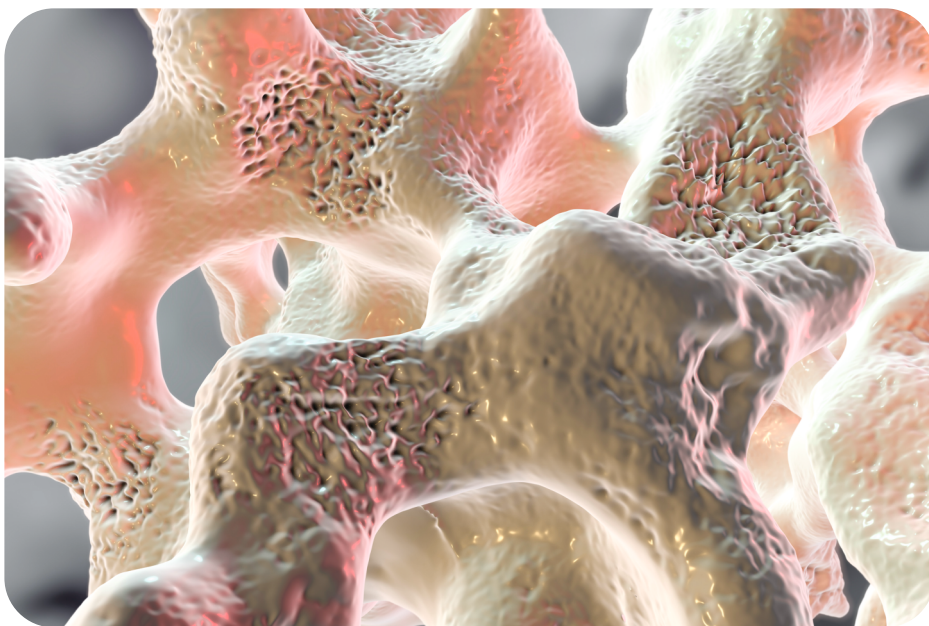


OSTEOPOROZA

SAVREMENI KONCEPT PREVENCIJE

Preporuke za lečenje i prevenciju osteoporoze



autor:

Prof. dr sci. med. **Marina Nikolić-Đurović**,
spec. internista-endokrinolog

Beograd, 2020.

Sadržaj

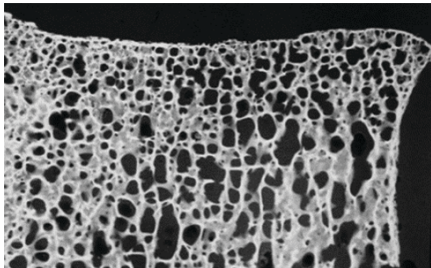
I Šta je osteoporoza	1
Etiologija i patogeneza	1
Klasifikacija osteoporoze	2
Ključne osobine osteoporoze	3
II Faktori rizika	4
III Kako dijagnostikovati i lečiti pacijente	8
IV Terapijske mogućnosti	11
Fizička aktivnost	12
Kako povećati mineralni sadržaj kostiju	12
Kalcijum	13
Vitamin D	15
Vitamin K	17
V Medikamentna terapija osteoporoze	20
Estrogeni	21
SERM (selektivni estrogeni receptorni modulatori)	22
Bisfosfonati	23
Denosumab	24
PTH (parathormon)	25
VI Kakav je zadatak lekara na nivou primarne zdravstvene zaštite	26

I ŠTA JE OSTEOPOROZA?

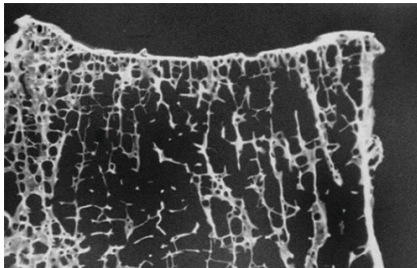
Osteoporoza predstavlja sistemsko metaboličko oboljenje skeleta koje dovodi do gubljenja mineralne gustine kosti (smanjenja koštane mase) i poremećaja njene mikroarhitekture do kritičnog nivoa, a predisponira nastanku spontanijih tj. patoloških preloma. Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (WHO), osteoporoza je bolest kod koje kosti postaju krhke i slabe, što dovodi do povećanog rizika od nastanka fraktura.

Procenjeno je da u svetu osteoporotične frakture nastaju svake tri sekunde. Svaka treća žena i svaki peti muškarac posle 50. godine života dobije prelom kao posledicu osteoporoze. Osobe sa osteoporozom mogu doživeti prelom tokom svakodnevnih aktivnosti, čak i nakon blagog pada ili pada sa stojeće visine. Kod žena starijih od 45 godina, fraktura kao posledica osteoporoze dovodi do značajno većeg broja dana provedenih u bolnici nego mnoge druge bolesti, uključujući šećernu bolest, srčana oboljenja i karcinom dojke.

normalan pršljen - žena 55 god.



osteoporotični pršljen – žena 86 god



Kod pacijenata sa osteoporozom ne postoje specifični simptomi i znaci dok ne dodje do pojave patološke frakture zbog čega je i dobila naziv tzv. “nema bolest” (silent disease). Najčešća mesta nastanka patoloških fraktura su ručni zglobovi, nadlaktica, kuk, vrat butne kosti i kičma, a kao posledica dolazi do pojave jakog bola, gubljenja određenih funkcija i onesposobljenosti, lošijeg kvaliteta života, a povremeno čak i smrtnog ishoda.

a) ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Poremećaji metabolizma kosti, odgovorni za nastajanje osteoporoze, mogu nastati u vreme formiranja optimalne koštane mase u toku rasta ili u vreme fiziološkog smanjenja koštane mase u vreme perimenopauze, postmenopauze i starosti.

Promena koštane mase tokom života

Koštana masa se tokom života postepeno menja prolazeći kroz tri faze.

I faza je tokom detinjstva i adolescencije, i predstavlja neprekidan proces postepenog povećanja koštane mase od rođenja do oko 20 - 30 god. kada se ostvaruje maksimum koštane mase.

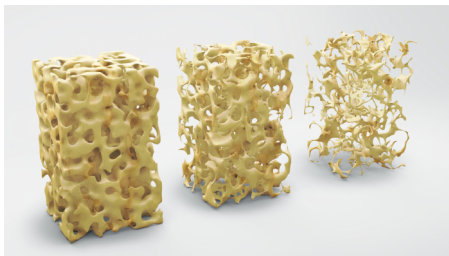
Optimalna maksimalna gustina koštane mase je individualna, genetski određena (60 do 80%), na koju pozitivno utiču spoljašnji faktori, pre svega unos kalcijuma i vitamina D, kao i fizička aktivnost u ranom detinjstvu i pubertetu.

Posle perioda bez znatne promene gustine koštane mase koji traje oko 10 do 20 godina (plato) počinje **II faza** koja predstavlja postepeni gubitak koštane mase zbog starenja.

Odnosi se podjednako i na muškarce i na žene.

III faza odnosi se samo na žene, preklapa se sa II fazom i predstavlja ubrzani koštani gubitak zbog smanjenja nivoa estrogena posle menopauze.

