

Terapijski pristup osteoporozi

Therapeutic approach to osteoporosis

Sanja Klobučar Majanović^{1*}, Željka Crnčević Orlić¹, Dubravka Jurišić Eržen¹,

Vera Vlahović Palčevski², Davor Štimac³

Sažetak. Osteoporoza je metabolička bolest kosti karakterizirana gubitkom koštane mase i poremećenom mikroarhitekturom koštanog tkiva, što za posljedicu ima povećanu krhkost kostiju i povećan rizik za nastanak prijeloma. Osnovni mehanizam nastanka osteoporoze je gubitak ravnoteže između koštane razgradnje i stvaranja nove kosti. Dijagnostički kriterij za osteoporozu je smanjena mineralna gustoća kosti za 2,5 standardne devijacije u odnosu na vršnu gustoću kosti (zdrave 30-godišnjakinje), utvrđeno denzitometrijom. Iako preventivne mjere, kao što su primjena kalcija, vitamina D, tjelovježba i reduciranje čimbenika rizika, trebaju biti sastavni dio pristupa bolesniku s osteoporozom, kako bi se postigla primjerena zaštita od prijeloma, u većine bolesnika potrebno je primijeniti i farmakološku terapiju. Nekoliko je lijekova dostupno za terapiju osteoporoze. Prema osnovnom mehanizmu djelovanja na kost klasificiraju se kao antiresorptivni ili osteoanabolički lijekovi. Antiresorptivni lijekovi u prvom redu smanjuju koštanu resorpciju, dok anabolici potiču stvaranje nove kosti. Ovaj članak donosi pregled lijekova koji se trenutno primjenjuju u liječenju osteoporoze, kao i budućih terapijskih opcija.

Ključne riječi: antiresorptivni lijekovi, osteoanabolici, osteoporoza, terapija

Abstract. Osteoporosis is a metabolic bone disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture. The underlying mechanism in all cases of osteoporosis is an imbalance between bone resorption and bone formation. Osteoporosis is defined as a bone mineral density 2.5 standard deviations below peak bone mass (30-year old healthy female average) as measured by dual-emission X-ray absorptiometry. While preventive strategies, such as calcium, vitamin D, exercise and reduced risk factors should always be implemented, many patients will become candidates for pharmacologic intervention to achieve adequate fracture protection. There are several medications used to treat osteoporosis. According to primary effect on bone metabolism medications can be classified as antiresorptive or bone anabolic agents. Antiresorptive agents primarily reduce bone resorption, while anabolic agents induce bone formation. This article summarises the medications currently used in osteoporosis treatment, as well as future treatment options.

Key words: antiresorptive drugs, osteoanabolics, osteoporosis, treatment

¹Klinika za internu medicinu,
Zavod za endokrinologiju, dijabetes i
bolesti metabolizma, KBC Rijeka, Rijeka

²Jedinica za kliničku farmakologiju,
Zavod za kliničku mikrobiologiju,
KBC Rijeka, Rijeka

³Klinika za internu medicinu,
Zavod za gastroenterologiju, KBC Rijeka,
Rijeka

Primljeno: 11. 5. 2011.

Prihvaćeno: 29. 7. 2011.

Adresa za dopisivanje:

***Sanja Klobučar Majanović, dr. med.**

Klinika za internu medicinu

Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti
metabolizma

KBC Rijeka

Krešimirova 42, 51 000 Rijeka

e-mail: sanja.klobucar@ri.t-com.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Osteoporozu je metabolička bolest kosti karakterizirana gubitkom koštane mase i poremećenom mikroarhitekturom koštanog tkiva, što za posljedicu ima povećanu krhkost kostiju i povećan rizik za nastanak prijeloma. Iako zahvaća oko 10 % populacije, dijagnosticira se samo u 20 – 25 % slučajeva, pa najveći dio osteoporotičnih bolesnika ostaje neprepoznat. S obzirom na to da je uglavnom bez simptoma, sve do pojave prijeloma ima

Koštana pregradnja je temeljni proces koji pridonosi očuvanju čvrstoće i kvalitete kosti. Zdrava kost rezultat je ravnoteže između stvaranja i resorpcije kosti posredovane osteoblastima, odnosno osteoklastima. Kada koštana resorpcija posredovana osteoklastima prevlada nad stvaranjem kosti, dolazi do gubitka koštane mase, odnosno osteoporoze.

obilježja tihe epidemije. Osteoporozu je znatno češća u žena, i to posebno nakon menopauze, budući da znatan gubitak koštane mase počinje upravo tada.

Zlatni standard u dijagnostici osteoporoze je denzitometrija (engl. *dual-emission X-ray absorptiometry*, dvostruka apsorpciometrija X-zraka; DXA) kojom se određuje mineralna gustoća kosti (BMD, engl. *bone mineral density*). Dijagnostički kriterij za osteoporozu je T-vrijednost manja od -2,5 SD na kralježnici i/ili kuku. T-vrijednost označava razliku između aktualne mineralne gustoće kosti ispitanika i prosječne vršne gustoće kosti mlade, zdrave populacije, izraženo kao standardna devijacija¹. Klinički i javnozdravstveni značaj osteoporoze sadržan je u povećanoj incidenciji prijeloma. Uobičajena mjesta osteoporotičnih prijeloma su kralježnica, kuk, distalni dio podlaktice i proksimalni dio nadlaktične kosti. Vjerojatnost da će žena u postmenopauzi doživjeti neki od osteoporotičnih prijeloma iznosi 40 %, što je otprilike jednako incidenciji koronarne bolesti srca. Rehabilitacija bolesnika s osteoporotičnim prijelomima, trajna invalidnost te visoka smrtnost, poglavito zbog prijeloma kuka, značajno opterećuju zdravstvenu potrošnju i socijalne fondove, te se mogu usporediti s troškovima liječenja neoplastičnih bolesti.

Potrebno je razlikovati primarnu od sekundarne osteoporoze. Primarna osteoporozu javlja se zbog ubranog gubitka koštane mase kod žena nakon menopauze, te se označava kao postmenopausalna ili se pak javlja kao senilna osteoporozu kod žena i muškaraca starijih od 70 – 75 godina. Sekundarna osteoporozu može biti posljedica čitavog niza kroničnih bolesti i/ili uzimanja određenih lijekova, poglavito kortikosteroida². U razlikovanju navedenih entiteta od pomoći su detaljna anamneza, fizikalni pregled te laboratorijske i slikovne pretrage. Uobičajene laboratorijske pretrage su sedimentacija (SE), kompletna krvna slika (KKS), urea, kreatinin, alkalna fosfataza, kalcij, fosfat, elektroforeza serumskih bjelanjčevina. One se mogu individualno proširiti u slučaju kliničke indikacije (paratiroidni hormon – PTH, tireostimulirajući hormon – TSH, hormoni štitnjače, testosteron, kortizol, jetreni enzimi, anti-tTG, imunološke pretrage). Rutinski rendgenogrami nisu dovoljno osjetljivi u otkrivanju osteoporoze, budući da se radiološki smanjena gustoća kosti verificira tek kada je prisutan gubitak više od 30 % koštane mase. Sofisticiranije metode, kao što su kompjutorizirana tomografija (CT) ili magnetska rezonancija (MR) preskupe su za rutinsku uporabu, uz povećanu izloženost zračenju (CT). Osnovni cilj prevencije i liječenja osteoporoze smanjenje je rizika za nastanak prijeloma kroz stabilizaciju i povećanje gustoće koštane mase te očuvanje i unaprjeđenje funkcionalne sposobnosti. Za razumijevanje mehanizma djelovanja lijekova koji se koriste u liječenju osteoporoze potrebno je poznavati osnove fiziologije i patofiziologije kosti. Koštana pregradnja temeljni je proces koji pridonosi očuvanju čvrstoće i kvalitete kosti. U ovom procesu stalne obnove kosti sudjeluju različite stanice i medijatori koji svoje djelovanje ostvaruju putem nekoliko signalnih puteva. Zdrava kost rezultat je ravnoteže između stvaranja i resorpcije kosti posredovane osteoblastima, odnosno osteoklastima. Kada koštana resorpcija posredovana osteoklastima prevlada nad stvaranjem kosti, dolazi do gubitka koštane mase, odnosno osteoporoze. Među medijatorima koji utječu na proces remodeliranja kosti izdvajaju se endokrini (PTH, vitamin D, spolni hormoni, posebice estrogeni, TSH, hormoni štitnjače, kortizol) i parakrini čimbenici (citokini i čim-

