

# Patofiziologija osteoporoze

## *Pathophysiology of Osteoporosis*

**TINA TIČINOVIĆ KURIR**

Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički bolnički centar Split, Split

**SAŽETAK** Osteoporoza je metabolička bolest koštanog sustava koju karakterizira smanjena koštana masa i poremećena mikroarhitektura kosti. Temeljni patofiziološki mehanizam nastanka osteoporoze je poremećaj pregradnje kosti. Neravnoteža između procesa razgradnje i stvaranja kosti dovodi do gubitka koštane mase, poremećene strukture kosti s posljedičnom povećanom lomljivošću. Na proces koštane pregradnje i nastanak osteoporoze utječu brojni hormoni, imunološki sustav, geni i mehanički poticaji. Poremećaj aktivacije RANK/RANKL/OPG sustava je osnovica imunopatofiziologije osteoporoze, ali točni mehanizmi nastanka osteoporoze još uvijek se proučavaju. Osteoporoza i sarkopenija često su zajedno prisutni i značajno doprinose morbiditetu i mortalitetu starijih osoba. Razumijevanje patofiziologije osteoporoze i osteosarkopenije je vrlo važno radi odabira učinkovitih preventivnih i terapijskih opcija.

**KLJUČNE RIJEČI:** patofiziologija, osteoporoza, RANKL, pregradnja, sarkopenija

**SUMMARY** Osteoporosis is the most common chronic metabolic bone disease, characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue. Imbalance of bone turnover plays a key role in the pathophysiology of osteoporosis. Genetic, hormonal, immunological and other factors affect bone remodeling and contribute to osteoporosis. Nowadays, the important role of RANK/RANKL/OPG system in the pathophysiology of osteoporosis is well known, but the exact mechanisms are continuously being unraveled. Osteoporosis and sarcopenia often coexist and are associated with substantial burden for older people in terms of morbidity and mortality. Understanding the pathophysiology of osteoporosis and osteosarcopenia is key to developing combined strategies for treatment and prevention.

**KEY WORDS:** pathophysiology, osteoporosis, RANKL, remodeling, sarcopenia



Osteoporoza je metabolička bolest koštanog sustava koju karakterizira smanjena koštana masa i poremećena struktura kosti s povećanom lomljivošću i rizikom prijeloma (1). Patofiziologija osteoporoze je složena, a temeljni mehanizam je poremećaj pregradnje kosti. Proces koštane pregradnje je cjeloživotni proces koji omogućuje izmjenu koštanog tkiva, održavanje kvalitete kosti i prilagodbu strukture kosti djelovanju sila vlakla i tlaka. Ako se ravnoteža razgradnje i stvaranja kosti poremeti, dolazi do gubitka koštane mase, poremećene strukture i povećane lomljivosti kosti. U koordiniranom procesu koštane pregradnje na glavne koštane stanice osteoblaste i osteoklaste utječu brojni hormoni, metabolički čimbenici, citokini i mehanički poticaji (2, 3).

### Struktura i pregradnja kosti

Koštano tkivo građeno je od međustanične tvari i koštanih stanica. Glavni je koštani mineral hidroksiapatit koji pridonosi koštanoj krutosti, tvrdoći i otpornosti na djelovanje sila tlaka. Osteoblast stvara kolagen tipa I i ostale bjelančevine koštanog sustava koji su odgovorni za elastičnost i otpornost kosti na djelovanje sila vlakla. Prema strukturi i raspodjeli organske i neorganske tvari razlikuje se kortikalna ili kompaktna kost i spužvasta ili trabekularna kost (4). Korti-

kalno koštano tkivo čini 80 % ukupne koštane mase i gradi vanjski dio svih kostiju, iznimno je čvrsto jer sadrži visoki udio minerala pa podnosi najveći dio fiziološkog opterećenja. Trabekularno koštano tkivo čini 20 % koštane mase i gradi unutarnji dio kostiju, metabolički je aktivnije i ima bržu koštanu pregradnju (5). Procjenjuje se da godišnje u odraslih osoba pregradi oko 25 % trabekularne i 3 % kortikalne kosti, a tijekom desetak godina ukupna se kost zamijeni novom kosti (4, 5).

