OSTEOPOROZA-DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE

Došen, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:516704

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository

zir.nsk.hr

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA

Image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Ivan Došen

OSTEOPOROZA-DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE

Diplomski rad

Rijeka, 2019. Godina

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Ivan Došen

OSTEOPOROZA-DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE

Diplomski rad

Rijeka, 2019. Godina

Mentor rada: doc.dr. sc. Branislava Popović, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

Rad sadrži 38 stranica, 1 sliku, 1 tablicu i 52 literaturna navoda.

Zahvala

Zahvaljujem svojim roditeljima i seki koji su uvijek bili uz mene i bez kojih ovaj uspjeh ne bi bio moguć.

Također, zahvaljujem se svim svojim prijateljima s kojima sam proveo godine studija.

Zahvaljujem se svojoj mentorici, doc.dr.sc.Branislavi Popović na suradnji, strpljenju i pomoći pri pisanju ovog diplomskog rada.

Sadržaj

1. Uvod 1
2.Svrha rada 2
3.Anatomija i histologija kosti 3
4.Klasifikacija osteoporoze 5
5.Epidemiologija 6
6.Etiologija 6
6.1.Prehrana kalcijem 7
6.2.Vitamin D 7
6.3.Estrogen 8
6.4.Utjecaj lijekova i drugih bolesti na osteoporozu 9
6.5.Fizička aktivnost 11
7.Klinička slika 12
8.Dijagnostičke metode 13
8.1.Denzitometrija 13
8.2.Kvantitativna kompjuterizirana tomografija 16
8.3.Kvantitativna ultrazvučna denzitometrija 16
8.4.Rendgenogram 16
9.Liječenje 17
9.1.Prevencija 17
9.2.Ciljano liječenje osteoporoze-lijekovi 19
9.2.1.Antiresorptivni lijekovi 19
9.2.2.Osteoanabolički lijekovi 24
9.2.3.Stroncijev ranelat 25
9.2.4.Denosumab 26
10.Rasprava 27
11.Zaključak 29
12.Sažetak 30
13.Summary 31
14.Literatura 32
15.Životopis 38

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

PTH - paratiroidni hormon

RANKL - Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

GM-CSF - Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

RANK - Receptor activator of nuclear factor κ B

NF - KB p65-nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

IGF - insulin-like growth factor

IGFBP 3-5 - Insulin-like growth factor-binding protein 3

FGF2 - Fibroblastni čimbenik rasta

PGDF - trombocitni faktor rasta

DXA – dvoenergetska apsorpciometrija rendgenskih zraka

BMD – bone mineral density (mineralna gustoća kostiju)

FRAX - Fracture Risk Assessment tool

WHO – world health organization (svjetska zdravstvena organizacija)

QCT – kvantitativna kompjuterizirana tomografija

QUS - kvantitativna ultrazvučna denzitometrija kosti

SERM – selektivni modulatori estrogenskih receptora

HNL - hormonsko nadomjesno liječenje

KK- klirens kreatinina

IU- international unit (međunarodna jedinica)

1. Uvod

Osteoporoza je metabolička bolest kostiju u kojoj dolazi do gubitka koštane mase, smanjene čvrstoće kostiju, te posljedičnih lomova. U osteoporozi dolazi do gubitka osteoida i minerala te stanjenja gredica i kortikalnog dijela kosti. Najčešće kliničke manifestacije bolesti su prijelomi kralješaka i vrata bedrene kosti, mogu nastati i na ostalim dijelovima skeleta. Osteoporoza je široko rasprostranjena u svijetu i predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Pojavljuje se u starijoj životnoj dobi. Znatno utječe na kvalitetu života jer može dovesti do invalidnosti, u nekim slučajevima i povećanog mortaliteta.

Najčešće se javlja u žena u postmenopauzi, prisutna je i u muškaraca, ali u manjem postotku. Iako je osteoporoza široko rasprostranjena diljem svijeta još uvijek se premalo dijagnosticira i liječi (1).

2.Svrha rada

Svrha ovog rada je opisati najčešću metaboličku bolest kostiju - osteoporozu, etiologiju, patofiziologiju nastanka osteoporoze, način dijagnosticiranja, liječenja. S obzirom na proširenost osteoporoze važno je ukazati na čimbenike rizika i važnost prevencije ove bolesti.

3.Anatomija i histologija kosti

Koštano tkivo je vezivno tkivo koje se sastoji od 3 vrste stanica i koštanog matriksa, međustanične tvari. Osteociti, osteoblasti i osteoklasti su stanice koje grade kost. Osteociti su stanice koštanog matriksa, osteoblasti sudjeluju u sintezi matriksa, a osteoklasti vrše resorpciju kosti. U kosti se nalaze koštani kanalići koji povezuju osteocite. Između stanica i krvnih kapilara odvija se izmjena tvari.

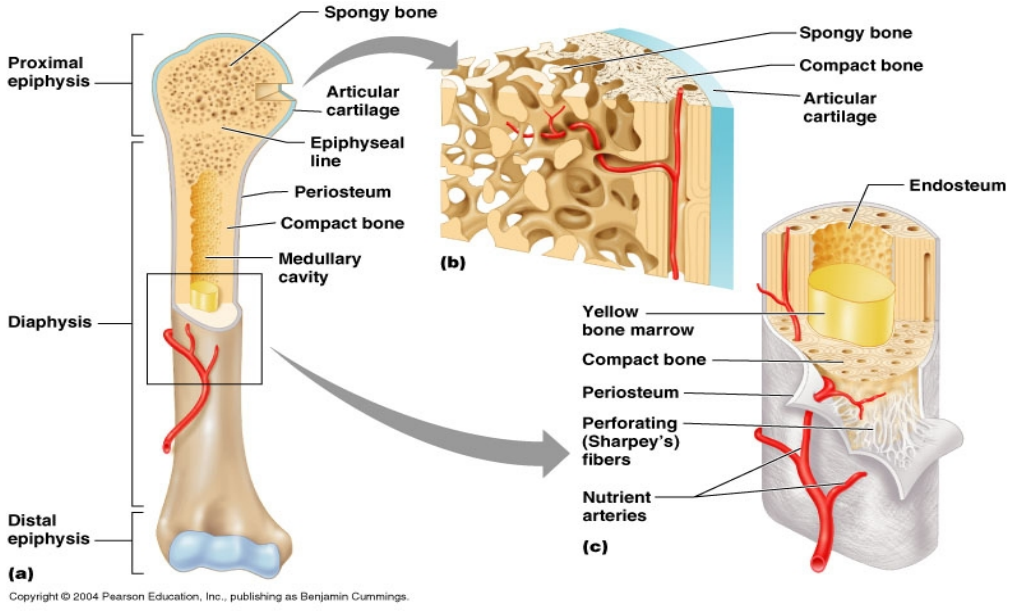
Kost je s unutarnje i vanjske strane obložena vezivom koje se dijeli na endost i periost. Mezenhimske stanice diferenciraju se u osteoblaste koji počinju stvarati nemineraliziranu međustaničnu tvar koštanog tkiva (osteoid). Osteoblasti se nalaze na površini kosti, za vrijeme sinteze matriksa poprimaju kubični oblik, a citoplazma im je bazofilna. U novostvoreni osteoid odlažu se kalcijeve soli uz kolagen tip 1, glikoproteine i proteoglikane koji posreduju u mineralizaciji matriksa (2).

Od osteoblasta nastaju osteociti, koji se nalaze u lakunama. Osteociti imaju svoje citoplazmatske izdanke kojima komuniciraju s drugim stanicama. Osteociti su oblika badema, a kromatin je zgusnut. Osteoklasti su velike stanice koje sudjeluju u razgradnji kosti. Nalaze se u Howshipovim lakunama unutar koštanog matriksa. Osteoklasti imaju razgranate izdanke koji tvore nabrani rub. Svijetla zona je naziv za citoplazmu koja okružuje nabrani rub. Nabrani rub i svijetla zona stvaraju dobar okoliš za razgradnju kosti. Osteoklasti razgrađuju kolagen pomoću enzima kolagenaze te djeluju na kalcijeve soli. Na djelovanje osteoklasta utječu brojni citokini kao i hormoni. Te koštane stanice sadrže receptore za neke hormone poput tiroksina i kalcitonina. Aktivnost osteoklasta se određuje histološki po razvijenosti nabranog ruba (3).

Kost je makroskopski izgrađena od dvije koštane tvari: *substantia compacta* i *substantia spongiosa*. *Substantia compacta* izgrađuje površni sloj kosti. To je koštana tvar homogenog izgleda. U dugim kostima *substantia compacta* je sastavni dio stijenke koštane šupljine,

cavum medullare. U sredini je deblja, prema krajevima dugih kostiju se stanjuje. *Substantia spongiosa* je koštana tvar spužvastog izgleda, sastavljena od koštanih gredica i spojenih šupljinica. Trajektoriji su grupe gredica raspoređene po određenim pravcima u odnosu na opterećenje kosti. *Substantia spongiosa* izgrađuje pločaste i kratke kosti (4).