benici rasta, kao što su tumorski čimbenik nekroze α -TNF- α , interleukin 1 – IL-1 i interleukin 6 – IL-6). Temeljni signalni put uključen u proces koštane pregradnje je RANK/RANKL/OPG sustav (receptor aktivatora nuklearnog faktora- κ B/ ligand za receptor aktivatora nuklearnog faktora- κ B/osteoprotegerin). RANKL proizvode stromalne stanice koštane srži i osteoblasti, vezanjem RANKL-a na RANK, receptor na površini prekursora osteoklasta, dolazi do diferencijacije i aktivacije osteoklasta. Osteoprotegerin je glikoprotein koji onemogućava vezanje RANKL-a na RANK i na taj način ometa aktivaciju osteoklasta. (slika 1). Različiti čimbenici utječu na ove signalne puteve i predstavljaju interesantno područje za proučavanje u znanstvenika koji se bave pronalaskom novih lijekova za liječenje osteoporozе^{3,4}.

PREVENCIJA

Dostatan unos kalcija i vitamina D, umjerena tjelesna aktivnost uz izbjegavanje rizičnih čimbenika (pušenje, alkohol, određeni lijekovi) povoljno utječu na očuvanje koštane mase i predstavljaju integralni dio ne samo prevencije, nego i liječenja osteoporozе.

Kalcij

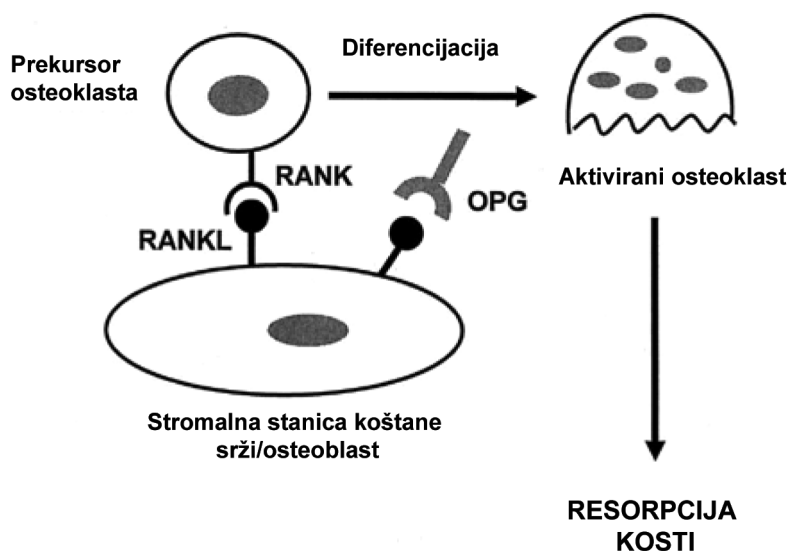
Unatoč široko rasprostranjenoj primjeni nema jasnih dokaza da primjena kalcija doista smanjuje

rizik prijeloma, dok su neke studije čak dovele u pitanje njegov učinak u liječenju postmenopausalne osteoporozе⁵⁻⁷. Primjeren dnevni unos kalcija iznosi oko 1000 mg. Najbolje ga je unositi hranom, no ako prehrana nije adekvatna, preporučuje se dodatan unos elementarnog kalcija u obliku suplemenata. Pri tome ne valja pretjerivati, posebno ako se uzmu u obzir rezultati najnovije metaanalize Bolland i suradnika koji su ispitali utjecaj primjene suplemenata kalcija na rizik kardiovaskularnih događaja. Analizom je obuhvaćeno 15 kontroliranih studija randomiziranih placebo, a rezultati su ukazali na povećanu incidenciju infarkta miokarda u osoba koje su uzimale suplemente kalcija bez dodatka vitamina D (relativni rizik 1.27, 95 % CI 1.01 – 1.59, $p = 0.038$)⁸. Navedeni rezultati ukazuju na nužnost preispitivanja uloge nadomjesnog unosa kalcija u prevenciji i liječenju osteoporozе.

Određivanje kalcija u 24-satnoj mokraći može otkriti bolesnike s hiperkalciurijom i povećanim rizikom od bubrežnih kamenaca. U tih bolesnika strogo je zabranjen dodatni unos kalcija.

Vitamin D

Preporuka sadašnjih smjernica je dnevni unos 400 do 800 IU vitamina D. Dostatnost unosa vitamina D u organizam procjenjuje se na osnovi koncentracije 25(OH)D3 u serumu. Novije spoznaje



Slika 1. RANK/RANKL/OPG sustav
Figure 1. RANK/RANKL/OPG system

pokazuju da su potrebne znatno veće vrijednosti u serumu od prihvaćenih normala (> 75 nmol/L), te da je u cjelokupnoj populaciji, a ne samo bolesnika s osteoporozom, prisutan manjak vitamina D⁹. Već i umjereni nedostatak vitamina D uzrokuje sekundarni hiperparatireoidizam i ubranu koštanu pregradnju, što rezultira gubitkom koštane mase i povećanim rizikom za nastanak prijeloma¹⁰. Od nedostatka vitamina D posebno su ugrožene starije osobe, osobito one nedovoljno izložene suncu, kao i osobe s neadekvatnom prehranom, malap-

Klinički i javnozdravstveni značaj osteoporoze sadržan je u povećanoj incidenciji prijeloma. Rehabilitacija bolesnika s osteoporotičnim prijelomima, trajna invalidnost te visoka smrtnost, poglavito zbog prijeloma kuka, značajno opterećuju zdravstvenu potrošnju, te se mogu usporediti s troškovima liječenja neoplastičnih bolesti.

sorpcijom, kroničnim bolestima jetre i bubrega. Aktivni oblik vitamina D, kalcitriol u dozi od 0,25 – 0,5 µg primjenjuje se poglavito u prevenciji i liječenju sekundarne osteoporoze.

Tjelesna aktivnost

Tjelesna aktivnost povećava koštanu masu u doba razvoja te je osobito važna za postizanje vršne koštane mase. U starijih ljudi tjelesna aktivnost ima skromnije djelovanje, ali se svakako preporučuje jer uz ostale mjere usporava i/ili zaustavlja gubitak koštane mase. Usto, tjelesna aktivnost poboljšava mišićnu snagu i koordinaciju, te smanjuje rizik od pada i prijeloma. Vrstu tjelesne aktivnosti treba prilagoditi psihofizičkim sposobnostima bolesnika. U načelu valja preporučiti dinamičke antigravitacijske vježbe, vježbe kojima se korigira postura i snaže ekstenzorni mišići kralježnice, vježbe balansa, vježbe pelvitrohanterne muskulature, a šetnja bi trebala biti isprekidana kratkim intervalima žustrijeg hoda.