Koštana pregradnja može se biokemijski kvantificirati tzv. biljezima koštane pregradnje te na taj način procijeniti je li stvaranje nove kosti u ravnoteži s razgradnjom postojeće. U biljege pregradnje kostiju čija se koncentracija može izmjeriti iz plazme ili seruma ubrajaju se biljezi izgradnje kosti: alkalna fosfataza, osteokalcin, propeptidi prokolagena tipa I. Biljezi razgradnje kostiju su: telopeptidi kolagena tipa I, 5-hidroksiprolin, 3-hidroksipiridinska kolagenska ukriženja, koštani sijaloprotein, kiselna fosfataza otporna na tartar i katepsin K (6).

U periodu razvoja i rasta ravnoteža izgradnje i razgradnje kosti pomaknuta je prema izgradnji kosti tako da u ljudi koštano tkivo dosiže vršnu masu oko tridesete godine života. Narednih desetak godina vršna koštana masa održava se jer su uravnoteženi procesi razgradnje i izgradnje kosti. Nakon

toga zbog prevage resorpcije nad izgradnjom smanjuje se količina kosti. Sve okolnosti koje onemogućuju postizanje optimalne vršne koštane mase pridonose većem riziku za nastanak osteoporoze u starijoj životnoj dobi (5).

## Molekularni aspekti koštane pregradnje

Osteoblasti su glavne stanice za izgradnju kosti i diferenciraju se iz mezenhimalne pluripotentne matične stanice. Niz transkripcijskih čimbenika i signalnih putova usmjeravaju razvoj osteoblasta iz mezenhimnih matičnih stanica (7). Najvažniji signalni put u diferencijaciji i aktivaciji osteoblasta je Wnt/ $\beta$ -kateninski (izvedena kratica od Wg, engl. *wingless in Drosophila*, i Int, engl. *integration 1*) (8). Wnt/ $\beta$ -kateninski put pojačava izražaj čimbenika povezanog s bjelančevinom „runt“ 2 (engl. *runt-related transcription factor 2*, Runx2) koji nadzire izražaj većine gena uključenih u stvaranje koštane međustanične tvari i diferencijaciju osteoblasta (8). Wnt/ $\beta$ -katenin signalni put regulira diferencijaciju, proliferaciju i aktivnost osteoblasta dok blokira apoptozu osteoblasta.  $\beta$ -katenin inhibira osteoklastogenezu povećavanjem udjela osteoprotegerina (8). Većina čimbenika koji su uključeni u usmjeravanje mezenhimnih matičnih stanica prema osteoblastnoj lozi djeluju tako što mijenjaju izražaj transkripcijskih molekula (7, 8). Od lokalnih čimbenika koji utječu na diferencijaciju osteoblasta posebno su važni protein koštane morfogenezne bjelančevine (engl. *bone morphogenetic protein*, BMP), čimbenik rasta sličan inzulinu (engl. *insulin-like growth factor*, IGF) I i IGF II, te transformirajući čimbenik rasta  $\beta$  (engl. *transforming growth factor*  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) (9 – 12). Nadalje, vrlo je važan paratireoidni hormon (PTH) i vitamin D čiji se receptori nalaze na membrani osteoblasta (13, 14).