Na osnovu vrednosti BMD-a, odnosno mineralne koštane gustine, i T scora (koji govori o gubitku koštane mase u odnosu na pik koštane gustine kod žene sa 25 godina) nalaz može da bude:



a) mineralna koštana gustina u granicama očekivane za godine starosti i pol

b) osteopenija T score od -1 do -2.5

c) osteoporoza T score < -2.5

d) teška osteoporoza - T score < -2.5 sa postojećom frakturom.

b) KLASIFIKACIJA OSTEOPOROZE

Prema etiologiji osteoporoza se deli na primarnu i sekundarnu:

1. PRIMARNA OSTEOPOROZA

- Postmenopauzalna (tip I)
- Senilna (tip II)
- Idiopatska osteoporoza
kod dece
kod adolescenata

2. SEKUNDARNA OSTEOPOROZA

- U okviru **endokrinih** bolesti
 - Cushingov sindrom
 - Hiperparatiroidizam
 - Hipertireoza
 - Hipogonadizam i amenoreja (bilo kog uzroka)
 - Hipopituitarizam
 - Diabetes mellitus (insulin zavisni)
- **Jatrogena** (upotreba određenih lekova)
 - Glukokortikoidi
 - Heparin
 - Antikonvulzivi
 - Metotreksat
 - Tiroidni hormon (prekoračenje doze)
- **Hronična zapaljenska oboljenja**
 - Reumatoidni artritis
 - Ankilozirajući spondilitis
- **Hematološka oboljenja**
 - Multipli mijelom, limfoproliferativne bolesti, mastocitoza
- **Dugotrajna imobilizacija**
- **Idiopatska hiperkalciurija**
- **Hronične bolesti creva i gastrektomija**
- **Osteoporoza u trudnoći**

3. UROĐENA OSTEOPOROZA

Osteogenesis imperfecta i druga oboljenja sa poremećajem u sintezi koštanog tkiva.

c) KLJUČNE OSOBINE OSTEOPOROZE:

- podmukli gubitak koštane mase i jačine
- najčešće je povezana sa frakturama pršljenja, kuka, intertrohateričnim, proksimalnog humerusa i ručnog zgloba
- rezultira hroničnim bolom, gubitkom autonomije i povećanim mortalitetom
- DXA (denzitometrija dvojnim X zracima) pregled - tačna i validna metoda za ranu dijagnozu
- sadašnja terapija - efikasna, ali sa slabom dugoročnom adherencom

- rizik obolevanja od osteoporoze raste sa godinama,
- muškarci imaju znatno veću koštanu masu od žena,
- od značaja je telesna konstitucija i telesna masa - osobe sa manjom telesnom masom i sitnijeg rasta imaju manju koštanu gustinu
- pripadnici pojedinih rasa npr. crna rasa imaju veću koštanu masu,
- ishrana, fizička aktivnost, životne navike (pušenje, alkohol) takođe znatno utiču na postizanje maksimalne koštane mase,
- mala koštana masa postignuta u mladosti je značajan faktor rizika, za kasniji nastanak osteoporoze.

Prisustvo faktora rizika može olakšati postavljanje dijagnoze:

a) Faktori rizika

- | | |
|---|--|
| • deficit estrogena | • poremećaji apsorpcije, |
| • rana menopauza (< 45 god.); | • primarni hiperparatireoidizam, |
| • prolongirana sekundarna amenoreja (> 1 god.); | • stanje posle transplantacije organa, |
| • primarni hipogonadizam; | • hronična bubrežna insuficijencija, |
| • terapija kortikosteroidima (7,5 mg/dan 12 meseci ili više); | • hipertireoza, |
| • podatak o frakturi kuka majke; | • dugotrajna imobilizacija, |
| • mala telesna masa; | • Cushingov sindrom |
| • anorexia nervosa, | • drugi poremećaji; |

b) Osteopenija ili deformacije pršljenova (RTG nalaz)

c) Prethodne niskoenergetske frakture (kuk, pršljen, podlaktica)

d) Smanjenje telesne visine, kifoza torakalne kičme

Tabela 1. Faktori rizika povezani sa padovima

Godine

Poremećaj mobilnosti (osteoartritis donjih ekstremiteta, neuromišićna oboljenja, itd)

Poremećaj vida

Kardiovaskularne bolesti (aritmije)

Istorija padova

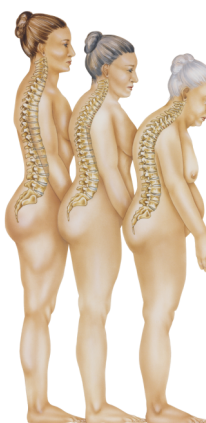
Lekovi (benzodiazepini)

Kognitivni poremećaji

Okolina (klizave površine, neadekvatna obuća, tepisi, nedovoljno svetla, itd)

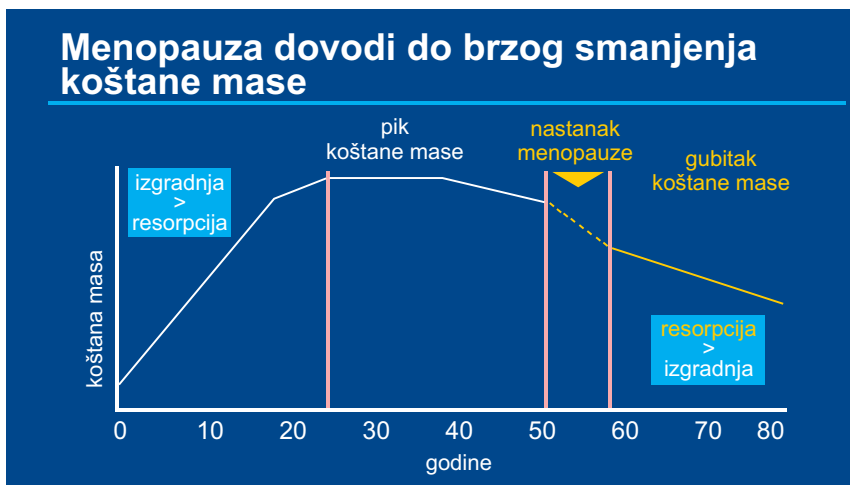
OSTEOPOROZA –Konačna posledica osteoporoze je fraktura tj. prelom.

e) Postmenopauzalne žene su u najvećem riziku



Žene u postmenopauzi su izložene visokom riziku za razvoj osteoporoze kao i da dobiju prelome zbog brzog koštanog gubitka koji se javlja sa početkom menopauze. Koštana masa dostiže vrhunac sredinom dvadestih godina i ostaje relativno stabilna do početka menopauze, koja se javlja između 50. i 53.godine kod žena iz Evrope i Severne Amerike, ali i ranije u Latinskoj Americi i Aziji. Estrogen igra vitalnu ulogu u regulisanju stvaranja i koštanog prometa tokom života. Svakog dana se naši skeleti podvrgavaju procesu formiranja i razgradnje. Posle postizanja pika, kosti prolaze kroz proces remodelovanja, odnosno koštane razgradnje i koštane izgradnje, kojim se gotovo čitav skelet obnovi tokom perioda od deset godina. Međutim, kod žena se javlja deficit estrogena kako menstrualni ciklus prestaje,

tako da razgradnja kosti počinje da prevazilazi formiranje kostiju.