Uklanjanje čimbenika rizika

Vrlo je važno ukloniti čimbenike koji pogoduju gubitku koštane mase. Pušači trebaju prestati pušiti. Unos alkohola, kave i gaziranih napitaka treba svesti na najmanju mjeru. Kad god je to moguće treba izbjegavati imobilizaciju, jer je ona vrlo

važan uzrok gubitka koštane mase. Potreban je oprez glede primjene lijekova za koje se zna da negativno djeluju na proces koštane pregradnje i pridonose smanjenju mineralne gustoće i kvalitete kosti. To su u prvom redu kortikosteroidi, koji se danas široko primjenjuju u liječenju čitavog niza bolesti i vodeći su uzrok sekundarne osteoporoze. Ne treba zanemariti niti nepovoljni utjecaj antikonvulziva, levotiroksina, nekih citostatika, tiazolidinediona, inhibitora protonske crpke i antikoagulantne terapije na kost. Pažnju treba posvetiti i okolišu bolesnika, jer su skliski podovi, slabo svjetlo, neprimjerene stepenice i arhitektonske prepreke samo neki od poznatih čimbenika koji povećavaju rizik od pada. Važne mjere usmjerene smanjenju učestalosti padova su i korekcija oslabljenog vida, adekvatno liječenje neuroloških poremećaja, kao i bolesti srca koje se manifestiraju krizama gubitka svijesti.

Ciljano liječenje osteoporoze

Kada i kako započeti s liječenjem osteoporoze ovisi o dobi, gustoći koštane mase, prisutnosti prijeloma te pridruženim čimbenicima rizika za nastanak prijeloma. Cilj liječenja je uspostaviti ravnotežu između aktivnosti osteoblasta i osteoklasta sa svrhom povećanja mineralne gustoće kosti i smanjenja rizika prijeloma. Dvije su temeljne skupine lijekova koji se primjenjuju u liječenju osteoporoze: antiresorptivni i anabolički. Antiresorptivni lijekovi suprimiraju djelovanje osteoklasta i na taj način smanjuju razgradnju kosti, dok osteoanabolici potiču izgradnju nove kosti. Među antiresorptivne lijekove ubrajaju se bisfosfonati, selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM), hormonska nadomjesna terapija i kalcitonin. Teriparatid, analog paratiroidnog hormona, je osteoanabolik. Stroncij ranelat objedinjuje oba navedena mehanizma djelovanja, tj. smanjuje resorpciju i potiče izgradnju kosti. Svi navedeni lijekovi su dostupni i na hrvatskom tržištu, te dokazano smanjuju rizik vertebralnih prijeloma, dok samo neki smanjuju i rizik nevertebralnih prijeloma, uključujući prijelom kuka.

ANTIRESORPTIVNI LIJEKOVI

Antiresorptivni lijekovi smanjuju učestalost prijeloma za otprilike 50 do 60 %. Inhibitori razgradnje

koji se primjenjuju u liječenju osteoporoze jesu: estrogeni, selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM-ovi), bisfosfonati i kalcitonin. Međutim, njihovo je djelovanje na stvaranje kosti u tijeku dugog razdoblja liječenja malo. Stoga, oni mogu spriječiti daljnji gubitak kosti, tj. stabilizirati, ali ne mogu bitno povećati koštanu masu.

Bisfosfonati

Bisfosfonati su lijekovi prvog izbora u prevenciji i liječenju primarne i sekundarne osteoporoze u žena i muškaraca. Nametnuli su se kao *zlatni standard* u terapiji osteoporoze, zbog svog snažnog antiresorptivnog učinka. Vežu se za hidroksiapatit u kostima i inhibiraju resorpciju kostiju posredovanu djelovanjem osteoklasta. Prema kemijskoj strukturi bisfosfonati su analozi pirofosfata različitih fizikalno-kemijskih osobina. Postranični lanac R1 određuje afinitet vezanja za mineral kosti, dok lanac R2 određuje jačinu djelovanja lijeka. Upravo razlike u građi dvaju postraničnih lanaca određuju kliničke značajke različitih bisfosfonata¹¹.

Bisfosfonati djeluju na funkciju osteoklasta pomoću dvaju nezavisnih mehanizama. Starije generacije bisfosfonata s alkilnim postraničnim lancem, kao što su etidronat i klodronat, metaboliziraju se u citotoksične ATP-bisfosfonatne analoge i tako modificiraju stanične funkcije. Bisfosfonati koji se danas koriste u terapiji osteoporoze (alendronat, risedronat, ibandronat i zolendronat) sadrže dušik, pa se nazivaju još i aminobisfosfonatima¹². Pripadnici skupine aminobisfosfonata inhibiraju farnezil pirofosfatazu i druge distalne ciljane molekule mevalonskog puta. Rezultat toga je dezorganizacija citoskela i apoptoza osteoklasta. Na razini tkiva bisfosfonati smanjuju koštanu pregradnju, povećavaju koštanu masu i čvrstoću. Kao posljedica smanjuje se rizik prijeloma.

Oralno primijenjeni bisfosfonati apsorbiraju se u početnom dijelu tankog crijeva. Bioraspoloživost oralnih bisfosfonata izuzetno je niska, apsorbira se samo 1 – 3 % primijenjene doze, a apsorpcija se dodatno smanjuje istovremenim unosom hrane, kalcija i napitaka, osim čiste vode. Stoga se preporučuje lijek uzeti natašte, najmanje pola sata prije prvog obroka.

Bisfosfonati se ne metaboliziraju i brzo se eliminiraju iz plazme, pri čemu se 20 do 50 % primijenje-

ne doze nakuplja u kostima, a ostatak izlučuje bubrežima. Zbog toga je potreban oprez glede primjene bisfosfonata u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom, odnosno ozbiljno narušena bubrežna funkcija (GFR < 50 ml/min/1.73 m²) predstavlja kontraindikaciju za njihovu primjenu. Vrijeme poluživota u kostima je jako dugo.

Sigurnosni profil bisfosfonata je povoljan. Oralni bisfosfonati povezani su s uglavnom blagim gastrointestinalnim poremećajima, no u nekih bolesnika pojedini bisfosfonati (posebno alendronat) mogu izazvati i teža oštećenja sluznice jednjaka i želuca, pa lijek treba s oprezom primijeniti u bolesnika s pozitivnom ulkusnom anamnezom. Također, lijek ne bi trebalo primjenjivati u osoba sa strikturom ili poremećajem motiliteta jednjaka. Da bi se izbjegle nuspojave gornjega probavnog sustava, savjetuje se da bolesnik, nakon što uzme lijek, barem pola sata ostane u uspravnom položaju, kako bi se izbjegao refluks želučanog sadržaja u jednjak.

Intravenski bisfosfonati mogu izazvati prolaznu reakciju akutne faze praćenu febrilitetom, bolovima u kostima i mišićima koji prestaju kod sljedećih primjena. Osteonekroza čeljusti je opisana u bolesnika s malignom bolesti liječenih visokim dozama intravenskih bisfosfonata. Pojava osteonekroze čeljusti u bolesnika liječenih oralnim ili intravenskim bisfosfonatom zbog osteoporoze izuzetno je rijetka (incidencija iznosi otprilike 1/100 000)¹³. Mandibula je zahvaćena češće nego maksila (omjer 2 : 1) i u 60 % bolesnika potreban je oralni kirurški zahvat. Vjerojatni mehanizam nastanka osteonekroze je pretjerana supresija koštane pregradnje, iako razvoju pridonose i drugi komorbidni čimbenici. Prije započinjanja terapije bisfosfonatima sva mjesta potencijalne infekcije čeljusti treba ukloniti, kako bi se smanjila potreba za dentoalveolarnim operacijama.