Nekoliko signalnih putova važnih u razvoju osteoblasta upliću se u patofiziologiju osteoporoze kao što su glukokortikoidni signalni put, signalni put retinoične kiseline (engl. *retinoic acid signaling pathway*, RAR), signalni put estrogenskih receptora, signalni put peroksisom proliferator aktiviranog receptora (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor*, PPAR), signalni put receptora vitamina D, signalni put iona kalcija, signalni put koaktivatora nuklearnih receptora (engl. *nuclear receptor coactivators*, NCOA) i signalni put omega 3 masnih kiselina (15). Glukokortikoidi su steroidni hormoni koji se vežu na glukokortikoidne receptore prisutne na stanicama osteoblasta i inhibiraju proliferaciju i diferencijaciju osteoblasta. Retinoična kiselina, vežući se na retinoidne receptore unutar stanične jezgre, odgovorna je za regulaciju brojnih bioloških procesa razvoja, diferencijacije, proliferacije i apoptoze stanica. Estrogeni putem aktivacije receptora uključeni su u rast i razvoj te održavanje zdravlja kostiju. PPAR su ligandima aktivirajući transkripcijski čimbenici koji pripadaju superobitelji nuklearnih receptora. Oni su uključeni u regulaciju proliferacije, diferencijacije, preživljavanja stanica te u važne metaboličke i upalne pro-

cese (16). U starijoj životnoj dobi aktivacija signalnog puta PPAR $\gamma$  ima značajnu ulogu u regulaciji diferencijacije mezenhimalnih stanica prema adipocitima. Aktivacija PPAR $\gamma$  udružena je s prevagom adipocitogeneze u odnosu na osteogenezu u koštanoj srži jer se stanice diferenciraju u adipocite, a ne u osteoblaste. Dodatno, slobodne masne kiseline iz adipocita u koštanoj srži stvaraju slobodne radikale kisika koji inhibiraju proliferaciju i funkciju osteoblasta, a potiču apoptozu osteoblasta (16).

Osteoklasti su stanice odgovorne za koštanu resorpciju, odnosno razgradnju. Osteoblasti potiču aktivaciju osteoklasta lučenjem molekule koja se veže za receptor aktivacije nuklearnog čimbenika –  $\kappa$ B (engl. *receptor activator of nuclear factor –  $\kappa$ B ligand*, RANKL) (12, 17). RANKL se veže na receptor aktivacije nuklearnog čimbenika –  $\kappa$ B (engl. *receptor activator of nuclear factor –  $\kappa$ B*, RANK) koji se nalazi na membrani osteoklasta. Vežanjem RANKL-a za RANK na osteoklastima dolazi do aktivacije osteoklasta (12). Osteoblasti luče i osteoprotegerin (OPG) koji, vežući se na RANK na osteoklastima, priječi vezanje RANKL-a i time aktivaciju osteoklasta i resorpciju kosti (17). Ravnoteža između RANKL/RANK-a i OPG-a je glavni regulacijski čimbenik koštane pregradnje i aktivacije daljnjih signalnih putova za druge transkripcijske čimbenike i enzime odgovorne za resorpciju kosti (17). Od ostalih čimbenika koji modulira aktivaciju RANKL/RANK-a važan je makrofagni čimbenik koji potiče kolonije (engl. *macrophage colony-stimulating factor*, M-CSF) koji povećava učinke RANKL-a na osteoklaste, kao i niz citokina kao što su interleukin 1, 6 i 11 te čimbenik tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor*, TNF) koji potiču djelovanje RANKL-a na osteoklaste (18, 19). PTH i 1,25 dihidroksikolekalciferol (1,25(OH) $_2$ D $_3$ ) povećavaju ekspresiju RANKL-a na osteoblastima (13, 14).