Nakon završetka rasta kostiju, ključni proces koji se odvija u kostima je koštana pregradnja. U pregradnji aktivno sudjeluju osteoblasti i osteoklasti. Kost se razgrađuje i istovremeno se stvara nova kost. Pod utjecajem mehaničkog pritiska na kost dolazi do nastanka podražaja koji se prenosi do osteoblasta. Osteoblasti stvaraju osteoid u koji se kasnije ulaže kalcij. Ukoliko nema dovoljno kalcija u krvi neće biti adekvatne mineralizacije kosti i može doći do osteoporoze. Nedostatak fizičke aktivnosti ima loš utjecaj na kost jer nema kontrakcije mišića koji vrše pritisak na kost, odnosno nema podražaja za aktivnost osteoblasta. U osteoporozi kompakta i spongiosa postaju tanje, što je praćeno i manjkom minerala (4).



Slika 1. Građa kosti

4.Klasifikacija osteoporoze

Osteoporozu djelimo na lokaliziranu i generaliziranu. Lokalizirana osteoporoza se pojavljuje nakon prijeloma kostiju zbog dugotrajne imobilizacije, može se pojaviti u reumatoidnom artritisu i multiplom mijelomu (5). Studija provedena u Južnoj Koreji ukazala je dvostruko veću učestalost osteoporoze u bolesnika sa reumatoidnim artritisom u odnosu na zdravu populaciju. Jedan od čimbenika koji je utjecao na nastanak osteoporoze u navedenih ispitanika bilo je korištenje glukokortikoida tijekom liječenja (6).

Generalizirana osteoporoza se dijeli na primarnu i sekundarnu. Primarna osteoporoza je najčešći oblik bolesti; pojavljuje se u 2 oblika, tip 1 i tip 2. Tip 1 je postmenopauzalna osteoporoza, tip 2 je senilna osteoporoza. Tip 1 se javlja u velikoj većini u žena iznad 50 godina(6:1 u odnosu na muškarce) što implicira njegovu povezanost sa hormonskim statusom. U toj dobi se javlja nedostatak estrogena i androgena što rezultira povećanom koštanom resorpcijom, te gubitkom kosti i prijelomima. U ovom tipu dolazi dominantno do gubitka trabekularne kosti. Tip 2 je 2x češći u žena, povezan sa starošću. U ovom tipu bolesti dolazi do gubitka dominantno kortikalne kosti u odnosu na trabekularnu (5)

Sekundarna osteoporoza ima jasno određen uzrok, tj. poznata je etiologija bolesti, rjeđa je od primarne. Javlja se u 5% slučajeva. Na sekundarnu osteoporozu treba posumnjati kada nastanu prijelomi bez poznatih čimbenika rizika (5, 7). Sekundarna osteoporoza javlja se u sklopu endokrinopatija, hipogonadizma, raznih upalnih stanja, malapsorpcije, hematoloških bolesti, genskih bolesti, novotvorina, pri uporabi kortikosteroida, itd. (7).

5.Epidemiologija

Osteoporoza je najčešća metabolička bolest kostiju. To je bolest koja se učestalo javlja u starijoj populaciji u kojoj postoji visoka prevalencija koštanih prijeloma. Koštani prijelomi mogu uzrokovati invalidnosti i povećati troškove liječenja (8) .

Od osteoporoze boluje oko 200 milijuna ljudi u svijetu, a svake godine se dogodi oko 8,9 milijuna prijeloma (9). U prosjeku oko 40-50% žena i 25% muškaraca će doživjeti prijelom barem jednom u životu. Trećina žena u dobi između 60 i 70 godina ima osteoporozu, a taj omjer se penje i na 2/3 u žena starosne dobi iznad 80 godina. Četvrtina žena iznad 50. godine ima jedan ili više prijeloma kralježaka (10,11).

Najčešće se prijelomi događaju u lumbalnom dijelu kralježnice, distalnom djelu palčane kosti te zglobu kuka. Rizik od prijeloma je veći što je gustoća kostiju manja. Gustoća kostiju je povezana sa vršnom gustoćom kosti koja se postiže tijekom rasta i razvoja, te naknadnim gubitkom koštane mase. Poslije 50.godine u porastu je broj prijeloma palčane kosti, nakon 60. godine raste broj prijeloma u području kralježnice. Prijelomi zgloba kuka češće nastaju u osoba starijih od 70.godine života (16). Najveći broj osteoporotičnih prijeloma zabilježen je u Aziji, zapadnoj Europi i području Sjeverne Amerike. U Hrvatskoj je provedeno istraživanje na 425 ispitanika u dobi iznad 50 godina, 11.8 % ispitanika je imalo prijelom kralješka, najčešće u lumbalnom dijelu kralježnice. Rezultati ove studije ukazuju da je prevalencija prijeloma kralježaka u Hrvatskoj visoka (1,11).

6.Etiologija

Postoji velik broj čimbenika povezanih sa nastankom osteoporoze. Nedovoljan unos kalcija i vitamina D, nedovoljna tjelesna aktivnost, upotreba određenih lijekova, hormonski čimbenici, te pušenje cigareta. U nastavku će biti opisani učinci najvažnijih rizičnih čimbenika (12).

6.1.Prehrana kalcijem

Kalcij je važan mineral, najzastupljeniji u našem tijelu, više od 99% kalcija koncentrirano je u kostima i zubima. Ima bitnu ulogu u djelovanju enzima u procesu zgrušavanja krvi, regulaciji srčanih otkucaja, potom prijenosu impulsa, mišićnoj kontrakciji i mnogim drugim fiziološkim funkcijama. Na održavanje homeostaze kalcija utječu sljedeći hormoni: paratiroidni hormon PTH, kalcitonin i vitamin D. Zbog varijabilne prehrane i različitih potreba u različitim životnim dobima, kalcij se mora unijeti prehranom u odgovarajućim količinama. Dnevno bi trebalo unositi 1000-1200 mg kalcija. Namirnice bogate kalcijem su mlijeko, sir, riba, peršin, kelj, brokula, bademi, bijeli grah, sušene smokve. Velike količine kalcija npr. 3000 mg mogu biti razlogom stvaranja bubrežnih kamenaca. Kalcij ima snažnu ulogu u gustoći kostiju, a posljedično tome i samoj koštanoj masi. Pri njegovu nedostatku dolazi do povećane reapsorpcije iz kostiju što negativno utječe na koštanu masu i posljedično uvjetuje nastanak lomova i osteoporoze. Nedovoljan unos kalcija prehranom doprinosi razvoju sekundarnog hiperaparatireoidizma, u kojem se pojačano luči PTH. Stoga je kalcij nužno, kako za vrijeme rasta i razvoja tako i kasnije u životu zbog prevencije osteoporoze (13,14).

6.2.Vitamin D

Vitamin D je hormon neophodan našem organizmu. Nedostatak vitamina D predstavlja veći problem nego što se ranije mislilo, primjećeno je povećanje incidencije nedostatka D vitamina u općoj populaciji, posebno u skupini pretilih osoba. Stanovništvo koje živi u području sjeverne geografske širine, starije osobe, bolesnici s kroničnom bolesti bubrega te ljudi tamnije puti također imaju tendenciju manjka vitamina D. Brojne su polemike oko toga kolike trebaju biti vrijednosti vitamina D u serumu. Za zdravlje koštanog sustava referentna je vrijednost > 75 mmol/L. Da bi se to postiglo potreban je unos od 800-1000 jedinica na dan, u

osoba koje imaju povećan rizik obzirom na određene bolesti potrebne su višestruko veće doze (14,15).

Nedostatak vitamina D može uzrokovati razvoj sekundarnog hiperparatireoidizma. Uslijed nedostatka vitamina D dolazi do nedovoljne apsorpcije kalcija u tankom crijevu. Da bi se održala normalna koncentracija kalcija u krvi dolazi do pojačanog lučenja hormona PTH. PTH djeluje na osteoklaste i događa se ubrzana koštana resorpcija. Biokemijski nedostatak vitamina D očituje se niskim razinama ioniziranog kalcija, povišenim razinama PTH i alkalne fosfataze, te sniženim serumskim fosforom. PTH djeluje direktno na bubrege i uzrokuje povećano izlučivanje fosfata. U crijevima se istovremeno događa smanjena apsorpcija kalcija i fosfata. Prvo se javlja hipofosfatemija, a potom hipokalcijemija. PTH ne uzrokuje izlučivanje kalcija bubrezima. Ubrzana koštana pregradnja nastaje uslijed djelovanja PTH na osteoklaste. Minimalna potrebna koncentracija hormona D za normalno zdravlje kosti je 50 nmol/L(16).

Starenjem se količina prekursora vitamina D u koži smanjuje, slabija pokretljivost starijih osoba i njihova smanjena izloženost suncu doprinosi nedostatku vitamina D. U pretilih osoba vitamin D se pohranjuje u masnim tkivu i smanjena je njegova bioraspoloživost u koži. Pacijenti s kroničnim bubrežnim zatajenjem imaju smanjenju koncentraciju vitamina D zbog inhibicije druge hidroksilacije u bubrezima koja je neophodna za stvaranje vitamina D (18). Svim ovim osobama preporuka je mjerenje koncentracije vitamina D u krvi (17).

6.3.Estrogen

Estrogeni su ženski spolni hormoni potrebni za normalan rast i razvoj kostiju, i u starijoj životnoj dobi zbog regulacije koštane pregradnje. Estrogen tijekom rasta i razvoja sudjeluje u

zatvaranju epifiza kostiju. Ako nema dovoljno estrogena dolazi do povećanog stvaranja osteoklasta te posljedično i povećane resorpcije kosti. Količina hormona estrogena pada u menopauzi, što uvjetuje gubitak kortikalne i spužvaste kosti i narušava lokalnu arhitekturu kosti. Sve te promjene dovode do smanjenja koštane mase, smanjene čvrstoće te fraktura (14).