Pored nedostatka estrogena, smanjena apsorpcija kalcijuma u crevu, povećanje gubitka kalcijuma u urinu i gubitak koštano protektivnih hormona takođe negativno utiču na zdravlje kosti. Gubitak koštane mase u menopauzi je najteži kod žena kojima su hirurški uklonjeni jajnici ili kod pacijenata sa karcinomom koji su bili na terapiji inhibitorima aromataze.

f) Negativne životne navike koje loše utiču na kosti

Negativne navike koje utiču na opšte zdravlje takođe negativno utiču na zdravlje kostiju i povećavaju rizik od osteoporoze i fraktura:

Pušenje

Pušači i bivši pušači su izloženi povećanom riziku od bilo kojih fraktura, u poređenju sa nepušačima.

Prekomerni unos alkohola

Alkohol koji se uzima umereno- npr do dve čaše (2x 120ml) vina dnevno- ne utiče negativno na zdravlje kostiju. Međutim, pokazano je da dugotrajna ozbiljna upotreba alkohola povećava rizik od fraktura i kod žena i muškaraca, i to tako da utiče na ćelije i hormone koji formiraju kosti, povećava rizik od fraktura, i povezan je sa lošom ishranom (manjak kalcijuma, vitamina D ili proteina).

Održavanje zdrave telesne težine

Pothranjenost je povezana sa većim gubitkom koštane mase i povećanim rizikom od fraktura. Osobe sa indeksom telesne mase (ITM) od 20kg/m² imaju dvostruko povećan rizik od frakture u poređenju sa osobama sa ITM od 25kg/m². Potrebno je da obroci imaju dovoljno kalorijskog unosa i hranljivih materija potrebnih za održavanje zdravih kostiju i mišića.

IDENTIFIKOVATI FAKTORE RIZIKA- čak i one koji ne mogu da se promene:

Da bi se omogućilo pacijentu i lekaru da procene da li postoji visok rizik od osteoporotičnih fraktura, trebalo bi uzeti u obzir sledeće "nepromenljive" faktore rizika:

Prethodne fragilne frakture

Svi stariji od 50 godina koji su prethodno imali prelom su u dvostruko većem riziku od budućeg preloma u odnosu na nekoga ko nije imao prelom. U stvari, polovina pacijenata koji su imali frakturu kuka su prethodno imali prelom neke druge kosti pre preloma kuka. Ako je osoba imala prethodnu fragilnu frakturu, od vitalnog je značaja razgovarati o tome kako da se spreče budući prelomi.

Porodična istorija osteoporoze i fraktura

Genetika određuje dostižni pik koštane mase i stopu gubitka koštane mase u prvim godinama nakon menopauze. Anamneza roditelja za frakture povezana je sa povećanim rizikom od fraktura koji je nezavistan od mineralne gustine kostiju. Ako su roditelji imali frakture kuka ili su lečeni od osteoporoze postoji veći rizik za nastanak patoloških fraktura.

Lekovi koji negativno utiču na zdravlje kostiju

Neki lekovi mogu imati neželjene efekte koji direktno slabe kosti ili povećavaju rizik od fraktura usled pada ili traume. Ako pacijent uzima neki od narednih lekova, može imati povećan rizik po zdravlje kostiju:

Glukokortikoidi (npr. Prednizon, kortizon)

Određeni imunosupresivi (kalmodulin/kalcineurin fosfataza inhibitori)

Terapija tireoidnim hormonom (L-tiroksin) u prekomernim dozama

Određeni hormonski preparati (medroksiprogesteron acetat, LHRH agonisti)

Inhibitori aromataze (koji se koriste kod karcinoma dojke)

Određeni antipsihotici

Određeni antikonvulzivi

Određeni antiepileptici

Litijum

Metotreksat

Antacidi

Inhibitori protonske pumpe

Terapija glukokortikoidima je najčešći uzrok osteoporoze izazvane lekovima, a značajan procenat gubitka kosti se javlja u prvih 6 meseci lečenja. Efekti lečenja glukokortikoidima su povezani sa dozom, tako da je važno da pacijenti uzimaju najnižu efikasnu dozu u najkraćem mogućem periodu. Dokazano je da različiti lekovi za lečenje osteoporoze sprečavaju gubitak kostiju i fragilne frakture izazvane terapijom glukokortikoidima. Adekvatni unos kalcijuma i vitamina D su takođe neophodni u efikasnom lečenju.

Bolesti malapsorpcije

Niska koštana masa je uobičajena među obolelima od Kronove bolesti i celijakije. Glavni uzroci osteoporoze kod obolelih od malapsorpcije su malapsorpcija kalcijuma, vitamina D, proteina i drugih hranljivih sastojaka i prateći gubitak telesne težine. U mnogim zemljama su objavljeni vodiči o prevenciji i lečenju osteoporoze kod inflamatornih bolesti creva i celijakije.

Reumatoidni artritis

Osobe koje imaju reumatoidni artritis imaju niži BMD i povišen rizik od fraktura, u zavisnosti od težine bolesti.

Rana menopauza

Preuranjena menopauza (pre 40.godine) i rana menopauza (između 40. i 45.godine) su povezane sa osteoporozom. Što se ranije dogodi menopauza, to će biti manja gustina kostiju kasnije u životu. Žene koje su podvrgnute hirurškom uklanjanju jajnika pre 45 godine su u povećanom riziku od nastanka osteoporoze. Žene koje su imale prevremenu ili ranu menopauzu treba da urade merenje gustine kostiju 2-3 godine od nastanka menopauze.

Sklonost ka padu

Da li pacijenti često padaju (tj.više puta za poslednjih godinu dana)? Padovi, posebno kod žena sa niskom gustinom kostiju, su često uzrok fraktura. Ako osoba ima slabiji vid, lošu mišićnu snagu i ravnotežu, ili uzima lekove koji utiču na ravnotežu, treba da preduzme posebne mere predostrožnosti. Treba obezbediti stan da bude "otporan na padove": voditi računa o prostirkama ili predmetima koji mogu dovesti do pada, obezbediti podove da ne budu klizavi, koristiti rukohvate i nositi čvrste cipele koje se ne klizaju u i van kuće.

Tabela 2: Preventivni faktori rizika povezani sa nastankom osteoporoze i patoloških fraktura

Dokazi o efikasnosti intervencija	Malo dokaza o efikasnosti intervencija
Nedostatak vitamina D	Niska telesna težina ili indeks telesne mase
Nizak unos kalcijuma	Pušenje
Visok rizik od pada	Unos alkohola

III KAKO DIJAGNOSTIKOVATI I LEČITI PACIJENTE

Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

Diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir:
Prolaps intervertebralnog discusa;
Prethodna trauma, posebno povrede kičme;
Maligniteti ili mijelom;
Osteomalacija;
Pagetova bolest;
Hiperparatireoidizam (primarni i sekundarni);
Osteogenesis imperfecta tarda (Tip I).



