

Informator o

OSTEOPOROZI

IMPRESUM

Autori

Prof dr Aleksandra Tomić Lučić

Klinika za reumatologiju i alergologiju, UKC Kragujevac, Katedra za internu medicinu.
Fakultet medicinskih nauka u Kragujevcu, Univerzitet u Kragujevcu

Doc dr Predrag Ostojić

Institut za reumatologiju, Beograd. Katedra za internu medicinu i reumatologiju,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr sc. med Olivera Ilić Stojanović

Viši naučni saradnik Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Institut za
rehabilitaciju

Prof dr Snežana Tomašević-Todorović

Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Klinički centar Vojvodine, Klinika
za medicinsku rehabilitaciju

Dr Olivera Radmanović

Klinika za reumatologiju i alergologiju, UKC Kragujevac

Dr Anja Azanjac

Klinika za reumatologiju i alergologiju, UKC Kragujevac, Katedra za internu medicinu.
Fakultet medicinskih nauka u Kragujevcu, Univerzitet u Kragujevcu

Dr sc. med Danijela Bazić Sretenović

Klinika za reumatologiju i alergologiju, UKC Kragujevac, Katedra za internu medicinu.
Fakultet medicinskih nauka u Kragujevcu, Univerzitet u Kragujevcu

Izdavač

Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije - ORS

Urednik

Prim dr Mirjana Lapčević

Ilustracije i prelom stranica

Aleksandra Mladenović

Štampa

Fenix Craft doo, Kraljevo

Tiraž: 1500 primeraka
ISBN-978-86-83008-02-5

Mesto i godina štampanja
Kraljevo, 2025. godine



Sadržaj

ŠTA UTIČE NA KOŠTANU MASU	7
Epidemiologija osteoporoze	8
DEFINICIJA OSTEOPOROZE	9
Postoje li različiti oblici osteoporoze?	9
Diferencijalna dijagnoza – sekundarne osteoporoze	10
KLINIČKA SLIKA OSTEOPOROZE	12
FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK OSTEOPOROZE	13
Kako da saznam koji je moj rizik za nastanak osteoporoze?	13
DA LI MOŽEMO SPREČITI POJAVU OSTEOPOROZE I OSTEOPOROTIČNIH PRELOMA?	14
MERENJE MINERALNE KOŠTANE GUSTINE OSTEODENZITOMETRIJOM	17
PROCENA FRAKTURNOG RIZIKA KOD PACIJENATA SA SMANJENOM MINERALNOM KOŠTANOM GUSTINOM POMOĆU FRAX INDEKSA	18
ODREĐIVANJE TBS	19
LEČENJE OSTEOPOROZE	20
FARMAKOTERAPIJA OSTEOPOROZE	20
Lekovi za terapiju osteoporoze	21
Bisofonati	22
Indikacije za odmor od terapije bisfosfonatima ("drug holiday")	23
Denosumab	24
Teriparatid i Abaloparatid*	25
Romosozumab*	25
Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM)	26
Hormonska supstituciona terapija	26
Algoritam za lečenje osteoporoze	27
Zamena lekova za osteoporoze	28
SUPLEMENTACIJA D VITAMINOM i Ca	28
Promena životnih navika u cilju poboljšanja zdravlja kostiju	29
ŠTA RADITI U SLUČJU NOVONASTALIH PRELOMA	30
GLUKOKORTIKOIDIMA INDUKOVANA OSTEOPOROZA (GIOP)	31
PREPORUKE ZA LEČENJE GLUKOKORTIKOIDIMA INDUKOVANE OSTEOPOROZE (GIOP)	33
REFERENCE	36
KAKO POSTATI ČLAN ORS?	42
KONTAKT	43

Reč pacijenta

Odavno se pojavila potreba za detaljnim informatorom za pacijente obolele od osteoporoze, u kom će ova bolest biti izložena sveobuhvatno, sistematično, sa detaljno obrađenim svim aspektima bolesti, a prilagođeno i razumljivo pacijentima. Upravo su ovim informatorom prof. dr Aleksandra Tomić Lučić i njen tim saradnika to postigli.

U informatoru su obrađene sve teme u okviru osteoporoze koje inetresuju pacijente, a posebno nam je značajan deo o savremenim kriterijumima za klasifikaciju bolesti, od čega zavisi terapija. Objašnjeni su i svi vidovi terapije, sa akcentom na farmakoterapiju bolesti. Detaljno i jasno je objašnjen način procene rizika od osteoporoze i osteoporotičnih preloma.

