronska kiselina	4 mg iv jednom godišnje
Denosumab	60 mg sc na 6 meseci
Teriparatid	20 µg sc dnevno

\* Lek nije registrovan u Srbiji

## Bisfonati

Bisfonati su lekovi sa antiresorptivnim efektom, imaju veoma visok afinitet vezivanja za koštane minerale tj. za kristale hidroksiapatita. Novije generacije bisfonata, koje su sada u upotrebi, sadrže nitrogen i deluju selektivno na inhibiciju enzima farnezil pirofosfat sintetaze u osteoklastima, što dovodi do apoptoze osteoklasta.

Nakon oralne upotrebe bisfonati se veoma loše apsorbuju iz gastrointestinalnog trakta (<1% od oralne doze leka), jer nisu lipofilne molekule. Nakon apsorpcije oko 50% leka se vezuje u kostima, a ostatak se ekskretuje urinom bez prethodnog metabolisanja. Retencija bisfosfonata u kostima zavisi od više faktora: renalne funkcije, jačine koštanog metabolizma i dostupnosti hidroksiapatitnih mesta za vezivanje leka.

Kod pacijenata sa osteoporozom i povećanim rizikom od fraktura bisfonati (alendronat, ibandronat, zoledronska) se preporučuju kao prva terapijska linija u cilju smanjivanja frakturnog rizika. Alendronat se koristi oralno u dozi od 70 mg jednom nedeljno, ibandronska kiselina ima dve formulacije leka: za oralnu upotrebu u dozi od 150mg jednom mesečno i za intravensku upotreba 3mg intravenski svaka 3 meseca, zoledronska kiselina se koristi intravenski u dozi od 4mg jednom godišnje.

Prilikom terapije oralnim bisfonatima javlja se iritacija gornjih parti-ja gastrointestinalnog trakta (ezofagitis, gastritis, ulcus), zbog čega je neophodan odgovarajući režim primene leka. Da bi se omogućila što bolja apsorpcija leka, oralni bisfonati se primenjuju obavezno našte, bez hrane i drugih lekova. 30-60min nakon uzimanja leka pacijent treba da bude u vertikalnom položaju. Bisfonate mogu koristiti pacijenti koji imaju GFR >30ml/min-ibandronat, odnosno >35ml/min alendronat i zoledronska kiselina. Neželjeni efekti bisfonata su pored iritacije gastrointestinalnog trakta (ezofagitis, gastritis, ulcus), simptomi slični gripu - temperatura, bolovi u mišićima koji mogu da traju nekoliko dana (naročito kod iv primene leka prvi put).

Svi lekovi za lečenje osteoporoze, a naročito bisfonati su povezani sa pojavom retke komplikacije, osteonekrozom vilice koja se može pojaviti kod pacijenata koji uzimaju dugotrajnu terapiju bisfosfonatima nakon invazivnih stomatoloških procedura kao što je ekstrakcija zuba. Ova komplikacija se češće javlja kod pacijenata koji se leče zoledronskom kiselinom. (Osteonekro-

za vilice-definisana kao prisustvo nekrotične kosti u maksilofacijalnoj regiji koja se ne može izlečiti za osam nedelja). Zbog toga se savetuje da se sprovede stomatološko lečenje ukoliko je potrebno, pre početka lečenja bisfosfonatima. Kod pacijenata na dugoročnoj terapiji bisfosfonatima, mogu se javiti atipične subtrohanterične frakture butne kosti kao retka komplikacija lečenja. Prilikom dugogodišnje upotrebe zolendronske kiseline (do 9 god) kod pacijenata se povećava rizik od nastanka atrijske fibrilacije.

Bisfosfonati se razlikuju od drugih lekova za osteoporozu po tome što imaju prolongiran efekat na metabolizam kostiju, koji perzistira nekoliko godina nakon prestanka terapije. Mineralna koštana gustina se postepeno smanjuje nakon terapije, a biomarkeri koštane razgradnje se postepeno povećavaju. Preporučuje se procena frakturnog rizika nakon 3-5 godina terapije bisfosfonatima. U slučaju da postoji i dalje visok rizik od frakture terapija se može nastaviti, dok se u slučaju postojanja malog ili umerenog frakturnog rizika preporučuje tzv. "odmor od terapije bisfosfonatima" (privremeno obustavljanje terapije do 5 godina ili duže u zavisnosti od kliničkih okolnosti). Prilikom korišćenja bisfosfonata preporučuje se procena frakturnog rizika nakon 3 godine terapije. Kada počne "odmor od terapije bisfosfonatima" potrebno je ponovo proceniti frakturni rizik za 2-4 godine i ranije nastaviti terapiju bisfosfonatima ukoliko postoji značajno smanjenje mineralne koštane gustine, nove fragilne frakture ili promena kliničkog statusa koji dovodi do većeg frakturnog rizika.

Neophodna je kontrola serumske koncentracije Ca, jonizovanog  $Ca^{+2}$ , P i 25(OH)D vitamina pre uključivanja terapije, kao i u toku primene oralnih bisfosfonata na 6-12 meseci, a prilikom upotrebe Zolendronata pre svake aplikacije leka. Prema nalazima izvršiti odgovarajuću suplementaciju D vitamina i Ca

### **Indikacije za odmor od terapije bisfosfonatima ("drug holiday")**

Odmor od terapije bisfosfonatima treba razmotriti ukoliko rizik od neželjenih događaja postaje veći od benefita za pacijenta.

Kod terapije oralnim bisfosfonatima, razmotriti "odmor od terapije" nakon 5 godina lečenja, ako rizik od preloma više nije visok (na primer kada je T skor  $>-2,5$  ili nije bilo preloma).

Međutim, potrebno je nastaviti sa lečenjem oralnim bisfosfonatima sledećih 5 godina, ako je rizik od preloma i dalje visok ili umesto bisfosfonata

nastaviti terapiju lekom drugog mehanizma delovanja. U slučaju de je nastavljena terapija oralnim bisfosfonatima preporučuje se “odmor od terapije” nakon 6 - 10 godina stabilnosti kod pacijenata sa vrlo visokim rizikom od preloma.

U slučaju terapije Zolendronskom kiselinom razmotriti “drug holiday” nakon 3 god terapije. Međutim, ukoliko postoji veoma visok rizik od fraktura može se nastaviti terapija Zolendronatom do 6 godina ili umesto bisfosfonata nastaviti terapiju lekom drugog mehanizma delovanja.

Odmor od terapije se ne preporučuje za ne-bisfosfonatne anti-resorptivne lekove, a lečenje takvim sredstvima treba nastaviti sve dok je to klinički odgovarajuće.

### **Denosumab**

Denosumab je humano monoklonsko antitelo koje se vezuje za RANKL, inhibira ga i na taj način sprečava diferencijaciju i aktivaciju osteoklasta i resorpciju kosti. Kod pacijenata sa osteoporozom i povećanim rizikom od fraktura denosumab se preporučuje kao alternativna inicijalna terapijska linija u cilju smanjivanja frakturnog rizika.

Treba imati u vidu da Denosumab (DMAb) i bisfosfonati različito deluju na trabekularnu i kortikalnu kost:

- Denosumab kontinuirano cirkuliše u krvi i u ekstraćelijskoj tečnosti i dolazi i do trabekularne i do kortikalne kosti da inhibira RANKL, dok se bisfosfonati brzo absorbuju na koštanoj površini, na mestima koštane resorpcije i dominantno akumuliraju u trabekularnoj kosti .

- Pacijentima koji su lečeni Alendronatom, prelazak na Denosumab više povećava BMD, u odnosu da se nastavilo sa terapijom Alendronatom. Ovakav efekat je predominantno veći na mestima dominiranja kortikalne kosti (1/3 distalnog dela radiusa)

- Denosumab ima jedinstven efekat sa povećanjem kortikalne BMD i kortikalne poroznosti, koji su relevantni u povećanju koštane čvrstine, zbog čega redukuje frakturi rizik na svim mestima nezavisno od godina i stadijuma bolesti .

Denosumab se daje u dozi od 60mg subkutano svakih 6 meseci. Ne preporučuje se tzv. “odmor od leka”, jer je prekid terapije Denosumabom povezan sa ponovnim povećanjem frakturnog rizika naročito za vertebralne frakture.



Zbog toga nakon prestanka upotrebe Denosumaba, u cilju sprčavanja naglog pogoršanja mineralne koštane gustine i frakturnog rizika, terapiju treba nastaviti lekom drugog mehanizma delovanja (najčešće bisfosfonatima). Denosumab se može dati pacijentima sa hroničnom renalnom insuficijencijom (GFR  $\geq 30$  ml/min). U toku upotrebe Denosumaba postoji rizik od hipokalcemije, što se dešava kod pacijenata sa deficitom D vitamina, početnim visokim nivoom koštanih biomarkera razgradnje, malapsorpcijom i hroničnom bubrežnom insuficijencijom (HRI stadijum 4 i 5), jer lek veoma brzo blokira resorpciju kosti i mobilizaciju Ca iz koštanog depoa. Zbog toga treba kontrolisati vrednosti serumskog Ca pre svake doze leka i obezbediti adekvatan unos Ca i D vitamina pre početka terapije. Pored hipokalcemije, prema rezultatima FREEDOM studije kod dugogodišnje primene leka mogući su retki neželjeni efekti denosumaba (infekcije, inflamatorni poremećaji, maligniteti, osteonekroza vilice, atipične femoralne frakture). Kod pacijenata koji su u riziku od osteonekroze vilice potreban je pregled stomatologa.

