

Osteoporoza uzrokovana glukokortikoidima

Osteoporosis Caused by Glucocorticoids

SRĐAN NOVAK, FILIP MIRIĆ

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

SAŽETAK _____ Glukokortikoidi su i dalje ključni lijekovi u mnogim autoimunim i upalnim bolestima te je glukokortikoidima inducirana osteoporoza (GIOP) i dalje najčešći oblik sekundarne osteoporoze. Unutar 3 mjeseca od primjene glukokortikoida dolazi do porasta koštane resorpcije i povećanog rizika za prijelome, poglavito vertebralne, ali i ne-vertebralne. Potrebno je stalno podizanje svijesti o GIOP-u te se kod započinjanja terapije glukokortikoidima preporučuje odrediti mineralnu gustoću kosti. U žena u postmenopauzi i muškarcima starijim od 50 godina koji su izloženi oralnim glukokortikoidima ≥ 3 mjeseca potrebno je odrediti rizik za prijelom putem FRAX upitnika. Za započinjanje liječenja koristi se isti dijagnostički kriterij kao u žena u postmenopauzi ($T \leq -2,5$), međutim, predložen je viši prag (tj. $T \leq -1,5$) s obzirom na to da gubitak kosti može biti 10 % ili više tijekom prve godine korištenja glukokortikoida. Kalcij i vitamin D najčešće nisu dovoljni za prevenciju osteoporotičnih prijeloma. Lijekovi prvog izbora uglavnom su bisfosfonati (alendronat, risedronat), dok u pojedinim slučajevima, poglavito kod bolesnika koji su već imali prijelom, zbog svog anaboličkog djelovanja i dokazanog smanjenja broja vertebralnih prijeloma u obzir dolazi teriparatid. Kao treća linija liječenja može se primijeniti i denosumab.

KLJUČNE RIJEČI: glukokortikoidi, osteoporoza, bisfosfonati, teriparatid, denosumab, FRAX

SUMMARY _____ Glucocorticoids are still seen as essential drugs in many autoimmune and inflammatory diseases, and glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) is still the most common form of secondary osteoporosis. Within three months of using glucocorticoids, there is an increase in bone resorption and risk of fractures, mainly vertebral but also non-vertebral. It is necessary to constantly raise awareness about GIOP, and determining bone mineral density is recommended before starting glucocorticoid therapy. In postmenopausal women and men over 50 who are exposed to oral glucocorticoids for ≥ 3 months, it is necessary to determine fracture risk using the FRAX questionnaire. Treatment uses same diagnostic criteria as for postmenopausal women ($T \leq -2.5$), albeit a higher threshold is suggested ($T \leq -1.5$), given that bone loss may be 10% or more during the first year of glucocorticoid use. Calcium and vitamin D are usually not sufficient for the prevention of osteoporotic fractures. The drugs of first choice are mainly bisphosphonates (alendronate, risedronate), while in some cases, especially in patients who have already suffered a fracture, teriparatide is considered due to its anabolic effect and proven reduction in the number of vertebral fractures. Denosumab can also be used as a third-line treatment.

KEY WORDS: glucocorticoids, osteoporosis, bisphosphonates, teriparatide, denosumab, FRAX



Uvod

Glukokortikoidima inducirana osteoporoza (GIOP) najčešći je uzrok sekundarne osteoporoze (1). S obzirom na značajni protuupalni učinak, glukokortikoidi se primjenjuju u brojnim bolestima i stanjima, primjerice, sistemnim upalnim bolestima (sistemni eritematozni lupus, reumatoidni artritis, vaskulitisi), bolestima dišnog sustava (astma, kronična opstruktivna plućna bolest) te bolestima probavnog sustava (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis) (2). Međutim, njihova primjena rezultira i pojavom nuspojava, a koštani sustav jedan je od najpogođenijih. Unatoč činjenici da prethodna i sadašnja izloženost glukokortikoidima povećava rizik od prijeloma i gubitka koštane mase kod mnogih pacijenata koji primaju ili započinju dugotrajnu terapiju glu-

kokortikoidima, dovoljno se ne evaluira njihovo zdravlje kostiju (3, 4).

Primjena glukokortikoida

Uvođenje glukokortikoida i njihovo važno djelovanje u liječenju bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) dovelo je do dodjele Nobelove nagrade za medicinu 1950. godine. Nakon toga sistemska glukokortikoidna terapija korištena je u nizu reumatskih bolesti (5). Učinci su različiti za pojedine reumatske bolesti za koje se primjenjuju; oni se kreću od simptomatskog olakšanja i učinaka modificiranja bolesti do imunosupresivnih i imunomodulatornih djelovanja (tablica 1.). Navedeni učinci ovise o načinu primjene, farmakološkim svojstvima, farmakokinetici te dozi lijeka (6).