Ovim tekstom postignut je važan cilj informatora, a to je dobra edukacija pacijenta koji će sa više motiva i uspešnije ostvariti svoju ulogu u lečenju. Benefiti upoznavanja sa izloženom materijom su mnogostruki: shvatanje ozbiljnosti bolesti, značaja kontinuirane prevencije, rane dijagnoze i blagovremene terapije. Razvija se poverenje pacijenta u lekra i propisanu dugogodišnju terapiju jer su jasno izložene smernice i principi lečenja.

Informator je namenjen obolelima od ove bolesti, opštoj populaciji, a može biti i pomoć u radu aktivistima ORS-a u sprovođenju edukacije pacijenata. Koristan je i za profesionalno obrazovanje budućih medicinskih sestara – tehničara, i zbog obilja informacija, ali i kao odličan prikaz kako se jedna kompleksna materija može dobrim izlaganjem približiti pacijentu. Ovo je još jedan primer odlične sradnje reumatologa i pacijenata. Svoje znanje i iskustvo nam dele uvažavajući nas, stimulišući da se edukujemo i aktivno učestvujemo u svom lečenju, kao i da širimo znanje drugima. U ime pacijenata, zahvaljujem se što ste svoje znanje i vreme podelili sa nama.

Dr Gordana Janjić - pedijatar
nastavnik u Medicinskoj školi „Beograd“,
pacijentkinja obolela od
pasorijaznog artritisa i osteoporoze

U vreme kada živimo živote stalno žureći negde, i usled toga imamo vrlo nezdrave navike, visok nivo stresa i premalo vremena za nas same, važno je da ova brošura ugleda svetlost dana. Ona nas podseća koliko je važno da radimo na prevenciji jedne ovako podmukle bolesti kao što je osteoporoza. Kažem podmukla jer iako nije smrtonosna, ljudi postanu svesni da boluju od nje vrlo često tek kad dođe do ozbiljnih preloma.

Brošura će biti vrlo značajna za edukaciju pacijenata jer im približava sve terapijske opcije koje se primenjuju u lečenju osteoporoze u Srbiji, uključujući i suplemente. Takođe, za one koji žele da znaju više, nudi sve informacije o nastanku bolesti, kalsifikacionim kriterijumima i dijagnostici. Zbog toga ova brošura može biti korisna i u edukaciji budućih medicinskih radnika. Uz ovu brošuru pacijenti će bolje razumeti osteoporozu i biti bolje pripremljeni da postanu deo tima koji treba da leči njihovu bolest. Na taj način će njihova saradnja sa lekarom i sestrom biti kvalitetnija i plodonosnija.

Hvala celom timu koji je učestvovao u izradi ove brošure! Na vrlo jasan način, prilagođen pacijentima, ste objasnili kako dolazi do osteoporoze i kako se ona leči i ono što je najvažnije, šta mi kao pacijenti treba da uradimo da bismo sprečili ili odložili da do osteoporoze uopšte dođe. Hvala vam na tome, kao i na odvojenom vremenu i želji da svoje znanje podelite sa nama pacijentima!

Marija Kosanović
Pacijent i član ORS-a

UVOD

FUNKCIJA I GRAĐA KOŠTANOG TKIVA

Koštano tkivo ima veliki broj veoma značajnih funkcija za organizam: daje telu potporu, zajedno sa mišićnim tkivom omogućava kretanje, štiti vitalne organe (mozak, srce), rezervoar je jona kalcijuma i fosfora koji se po potrebi iz njega mogu mobilisati ili u njega skladištiti. Sastoji se iz: koštanih ćelija (osteoblasti, osteociti i osteoklasti) i koštanog matriksa. Osteoblasti imaju centralnu ulogu u fiziologiji kostiju, vrše sintezu organskog dela koštanog matriksa, kontrolišu mineralizaciju, kao i remodelovanje kostiju. Osteoblasti takođe kontrolišu rad osteoklasta koji obavljaju proces resorpcije kosti tokom rasta i remodelovanja kostiju. Koštani matriks sačinjavaju dve komponente: organska i neorganska. Organska komponenta matriksa se sastoji od: kolagenih vlakana (pretežno kolagena tip I), nekolagenih proteina i proteoglikana. Neorgansku komponentu čine joni kalcijuma, fosfora, magnezijuma, kalijuma, natrijuma, bikarbonata i citrata. Joni kalcijuma i fosfata obrazuju kristale hidroksiapatita i amorfni kalcijum-fosfat.