Pregradnja kosti odvija se u nekoliko procesa. Prvi je proces resorpcija ili razgradnja kosti koja započinje na površini kosti djelovanjem osteoklasta. Oni razgrađuju anorganski dio i bjelančevine koštanog matriksa, a ključni enzim je cistinska proteaza, katepsin K (20). Potom se iz mezenhimalnih matičnih stanica diferenciraju osteoblasti koji stvaraju osteoid, odnosno bjelančevine međustaničnog matriksa koštanog tkiva u koji se odlažu minerali kalcijevog hidroksiapatita. Izgradnja kosti dovršena je mineralizacijom međustaničnog matriksa. Približno 10 do 15 % zrelih osteoblasta uklope se u koštani matriks i diferenciraju se u osteocite koji su vrlo važni u regulaciji aktivnosti osteoklasta i osteoblasta tijekom pregradnje kosti. U stanju mirovanja osteociti izražavaju sklerostin koji prevenira Wnt signalni put aktivacije osteoblasta (9, 21). Izražaj sklerostina je inhibiran od PTH i/ili mehaničkim stresom kada dolazi do ponovnog ciklusa koštane pregradnje (9). Najvažniji hormoni u pregradnji kosti su PTH i vitamin D, a važan je i utjecaj spolnih hormona (prvenstveno estradiola), hormona štitnjače, kalcitonina,

hormona rasta i kortizola. PTH je glavni čimbenik homeostaze kalcija i time je uključen u koštani metabolizam. Na kost djeluju preko receptora za PTH koji se nalaze na površini osteoblasta. Vežanjem za receptor na površini osteoblasta PTH potiče njihovu aktivaciju i lučenja medijatora koji pojačavaju resorpciju kosti i oslobađanja kalcija u krv. PTH pojačava i reapsorpciju kalcija u sabirnim kanalima bubrega, a potičući aktivnost enzima 1-alfa-hidroksilaze u bubregu, povećava stvaranja  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  koji pospješuje apsorpciju kalcija i fosfata iz tankog crijeva i resorpciju kosti (2, 13). Vitamin D veže se za receptore vitamina D na paratireoidnoj žlijezdi te izravno smanjuje sintezu i lučenje PTH-a, a vežanjem za receptore za vitamin D na osteoblastima neizravno potiče aktivaciju osteoklasta. Vitamin D također potiče reapsorpciju kalcija u sabirnim kanalima bubrega i povećava apsorpciju kalcija u crijevima, što doprinosi povišenju koncentracije kalcija u krvi (2, 14).

Na animalnim modelima prikazano je da oksidativni stres nizom mehanizama može doprinijeti razvoju osteoporoze jer negativno utječe na pregradnju kosti, smanjuje diferencijaciju i preživljavanje osteoblasta, a povećava aktivnost osteoklasta. Reaktivni radikali kisika, potičući stvaranje RANKL-a, stimuliraju proces osteoklastogeneze u koštano tkivu (22). Pokazalo se da je serumska razina naprednih produkata oksidacije negativno korelirala s promjenama u mineralnoj gustoći kostiju te može dovesti do ubrzane razgradnje kostiju kod starijih štakora (23). Također, nađena je povećana razina naprednih produkata oksidacije u plazmi kod postmenopausalnih žena koje boluju od osteoporoze (24). Kronični stres putem povećane aktivacije simpatikusa i lučenja kateholamina može doprinijeti gubitku koštanog tkiva (25). Na animalnim modelima pokazano je da povišene razine noradrenalina mogu doprinijeti gubitku kosti i osteoporozi. Kronični je stres udružen i s disregulacijom proupalnih citokina kao što su interleukin-6 i  $\text{TNF-}\alpha$  koji stimulira hipotalamičku-hipofiznu-adrenalnu os s posljedičnim suviškom lučenja glukokortikoida (25). Suvišak glukokortikoida povećava koštano razgradnju i doprinosi nastanku osteoporoze te je najčešći uzrok sekundarne osteoporoze. Glukokortikoidi smanjuju diferencijaciju, funkciju i životni vijek osteoblasta, inhibiraju sintezu kolagena tipa I. Povećavaju ekspresiju RANKL-a i smanjuju ekspresiju OPG-a, što rezultira povećanim učinkom osteoklasta i resorpcijom kosti. Glukokortikoidi smanjuju reapsorpciju kalcija u tubulima bubrega i apsorpciju u tankom crijevu što dovodi do povećane sekrecije PTH-a koji dodatno negativno utječe na koštano pregradnju (26, 27).