TABLICA 1. Najčešće indikacije za primjenu glukokortikoida

UPALNE REUMATSKE BOLESTI
reumatoidni artritis
sistemni eritematozni lupus
vaskulitisi
poliomiozitis
dermatomiozitis
reumatska polimialgija
BOLESTI DIŠNOG SUSTAVA
astma
kronična opstruktivna plućna bolest
BOLESTI PROBAVNOG SUSTAVA
Crohnova bolest
ulcerozni kolitis
HEMATOLOŠKE BOLESTI
hemolitička anemija
limfomi
OSTALE BOLESTI I STANJA
miastenija gravis
urtikarija
atopijski dermatitis
transplantacija organa

Epidemiologija osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima

Diljem svijeta oko 1 % odrasle populacije dugotrajno je liječeno glukokortikoidima (definirano kao minimalno 3 mjeseca svakodnevne uporabe) (2). U navedenoj grupi ljudi oko 30 – 50 % razvit će GIOP; javlja se u svakoj životnoj dobi, oba spola te kod svih načina primjene glukokortikoida. Pri uzimanju prednizona u dozi 10 – 12 mg na dan duže od tri mjeseca relativan rizik od prijeloma kuka povećan je za 60 %, a prijelomi kralješka za 160 % (7). Uz utjecaj na kvalitetu kosti kontinuirana sistemska primjena glukokortikoida utječe na BMD (mineralna gustoća kosti), važnu komponentu čvrstoće kosti. Poznato je da je rizik od prijeloma veći u bolesnika s GIOP-om nego u žena s postmenopauzalnom osteoporozom s jednakim BMD-om (2). Razlozi za ovo odstupanje uključuju promjene u kvaliteti kosti, gubitku koštane mase uzrokovane osnovnom bolešću zbog koje se i primjenjuju glukokortikoidi, te povećanoj sklonosti padovima zbog štetnog djelovanja glukokortikoida na snagu mišića (8, 9). Gubitak koštane mase izazvan glukokortikoidima, koji uglavnom zahvaća trabekularnu kost, osobito je izražen u prvih nekoliko mjeseci od početka terapije, a zatim se smanjuje. Sukladno

tome, rizik od prijeloma veći je među osobama koje su tek započele s uzimanjem glukokortikoida (unutar prvih 6 mjeseci), s najvećim rizikom za prijelome kralježaka i kuka (10). Metaanalizom ustanovljena je korelacija između dnevne doze glukokortikoida i rizika od prijeloma te između kumulativne doze i gubitka BMD-a (1). Rizik od prijeloma povećan je čak i uz niske dnevne doze (2,5 – 7,5 mg prednizona ili njegovog ekvivalenta), a uočen je i izravan odnos između povećanja doze i rizika prijeloma (11). Postoje kontroverze u vezi dugotrajnih učinaka glukokortikoida na rizik od prijeloma godinama nakon prestanka terapije, s obzirom na to da neke studije nisu pokazale povezanost ranijeg uzimanja glukokortikoida i rizika od prijeloma (12). Međutim, dvije velike metaanalize pokazale su da povećani rizik od prijeloma ostaje i nakon prestanka terapije neovisno o dobi, spolu ili procesu bolesti (1, 8). To proizlazi iz kumulativne doze glukokortikoida koja također igra ulogu. Istraživanje provedeno u Velikoj Britaniji pokazalo je da povremena primjena većih doza glukokortikoida (≥ 15 mg prednizona) s kumulativnom izloženošću ≤ 1 g može rezultirati manjim brojem osteoporotičnih prijeloma, dok su brojni ciklusi većih doza glukokortikoida s kumulativnom dozom ≥ 1 g imali znatno veći rizik od prijeloma (13).

Patofiziologija osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima

Glukokortikoidi doprinose ranom i brzom gubitku koštane mase te povećanom riziku prijeloma što je posredovano izravnim učincima na osteoblaste (smanjeno stvaranje kosti), osteoklaste (povećana resorpcija kosti) i osteocyte (povećana apoptoza, smanjena kanalikularna cirkulacija), te neizravnim učincima kroz promjene u gonadotropnim hormonima i neuromuskularnom sustavu (4, 6).

Direktni utjecaj na kost

Osteoblasti

Glukokortikoidi smanjuju broj i djelovanje osteoblasta što dovodi do supresije formiranja kosti, središnjeg obilježja u patogenezi GIOP-a. Smanjujući replikaciju stanica osteoblastične loze, reduciraju broj stanica koje se mogu diferencirati u zrele osteoblaste. Blokirajući Wnt/ β -kateninsku signalizaciju kao ključnog regulatora osteoblastogeneze, inhibiraju diferencijaciju i sazrijevanje osteoblasta (7, 14). Osim inhibicije diferencijacije osteoblasta, glukokortikoidi inhibiraju i funkciju diferenciranih zrelih stanica tako što smanjuju sintezu kolagena tipa I, glavne komponente ekstracelularnoga koštanog matriksa (15). Glukokortikoidi imaju proapoptotske učinke na osteoblaste zbog aktivacije kaspaze 3, jedne od glavnih izvršnih kaspaza nekoliko apoptotskih signalnih putova. Kaspaze se sintetiziraju kao proenzimi te doprinose apoptozi cijepanjem staničnih bjelančevina (16).

