

## Postmenopauzalna osteoporoza – prevencija i liječenje

### *Postmenopausal Osteoporosis – Prevention and Treatment*

**Mirko Koršić**

Zavod za endokrinologiju

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

**Sažetak** Osteoporoza je bolest povećane lomljivosti kostiju koju karakterizira mala koštana masa (DXA mjerenje, T vrijednost ispod -2,5) te poremećena mikroarhitektura kosti. Prijelomi su posljedica promijenjene kvantitete i kvalitete spužvaste i kortikalne kosti. Osteoporoza je glavni klinički problem zapadne civilizacije; prijelomi kralježnice i podlaktice uzrok su povećanog morbiditeta, no najozbiljnija posljedica jest prijelom vrata bedrene kosti koja je povezana s visokim mortalitetom. Osteoporoza je važna socioekonomska bolest i u Hrvatskoj. Glavni cilj liječenja osteoporoze jest sprečavanje prijeloma. Liječenje osteoporoze može smanjiti rizik prijeloma za 50%. Postoji nekoliko nefarmakoloških i farmakoloških pristupa prevenciji i liječenju bolesti. Lijekovi za liječenje osteoporoze mogu se klasificirati u dvije glavne grupe, ovisno o mehanizmu djelovanja. Najčešće su korišteni antiresorptivni lijekovi koji inhibiraju osteoklastičnu aktivnost. Osteoanabolični lijekovi stvaraju novu kost. Navedeni lijekovi znatno su unaprijedili liječenje osteoporoze. Još nije jasno poboljšava li istovremena primjena lijekova za liječenje osteoporoze u različitim režimima djelotvornost liječenja, stoga kontinuirano i sekvencijsko liječenje postaje predmetom zanimanja u kliničkoj praksi.

**Ključne riječi:** postmenopauzalna osteoporoza, prevencija, liječenje, nefarmakološke mjere, farmakoterapija

**Summary** Osteoporosis is a disease of increased skeletal fragility accompanied by low mineral density (DXA measurement – T score below -2.5) and microarchitectural deterioration. Fractures result from qualitative and quantitative deterioration in the trabecular and cortical skeleton. Osteoporosis is a major clinical problem of western civilisation. Spinal and wrist fractures increase morbidity. However, its most serious consequence is hip fracture, which is associated with high mortality. Osteoporosis is also an important socioeconomic disease in Croatia. The main objective of osteoporosis management is to prevent fractures. Osteoporosis therapy can reduce the risk of fractures by 50%. There are several nonpharmacologic and pharmacologic options for the prevention and treatment of the disease. On the basis of their mechanism of action, osteoporosis drugs can be classified into two main groups. Antiresorptive agents that inhibit osteoclasts activity are most commonly used. Osteoanabolic agents stimulate bone formation. These drugs have substantially improved the management of osteoporosis. As it is still not clear whether the concomitant administration of osteoporosis drugs in different regimens enhances the treatment efficiency, the combination of continuous and sequential treatment gains considerable interest in clinical practice.

**Key words:** postmenopausal osteoporosis, prevention, treatment, nonpharmacologic options, pharmacotherapy

Prema definiciji Nacionalnog insituta za zdravlje SAD-a, osteoporoza jest bolest povećane lomljivosti kostiju koju karakterizira mala koštana gustoća (T vrijednost manja od -2.5, DXA mjerenje) i poremećena mikroarhitektura kosti (1). Velik broj prijeloma (1,5 milijuna osteoporotičnih prijeloma godišnje u SAD-u) ukazuje na veliku socioekonomsku važnost ove bolesti. Direktni troškovi liječenja osteoporoze u SAD-u procjenjuju se na 18 milijardi dolara godišnje (2). U Hrvatskoj se godišnje dogodi oko 18.000 osteoporotičkih prijeloma (od toga 3.000 prijeloma vrata bedrene kosti (3). S obzirom na starenje populacije treba očekivati sve veći broj prijeloma u svijetu i u nas.