Proučavanje rijetkih bolesti koštanog sustava pomoglo je u identifikaciji gena koji bi mogli biti uključeni u patofiziologiju osteoporoze. Početno je bilo otkriće gena za *osteogenesis imperfecta* i Wnt signalnog puta regulacije koštanog remodeliranja. Istraživanja vrlo rijetkih tipova osteoporoze, kao

što je idiopatska juvenilna osteoporoza i osteoporoza povezana s trudnoćom, pokazala su moguću povezanost gena WNT1 i PLS3 s regulacijom čvrstoće kosti (28). Mutacije gena LRP5 koja se nasljeđuju autosomno dominantno dovode do nemogućnosti prijenosa signala u Wnt signalnom putu, što dovodi do smanjene gustoće kosti i idiopatske juvenilne osteoporoze (29). Najnovija istraživanja pokazuju kako bi gubitak gena COPB2 mogao dovesti do poremećaja u promotovanju kolagena i nastanku juvenilne osteoporoze. U Wnt signalnom putu otkriveni su geni DKK1 i WNT3A koji kodiraju antagoniste i ligande na Wnt receptorima u bolesnika s juvenilnom osteoporozom i autosomno dominantnom osteoporozom. U bolesnika s idiopatskom osteoporozom i ostalim oblicima X vezane osteoporoze pronađena je poveznica s genima PLS3 i MTHRF koji su uključeni u metabolizam homocisteina i aktin vezajućih proteina (28, 29). Potrebna su daljnja istraživanja koja će rasvijetliti genetsku osnovu osteoporoze s ciljem stvaranja novih terapijskih mogućnosti.

## Etiopatogeneza osteoporoze

Prema etiopatogenezi razlikuje se primarna ili idiopatska osteoporoza kada uzrok nije poznat te sekundarna osteoporoza koja je posljedica bolesti ili primjene lijekova. Primarna osteoporoza dijeli se na dva zasebna tipa: postmenopausalnu (tip 1) i senilnu (tip 2) osteoporozu. Snižanje koncentracije estrogena u menopauzi glavni je uzrok nastanka postmenopausalne osteoporoze. Prvih desetak godina menopauze koštana masa, pretežno spužvaste kosti, ubrzano se smanjuje zbog izravnog učinka nedostatka učinka estrogena na koštano tkivo. Manjak estrogena putem niza učinaka dovodi do neravnoteže između razgradnje i izgradnje kosti te pridonosi gubitku koštane mase. Nedostatak estrogena potiče izražaj RANKL-a i sintezu OPG-a u osteoblastima, povećava lučenja interleukina 1 i 6 te  $\text{TNF-}\alpha$ , te aktivira RANKL-OPG-RANK što dovodi do ubrzanja sazrijevanja i aktivacije osteoklasta, a povećava apoptozu osteoblasta (30). Pokazalo se da manjak estrogena povećava oksidacijski stres i aktivaciju T limfocita koji doprinose gubitku koštanog tkiva (31). Uz to nedostatak estrogena u postmenopauzi potiče izlučivanje kalcija bubrežima i smanjuje apsorpciju kalcija iz crijeva te se smanjuje ukupni sadržaj kalcija u organizmu što dovodi do postupnog razvoja sekundarnog hiperparatireoidizma što uz povećanu osjetljivost kosti na PTH doprinosi daljnjoj resorpciji kosti (32).