Na molekularnoj razini važna je uloga makrofaga kao i njihovih citokina u patogenezi osteoporoze. Estrogeni djeluju na sintezu određenih citokina u koštanom matriksu. Osteoblasti i osteoklasti sudjeluju u koštanoj pregradnji. Njihova aktivnost mora biti uravnotežena. Aktivirani monociti ili makrofagni prekursori koštane srži adheriraju na površinu kosti kako bi formirali multinuklearne osteoklaste. Naglasak je na multinuklearni jer se takvi osteoklasti razlikuju od mononuklearnih prekursora. RANKL(engl. *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) i GM-CSF (engl. *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) mogu stimulirati makrofage te imaju proresorptivni učinak. Citokini preko receptora RANK (engl. *Receptor activator of nuclear factor κ B*) potiču rast i sazrijevanje osteoklasta. Estrogen djeluje antiresorptivno, putem svojih receptora može spriječiti makrofagnu stimulaciju RANKL citokinima, a također i blokirati NF-KB p65(engl. N*uclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) nuklearnu translokaciju.

Manjak estrogena je povezan sa povećanjem drugih citokina kao što su IFN gama, IL-1, IL-6, TNF- alfa koji također djeluju proresorptivno. Postoji i druga skupina citokina koji djelujući na osteoblaste sudjeluju u koštanoj izgradnji, a to su inzulinu sličan faktor rasta IGF(engl. I*nsulin-like Growth factor*), TNF-beta te osteoprotegenin(19).

6.4.Utjecaj lijekova i drugih bolesti na osteoporozu

Brojni lijekovi utječu na koštani metabolizam, jedna od najčešće korištenih skupina takvih lijekova su glukokortikoidi. Unatoč tome korištenjem glukokortikoida javlja se manji broj prijeloma u odnosu na broj prijeloma koje se mogu javiti u oboljelih od Cushingove bolesti.

Djelovanje glukokortikoida temelji se na inhibiciji reapsorpcije kalcija kroz crijevnu stijenku i na inhibiciju tubularne reapsorpcije kalcija u bubrezima, najsnažnije djeluju na mehanizam koštane pregradnje.

Postoje mehanizmi kojima glukokortikoidi djeluju na koštanu izgradnju kao i na resorpciju. U izgradnji kostiju sudjeluju koštane stanice osteoblasti, a glukokortikoidi utječu na njihovu bržu apoptozu. Također inhibira se sinteza osteokalcina, mukopolisaharida i kolagena tipa 1.

IGF-1 je hormon vrlo sličan inzulinu, a drugi naziv je somatomedin C. Taj hormon ima jako djelovanje na rast kostiju potičući mitozu koštanih stanica. Vrlo važan je i protein koji veže IGF. To je IGFBP 3-5 (Insulin-like growth factor-binding protein 3) koji također potiče rast koštanih stanica. Glukokortikoidi inhibiraju djelovanje IGF-1 i IGFBP 3-5 i negativno utječu na koštanu izgradnju. Postoje još i drugi mehanizmi kojima ovi lijekovi negativno doprinose koštanoj izgradnji, a to su inhibicija stvaranja prostaglandina PGE2, FGF2 te PGDF.
FGF2 (Fibroblastni čimbenik rasta) i PGDF(trombocitni faktor rasta) sudjeluju u zarastanju koštanog prijeloma. Utjecaj na resorpciju kosti ovi lijekovi ostvaruju poticanjem proresorptivnih citokina poput RANKL, GM-CSF, a inhibiranjem osteoprotegerina(8).

Dugotrajno nadomjesno hormonsko liječenje kod hipotireoze može imati negativno djelovanje na metabolizam kosti (14).

Uporaba brojnih drugih lijekova se povezuje sa mogučnošću nastanka osteoporoze kao npr.: antikonvulzivi, imunosupresivi, citotoksični lijekovi(kemoterapija), heparin, dugotrajna primjena antikoagulansa, tamoksifen, litij, preparati aluminija, te lijekovi koji dugotrajno djeluju na supresiju funkcije gonada (20).

Osteoporoza može nastati u bolesnika sa Cushingovom sindromom, prekomjerno lučenje kortizola uvjetuje gubitak spužvaste kosti. Prijelome doživi gotovo polovica pacijenata, a najčešći su prijelomi kralježnice i rebara (8). U reumatoidnom artritisu se često javlja osteoporoza zbog smanjenja koštane gustoće koja nastaje kao posljedica same bolesti.

Dodatno korištenje glukokortikoida u liječenju reumatoidnog artritisa doprinosi pogoršanju postojeće osteoporoze.

Postoje i druge bolesti uz koje se javlja osteoporoza, to su: šećerna bolest ovisna o inzulinu, perniciozna anemija, tireotoksikoza, osteogenesis imperfecta, kronična opstruktivna plućna bolest, endometrioza, limfomi, leukemije, multipla skleroza, hipogonadizam, amenoreja, Adissonova bolest, hiperprolaktinemija, amiloidoza, itd. (20).

6.5.Fizička aktivnost

Fizička aktivnost značajno utječe na koštanu masu. Profesionalni sportaši i rekreativci imaju značajno veću koštanu masu u odnosu na ljude koji žive sjedilačkim načinom života. Osim sjedilačkog načina života koji je promjenjiv faktor, negativan utjecaj na kost imaju i stanja poput paralize. Paraliza mišića dovodi do progresivnog slabljenja mišića, osobe se ne mogu kretati, a koštana masa opada.

Fizička aktivnost je izrazito važna u vrijeme razvoja kosti do 30. godine života. Pojačani rad mišića prenosi podražaje na kost i aktiviraju se osteoblasti. Osteoblasti stvaraju osteoid koji mineralizira. Druga značajna karakteristika pojačanog napora je prokrvljenost tkiva. Vogt i suradnici su uočili da osobe sa osteoporozom imaju manji dotok krvi u kost odnosu na ljude normalne koštane mase (21, 22).

Kost se formira intramembranskom osifikacijom i enhondralnom osifikacijom. Enhondralna osifikacija je praćena aktivnošću osteoblasta i progresivnom vaskularizacijom (22). Krvnim žilama se prenose hematopoetski prekursori osteoklasta na mjesta resorpcije kako bi se eliminirali krajnji produkti razgrađenog izvanstaničnog matriksa (23).

7.Klinička slika

Osteoporoza je asimptomatska bolest i nema kliničkih manifestacija sve dok se ne pojave prijelomi. Čak i prijelomi u području kralježnice mogu biti asimptomatski. Često se osteoporoza slučajno dijagnosticira na radiografskim nalazima. Kliničke manifestacije kod simptomatskih fraktura uključuju bol te gubitak tjelesne visine zbog nastanka torakalne kifoze i gubitka lumbalne lordoze (24, 25).

Osteoporotske frakture mogu nastati nakon pada sa manjih visina. Najčešći tip osteoporotskog prijeloma su kompresijski prijelomi kralježnice, koji se uglavnom javljaju u torakalnom i torakolumbalnom djelu kralježnice. Osim kralježnice česti su prijelomi vrata bedrene kosti i distalnog dijela podlaktice. Frakture mogu uzrokovati jake bolove u leđima, ograničenje fizičke aktivnosti te mogu dovesti do razvoja depresije i kronične boli. Svaki osteoporotski prijelom je značajan čimbenik rizika za daljnje prijelome. Bol u leđima se u nekih bolesnika smanjuje u ležećem položaju,pojačava se kihanjem, kašljanjem ili sjedenjem. Inspekcijom se mogu uočiti grčevi paravertebralne muskulature, a perkusijom i palpacijom bol u razini frakture kralješka. U bolesnika sa osteoporozom mogu se dogoditi prijelomi nakon nastanka ileusa ili distenzije crijeva, ili nakon jakog kašlja (25).

Prijelom kuka je ozbiljna manifestacija osteoporoze, pogotovo u starijoj populaciji. Iako prijelomi kuka čine 14% osteoporotskih fraktura, iziskuju velike financijske troškove u zdravstvu. U SAD-u 72% troškova u liječenju osteoporoze otpada na prijelome kuka, a procjenjuje se da će do 2025. godine potrošnja narasti iznad 18 milijuna dolara. Moguće komplikacije nakon prijeloma kuka su duboka venska tromboza, dehiscencije rana, neuspješni zahvati fiksacije. Takvi pacijenti su ovisni o tuđoj pomoći, rizik od smrtnosti je povećan, osobito u muškaraca (24, 25,26).

8.Dijagnostičke metode

Razlikujemo tri neinvazivne dijagnostičke metode kojima možemo procijeniti i izmjeriti koštanu masu: DXA (dvoenergetska apsorpciometrija rendgenskih zraka), kvantitativni CT i ultrazvuk.

8.1.Denzitometrija

DXA je zlatni standard za dijagnostiku osteoporoze, najučinkovitija je metoda, predstavlja apsorpciometriju pomoću x-zraka dviju različitih energija. Ova metoda je pogodna za procjenu mineralne gustoće kostiju BMD. DXA mjeri gustoću kosti na lumbalnom djelu kralježnice, vratu bedrene kosti te donjoj trećini palčane kosti (27). Nedostatak ove dvodimenzionalne tehnike je da u nižih, mršavih osoba ne može procjeniti posteroanteriornu duljinu kosti. Nalaz BMD može biti lažno povećan u osteoartritisu. Prednosti ove tehnike su mala doza zračenja, niska cijena i veća preciznost u odnosu na druge tehnike (14).