Zrela kost pojavljuje se u dva osnovna oblika, kao kompakta (kortikalna kost) i spongioza (trabekularna kost), koje se mogu razlikovati golim okom na preseku kosti i na radiografijama. Kortikalna kost se nalazi na površini kostiju i predstavlja gusto, solidno koštano tkivo prožeto mikroskopski vidljivim kanalićima. Najveći deo koštanog tkiva (80%) čini kompakta, dok trabekularna kost učestvuje sa svega 20% u ukupnoj masi tvrde supstance čitavog skeleta. Međutim trabekularna ima veću aktivnu površinu i bogatija je koštanim ćelijama, zbog čega je i metabolički znatno aktivnija od kortikalne kosti.



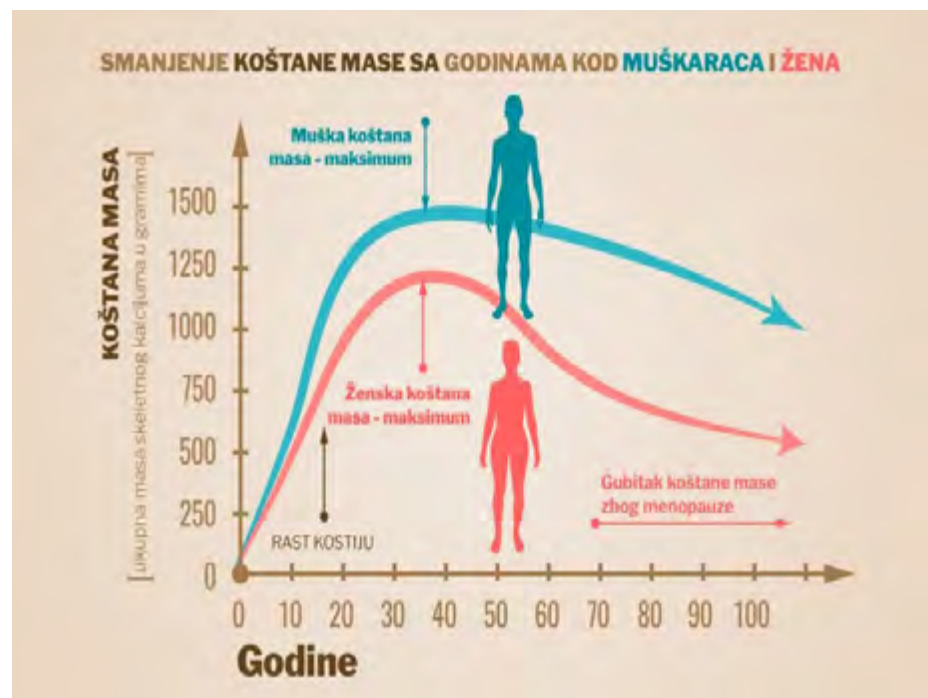
Skelet je metabolički aktivan organ koji se podvrgava kontinuiranom remodelovanju tokom života. Remodeliranje kostiju uključuje uklanjanje mineralizovane kosti od strane osteoklasta, nakon čega sledi formiranje koštanog matriksa od strane osteoblasta, koji se kasnije mineralizuje. Remodelovanje kosti služi da se arhitektura kosti prilagodi promenljivim mehaničkim potrebama i pomaže da se poprave mikroštećenja u koštanom matriksu sprečavajući nakupljanje stare kosti. Takođe igra važnu ulogu u održavanju koncentracije kalcijuma u plazmi.

ŠTA UTIČE NA KOŠTANU MASU

Koštana masa tokom života postepeno raste u detinjstvu i adolescenciji i dostiže svoj maksimum (pick bone mass) oko 25. godine života. Nakon prve faze nastupa period stagnacije u kome nema daljeg povećanja koštane mase, već se ona održava na dostignutim maksimalnim vrednostima sledećih 10-15 godina. Na dostignutu maksimalnu koštanu masu utiču genetski faktori, pol, hormonski status, ishrana, mehanički faktori (fizička aktivnost) kao i faktori rizika za osteoporozu (konzumiranje alkohola, cigareta, određeni lekovi i bolesti).

