

Dijagnostički pristup bolesniku/ bolesnici s osteoporozom

A Diagnostic Approach to Patients with Osteoporosis

IVANA KRALJEVIĆ^{1,2}, TANJA ŠKORIĆ POLOVINA¹

¹Zavod za endokrinologiju i dijabetes, KBC Zagreb; ²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK Osteoporozu karakteriziraju niska koštana masa, poremećaj mikroarhitekture kosti i fragilnost skeleta koji rezultiraju smanjenom jačinom kosti i povišenim rizikom prijeloma. Mjerenje koštane mineralne gustoće (BMD-a) korištenjem denzitometrije kosti standard je u dijagnostici osteoporoze. Denzitometrija je dobro dijagnostičko sredstvo, ali klinički čimbenici rizika također značajno utječu na rizik od prijeloma kod pojedinih bolesnika. Stoga se danas preporučuje da odluka o liječenju osteoporoze uključuje razmatranja o vjerojatnosti prijeloma. Rezultati BMD-a trebaju se kombinirati s ostalim kliničkim čimbenicima za rizik prijeloma kako bi se pravilno procijenio rizik te donijela odluka o terapiji. Osim denzitometrijom, klinička dijagnoza osteoporoze može se postaviti kod visokog rizika prijeloma procijenjenog prema FRAX-u (engl. *Fracture Risk Assessment Tool*) specifičnim za pojedinu zemljopisnu regiju/državu. Također, klinička dijagnoza osteoporoze može se postaviti kod prijeloma kuka, kralježaka, podlaktice, nadlaktice, rebara i zdjelice koji se javljaju spontano ili nakon minimalne traume, neovisno o BMD-u. Nakon što se postavi dijagnoza osteoporoze, potrebno je učiniti obradu radi isključenja sekundarnih uzroka osteoporoze.

KLJUČNE RIJEČI: osteoporoz, denzitometrija, BMD, prijelomi, FRAX

SUMMARY Osteoporosis is characterized by low bone mass, disruption of bone microarchitecture, and skeletal fragility, resulting in reduced bone strength and increased risk of fractures. Measurement of bone mineral density (BMD) using bone densitometry is the standard in the diagnosis of osteoporosis. Densitometry is an excellent diagnostic tool, but clinical risk factors also significantly affect fracture risk. Therefore, it is recommended that the decision to treat osteoporosis includes considerations about the likelihood of fracture. BMD results should be combined with other clinical factors to assess fracture risk and make proper decisions about therapy. In addition to densitometry, a clinical diagnosis of osteoporosis can be made at high fracture risk as set by FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) specific to a particular geographic region/country. Also, a clinical diagnosis of osteoporosis can be made for fractures of the hip, vertebrae, forearm, upper arm, ribs, and pelvis, that occur spontaneously or after minimal trauma, regardless of BMD. After diagnosing osteoporosis, it is necessary to rule out secondary causes of osteoporosis before treatment is initiated.

KEY WORDS: osteoporosis, densitometry, BMD, fractures, FRAX



Osteoporozu karakteriziraju niska koštana masa, poremećaj mikroarhitekture kosti i fragilnost skeleta koji rezultiraju smanjenom jačinom kosti i povišenim rizikom prijeloma (1). Smanjena jačina kosti je posljedica mnogih čimbenika kao što su: ravnoteža koštane izgradnje i razgradnje (pregradnje kosti), geometrije (veliĉine i oblika kosti) i mikroarhitekture, a ne samo koštane mineralne gustoće (BMD, engl. *bone mineral density*). S obzirom na veliki utjecaj prijeloma kuka i kralježaka na zdravlje i kvalitetu života, u osoba kod kojih se sumnja na osteoporozu, potrebno je pravovremeno postaviti dijagnozu.

Mjerenje BMD-a korištenjem denzitometrije kosti je standard u dijagnostici osteoporoze. Svjetska zdravstvena organizacija definirala je osteoporozu prema T-scoreu na nalazu denzitometrije kosti u području ukupnog kuka, vrata bedrene kosti i/ili lumbalne kralježnice (L1 – L4), odnosno usporedbi BMD-a ispitivane osobe i odrasle referentne populacije, prema čemu je T-score $\leq -2,5$ standardne devijacije (SD) potreban za dijagnozu osteoporoze. Isto tako, T-score