Prijelomi su posljedica male koštane mase i slabe kvalitete (spužvaste i kortikalne) kosti. Veličinu koštane mase može se mjeriti točno, precizno, sigurno i bezbolno metodom dvoenergetske apsorpcijometrije X-zraka (engl. *dual energy X-ray absorptiometry – DXA*). Kvaliteta kosti je zasad klinički nemjerljiva kategorija. Mala koštana masa na bilo kojemu standardnom mjerenom mjestu praćena je s povećanim rizikom prijeloma (4). Uz malu koštanu masu, najvažniji rizični čimbenik za nastanak prijeloma jest raniji prijelom (4). Ostali čimbenici jesu starija dob, mala tjelesna masa, prijelom u obitelji (majka) i nespretn pad (4).

## Liječenje

Prije početka liječenja, potrebno je obaviti dijagnostičku obradu osoba s najvećim rizikom prijeloma, isključiti ostale bolesti (sekundarni uzroci) koji dovode do smanjenja koštane mase te nakon toga odabrati primjereno liječenje. Prijelom nakon male traume u bolesnica s normalnom koštanom masom, najčešće je posljedica osteoporozne. Odgovarajućim laboratorijskim pretragama treba isključiti sekundarne uzroke smanjene koštane mase (manjak vitamina D, hiperparatireoidizam, hipertireoza, plazmacitom). Mjerenje koštanih biljega (razgradnje i izgradnje) daje uvid u brzinu koštane pregradnje te koristi za dokaz ubrzane pregradnje skeleta u ranoj postmenopauzi. Biljezi koštane pregradnje rijetko su potrebni za postavljanje dijagnoze osteoporozne.

Intervencija u osoba koje nisu dostigle stupanj gubitka koštane mase potreban za postavljanje dijagnoze osteoporozne (DXA, T vrijednost  $-2,5$ ) i koje nisu doživjele prijelom naziva se prevencija (primarna) osteoporozne. Cilj prevencije osteoporozne usmjeren je prvenstveno na očuvanje koštane mase u bolesnica sa smanjenom koštanom masom, tj osteopenijom (DXA, T vrijednost  $-1$  do  $-2,5$ ). Intervenciju u osobe s doživjelim osteoporotičnim prijelomom, odnosno u osobe bez osteoporotičnog prijeloma, ali s velikim gubitkom koštane mase (DXA, T vrijednost  $> -2,5$ ) s ciljem prevencije prvoga ili ponovljenog prijeloma nazivamo liječenje osteoporozne (5).

Intervencijske mjere mogu biti farmakološke i nefarmakološke. Prilikom odluke o prevenciji, odnosno liječenju osteoporozne, važno je znati da će liječenje djelotvornim lijekom (npr. lijekom koji smanjuje rizik prijeloma za 50%) u određenoga broja bolesnica ipak rezultirati prijelomom. Prevencija i liječenje osteoporozne jesu dugotrajan, često doživotan proces pa je osobito važna suradnja bolesnika i liječnika. Dugogodišnja sigurnost, nuspojave, kao i cijena lijeka od iznimne su važnosti. Odluka o potrebi liječenja osteoporozne ne može se donositi isključivo na osnovi nalaza DXA mjerenja jer, osteoporotički se prijelomi događaju i kod bolesnika s koštanom masom iznad granične DXA T vrijednosti za osteoporozu. Katkada dodatnu zabunu izazivaju velike razlike koštane gustoće na mjerenim mjestima (vrat bedrene kosti, kralježnica).

## Nefarmakološke mjere

U nefarmakološke mjere spadaju promjene životnih navika (prestanak pušenja, izbjegavanje alkohola te poticanje tjelesne aktivnosti). Ležanje u krevetu ili nedostatak kretanja uzrokuje brz gubitak koštane mase. Starija dob i manjkava tjelesna aktivnost pogoduju gubitku mišićne snage, slabim refleksima te gubitku osjećaja ravnoteže, što za posljedicu ima češće padove. Primjena psihotropnih lijekova u starosti također povećava broj padova. Proporcija broja prijeloma nakon pada raste u starijoj dobi (6); redovita tjelesna aktivnost (vježbe mišićne snage i spretnosti) djelotvorno povećava koštanu masu i jača mišića pa se preporuča u prevenciji liječenja osteoporozne. Djelotvornost tjelesnog vježbanja u prevenciji prijeloma nije poznata jer nisu provedena odgovarajuća klinička istraživanja. Zaštitnik

za kuk koristan je za prevenciju prijeloma vrata bedrene kosti (smanjuje apsorpciju energije pada vrata bedrene kosti) (7). Slaba suradljivost bolesnika (nenošenje štitnika za kuk) ima za posljedicu relativno skromnu djelotvornost ove intervencije.