### **Teriparatid i Abaloparatid\***

Teriparatid i Abaloparatid\* su sintetski analozi PTH i preporučuju se za terapiju osteoporoze kod osoba koje imaju veoma visok rizik od fraktura, kao što su pacijenti sa ozbiljnim ili multiplim vertebralnim frakturama. Teriparatid se primenjuje u dozi od 20  $\mu$ g dnevno subkutano u trajanju najviše do 2 godine, jer su predkliničke studije pokazale veću učestalost osteosarkoma kod pacova prilikom dugogodišnje upotrebe. Nakon završetka terapije teriparatidom preporučuje se nastavak lečenja nekim od antiresorptivih lekova (Denosumab ili bisfosfonati) u cilju održavanja postignutih vrednosti mineralne koštane gustine. Međutim, kod pacijenata koji su na terapiji Denosumabom ne preporučuje se nastavak terapije teriparatidom, zbog mogućnosti progresivnog i tranzitornog opadanja mineralne koštane gustine. Studije su pokazale da anabolička je terapija teriparatidom efikasna u smanjivanju frakturnog rizika čak i kod pacijenata koji su prethodno bili na terapiji bisfosfonatima. Prilikom upotrebe teriparatida mogući neželjeni efekti su: hiperkalcemija, vrtoglavica i grčevi u nogama i kratkotrajna ortostatska hipotenzija. Pre početka terapije treba proveriti serumske vrednosti Ca. Lek se ne preporučuje kod osoba sa hiperkalcemijom. Kontraindikacije za terapiju teriparatidom su: hiperparatireoidizam, drugi oblici sekundarne osteoporoze, Pagetova bolest, hiperkalcemija, terminalna renalna insuficijencija, metastaze u kostima i maligniteti.

### **Romosozumab\***

Romosozumab je humanizovano monoklonsko antitelo koje inhibira sklerostin i na taj način deluje anabolički na kost, ali istovremeno i inhibira koštanu resorpciju. Lek se primenjuje u dozi od 210mg dnevno subkutano u trajanju od 12 meseci, kod pacijenata koji imaju visok rizik od fraktura, kao i kod neuspeha drugih oblika lečenja ili u slučajevima intolerancije na druge lekove. Nakon završetka terapije Romosozumabom preporučuje se nastavk lečenja nekim od antiresorptivih lekova (Denosumab ili bisfonati) u cilju održavanja postignutih vrednosti mineralne koštane gustine.

### **Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM)**

Kod žena u postmenopauzi koje imaju visok rizik od fraktura i ukoliko terapija bisfonatima i denosumabom nije odgovarajuća može se preporučiti terapija SERM (Raloksifen<sup>®</sup>). Pacijentkinje treba da imaju jednu od sledećih karakteristika: mali rizik od dubokih venskih tromboza ili povećan rizik od karcinoma dojke.

### **Hormonska supstituciona terapija**

Hormonska supstituciona terapija (estrogeni) se ne preporučuje kao prva linija za lečenje i prevenciju osteoporoze kod žena u postmenopauzi i premenopauzi zbog povećanog rizika od karcinoma dojke, karcinoma endometrijuma, moždanog udara, venskih tromboza i embolija i koronarne bolesti. Međutim, kod žena u postmenopauzi, starosti < 60god, može se preporučiti hormonska supstituciona terapija pod određenim okolnostima (izrazite klimakterične vazomotorne smetnje) ukoliko nema kontraindikacija (infarkt miokarda, moždani udar i karcinom dojke).

<b>Dokazi o redukciji frakturnog rizika</b>		
<b>REDUKCIJA FRAKTURNOG RIZIKA</b>		
<b>Lek</b>	<b>Vertebralne frakture</b>	<b>Nevertebralne frakture</b>
Alendronat	Da	Da (uključujući i frakture kuka)
Ibandronat	Da	Da**
Zonedronska kiselina	Da	Da
Denosumab	Da	Da (uključujući i frakture kuka)
Teriparatid	Da	Da
SERM	Da	Nije dokazana
HRT	Da	Da (uključujući i frakture kuka)

\*\*Ibandronat povećava mineralnu koštanu gustinu i značajno smanjuje rizik od vertebralnih fraktura. Smanjenje frakturnog rizika za nevertebralne frakture je dokazano na indirektnan način, posthok analizom baziranoj na podacima više kliničkih studija i dugogodišnjem praćenju bolesnika na oralnoj i iv formulaciji ibandronata.

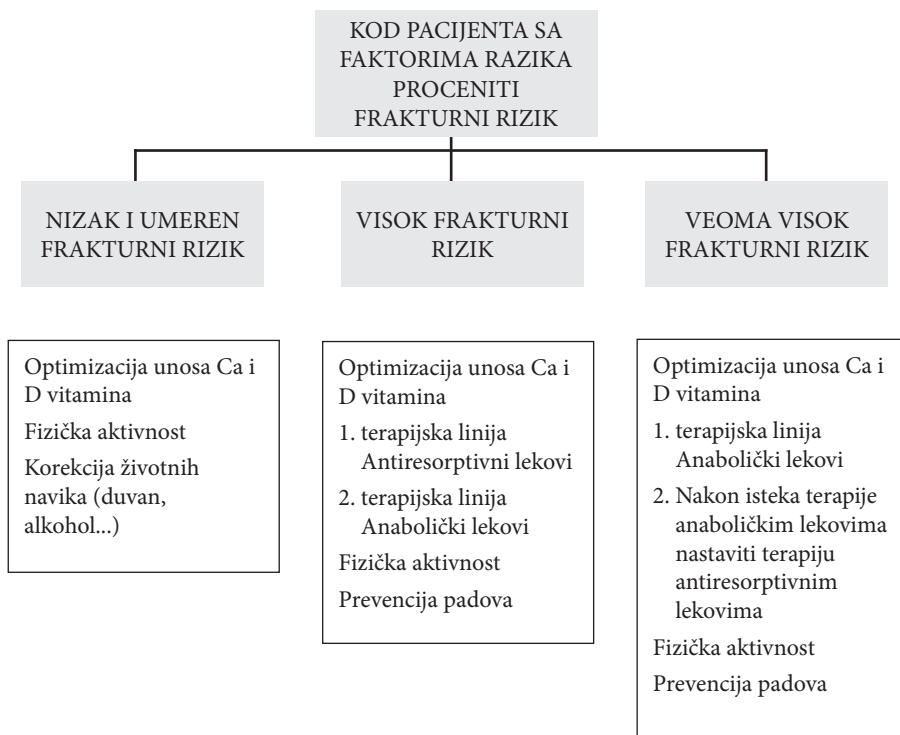
### **Algoritam za lečenje osteoproze**

Terapija prve linije za lečenje osteoporoze kod većine pacijenata su lekovi sa antiresorptivnim efektom – najčešće su to oralni bisfosfonati (Alendronat, Ibandronat).

Kod pacijentkinja koje imaju intoleranciju na oralne bisfosfonate ili kontraindikacije, prva linija lečenja mogu biti iv bisfosfonati ili Denosumab, alternativna terapijska opcija mogu biti SERM. Takođe se preporučuje da lekovi prve linije za pacijente sa visokim rizikom od preloma koji ne mogu koristiti oralnu terapiju budu Denosumab ili Teriparatid.

Kod pacijentkinja sa veoma visokim rizikom za frakture kao i kod onih koje su već imale višestruke prelome potrebno je uvođenje u terapiju anaboličkih lekova (Teriparatid) ili lekova sa dvostrukim mehanizmom dejstva (Romosozumab\*).

Frakturni rizik ponovo odrediti nakon svake nove frakture, bez obzira kada se ona dogodila. Rizik od nastanka fraktura se povećava nakon prekida terapije .



### Šta se smatra neuspehom terapije

Kada vršimo kontrolu mineralne koštane gustine pacijenta i procenjujemo efekte terapije moramo imati u vidu vrednosti najmanje značajne promene na našem uređaju. Najmanja značajna promena predstavlja najmanju razliku u sukcesivno izmerenim vrednostima BMD kod istog pacijenta koju možemo smatrati stvarnom promenom mineralne koštane gustine. Ukoliko merenje BMD vršimo na različitim aparatima za osteodenzitometriju najmanja značajna promena će zavistiti od greške u preciznosti samog uređaja, kao i od kalibracionog odnosa između tih sistema.

Neuspehom terapije se smatra: gubitak mineralne koštane gustine veći od najmanje značajne promene (obično 5% na lumbalnoj kičmi, 4% na ukupnom kuku i 5% na vratu butne kosti) za 2 godine i smanjenje mineralne koštane mase uprkos antiresorptivnoj terapiji, kao i nastanak dve ili više novih fragilnih fraktura u toku terapije. Značajno je isključiti sekundarnu osteoporozu kao uzrok neuspeha terapije.