U usporedbi s drugim alternativnim tehnikama koštane denzitometrije, DXA mjerenja na kuku i kralježnici imaju brojne prednosti koje uključuju analizu rezultati BMD-a pomoću T-rezultat (engl.*T score*). Pomoću T-rezultata predviđa se rizik od mogućeg prijeloma, vrši se odabir adekvatne ciljane terapije, te se prati odgovor na liječenje. T vrijednost procjenjuje BMD pojedinca i uspoređuje ga sa srednjom vrijednosti u mlade zdrave populacije, razlika se izražava kao standardna devijacija -SD. Osim T-rezultata definiran je i Z-rezultat (engl. *Z score*) koji prikazuje BMD pojedinca u odnosu na očekivanu srednju vrijednost za dob i spol (27).

FRAX (eng. *Fracture Risk Assessment tool*) je računalni algoritam koji se koristi za računanje rizika od prijeloma. Ovaj algoritam integrira kliničke čimbenike rizika za pacijente i mineralnu gustoću kostiju. Pomoću FRAXA se može izračunati desetogodišnji rizik za

prijelom kuka, kralježnice i podlaktice. U algoritam su uključene osobe u dobi između 40 i 90 godina (28).

Kost se sastoji od kortikalne i trabekularne kosti. Epifiza velikih zglobova i kralješci su izgrađeni većinom od trabekularne kosti, dok je kortikalna kost uglavnom u dugim kostima. Promjene u BMD-u su većinom izražene u trabekularnoj kosti jer se u njoj odvija najveći metabolizam. U ovisnosti o raznim endokrinološkim bolestima poput hiperparatireoidizma, Cushingove bolesti, hipogonadizma demineralizacija može zahvatiti ili kortikalnu ili trabekularnu kost. Vrat bedrene kosti, lumbalni dio kralježnice (L1-L4) i distalna trećina podlaktice su standardne regije mjerenja BMD-a denzitometrijom (29).

Snimanje kralježnice se vrši u PA projekciji. Analiziraju se kralješci od L1 do L4. Važno je odrediti BMD točno određenog kralješka jer postoje referentne vrijednosti za svaki lumbalni kralježak. U orijentaciji pomaže donji par rebara koji se nalazi u visini 12. torakalnog kralješka. Kod malog postotka žena donji par rebara se nalazi u visini 11. torakalnog kralješka pa treba pripaziti na moguće lažne vrijednosti. Moguća je snimka kralježnice i u lateralnom položaju koja pokazuje djelom trabekularna kost, no lumbalni kralješci mogu biti teže vidljivi zbog anatomskih odnosa (29).

Trabecular Bone Score (TBS) je novost u dijagnostici i pomoć pri interpretaciji nalaza denzitometrije. Omogućuje detaljan prikaz mikroarhikteture kosti i procjenjuje rizika prijeloma.

T-rezultat mjerenjem BMD-a u području kuka dobro predviđa rizik za prijelom bedrene kosti, čak i više nego BMD koji je dobiven u drugim djelovima skeleta. U području vrata bedrene kosti nema osteofita koji bi mogli utjecati na T-rezultat (29).

Postoje jasne indikacije za primjenu denzitometrije:

1. Žene starije od 65 godina i muškarci stariji od 70 godina

2. Žene i muškarci stariji od 50 godina koji su na dugotrajnom liječenju glukokortikoidima
3. Žene i muškarci iznad 50 godina koji su izgubili 4 cm visine.
4. Žene u postmenopauzi s prijelomima u svrhu potvrde i procjene težine bolesti, te kao početno mjerenje radi praćenja učinka liječenja
5. Muškarci sa prijelomima koji se dogode nakon minimalne traume
6. Žene s dugotrajnom amenorejom
7. Odrasle osobe sa osteoporotičnim frakturama
8. Odrasli koji imaju bolesti i stanja koja dovode o gubitka kosti.
9. Osobe u kojih su prisutni čimbenici rizika, a koje razmatraju mogućnosti liječenja osteoporoze
10. Kontrola učinka liječenja (1-2 godine), a u slučaju sek. osteoporoze i češće

11. Sve žene starije od 70 godina i svi muškarci stariji od 80 godina i ako je T-rezultat na kralježnici i vratu bedrene kosti < -1.0. (20,30).

Tablica 1. Pokazuje T-vrijednosti koje su rezultat mjerenja BMD-a pomoću DXA. Osteoporoza je definirana T-rezultatom jednakim ili manjim od -2.5. Teška osteoporoza je kod osoba koje imaju T-vrijednost -2.5 ili nižu te su doživjele prethodne prijelome. (sa Medical Academic)

Tablica 1. Vrijednosti T-scora za interpretaciju nalaza denzitometrije

Classification	T-score
Normal	-1.0 or greater
Low bone mass (osteopenia)	Between 1-.0 and .2.5
Osteoporosis	-2.5 and below
Severe osteoporosis	-2.5 and below + fragility fracture

8.2.Kvantitativna kompjuterizirana tomografija

Kvantitativna kompjuterizirana tomografija (QCT) omogućava trodimenzionalno mjerenje koštane gustoće i pokazuje kortikalnu i trabekularnu kost. QCT se najčešće koristi za prikaz lumbalnog djela kralježnice i zgloba kuka. Kvantitativna tomografija visoke rezolucije (HR-pQCT) je varijanta QCT-a, daje nam detljan uvid u trabekulu kosti. Ova vrsta dijagnostike se uglavnom koristi za procjenu arhitekture i gustoće kostiju tibije i radijusa. Prednost QCT-a u odnosu na denzitometriju je što na rezultate ne utječu degenerativne promjene kralježnice. Mana je visoka cijena i puno veća doza zračenja, stoga se trebaju pratiti protokoli da bi se dobio željeni dijagnostički rezultat sa što manjom dozom štetnog zračenja. QCT je dijagnostička metoda u kojoj se događaju pogreške sa ponovljenim mjerenjima te predstavlja veliki izazov za širu kliničku primjenu u budućnosti (31).

8.3.Kvantitativna ultrazvučna denzitometrija

Kvantitativna ultrazvučna denzitometrija kosti (QUS) se koristi u području palčane kosti, prsta, tibije i petne kosti. Zasniva se na ultrazvučnim valovima frekvencije od 200 do 1000 kHz koji prolaze kroz kost. Ova metoda je primjenjiva za probir rizične populacije ili za epidemiološka istraživanja, manje se koristi za postavljanje dijagnoze osteoporoze (29).

8.4.Rendgenogram

Rendgenogram torako-lumbalne kralježnice prema hrvatskim smjernicama za dijagnostiku, prevenciju i liječenje osteoporoze je indiciran kod akutne boli, smanjenja tjelesne visine, sumnje na osteoporotički prijelom, te kliničke sumnje na osteoporozu uz uredan DXA nalaz. Rendgenogram ne daje dobar uvid u stanje skeleta jer se osteoporoza uočava tek kod većeg gubitka koštane mase (20).

Osnovne pretrage obuhvaćaju krvnu sliku, Ca u serumu i urinu, fosfor, lakalnu fosfatazu, itd. (20).

9.Liječenje

Indikacije za prevenciju i liječenje prema denzitometrijskom nalazu:

- T-rezultat na kuku manji od -2 bez rizičnih faktora
- T-rezultat na kuku manji od -1,5 kod bolesnika s jednim ili više rizičnih faktora
- osobe s prethodnim prijelomom kralješka ili kuka
- T-rezultat između -1 i -2.5 , a rizik za prijelom po FRAX-u 3% za prijelom kuka, a 20% za druge prijelome.
- T-rezultat kuka ili kralježnice manji od -2.5 uz isključenje sekundarnih uzroka osteoporoze (17,20).

Cilj liječenja je prevencija prijeloma, povećanje gustoće koštane mase, uklanjanje simptoma prijeloma i deformiteta kosti te unapređenje i očuvanje funkcionalne sposobnosti (20).

9.1.Prevencija

Prevencija je jedan od temelja liječenja osteoporoze. Cilj je djelovati na rizične čimbenike i pravovremeno reducirati mogućnost nastanka prijeloma.

Rast i razvoj kostiju se odvija u djetinjstvu i adolescenciji. Vršna koštana masa koja se postigne u mladosti važna je za kosti u starijoj životnoj dobi. Povećanje vršne koštane mase tijekom mladosti je jedan od najdjelotvornijih načina prevencije osteoporoze. Unos nutrijenata, mehanički podražaji, hormoni, izloženost suncu i redovita fizička aktivnost djeluju povoljno na rast i mineralizaciju kosti (21).

Djeca koja treniraju sportove poput atletike, gimnastike, dizanja utega imaju veću koštanu masu u usporedbi sa vršnjacima koji se ne bave fizičkom aktivnosti (21). Određene studije su pokazale da fzička aktivnost najveći utjecaj na koštanu masu ima u razdoblju puberteta. U periodu razvoja spolnih osobina od 2. do 4. stupnja po Tanneru najintenzivniji je rast koštane mase. Unos kalorija i minerala je uz fizičku aktivnost jednako važan za postizanje vršne koštane mase. Smanjen unos nutrijenata, unatoč fizičkoj aktivnosti negativno utječe na kost. Pojavljuje se rezistencija na hormon rasta što negativno utječe na rast kostiju. Normalan kalorijski unos i intezivna fizička aktivnost doprinose adekvatnom djelovanju hormona (21,32.)