Kalcij i vitamin D također su važan sastavni dio nefarmakološke prevencije i liječenja osteoporozne, odnosno prevencije gubitka koštane mase. Preporučuje se da žene u postmenopauzi unose 1000 do 1500 mg elementarnoga kalcija dnevno. Unos kalcija smanjuje pojačano lučenje parathormona – PTH (sekundarni hiperparatireoidizam) u starijih osoba i potpomaže mineralizaciju novostvorenoga koštanog matriksa. Preporučeni dnevni unos kalcija najbolje je ostvariti dijetalnim mjerama (namirnice bogate kalcijem), a ako ovo nije moguće, s dodatkom kalcijevih suplemenata (pripravci kalcij-karbonata, kalcij-citrata, kalcij-laktata, kalcij-fosfata). U jednoj metaanalizi koja je obuhvatila kliničke studije usporedbe placeba i pripravaka kalcija u bolesnica s postmenopausalnom osteoporozom, kalcij je nakon dvije godine liječenja povećao koštanu gustoću za 2% u području lumbalne kralježnice. U istoj studiji kalcij nije smanjio rizik prijeloma kralježnice i nevertebralnih prijeloma (8).

Vitamin D važan je za regulaciju homeostaze kalcija i za očuvanje koštane mase. Osobe starije dobi ugrožene su nedostatkom vitamina D, zbog nedovoljne izloženosti suncu i slabe zastupljenosti vitamina D u namirnicama. U jednoj skupini postmenopausalnih žena s prijelomom vrata bedrene kosti, niska koncentracija 25(OH)D3 (ispod 37 nmol/L) u serumu, nađena je u gotovo u 70% bolesnica (9). Budući da je 25(OH)D3 mjera za količinu D vitamina u organizmu, rezultat ovog istraživanja ukazuje na velik broj osoba s nedostatkom vitamina D3 u starije populacije. Nedostatak vitamina D posebno treba očekivati u institucijama za stare i nemoćne osobe. Primjena vitamina D3 i kalcija u jednoj ovakvoj populaciji, smanjila je rizik prijeloma vrata bedrene kosti za 33% u usporedbi s placebom (10). Vitamin D povezuje se s poboljšanjem mišićne snage i smanjivanjem rizika pada (11). Preporučena dnevna doza u postmenopauzi je između 400 i 800 jed./dan.

## Farmakoterapija

Danas postoji velik izbor djelotvornih lijekova za liječenje osteoporozne; brojna klinička istraživanja pokazala su smanjivanje rizika prijeloma te poboljšanje kvalitete života žena s postmenopausalnom osteoporozom. Lijekovi za osteoporozu se prema mehanizmu djelovanja mogu razvrstati u dvije skupine: antiresorptivi i osteoanabolici. Postoje i varijante kombiniranja navedenih lijekova međusobno u tzv. kombiniranoj terapiji kontinuirano ili sekvencijski. Antiresorptivi jesu najstarija skupina lijekova – smanjuju koštanu resorpciju putem inhibicije aktivnosti osteoklasta. Osteoanabolični lijekovi potiču izgradnju nove kosti stimuliranjem osteoblastične aktivnosti. Varijante kombinacije antiresorptivnih i osteoanaboličkih lijekova zanimljive su jer po mehanizmu djelovanja inhibiraju koštanu razgradnju i potiču stvaranje kosti. Ipak, još je premalo kontroliranih studija da bi se mogao izreći konačan sud o djelotvornosti ovoga liječenja.

## Antiresorptivni lijekovi

Antiresorptivni lijekovi povećavaju koštanu masu u žena s osteopenijom i osteoporozom; smanjuju rizik prijeloma u bolesnika s osteoporozom, no po djelotvornosti se razlikuju. Mehanizam djelovanja jest inhibicija osteoklastične aktivnosti i usporenje pregradnje kosti, čime je omogućena bolja mineralizacija koštanog matriksa te poboljšanje mikroarhitekture spužvaste kosti (12).