## Zamena lekova za osteoporozu

U slučajevima kada pacijent ima rekurentne osteoporotične vertebralne frakture, ili je imao nove frakture ili se održava visok fraktorni rizik uprkos upornoj anti-resorptivnoj terapiji, kao i ako je imao komplikacije prethodne terapije anti-resorptivnim lekovima (osteonekrozu vilice, ili atipične femoralne frakture) treba uključiti lek sa anaboličkim dejstvom umesto anti-resorptivne terapije. Visok fraktorni rizik je prisutan ukoliko je pacijent: imao vertebralne frakture ili frakture kuka, ili T- scor  $\leq -2.5$  ili FRAX indeks za kuk  $\geq 3\%$ , ili  $\geq 20\%$  za velike osteoporotične frakture

## Suplementacija D vit i Ca

Potrebno je održavati serumske vrednosti 25 (OH) D vitamina  $\geq 30$  ng/ml ( $\geq 75$  nmol/l) kod pacijenata sa osteoporozom (poželjan opseg je 30 -50 ng/ml). Pre početka terapije osteoporoze anti-resorptivnim ili anaboličkim lekovima neophodno je izvršiti odgovarajuću suplementaciju D vitamina tako da serumske vrednosti 25(OH)D vitamina budu u napred navedenom poželjnom opsegu. Preporučuje se početna kontrola 25(OH)D vitamina u serumu za 3 meseca, a nakon toga kontrole na 6 meseci radi određivanja doze održavanja. Za dugotrajno održavanje optimalnog nivoa 25 (OH) D u serumu kod pacijenata sa osteoporozom obično je potrebna suplementacija D3 u dozi od najmanje 2.000 IU dnevno. Veće doze vitamina D3 su obično potrebne kod pacijenata sa prisutnim faktorima kao što su: gojaznost, malapsorpcija, starije životno doba.

Neophodno je održavati odgovarajući unos Ca u ishrani od 1.200 mg/dan (hranom i suplementima) za osobe starosti  $\geq 50$  godina. Prednost dati odgovarajućem unosu Ca u ishrani u odnosu na suplemente (Ca suplementi do 1000mg dnevno), zbog mogućih neželjenih efekata naročito na kalulozu bubrega.

## Promena životnih navika u cilju poboljšanja zdravlja kostiju

Za sve pacijente bez obzira na stepen frakturnog rizika preporučuje se: fizička aktivnost, izbalansirana zdrava ishrana, adekvatan unos Ca i D vitamina, izbegavanje upotrebe duvana i prekomerne upotrebe alkohola ( $\leq 2$  jedinice dnevno) i eliminisanje potencijalnih faktora rizika za pad. Pacijentima koji već imaju osteoporozu preporučuju se protektori za kukove, kao i vežbe u cilju poboljšanja mišićne snage, ravnoteže i koordinacije pokreta da bi sprečili padove i moguće frakture.

# KONSOLIDACIJA NOVONASTALIH NISKOENERGETSKIH PRELOMA

OLIVERA ILIĆ STOJANOVIĆ

Strategija izbora medikamentozne terapije pacijenata sa novonastalim niskoenergetskim prelomom i stimulacijom formiranja kalusa dobrog kvaliteta, je još uvek izazov za sve kliničare. Poseban problem predstavlja činjenica da niskoenergetski prelom mogu dobiti i pacijeti sa normalnim DXA nalazom – T scorom (oko 30% slučajeva), a procenat pacijenta kojima je nalaz na nivou osteopenije je veoma sličan kao I na nivou osteoporozе (oko 40-50%).

Stoga, i u ovom poglavlju naglašavamo da se niskoenergetski prelomi posebno asimptomatski/oligosimptomatski aktivno moraju tražiti, kako bi se povećao broj kako dijagnostikovanih, tako i lečenih slučajeva, koji je i danas poražavajuće nizak. Samo se 25% vertebralnih preloma dijagnostikuje, a tek 1/5 leči, dok postojanje prvog preloma utiče na višestruko povećanje rizika od sledećeg.

Isključenje drugih faktora rizika za prelom, a pre svega malignih oboljenja uvek treba imati na umu. Ženski pol ima veći rizik za prelom pa žene sa prethodnim prelomom imaju 86% veći rizik za novi prelom, a 45% žena sa frakturom kuka je već imalo osteoporotični prelom.

Povećan nivo koštnog metabolizma i na sistemskom i na lokalnom nivou je prateća pojava fiziološkog zarastanja preloma koji se održava i do 2 godine. Tada su povećani nivoi ranih markera koštane aktivnosti (serum tartarat rezistentna kiselina fosfataza, osteokalcin u urinu) kao i markeri kasne koštane aktivnosti (serum ALP, serum kolagen C- telopeptid C-TX), u odnosu na prefrakturni period. Takodje, scintigrafski nalaz može da ukaže na pojačano nakupljanje radiofarmaka na mestu preloma i do 2 godine posle preloma.

Pakazano je da starenje i prisutvo osteoporoze nisu u korelaciji sa vrednostima trabekularnog koštanog volumena i ishodom operacije. Stari i osteoporotični pacijenti sa povećanom metaboličkom aktivnošću imaju bolji ishod osteosintetske fuzije pršljenova i benefit za proces zarastanja, a pacijenti sa nižim metaboličkim obrtom i većim BMD i volumenom imaju lošije rezultate. Pokazano je da pacijenti u starijoj životnoj dobi, u poredjenju sa uzrastom 40-50 god imaju nižu BMD, tanju trabekularnu debljinu, manji volumen i veći intertrabekularni prostor, ali ne i lošiji operativni ishod .

Osteoporoza nije sama po sebi signifikantni faktor rizika za operativni ishod (fuziju pršljenova posle preloma) ili barem nije u meri u kojoj se očekuje.

Rezultati uticaja indukovane, eksperimentalno izazvane osteoporoze, na zarastanje preloma ispitivanih životinja su sasvim nekonzistentni. Pritom, većina studija nije definisala dijagnozu osteoporoze kod životinja a lokalni znaci oslabljenog ili odloženog zarastanja preloma ( ćelijski procesi, formiranje kalusa, mineralizacija i biomehanička čvrstoća) nisu uvek bili i radiološki dokazani. Kliničke studije su takodje kontradiktorne, ukazuju na moguću negativnu tendenciju osteoporoze, ali dokazi još uvek nisu ubedljivi jer nije ni bilo meta analiza. Naime, prva meta analiza je publikovana tek 2021 godine (Gorter E.A., et al), gde je ispitivan uticaj kako osteoporoze per se, tako i medikamentozne terapije osteoporoze različitog mehanizma dejstva na loše srastanje preloma dugih kostiju. Ova meta analiza je unela optimizam i nadu da izmedju osteoporotičnog preloma, posebno starijih osoba i usporenog /ili nesratstanja preloma nema visoke povezanosti.

### **Efekat antiresorptivne terapije na formiranje kalusa**

Na životinjskim modelima, antiresorptivni lekovi su odložili remodelovanje preloma.

#### ***Bisfosfonati (BS)***

Efekat Alendronata, je najkontroverzniji, jer je intermedijarna eliminacija 1-6 meseci a terminalna 10.9 god. od poslednje doze. Koštani metabolizam ostaje suprimiran i do 5 god.po prekidu Alendronata, što nije slučaj sa drugim BS.

Meta-analiza (Yongquan Gao et al. 2021) je ispitivala efekat različitih BS ( alendronat, zolendronat, riserdronat) na vreme zarastanja preloma (pra-

ćeno imiging metodama) uglavnom kod hirurški zbrinutih pacijenata. Prema dosadašnjim saznanjima, treba razmotriti ranu primenu BS neposredno posle preloma.

Iako kontroverzna trenutna saznanja se mogu sumirati u sledeće stavove:

- Ne ukidati terapiju BS koja je započeta više meseci pre dijagnostikovane frakture
- Kod visokorizičnih grupa BS zameniti Teriparatidom ili kratkotrajno 2- 2.5 meseca Myacalcic ampulama sc. uz obaveznu proveru nivoa Vit D I suplementaciju kalcijuma
- Iskustvo kliničara i detaljna individualna analiza pacijenta su presudni u odabiru lečenja, pa i odluka o uvođenju BS neposredno po otkrivanju frakture. Imajući u vidu još uvek kontroverzne stavove i nedostatak podataka iz prospektivnih kliničkih studija mišljenja smo da BS treba uvesti u terapiju u periodu od 2- 4 meseca od nastanka preloma, a u zavisnosti od mesta preloma, odnosno vremena neophodnog za formiranje kalusa.

### ***RANK ligand inhibitori-Denosumab***

DMAb u dozi od 60 mg svakih šest meseci ne odlaže zarastanje preloma niti utiče na druge komplikacije čak i kada se daje u kratkom razmaku od nastajanja preloma (ali ne kracem od 6 nedelja). Većina pacijenata je značajno povećala snagu i pršljenova i kuka u 36 mesecu terapije (Phase 3 FREEDOM Trial). U denosumab grupi je bilo 40% manje prvih preloma kuka.

### **Efekat anaboličke terapije na formiranje kalusa**

Dokazano je da je rekombinantni paratiroidni hormon, PTH (1-34) – Teriparatid je efikasna anabolička terapija koja ubrzava koštanu regeneraciju tokom preloma, povećava volumen kalusa i brže dostizanje koštane čvrstine. Uglavnom je ispitivan na prelomima kuka. Značajno povećava, BMD novo formirane kosti, produkciju protein koštanog matriksa i mehaničku snagu. Teriparatid poboljšava i fiksaciju ortopedskih implantata. Smanjuje bol u leđima u poredjenju sa alendronatom, HRT i placebom.