Poremećena ravnoteža koštane pregradnje uzrokovana povećanom aktivnošću osteoklasta dovodi do gubitka koštane mase i posljedično do prijeloma koji su najčešći u području distalne podlaktice i kralježaka. Osim gubitka koštane mase, manjak estrogena pridonosi nastanku poremećaja u strukturi koštanog tkiva. Kortikalno koštano tkivo postaje poroznije, narušena je mikroarhitektura koštanih trabekula te vodoravne i okomite trabekule koje su gusto raspoređene

u trodimenzionalnoj mreži, u žena u postmenopauzalnom razdoblju iste se prorjeđuju uz pojavu brojnih mikroprijeloma. Zbog smanjenja koštane snage i kvalitete kosti povećana je sklonost prijelomima kralježaka i distalnog dijela podlaktice zbog veće zastupljenosti u njima trabekularnoga koštanog tkiva (11).

Tip 2 ili senilna osteoporoza pojavljuje se u oba spola iznad 70. godine života, a najvažniji patofiziološki mehanizam je smanjena sposobnost matične stromalne stanice da se diferencira u osteoblaste i smanjena funkcija osteoblasta. Smatra se da se starenjem u osteoblastima smanjuje izražaj glavnoga transkripcijskog čimbenika za diferencijaciju osteoblasta Runx2, ali dolazi do poremećaja i niza drugih lokalnih čimbenika koji kontroliraju diferencijaciju osteoblasta kao što su IGF-1, TGF- $\beta$ , BMP (10, 33). Nadalje, smanjeno je stvaranje aktivnog oblika vitamina D u bubrezima i apsorpcije kalcija iz tankog crijeva koji pridonose sekundarnom hiperparatireoidizmu (32). Spora, kontinuirana faza gubitka koštane mase i strukture kosti podjednako zahvaća i spužvastu i kortikalnu kost, a prijelomi se obično događaju u području vrata bedrene kosti, proksimalnog dijela nadlaktične kosti i zdjelice (1).

Sekundarna osteoporoza je oblik bolesti koji nastaje u prisutnosti drugih bolesti, stanja ili primjene terapije koji imaju utjecaj na koštanu masu i strukturu. Procjenjuje se da je udio sekundarne osteoporoze čak 30 % u žena i više od 50 % u muškaraca (34, 35).

Najčešće bolesti koje direktno i indirektno utječu na metabolizam kosti u starijoj populaciji su multipli mijelom, hiperparatireoidizam, kronična bolest jetre, ankilozantni spondilitis, bolesti štitnjače, šećerna bolest, celijakija, kronična bubrežna bolest, reumatoidni artritis i multipla skleroza (33). Od lijekova koji su najčešće povezani s nastankom osteoporoze

u starijoj populaciji su glukokortikoidi, inhibitori protonske pumpe, antiepileptici, inhibitori ponovne pohrane serotonina i diuretici Henleove petlje (33). Ostali čimbenici rizika za osteoporozu u starijoj populaciji su dugotrajna imobilizacija, prethodni prijelomi, konzumacija alkohola više od dvije jedinice dnevno i pušenje, te indeks tjelesne mase manji od 19 (33).

## Sarkopenija

U starijoj populaciji često je prisutna sarkopenija koja je karakterizirana progresivnim gubitkom mišićne mase i funkcije (36). Osteoporoza i sarkopenija često su zastupljene zajedno što je posljedica zajedničkoga embrionalnog razvoja mišićnog i koštanog tkiva te sličnih metaboličkih, endokrinih, parakrinih i mehaničkih čimbenika koji utječu na održavanje homeostaze tkiva (37). Kod primarne sarkopenije uzrok je povezan sa starenjem, dok je sekundarna sarkopenija posljedica drugih stanja ili bolesti. Sekundarna sarkopenija može nastati zbog smanjene fizičke aktivnosti, sjedilačkoga načina života, dugotrajne imobilizacije, raznih endokrinih, upalnih ili malignih bolesti te nedovoljnog unosa nutritivnih čimbenika zbog smanjenog unosa, malapsorpcije ili gastrointestinalne bolesti. Ljudi starije životne dobi koji uz osteoporozu boluju i od sarkopenije u velikom su riziku od padova koji rezultiraju brojnim frakturama, morbiditetima i većim mortalitetom (37).