Prikladan unos kalcija osigurava rast koštane gustoće u mladosti, a usporava gubitak gustoće u postmenopauzi. Glavni izvor kalcija su mlijeko i mliječni proizvodi, mahunarke, orašasti plodovi, kupus i špinat. Dokazano je da kalcij ima najjaču djelotvornost kada se primjenjuje u kombinaciji s vitaminom D. Kalcijevi dodatci(suplementi) su indicirani u trudnoći i dojenju.

Riba, mlijeko i mliječni proizvodi su izvor vitamina D u prehrani. Sinteza vitamina D u koži pod utjecajem UV-zraka je puno važnija, međutim to je proces koji starenjem postaje manje učinkovit. Prema tome, u starijoj dobi je česta potreba za dodatcima vitamina D (kolekalciferol ili ergokalciferol), koji se se uz odgovarajući unos kalcija pokazali vrlo korisnima u primarnoj prevenciji prijeloma u starijih osoba.

Adekvatan unos kalcija i vitamina D je preduvjet za kvalitetno liječenje osteoporoze. Njihov nedostatak je jedan od najčešćih uzroka smanjenog odgovora na terapiju lijekovima.

Pušenje i alkohol ubrzavaju koštanu resorpciju stoga treba izbjegavati ta dva rizična faktora (33).

9.2.Ciljano liječenje osteoporoze-lijekovi

Lijekovi za osteoporozu se dijele u dvije skupine. U prvu skupinu ubrajamo SERM(selektivne modulatore estrogenskih receptora) bisfosfonati, HNL(hormonsko nadomjesno liječenje) i kalcitonin. Drugu skupinu čine osteoanabolički lijekovi: intaktni parathormon, teriparatid. Stroncijev ranelat ima obilježja obje skupine, djeluje antiresorptivno i osteonabolički na kost (8).

9.2.1.Antiresorptivni lijekovi

9.2.1.1.Estrogen i selektivni modulator estrogenskih receptora

U koštanom sustavu nalaze se estrogenski receptori, stoga estrogen ima direktno djelovanje na koštano remodeliranje (34). Liječenje estrogenom jedan je od izbora u prevenciji osteoporoze kod žena. U primjeni su prirodni estrogen i sintetički hormon estradiol. Primjena estrogena uvijek ide uz progestine kako bi se prevenirao karcinom maternice. Estrogen utječe na povećanje BMD-a, a smanjuje se koštana pregradnja (35). Pri liječenju estrogenima potrebne su godišnje kontrole zbog štetnih učinaka na kardiovaskularni sustav, dojku i uterus. Upravo zbog rizika od neželjenih kardiovaskularnih događaja ili karcinoma dojke došlo je otkrića antiestrogena (35).

Selektivni modulatori estrogenskih receptora su lijekovi različite kemijske strukture koji nemaju steroidnu estrogensku građu i nisu hormoni (8). Oni djeluju kao agonisti ili antagonisti na estrogenske receptore različitih tkiva. Prvi otkriveni SERM je tamoksifen. Tamoksifen nema antagonistički učinak na maternicu i njegova upotreba može dovesti do nastanka raka vrata maternice (35).

Noviji SERM je raloksifen. Raloksifen se najčešće koristi u dozi od 60 mg na dan. Djeluje kao agonist estrogenskih receptora u kostima, te kao antagonist u drugim tkivima, prvenstveno dojci i maternici (35).

Raloksifen djeluje smanjujući koštanu pregradnju, a također dolazi do povećanja koštane gustoće za 2-3% kroz period trogodišnjeg liječenja (8). Upotrebom raloksifena smanjena je incidencija prijeloma kralježaka, a manji je utjecaj na nevertebralne prijelome. Procjenjuje se da u žena bez prethodnog prijeloma smanjuje učestalost prijeloma kralježaka za 50% i za čak 34% u žena sa prethodnim prijelomom. Njegovo blago antiresorptivno djelovanje je odlično za kralješke djelujući dominatno na normalizaciju pregradnje spužvaste kosti. Međutim potrebno je jače antiresorptivno djelovanje za ojačanje strukture kortikalne kosti, stoga raloksifen ima manje djelovanje na prijelome koji nisu vezani uz kralježnicu, npr. prijelomi bedrene kosti (8). Raloksifen se stoga preporučuje ženama sa osteoporozom koja zahvaća kralježnicu te ženama u postmenopauzi sa blagim oblicima osteoporoze.

Djeluje na receptore u dojci te smanjuje rizik nastanka karcinoma dojke. Međutim korištenje raloksifena ima za nuspojavu rizik od nastanka venske tromboze kao i koronarne bolesti i cerebrovaskulanog inzulta. Još neke od mogućih nuspojava su grčevi u nogama i pogoršanje postmenopauzalnih valova vrućine (8,35). Stoga nije preporučljivo dati raloksifen ženama starijim od 70 godina (35).

Bazedoksifen je još jedan lijek koji se koristi za prevenciju i liječenje postmenopauzalne osteoporoze. Povećava koštanu gustoću, a kod žena koje su imale prethodne prijelome kralježaka smanjuje rizik frakture za čak 45%. Prednost je što nema puno nuspojava te pozitivno djeluje na invazivne karcinome dojke. Njegovom primjenom nema povećanja učestalosti karcinoma dojke (36). Negativan efekt je rizik od vaskularnih incidenata (35).

Bazedoksifen se primjenjuje u dozi od 20 mg na dan. U odnosu na raloksifen, bazedoksifen ostvaruje veći antiestrogenski učinak na maternicu (37).

Lasofoksifen je noviji lijek u liječenju postmenopauzalne osteoporoze. Ovaj lijek djeluje na smanjenje prijeloma kralježaka kao i na nevertebralne prijelome. To je lijek koji smanjuje rizik nastanka cerebrovaskularnih incidenata i karcinoma dojke (35).

9.2.1.2.Bisfosfonati

Bisfosfonati su antiresorptivni lijekovi i analozi pirofosfata u kojima je atom kisika zamjenjen atomom ugljika uz različite postranične lance. Ovi lijekovi blokiraju djelovanje osteoklasta, povećavaju gustoću kosti, te smanjuju koštani promet (37).

Bisfosfonati su lijekovi izbora u prevenciji i liječenju postmenopauzalne osteoporoze kao i osteoporoze uzrokovane gukokortikoidima. Nakupljanje u kostima ovim lijekovima omogućava djelovanje na inaktivaciju osteoklasta i apoptozu. Do inaktivacije osteoklasta dolazi brojnim biokemijskim procesima u kojem sudjeluju brojni enzimi (35). Kontraindikacije za primjenu bisfosfonata su: gastrointestinalne bolesti, hipokalcijemija, bubrežno zatajenje, trudnoća, dojenje, maligne bolesti, lokalni faktori u području usne šupljine (33,35). U skupinu bisfosfonata ubrajamo etidronat, pamidronat, alendronat, risedronat, tiludronat, ibandronat i zoledronat. Etidronat se danas rjeđe koristi jer su se razvili djelotvorniji lijekovi (8,34).

Indikacije za primjenu alendronata su liječenje osteoporoze izazvane glukokortikoidima, Pagetova bolest, osteogenesis imperfecta dječje dobi, prevencija prijeloma i liječenje osteoporoze u muškaraca, prevencija prijeloma i liječenje postmenopauzalne osteoporoze. Smanjuje rizik prijeloma kralješka za 50% (35).

Indikacije za primjenu ibandronata su prevencija prijeloma i liječenje postmenopauzalne osteoporoze u žena.

Indikacije za primjenu zolendronata su postmenopauzalna osteoporoza, osteoporoza muškaraca, osteoporoza uzrokovan glukokortikoidima koji se primjenjuju 12 mjeseci.

Smanjuje rizik prijeloma kuka za 41%, rizik prijeloma kralježnice za 70%, nevertebralne prijelome za 25% tijekom 3 godine (40).

Intravenski se bisfosfonati mogu primjeniti u liječenju hiperkalcijemije maligne etiologije te Pagetove bolesti. Bisfosfonati inhibiraju proizvodnju vit D i apsorpciju kalcijevih iona u crijevima. Pojačavaju mineralnu gustoću kostiju, a smanjuju resorpciju. Alendronat i risedronat inhibiraju ključan enzim za preživaljavanje osteoklasta. Alendronat, risedronat i zoledronat također su registrirani za liječenje osteoporoze muškaraca i osteoporoze uzrokovane kortikosteroidima (37).

Često se djelovanje ovih lijekova na koštanu pregradnju i koštanu masu uspoređuje, međutim nije moguće definirati koji je lijek djelotvorniji. Razlog tome je da su potrebna usporedna istraživanja koja bi uključivala veliki broj pacijenata, što to nije lako provesti (8).

Prema rezultatima iz nekih studija pokazalo se da se samo 10% doze bisfosfonata primjenjene oralno apsorbira. Stoga je nužno ove lijekove uzimati na prazan želudac jer hrana smanjuje njihovu apsorpciju, a samim time i djelovanje (34). Bisfosfonati mogu uzrokovati nadražaj sluznice gornjeg gastrointestinalnog trakta, prije svega jednjaka i želuca. To bi na prvi pogled moglo ograničiti njihovu primjenu, no potrebno je i prilagoditi primjenu samog lijeka. Lijek treba uzeti uz dovoljnu količinu vode i ne bi trebalo zauzeti ležeći položaj do 30 minuta nakon primjene zbog refluksa želučanog sadržaja u jednjak. Zbog tih nuspojava koje ograničavaju primjenu bisfosfonata napravljeni su pripravci koji se mogu uzimati tjedno ili mjesečno. Ne zna se da li pripravci uzeti jednom tjedno ili jednom mjesečno utječu na sprečavanje prijeloma, međutim djelovanje na biljege koštane pregradnje i koštanu masu se ne razlikuje u odnosu na lijekove koji se primjenjuju svakodnevno (8).