od -1 do $-2,5$ definira se kao osteopenija, a T-score ≥ -1 SD definira se kao normalna gustoća kosti (1). Kod nalaza denzitometrije važan je i Z-score koji oznaĉava usporedbu BMD-a ispitivane osobe s BMD-om populacije iste dobi, a Z-score ≤ -2 SD smatra se niskim i u tih je osoba potrebno otkriti uzroke niskog BMD-a (kao što su, primjerice, upotreba glukokortikoida). Iznimke od dijagnoze osteoporoze prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije su premenopauzalne žene i muškarci ispod 50 godina starosti te djeca jer se u navedenim populacijama ne nalazi povezanost između BMD-a i rizika prijeloma (3). U navedenim populacijama potrebno je koristiti Z-score u dijagnostici. U djece se dijagnoza osteoporoze postavlja na temelju dvaju kompresivnih prijeloma kralježaka, ili Z-score < -2 SD u kombinaciji s ranijim prijelomima (prijelomi dvije duge kosti prije 10. godine života i prijelomi tri duge kosti prije 19. godine života). Svakako je potrebno znati da je metoda ograniĉene vrijednosti kod deformiteta kao što su teški osteoartritis, skolioza ili kirurški ugrađeni materijali (4). Isto tako osteofiti i vaskularni kalci-

fikati također interferiraju s mjerenjem BMD-a i daju lažno bolje rezultate (4).

Iako dijagnostički kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije nisu napravljeni s ciljem da služe za odluku o terapiji, često se za to koriste. Korisni su u javnozdravstvenom planiranju i kao standardi za procjenjivanje u kliničkim studijama.

Denzitometrija je dobro dijagnostičko sredstvo, ali klinički čimbenici rizika također značajno utječu na rizik od prijeloma kod pojedinih pacijenata (5). Danas se preporučuje da odluka o liječenju osteoporoze uključuje razmatranja o vjerojatnosti prijeloma. S obzirom na navedeno, rezultati BMD-a trebaju se kombinirati s ostalim kliničkim čimbenicima za rizik prijeloma kako bi se pravilno procijenio rizik te donijela odluka o terapiji (5).

Klinička dijagnoza osteoporoze može se postaviti kod visokog rizika prijeloma procijenjenog prema FRAX-u (engl. *Fracture Risk Assessment Tool*) specifičnim za pojedinu zemljopisnu regiju/državu, također bez obzira na nalaz denzitometrije (6). Procjena prema FRAX-u je lako dostupna (www.shef.ac.uk/FRAX) i uključuje brojne kliničke čimbenike rizika kojima se može predvidjeti rizik za prijelom, uglavnom neovisno o BMD-u.

Klinički čimbenici rizika u FRAX-u uključuju dob, spol, indeks tjelesne mase (ITM) < 21 kg/m², pušenje, uzimanje alkohola, ranije prijelome, obiteljsku anamnezu prijeloma kuka u roditelja, korištenje glukokortikoida, reumatoidni artritis, sekundarnu osteoporozu i BMD vrata bedrene kosti (ako je poznat; može i bez BMD-a). FRAX predviđa desetogodišnji rizik za nastanak prijeloma kuka i veći osteoporotični prijelom (kuk, kralježak, nadlaktica ili podlaktica) (6).

Za postmenopauzalne žene s 50 ili više godina starosti s osteopenijom (*T-score* između -1,0 i -2,5) i desetogodišnjim rizikom za prijelom kuka $\geq 3\%$ ili rizikom za veći osteoporotični prijelom $\geq 20\%$ preporučuje se započeti liječenje osteoporoze (7).

Nadalje, klinička dijagnoza osteoporoze može se postaviti kod prijeloma kuka, kralježaka, podlaktice, nadlaktice, rebra i zdjelice koji se javljaju spontano ili nakon minimalne traume (tzv. osteoporotični prijelom), neovisno o BMD-u (7, 8). Osteoporotičnim prijelomom obično se smatra prijelom (engl. *fragility fracture*) koji nastaje traumom pri padu u razini ili manjom traumom, a koji se ne bi dogodio da je kost zdrava. U navedeno se ne ubrajaju prijelomi lubanje, kosti lica te prstiju šaka i stopala. Tako se kod bolesnika s osteopenijom prema nalazu denzitometrije (ili *T-score* između -1,0 i -2,5) i osteoporotičnim prijelomom može postaviti dijagnoza osteoporoze (8).

Kako su vertebralni prijelomi u 2/3 bolesnika asimptomatski, u postmenopauzalnih žena i bolesnika starijih od 50 godina s prijelomima uslijed minimalne traume uz gubitak visine veći od 4 cm te bolesnicima na terapiji glukokortikoidima potrebno je osim denzitometrije učiniti i RTG kraljež-

nice s pitanjem kompresivnih prijeloma kralježaka (8, 9 – 11). Ako je dijagnoza postavljena na temelju prijeloma, obično je potrebno dodatno učiniti i denzitometriju kosti, posebno radi kasnijeg praćenja odgovora na terapiju. Zaključno, dijagnoza osteoporoze i time indikacija za medikamentozno liječenje postavlja se na temelju niskog *T-scorea*, povećanog rizika prema FRAX-u, i/ili osteoporotičnog prijeloma.