Brojne eksperimentalne i kliničke studije potvrđuju da bisfosfonati čuvaju koštanu arhitekturu i čvrstoću¹⁴. Postoji, međutim, određena zabrinutost da bi dugotrajna primjena visokih doza bisfosfonata mogla u tolikoj mjeri poremetiti koštanu pregradnju, da bi to u konačnici negativno djelovalo na kvalitetu kosti, odnosno onemogućilo cijeljenje mikrofraktura koje se normalno dešavaju u kosti^{15,16}. Isto se tako postavlja pitanje one-

mogućavaju li bisfosfonati zaraštanje prijeloma, tj. oporavak kosti nakon prijeloma. Postoje izolirana izvješća o adinamičnoj kosti kao posljedici uporabe bisfosfonata. Nedavno je FDA objavila upozorenje u vezi s mogućom povezanosti atipičnog subtrohanternog prijeloma bedrene kosti i dugotrajne terapije bisfosfonatima¹⁷. Suprotno tome, neke studije otvorile su mogućnost da bisfosfonati mogu ubrzati procese cijeljenja kosti. Potencijalna uporaba bisfosfonata u ortopediji mogla bi se odnositi na zaštitu protiv gubitka proteza, bolju integraciju biomaterijala i implantata¹⁸.

Alendronat je najduže propisivani bisfosfonat širom svijeta, dostupan za liječenje osteoporoze više od 15 godina¹⁹. Primjenjuje se u dozi od 70 mg jedanput tjedno, a unazad nekoliko godina dostupan je u kombinaciji s kolekalciferolom 5600 IU, također u tjednoj primjeni. Tjedna primjena alendronata 70 mg smanjuje rizik vertebralnih i nevertebralnih prijeloma za oko 50 %²⁰.

Risedronat, bisfosfonat treće generacije, u tjednoj dozi od 35 mg pokazuje brz učinak na redukciju vertebralnih i nevertebralnih prijeloma. Dokazano je da risedronat u žena s ranijim vertebralnim prijelomom smanjuje incidenciju novih vertebralnih prijeloma za 40 – 50 %, odnosno nevertebralnih za 30 – 36 %²¹. Kliničke studije pokazale su da risedronat manje suprimira koštanu pregradnju nego alendronat, te da ima nešto bolju gastrointestinalnu podnošljivost.²² Primijenjen kod žena u ranoj postmenopauzi s urednom koštanom masom, risedronat je tijekom dvije studije doveo do povećanja BMD-a slabinske kralježnice za 5,7 % i kuka za 5,4 % u usporedbi s placebo. *Ibandronat* je bisfosfonat treće generacije koji se za razliku od alendronata i risedronata primjenjuje jednom mjesečno u dozi od 150 mg, što pridonosi boljoj suradljivosti bolesnika glede uzimanja lijeka²³. Postoji i oblik za parenteralnu primjenu, koji se aplicira u tromjesečnim intervalima, a rezerviran je za bolesnike koji ne podnose peroralne pripravke. *Ibandronat* smanjuje rizik vertebralnih prijeloma za 50 – 60 %, no smanjenje rizika nevertebralnih prijeloma dokazano je samo u skupini žena s teškom osteoporozom, čija je T vrijednost na kuku manja od -3 SD²⁴.

Zoledronatna kiselina je bisfosfonat za intravenusku primjenu, već godinama dostupan kao suportivna terapija za liječenje multiplog mijeloma, maligne hiperkalcemije te koštanih metastaza solidnih tumora. Od 2007. godine registriran je u zemljama Europske unije i SAD-u i za liječenje postmenopauzalne osteoporoze. Kod nas još uvijek nije dostupan u toj indikaciji. S obzirom na to da je zoledronatna kiselina znatno potentnija u odnosu na ostale bisfosfonate, primjenjuje se u znatno manjoj dozi i u duljim vremenskim intervalima. Rezultati trogodišnje, randomizirane, dvostruko slijepe studije HORIZON-PFT (*Health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly – pivotal fracture trial*), u koju je bilo uključeno 7.765 žena s postmenopauzalnom osteoporozom, pokazali su da je zoledronatna kiselina primijenjena jedanput godišnje u dozi od 5 mg dovela do povećanja mineralne gustoće lumbalne kralježnice za 4,5 %, te smanjenja relativnog rizika za nastanak vertebralnih prijeloma za 70 %, odnosno prijeloma kuka za 40 % u usporedbi s placebo²⁵. Zoledronatna kiselina dobro se podnosi i ima zadovoljavajući sigurnosni profil. Najčešća neželjena reakcija je reakcija akutne faze, koja se javlja u prva tri dana primjene, a manifestira se kao bolest slična gripi, vrućicom te bolovima u mišićima i zglobovima. U HORIZON-PFT studiji zabilježen je samo jedan slučaj osteonekroze čeljusti, no nešto veća učestalost fibrilacije atrijske (1,3 % u bolesnika koji su primali zoledronat, 0,5 % u placebo grupi). Kasnije analize su pokazale da nema jasne uzročne povezanosti fibrilacije atrijske s primjenom zoledronata^{26,27}. Uznepredovalo zatajenje bubrega predstavlja kontraindikaciju za primjenu lijeka.

Etidronat je relativno slab bisfosfonat druge generacije čija primjena je praktički napuštena u većini europskih država. Primjenjuje se sekvencijalno u dozi od 400 mg na dan oralno tijekom 14 dana. Ciklus se ponavlja nakon 10 tjedana.

Klodronat je također bisfosfonat starije generacije, ali se u randomiziranim kliničkim studijama pokazao učinkovitim u smanjenju rizika vertebralnih i nevertebralnih prijeloma. Široko se primjenjuje u liječenju neoplazmi koštanog sustava, ali je u samo nekoliko država registriran i za liječenje osteoporoze.

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL)

Spolni hormoni u oba spola, posebice estrogeni, imaju važnu ulogu u održavanju primjerene gustoće i kvalitete kosti, a hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) nedvojbeno pozitivan učinak na koštanu pregradnju. Mehanizam djelovanja estrogena na inhibiciju razgradnje kosti nije u potpunosti razjašnjen. Poznato je da estrogen regulira proizvodnju citokina, kao što su IL-6, IL-1 i TNF- α , a potvrđeni su i funkcionalni receptori za estrogen na osteoklastima.

Hormonsko nadomjesno liječenje već se više od pola stoljeća primjenjuje u žena sa simptomima nedostatka estrogena, a sve donedavno predstavljalo je i jednu od prvih linija u terapiji osteoporoze. Estrogeni sami ili u kombinaciji s progestinima preveniraju osteoporozu i smanjuju rizik prijeloma u postmenopauzalnih žena, ali nuspojave kao što su tromboembolijski događaji, koronarna bolest srca, moždani udar i karcinom dojke ograničavaju njihovu primjenu.

Rezultati brojnih prospektivnih randomiziranih placebo kontroliranih studija pokazali su da estrogeni smanjuju rizik vertebralnih i nevertebralnih prijeloma (uključujući i prijelom kuka) za oko 30 %, bez obzira na početni BMD. Kada se obustavi hormonska nadomjesna terapija, brzina gubitka kosti vraća se na razinu kao prije primjene, ali zaštitni učinak glede prevencije prijeloma može trajati i nekoliko godina.