Osim primjene pripravaka jednom tjedno ili jednom mjesečno nuspojave vezane uz gornji gastrointestinalni trakt se mogu izbjeći dajući infuzije pamidronata, ibandronata i zoledronata. Intravenski unešena količina lijeka može biti velika pa se zoledronat može infuzijom dati jednom godišnje (34). Početna infuzija zoledronata može dovesti do simptoma sličnih gripi, kasnijim infuzijama simptomi se više ne pojavljuju. Polovica lijeka se nakuplja u kostima, preostali dio se izlučuje putem bubrega. Bifosfonati mogu ostati u kostima mjesecima pa čak i

desetak godina i dulje. Djeluju na supresiju koštane pregradnje još dugi niz godina nakon prestanka uzimanja lijeka pa to može negativno djelovati na skelet. Sporija koštana pregradnja dovodi do mikrooštećenja te to može nepovoljno djelovati na kosti. Jako je bitno odrediti vremenski period liječenja bisfosfonatima. Procjenu rizika je potrebno izvršiti nakon 5 godina liječenja risedronatom, ibandronatom i alendronatom, te nakon 3 godine liječenja zoledronatom. Pacijentima koji su primali bisfosfonate 5 godina, a imaju niski rizik od prijeloma ukida se terapija u trajanju od 1 do 2 godine. Liječenje se nastavlja kod pacijenata koji imaju visoki rizik od prijeloma. To su pacijenti koji su imali prijelom kralješka, a T-rezulat na vratu bedrene kosti je ispod -2, te pacijenti sa T-rezultatom manjim od -2.5. Maksimalno liječenje je do 10 godina. Kod visoko rizičnih pacijenata liječenih zoledronatom indiciran je nastavak liječenja zoledronatom u sljedeće 3 godine (37). Ovi lijekovi su se pokazali iznimno dobri sa malo štetnih učinaka ukoliko se koriste u dozama koje se preporučuju za liječenje osteoporoze. Visoke doze bisfosfonata se povezuju sa osteonekrozom donje čeljusti (8,34).

9.2.1.3.Kalcitonin

Kalcitonin je sintetski polipeptidni hormon koji ima svoje receptore na osteoklastima i osteoblastima. Provedena su istraživanja na 1,255 žena u postmenopauzi koje imaju osteoporozu i pokazalo se da 200 IU(*international unit*) kalcitonina dnevno reducira rizik nastanka vertebralnih fraktura za 33% (38). Humani kalcitonin nastaje u štitnjači, žlijezdi sa unutrašnjim izlučivanjem, a manja količina u drugim tkivima. Djeluje suprotno od PTH-a tako što smanjuje aktivnost osteoklasta u kostima, inhibira apsorpciju Ca iona u probavnom suatavu, itd.. Humani monomer kalcitonina ima poluživot oko 10 minuta, dok lososov kalcitonin ima duži poluživot od 40 do 50 minuta, što ga čini mnogo boljim terapijskim sredstvom. Kalcitonin se koristi u obliku nazalnog spreja ili injekcije (34).

Iako kalcitonin blokira resorpciju kosti i smanjuje kalcij u serumu što povoljno utječe na kost, uglavnom se koristi za smanjenje boli u pacijenata sa prijelomima kralješka. Nedostatci su da može uzrokovati alergijsku reakciju i iritaciju nosne sluznice (35).

9.2.2.Osteoanabolički lijekovi

Osteoporotični pacijenti imaju smanjenu funkciju osteoblasta. Ubrzana je koštana pregradnja i osteoblasti ne mogu nadomjestiti defekte nastale osteoklastičnom razgradnjom. Osteoanabolički lijekovi potiču osteoblaste na stvaranje kosti (39).

Endogeni PTH povećano se izlučuje u primarnom i sekundarnom hiperparatireoidizmu. U tim stanjima dolazi do ubrzane koštane pregradnje i gubitka koštane mase. Intermitentna primjena PTH djeluje na osteoblaste i koštanu izgradnju (39).

Teriparatid je aktivni fragment (rekombinantni humani PTH 1-34) paratiroidnog hormona. Teriparatid značajno stimulira formiranje kostiju tijekom prvih 12 mjeseci, a to razdoblje se naziva anabolički prozor. Primjenjuje se u dozi od 20 μg dnevno tijekom 2 godine. Lijek se primjenjuje supkutano injekcijom. U usporedbi s bisfosfonatima teriparatid ima još jači učinak na BMD trabekularne kosti. Moguće je povećanje BMD-a kralježnice za oko 10% tijekom 18 mjeseci terapije. Osim toga, teriparatid inducira i rast kortikalne kosti. Preporučen je i u liječenju osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima. Trajanje liječenja je ograničeno na 2 godine (41,42).

Kontraindikacije za primjenu teriparatida su : hiperparatireoidizam, hiperkalcijemija, maligne bolesti i prethodno zračenje kosti te bubrežno oštećenje. Mučnina, glavobolja, vrtoglavica i posturalna hipotenzija su najčešće nuspojave vezane uz primjenu teriparatida. Prethodna terapija bisfosfonatima može smanjiti učinak teriparatida. Nakon jednogodišnje primjene aledronata terapijski razultati primjene teriparatida očituju se nakon 6 mjeseci (43). Žene koje

su prethodno bile na terapiji alendronatom dulje od 12 mjeseci imaju očekivano normalno povećanje BMD-a nakon terapije teriparatidom (44). Ove činjenice se moraju uzeti u obzir prilikom uvođenja terapatida pacijentima. Teriparatid je jako dobar u liječenju uznapredovale osteoporoze i pacijente koji su imali 2 frakture, no nedostatak je njegova visoka cijena (45).

9.2.3.Stroncijev ranelat

Stroncijev ranelat je novi lijek koji ima dvostruko djelovanje. Istovremeno djeluje na stvaranje kosti, odnosno osteoanabolički te ima i antiresorptivno djelovanje . Povećava markere stvaranja kosti za 15%, a smanjuje resorpciju za 10%. Provedena su dva klinička ispitivanja na 7000 žena u trajanju od 5 godina. Glavna analiza koja je provedena nakon 3 godine je pokazala da je stroncijev ranelat smanjuje rizik od prijeloma kralješka za 41%, a perifernih nevertebralnih prijeloma za 16 %. Također smanjuje rizik od prijeloma kuka za 36%. Rezultati dobiveni nakon 3 godine potvrđeni su i nakon 5 godina primjene ovoga lijeka. (42,46,47).

Stroncijev ranelat se dobro podnosi i nema nuspojava vezanih uz gastrointestinalni sustav. Međutim povećan je rizik od venske tromboze, stoga je lijek kontraindiciran u imobiliziranih pacijenata te onih koji su već imali raniji tromboembolijski incident. Iznimno rijetko su opisane i kožne alergijske reakcije, u najtežim slučajevima nekroliza. U takvim slučajevima lijek se odmah ukida (42).

Uporaba stroncijevog ranelata je zbog svega navedenog ograničena. Kontraindiciran je u pacijenata sa ishemijskom bolesti srca, cerebrovaskularnim bolestima, bolestima periferne cirkulacije i onih sa visokim stupnjem arterijske hipertenzije. Stoga se ovaj lijek koristi u liječenju teške osteoporoze ukoliko ne postoji mogućnost liječenja drugim lijekovima (42).

9.2.4.Denosumab

Denosumab je humanizirano monoklonsko antitijelo koji poništava djelovanje RANKL-a. RANKL je citokin proizveden u osteoblastima i ostalim stanicama poput limfocita T. RANKL se veže na RANK receptore koji se nalaze na zrelim osteoklastima kao i membrani prekursora osteoklasta. Na taj način RANKL stimulira osteoklastogenezu i ubrzanu koštanu resorpciju. Denosumab je lijek koji sprječava stvaranje i aktivnost osteoklasta. Takvo djelovanje denosumaba ima praktički jednaku učinkovitost u inhibiciji koštane resorpcije kao i primjena ranije spomenutih jakih bisfosfonata. Lijek se primjenjuje supkutano svakih 6 mjeseci u dozi od 60 mg. Osim u liječenju osteoporoze koristi se i u liječenju raka dojke i prostate. Cilj je spriječiti razvoj koštanih metastaza i gubitak koštane mase zbog uporabe lijekova koji inhibiraju funkciju gonada (42).

Kontraindiciran je u trudnica i djece mlađe od 18 godina. Postoje 3 nedostatka ovog lijeka: postoji povećan rizik od infekcije, potencijalni rizik od osteoporoze čeljusti zbog jake inhibicije koštane pregradnje, može nastati hipokalcijemija koja se pogoršava ukoliko je još prisutno bubrežno oštećenje ili nedostatak vitamina D (42).