Osteociti

Osteociti djeluju kao mehanoreceptori u kosti, odgovorni za mehaničke i metaboličke potrebe kosti, usmjeravajući u skladu s tim aktivnost osteoblasta i osteoklasta. Glukokortikoidi induciraju apoptozu osteocita, što je povezano s gubitkom koštane vaskularizacije, angiogenezom i poremećajem osteocitno-kanalikularne cirkulacije. Ova povezanost ključna je za stvaranje nove kosti i popravak oštećene kosti. Prekid ove mreže jedno je od objašnjenja za uočeni gubitak čvrstoće i kvalitete kostiju prije gubitka BMD-a u kosti bolesnika tretiranog glukokortikoidima (17).

Osteoklasti

Glukokortikoidima inducirana osteoporoza javlja se u dvije faze: brza, rana faza u kojoj je smanjena mineralna gustoća kosti (BMD), vjerojatno zbog pojačane resorpcije kosti, i sporija, progresivna faza u kojoj BMD opada zbog oštećenog formiranja kosti (18). Osteoklasti su resorbirajuće koštane stanice koje nastaju iz hematopoetskih stanica monocitno-makrofagne loze. Diferenciraju se pod utjecajem dva citokina, odnosno faktora stimulacije kolonije makrofaga (M-CSF) i receptora aktivatora NF- κ B liganda (RANK-L) (19). Glukokortikoidi povećavaju ekspresiju M-CSF i RANK-L, te smanjuju ekspresiju osteoprotegerina u stromalnim i osteoblastičnim stanicama (20, 21). Također, pojačavaju ekspresiju interleukina-6, osteoklastogenog citokina, a potiskuju ekspresiju interferona-beta, inhibitora osteoklastogeneze (22, 23). Posljedično tome, dolazi do povećane formacije osteoklasta s produljenim životnim vijekom, što na staničnoj razini dovodi do pojačane i produljene resorpcije kosti (24).

Indirektni utjecaj na kost

Drugi mehanizmi koji putem neizravnih učinaka na kosti mogu doprinijeti gubitku koštane mase izazvanog glukokortikoidima uključuju hipogonadizam, smanjenu tjelesnu aktivnost, povećan bubrežni i crijevni gubitak kalcija, te smanjenu proizvodnju hormona rasta, inzulinu sličnog faktora rasta 1 (IGF-1) i IGF-1 veznog proteina (IGF-BP) (25). IGF-1 potiče stvaranje kosti stimuliranjem sinteze kolagena tipa I, inhibiranjem razgradnje koštanog kolagena te suzbijanjem apoptoze osteoblasta (26). Transkripcija gena IGF-1 potisnuta je glukokortikoidima (27). Glukokortikoidi smanjuju i sintezu i izlučivanje spolnih hormona, bitnih u metabolizmu kostiju i održavanju čvrstoće kostiju. Estrogeni i androgeni inhibiraju otpuštanje lokalnih stimulirajućih čimbenika koji potiču osteoklastogenezu. Stoga niže razine spolnih hormona u cirkulaciji povećavaju stvaranje osteoklasta, povećavajući resorpciju kosti, a rezultirajući gubitak koštane mase viđa se kod žena nakon menopauze i kod muškaraca nakon orhidektomije (28). Glukokortikoidi izazivaju gubitak mišićne mase i slabost muskulature, posebno kuka i ramena. Postoje dokazi povećane atrofije mišića, smanjene snage mišićnih vlakana i oslabljenog stvaranja novog mišića. Ovi

negativni učinci na mišićnu masu povećavaju rizik od padova i prijeloma (29).