Rezultati WHI studije (*Women's Health Initiative*), međutim, upozoravaju da rizici dugotrajne primjene HNL-a nadmašuju pozitivne učinke²⁸. Navedena studija, koja je obuhvatila velik broj postmenopauzalnih žena u šezdesetim godinama, pokazala je da kombinirana primjena konjugiranog estrogena i medroksiprogesteron acetata dovodi do povećanja rizika za koronarnu bolest srca i karcinom dojke od oko 30 %, te rizika moždanog udara za 40 %. Također je primijećen blago povećan rizik demencije, dok nije zabilježen klinički značajan učinak na kvalitetu života, tj. na poremećaj spavanja ili vazomotorne simptome. U kasnijim analizama, rizik karcinoma dojke bio je puno manji u žena koje nisu ranije primale HNL. U histerektomiranih žena, koje su primale samo konjugirani estrogen, primijećen je također značajan porast moždanih udara, ali ne i koronarne bolesti srca, niti karcinoma doj-

ke, što ukazuje na negativan učinak upravo medroksiprogesteron acetata. U HERS studiji (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) proučavano je utječe li hormonska nadomjesna terapija na rizik za koronarnu bolest srca u postmenopauzalnih žena s već utvrđenom koronarnom bolesti²⁹. Navedena studija pokazala je da nema povećanja incidencije infarkta miokarda i koronarne smrti među bolesnicama na HNL u odnosu na one koje su primale placebo, ali je primijećeno povećanje rizika venske tromboembolije.

Današnji stav je da se hormonsko nadomjesno liječenje primjenjuje u žena s izraženim klimakteričnim tegobama u ranoj postmenopauzi samo kratko vrijeme i u najnižoj djelatnoj dozi poštujući sve navedene rizike.

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM)

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (engl. *selective estrogen response receptor modifiers*, SERM) nesteroidni su lijekovi koji se vežu na receptore za estrogen. U različitim tkivima ostvaruju različita djelovanja, odnosno na kost i kardiovaskularni sustav djeluju poput estrogena, dok na tkivo dojke i endometriju iskazuju djelovanje suprotno estrogenu, tj. djeluju kao antagonisti estrogenskih receptora. Estrogenski receptor je transkripcijski čimbenik za proteine koji su pod utjecajem estrogena. Različite domene receptora različito su aktivirane u različitim tkivima, što je bit djelovanja SERM-ova, a to ima za posljedicu tkivnu specifičnost lijeka. Koncept primjene SERM-ova u terapiji osteoporoze potaknut je spoznajom da tamoksifen, antagonist estrogena u tkivu dojke, djeluje kao parcijalni agonist na receptore za estrogen u koštanom tkivu, te na taj način smanjuje brzinu gubitka koštane mase u postmenopauzalnih žena. Za sada jedini SERM registriran za prevenciju i liječenje postmenopauzalne osteoporoze je raloksifen, a nekoliko pripravaka je uključeno u završne stadije kliničkih ispitivanja. Raloksifen je benzotiofen koji se veže na estrogenske receptore i inhibira koštanu razgradnju bez stimulacije endometrija i žljezdanog tkiva dojki u postmenopauzalnih žena. Raloksifen prevenira gubitak kosti i smanjuje rizik vertebralnih prijeloma za 30 – 50 % u postmenopauzalnih žena sa smanjenom koštanom masom,

što su potvrdili rezultati MORE (*Multiple outcomes of raloxifene evaluation*) studije^{30,31}. U navedenom istraživanju primjena raloksifena nije bitnije utjecala na rizik nastanka nevertebralnih prijeloma. Tek su kasnije *post hoc* analize pokazale da je u podskupini žena s teškom osteoporozom i ranijim vertebralnim frakturama ipak došlo i do smanjenja učestalosti nevertebralnih prijeloma. U usporedbi s placebom raloksifen je povećao mineralnu gustoću kosti vrata bedrene kosti za 2,1 % (60 mg na dan) i 2,4 % (120 mg na dan), a BMD kralježnice za 2,6 % (60 mg na dan) i 2,7 % (120 mg na dan). Žene koje su primale raloksifen imale su povećan rizik venske tromboembolije u odnosu na placebo (relativni rizik bio je 3,1), vrlo slično kao u hormonskom nadomjesnom liječenju. Serumске vrijednosti ukupnog kolesterola i LDL kolesterola bile su manje u skupinama liječenih raloksifenom, dok serumске koncentracije HDL lipoproteina i triglicerida nisu bile promijenjene. Debljina endometrija bila je slična u skupinama na terapiji raloksifenom i placebo skupini.

Primijećeno je i smanjenje učestalosti karcinoma dojke za 76 % u populaciji žena s estrogenim pozitivnim receptorima. Navedene rezultate potvrdila je i STAR studija (*Study of tamoxifen and raloxifen*) koja je pokazala da je raloksifen jednako djelotvoran kao tamoksifen u prevenciji karcinoma dojke³². Studija RUTH (*Raloxifene use for the heart*), provedena u skupini postmenopausalnih žena s visokim rizikom kardiovaskularne bolesti, pokazala je da raloksifen nije imao utjecaja na kardiovaskularnu smrtnost niti na incidenciju koronarne bolesti srca, no učestalost moždanog udara i DVT bila je statistički značajno veća nego u placebo skupini³³. Zaključno, sveukupni omjer rizika i koristi raloksifena je povoljan, te se lijek širom svijeta koristi za prevenciju i liječenje postmenopausalne osteoporoze. Noviji SERM-ovi, kao što su basedoksifen i lasofoksifen, trenutno su predmet opsežnih kliničkih istraživanja.

Kalcitonin

Kalcitonin je endogeni polipeptidni hormon koji stvaraju C-stanice štitnjače. On se veže za receptore na osteoklastima i na taj način inhibira resorpciju kosti posredovanu osteoklastima. Kalcitonin lososa otprilike je 40 – 50 puta učinkovitiji u odnosu

na humani kalcitonin, te je većina kliničkih studija proučavala djelotvornost upravo kalcitonina lososa. Za kliničku primjenu koristi se u obliku supkutanih injekcija, te kao nazalni sprej, pri čemu se nazalnom primjenom ostvaruje tek 25 – 50 % biološke aktivnosti u odnosu na primjenu u obliku injekcije (200 IJ nazalnog kalcitonina je ekvivalentno 50 IJ injektibilnog oblika). Kalcitonin umjereno povećava BMD lumbalne kralježnice i podlaktice te posljedično tome smanjuje rizik nastanka vertebralnih prijeloma. Rezultati petogodišnje dvostruko slijepo, placebo kontrolirane studije PROOF (*Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures*) pokazala je da primjena kalcitonina lososa u obliku nazalnog raspršivača u dozi od 200 IJ smanjuje rizik nastanka novih vertebralnih prijeloma za 36 % u žena s ranijim vertebralnim prijelomom, usporedbi s placebom³⁴. Nije, međutim, dokazan učinak na nevertebralne prijelome. Nadalje, kalcitonin ima izraženo analgetsko djelovanje u žena s akutnim vertebralnim prijelomom, koji čini se ne ovisi o njegovom antiresorpcijskom učinku. Dugotrajna nazalna primjena može izazvati ulceracije nosne sluznice te epistaksu. Pri paranteralnoj primjeni moguće nuspojave su crvenilo lica, mučnina i povraćanje. Sistemske, ozbiljne alergijske reakcije pri primjeni kalcitonina vrlo su rijetke. Potreba za opeptovanim injekcijama i visoka cijena nazalnog oblika ograničavaju dugotrajnu primjenu kalcitonina, te lijek ne spada u prvu liniju terapije osteoporoze. Međutim, zbog analgetskog djelovanja može predstavljati terapijsku opciju kod akutnog bola zbog prijeloma kralješka.