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) jedno je od najstarijih oblika antiresorptivnog liječenja. Estrogeni koče citokinske signale u osteoklastima, povećavaju koštanu mineralnu gustoću i smanjuju incidenciju prijeloma. U glasovitom Women's Health Initiative (WHI studija), ispitanice koje su dobivale konjugirane estrogene s ili bez gestagena imale su za 1/3 manje prijeloma vrata bedrene kosti u usporedbi s placebom (13). Neskeletne nuspojave u istraživanju rezultirale su preporukama za primjenu estrogena u niskim dozama. Primjena niskih doza konjugiranih estrogena (0,3 ili 0,45 mg/dan) ili ultraniskih doza estradiola (0,14 mg/dan) putem transdermalnoga naljepka u kontroliranim kliničkim pokusima značajno povećava koštanu masu u usporedbi s placebom (14, 15). WHI studija doživjela je brojne kritike; najvažnije se odnose na odabir ispitanica (starija dob i pridružene bolesti). Velik broj istraživača slaže se kako je u WHI istraživanju HNL-om liječena neprimjerena populacija žena u postmenopauzi.

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM) imitiraju djelovanje estrogena na kost. Inhibicija osteoklastične aktivnosti i usporenje pregradnje kosti omogućuje blagi porast koštane mase i bolju kvalitetu kosti. U kliničkoj je primjeni raloksifen koji je u velikom kliničkom istraživanju (MORE – The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study) smanjio rizik prijeloma kralježaka za 40% u usporedbi s placebom (16). Raloksifen je također smanjio rizik pojave karcinoma dojke (17).

Bisfosfonati jesu najčešće propisivani, snažni antiresorptivni lijekovi; inhibiraju vezanje osteoklasta na koštani matriks i dovode do apoptoze stanice. Postoji nekoliko generacija lijekova; primjena bisfosfonata prve generacije etidronata i klodronata u prevenciji/liječenju osteoporozne danas nije opravdana. Dokazanu djelotvornost u dobro kontroliranim kliničkim istraživanjima pokazali su lijekovi druge generacije – risedronat i alendronat. I jedan i drugi lijek povećavaju koštanu masu u ispitanica s osteopenijom i osteoporozom, a u žena s osteoporozom smanjuju rizik prijeloma kralježnice, vrata bedrene kosti i perifernih prijeloma za 50%, već nakon prve godine liječenja (18, 19). Iskustvo s alendronatom dokazuje da se lijek može sigurno davati tijekom 5 do 7 godina (15). Dobra klinička prosudba potrebna je kod odluke za dugotrajnu (višegodišnju) primjenu bisfosfonata jer, pojavila su se izvješća o suprimiranoj koštanoj pregradnji i slabijoj kvaliteti kosti ovakvim načinom liječenja (20, 21). Prestankom uzimanja alendronata (Alendor®, PLIVA) nakon 5 i više godina, koštana masa ostaje relativno dobro očuvana zbog neznatnoga gubitka kosti tijekom sljedećih 3-5 godina. Alendronat je nešto više povećao koštanu masu kralježnice i vrata bedrene kosti u usporednom istraživanju

djelotvornosti alendronata i risedronata, ali klinički značaj ovog opažanja ostaje nejasan, s obzirom na činjenicu da se samo manji dio antifrakturalnoga djelovanja antiresorptiva pripisuje povećanju koštane mase (22). Rezultat DXA mjerenja može znatno potcjeniti procjenu redukcije rizika prijeloma kod bolesnika na antiresorptivnom liječenju, što je važno znati kod tumačenja nalaza. Primjena risedronata i alendronata u jednoj tjednoj dozi ima rjeđu nuspojavu ezofagitisa u usporedbi s dnevnom dozom. Američka agencija za hranu i lijekove nedavno je odobrila još jedan bisfosfonat – ibandronat za prevenciju i liječenje osteoporozne. Ibandronat smanjuje rizik prijeloma kralješka u bolesnika s osteoporozom, kao i rizik perifernih prijeloma u bolesnika s teškom osteoporozom (DXA, T = -3 i više) (23). Lijek se primjenjuje u dozi od 2,5 mg/dan ili 150 mg jednom mjesečno.