Teriparatid ima bolji efekat od Alendronata na: poboljšanje BMD, parametre koštanog metabolizma, sprečavanje neuroloških deficita, progresiju preloma i smanjenje incidence novih preloma.



### **Reevaluacija kliničke efikasnosti kalcitonin lososa (Myacalcic) u terapiji svežih osteoporotičnih fraktura.**

Ovaj endogeni polipeptidni hormon štitaste žlezde, inhibiše osteoklaste, sprečava resorpciju Ca iz koštanog tkiva sa dokazanim i izraženim analgetskim efektom. Stimulativno deluje na formiranje kalusa a aktivnost remodeliranja je vrlo visoka na mestu preloma. Miacalcic ubrzava ranu mobilizaciju pacijenta i ukupni funkcionalni oporavak posle vertebralnih preloma (VFr) .

Indikacije za primenu Miacalcica su VFr žena i muškaraca, stanja posle endoproteze zglobova i kompleksni regionalni bolni sindrom (M. Sudeck). Myacalcic amp. se aplikuju sc/im 50 ij prvih 5 dana, a zatim preći na 100 ij na II dan uz obaveznu suplementaciju Vit D i Ca (maksimalno do 3 meseca).

### **Vitamin D, Kalcijum i Proteini**

Žene sa osteoporozom i svežim prelomom imaju benefit uzimanjem Ca i VITD3. Nivo serumskog 25OH VITD je povezan sa snagom i funkcijom natkolenih mišića starijih osoba. Holekalciferol je efikasan samo ukoliko postoji nedostatak Vit D kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega. Smatra se da 2.5µgr (100 IU) dnevno povećava nivo - 25 OHVITD za oko 2.5 nmol/l (1ng/ml). Kontrola serumskog 25 OH VITD potrebna je posle 3 meseca uz reevaluaciju doze.

Ukoliko je Klirens kreatinina < 30ml/min treba davati aktivne metabolite VIT D, kao naprimer, Alfakacidol (1mcg odgovara efektu ~ 2000 U.I. Vit D3). Aktivni metaboliti VIT D deluju bez metaboličke aktivacije u bubregu, što doprinosi većim koncentracijama u ciljnim organima, i lokalnoj ekspresiji Vit D receptora. Nažalost, ne postoji klinilki dostupna metoda kojom bi se odredio nivo aktivnih metabolita VITD u organizmu. Smatra se da Alfakacidol smanjuje učestalost padova za 50-70% u starijih žena i muškaraca, kao i broj vertebralnih i nevertebralnih fraktura.

Savremenim načinom ishrane se unese oko 600-700mg elementarnog kalcijuma. Suplementacija Ca medikamentima je neophodna za one koji imaju visoke faktore rizika za osteoporozu, a ne unose dovoljno Ca ishranom, ili imaju izražen nedostatak 25OHVITD (<40 nmol/l).

Absorpcija Ca je VIT D je zavisna preko Ca binding proteina – Calbindin transceluarni ili paracelularni difuzioni transfer, zbog čega je neophodno konzumirati proteine životinjskog porekla 1-1.2 gr/kg TT dnevno. Smanjen unos proteina životinjskog porekla povezan je sa sniženjem BMD na kuku i kičmi i povećanim rizikom za frakturu kuka.

**Analgetski efekat se** sprovodi najčešće primenom čistih analgetika i/ili kombinacijom sa NSAID-ima per oralnim ili parenteralnim putem aplikovanim, u zavisnosti od tolerancije bola. Ređe, ali je indikovana i primena tramadola kada je to neophodno. Veoma je značajna i topikalna primena NSAID-a, posebno primena Diklofenac sodium patcheva od 140-180 mg sa prolongiranim dejstvom na mestu aplikacije tokom 10-12h. Miorelaksansi benzodiazepinske ili nebenzodiazepinske grupe (sirdalud, midokalm i sl) su takodje u domenu procene sklopa ličnosti pacijenata, njegovih komorbiditeta i izbora kliničara koji leči pacijenta.

### **Značaj vertebralnih fraktura**

- **VFr povezane sa povećanom dugoročnom smrtnošću (15%)**
- **1 VFr povećava rizik za novu VFr- 5x (druga VFr u periodu od 12 meseci)**
- **1 VFr povećava rizik za frakturu kuka 2-3 puta**
- **2 ili više VFr povećavaju rizik od sledećih VFr 12 puta**

### **Značaj fraktura kuka**

- **Svaki 30 sekundi neko u Evropi zadobije prelom kuka kao posledicu osteoporoze**
- **Smrtnost u prvoj god. 20%**
- **Trajni invaliditet 30%**

### ***Preporuke nemedikamentoznog lečenja***

Neposredno po nastanku preloma sa ciljem kompleksnog dejstva na bol se mogu primeniti neki modaliteti fizikalnih agenasa (niskoenergetski laser, interferentne struje, TENS). Studije pokazuju da magnetoterapija ima analgetski efekat, i utiče na stimulaciju kalusa kada se primenjuje dugotrajno (više meseci).

Od momenta kada se dijagnostikuje prelom pršljena sprovodi se kratak režim mirovanja, do 7 dana. Vertikalizacija za vreme kratkotrajnog obavljanja lične higijene i ishrane se sprovodi uz spinalne ortoze/midere, thoraco-lumbalne ortoze (TLSO) ili lumbo-sacralne (LS), u zavisnosti od nivoa frakture pršljena. Spinalne ortoze (mideri) se maksimalno prvih 6-8 nedelja mogu nositi tokom celog dana, osim kada je pacijent u horinzotalnom položaju, a potom se postepeno smanjuje njihovo korišćenje za po 1-2h dnevno, u zavisnosti od intenziteta bola, uz obavezno sprovođenje individualno propisanih vežbi.

Kineziterapija - statičke vežbe, uvode se odmah po kupiranju intenzivnog bola sa ciljem dodatnog analgetskog efekta kroz postizometrijsku relaksaciju mišića. Dugoročno ove vežbe smanjuju samo delimično hipotrofiju paravertebralnih mišića. Postepeno uvođenje kompleksnijih dinamičkih vežbi je neophodno, ali ne pre **dva meseca od nastanka vertebralnog preloma**. Posebno treba obratiti pažnju na očuvanje balansa, ravnoteže tela, jačanje ekstenzora trupa, karlične i nadkolene muskulature.

#### **Posebna napomena:**

***Ne započinjati terapiju osteoporoze bez provere Ca ukupni, Ca jon, P, 25OHVITD, PTH kao i opštih biohemijskih analiza. Dovesti nivo 25OHVITD u serumu minimum do 50 nmol/l, a zatim uvoditi antiresorbivnu ili anaboličku terapiju.***

# GLUKOKORTIKOIDIMA INDUKOVANA OSTEOPOROZA (GIOP), ZNAČAJ OPTIMALNOG ZAPOČINJANJA TERAPIJE I MODALITETI LEČENJA

OLIVERA ILIĆ STOJANOVIĆ, PREDRAG OSTOJIĆ

Iako je terapija glukokortikoidima (GK) najčešći uzrok sekundarne osteoporoze, najčešći jatrogeni uzrok, i najčešći uzrok osteoporoze pre 50. godine života, mnogi rizični bolesnici ostaju nelečeni. Epidemiološke studije ukazuju da terapiju za osteoporozu dobija samo 3 od 10 postmenopauzalnih žena i 1 od 10 muškaraca (strajjih od 50 god) koji su na dugotrajnoj- hroničnoj terapiji GK (> 90 dana). Taj procenat se smanjuje na samo 5% kod žena i muškaraca mlađih od 50 godina. Suboptimalno lečenje, odnosno nedovoljna prevencija preloma u GIOPu je posledica nekonzistentnih smernica, ne samo zbog toga ko bi trebalo da bude lečen, kada započeti i kada prekinuti lečenje, već i zbog nestandardizovanih procena doze i trajanja terapije GK u različitim oboljenjima. S druge strane, nedostatak velikih randomizovanih kontrolnih studija (RCT) – sa dužim periodom praćenja, gde su frakture primarni cilj ispitivanja, čini da je procena efikasnosti u studijama poređenja veoma ograničena. Pored toga, treba imati u vidu da terapija GK može imati efekte koji štede kost mehanizmom kontrole zapaljenja, pa samim tim i osnovne boleti, kada su u pitanju autoimuna zapaljenjska oboljenja.