OSTEOANABOLICI

U bolesnika s osteoporozom smanjena je funkcija osteoblasta; smanjen je kapacitet osteoblasta da u potpunosti ispune s novom kosti defekte nastale osteoklastičnom razgradnjom. Osteoanaboličke tvari izravno ili neizravno potiču osteoblaste na stvaranje nove kosti.

Analozii PTH

Kontinuirana endogena produkcija paratireoidnog hormona (PTH), kao što je slučaj u primarnom ili sekundarnom hiperparatireoidizmu, rezultira povećanjem koštane pregradnje i gubitkom koštane mase. Međutim, intermitentna primjena PTH

(npr. supkutanim injekcijama) rezultira povećanjem broja i aktivnosti osteoblasta, što vodi povećanju koštane mase i poboljšanju koštane arhitekture, a što se posebno očituje na trabekularnoj kosti aksijalnog skeleta³⁵. Taj anabolički učinak posredovan je stvaranjem peptidnih koštanih čimbenika rasta, kao što je inzulinu sličan čimbenik rasta IGF i TGF- β .

Intaktna molekula PTH (slijed aminokiselina 1-84) kao i 1-34 N-terminalni fragment PTH (teriparatid) ispitivani su u žena s postmenopauzalnom osteoporozom. Primjena obaju navedenih oblika u liječenju osteoporoze pokazala se učinkovita glede smanjenja rizika vertebralnih prijeloma, dok se teriparatid pokazao učinkovitim i u smanjenju nevertebralnih prijeloma. Zbog značajne hiperkalcemije i hiperkalciurije PTH 1-84 povučen je s tržišta³⁶. Rekombinantni 1-34 PTH–teriparatid odobren je za liječenje osteoporoze u SAD-u prije desetak godina. Teriparatid se primjenjuje 18, odnosno, odnedavno 24 mjeseca, u dozi od 20 μ g sc jednom dnevno, a povoljan utjecaj na nevertebralne prijelome traje i do 30 mjeseci nakon što se prestane primjenjivati, tj. nakon završetka predviđene dvogodišnje terapije.

Teriparatid povećava BMD i smanjuje rizik vertebralnih i nevertebralnih prijeloma za 65 – 69 %, odnosno za 35 – 40 %³⁷. Mučnina, vrtoglavica, glavobolja i grčevi u nogama najčešće su nuspojava vezane uz primjenu teriparatida.

U normokalcemičnih bolesnika primijećen je blagi i prolazni porast koncentracije serumskog kalcija nakon primjene teriparatida. Koncentracija serumskog kalcija dostiže maksimum nakon 4 do 6 h, te se postupno vraća do bazalnih vrijednosti 16 do 24 h nakon svake doze. Porast kalcija nije velike rutinske praćenje serumskog kalcija tijekom liječenja teriparatidom nije obavezno. PTH i teriparatid mogu dovesti do blagog porasta urinarne ekskrecije kalcija, ali incidencija hiperkalciurije nije veća u odnosu na bolesnike liječene placebo. Ipak, potreban je oprez u bolesnika s poznatom urolitijazom. Izolirane epizode prolazne ortostatske hipotenzije također su zabilježene tijekom njihove primjene. One obično kratko traju i tlak se normalizira unutar nekoliko minuta do sati, te ne zahtijeva nikakvu intervenciju.

Primjena teriparatida je kontraindicirana u stanjima karakteriziranim abnormalno povišenom ko-

štanom pregradnjom, odnosno u osoba s od ranije poznatom hiperkalcemijom, drugim metaboličkim bolestima kosti osim osteoporoze, uključujući hiperparatireoidizam i Pagetovu bolest kosti, nejasno povišenje alkalne fosfataze, te u bolesnika s koštanim malignomima ili metastazama u kosti. Teško bubrežno zatajenje također predstavlja kontraindikaciju za primjenu teriparatida. Pretklinička istraživanja na štakorima pokazala su povećanu incidenciju osteosarkoma, povezanu s dugotrajnom primjenom vrlo visokih doza teriparatida, međutim navedena saznanja ne smatraju se bitnima glede primjene teriparatida u ljudi, jer su u eksperimentalnim uvjetima primjenjivane nekoliko tisuća puta veće doze od onih koje se primjenjuju u ljudi. Prema rezultatima nekih kliničkih istraživanja prethodna terapija bisfosfonatima može smanjiti učinak teriparatida, umanjujući očekivano povećanje koštane pregradnje i koštane gustoće. Ettlinger i suradnici izvijestili su da, ako terapija osteoporoze teriparatidom uslijedi nakon što su žene prethodno barem jednu godinu bile liječene alendronatom, očekivano povećanje biokemijskih biljega koštane izgradnje kao i porast BMD-a kasne šest mjeseci³⁸. S druge strane, Cosman i suradnici izvijestili su da žene s postmenopauzalnom osteoporozom, koje su prethodno liječene s alendronatom duže od jedne godine, odgovaraju s očekivanim promjenama mineralne gustoće kosti i biokemijskih biljega koštane pregradnje na liječenje s paratireoidnim hormonom³⁹.

S obzirom na to da mnogi bolesnici s teškom osteoporozom možda već primaju antiresorptivno liječenje, ove su studije vrlo važne za planiranje optimalnog liječenja s teriparatidom. Primjena teriparatida posebno je prikladna za slučajeve uznapredovale osteoporoze u starijih ljudi sa smanjenom osteoblastogenezom. No, visoka cijena ograničava njegovu širu primjenu, odnosno, teriparatid je rezerviran za visokorizične bolesnike s teškom osteoporozom i barem dva osteoporotična prijeloma⁴⁰.

Stroncij ranelat

Stroncij ranelat lijek je dvojakog mehanizma djelovanja koji je prije šest godina registriran za liječenje postmenopauzalne osteoporoze. Naime, to je za sada jedini lijek koji izražava i osteoanabolič-

ko i antiresorptivno djelovanje na kost, te istovremenom inhibicijom resorpcije kosti, odnosno poticanjem stvaranja kosti dovodi do povećanja mineralne gustoće kosti i posljedično, smanjenja rizika za nastanak prijeloma^{41,42}. Stroncij se veže na površinu kristala hidroksiapatita, a samo manjim dijelom zamjenjuje atome kalcija u kristalima minerala novostvorene kosti. Pri tome bitno ne mijenja strukturna svojstva minerala.