Postoje pokušaji liječenja osteoporozne s parenteralnim pripravcima bisfosfonata (npr. pamidronata iv.) u slučajevima kada zbog nuspojave primjena lijeka nije bila moguća peroralno. Djelotvornost ovakvog liječenja nije provjerena u kontroliranim kliničkim istraživanjima. U bolesnika s nedostatkom vitamina D, odnosno u bolesnika s hipokalcemijom iv. primjena pamidronata nije dopuštena zbog mogućega naglog pada koncentracije kalcija u serumu. Tijekom primjene pamidronata moguća je akutna i kasna reakcija preosjetljivosti.

Zoledronat jest bisfosfonat za parenteralnu primjenu koji se koristi za liječenje koštanih metastaza, plazmicitoma i malignih hiperkalcemija. Osobitost lijeka jest dugotrajna supresija koštane pregradnje. U kliničkim istraživanjima primjena zoledronata od 4 mg iv. dovela je do porasta koštane mase nakon jednogodišnje primjene (24). U tijeku su istraživanja o djelotvornosti lijeka na prevenciju prijeloma.

Kalcitonin je polipeptidni proizvod c-stanica štitnjače koji se veže na receptore osteoklasta te djelomično inhibira aktivnost stanice. Primjenjuje se kalcitonin lososa u obliku supkutanih injekcija ili intranazalnoga raspršivača. U velikom, metodološki vrlo upitnom istraživanju (PROFF – The Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study) intranazalna primjena 200 i.j. kalcitonina smanjila je rizik prijeloma kralješka, ali nije smanjila rizik nevertebralnih prijeloma. Kalcitonin ima i analgetski učinak, potvrđen u kontroliranim kliničkim pokusima (25, 26). Danas se rijetko koristi. Zaključno, ipak je kalcitonin najslabiji antiresorptivni lijek koji ima sve manju važnost za liječenje osteoporozne.

Stroncij ranelat jest novi djelotvoran lijek za liječenje osteoporozne koji istovremeno uz antiresorptivno djelovanje potiče i stvaranje kosti. U kliničkim istraživanjima smanjuje rizik prijeloma kralješka, ali i rizik prijeloma vrata bedrene kosti u posebno ugroženoj skupini bolesnika starije dobi i male koštane mase (T = -3) (27, 28).

## Osteoanabolički lijekovi

Osteoanabolički lijekovi stimuliraju koštanu pregradnju i stvaranje nove kosti. Prvi ovakav lijek u upotrebi bio je natrijev fluorid koji povećava koštanu masu, no napušten je zbog stvaranja kosti vrlo slabe kvalitete. U kontroliranim

kliničkim istraživanjima, primjena fluorida bila je povezana s većim rizikom prijeloma kralježaka od ispitanica na placebo (29)!

Sintetski 1-34 fragment parathormona (teriparatid), Američka je agencija za hranu i lijekove odobrila 2002. godine za liječenje osteoporoz. Teriparatid se primjenjuje u obliku supkutanih injekcija u dozi od 20 µg/dan. Lijek djelotvorno povećava koštanu masu i poboljšava kvalitetu kosti te smanjuje rizik od prijeloma za 50% (vertebralnih i nevertebralnih) (30). Kontrolirani klinički pokus koji je istraživao djelotvornost i sigurnost teriparatida s teškom postmenopauzalnom osteoporozom, nakon 20 mjeseci je prekinut zbog izvješća o pojavi osteosarkoma u štakora, tretiranih s visokom dozom teriparatida. Podrobna analiza u dosad 200.000 bolesnika liječenih teriparatidom, kao i u bolesnika s primarnim i sekundarnim hiperparatiroidizmom, nije dokazala povezanost osteosarkoma i parathormona u ljudi. Fiziološke osobitosti rasta skeleta štakora najvjerojatnije su uzrok pojave osteosarkoma tretiranih životinja. Teriparatid se dobro podnosi, rijetka nuspojava je blaga asimptomatska hiperkalcijemija. Teriparatid postaje lijek izbora za slučajeve srednje teške, odnosno teške osteoporoz, uz uvjet da se liječenje ograniči na vrijeme do dvije godine.