Procjena rizika prijeloma

Uloga BMD-a

BMD izmjeren dvoenergetskim rendgenskim (DXA) skeniranjem je najčešće korišten alat za mjerenje čvrstoće kostiju. Obuhvaća mjerenje koštane mase, odnosno gustoće koštanog tkiva, obično u lumbalnoj kralježnici, kuku i podlaktici, uz minimalno izlaganje zračenju. Glukokortikoidi uzrokuju značajno veće rane gubitke trabekularne kosti u usporedbi s kortikalnom kosti i te se promjene vide unutar prvih 3 – 6 mjeseci liječenja. Visok sadržaj trabekularne kosti koja se vidi na lumbalnoj kralježnici stavlja ovo područje s visokim rizikom ranog prijeloma, dok duge kosti, kao što su radijus i humerus, koji su građeni više od kortikalne kosti, s vremenom su sve više zahvaćene. Rezultati denzitometrije prikazuju se u dva oblika: T broj koji iskazuje kakvoću kosti u usporedbi s mladom osobom istog spola ($T \leq -1$ i iznad je normalno, $-1,1$ do $-2,4$ je osteopenija, a sve ispod $-2,5$ smatra se osteoporozom), dok Z broj iskazuje kakvoću kosti u usporedbi s osobom iste dobne skupine, spola i građe tijela (9, 30). Postoji rasprava o odgovarajućem T rezultatskom pragu koji se smatra rizikom i indikacijom za početak liječenja u bolesnika koji uzimaju glukokortikoide. Koristi se isti dijagnostički kriterij kao u žena u postmenopauzi ($T \leq -2,5$), međutim, za terapijsku intervenciju predložen je viši prag (tj. $T \leq -1,5$) jer gubitak kosti može biti 10 % ili više kod nekih osoba tijekom prve godine korištenja glukokortikoida (8, 31). Praktičan pristup je svakako preporučiti mjerenje BMD-a kod korisnika glukokortikoida, optimalno već na početku liječenja, i uzeti u obzir da su bolesnici s $T \leq -2,5$ oni kojima je potrebno prioritarno liječenje. Viši prag (tj. $T \leq -1,5$) također zahtijeva razmatranje terapije GIOP-a te je osim određivanja BMD-a potreban sveobuhvatan pristup riziku i kliničkoj prosudbi (32 – 34).

Uloga FRAX-a

Algoritam Svjetske zdravstvene organizacije za evaluaciju rizika prijeloma (FRAX) razvijen je za procjenu 10-godišnjeg rizika za prijelom kuka te drugih većih prijeloma (kralježnica, humerus ili ručni zglobovi) na temelju kliničkih čimbenika rizika, s ili bez BMD-a (4). Čimbenici rizika uključeni u FRAX su: dob, spol, indeks tjelesne mase (BMI), osobna povijest prijeloma, roditeljska povijest prijeloma kuka, trenutno pušenje, uzimanje alkohola, uporaba glukokortikoida, reumatoidni artritis, drugi uzroci sekundarne osteoporoze i BMD vrata femura. Navedeni klinički čimbenici rizika u velikoj su mjeri neovisni o BMD-u te se na taj način može poboljšati procjena rizika od prijeloma. FRAX se ne može koristiti kod žena koje su u premenopauzi, muškaraca u dobi < 40 godina i u ispitanika koji su prethodno liječe-

ni lijekovima za osteoporozu. Jedno od ograničenja FRAX-a jest što bilježi korištenje oralnih glukokortikoida ne uzimajući u obzir dozu glukokortikoida i duljinu uporabe, kao ni razliku u riziku između prethodne i trenutne uporabe (33). FRAX procjena već je uključena u neke smjernice pri odluci o liječenju. Tako Smjernice Američkoga reumatološkog društva (engl. *American College of Rheumatology*, ACR) preporučuju liječenje žena u postmenopauzi i muškaraca u dobi od 50 godina ili starijih koji započinju s oralnim glukokortikoidima s 10-godišnjom vjerojatnošću velikoga osteoporoznog prijeloma izvedenom iz FRAX-a više od 10 %, odnosno s 10-godišnjom vjerojatnošću prijeloma kuka većom od 1 % (34). Prema Međunarodnoj zakladi za osteoporozu (IOF), odnosno preporukama Europskog društva za kalcificirana tkiva, odluka za liječenje u žena u postmenopauzi i za muškarce u dobi ≥ 50 godina koji su izloženi oralnim glukokortikoidima ≥ 3 mjeseca treba se temeljiti na procjeni rizika prijeloma s FRAX-om prilagođenim za upotrebu glukokortikoida (s ili bez testiranja BMD-a). Liječenje se može razmatrati i neovisno o FRAX procjeni ako su bolesnici pod visokim rizikom definiranim prema jednom od sljedećih kriterija: prethodni prijelom, dob ≥ 70 godina, izloženost dozi prednizona ili njegovog ekvivalenta $\geq 7,5$ mg na dan te nizak BMD ($T < -2,5$) (35).

Liječenje i prevencija osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima

Kalcij i vitamin D

Većina preporuka za prevenciju GIOP-a navodi da bi svi bolesnici koji uzimaju glukokortikoide duže od 3 mjeseca u bilo kojoj dozi trebali imati dnevni unos kalcija između 1 000 i 1 200 mg na dan i vitamina D 600 – 800 IU, te se navedeno najčešće primjenjuje kombinacijom ishrane i suplemenata (34). S obzirom na to da je rutinski određivanje razine 25(OH)D sve češće u primjeni, u nekim slučajevima potrebno je individualizirati primjenu vitamina D većim dozama. Aktivni metaboliti D vitamina kao što su kalcitriol i alfa-kalcidol mogu se primjenjivati u prevenciji GIOP-a. Metaanaliza koja je uključila 5 istraživanja aktivnih metabolita vitamina D u bolesnika koji primaju glukokortikoide pokazala je njihov dobar učinak na BMD lumbalne kralježnice, dok za analizu učinka na prevenciju prijeloma nije bilo dovoljno podataka (36). Međutim, aktivni metaboliti vitamina D mogu povećati rizik za hiperkalcemiju i hiperkalciuriju tako da njihova primjena u prevenciji GIOP-a nije baš raširena (37). Nadalje, više kliničkih studija pokazalo je superiornost primjene bisfosfonata u odnosu na primjenu aktivnih metabolita vitamina D u prevenciji GIOP-a (38 – 40). Iako je primjena kalcija i vitamina D potrebna, ona u principu nije dovoljna u prevenciji progresije GIOP-a i osteoporotičnih prijeloma u bolesnika koji uzimaju visoke doze glukokortikoida (41, 42).