Brojne studije dokazale su djelotvornost stroncijeva ranelata u prevenciji prijeloma kralježnice, ali i prijeloma ostalih lokalizacija, tj. nevertebralnih prijeloma, u bolesnika s osteopenijom i osteoporozom sa ili bez ranijeg vertebralnog prijeloma. Najznačajnije studije su SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention*), čiji je primarni cilj bio utvrditi djelotvornost lijeka u prevenciji vertebralnih prijeloma i TROPOS (*Treatment of Peripheral Osteoporosis*), kojom se pratila učinkovitost stroncijeva ranelata u sprječavanju nevertebralnih prijeloma^{43,44}. U oba istraživanja bilo je sveukupno uključeno 1.556 bolesnika koje su dobivale stroncij ranelat 2 g na dan ili placebo, suplemente kalcija do 1.000 mg na dan i vitamin D 400 IU do 800 IU na dan, ovisno o koncentraciji 25(OH)D vitamina u krvi. Stroncij ranelat nakon tri godine primjene smanjio je relativni rizik novih prijeloma kralježaka za 41 %, dok je relativni rizik svih nevertebralnih prijeloma bio manji za 16 % u bolesnika koje su dobivale stroncij ranelat u usporedbi s placebo skupinom. Tijekom istraživanja SOTI koštana gustoća je u skupini ispitanica na stroncijevu ranelatu porasla za 12,7 % na lumbalnoj kralježnici, te za 7,2 % na vratu bedrene kosti. S obzirom na to da je stroncij metal koji se ugrađuje u kost, realno povećanje mineralne gustoće uzrokovano djelovanjem lijeka iznosi oko 50 % povećanja BMD-a.

Smanjenje incidencije prijeloma uočeno u žena liječenih stroncijevim ranelatom slično je onome oralnih bisfosfonata.

Preporučena dnevna doza od 2 g sadržana je u vrećicama čiji je sadržaj potrebno otopiti u čaši vode. Apsorpcija stroncijeva ranelata smanjena je istovremenom primjenom hrane i mliječnih proizvoda, pa je stoga preporučljivo lijek uzimati navečer, prije spavanje, barem dva sata nakon večere. Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na

životnu dob, kao niti prilagodba doze u bolesnika s blago do umjereno smanjenom funkcijom bubrega. Stroncij ranelat nije predviđen za primjenu u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina manji od 30 ml/min).

Lijek se dobro podnosi. Nuspojave povezane s primjenom stroncijeva ranelata obično su blage i prolazne. Najčešće nuspojave su mučnina i proljev, koji se uobičajeno javljaju na početku liječenja, te uglavnom nestaju nakon trećeg mjeseca primjene. Povećana incidencija venske tromboembolije (VTE; relativni rizik 1.42; CI=1.02, 1.98) primijećena je nakon što su proučeni rezultati svih studija faze III kliničkog istraživanja. Uzročna poveznica između VTE i primjene stroncijeva ranelata nije ustanovljena, te se ranija venska tromboembolija ne smatra kontraindikacijom za primjenu stroncijeva ranelata⁴⁵. Ipak, u bolesnika s povišenim rizikom za VTE, uključujući one s VTE u anamnezi, stroncij ranelat trebalo bi primjenjivati s oprezom. Potrebno je upozoriti bolesnike da u slučaju alergijske reakcije obavezno obustave daljnju primjenu lijeka, s obzirom na to da su zabilježeni i slučajevi fatalnog DRESS sindroma (engl. *drug reaction, eosinophilia and systemic symptoms*)⁴⁶. Pregled farmakoloških pripravaka registriranih za liječenje osteoporoze u RH te njihov učinak na smanjenje rizika vertebralnih i nevertebralnih prijeloma prikazan je u tablici 1.

Novi lijekovi

Bazedoksifen je novi selektivni modulator estrogenskih receptora namijenjen za prevenciju i liječenje postmenopauzalne osteoporoze, uključen u završnu fazu kliničkog ispitivanja. Rezultati dosadašnjih ispitivanja pokazali su da trogodišnja primjena lijeka dovodi do značajnog smanjenja rizika prijeloma u odnosu na placebo, a bez negativnog djelovanja na tkivo dojke i endometrija. Učinak u smislu smanjenja rizika vertebralnih i nevertebralnih prijeloma sličan je onome raloksifena⁴⁷.

Lasofoksifen je također još u fazi ispitivanja s obzirom na učinkovitost u prevenciji i liječenju postmenopauzalne osteoporoze⁴⁸.

Denosumab

Denosumab (anti RANKL) je humano monoklonoalno protutijelo koje inhibira RANKL, glavni me-

Tablica 1. Lijekovi registrirani za prevenciju i liječenje osteoporozu u RH
Table 1 Medications registered for prevention and treatment of osteoporosis in Croatia

Lijek	Doza	Indikacija	Dokazani učinak na smanjenje prijeloma (+/-)		
			Vertebralni	Kuk	Nevertebralni
HNL		Prevencija PMO*	+	+	+
SERM Raloxifen (Evista®)	60 mg p. o. 1 x dnevno	Prevencija i liječenje PMO*	+	-	-
BISFOSFONATI					
Alendronat (Fosamax®, Fosavance®)	70 mg p. o. 1 x tjedno	Prevencija i liječenje PMO* i osteoporozu u muškaraca. Prevencija i liječenje GIO†	+	+	+
Risedronat (Actonel®)	35 mg p. o. 1 x tjedno	Prevencija i liječenje PMO* i osteoporozu u muškaraca. Prevencija i liječenje GIO†	+	+	+
Ibandronat (Bonviva®)	150 mg p. o. 1 x mjesečno 3 mg i. v. svaka 3 mjeseca	Prevencija i liječenje PMO*	+	-	-
REKOMBINANTNI HUMANI (1-34) PARATIROIDNI HORMON Teriparatid (Forteo®)	20 mg s. c. 1 x dnevno	Liječenje teške osteoporozu s barem dva osteoporotična prijeloma	+	+	+
STRONCIJ RANELAT (Osseor®)	2 g p. o. 1 x dnevno	Prevencija i liječenje PMO* i osteoporozu u muškaraca. Prevencija i liječenje GIO†	+	+	+

* PMO = postmenopausalna osteoporozu † GIO = glukokortikoidima inducirana osteoporozu

dijator aktivacije osteoklasta. Istraživanje **FREE-DOM** (*Fracture Reduction Evaluation with Denosumab and Osteoporosis Every 6 Months*) u koje je bilo uključeno 7.868 žena s postmenopausalnom osteoporozom, pokazalo je da supkutana primjena denosumaba svakih šest mjeseci tijekom tri godine dovodi do značajnog smanjenja rizika za nastanak prijeloma⁴⁹.

U navedenoj studiji Cummingsa i suradnika rizik od vertebralnih prijeloma smanjen je za 68 %, a prijeloma kuka za 40 %, bez značajnijih nuspojava. Primjenu denosumaba u liječenju osteoporozu odobrile su sredinom 2010. godine nadležne institucije u SAD-u i Europskoj uniji.

Protutijela na sklerostin

Wingless i Int-1 (Wnt) signalni put važan je za očuvanje homeostaze kosti tako što modulira diferencijaciju mezenhimalnih stanica u osteoblaste⁵⁰. Osteociti, koji nastaju iz osteoblasta, započinju mehaničko signaliranje u odgovoru na stres tako da smanjuju ekspresiju sklerostina, što je poticaj

za stvaranje nove kosti. Uobičajeno, sklerostin interferira sa stvaranjem nove kosti tako da onemogućava reakciju Wnt proteina s LDL-receptor related proteinom 5/6 (LRP5/6) na osteoblastima, što rezultira smanjenim novačenjem i aktivacijom osteoblasta⁵¹. Nadalje, potiče i apoptozu osteoblasta, stoga inhibicija sklerostina monoklonalnim antitijelima potiče novačenje i aktivnost osteoblasta. Studije na životinjama pokazale su učinak monoklonskih antitijela na sklerostin u smanjenju resorpcije kosti i povećanju stvaranja kosti, kao i povećanju mineralne gustoće, debljine i čvrstoće kosti⁵². Do sada su poznati samo rezultati faze I kliničkih istraživanja te tek treba ispitati primjenu sklerostin monoklonalnih protutijela u liječenju postmenopausalnih žena.