## Zaključak

Često su osteoporoza i sarkopenija nedijagnosticirane i ne liječene bolesti. U kliničkoj praksi potreban je multidisciplinarni pristup u procjeni i očuvanju zdravlja kostiju i mišića koji uključuje prehranu, fizičku aktivnost i adekvatnu terapiju.

## LITERATURA

1. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005 Dec;115(12):3318-25. doi: 10.1172/JCI27071.
2. Tičinović Kurir T. Patofiziologija osteoporoze. U: Tičinović Kurir T i sur. Patofiziologija endokrinopatija. Odabrana poglavlja. Split: Redak; 2013:189-98.
3. Fonseca H, Moreira-Gonçalves D, Coriolano HJ, Duarte JA. Bone quality: the determinants of bone strength and fragility. *Sports Med.* 2014 Jan;44(1):37-53. doi: 10.1007/s40279-013-0100-7.
4. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Nov;3 Suppl 3(Suppl 3):S131-9. doi: 10.2215/CJN.04151206.
5. Oftadeh R, Perez-Viloria M, Villa-Camacho JC, Vaziri A, Nazarian A. Biomechanics and mechanobiology of trabecular bone: a review. *J Biomech Eng.* 2015 Jan;137(1):0108021-01080215. doi: 10.1115/1.4029176.
6. Pagani F, Francucci CM, Moro L. Markers of bone turnover: biochemical and clinical perspectives. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(10 Suppl):8-13.
7. Marie PJ. Transcription factors controlling osteoblastogenesis. *Arch Biochem Biophys.* 2008 May 15;473(2):98-105. doi: 10.1016/j.abb.2008.02.030.
8. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med.* 2013 Feb;19(2):179-92. doi: 10.1038/nm.3074.
9. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem.* 2010 Aug 13;285(33):25103-8. doi: 10.1074/jbc.R109.041087.
10. Katsimbri P. The biology of normal bone remodelling. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017 Nov;26(6). doi: 10.1111/ecc.12740.
11. Liu H, Kemeny DM, Heng BC, Ouyang HW, Melendez AJ, Cao T. The immunogenicity and immunomodulatory function of osteogenic cells differentiated from mesenchymal stem cells. *J Immunol.* 2006 Mar 1;176(5):2864-71. doi: 10.4049/jimmunol.176.5.2864.
12. Sims NA, Martin TJ. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. *Bonekey Rep.* 2014 Jan 8;3:481. doi: 10.1038/bonekey.2013.215.
13. Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Front Horm Res.* 2018;50:1-13. doi: 10.1159/000486060.
14. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016 Jan;96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015.
15. Kawaguchi H. Osteoporosis pathophysiology: the updated mechanism. *Clin Case Rep Rev* 2015;1:194-8. doi: 10.15761/CCRR.1000165.
16. Akune T, Ohba S, Kamekura S i sur. PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest.* 2004 Mar;113(6):846-55. doi: 10.1172/JCI19900.
17. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA.* 2004 Jul 28;292(4):490-5. doi: 10.1001/jama.292.4.490.
18. Pietschmann P, Mechtcheriakova D, Meshcheryakova A, Föger-Samwald U, Ellinger I. Immunology of Osteoporosis: A Mini-Review. *Gerontology.* 2016;62(2):128-37. doi: 10.1159/000431091.
19. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science.* 2000 Sep 1;289(5484):1504-8. doi: 10.1126/science.289.5484.1504.
20. Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, Desnick RJ. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science.* 1996 Aug 30;273(5279):1236-8. doi: 10.1126/science.273.5279.1236.
21. Rochefort GY, Pallu S, Benhamou CL. Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue. *Osteoporos Int.* 2010 Sep;21(9):1457-69. doi: 10.1007/s00198-010-1194-5.
22. Baek KH, Oh KW, Lee WY i sur. Association of oxidative stress with postmenopausal osteoporosis and the effects of hydrogen peroxide on osteoclast formation in human bone marrow cell cultures. *Calcif Tissue Int.* 2010 Sep;87(3):226-35. doi: 10.1007/s00223-010-9393-9.
23. Zhang YB, Zhong ZM, Hou G, Jiang H, Chen JT. Involvement of oxidative stress in age-related bone loss. *J Surg Res.* 2011 Jul;169(1):e37-42. doi: 10.1016/j.jss.2011.02.033.
24. Zhang XY, He JW, Fu WZ, Liu YJ, Zhang ZL. Associations of Serum Osteocalcin and Polymorphisms of the Osteocalcin Gene with Bone Mineral Density in Postmenopausal and Elderly Chinese Women. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2016;9(5-6):231-242. doi: 10.1159/000452130.