### **Kombinirano liječenje**

Kliničari još uvijek istražuju djelotvornost kombiniranoga liječenja, s time da postoji kombinacija antiresorptivnog i antiresorptivnog, odnosno antiresorptivnoga i osteoanaboličnog lijeka. Patofiziološki koncept kombinacije antiresorptivnog liječenja zasniva se na aditivnom djelovanju različitih mehanizama inhibicije koštane resorpcije. Klinička istraživanja djelotvornosti kombiniranog antiresorptivnog liječenja pokazala su nešto veći porast koštane mase u usporedbi s ispitivanim bolesnicama na monoterapiji, no međutim još nema dokaza o smanjivanju broja prijeloma. Spoznaje o djelovanju kombiniranog, antiresorptivnoga i osteoanaboličnog liječenja proširila su dva novija istraživanja (31, 32). Iz ovih istraživanja može se zaključiti:

- a) kombinacija teriparatida i bisfosfonata povećava koštanu masu u manjoj mjeri od teriparatida u monoterapiji;
- b) bisfosfonati čuvaju koštanu masu dobivenu nakon primjene teriparatida, a mogu je dodatno još i povećati proporcionalno svojem antiresorptivnom djelovanju;

- c) antifrakturno djelovanje oba lijeka dijelom treba pripisati povećanju koštane mase, a dijelom poboljšanoj kvaliteti kosti.

Smatra se kako je slaba kvaliteta kosti u bolesnika s osteoporozom od veće važnosti za nastanak prijeloma od smanjene koštane mase (33). Povećanje kvalitete kosti bisfosfonatima (smanjeni broj aktiviranih mjesta pregradnje kosti) i povećanje kvalitete kosti teriparatidom (veći moment inercije površine presjeka kosti) ima najvjerojatnije aditivno djelovanje u prevenciji prijeloma. Samo dulja klinička praksa ili kontrolirani klinički pokus mogu odgovoriti na ovo pitanje.

### *Zaključak - preporuke za prevenciju i liječenje osteoporoz*

Odluku o potrebi prevencije i liječenja osteoporoz treba donijeti nakon pažljivo uzete anamneze i kliničkog pregleda. Pristup liječenju olakšava znanje o postojanju rizičnih čimbenika (dosadašnji osteoporotični prijelomi, gubitak visine, sekundarni uzroci osteoporoz) i o veličini koštane mase (DXA mjerenje).

Nefarmakološke mjere jesu osnova prevencije i liječenja osteoporoz. Mora se paziti na unos kalcija (1000 do 1500 mg/dan), vitamina D (400 do 800 i.j./dan) te preporučiti tjelesnu aktivnost (vježbe za jačanje mišićne snage i spretnosti). Hormonsko nadomjesno liječenje prevenira gubitak koštane mase i prijelome, ali ovakvo liječenje zahtijeva dobru suradljivost bolesnice i redovite kontrole. Liječenje osteoporoz najbolje je započeti s nekim od antiresorptivnih lijekova. Pri odabiru lijeka potrebno je voditi računa o anticipiranome trajanju antiresorptivnog liječenja, o dobi bolesnice i djelotvornosti lijeka na redukciju prijeloma kralježaka i perifernoga skeleta (vrat bedrene kosti). S obzirom na dob kada bolesnica počinje liječenje, logično je preporučiti uzimanje lijekova ovim redom: HNL, SERM, bisfosfonati. U prevenciji perifernih prijeloma bisfosfonati imaju prednost pred SERM-ovima. Za bolesnice s multiplim prijelomima, a koje ne mogu uzimati (podnositi) bisfosfonate, teriparatid postaje lijek izbora. Primjena lijekova za liječenje osteoporoz u kombinaciji (kontinuirano ili sekvencijski) šire terapijske mogućnosti u bolesnica s osteoporozom, ali još uvijek je premalo kliničkog iskustva za davanje konačne ocjene o primjerenosti i djelotvornosti ovog oblika liječenja.