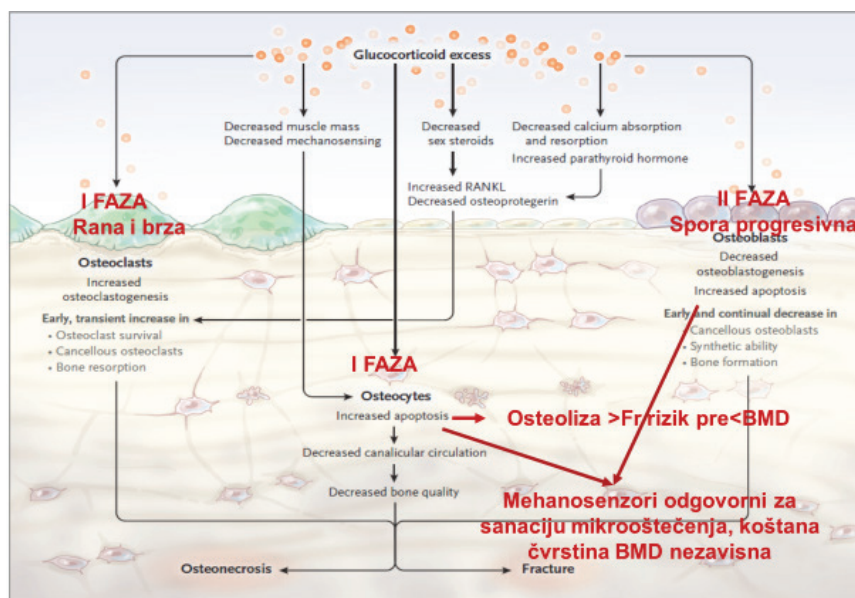
Terapija GK može da utiče na koštanu fragilnost i pojavu preloma bilo koje lokalizacije (do 75%) već tokom prvih 3 do 6 meseci terapije, mehanizmom koji nije zavisao od BMD.

Stoga, procena rizika za prelom nijednom imidžing metodom, pa ni prema vrednostima DXA merenja i primenom FRAX indeksa nije dovoljno senzitivna, i ne može da zameni mišljenje kliničara u proceni rizika za prelom,

posebno tokom prvih 6 meseci terapije GK. Dalji gubitak koštane čvrstine protiče sporije i traje tokom celog perioda terapije GK. Smatra se da se frakturni rizik vraća na bazalni nivo posle 9-15 meseci od prestanka terapije GK, a u zavisnosti od ukupne kumulativne doze.

GK imaju značajan bifazičan katabolički učinak na koštano tkivo – stimulisanjem koštane resorpcije kroz *prvu ranu I brzu fazu* i smanjenim formiranjem nove kosti, lošeg kvaliteta, tokom druge, *spore, progresivne faze*.

GK inhibiraju sintezu kolagena tipa I, glavne komponente ekstracelularnog matriksa raspoloživog za mineralizaciju. Indirektni efekti GK na smanjenje digestivne i renalne reapsorpcije i povećano izlučivanje kalcijuma urinom, smanjenje mišićne mase, snage i razvoj miopatije, takodje značajno povećava učestalost padova i rizika za prelom. (Grafikon br 1.)



Adaptirano Buckley Lenore, Humphrey M.B. et al. N.Engl J Med 2018;379:2547-56

Grafikon br 1. Mehanizam razvoja GIOP a

Suštinski značaj na vreme započetog lečenja GIOPa se ogleda u činjenici da 37% pacijenata na GK terapiji dužoj od 6 meseci ima asimptomatske, RTg verifikovane vertebralne prelome (VFr) a 14% dva ili više preloma. Od svih preloma kuka oko 47% su GK indukovani, a od svih vertebralnih preloma su u 72% GK indukovani prelomi.

***Većina aktuelnih vodiča se slaže u sledećim stavovima sa ciljem smanjenja rizika za prelom i lečenja GIOPa.***

1. Ne postoji bezbedna doza GK kada je u pitanju rizik za prelom.
2. Ne postoje podaci o Frakturnom riziku za pacijente mlađe od 40 god.
3. DXA nalaz u premenopauznom periodu i za muškarce mlađe od 50 god. tumačiti prema Z score.
4. Frakturni rizik je dozno, vremenski i od životne dobi zavisian.
5. Frakturni rizik kod osoba sa istim BMD je značajno veći kod osoba na Th GK, što znači da je rizik za prelom nezavisian od smanjenja BMD.
6. Treba početi antiosteoporotičnu terapiju svim pacijentima koji su 3 meseca i duže na terapiji GK, nezavisno od godina života i dnevne doze GK. Rizik za sve tipove preloma dramatično raste ukoliko je kumulativna doza  $\geq 1$  gram, nezavisno od dnevne doze GK.  
Smatra se da će oko 25% pacijenata koji su na dnevnoj dozi GK ( $\leq 2,5$ mg prednisolon /ekvivalenta  $\geq 3$  meseca) tokom sledece godine dobiti novu frakturu, čak i sa T score od -1.5 SD.
7. Nijedna međunarodna smernica ne razmatra kada prekinuti antiosteoporotičnu terapiju po prestanku lečenja GK, jer do danas ne postoje studije koje ispituju rizik od preloma sa različitim trajanjem lečenja osteoporoze, nakon prekida GK. Nedavne epidemiološke studije i pregled farmakologije GIOP-a i GK-a preporučuje nastavak terapije od 6 do 12 meseci posle prestanka uzimanja GK za pacijente sa manjom kumulativnom dozom GK (do 1gr) i produžetak terapije do 18 meseci po prestanku terapije GK, za veće kumulativne doze, posebno kada su u pitanju pacijenti stariji od 65 godina.
8. I inhalacioni GK  $\geq 1000$   $\mu$ gr fluticasone /dozni ekvivalent već posle 4 god. dovode do redukcije koštane mase, sniženja BMD, blago povećanog rizika za prelom (RR 1.10; 95% CI) (NOG 2018). Duže trajanje lečenja (>8 godina) i veća srednja dnevna doza (>600  $\mu$ g/dan) inhalacionih i nazalnih kortikosteroida (ICS) povećavaju rizik od preloma.
9. Frakturni rizik se rapidno snižava po prekidu Th GK (BMD LS > već posle 6 meseci) ali je on i dalje veći nego u populacije bez GK terapije (i do 15 meseci).

10. FRAX se odnosi samo na dnevne doze u obsegu 2.5-7.5mg. prednisolon/ekvivalentna dnevno > od 3 meseca i starije od 40 god. Ne proračunava rizik tokom intermitentnog davanja viših doza I u odnosu na kumulativnu dozu.
11. FRAX proračunava rizik prema BMD kuka a ne LS dela – gde je tokom Th GK brži i dominantan gubitak trabekularne kosti a vertebralni prelomi najčešći oblik fraktura, po pravilu asimptomatskih.
12. FRAX procena je radjena na osnovu epidemioloskih podataka Engleske populacije. Za Srbiju od nedavno postoji baza podataka za BMD ali ne I za populacionu FRAX procenu. Samo FRAX ne može da zameni mišljenje kliničara u proceni rizika za prelom.
13. Prema preporukama ACR iz 2017. godine za pacijente na GK Th  $\geq$  7.5 mg prednisolona/dn. FRAX za velike osteoporotične prelome povećati za 15 % a prelom kuka za 20%. Za pacijente na GK Th < 2.5 mg prednisolona/dn. FRAX za velike osteoporotične prelome smanjiti za 20% a za prelom kuka za 35%.
14. Preporuke GIOP sa korišćenjem FRAX-a nisu dovoljne da se utvrdi antiosteoporotični tretman RA pacijenata
15. Trabecular bone score -TBS score se može uzeti u obzir tokom DXA monitoringa, ali samo u kontekstu vrednosti BMD i kliničkih faktora rizika, a ne izolovano.
16. Periodična Rtg ispitivanja Th i LS segmenta ( pre započinjanja lečenja a potom posle jedne godine) su obavezna u otkrivanju VFr bez obzira na klasifikaciju rizika prema trenutnim smernicama, posebno kod autoimunih inflamatornih oboljenja (RA, SLE, IBD I dr.) jer značajno opredeljuju terapijski izbor i ukazuju na stepen rizika za novi prelom, kao i dinamiku promene visine pršljenova tokom vremena.
17. Vertebral fracture assessment - VFA u okviru DXA se može koristiti, ali svakako se sumnja na prelom mora potvrditi ili otkloniti RTg snimkom.

## PREPORUKE ZA LEČENJE GIOP-a

Neophodno je urgentno sprovođenje mera za adekvatno i pravovremeno lečenje GIOP i implementiranje efikasne strategije prevencije preloma u kliničku praksu, u primarnoj, sekundarnoj i tercijarnoj zdravstvenoj zaštiti.

### 1. Samo neke vežbe imaju pozitivan efekat na osteoblastogenezu i antiinflamatorni efekat.

Resistence trening, vežbe sa osovinskim opterećenjem, vežbe balansa i snage; sve vežbe koje preveniraju rizik za pad i prelom. Skeletni mišići komuniciraju sa drugim organima i proizvode proteine - miokine. Neki miokini indukuju anti-inflamatorne odgovore neposredno sa svakim setom vežbanja, a posredno smanjenjem komorbiditeta utiču i na smanjenje kardiovaskularnih faktora rizika.

U Tabeli br. 1. su predstavljene preporuke ACR iz 2017 za modifikaciju načina života pacijenata na GK >3 meseca nezavisno od doze GK.