Bisfosfonati

Bisfosfonati se smatraju lijekovima prvog izbora u prevenciji i liječenju GIOP-a u postmenopauzalnih žena kao i muškaraca kod kojih je potrebno liječenje. Smatra se da je za učinak bisfosfonata u liječenju GIOP-a važan njihov utjecaj na apoptozu osteoklasta kao i njihovo djelovanje na preživljavanje osteoblasta (43, 44). Kliničke studije u GIOP-u uglavnom su provedene s alendronatom i risedronatom. U bolesnika koji ne mogu tolerirati oralne bisfosfonate te u kojih adherencija predstavlja značajan problem dolazi u obzir intravenozna primjena zoledronične kiseline (45). Metaanaliza 27 randomiziranih kliničkih istraživanja koja je evaluirala primjenu bisfosfonata (samih ili u kombinaciji s kalcijem i vitaminom D) u prevenciji i liječenju GIOP-a pokazala je značajno poboljšanje BMD-a lumbalne kralježnice (3,5 %), te BMD-a vrata femura (2,1 %) (46). Redukcija rizika za novi vertebralni prijelom s bisfosfonatima je 44 prema 77 na 1 000 liječenih u odnosu na neliječene, što predstavlja relativan rizik (RR) od 0,57. Redukcija rizika za ne-vertebralne prijelome nije se pokazala statistički značajnom u toj metaanalizi (42 prema 55 na 1 000 liječenih; RR od 0,79). U kliničkom istraživanju alendronata kod pacijenata s GIOP-om starosne dobi 17 – 83 godine, primjena 5 ili 10 mg alendronata dnevno tijekom 48 tjedana dovela je do porasta BMD-a za 2,1, odnosno 2,0, dok je u placebo grupi zabilježen pad za 0,5 (41). U nastavku tog istraživanja tijekom 2 godine pokazano je da su oni koji su primali alendronat imali rjeđe vertebralne prijelome (47). Alendronat 70 mg u tjednoj dozi pokazao je sličan utjecaj na poboljšanje BMD-a kao i prethodna klinička istraživanja s dnevnom dozom (48). Za kliničku primjenu važni su i podaci retrospektivne studije u kojoj je pokazao smanjenje rizika za prijelom kuka u starijih bolesnika koji su uz glukokortikoide uzimali i alendronat (49). Risedronat je isto potentan u liječenju i prevenciji GIOP-a (40, 50, 51). U studiji koja je uključila bolesnike koji su uzimali prednizon $> 7,5$ mg tijekom 6 i više mjeseci došlo je do porasta BMD-a kralježnice za 2,7 i kuka za 1,8. Relativni rizik za vertebralni prijelom u tom istraživanju smanjen je pak za 70 % (51). Nema puno podataka o oralnom ibandronatu u liječenju GIOP-a, dok je u istraživanju u kojem je uspoređivana intravenozna primjena ibandronata (2 mg iv. svaka 3 mjeseca) s alfa-kalcidolom (1 mcg na dan) tijekom 2 godine pokazana superiornost ibandronata u poboljšanju BMD-a na svim razinama te manji broj vertebralnih prijeloma (8,6 prema 22) (52).

Teriparatid

Paratiroidni hormon (teriparatid; PTH) je također opcija u prevenciji/liječenju GIOP-a iako se rjeđe primjenjuje u prvoj liniji prvenstveno zbog ograničenja regulatornih tijela koja ga odobravaju onda kad bolesnici već imaju osteoporotični prijelom. ACR preporuke iz 2017. (34) navode ga kao drugu liniju terapije (iza oralnih bisfosfonata) u premenopauzal-