Prvu denzitometriju preporučuje se učiniti svim ženama 65+ godina starosti i mlađim postmenopauzalnim ženama kod kojih je rizik za prijelom isti ili veći nego u 65-godišnje žene koja nema dodatnih čimbenika rizika (8). Tako u mlađih postmenopauzalnih žena denzitometriju treba učiniti onima s anamnezom prijeloma bez veće traume, na početku ili kod uzimanja dugotrajne sustavne terapije glukokortikoidima, onima sa slabijom mineralnom gustoćom kosti uočenoj na RTG-u te onima s kliničkim čimbenicima rizika za osteoporozu (8).

Svim postmenopauzalnim ženama ≥ 50 godina starosti treba učiniti kliničku procjenu za osteoporozu, odnosno procjenu rizika za prijelom koji uključuje detaljnu anamnezu i klinički pregled, a može se koristiti procjena prema FRAX-u (8).

Mjerenje BMD-a ne preporučuje se u djece, adolescenata, zdravih mladih muškaraca i premenopauzalnih žena osim ako postoji anamneza značajnijih prijeloma ili specifični rizični čimbenici, kao što je dugotrajna glukokortikoidna terapija (8).

U zdravih postmenopauzalnih žena bez osteoporoze ponavljanje mjerenja BMD-a nakon 3 godine ne poboljšava predviđanje rizika (12, 13). Za postmenopauzalne žene od 50. do 64. godine starosti s početnim *T-scoreom* većim od -1,5, ponovno testiranje može se odgoditi na 65. godinu, tj. dob kod koje se inače preporuča BMD *screening* (14). Ranije retestiranje preporuča se u žena unutar 5 godina od menopauze čiji je početni *T-score* bio manji od -1,5 ili u onih s drugim važnim čimbenicima rizika kao što su raniji prijelom ili postojanje bolesti i lijekovi koji dovode do gubitka koštane mase (3, 12). Nakon što se postavi dijagnoza osteoporoze potrebno je učiniti obradu radi isključenja eventualnih sekundarnih uzroka.

Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza osteoporoze vrlo je opsežna. Kada se radi o smanjenoj gustoći kostiju, uvijek je prije liječenja bolesnika od osteoporoze potrebno isključiti druge moguće uzroke. Veliki broj bolesnika ima koegzistirajući uzrok gubitka koštane mase. Diferencijalna dijagnoza atraumatskog, kompresivnog prijeloma uključuje osteomalaciju, tumor, osteonekrozu, infekciju i druge metaboličke poremećaje. U slučaju višestrukih prijeloma potrebno je uvijek isključiti metastatsku bolest kostiju. Ostale bolesti koje treba razmotriti uključuju: leukemiju, limfom, multipli mijelom, bubrežnu osteodistrofiju, a u pedijatrijskoj dobi *osteogenesis imperfecta*.

Isključivanje sekundarnih uzroka osteoporoze

Anamneza i klinički pregled

- Većina bolesti i stanja koji uzrokuju osteoporozu mogu se isključiti uzimanjem anamnestičkih podataka. Također je potrebno ispitati navike koje utječu na gubitak koštane mase kao što su pušenje, prekomjerno konzumiranje alkohola, fizička neaktivnost, loša prehrana, te izmjeriti visinu i tjelesnu masu. Potrebno je ispitati povijest prijeloma uslijed minimalne traume i spontanijeh prijeloma.
- Lijekovi koji povećavaju rizik prijeloma: GnRH agonisti/antagonisti, antiandrogeni, inhibitori aromataze, opioidi, antidiabetici (kanagliflozin, pioglitazon), H2 blokatori i inhibitori protonske pumpe, antiepileptici, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), heparin.

Laboratorijski nalazi:

- biokemijske pretrage: kalcij, fosfor, albumin, kreatinin, AST, ALT, GGT, ALP
- 25(OH)D vitamin
- sedimentacija eritrocita (SE), kompletna krvna slika (KKS).

Dodatne pretrage:

- Ako postoji sumnja na multipli mijelom ili drugi tumor (multipli prijelomi kralježaka, visoka SE, normocitna anemija, renalna insuficijencija, gubitak na tjelesnoj masi), potrebno je učiniti dodatnu obradu.
- Ako bolesnik uzima levotiroksin ili postoji sumnja na hipertireozu, potrebno je učiniti TSH.
- Bolesnice/bolesnici s niskim ITM-om, neobjašnjivom anemijom i niskom kalcijurijom treba testirati za celijakiju.
- 24 h kalcijurija je korisna za identifikaciju unosa kalcija i apsorpcije kod bolesnika s upalnom bolesti crijeva, celijakijom i stanjem nakon operacije gastrointestinalnog trakta, zatim kod nefrolitijaze te kod bolesnica s osteopo-

rozom kod kojih nije nađeno drugih rizičnih faktora da se ustanovi imaju li idiopatsku hiperkalcijuriju.