## Literatura

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-5.
2. GABRIEL SE, TOSTESON AN, LEIBSON CL. i sur. Direct medical costs attributable to osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 323-30.
3. GILJEVIĆ Z. Značaj problema osteoporoze u Hrvatskoj. 3. Hrvatski kongres o osteoporozi, Zbornik sažetaka, Šibenik, 21.-24.travnja 2005., str.19.
4. RAISZ LG. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 164-71.
5. Office of the Surgeon General. Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General. Rockville, Md.: Department of Health and Human Services, 2004; 436.
6. TINETTI ME, SPEECHLEY M, GINTER SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1998; 319: 1701-7.
7. PARKER MJ, GILLESPIE LD, GILLESPIE WJ. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD001255.
8. SHEA B, WELLS G, CRANNEY A, i sur. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 552-9.
9. LEBOFF MS, KOHLMEIER L, HURWITZ S i sur. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999; 281: 1505-11.
10. CHAPUY MC, ARLLOT ME, DUBOEF F i sur. Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
11. DAWSON-HUGES B, HARRIS SS, KRALL EA, DALLAL GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337:670-6.
12. CHESNUT C, MAJUMDAR S, GARDNER J i sur. Assessment of bone quality- quantity and turnover with multiple methodologies at multiple skeletal sites. *Adv Exp Med Biol* 2001; 496:95-7.
13. WELLS G, TUGWELL P, SHEA B i sur. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 529-39.
14. ETTINGER B, ENSRUD KE, WALLACE R i sur. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 443-51.
15. GREENSPAN SL, RESNICK NM, PARKER RA. Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2525-33.
16. ETTINGER B., BLACK DM, MITLAK BH i sur. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637-45. (Erratum, *JAMA* 1999; 282: 2124).
17. CUMMINGS SR, ECKERT S, KRUEGER KA i sur. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281: 2189-97. (Erratum, *JAMA* 1999; 282: 2124).
18. CRANNEY A, GUYATT G, GRIFFITH L i sur. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 570-8.
19. HARRIS ST, WATTS NB, GENANT HK i sur. Effect of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1344-52.
20. ODVINA CL, ZERWERKH JE, RAO DS i sur. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1294-1301.
21. OTT SM. Editorial: long term safety of bisfosfonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1897-9
22. ROSEN CJ, HOCHBERG MC, BONNICK SL i sur. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 141-51.
23. CHESNUT CH III, SKAG A, CHRISTIANSON C i sur. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241-9.
24. REID IR, BROWN JP, BURCKHARDT P i sur. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346: 653-61.
25. CHESNUT CH III, SILVERMAN S, ANDRIANO K i sur. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *AM J Med* 2000; 109: 267-76.
26. SILVERMAN SL, AZRIA M. The analgesic role of calcitonin following osteoporotic fracture. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 858-67.
27. MEUNIER PJ, ROUX C, SEEMAN E i sur. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
28. REGINSTER JY, SEEMAN MC, DE VERNEJOU S i sur. 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.
29. RIGGS BL, HODGSON SF, O'FALLON WM i sur. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 802-9.
30. NEER RM, ARNAUD CK, ZANCHETTA JR i sur. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
31. BLACK DM, BILEZIKIAN JP, ENSRUD KE i sur. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 555-65.
32. COSMAN F, NIEVES J, ZION M i sur. Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. *N Engl J Med* 2005; 353: 566-75.
33. TOMEK-ROKSANDIĆ S, PERKO G, MIHOK D, PULJAK A, RADAŠEVIĆ H, CULIG J. Prevention of Immobility, Instability, Dependence and Urinary Incontinence in the Croatian Elderly. *Journal für menopause* 2005:31.

U Hrvatskoj od poremećaja erektilne funkcije pati gotovo **300.000 muškaraca**.

U gotovo **80%** slučajeva erektilna disfunkcija - ED, uzrokovana je dominantno fizičkim tj. organskim uzrocima.

Tek svaki deseti muškarac koji pati od ED obraća se za pomoć svom liječniku.

ED ne znači samo poremećaj spolnih odnosa. Kod muškarca ED može izazvati tjeskobu, osjećaj krivnje i gubitak samopouzdanja te ozbiljno narušiti odnose s partnerom, obiteljske i društvene odnose.



Nije točno da se sa erektilnom disfunkcijom muškarac jednostavno mora pomiriti. ED je poremećaj koji nije prihvatljiv u bilo kojoj životnoj dobi i može se jednostavno liječiti.

**PLIVIN sildenafil - DINAMICO® predstavlja jednostavno i sigurno rješenje problema s kojim se susreće velik broj muškaraca.**

**dinamico®**

Više informacija na [www.dinamico.com.hr](http://www.dinamico.com.hr)

11-05-DIN-02-NO/049-05/01-07

PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Ulica grada Vukovara 49, 10 000 Zagreb, Hrvatska  
Telefon: 01 / 3720 - 000, Faks: 01 / 6111 - 835  
[www.pliva.hr](http://www.pliva.hr)

**PLIVA**  **Muško zdravlje**

 **PLIVA**