ISTORIJA BOLESTI

Osteoporoza je asimptomatsko oboljenje sve dok ne dođe do komplikacija.

Važno je anamnestički ispitati:

- sve faktore rizika (vidi poglavlje II),
- karakter bola - nagli,
- pojačava se na pokrete,
- javlja se posle manje traume, podizanja tereta, nekad spontano,
- posledica je patološke frakture.

FIZIKALNI PREGLED

Patološki nalaz:

- deformitet kičme, posebno naglašena kifoza
- gubitak visine (sa godinama do 4 cm), veći gubitak ukazuje na kolaps pršljenova.
- neurološki pregled (kompresija nervnih korenova)

LABORATORIJSKE ANALIZE

- standardni laboratorijski testovi su bez značaja,
- kalcijum i fosfor u serumu i urinu,
- ukupna aktivnost alkalne fosfataze je po pravilu u granicama normale,
- ispitivanje hormona i markera koštanog metabolizma (viši nivo zdravstvene zaštite),
- odrediti nivo vitamina D.

RTG

Standardna radiografija dorzalne i lumbalne kičme:

- tipične kompresivne frakture pršljenova: „crash tipa“, bikonkavnog kao riblji rep, ili klinastog oblika
- smanjena gustina kostiju je vidljiva, radiološka procena koštane mase nije pouzdana, jer je na standardnoj radiografiji vidljiva tek kad je koštana masa 70% manja od maksimalne koštane mase u mladosti.

DENZITOMETRIJA

Jedini pouzdani način u ranoj dijagnostici osteoporoze - dvoenergetska apsorpciometrija X-zracima (DEXA) – koja meri mineralnu koštanu gustinu prikazujući je u obliku T skora (razlika koštane gustine pacijenta u odnosu na koštanu gustinu mlade odrasle žene). Menopauza je pravo vreme da se preduzme akcija za budućnost bez preloma- a to znači razgovor sa lekarom o zdravlju kostiju. Ako postoje bilo kakvi faktori rizika, posebno je važan pregled. To će verovatno uključivati procenu rizika od fraktura i merenje koštane gustine pomoću osteodenzitometrije (DXA) – traje samo nekoliko minuta, bezbolno je i neinvazivno. Ako postoji povišen rizik od pada, trebalo bi razgovarati o strategijama za sprečavanje pada. Standardno, snima se levi kuk i predeo slabinske kičme od 1. do 4. lumbalnog pršljena. U nekim stanjima kada je operisana kičma ili kada je značajno degenerativno promenjena snimaju se oba kuka. Sve žene starije od 65 godina i muškarci preko 70 godina treba da urade merenje gustine kostiju, nevezano od faktora rizika za prelom, kao i postmenopauzalne žene i muškarci starosti 50-69 godina sa prisutnim faktorima rizika, bez preloma, radi postavljanja dijagnoze osteoporoze. Ukoliko je dijagnostikovana osteoporoza, neophodno je u određenim vremenskim intervalima ponavljati merenje gustine kostiju radi procene uspešnosti i praćenje tokom primenjene terapije.

U zavisnosti od rezultata kliničke procene, lekar može dati posebne preporuke za suplementaciju kalcijuma i vitamina D, vitamin K, druge suplemente, vežbanje i eventualne farmakološke intervencije i redovno praćenje.

Bez obzira na rizik i da li je propisan tretman, dobra ishrana i aktivan način života su od ključne važnosti za optimizaciju opšteg zdravlja i zdravlja mišićno-koštanog sistema – a to je važnije u menopauzi nego ikad pre!

Procena rizika od fraktura

Kao deo kliničke procene, može da se koristi SZO kalkulator rizika od fraktura (FRAX), jedan od najčešće korišćenih računarskih alata za izračunavanje 10-godišnje verovatnoće preloma.



IV TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

Za pacijente sa visokim rizikom, terapija lekovima je potrebna kako bi se efikasno smanjio rizik od fraktura. Danas postoji širok izbor mogućnosti lečenja osteoporoze. Vrsta odabranog lečenja zavisiće od individualnog profila rizika. To uključuje rizik za određenu vrstu preloma (kičma vs kuk), druga zdravstvena stanja ili lekove koje pacijent uzima. Konačno, razmatranje troškova i isplativosti, planovi osiguranja i polise sa nadoknadama nesumljivo će uticati na preporuke lekara o terapijskim mogućnostima.

Najčešće dostupne terapije lekovima za lečenje osteoporoze i sprečavanje preloma uključuju bisfosfonate, denosumab, raloksifen, stroncijum ranelat i teriparatid. Nisu svi ovi lekovi dostupni u svim zemljama.

Hormonska terapija u menopauzi (HRT) nije primarna terapija u lečenju osteoporoze, ali je pokazano da povećava BMD i smanjuje rizik od fraktura kod postmenopauzalnih žena. Međutim, HRT je povezana sa većim rizikom od kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih poremećaja i karcinoma dojke kod starijih postmenopauzalnih žena. HRT se preporučuje samo mlađim postmenopauzalnim ženama za lečenje simptoma menopauze, bez kontraindikacija za njihovu upotrebu, i u ograničenom vremenskom periodu.

Neželjeni efekti lečenja

Sveukupno, pokazano je da su uobičajene medicinski odobrene terapije sigurne i efikasne. Međutim, svi lekovi imaju neželjene efekte i pacijenti bi trebalo da budu svesni toga.

Važnost pridržavanja terapije

Propisanoj terapiji za osteoporozu doveste do većeg dobitka u koštanoj masi i smanjenja rizika nastanka fraktura.

PREVENCIJA I LEČENJE OSTEOPOROZE

A. Prevencija osteoporoze - da spreči gubitak koštane mase do nivoa za nastajanje fraktura,

B. Terapija - da održi postojeće stanje ili da popravi koštanu gustinu iznad rizika za nastajanje fraktura.

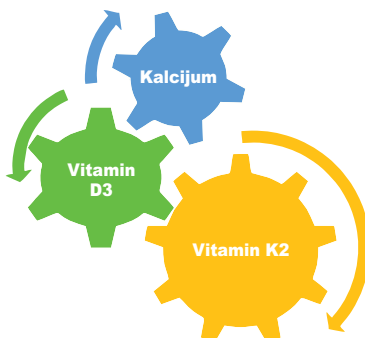
Ovo se može postići primenom više faktora:

1. FIZIČKA AKTIVNOST

Vežbanje kod mladih osoba povećava mogućnost postizanja genetski određenog pika koštane mase. Meta analize koje su urađene kod postmenopauzalnih žena ukazuju da vežbanje pomaže u zaštiti od gubitka koštane mase ali ne utiče na dobijanje koštane mase. Ovaj koristan efekat vežbanja opada ukoliko se prestane sa vežbanjem. Većina studija je bila kratkog trajanja. Više dodatnog efekta na koštanu masu se može postići ukoliko se nastavi sa vežbanjem kroz duži vremenski period. Vežbanje takođe može uticati povoljno na neuromuskularnu funkciju, može poboljšati koordinaciju, ravnotežu i snagu, i na taj način smanjiti rizik od pada. Program hodanja je dobar za početak. Druge aktivnosti kao što je plesanje, sportovi sa reketom, skijanje, korišćenje opreme za teretanu su takodje preporučljivi, u zavisnosti od želja i od opšteg stanja. Čak i žene koje ne mogu da hodaju, mogu imati korist od plivanja i vežbi u vodi, ne toliko efekat na samu kost, koja je u ovim sportovima gotovo minimalna, ali može imati veliki uticaj na mišiće. Poželjno je da se fizičko vežbanje sprovodi najmanje tri puta nedeljno.