nih žena sa srednjim i visokim rizikom za osteoporotični prijelom, dok je u postmenopauzalnih žena istog rizika naveden iza oralnih i iv. bisfosfonata. PTH stimulira kako formiranje nove kosti tako i resorpciju. Međutim, intermitentna primjena stimulira formiranje znatno više nego resorpciju i ima anaboličko djelovanje. S obzirom na to da je dominantni učinak glukokortikoida na skelet redukcija formiranja kosti (a bisfosfonati na nju ne djeluju), liječenje GIOP-a teriparatidom teoretski se čini više nego logičnim (53). U randomiziranim kliničkim istraživanjima PTH se pokazao učinkovit u poboljšanju BMD-a (54 – 57). U istraživanju koje je uspoređivalo alendronat i teriparatid tijekom 18 mjeseci u populaciji žena i muškarca koji su uzimali više od 5 mg prednizona, teriparatid je doveo do većeg porasta BMD-a na kralježnici (8,2 prema 3,9) te kuku (3,8 prema 2,4) i vratu femura (4,4 prema 2,8) (54). U tom istraživanju nije bilo razlike u incidenciji novih ne-vertebralnih prijeloma, ali je zabilježeno znatno manje novih radioloških vertebralnih prijeloma u grupi na teriparatidu (1 prema 10). Navedeno istraživanje produljeno je za 18 mjeseci s ciljem evaluacije BMD-a, prijeloma i nuspojava te je pokazalo daljnje značajno poboljšanje BMD-a na svim razinama kod teriparatida u odnosu na alendronat te značajnije manji broj vertebralnih prijeloma (3 prema 13) (55). Iako najčešće nije lijek prvog izbora, s obzirom na navedeno u bolesnika koji imaju tešku osteoporozu (T -3,5 i niže uz odsustvo prijeloma ili T -2,6 i niže uz osteoporotični prijelom) teriparatid bi mogao biti i lijek prvog izbora (56) kao i kod onih koji ne mogu tolerirati bisfosfonate ili su im kontraindicirani (ahalazija, ezofagealne strikture). Teriparatid se ne smije primjenjivati više od 2 godine, a po prekidu kod bolesnika koji imaju rizik za prijelome treba nastaviti liječenje s bisfosfonatima ili denosumabom.

Denosumab

Denosumab je monoklonsko protutijelo koje se veže na RANKL (engl. *receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand*) i tako inhibira diferencijaciju osteoklasta i smanjuje resorpciju kosti. Primjenjuje se jednostavno, kao supkutana injekcija svakih 6 mjeseci. U istraživanjima kod postmenopauzalnih žena pokazao je povećanje BMD-a i smanjen rizik za prijelome. U kliničkom istraživanju neinferiornosti denosumaba naspram risedronata u bolesnika koji su uzimali glukokortikoide više od 3 mjeseca, kao i kod onih koji su ih tek započeli uzimati, porast lumbalnog BMD-a bio je veći kod denosumaba (4,4 prema 2,3, odnosno 3,8 prema 0,8) (59). U pojavi osteoporotičnih prijeloma nije bilo zabilježene razlike (59). S obzirom na to da postoje podaci o povećanom riziku za prijelome nakon prekida liječenja denosumabom, treba svakako razmotriti nastavak liječenja alternativnom terapijom (najčešće bisfosfonatima).

Zaključak

S obzirom na to da postoje potentni lijekovi za liječenje GIOP-a, najznačajnije pitanje i dalje predstavlja kad započeti terapiju, odnosno prevenciju osteoporotičnih prijeloma. Iako se u zadnje vrijeme uz procjenu BMD-a u odluci o započinjanju liječenja GIOP-a upotrebljava i FRAX upitnik te je isti uključen u većinu novih smjernica za prevenciju/liječenje GIOP-a (34, 60 – 62), još uvijek nedostaju visoko kvalitetni podaci o tome kada započeti terapiju (63). Također, istraživanja o potencijalnim biomarkerima u predikciji osteoporotičnih prijeloma su limitirana (64) te ih treba razvijati. Čini se da je što ranija intervencija potrebna kako bi se spriječila pojava osteoporotičnih prijeloma u bolesnika s GIOP-om te je u tom kontekstu stalno podizanje svijesti o GIOP-u ključno.