Inhibitori katepsina K

Tijekom remodeliranja kosti, aktivirani osteoklasti stvaraju katepsin, serinsku proteazu koja razgrađuje proteine matriksa i kolagen tip I. Inhibicijom katepsina K moguće je spriječiti resorpciju kosti.

Antiresorptivno djelovanje inhibitora katepsina K, **odanacatiba**, potvrđeno je u nedavno objavljenoj studiji Bona i suradnika, koji su dokazali učinkovitost i sigurnost odanacatiba u liječenju postmenopausalnih osteoporotičnih žena tijekom dvije godine⁵³.

SARM-ovi

Uz estrogene, koji čuvaju koštanu masu, androgeni također imaju važnu ulogu u kontroli koštane pregradnje. Studije na životinjama pokazale su da manjak aromataze, konvertirajućeg enzima koji prevodi androgen u estrogen, rezultira povećanom razgradnjom kosti. Testosteron ima različite fiziološke funkcije u ljudi, dok selektivni modulatori androgenih receptora (SARM-ovi) djeluju više tkivno-specifično. SARM-ovi koji se istražuju, pokazuju značajan učinak na očuvanje gustoće i čvrstoće kosti, kao i prevenciju gubitka koštane mase u ovarijektomiranih štakora⁵⁴. Stoga, SARM-ovi sa specifičnim anaboličkim učinkom na kost i skeletne mišiće bez drugih učinaka testosterona predstavljaju obećavajuću terapiju osteoporoze i predmet su daljnjih istraživanja.

Stanične adhezijske molekule i koštani morfogenetski proteini također se intenzivno istražuju kao moguće terapijske opcije, a jedan od najvećih izazova predstavlja primjena matičnih stanica u liječenju osteoporoze^{55,56}.

LITERATURA

1. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organization technical report series 1994;843:1–129.
2. Gourlay M, Franceschini N, Sheyn Y. Prevention and treatment strategies for glucocorticoid-induced osteoporotic fractures. *Clin Rheumatol* 2007;26:144–53.
3. Gallagher JC, Sai AJ. Molecular biology of bone remodeling: implications for new therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas* 2010;65:301-7.
4. Raisz L. Pathogenesis of osteoporosis: Concepts, conflicts and prospects. *Clin Invest* 2005;115:3318-25.
5. Bischoff-Ferrari HA, Rees JR, Grau MV, Barry E, Gui J, Baron JA. Effect of calcium supplementation on fracture risk: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1945-51.
6. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-83.
7. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
8. Bolland MJ, Avenell A, Baron AJ, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c369.
9. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007;92:2130–5.
10. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169:551-61.
11. Russell RGG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1068:367-401.
12. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006;38:617-27.
13. Lehrner S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfall J, Stock RG et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene. *J. Oral Maxillofac Surg* 2009;67:159–61.
14. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomised trial. *JAMA* 2006;296:2927-38.
15. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Malouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294-301.
16. Pazianas M, Cooper C, Ebetino FH, Russell RG. Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag* 2010;21:325-43.
17. Shane E. Evolving data about subtrochanteric fractures and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2010;362:1825–7.
18. Hilding M, Aspenberg P. Local perioperative treatment with a bisphosphonate improves the fixation of total knee prostheses: a randomized, double-blind radiostereometric study of 50 patients. *Acta Orthop* 2007;78:795-9.
19. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
20. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41.
21. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised controlled trial. Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) study group. *JAMA* 1999;282:1344-52.
22. Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD004523.
23. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteopors Int* 2007;18:1023-31.
24. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A et al. Effects of oral ibandronate administe-

- red daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-9.
25. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 2007;356:1799-809.
 26. John Camm A. Review of the cardiovascular safety of zoledronic acid and other bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Clin Ther* 2010;32:426-36.
 27. Pazianas M, Compston J, Huang CL. Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res* 2010;25:2-10.
 28. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Womens Health Initiative randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
 29. Wells G, Herrington DM. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study: what have we learned and what questions remain? *Drugs Aging* 1999;15:419-22.
 30. Riggs BL, Melton LJ III. Bone turnover matters: the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density. *J Bone Miner Res* 2002;17:11-4.
 31. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609-17.
 32. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751-61.
 33. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Eng J Med* 2006;355:125-37.
 34. Silverman SL, Chesnut C, Andriano K. Salmon calcitonin nasal spray (NS-CT) reduces risk of vertebral fracture(s) (VF) in established osteoporosis and has continuous efficacy with prolonged treatment: accrued 5 year worldwide data of the PROOF Study. *J Bone Miner Res* 1998;23(Suppl 5):S174.
 35. Misof BM, Roschger P, Cosman F, Kurland ES, Tesch W, Messmer P et al. Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: a paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1150-6.
 36. Antonucci DM, Sellmeyer DE, Bilezikian JP, Palermo L, Ensrud KE, Greenspan SL et al. Elevations in serum and urinary calcium with parathyroid hormone (1-84) with and without alendronate for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:942-7.
 37. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *New Eng J Med* 2001;344:1434-41.
 38. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004;19:745-51.
 39. Cosman F, Wermers RA, Recknor C, Mauck KF, Xie L, Glass EV et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3772-80.
 40. Hodson AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005;26:688-703.
 41. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18:CD005326.
 42. Bonneli E, Chabadel A, Saltel F, Jurdic P. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone* 2008;42:129-38.
 43. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, Kolta S, Sawicki A, Tullassay Z et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res* 2006;21:536-42.
 44. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-22.
 45. Osborne V, Layton D, Perrio M, Wilton L, Shakir SA. Incidence of venous thromboembolism in users of strontium ranelate: an analysis of data from a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf* 2010;33:579-91.
 46. Pernicova I, Middleton ET, Aye M. Rash, strontium ranelate and DRESS syndrome put into perspective. *European Medicine Agency on the alert. Osteoporos Int* 2008;19:1811-2.
 47. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008;23:1923-34.
 48. Cummings SR, Eastell R, Ensrud K. The effects of lasofoxifene on fractures, breast cancer: 3-year results from the PEARL Trial. *J Bone Miner Res* 2008;23:1288-S81.
 49. Cummings S, San Martin J, McClung M, Siris ES, Eastell R, Reid IR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Eng J Med* 2009;361:756-65.
 50. Shahnazari M, Yao W, Corr M, Lane NE. Targeting the Wnt signaling pathway to augment bone formation. *Curr Osteoporos Rep* 2008;6:142-8.
 51. Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C. Sclerostin promotes the apoptosis of human osteoblastic cells: a novel regulation of bone formation. *Bone* 2004;35:828-35.
 52. Li X, Ominsky MS, Warmington KS, Morony S, Morony S, Gong J, Cao J et al. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009;24:578-88.
 53. Bone HG, McClung MR, Roux C, Recker RR, Eisman JA, Verbruggen N et al. Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res* 2010;25:937-47.
 54. Kearbey JD, Gao W, Narayanan R, Fisher SJ, Wu D, Miller DD et al. Selective androgen receptor modulator (SARM) treatment prevents bone loss and reduces body fat in ovariectomized rats. *Pharm Res* 2007;24:328-35.
 55. Mousa SA. Cell adhesion molecules: potential therapeutic and diagnostic implications. *Mol Biotechnol* 2008;38:33-40.
 56. Clines GA. Prospects for osteoprogenitor stem cells in fracture repair and osteoporosis. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:73-8.