2. KAKO POVEĆATI MINERALNI SADRŽAJ KOSTIJU?

Neophodne su tri komponente:



Kalcijum

Dosta je podataka koji ukazuju da optimalni unos kalcijuma redukuje gubitak koštane mase i smanjuje koštani promet. Preporučena količina koja treba da se unese je 800-1000 mg/dan. Međutim, prosečan unos kalcijuma je značajno manji od ovih preporuka. Izvori kalcijuma u ishrani su mlečni proizvodi (mleko, jogurt i sir) i obogaćene namirnice kao što su određene žitarice. Neke od ovih namirnica sadrže onoliko kalcijuma kao i mleko. Zeleno lisnato povrće, orasi i bademi su takođe izvori kalcijuma, iako njihova biološka iskoristljivost može biti manja u odnosu na mlečne proizvode. Ukoliko su potrebni dodaci kalcijuma, trebalo bi ih uzimati u dozama dovoljnim da sa kalcijumom u hrani postignu optimalni unos (800-1200 mg/dan). Doze suplemenata treba da budu ≤ 600 mg, zato što se apsorpcija kalcijuma smanjuje kako su doze više. Kalcijumske suplemente koji sadrže karbonat je najbolje uzimati sa hranom, zato što njihovo optimalno dejstvo zahteva kiselinu, jer tako postaju solubilni. Kalcijum citrat se može uzimati nevezano za obrok i najčeće se preporučuje.

Osnovno gradivno jedinjenje kosti je hidroksiapatit.



- *Kalcijum je najzastupljeniji mineral u organizmu*
- *Kalcijum je esencijalan za biohemijske reakcije u organizmu (prenošenje impulsa, aktivacija enzima)*
- *99% kalcijuma u organizmu vezano je u obliku hidroksiapatita u kostima i zubima*
- *kada postoji deficit kalcijuma u krvi, on se razgradnjom kostiju oslobađa u krv*

Nekoliko kontrolisanih kliničkih studija koje su se odnosile na primenu kalcijuma, u najvećem broju slučajeva plus vitamin D, su pokazale smanjenje incidence preloma kuka (redukcija rizika približno 20–30%). Većina skorašnjih studija farmakološkim agensima su sprovedene u kontekstu suplementacije kalcijumom ($\pm$ vitamin D). Predložena je nadoknada kalcijumom, kada se unos kalcijuma hranom ne može povećati iznad 800 mg/dan. Takodje je pokazano da postizanje optimalne koncentracije kalcijuma zavisi od nadoknade vitaminom D i postizanja odgovarajućeg nivoa u cirkulaciji.

Shodno tome, standardna je praksa da postoji adekvatan unos kalcijuma i vitamina D kod pacijenata sa osteoporozom nevezano da li oni uzimaju dodatnu farmakološku terapiju ili ne. Meta analize potvrđuju potvrđuju da postoji bolji odgovor u koštanoj gustini kada je u pitanju antiresorptivna terapija osteoporoze (bisfosfonati i denosumab) uz odgovarajući unos kalcijuma.

Iako su neželjeni efekti primene kalcijumskih preparata minimalni (mučnina i konstipacija su najčešći), osobe sa istorijom postojanja kalcijumskih kamenčića, trebalo bi da odrede nivo dvadesetčetvoročasovne kalciorije pre početka upotrebe kalcijuma da bi izbegli značajniju kalcioriju. Mnoge studije su potvrdile mali ali značajan porast rizika od bubrežnih kamenčića kod upotrebe kalcijumskih preparata, ali ne i kroz unos kalcijuma hranom. Skorašnje objavljene analize ukazuju da je povećan unos kalcijuma kroz dodatke u vidu preparata, udružen sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih oboljenja. Zbog toga što povećan unos kalcijuma povećava rizik od pojave kalkuloze bubrega, a ne dovodi do dodatnog poboljšanja samog koštanog sistema, preporuka je da ukupan unos kalcijuma iznosi između 1000 i 1200 mg/d.

Preporučeni unos za odrasle osobe starije od 50 godina (Tabela 3).

Tabela 3: NOF preporuke-preporučeni unos za odrasle osobe $\geq$ 50 godina starosti

	Kalcijum (mg/dan)	Vitamin D3 (IU/dan)
Prethodne	1.200	400-800
Aktuelne	1.200	800-1.000

Vitamin D

Vitamin D se sintetise u koži pod dejstvom toplote i ultraljubičastog zračenja. Postoje dva hemijski različita oblika čistog vitamina D, prirodnog jedinjenja: vitamin D3 (holekalciferol) i vitamin D2 (ergokalciferol), koji se dobijaju: ultraljubičastim B (UVB) zračenjem kože (vitamin D3) ili putem ishrane (vitamin D2 ili D3). Unosom hrane i/ili nadoknadom suplementima može se obezbediti odgovarajući nivo vitamina D3. Ipak, veliki deo stanovništva ne poseduje optimalne nivoe vitamina D (>75 nmol/l ili 30 ng/mL).-tabela 5. Preporučeni dnevni unos vitamina D je od 1000 IU/dnevno. Neki podaci sugerišu da veće doze (≥ 1000 IU) mogu biti potrebne kod starijih i hronično obolelih. **Bez rizika od neželjenih efekata može se dati doza od 4000 IU/dan.**

Za osobe sa osteoporozom i kod onih kod kojih postoji rizik od nastanka osteoporoze, 1000-2000 IU/dan može održavati nivo serumskog 25 (OH)D preko 30 ng/ml.

POSTIZANJE OPTIMALNE KONCENTRACIJE VITAMINA D shema:

Prosečna promena serumskog nivoa zasnovana na unosu (IU/dan)	Očekivani nivo (ng/ml) ▶		20	30	40	50	60	70
	Trenutni nivo (ng/ml) ▼	10	1000	2200	3600	5300	7400	10100
		15	500	1700	3200	4900	7000	9700
		20		1200	2600	4300	6400	9100
		25		600	2000	3700	5800	8600
		30			1400	3100	5200	7900
		35			800	2500	4600	7300
		40				1700	3800	6500
		45				900	3000	5700
		50					2100	4800
		60						2700

Npr. Da bismo sa 20ng/ml dostigli 40ng/ml potreban je dodatni prosečni unos od 2600 IU/dan.

Prosečni unos procenjen za stvaranje zabeleženog serumskog nivoa kod odrasle osobe, prosečne težine 68kg.