LITERATURA

1. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002 Oct;13(10):777-87. doi: 10.1007/s001980200108.
2. Kobza AO, Herman D, Papaioannou A, Lau AN, Adachi JD. Understanding and Managing Corticosteroid-Induced Osteoporosis. *Open Access Rheumatol*. 2021 Jul 2;13:177-190. doi: 10.2147/OARRR.S282606.
3. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int*. 2011 Feb;22(2):421-33. doi: 10.1007/s00198-010-1319-x.
4. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*. 2018 Jul;61(1):7-16. doi: 10.1007/s12020-018-1588-2.
5. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Mar;16(3):133-144. doi: 10.1038/s41584-020-0371-y.
6. Jacobs JW, Bijlsma JW. Glucocorticoids in rheumatology: indications and routes of administration. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Sep-Oct;29(5 Suppl 68):S81-4.
7. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int*. 2007 Oct;18(10):1319-28. doi: 10.1007/s00198-007-0394-0.
8. Kanis JA, Johansson H, Oden A i sur. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2004 Jun;19(6):893-9. doi: 10.1359/JBMR.040134.
9. Lane NE, Lukert B. The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998 Jun;27(2):465-83. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70017-7.
10. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M i sur. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporos Int*. 2016 May;27(5):1709-18. doi: 10.1007/s00198-015-3455-9.
11. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Dec;39(12):1383-9. doi: 10.1093/rheumatology/39.12.1383.
12. Majumdar SR, Morin SN, Lix LM, Leslie WD. Influence of recency and duration of glucocorticoid use on bone mineral density and risk of fractures: population-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2013 Sep;24(9):2493-8. doi: 10.1007/s00198-013-2352-3.
13. De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum*. 2007 Jan;56(1):208-14. doi: 10.1002/art.22294.
14. Smith E, Frenkel B. Glucocorticoids inhibit the transcriptional activity of LEF/TCF in differentiating osteoblasts in a glycogen synthase kinase-3beta-dependent and -independent manner. *J Biol Chem*. 2005 Jan 21;280(3):2388-94. doi: 10.1074/jbc.M406294200.
15. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2005 Sep;3(3):98-102. doi: 10.1007/s11914-005-0017-7.
16. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA, Manolagas SC, Weinstein RS. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology*. 2004 Apr;145(4):1835-41. doi: 10.1210/en.2003-0990.
17. Weinstein RS. Glucocorticoids, osteocytes, and skeletal fragility: the role of bone vascularity. *Bone*. 2010 Mar;46(3):564-70. doi: 10.1016/j.bone.2009.06.030.
18. Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A, Giustina A. Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone*. 2004 Apr;34(4):593-8. doi: 10.1016/j.bone.2003.11.026.
19. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science*. 2000 Sep 1;289(5484):1504-8. doi: 10.1126/science.289.5484.1504.
20. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL i sur. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology*. 1999 Oct;140(10):4382-9. doi: 10.1210/endo.140.10.7034.
21. Rubin J, Biskobing DM, Jadhav L i sur. Dexamethasone promotes expression of membrane-bound macrophage colony-stimulating factor in murine osteoblast-like cells. *Endocrinology*. 1998 Mar;139(3):1006-12. doi: 10.1210/endo.139.3.5778.
22. Dovio A, Perazzolo L, Saba L i sur. High-dose glucocorticoids increase serum levels of soluble IL-6 receptor alpha and its ratio to soluble gp130: an additional mechanism for early increased bone resorption. *Eur J Endocrinol*. 2006 May;154(5):745-51. doi: 10.1530/eje.1.02147.
23. Takuma A, Kaneda T, Sato T, Ninomiya S, Kumegawa M, Hakeda Y. Dexamethasone enhances osteoclast formation synergistically with transforming growth factor-beta by stimulating the priming of osteoclast progenitors for differentiation into osteoclasts. *J Biol Chem*. 2003 Nov 7;278(45):44667-74. doi: 10.1074/jbc.M300213200.
24. Kim HJ, Zhao H, Kitaura H i sur. Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclast. *J Clin Invest*. 2006 Aug;116(8):2152-60. doi: 10.1172/JCI28084.
25. Mazziotti G, Formenti AM, Adler RA i sur. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological role of GH/IGF-I and PTH/VITAMIN D axes, treatment options and guidelines. *Endocrine*. 2016 Dec;54(3):603-611. doi: 10.1007/s12020-016-1146-8.
26. Canalis E, Centrella M, Burch W, McCarthy TL. Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest*. 1989 Jan;83(1):60-5. doi: 10.1172/JCI113885.
27. Delany AM, Durant D, Canalis E. Glucocorticoid suppression of IGF I transcription in osteoblasts. *Mol Endocrinol*. 2001 Oct;15(10):1781-9. doi: 10.1210/mend.15.10.0704.
28. Patschan D, Loddenkemper K, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone*. 2001 Dec;29(6):498-505. doi: 10.1016/s8756-3282(01)00610-x.
29. Sato AY, Richardson D, Cregor M i sur. Glucocorticoids Induce Bone and Muscle Atrophy by Tissue-Specific Mechanisms Upstream of E3 Ubiquitin Ligases. *Endocrinology*. 2017 Mar 1;158(3):664-677.