- U bolesnika s hiperkalcemijom potrebno je učiniti PTH.
- Kod sumnje na Cushingov sindrom preporučuje se učiniti prekončni deksametazonski test ili kortizol u 24 h urinu.

Ne preporučuje se rutinsko određivanje markera koštane pregradnje u svih bolesnika sa smanjenom koštanom gustoćom jer nema podataka o korisnosti u dijagnostici ili u praćenju liječenja. Marker koštane pregradnje mogu biti korisni u određenim rijetkim situacijama kao što je procjena rizika prijeloma (povećane razine mogu predvidjeti brži gubitak kosti) i kao rani pokazatelj bolesnicima je li lijek za osteoporozu učinkovit, što dalje odgovara na pitanje o *complianceu*, odnosno o apsorpciji lijeka. Dodatna potencijalna korist može biti za vrijeme tzv. *drug holiday*, tj. u pauzi nakon korištenja bisfosfonata gdje suprimiran marker razgradnje kosti govori o kontinuiranom antiresorptivnom učinku, i u teoriji, o kontinuiranoj zaštiti od prijeloma (što nije do sada potvrđeno u studijama) (8).

Kada je bolesnika potrebno uputiti endokrinologu?

Endokrinologu ili drugom specijalistu koji se bavi osteoporozom važno je uputiti bolesnika s normalnim BMD-om i prijelomom bez velike traume, one s ponavljajućim prijelomima ili kontinuiranim gubitkom kosti dok primaju terapiju bez očitog uzroka gubitka kosti, one sa sekundarnim stanjima (primjerice, hipertireoza, hiperparatireoidizam, hiperkalcijurija, hiperprolaktinemija), osteoporozom u mlađoj životnoj dobi ili neočekivano lošim nalazima (primjerice, nizak fosfat, niska ili visoka alkalna fosfataza), artefaktima na denzitometriji koji se ne mogu objasniti, ili one sa stanjima koja je komplicirano zbrinjavati (primjerice, smanjena bubrežna funkcija, hiperparatireoidizam ili malapsorpcija) (8).

LITERATURA

1. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M i sur. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014 May;25(5):1439-43. doi: 10.1007/s00198-014-2655-z.
2. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994 Nov;4(6):368-81. doi: 10.1007/BF01622200.
3. ISCD. Indications for Bone Mineral Density (BMD) Testing 2019. Dostupno na: <https://www.iscd.org/official.positions/2019-iscd-official-positions-adult/>. Datum pristupa: 20. 9. 2022.
4. Cerdas Pérez S, Herrera LE, González E. Clinical impact of misinterpretation of dual-energy X-ray absorptiometry during the evaluation of osteoporotic patients. *Climacteric.* 2021 Dec;24(6):577-586. doi: 10.1080/13697137.2021.1918079.
5. Kanis JA, Oden A, Johnell O i sur. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007 Aug;18(8):1033-46. doi: 10.1007/s00198-007-0343-y.
6. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008 Apr;19(4):385-97. doi: 10.1007/s00198-007-0543-5.
7. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS i sur; National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014 Oct;25(10):2359-81. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2015 Jul;26(7):2045-7.
8. Watts NB, Camacho PM, Lewiecki EM, Petak SM; AACE/ACE Postmenopausal Osteoporosis Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract.* 2021 Apr;27(4):379-380. doi: 10.1016/j.eprac.2021.02.001.
9. Melton LJ 3rd, Lane AW, Cooper C i sur. Prevalence and incidence of vertebral deformities. *Osteoporos Int.* 1993 May;3(3):113-9. doi: 10.1007/BF01623271.
10. Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical review: Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4215-22. doi: 10.1210/jc.2006-1178.
11. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL i sur. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022 Apr 28. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2022 Jul 28.
12. Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: The 2021 Position Statement of The North American Menopause Society" Editorial Panel. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2021 Sep 1;28(9):973-997. doi: 10.1097/GME.0000000000001831.
13. Crandall CJ, Larson J, Wright NC i sur. Serial Bone Density Measurement and Incident Fracture Risk Discrimination in Postmenopausal Women. *JAMA Intern Med.* 2020 Sep 1;180(9):1232-1240. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2986. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2020 Nov 1;180(11):1555.
14. Gourlay ML, Overman RA, Ensrud KE. Bone Density Screening and Re-screening in Postmenopausal Women and Older Men. *Curr Osteoporos Rep.* 2015 Dec;13(6):390-8. doi: 10.1007/s11914-015-0289-5.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

dr. sc. Ivana Kraljević, dr. med.
Zavod za endokrinologiju i dijabetes, KBC Zagreb
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: ivana.kraljevic@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

15. rujna 2022./September 15, 2022

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

20. rujna 2022./September 20, 2022