Tabela 4: razlozi za visoku prevalencu nedostatka vitamina D kod postmenopauznih žena

Smanjeno izlaganje suncu

Loša ishrana

Manje efikasna sinteza vitamina D u koži

Manjak 7-dehidroholesterola kao prekursora vitamina D u koži

Slaba saradnja bolesnika u svakodnevnoj primeni vitamina D

Tabela 5: Nivo aktivnog vitamina D

	25(OH) vitamin D	
	ng/ml	nmol/l
Izrazit nedostatak	<10	<25
Nedostatak	10-20	25-50
Dovoljan nivo	20-30	50-75
Preporučen nivo kod pacijenta sa povećanim rizikom od pada i fraktura	30-70	75-175
Moguće predoziranje	>150	>375

Da bi se poboljšala apsorpcija vitamina D, trebalo bi ga uzimati uz ishranu bogatu masnoćom, kao što je mleko ili na kraju obroka. Nedostatak vitamina D je toliko čest kod starijih osoba da se suplementacija vitaminom D savetuje čak i u odsustvu merenja nivoa 25(OH)D, s obzirom da je dobra bezbednost korišćenja vitamina D u dozama korišćenim u kliničkoj praksi.

Efekat i dozna zavisnost vitamina D sa ili bez nadoknade kalcijumskih preparata, kod starijih pacijenata, utiče na pojavu nevertebralnih fraktura i fraktura kuka, odnosno dovodi do smanjenja rizika od nevertebralnih fraktura za 29%, a fraktura kuka za 15%. Primena vitamina D3 u dozi od 2000 IU/dnevno utiče efikasno na prevenciju padova, kao i na prevenciju fraktura kuka i nevertebralnih fraktura. Ova doza efektivno doprinosi normalizaciji nivoa 25(OH)D3 (30ng/ml odnosno 75nmol/l), odnosno postizanju optimalne koncentracije vitamina D3 koja je neophodna za adekvatno dejstvo kalcijuma.

Tabela 6: Značaj primene vitamina D u tretmanu osteoporoze

Unos vitamina D hranom predstavlja slab izvor ovog vitamina
Vitamin D je neophodan za apsorpciju kalcijuma
Nedostatak vitamina D je veoma zastupljena među postmenopauznim ženama
Pokazano je da suplementacija vitaminom D smanjuje rizik od preloma i padova
Pokazana je dobra podnošljivost visokih doza vitamina D
Komplijansa primene vitamina D doprinosi većem smanjenju rizika od preloma

Vitamin D se može kombinovati sa svim vrstama lekova za osteoporozu. Za lečenje postmenopauzalne osteoporoze dostupna je fiksna kombinacija doze alendronata od 70mg i vitamina D3 5600IU.

Vitamin K

Vitamin K spada u liposolubilne vitamine (rastvara se u mastima).

Postoji nekoliko oblika: **K1 (filohinon)**, **K2 (menahinon)**, **K3 (menadion)**

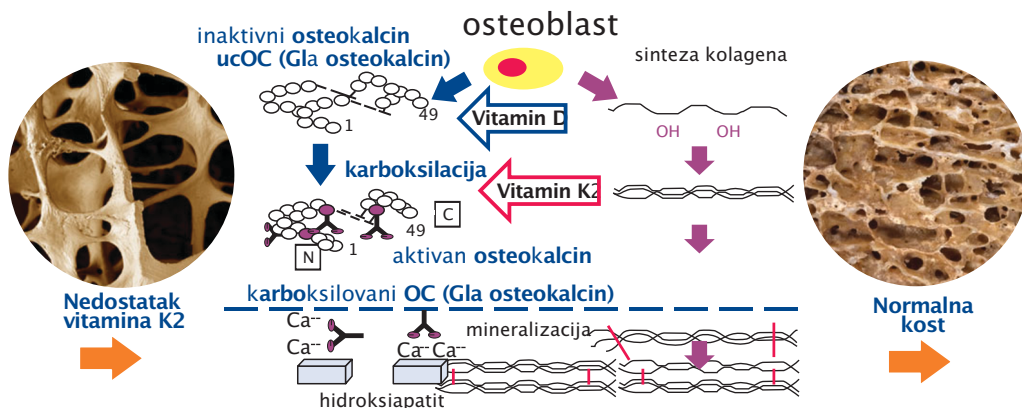
Svi oblici vitamina K imaju isti mehanizam dejstva. Ključna razlika je u:

- a. distribuciji** - K1 oblik predominantno preuzima jetra; K2 ostaje dostupan za ekstrahepatična tkiva (kosti, zglobovi, krvni sudovi), i
- b. bioraspoloživosti** - MK-7, oblik vitamina K2, ima veću biološku raspoloživost od MK-4, drugog oblika vitamina K2 i vitamina K1

Vitamin K2 kao MK-7 je rastvorljiv u mastima i ima dvojaku ulogu u održavanju koštane homeostaze:

1. deluje anabolički tako što stimuliše sintezu osteoblastnih markera i stvaranje kosti
2. smanjuje koštanu resorpciju inhibišući formiranje osteoklasta kao i njihovu koštanu resorptivnu aktivnost.

Osteokalcin (OC) proizveden od osteoblasta je ključni protein u gradnji kosti. OC pripada klasi proteina koji se zovu vitamin K zavisni (VKD). Nakon sinteze, osteokalcin je u neaktivnom obliku. Tek nakon γ -karboksilacije uz pomoć vitamina K2, osteokalcin je aktivan i može da veže kalcijum.



Osteokalcin je jedan od najzastupljenijih ne-kolagenih proteina matriksa i jedini matriksni protein koji se sintetizira isključivo tamo. Sintetizira se u osteoblastima pod dejstvom vitamina D.

Nakon sinteze, osteokalcin je u neaktivnom obliku. Tek nakon γ -karboksilacije uz pomoć vitamina K2, osteokalcin je aktivan i može da veže kalcijum.

Vitamin K2 aktivira dva proteina važna za usmeravanje kalcijuma. Aktivacijom osteokalcina, proteina odgovornog za ugradnju kalcijuma u kost, vitamin K2 dovodi do povećanja gustine kostiju i otpornosti na prelome.

Drugi protein koji se aktivira pod uticajem vitamina K2 je protein koji sprečava stvaranje naslaga kalcijuma u mekim tkivima kao što su krvni sudovi, zglobovi, bubrezi, dojka itd.

Vitamin K aktivira 4 glavne grupe Gla-proteina

Gla- protein	Lokalizacija	Funkcija	Oblik vitamina K koji učestvuje u reakciji
Faktori koagulacije	Jetra	Koagulacija krvi	K1
Antikoagulantni proteini C i S,protein Z	Jetra	Razređivanje krvi	K1
Koštani Gla protein (osteokalcin)	kosti	Ugradnja Ca u kosti	K2
Matriksni Gla protein (MGP)	meka tkiva (hrskavica, krvni sudovi, bubrezi)	Inhibicija tkivne kalcifikacije	K2

K2 je nađen u animalnom masnom tkivu i može biti proizveden od određenih intestinalnih bakterija koje konvertuju K1 u K2. Količina proizvedena od bakterija je relativno mala, iako varira od osobe do osobe (antibiotici smanjuju ovu produkciju). Nedostatak vitamina K2 dovodi do krvarenja, a nedovoljna karboksilacija osteokalcina dovodi do nedovoljnog iskorišćavanja kalcijuma što vodi ka osteoporozi i arterijskoj kalcifikaciji. Brojne kliničke studije su pokazale efikasnost vitamina K2 kod osteoporoze.