Denosumab, za razliku od bisfosfonata, može se davati bolesnicima sa bubrežnom bolesti jer se ne eliminira putem bubrega i mokraćnog sustava. Prednost u odnosu na bisfosfonate je njegova reverzibilnost i nema taloženja u kostima. Nakon što se lijek eliminira iz cirkulacije nema više djelovanja. Denosumab ima veće terapijsko djelovanje na kortikalnu kost zato jer jednako djeluje na sve koštane srtrukture, bez obzira na koštani promet. Jako dobro djeluje na povećanje BMD-a što se vidi na denzitometrijskim mjerenjima. Povećava gustoću kosti i smanjuje rizik od prijeloma vrata bedrene kosti za 40%, veretebralnih prijeloma za 68% te neveretebralnih prijeloma za 20% (48). To je prednost u odnosu na druge antiresorptivne lijekove (42).

10.Rasprava

Osteoporoza predstavlja veliki javnozdravstveni problem modernog doba. Najčešća metabolička bolest kostiju koja može značajno smanjiti kvalitetu života starije populacije. Na liječenje se svugdje u svijetu troše ogromne količine novca. Posljedično padovi starijih osoba mogu uvjetovati invalidnosti i smrtnost, posebice u starijih od 70 godina života. U Europi je invalidnost kao posljedica osteoporoze češća nego invalidnost uzrokovana karcinomima. Iznimka je karcinom pluća (49). Broj oboljelih od osteoporoze je velik, a većina pacijenata nije ni svjesna svoje bolesti. Sve je veći broj muškaraca oboljelih od osteoporoze. Procjenjuje se da će do 2025. godine broj fraktura kuka kod muškaraca biti jednak kao kod žena 1990. godine (50).

Primarna prevencija je izrazito bitna kako bi se spriječile posljedice bolesti. U sklopu primarne prevencije treba obratiti pažnju na osteopeniju, predstadij osteoporoze i ima T-rezultat u intervalu od -1 do -2.5. Osobe koje imaju osteopeniju prema denzitometrijskim mjerenjima koštane gustoće su u riziku nastanka osteoporoze. Stoga bi trebalo početi uvoditi terapiju u sklopu primarne prevencije. Međutim najbitnije je kretanjem pojačati mišićnu i koštanu masu kako ne bi došlo do padova te kako bi se poboljšala mišićna koordinacija. Treba pripaziti na prehranu, unositi Ca i vitamin D u odgovarajućim količinama. Također treba provoditi dovoljno vremena na suncu. Osim Ca i vitamina D potrebno je naglasiti da treba unositi i ostale nutrijente poput magnezija. Uloga prevencije je iznimno važna jer kada se bolest jednom dijagnosticira liječenje je dugotrajno i ponekad nedovoljno uspješno. Prevencija počinje u djetinjstvu, roditelji su zaduženi za pravilnu prehranu djece. Koštana masa raste do 30.godine života, stoga je bitno kretanje u dječjoj dobi da se postigne što veća vršna koštana masa.

Potrebno je na vrijeme uočiti one bolesnike koji su u riziku bilo zbog genetskih predispozicija ili zbog nekih hormonskih poremećaja. Treba napraviti denzitometriju kod takvih pacijenata i redovito pratiti razvoj koštane mase. U dijagnostici osim denzitometrije koriste se kompjuterski alati za procjenu rizika od prijeloma. Time možemo izračunati vjerojatnost nastanka lomova i utjecati na životne navike te propisati terapiju i pratiti njen učinak.

U slučajevima kada pacijent ima osteoporozu i već je doživio frakturu treba izbjegavati velika opterećenja, nagle trzajne pokrete kao i određene sportove. Pacijent bi trebao redovito vježbati u svrhu poboljšanja ravnoteže te smanjivanja opasnosti od pada i prijeloma. Terapiju je potrebno propisati u pravo vrijeme i za odgovarajuću indikaciju. Pripaziti na kontraindikacije kod primjene lijekova. Najviše se upotrebljavaju antiresorptivni lijekovi, bisfosfonati. To su lijekovi koji spječavaju koštanu resorpciju.

Loša suradnja je jedan od problema liječenja. Istraživanja su pokazala da samo 20% pacijenata uzima lijekove kroz 2 godine, a 40% se liječi više od jedne godine (51).

Od novijih lijekova se upotrebljava biološka terapija. Dvojako djelovanje ovih lijekova se odnosi na njihov antiresorptivni i osteoanabolički učinak. Lijekovima pojačavamo BMD, te smanjujemo incidenciju prijeloma.

Provedena je studija u SAD-u na starijim muškarcima i ustanovljeno je da je denosumab isplativiji lijek u usporedbi sa bisfosfonatima (alendronat, risedronat) i teriparatidom. Ustanovljeno je da denosumab (novi i skupi lijek) bolje utječe na kvalitetu života u odnosu na pacijente koji su uzimali bisfosfonate (52).

U liječenju osteoporoze je potreban multidisciplinirani pristup. U proces liječenja treba biti uključeno više liječnika poput endokrinologa, ortopeda, fizijatra, liječnika obiteljske medicine. Svakom pacijentu potrebno je individualno pristupiti, procjeniti i izračunati čimbenike rizika.

11.Zaključak

- Osteoporoza je metabolička bolest kostiju
- Karakterističan je gubitak koštane mase, poremećaj mikroarhitekture, nedostatna mineralizacija i frakture
- Najčešće su zahvaćeni kralješci, kuk i distalni dio podlaktice
- Najčešći oblik je postmenopauzalna osteoporoza u žena koja nastaje zbog nedostatka estrogena
- Ostali faktori rizika su prehrana siromašna kalcijem, alkohol, pušenje, nedovoljan boravak na suncu, manjak fizičke aktivnosti, neke kronične bolesti(hiperparatireoidizam, Cushingov sindrom, kronična bubrežna bolest itd.) i određeni lijekovi
- Denzitometrija je zlatni standard u dijagnostici osteoporoze
- Prevencija je najbolji lijek (unos kalcija, vitamina D, adekvatna fizička aktivnost)
- Lijekovi su raspoređeni u 3 grupe: antiresorptivni lijekovi, osteoanabolički lijekovi i lijekovi s dvojakim djelovanjem
- Cilj je usporiti koštanu resorpciju i povećati gustoću kosti, prevenirati prijelome, osigurati pacijentu bolju kvalitetu života.

12.Sažetak

Osteoporoza je najčešća metabolička bolest kostiju koja se dominantno javlja u žena u postmenopauzi, no u manjem broju se javlja i u muškaraca. To je bolest u kojoj dolazi do gubitka koštane mase i fraktura. Najčešće su zahvaćeni lumbalni dio kralježnice, kuk i distalni dio podlaktice. Brojni su etiološki faktori koji dovode do ove bolesti: genetska predispozicija, rasa, ženski spol, starost, prehrana siromašna kalcijem i vitaminom D, pušenje, alkohol , tjelesna neaktivnost, hormonalni čimbenici te lijekovi. Prema lokalizaciji razlikujemo lokaliziranu i generaliziranu osteoporozu. Generalizirana osteoporoza se dijeli na primarnu i sekundarnu. Primarna osteoporoza se dijeli na postmenopauzalnu, senilnu i juvenilnu idiopatsku. Sekundarna osteoporoza, znatno rjeđa, nastaje kao posljedica primjene lijekova ili određenih bolesti, najčešće endokrinoloških. Poremećaj koštane pregradnje je najvažniji uzrok osteoporoze u patofiziološkom smislu. Starenjem se povećava štetno djelovanje osteoklasta koji prevladaju u odnosu na osteoblaste. Upravo zbog toga je velika važnost na prevenciji ove bolesti. Koštana masa se razvija do 30.godine života te je potrebna redovita tjelesna aktivnost kao i adekvatan unos kalcija, vitamina D i ostalih nutrijenata u organizam. Zlatni standard u dijagnostici osteoporoze je denzitometrija. T-vrijednost jednaka ili manja od -2.5 ide u prilog osteoporozi. Cilj liječenja osteoporoze je usporiti koštanu resorpciju i poboljšati gustoću i kvalitetu kosti. Antiresorptivni i osteoanabolički lijekovi su dvije osnovne skupine lijekova osteoporoze. Bisfosfonati, selektivni modulatori estrogenskih receptora, hormonsko nadomjesno liječenje i kalcitonin pripadaju antiresorptivnoj grupi lijekova, a teriparatid i intaktni parathormon osteoanaboličkoj grupi. Stroncijev ranelat je novi lijek koji ima dvojako djelovanje.

Ključne riječi: osteoporoza, prevencija, denzitometrija

13.Summary

Osteoporosis is the most common bone metabolic disease that is predominantly occurs in postmenopausal women, but in a smaller number also occurs in men. It's a disease that involves bone loss and fractures. Lumbar spine, hip and distal part of the forearm are most commonly affected. There are numerous etiological factors that lead to this disease. These are genetic predisposition, race, female sex, age, poor diet with calcium and vitamin D, smoking, alcohol, physical inactivity, hormonal factors and drugs. Localization is characterized by localized and generalized osteoporosis. Generalized osteoporosis is divided into primary and secondary. Primary osteoporosis is divided into postmenopausal, senile and juvenile idiopathic. Secondary osteoporosis occurs as a result of the use of drugs or certain diseases, most commonly endocrinologic. Bone remodeling is the most important cause of osteoporosis in the pathophysiological sense. Aging increases the harmful effect of osteoclasts that prevail over osteoblasts. It's great importance to the prevention of this disease. Bone mass develops up to 30 years of life and requires regular physical activity, adequate calcium intake, vitamin D and other nutrients in the body. The gold standard in osteoporosis diagnosis is densitometry. T-value equal to or less than -2.5 in favor of osteoporosis. The goal of treating osteoporosis is to reduce bone resorption and improve bone density and quality. Antiresorptive and osteoanalbicidal drugs are two basic groups of osteoporosis drugs. Bisphosphonates, selective estrogen receptor modulators, hormone replacement therapy and calcitonin belong to the antiresorptive drug group, and teriparatide and the intact parathormone osteoanalbumic group. Strontium ranelate is a new drug that has dual function.