- doi: 10.1210/en.2016-1779.
30. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open*. 2015 Apr 8;1(1):e000014. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000014.
 31. Selby PL, Halsey JP, Adams KR i sur. Corticosteroids do not alter the threshold for vertebral fracture. *J Bone Miner Res*. 2000 May;15(5):952-6. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.5.952.
 32. Briot K, Cortet B, Roux C i sur; Bone Section of the French Society for Rheumatology (SFR) and Osteoporosis Research and Information Group (GRIO). 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2014 Dec;81(6):493-501. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.10.001.
 33. Majumdar SR, Morin SN, Lix LM, Leslie WD. Influence of recency and duration of glucocorticoid use on bone mineral density and risk of fractures: population-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2013 Sep;24(9):2493-8. doi: 10.1007/s00198-013-2352-3.
 34. Buckley L, Guyatt G, Fink HA i sur. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Aug;69(8):1521-1537. doi: 10.1002/art.40137. Erratum in: *Arthritis Rheumatol*. 2017 Nov;69(11):2246.
 35. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D i sur; Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012 Sep;23(9):2257-76. doi: 10.1007/s00198-012-1958-1.
 36. Richey F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int*. 2004 Apr;15(4):301-10. doi: 10.1007/s00198-003-1570-5.
 37. Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism*. 1983 Feb;32(2):151-6. doi: 10.1016/0026-0495(83)90221-4.
 38. Sambrook PN, Kotowicz M, Nash P i sur. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium. *J Bone Miner Res*. 2003 May;18(5):919-24. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.5.919.
 39. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF i sur; STOP Investigators. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2006 Aug 17;355(7):675-84. doi: 10.1056/NEJMoa053569.
 40. Fujii N, Hamano T, Mikami S i sur. Risedronate, an effective treatment for glucocorticoid-induced bone loss in CKD patients with or without concomitant active vitamin D (PRIUS-CKD). *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jun;22(6):1601-7. doi: 10.1093/ndt/gfl567.
 41. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ i sur. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Jul 30;339(5):292-9. doi: 10.1056/NEJM199807303390502.
 42. Boutsens Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer JP. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone Miner Res*. 2001 Jan;16(1):104-12. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.1.104.
 43. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest*. 1999 Nov;104(10):1363-74. doi: 10.1172/JCI6800.
 44. Weinstein RS, Chen JR, Powers CC i sur. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest*. 2002 Apr;109(8):1041-8. doi: 10.1172/JCI14538.
 45. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K i sur; HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Apr 11;373(9671):1253-63. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60250-6.
 46. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 5;10(10):CD001347. doi: 10.1002/14651858.CD001347.pub2.
 47. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD i sur. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum*. 2001 Jan;44(1):202-11. doi: 10.1002/1529-0131(200101)44:1<202::AID-ANR27>3.0.CO;2-W.
 48. Stoch SA, Saag KG, Greenwald M i sur. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol*. 2009 Aug;36(8):1705-14. doi: 10.3899/jrheum.081207.
 49. Axelsson KF, Nilsson AG, Wedel H, Lundh D, Lorentzon M. Association Between Alendronate Use and Hip Fracture Risk in Older Patients Using Oral Prednisolone. *JAMA*. 2017 Jul 11;318(2):146-155. doi: 10.1001/jama.2017.8040.
 50. Wallach S, Cohen S, Reid DM i sur. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int*. 2000 Oct;67(4):277-85. doi: 10.1007/s002230001146.
 51. Reid DM, Hughes RA, Laan RF i sur. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res*. 2000 Jun;15(6):1006-13. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.1006.
 52. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Sorenson F. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int*. 2003 Oct;14(10):801-7. doi: 10.1007/s00198-003-1425-0.
 53. Carpinteri R, Porcelli T, Mejia C i sur. Glucocorticoid-induced osteoporosis and parathyroid hormone. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(7 Suppl):16-21.

54. Saag KG, Shane E, Boonen S i sur. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15;357(20):2028-39. doi: 10.1056/NEJMoa071408.
55. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP i sur. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov;60(11):3346-55. doi: 10.1002/art.24879.
56. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest.* 1998 Oct 15;102(8):1627-33. doi: 10.1172/JCI3914.
57. Glüer CC, Marin F, Ringe JD i sur. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *J Bone Miner Res.* 2013 Jun;28(6):1355-68. doi: 10.1002/jbmr.1870.
58. Rosen HN, Saag KG. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. U: Rubinow K: UpToDate; 2022 Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-glucocorticoid-induced-osteoporosis>. Datum pristupa: 14. 9. 2022.
59. Saag KG, Pannacciulli N, Geusens P i sur. Denosumab Versus Risedronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Final Results of a Twenty-Four-Month Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jul;71(7):1174-1184. doi: 10.1002/art.40874.
60. Rossini M, Adami S, Bertoldo F i sur. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo.* 2016 Jun 23;68(1):1-39. doi: 10.4081/reumatismo.2016.870.
61. Suzuki Y, Nawata H, Soen S i sur. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. *J Bone Miner Metab.* 2014 Jul;32(4):337-50. doi: 10.1007/s00774-014-0586-6.
62. Lee TH, Song YJ, Kim H, Sung YK, Cho SK. Intervention Thresholds for Treatment in Patients with Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Systematic Review of Guidelines. *J Bone Metab.* 2020 Nov;27(4):247-259. doi: 10.11005/jbm.2020.274.247.
63. Cho SK, Sung YK. Update on Glucocorticoid Induced Osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021 Jun;36(3):536-543. doi: 10.3803/EnM.2021.1021.
64. Kim BJ, Lee SH, Koh JM. Potential Biomarkers to Improve the Prediction of Osteoporotic Fractures. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2020 Mar;35(1):55-63. doi: 10.3803/EnM.2020.35.1.55.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. dr. sc. Srđan Novak, dr. med.
Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju,
KBC Rijeka
Krešimirova ulica 42, 51 000 Rijeka
e-mail: srdan.novak@medri.uniri.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

20. rujna 2022./September 20, 2022

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

26. rujna 2022./September 26, 2022