Uticaj vitamina K2 na kost:

- nedostatak vitamina K2 je povezan sa nastankom osteoporoze, fraktura kostiju, i vaskularne kalcifikacije
- nedostatak vitamina K2 je povezan sa povećanjem rizika za frakturu kuka
- Vitamin K2 smanjuje rizik za nastanak vertebralnih i fraktura kuka
- može povećati BMD kod starijih pacijenata
- povećava efikasnost bisfosfonata

Klinička istraživanja potvrđuju da je potencijal vitamina K2 od strateškog značaja za kod osteoporoze i to zbog toga što suplementacija vitaminom K2 doprinosi smanjenju rizika za nastanak fraktura čitavog skeleta.

Uobičajena doza vitamina K2 MK-7 u stanjima kao što je osteoporoza, a i kao dodatak medikamentnoj terapiji je 45-90 mcg/dan (**K2D3® VIVA®**).

Najvažnija funkcija vitamina D3 u organizmu je kontrola resorpcije kalcijuma iz hrane u crevima. Da bi telo zatim bilo u stanju da pravilno iskoristi ovaj kalcijum, neophodan je vitamin K2. U nedostatku vitamina K2, kalcijum se taloži u mekim tkivima i dovodi do dugoročno opasne kalcifikacije zglobova i organa. Zato je uz vitamin D3 uvek neophodno uzimati i vitamin K2.

V MEDIKAMENTNA TERAPIJA OSTEOPOROZE

Terapija pacijenata sa osteoporozom često podrazumeva terapiju akutnih preloma jednako kao i terapiju same bolesti. Pre sredine 90ih godina prošlog veka, terapija estrogenima, bilo samostalno ili u kombinaciji sa progestogenima, bila je primarni terapijski modalitet u prevenciji i lečenju osteoporoze (tabela 7). Sada postoje brojni lekovi koji su odobreni za lečenje osteoporoze a mnogi su u procesu razvoja. Međutim, pre uvođenja farmakoloških sredstava neophodno je pacijente savetovati o pravilnoj ishrani, odgovarajućoj fizičkoj aktivnosti i izbegavati štetne faktore koji ubrzavaju ili dovode do nastanka osteoporoze.



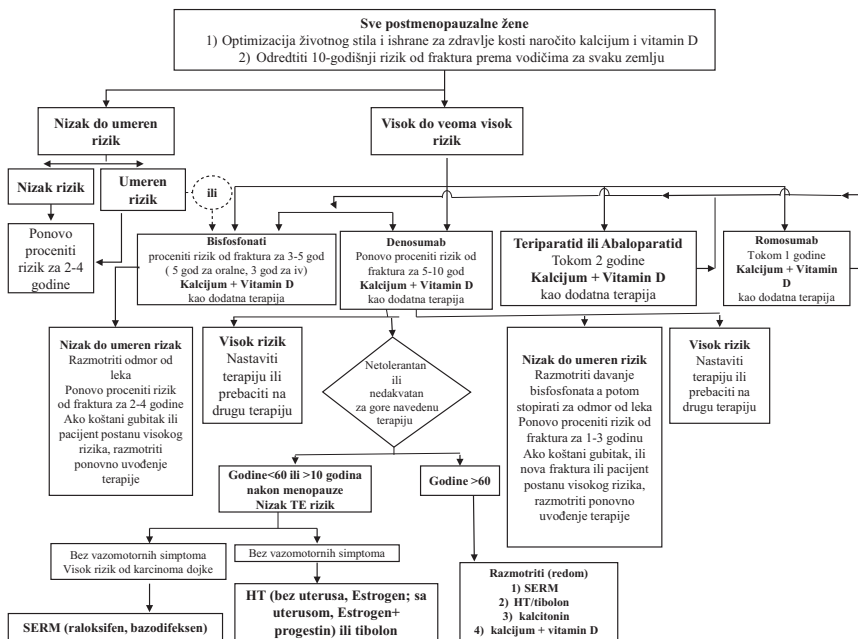
Način delovanja medikamentne terapije:

1. Antiresorptivni lekovi – inhibitori razgradnje kosti
2. Stimulatori izgradnje kosti
3. Lekovi sa heterogenim efektom (I i II efekat)

Tabela 7: Farmakološka terapija osteoporoze

ANTIRESORPTIVNI LEKOVI <i>- inhibiraju resorpciju kosti - (blokiraju funkciju osteoblasta)</i>	ANABOLIČKI LEKOVI <i>- stimulišu formiranje kosti - (stimulišu funkciju osteoblasta)</i>
RANK ligand inhibitori <i>- denosumab -</i>	PTH i fragmenti PTH <i>- teriparatid i abalaparapid -</i>
Estrogeni	
Vitamin D i njegovi analozi	
Bisfosfonati: Alendronat- zlatni standard Risedronat	
Ibandronat	
ostali antiresorptivni agensi <i>-tibolone, SERM-raloxifene</i>	

Postoji veliki broj lekova koji se primenjuju u cilju prevencije i lečenja osteoporoze. Mogu se primenjivati kao samostalna terapija ili u kombinaciji sa drugim lekovima. Sada postoje brojni lekovi koji su odobreni za lečenje osteoporoze a mnogi su u procesu razvoja. Neki od njih posebno se primenjuju u lečenju osteoporoze (bisfosfonati, kalcitonin, denosumab i teriparatid); drugi, kao što su modulatori aktivnosti estrogena (SERMs) a poslednjih godina i anti-sklerostin antitelo (romosozumab). Bioraspoloživost ovih lekova dozvoljava da terapija bude prilagođena potrebama pacijenta individualno.



Sl.1 Algoritam za lečenje postmenopauzalne osteoporoze-IOF 2020

Estrogeni

Većina kliničkih studija ukazuje da različiti tipovi estrogena (konjugovani estrogeni, estradiol, estron, esterifikovani estrogeni, etinil estrogen, mestranol) redukuju koštani "turn over" (metabolizam), sprečavaju gubitak koštane mase i indukuju malo povećanje koštane mase u kičmi, kuku i celom telu. Efekti estrogena se viđaju kod žena sa prirodnom ili hirurški indukovanom menopauzom i kod postmenopauzalnih žena sa ili bez ustanovljene osteoporoze. Estrogeni su efikasni kada se koriste i oralno i transdermalno. Za oba puta upotrebe, kombinovana terapija estrogen/progesteronskim preparatima je sada dostupna u mnogim zemljama.

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM)

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM) su nesteroidni agensi koji se vezuju za estrogenski receptor i deluju kao agonisti ili antagonisti, zavisno od ciljnog tkiva. Raloksifen (60mg/dan) je bio prvi SERM dostupan za prevenciju i lečenje postmenopauzalne osteoporoze. Pokazao je efekte na sprečavanje fraktura koji su ograničeni na frakture pršljenova. Zbog toga se verovatno ne bi trebao smatrati prvom linijom lečenja kod žena sa visokim rizikom od nevertebralne frakture (naročito frakture kuka). Drugi SERM-ovi treće generacije su razvijeni, a bazedoksifen i lazofoksifen su sada odobreni za lečenje žena u postmenopauzi u evropskoj uniji.