*Tabela br. 1*

PREPORUKE ZA MODIFIKACIJU NAČINA ŽIVOTA PACIJENATA NA GK >3 MESECA NEZAVISNO OD DOZE GK (ACR 2017)	
Vežbe sa opterećenjem sopstvene TT	C
Presatanak pušenja	C
Izbegavati > 2 jedinice alkohola dnevno (175ml vina)	C
BMI < 18.5	C
Procena rizika za pad i prelom	C
Merenje početne visine	C
Procena prethodnih preloma	C
Rtg procena visine pršljenova koji počinju/ ili su već na Prednisolon/ekv $\geq$ 5mg/dnevno	C
Ishrana obogaćena Ca per os (ukupno 1200-1500mg/dnevno elementarnog Ca)	A
Suplementacija D vitaminom (nezavisno od doze i dužine lečenja GK)	A



## **2. Monitoring VIT D, Ca ukupnog, Ca jonizovanog, P, sa individualnim određivanjem doze Vit D3, prema 25OHVITD u krvi, preporučuje se u najvećem broju studija.**

*Veoma je važno imati u vidu da se tek po postizanju nivoa 25OHVITD od 50 nmol/l započinjanje terapija kako antiresorptivnim, tako i anaboličkim lekovima, nezavisno od uzroka osteoporoze. Obzirom da GK povećavaju izlučivanje Ca urinom, važan je značaj adekvatnog unosa Ca. S druge strane i bisfosfonati (BS), posebno parenteralna primena, kao i denosumab inhibirajući resorpciju kostiju, smanjuju efluks kalcijuma iz kostiju u cirkulaciju, što dovodi do razvoja hipokalcemije, koja će biti izraženija ukoliko postoji nedostatak VitD. Stoga je neophodno, pre započinjanja lečenja, utvrditi serumske nivoe PTH, Ca ukupni, Ca jon, P. Ukoliko su vrednosti 25OHVITD ispod 50 nmol/l a posebno ispod 40 nmol/l, pored adekvatne i individualno dozirane suplementacije Vitaminom D3, optimalno je 500 mg elementranog Ca dodati suplementacijom (najbolje uveče posle večere), a ostatak do maksimalno 1000- 1200 mg ishranom obogaćenom kalcijumom.*

Određivanje Ca i P u 24/h urinu, periodično (jednom u 6 meseci), je potrebno, posebno ukoliko je pacijent na većim dozama aktivnih oblika VITD ( $\geq 1$  mikrogram) obzirom da mogu, mada retko, da dovedu do hiperkalcemije. Sa primenom aktivnih oblika Vit D takodje treba biti veoma oprezan kod osoba sa sklonošću i/ili kalkulozom bubrega.

## **3. Prva linija terapije u prevenciji i lečenju fraktura izazvanih GK oba pola.**

**Antiresorptivni lekovi: Bisfosfonati - zolendronična kiselina, alendronat, ibandronat, kao i humano monoklonsko antitelo Denosumab -**

U cilju prevencije preloma unutar prva 3 meseca terapije GK, započeti lečenje što pre. Alendronat, zoledronat, denosumab i teriparatid, kao opcije lečenja zasnovane na dokazima za sprečavanje preloma u GIOP-u su preporučene, ali tek po dostizanju vrednosti 25OHVITD u serumu od minimum 50 nmol/l, i uz adekvatnu suplementaciju kalcijuma. Izbor leka će zavisi od bazalnog rizika za prelom, komorbiditeta pacijenata, socijalnog i ekonomskog statusa kao i individualnog afiniteta. Kod žena i muškaraca u reproduktivnom periodu, posebno onih sa visokim rizikom za prelom ili sa već postojećim frakturama započeti terapiju Denosumabom ili Teriparatidom, zbog

kraćeg poluživota i kraćeg zadržavanja u kostima. Koncept "drug holiday" nije proučavan niti preporučen u GIOP-u s obzirom na visok rizik od preloma pršljenova. Kod pacijenata koji iz bilo kog razloga nisu pogodni za peroralnu terapiju BS uvesti parenteralne oblike BS. Zolendronična kiselina kao najpotentniji među BS nije ispitivana u „head to head“ studijama u GIOPu, ali prema do sada dostupnim saznanjima, ukoliko već postoji 1 ili više fraktura, odnosno visok ili veoma visok rizik za prelom, treba započeti terapiju ovim BS. Ukoliko se dijagnostikuje sveža fraktura, prvih 4-8 nedelja, a u zavisnosti od mesta preloma - brzine stvaranja kalusa, kao i vremena neophodnog da se nivo VIT D podigne barem do 50 nmol/l vršiti suplementaciju (Vit D i Ca), a zatim započeti terapiju BS ili denosumabom. Nema dovoljno podataka da bi se dale preporuke za ili protiv lečenja GIOPa posle 10 godina oralnih bisfosfonata ili 6 godišnjih infuzija zoledronata.

Terapija BS kod dece, mladih muškaraca i premenopauzalnih žena nije bezbedna-malo podataka (15 Case reports and case series - 65 žena). Poslednje velike sistematske analize su sugerisale da nije bilo značajne razlike u neželjenim događajima i riziku od preloma između denosumaba i bisfosfonata.

Brza reverzibilnost efekta denosumaba nakon prekida terapije mogla bi učiniti denosumab boljim izborom leka od BS za mlađu populaciju i muškaraca i žena posebno sa potencijalom za rađanje. Neophodno je tokom terapije denosumabom sprovoditi mere kontracepcije, obzrom na teratogeni efekat, koji je za sada dokazan na animalnim modelima.

Iako nema razlike u nuspojavama između BS I Denosumaba ACR (2017) smatra da je broj RCT nedovoljan kod istovremene primene imunosupresivnih lekova I Denosumaba u riziku od infekcije, obzirom da imune ćelije takođe ekspimiraju RANK. S druge strane, neki radovi ukazuju da se Denosumab ne vezuje za RANKL imunog sistema, pa se po ovom pitanju još uvek ne može doneti konačan zaključak, već se procena vrši individualno.

Prema do sada najbolješnjoj sistematskoj meta analizi (El AKkawi M., Shrestha A. 2021) grupe pacijenata sa prednošću za Th Denosumabom su: pacijenti sa HBI, pacijenti sa poremećajem glikoregulacije jer utiče povoljno na glikemijsku kontrolu a i efikasan je u „bone marrow edema syndrome“.

#### 4. Terapija drugog reda – Anabolički lekovi

Iako se Teriparatid i Abaloparatid smatraju terapijom drugog reda u lečenju GIOPa, odnosno prevenciji preloma u GIOPu, poslednje preporuke u visokorizičnim grupama (prethodni prelom ili T score  $\leq -2,5SD$ ) smatraju za počinjanje terapije Teriparatidom najefikasnijom. Preporuka je da se posle 24 meseca ove terapije pređe na antiresorbtivne lekove. U direktnim ispitivanjima kod pacijenata sa veoma visokim rizikom od preloma, teriparatid i romosozumab - sclerostin inhibitor, smanjuju rizik od preloma efikasnije nego oralni bisfosfonati. U pogledu komparativne efikasnosti, mrežne meta-analize RCT-a u GIOP-u sugerišu da teriparatid i denosumab smanjuju rizik od preloma pršljenova više nego oralni bisfosfonati.

#### 5. Terapija trećeg reda:

**Raloxifen** – selektivni modulator estrogenskog receptora (SERM) samo kada su drugi oblici lečenja kontraindikovani ili neefikasni. Nema podataka o efektu na prelome u GIOPu. Visok rizik za fatalni insult, tromboemboliju, grčeve u nogama. Smanjuje rizik za Estrogen –receptor- pozitivan rak dojke.

**Calcitonin**- nazalni sprej ili sc. - meta analiza 9 studija -500 pacijenata. Nema efekta na rizik za prelome isto kao i VITD i Ca.

Nadamo se da ove preporuke doprinose cilju da pomognu kliničarima, ali ipak ne mogu da zamene individualnu kliničku procenu.

**Napomena:** *Pacijenti sa GIOP treba da budu lečeni što je pre moguće*

## REFERENCE

1. Adami S., Libanati C., Boonen S., Cummings S.R., et al. Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis does not interfere with fracture-healing: results from the FREEDOM trial. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2012; 94 (23):2113-2119.
2. Adler R. Osteoporosis, Pathophysiology and Clinical Management Osteoporosis. *Contemporary endocrin.* Editor Conn M. Beaverton, Springer Science, 2012 pp.269-318.
3. Akkawi I, Zmerly H. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints.* 2018; 6(2): 122–127. doi: 10.1055/s-0038-1660790.
4. Allen CS, Yeubg JH, et al. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Szst Rev* 2016;10:CD001347.
5. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, et al. Efficacy of Osteoporosis Pharmacotherapies in Preventing Fracture Among Oral Glucocorticoid Users: A Network Meta-Analysis. *Osteoporos Int* 2016; 27:1989–98. doi: 10.1007/s00198-015-3476-4.
6. Amiche MA, Abtahi S, Driessen JHM, et al. Impact of Cumulative Exposure to High-Dose Oral Glucocorticoids on Fracture Risk in Denmark: A Population-Based Case-Control Study. *Arch Osteoporos* 2018;13(1):30. doi: 10.1007/s11657-018-0424-x.
7. Angeli A., Guglielmi G., Dovic A., et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006; 39: 253-259.
8. Asirvatham Adlyne Reena; Balachandran K, Kannan S. Balasubramaniam Satish K, Mahadevan S. FRAX First – Pragmatic Approach in Resource Poor Settings, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2018;22(6):757-759 doi: 10.4103/ijem.IJEM\_412\_18
9. Austin M., Yang Y.C., Vittinghoff E., et al.; Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures.; *J Bone Miner Res.* 2012; 27: 687-693
10. Azizieh FY, Shehab D, Al Jarallah K, Mojiminiyi O, Gupta R, Raghupathy R. Circulatory pattern of cytokines, adipokines and bone markers in postmenopausal women with low BMD. *J Inflamm Res.* 2019;12:99-108. 2019. doi:10.2147/JIR.S203590
11. Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, et al. Glucocorticoid Exposure and Fracture Risk in a Cohort of US Patients With Selected Conditions. *J Bone Miner Res* 2018; 33:1881–8. doi: 10.1002/jbmr.3523
12. Barron RL, Oster G, Grauer A, Crittenden DB, Weycker D. Determinants of imminent fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2020;31(11):2103-2111. doi: 10.1007/s00198-020-05294-3.
13. Benatti F, Pedersen B. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic

- diseases—myokine regulation. *Nature Reviews Rheumatology* 2015;11:86–97.
14. Bhattoa HP. Laboratory aspects and clinical utility of bone turnover markers. *EJIF-CC*. 2018;29(2):117-128.
  15. Binkley N, Adler R, Bilezikian JP Osteoporosis diagnosis in men: the T-score controversy revisited. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:403–409
  16. Blau L.A. Hoehns JD Analgesic efficacy of calcitonin for vertebral fracture pain. *Ann Ann Pharmacother*. 2003;37(4):564-570.
  17. Britton, the editors Nicki R. Colledge, Brian R. Walker, Stuart H. Ralston; illustrated by Robert (2010). *Davidson's principles and practice of medicine*. (21st izd.). Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier. ISBN 978-0-7020-3085-7.
  18. Briot K., Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open* 2015;1:e000014.
  19. Buckley L., Guyatt G. et al. American College of Rheumatology Arthritis Rheumatol. Clinical guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY*. 2017;69(8): 1521-37.
  20. Buckley L., Humphrey M.B. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *N.Engl J Med* 2018;379:2547-56.
  21. 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. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract*. 2020;26(Suppl 1):1-46. doi: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL.
  22. Cheng C, Wentworth K, Shoback DM. *New Frontiers in Osteoporosis Therapy*. 2020;71:277-288. doi: 10.1146/annurev-med-052218-020620.
  23. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD, Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004;19(8):1241.
  24. Cooper C, Javaid K, Elliott M, Stephens D, Tanna N. UK consensus guideline on the management of patients at low, high, and very high risk of osteoporotic fracture. [www.guidelines.co.uk](http://www.guidelines.co.uk) 2020.
  25. Cranney A, Wells GA, Yetisir E, Adami S, Cooper C, Delmas PD, Miller PD, Pappoulos S, Reginster JY, Sambrook PN, Silverman S, Siris E, Adachi JD. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int*. 2009;20(2):291.
  26. Cozadd AJ, Schroder LK, Switzer JA. Fracture Risk Assessment: An Update. *J Bone Joint Surg Am*. 2021;103(13):1238-1246. doi: 10.2106/JBJS.20.01071.
  27. Didier Hans, Emőke Šteňová & Olivier Lamy; The Trabecular Bone Score (TBS) Complements DXA and the FRAX as a Fracture Risk Assessment Tool in Routine Clinical Practice; Therapeutics and Medical Management (S Jan de Beur and B

- Clarke, Section Editors) 2017, 15, pages521–531.
28. Di Medio L. Advances in bone turnover markers.2021;105:101-140 doi.org/10.1016/bs.acc.2021.06.001
  29. Dimitrios J Hadjidakis, Ioannis I Androulakis. Bone remodeling. Ann N Y Acad Sci. 2006 ;1092:385-96. doi: 10.1196/annals.1365.035.
  30. El Miedany, Y. FRAX: re-adjust or re-think. Arch Osteoporos.2020;15:150 . https://doi.org/10.1007/s11657-020-00827-z
  31. El A Kkawi M., Shrestha A. Systematic Review with Meta-analysis: Denosumab in Glucocorticoids Induced Osteoporosis. International Journal of Diabetes and Clinical Research. 2021; 8(2):141. DOI: 10.23937/2377-363/1410141.
  32. Ernő Nagy E, Nagy-Finna C, Popoviciu H, Kovács B. Soluble Biomarkers of Osteoporosis and Osteoarthritis, from Pathway Mapping to Clinical Trials: An Update. Clin Interv Aging. 2020; 15: 501–518. doi: 10.2147/CIA.S242288.
  33. Florez H, Hernández-Rodríguez J, Muxi A, Carrasco JL, Prieto-González S, Cid MC et al. Trabecular bone score improves fracture risk assessment in glucocorticoid-induced osteoporosis; Rheumatology, Volume 59, Issue 7, July 2020, Pages 1574–1580
  34. Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallares-López B i sar. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. Pediatr Rheumatol Online J 2020; 18(1):20
  35. Giannoudis P, Tzioupis C, Almalki T, Buskley R. Fracture healing in osteoporotic fractures:is it really different? A basic science perspective. Injuri Int. 2007;38(1):S90-S99.
  36. Gorter E.A., Reinders C.R, Krijnen P. et al. The effect of osteoporosis and its treatment on fracture healing a systematic review of animal and clinical studies. Bone Reports 2021;15.101117.
  37. Guber R, Koch H, Doll BA, Tagtmeier F,Einhorn TA,Hollinger JO.Fracture healing in the elderly patient. Exp.Gerontol.2006;41:1080-1093.
  38. Hayes N.H., Baschant U.,Hauser b. et al. When to Start and Stop Bone-Protecting Medication for Preventing Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Frontiers in Endocrinology (Lausanne) 2021;12:782118. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.782118
  39. Holzer G.,Von Skrbensky,Holzer LA. Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength. JBMR 2009;24:468-474.
  40. Joo-Hyun Lee, Soo-Kyung Cho et al. Are glucocorticoid-induced osteoporosis recommendations sufficient to determine antiosteoporotic treatment for patients with rheumatoid arthritis? Korean J Intern. Med. 2014; 29(4): 509–515.
  41. Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The threshold of bone mineral density for vertebral fracture in female patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. Endocrine J 2006;53:27-34.

42. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M, Cooper C, Rizzoli R, Adib G et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020 ;31(1):1-12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3.
43. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):118. doi: 10.1007/s11657-018-0510-0.
44. Kanis J. A. , E. V. McCloskey, H. Johansson, C. Cooper, R. Rizzoli, J.-Y. Reginster, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013; 24(1): 23–57. doi:10.1007/s00198-012-2074-y
45. Kanis J.A. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International* 2019;30:3–44.
46. Kanis J.A., Melton 3rd, L.J., Christiansen C., Johnston C.C., Khaltayev N.; The diagnosis of osteoporosis.; *J Bone Miner Res.* 1994; 9: 1137-1141
47. Kanis JA, Johansson H, Oden A. ET AL. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:893-9.
48. Kanis JA, Johansson H., Oden A., Mc-Closkey EV. Et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011; 22: 809-16.
49. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster, JY on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors and the Committee of National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis.* 2018. Int. doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5
50. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet.* 2000; 359:1929-1936.
51. Knopp JA Diner BM et al. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systemic review of randomized, controlled trials. *Osteoporosis Int.* 2005;16(10):1281-1290.
52. Latsos GN. Identification of women at risk to develop osteoporosis. Who needs treatment? *Balneoclimatologia.* 2011;35(3):13-22.
53. Leder BZ, Tsai J N, Uihlein AV, Wallace P, BA, Lee H et al. Denosumab and Teriparatide Transitions in Postmenopausal Osteoporosis (The DATA-Switch Study): a Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2015; 386(9999): 1147–1155. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61120-5
54. Lorentzon M, Branco J, Brandi ML. et al. Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Adv Ther* 2019; 36:2811–2824. doi.org/10.1007/s12325-019-01063-9

55. Lyritis GP. Fracture healing and antiosteoporotic treatments. *Medicographia*, 2010; 32(1),79-85.
56. Maria Luisa Brandi. Drugs for bone healing. University of Florence, Department of Surgery and Translational Medicine, Expert Opin. *Investig. Drugs* 2012; 21(8): 322-357.
57. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res*. 2016;31:940-948.
58. Merlijn T, Swart K, van der Horst H. *et al.* Fracture prevention by screening for high fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* .2020;31: 251–257.
59. Michaël R. Laurent M., GoemaereS., Verroken S. Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Adults: Consensus Recommendations From the Belgian Bone Club. *Front. Endocrinol.*,2022. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.908727>
60. Misra D., Berry SD., Broe K.E., et al. Does dietary protein reduce hip fracture risk in elders? The Framingham Osteoporosis study. *Osteoporos Int*. 2011 ;22(1):345-9.
61. Naylor K, McCloskey E, Jacques R. et al. Clinical utility of bone turnover markers in monitoring the withdrawal of treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *OsteoporosInt* 2019;30:917–922. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4823-5>.
62. Nevitt MC, Chen P, Kiel DP, et al. Reduction in the risk of developing back pain persists at least 30 months after discontinuation of teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2006;17(11):1630–163.
63. Nishizawaa Y, Miurab M, Ichimurac S, Inabad M, Imanishid Y, Shiraki M et al. Executive summary of the Japan Osteoporosis Society Guide for the Use of Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis (2018 Edition). *Clinica Chimica Acta*. 2019; 01-107.
64. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones (Athens)* 2009;8(2):96-110. [10.14310/horm.2002.1226](https://doi.org/10.14310/horm.2002.1226)
65. Parker MJ, Palmer CR. Prediction of rehabilitation after hip fracture. *Age Ageing*, 1995; 24(2): 96-8
66. Pauline M. Camacho, Steven M. Petak, Neil Binkley, Bart L. Clarke, Steven T. Harris, Daniel L. Hurley et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS — 2016. *Endocr Pract* | 2016;22 (4): 1-42. doi: [10.4158/EP161435.GL](https://doi.org/10.4158/EP161435.GL).
67. Pistoia W, B van Rietbergen B, P Rügsegger P. Mechanical consequences of different scenarios for simulated bone atrophy and recovery in the distal radius *Bone* 2003;33(6):937-945.