25. Wong ML, Kling MA, Munson PJ i sur. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Jan 4;97(1):325-30. doi: 10.1073/pnas.97.1.325.
26. Gourlay M, Franceschini N, Sheyn Y. Prevention and treatment strategies for glucocorticoid-induced osteoporotic fractures. *Clin Rheumatol*. 2007 Feb;26(2):144-53. doi: 10.1007/s10067-006-0315-1.
27. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med*. 2011 Jul 7;365(1):62-70. doi: 10.1056/NEJMcp1012926.
28. Boudin E, Fijalkowski I, Hendrickx G, Van Hul W. Genetic control of bone mass. *Mol Cell Endocrinol*. 2016 Sep 5;432:3-13. doi: 10.1016/j.mce.2015.12.021.
29. Rocha-Braz MG, Ferraz-de-Souza B. Genetics of osteoporosis: searching for candidate genes for bone fragility. *Arch Endocrinol Metab*. 2016 Aug;60(4):391-401. doi: 10.1590/2359-3997000000178.
30. Cenci S, Toraldo G, Weitzmann MN i sur. Estrogen deficiency induces bone loss by increasing T cell proliferation and lifespan through IFN-gamma-induced class II transactivator. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Sep 2;100(18):10405-10. doi: 10.1073/pnas.1533207100.
31. Weitzmann MN, Roggia C, Toraldo G, Weitzmann L, Pacifici R. Increased production of IL-7 uncouples bone formation from bone resorption during estrogen deficiency. *J Clin Invest*. 2002 Dec;110(11):1643-50. doi: 10.1172/JCI15687.
32. de Francisco AL. Secondary hyperparathyroidism: review of the disease and its treatment. *Clin Ther*. 2004 Dec;26(12):1976-93. doi: 10.1016/j.clinthera.2004.12.011.
33. Barnsley J, Buckland G, Chan PE i sur. Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Apr;33(4):759-773. doi: 10.1007/s40520-021-01817-y.
34. Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract*. 2006 Jul-Aug;12(4):436-45. doi: 10.4158/EP.12.4.436.
35. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015 Sep;173(3):R131-51. doi: 10.1530/EJE-15-0118.
36. Mayhew AJ, Raina P. Sarcopenia: new definitions, same limitations. *Age Ageing*. 2019 Sep 1;48(5):613-614. doi: 10.1093/ageing/afz087.
37. Rizzoli R, Reginster JY, Arnal JF i sur. Quality of life in sarcopenia and frailty. *Calcif Tissue Int*. 2013 Aug;93(2):101-20. doi: 10.1007/s00223-013-9758-y.



#### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir, dr. med.  
 Klinički bolnički centar Split  
 Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu  
 Šoltanska 1, 21 000 Split  
 e-mail: tina.ticinovic.kurir@mefst.hr

#### PRIMLJENO/RECEIVED:

9. kolovoza 2022./August 9, 2022

#### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

10. rujna 2022./September 10, 2022