Key words: osteoporosis, prevention, densitometry

14.Literatura

1. Kehler T. Epidemiologija osteoporoze i osteoporotičnih prijeloma. Reumatizam [Internet]. 2014 [pristupljeno 15.05.2019.];61(2):60-64. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/137898
2. Cvijanović O, Ćelić T, Đudarić L, Fužinac-Smojver A, Martinović D, Zoričić Cvek S. Osnove biologije koštanog tkiva. Medicina Fluminensis 2014;50:1:21-38.
3. Carneiro J, Junqueira LC. Osnove histologije. Zagreb: Školska knjiga, 2005. str. 141-59.
4. Bobinac D, Dujmović M. Osnove anatomije. Rijeka, 2011. str. 31-41.
5. Damjanov I, Manojlović S, Seiwerth S. Bolesti kostiju, zglobova i mekih tkiva. U: Damjanov I, Jukić S, Nola M, Seiwerth S. Patologija. Zagreb: Medicinska naklada. 2014. str. 735-6.
6. Choi HJ, Kim TK, Lee SG, Lee SJ, Park YE, Park SH et al. Increased frequency of osteoporosis and BMD below the expected range for age among South Korean women with rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2012;15(3):289-96.
7. Diamond T, Sheu A. Secondary osteoporosis. Aust Prescr. 2016; 39(3): 85–7.
8. Koršić M, Giljević Z. Osteoporoza. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ţ, Vucelić B, ur. Interna medicina. 4.izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1330-6.
9. Casciaro E, Conversano F, Di Paola M, Pisani P, Quarta E ,Renna MD et al. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. World J Orthop. 2016 ;7(3):171-81.
10. Cooper C, Geusens P, Harey NC. Osteoporosis and clinical features. U: Textbook on rheumatic diseases. EULAR, BMJ group; 2012. str. 768-92
11. Grazio S, Jajić I, Koršić M. Prevalence of vertebral fracture in an urban population in Croatia aged fifty and older. Wien Klin Wochenschr. 2005;117:42-7.

12. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. Am J Obstet Gynecol. 2006 ;194:S3-11.
13. Cooper C, Johansson H ,Kanis JA, McCloskey EV, Reginster JY, Rizzoli R et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2013 ;24(1):23-57
14. Lindsay R, Cosman F. Osteoporosis. U: Jameson J. L, Fauci A S., Kasper Dennis L., Hauser S L., Dan L. Longo, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018. str. 2942-59.
15. Bonjour JP, Burckhardt P , Dawson-Hughes, Eisman JA, Mithal A , Wahl DA et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. Ostepooros Int. 2009;20:1807-20.
16. Laktašić-Žerjavić N. Vitamin from the past and hormone of the future. Liječ Vjesn. 2011;133:194-204.
17. Cosman F1, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, , Randall S, Tanner B et al. Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25:2359-81.
18. Laktašić-Žerjavić N. Uloga vitamina D i kalcija u liječenju osteoporoze. Reumatizam [Internet]. 2014 [pristupljeno 25.05.2019.];61(2):80-88. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/137903
19. Yang DH, Yang MY. The Role of Macrophage in the Pathogenesis of Osteoporosis. Int J Mol Sci. 2019 28;20(9).
20. Dostupno na https://hrcak.srce.hr/file/157123 (pristupljeno:26.5.2019.)
21. Dušek T, et al. Physical activity in the prevention of osteoporosis. Arh Hig Rada Toksikol 2012;63:41-46
22. Maes C. Role and regulation of vascularization processes inendochondral bones. Calcif Tissue Int. 2013;92(4):307-23.

23. Chen X , Huang M, Tong X, Zhang S et al. The Effect of Exercise on the Prevention of Osteoporosis and Bone Angiogenesis. Biomed Res Int. 2019 18;2019:8171897.
24. Rosen H N, Walega D R . Osteoporotic thoracolumbar vertebral compression fractures: Clinical manifestations and treatment. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/osteoporotic-thoracolumbar-vertebral-compression-fractures-clinical-manifestations-and-treatment
25. Antičević D. Opći poremećaji koštano-zglobnog sustava. U: Pećina M, ur. Ortopedija. Medicinska biblioteka; 2004. str. 60-82
26. Brian W. Hill, Lisa K. Cannada. Osteoporotic Hip and Spine Fractures. Geriatr Orthop Surg Rehabil. 2014; 5(4): 207–12.
27. Dimai HP. Use of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) for diagnosis and fracture risk assessment; WHO-criteria, T- and Z-score, and reference databases. Bone. 2017;104:39-43.
28. Najafi DA, Dahlberg LE, Hansson EE. A combination of clinical balance measures and FRAX® to improve identification of high-risk fallers. BMC Geriatr. 2016;16:94.
29. Punda M, Grazio S. Denzitometrija skeleta – zlatni standard za dijagnozu osteoporoze. Reumatizam [Internet]. 2014 [pristupljeno 2.06.2019.];61(2):70-74. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/137901
30. Cosman F, de Beur S.J, LeBoff M.S, Lewiecki E.M, Tanner B, Randall S et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014; 25(10): 2359–2381
31. Palak Choksi,Karl J. Jepsen, and Gregory A. The challenges of diagnosing osteoporosis and the limitations of currently available tools. Clin Diabetes Endocrinol. 2018; 4: 12.
32. Genuis SJ, Bouchard TP. Combination of Micronutrients for Bone (COMB) Study: bone density after micronutrient intervention. J Environ Public Health. 2012;2012:354151.

33. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, Di Munno O, Dominguez L, Falaschi P et al.Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. Intern EmergMed. 2019 ;14(1):85-102.

34. Bikle D D. Agents That Affect Bone Mineral Homeostasis. U: Bertram G.Katzung, MD, PhD. Basic and clinical pharmacology. Fourteenth Edition 2018. str. 772-91.

35. Vukičević S, Francetić I, Giljević Z. Smjernice u primjeni lijekova u osteoporozi. U: Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. Zagreb:Medicinska naklada,2014. str.484-99.

36. De Villiers TJ1, Chines AA, Palacios S, Lips P, Sawicki AZ, Levine AB et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. Osteoporos Int. 2011;22(2):567-76.

37. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, Di Munno O, Dominguez L, Falaschi P et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. Intern Emerg Med. 2019;14(1):85-102.

38. Tu KN, Lie JD, Wan V, Cameron, M. Austel AG, Nguyen JK et al. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. P T. 2018; 43(2): 92–104

39. Klobučar Majanović S, Crnčević Orlić Ž, Jurišić Eržen D, Vlahović Palčevski V, Štimac D. Terapijski pristup osteoporozi. Medicina Fluminensis [Internet]. 2011 [pristupljeno 1.06.2019.];47(3):233-245. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/71750

40. Saraff V, Sahota J, Crabtree N, Sakka S, Shaw NJ, Högler W. Efficacy and treatment costs of zoledronate versus pamidronate in paediatric osteoporosis. Arch Dis Child. 2018;103(1):92-94.

41. Zhang D, Potty A, Vyas P, Lane J. The role of recombinant PTH in human fracture healing: a systematic review. J Orthop Trauma. 2014;28(1):57-62.

42. Tarantino U, Iolascon G, Cianferotti L, Masi L, Marcucci G, Giusti F. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and

recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology. J Orthop Traumatol. 2017; 18:3–36

43. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. J Bone Miner Res 2004;19:745-51.
44. Cosman F, Wermers RA, Recknor C, Mauck KF, Xie L, Glass EV et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent.J Clin Endocrinol Metab2009;94:3772-80.
45. Hodson AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. Endocr Rev 2005;26:688–703.
46. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX® Osteoporos Int. 2011;22:2347–2355.
47. Cianferotti L, D'Asta F, Brandi ML. A review on strontium ranelate long-term antifracture efficacy in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2013;5:127–139.
48. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwiński E et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. J Bone Miner Res. 2012;27(3):694-701.
49. Johnell O , Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int 2006;17:1726.
50. Eiben G, Dey DK, Rothenberg E, Steen B, Björkelund C, Bengtsson C et al. Obesity in 70-year-old Swedes: secular changes over 30 years. Int J Obes (Lond) 2005; 29:810-817

51. Rabenda V, Mertens R, Fabri V, J. Vanoverloop F. Sumkay C. Vanneckeet et al. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. Osteoporos Int 2008;19:811.

52. Parthan A, Kruse M, Yurgin N, Huang J, Viswanathan HN, Taylor D. Cost-effectiveness of denosumab versus oral bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis in the U.S. Appl Health Econ Health Policy. 2013;11;(5):485–497.

15.Životopis

Ivan Došen rođen 16.12.1994. godine u Slavonskom Brodu. Završio Osnovnu školu Mate Lovraka u Zagrebu 2009.godine, te XV.gimnaziju 2013. godine. Iste godine upisuje Medicinski fakultet u Rijeci. Aktivno se služi engleskim i uči njemački jezik.