68. Redondo L, Puigoriol E, Rodríguez JR, Peris P, Kanterewicz E. Usefulness of the trabecular bone score for assessing the risk of osteoporotic fracture. *Rev Clin Esp* 2018;218:121–7.
69. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, Christiansen C, Rowell L, Mairon N, Bonvoisin B, Drezner MK, Emkey R, Felsenberg D, Cooper C, Delmas PD, Miller PD. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(5):654.
70. Rizzoli R., Biver E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent?, *Nature Reviews Rheumatology* 2015;11: 98–109.
71. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti D, Gatti D, Giannini S et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo*. 2016;68(1):1-39. doi: 10.4081/reumatismo.2016.870.
72. Rui Zhen T. Bone turnover marker monitoring in osteoporosis treatment response in *European Journal of Endocrinology*. 2020. Vol 123. doi.org/10.1530/EJE-19-0970
73. Schacht Erich. Reduction of falls and osteoporotic fractures: Plain vitamin D or D-hormone analogs? *Geriatrics & Gerontology International*. 2008; 8(1): 16–25.
74. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res*. 2010;25:1886-1894.
75. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N et al. Trabecular Bone Score: A Noninvasive Analytical Method Based Upon the DXA Image. *J Bone Miner Res* 2014; 29(3):518-530.
76. Simmons E.D., Yinggang Zheng. Implications of Osteoporosis During Spinal Surgery *Adv. Osteoporotic fracture. Manag.* 2004;3(1):13-22.
77. Solomon HMC, Mogun H, Schneeweiss S. The relation between bisphosphonate use and non-union of fractures of the humerus in older adults. *Osteoporos Int*. 2009; 20:895-201.
78. Statham L, Aspray TJ. Osteoporosis in older adults. *Medicine*. January 2021; 48 (1): 38-43.
79. Stone K.L., Seeley D.G., Lui L.Y., et al.; BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures.; *J Bone Miner Res*. 2003; 18: 1947-1954
80. Suheda Ozcakir, Deniz Sigirli, Ahmet Ursava, Esra Uzaslan. COPD and Osteoporosis: Associated Factors in Patients Treated with Inhaled Corticosteroids. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:2441-2448. doi: 10.2147/COPD.S2747
81. Sydney LB. Monitoring changes in bone density. *Women's Health*. 2008; 4(1), 89–97.
82. Takahata M., Schwarz EM., Chen T., et al. Delayed Short Course Treatment with

- Teriparatide (PTH1–34) Improves Femoral Allograft Healing by Enhancing Intramembranous Bone Formation at the Graft-Host Junction. *J Bone Miner Res* 2011; 27:26-37.
83. Tian A, Ma J, Feng K. et al. Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2019; 14: 68. doi.org/10.1186/s13018-019-1100-6
84. Tsoriev T.T., Belaya Z.E., Mel'nichenko G.A. TRABECULAR BONE SCORE – A NON-INVASIVE ANALYTICAL METHOD TO EVALUATE BONE QUALITY BASED ON ROUTINE DUAL-ENERGY ABSORPTIOMETRY. PERSPECTIVES OF ITS USE IN CLINICAL PRACTICE. *Almanac of Clinical Medicine* 44(4):462-476. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-462-476
85. Ulivieri FM, Silva BC, Sardanelli F et al. Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. *Endocrine* 2014;47:435–48.
86. Yamamoto N, Tsuchiya H. [Development of Novel Osteoporosis Screening Methods Using FRAX]. *Yakugaku Zasshi*. 2019;139(1):35-38. Japanese. doi: 10.1248/yakushi.18-00154-4.
87. Yongquan Gao, Xiaochen Liu, Yuan Gu et al. The Effect of Bisphosphonates on Fracture Healing Time and Changes in Bone Mass Density: A Meta-Analysis. *Front. Endocrinol (Lausanne)* 2021;30;12:688269. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.688269>
88. van Wunnik B.P., P.H. Weijers, S.H. van Helden, P.R. Brink, M. Poeze. Osteoporosis is not a risk factor for the development of nonunion: a cohort nested case-control study. *Injury* 2011;42 (12) :1491-1494.
89. van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Fractures and oral corticosteroids: relationship to daily and cumulative dose. *Rheumatol* 2000; 39:1383–9.
90. Watts N.B., Miller P.D., Kohlmeier L.A. et al.; Vertebral fracture risk is reduced in women who lose femoral neck BMD with teriparatide treatment.; *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1125-1131
91. Winzenrieth R, Michelet F, Hans D. Three-dimensional (3D) microarchitecture correlations with 2d projection image gray-level variations assessed by trabecular bone score using high-resolution computed tomographic acquisitions: effects of resolution and noise. *J Clin Densitom.* 2013; 16(3): 287– 96.
92. Zegg M., Böcker W., et al. Spine fractures in elderly patients, *Osteologie* 2014; 23(1):29-34.
93. Zhao Y., Xue R. et al. Aggravation of spinal cord compromise following new osteoporotic vertebral compression fracture prevented by teriparatide in patients with surgical contraindications. *Osteoporosis Int.* 2016;27 (11) pp. 3309-3317.

## Spisak autora:

**Dr Anja Azanjac**, Klinika za reumatologiju i alergologiju, UKC Kragujevac, Katedra za internu medicine. Fakultet medicinskih nauka u Kragujevcu, Univerzitet u Kragujevcu

**Dr sc. med. dr Danijela Bazić Sretenović**, Klinika za reumatologiju i alergologiju, UKC Kragujevac, Katedra za internu medicine. Fakultet medicinskih nauka u Kragujevcu, Univerzitet u Kragujevcu

**Dr sc. med. dr Olivera Ilić Stojanović**, Viši naučni saradnik Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Institut za rehabilitaciju

**Doc. dr Predrag Ostojić**, Institut za reumatologiju, Beograd. Katedra za internu medicinu i reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

**Dr Olivera Radmanović**, Klinika za reumatologiju i alergologiju, UKC Kragujevac

**Prof. dr Snežana Tomašević-Todorović**, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Klinički centar Vojvodine, Klinika za medicinsku rehabilitaciju

**Prof. dr Aleksandra Tomić Lučić**, Klinika za reumatologiju i alergologiju, UKC Kragujevac, Katedra za internu medicine. Fakultet medicinskih nauka u Kragujevcu, Univerzitet u Kragujevcu

## IZVOD IZ RECENZIJA

“Od izuzetnog značaja je da se osteoporoza ponovo našla u centru pažnje. Naime, ovo je bolest koja pogađa milione ljudi, posebno žena širom sveta sa važnim, kako medicinskim, tako i socio-ekonomskim posledicama. Najvažnije konsekvence osteoporoze, prelomi pršljenjskih tela i vrata butne kosti, su životno ugrožavajuće i značajno smanjuju kvalitet života. Ovo najnovije štivo o osteoporozi vrlo stručno i sistematično prilazi dijagnostici i lečenju ove bolesti. Autori su uložili veliki napor i konsultovali najsavremeniju literaturu, kao i najnovije vodiče za dijagnostiku i lečenje osteoporoze. Ovaj priručnik će stoga biti vrlo korisna alatka u svakodnevnoj kliničkoj praksi, koja će pomoći kako lekarima primarne medicinske zaštite, tako i specijalistma mnogih grana medicine, da adekvatno dijagnostikuju i leče osteoporozu.”

**Prof.dr Aleksandar Dimić,**  
specijalista interne medicine – reumatolog

“Brošura Udruženja reumatologa Srbije „Dijagnostika i lečenje osteoporoze“ predstavlja savremeni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, specijaliste interne medicine i subspecijaliste reumatologije i endokrinologije. Prvi deo detaljno, a opet jednostavno, opisuje građu i promene u koštanom tkivu, koje nastaju sa godinama pod uticajem endokrinih, parakrinih, nutritivnih i mehaničkih faktora. Sledi definicija, dijagnostički kriterijumi, faktori rizika i prevencija osteoporoze, naročito važni za lekare na primarnom nivou. Merenje mineralne koštane gustine denzitometrijom, procena frakturnog rizika kod pacijenata sa smanjenom mineralnom koštanom gustinom i određivanje markera koštanog metabolizma su preduslovi za adekvatno lečenje osteoporoze. Ovi delovi su napisani tako da su približili kompleksnu tematiku svakom zainteresovanom lekaru koji se bavi osteoporozom. U brošuri su jasno definisani pacijenti kojima je potrebno farmakološko lečenje, zavisno od godina života, T-skora, prethodne frakture i FRAX indeksa. Verujem da će brošuru Udruženja reumatologa Srbije „Dijagnostika i lečenje osteoporoze“ prihvatiti svi lekari i da će jednostavna preventivna i terapijska uputstva biti primenjena u praksi.”

**Prof.dr Teodora Beljić Živković,**  
specijalista interne medicine – endokrinolog