Bisfosfonati

Bisfosfonati su strukturno slični pirofosfatima, komponentama koje su inkorporirane u koštani matriks. Bisfosfonati specifično narušavaju osteoklastnu funkciju i smanjuju broj osteoklasta, delom indukujući njihovu apoptozu. Oralno dati bisfosfonati se uglavnom dobro podnose, ali mogu dovesti do iritacije jednjaka i ne smeju se davati kod pacijenata koji ne mogu da se usprave ili koji imaju zapaljenje jednjaka ili želuca. Daju se ujutru na prazan stomak sa nekoliko čaša vode, uz šetnju, pola sata pre doručka. Bisfosfonati koji se najčešće primenjuju su alendronat, risedronat, ibandronat kao oralna terapija i zolendronična kiselina u vidu i.v. infuzije. Bisfosfonati su odobreni za prevenciju i terapiju postmenopauzalne osteoporoze. Alendronat, risendronat i zolendronična kiselina su takođe odobreni za terapiju glukokortikoidima indukovane osteoporoze (GIO), kao i za lečenje osteoporoze kod muškaraca.

Najčešće primenjivan je alendronat (*Fosamax*) ili u kombinaciji sa 5600i.j. vitamina D3 (*Fosavans*) - u dozi od 10 mg dnevno kontinuirano, smatra se lekom izbora u terapiji osteoporoze. Ukoliko se alendronat uzima pravilno, na prazan stomak ujutro sa nekoliko čaša vode, a potom bolesnik mora da hoda, ne sme da sedi, leži i uzima druge lekove 30 minuta, pojava refluksnog erozivnog ezofagitisa, najozbiljnijeg neželjenog dejstva leka znatno se smanjuje.

Bisfosfonati se primenjuju i parenteralnim putem, a najčešće primenjivani preparati su zoledronična kiselina (*Zometa*) i ibandronat (*Bonviva*).

Denosumab

Denosumab je najnovije anti-resorptivno sredstvo odobreno za lečenje osteoporoze u EU, ali nije dostupno u mnogim evropskim zemljama. Denosumab je humano monoklonsko antitelo koje se veže selektivno i sa velikim afinitetom za RANKL (član porodice TNF). Ovo je glavni citokin uključen u aktivaciju osteoklasta i remodeliranje kostiju preko osteoblasta, sinovijalnih fibroblasta i aktiviranih T ćelija. RANKL (ligand za receptor aktivator nuklearnog faktora kapa B) se vezuje za RANK (receptor aktivator nuklearnog faktora kapa B), receptor na membrani osteoklasta i indukuje diferencijaciju, aktivaciju i preživljavanje osteoklasta. Optimalna doza denosumaba (*Prolia*), jedna potkožna injekcija od 60mg svakih 6 meseci, je povezana sa prosečnim povećanjem gustine kostiju za 8.9%, tokom 24 meseci terapije, uz neke razlike u odnosu na efekte bisfosfonata. Trebalo bi obezbediti adekvatnu suplementaciju kalcijuma i vitamina D da bi ograničili rizik od hipokalcemije posle primene denosumaba, a koji se čini da je veći nego kod bisfosfonata.

Anaboličko lečenje: PTH i Teriparatid

U zdravom organizmu, PTH funkcioniše kao osnovni endokrini regulator koncentracije kalcijuma i fosfata u vanćelijskom prostoru, odnosno njihovih serumskih i urinarnih nivoa koja prevazilazi koštanu formaciju, što na kraju rezultira osteoporozaom. Međutim, svakodnevne injekcije PTH (intermitentni PTH ili iPTH) ili njegov peptidni fragment PTH 1-34 (teriparatid) sa rekurentnim, privremenim porastom serumske koncentracije, prvenstveno stimuliše formiranje kostiju i samo u manjoj meri resorpciju kostiju. Ovo rezultira neto efektom povećane koštane mase, poboljšane mikroarhitekture kostiju i povećanja mehaničke čvrstoće.

Koga treba medikamentno lečiti?

- sve pacijente sa prelomom nastalim na “malu traumu”
- sve pacijente sa vrednošću T scora < -2.5 SD
- sve pacijente sa vrednošću T scora od -1.5 do -2.5 SD i istovremeno prisutnim prelomima kao i sa faktorima rizika za prelome

Osobine idealne terapije za osteoporoza

- anti-frakturna efikasnost na mnogim mestima na skeletu uključujući i kičmu i kuk
- visoka sigurnost
- način primene i interval lečenja
- kompatibilnost sa lekovima koji su prepisani za druga medicinska oboljenja
- pristupačna cena

VI KAKAV JE ZADATAK LEKARA NA NIVOU PRIMARNE ZDRAVSTVENE ZAŠTITE?

1. da proceni simptome koje ima pacijent, uključujući bol u kičmi ili kuku, neobjašnjiv gubitak u telesnoj visini ili nemogućnost izvođenja određenih pokreta
2. da ispita da li postoje faktori rizika za osteoporozu i/ili genetska predispozicija
3. da proceni da li i kome treba uraditi merenje gustine kostiju
4. da pošalje pacijenta endokrinologu ako posumnja na osteopeniju odnosno osteoporozu
5. da uvede suplementaciju vitaminom D, vitaminom K2 i da preporuči odgovarajuću fizičku aktivnost kao i odgovarajući unos kalcijuma putem hrane (i/ili eventualno suplemenata u vidu kalcijum-citrata)
6. da redovno razgovara sa pacijentom na kontrolnim pregledima i proceni komplijansu primene suplemenata i antiosteoporotične terapije
7. da proceni eventualne neželjene efekte terapije



OSTEOPOROZA NE BIRA!



Literatura

1. Cheng C, Wentworth K, Shoback D. New frontiers in osteoporosis therapy. *Annu Rev Med.* 2020; 71: 277-288.
2. Haas A, LeBoff M. Osteoanabolic Agents for Osteoporosis. *J Endocr Soc.* 2018; 2(8): 922-932.
3. Compston J, McClung M, Leslie W. Osteoporosis. *Lancet.* 2019; 393(10169): 364-376.
4. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(5):1623-1630.
5. Anagnostis P, Gkekakos N, Potoupnis M et al.: New therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas.* 2019; 120:1-6.
6. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S et al. Vitamin K and the Prevention of Fractures: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med.* 2006; 166(12):1256-61.
7. Knapen M H J, Schurgers L J, Vermeer C. Vitamin K2 Supplementation Improves Hip Bone Geometry and Bone Strength Indices in Postmenopausal Women. *Osteoporos Int.* 2007; 18(7):963-72.
8. Plaza S, Lamson D. Vitamin K2 in Bone Metabolism and Osteoporosis. *Altern Med Rev.* 2005; 10(1):24-35.
9. Fusaro M, Mereu MC, Aghi A, Iervasi G, Gallieni M. Vitamin K and Bone. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017; 14(2):200-206.
10. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020, 105(3):1–8