Posle tog perioda koštana masa se do 50. godine života smanjuje za 0.5-1% godišnje. Međutim, u periodu menopauze kod žena gubitak može iznositi i do 10% godišnje. Naročito je veliki gubitak u prvih 5-10 godina menopauze koji dovodi do tzv. postmenopauzne osteoporoze. Kod muškaraca u 50-tim godinama života ne postoji naglo smanjenje mineralne koštane mase, već ona postepeno opada u starosti. Osteoporoza tipa I (postmenopauzna) je posledica uvećane aktivnosti osteoklasta i zahvata u prvom redu trabekularnu kost. Smatra se da ona nastaje zbog nedostatka polnih hormona pre svega estrogena. Javlja se između 51. i 75. godine kod žena, jer gubitak estrogena povećava nivo citokina, koji podstiču osteoklaste u trabekularnoj kosti na resorpciju.

Osteoporoza tipa II (involucijska ili senilna) je posledica normalnog, postepenog smanjenja broja i aktivnosti osteoblasta; javlja se sa starenjem kod žena i muškaraca (najčešće preko 60 godina starosti) i zahvata trabekularnu i kortikalnu kost. U nastanku senilne osteoporoze kao važan faktor utiče smanjena sinteza aktivnog oblika D vitamina u bubrezima ili periferna rezistencija na D vitamin, kao i manjak polnih hormona.



DEFINICIJA OSTEOPOROZE

Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO), osteoporoza je sistemska, progresivna bolest skeleta, koju karakteriše smanjena koštana masa, mikroarhitektonsko propadanje koštanog tkiva sa posledičnim povećanjem krhkosti kostiju i podložnosti prelomima. Snaga kostiju odražava integraciju dve glavne karakteristike: gustinu i kvalitet kostiju. Kvalitet kostiju zavisi od više faktora: mikro i makroarhitektonike kostiju, metabolizama i mineralizacije kostiju.

POSTOJE LI RAZLIČITI OBLICI OSTEOPOROZE?

Osteoporoza se deli na primarnu (nije uzrokovana drugim oboljenjima i stanjima), sekundarnu (uzrokovana uzimanjem određenih lekova ili drugim bolestima) i urođenu.

EPIDEMIOLOGIJA OSTEOPOROZE

Osteoporoza danas predstavlja značajan zdravstveni i socio-ekonomski problem savremenog, razvijenog društva. Procenjuje se da u svetu oko 200 miliona ljudi boluje od osteoporoze. Prema podacima koje je u martu 2021 godine objavio NCHS (nacionalni centar za zdravstvenu statistiku) Sjedinjenih Američkih Država, prevalenca osteoporoze iznosi 12.6% kod osoba starijih od 50 godina, 17.7% kod osoba starijih od 65 godina i čak 27.1% kod žena starijih od 65 godina. Učestalost osteoporoze kod žena se povećala, tako da je u periodu od 2007-2008 godine bila 14.0%, dok u periodu 2017-2018 godine iznosi 19.6%. Pretpostavlja se da će se na svakih deset godina u 21. veku broj obolelih uvećati za 30%. Blagovremena dijagnoza osteoporoze se postavi tek kod svake pete osobe, dok samo trećina njih prima adekvatnu terapiju.

Primarna osteoporoza	Sekundarna osteoporoza	Urođena osteoporoza
Involutivna (degeneracija uzrokovana starenjem): Postmenopauzna (Tip 1) Senilna (Tip 2) Idiopatska (nepoznatog uzroka): Kod dece Kod odraslih	Endokrinopatije Jatrogena (uzrokovana lekovima) Hronična inflamatorna (zapaljenska) oboljenja Hematološka oboljenja Imobilizacija Hronične bolesti creva i gastrektomija Hronična bubrežna slabost Idiopatska kalcijurija	Osteogenezis imperfekta Poremećaji na nivou kolagena

Tabela 1.

Uzroci sekundarne osteoporoze kod odraslih – modifikovana tabela AASE 2020

Hronične reumatske zapaljenske bolesti	Endokrini/metabolički:	Ishrana/ GIT:	Lekovi:	Poremećaji kolagena:	Drugo:
Reumatoidni artritis	Akromegalija DM tip I i II Nedostatak hormona rasta	Alkoholizam Anoreksija Nedostatak Ca	Antiepileptički lekovi Inhibitori aromataze hemoterapija/ imunosupresivi Glukokortikoidi Gonadotropin-oslobađajući hormonski agensi Heparin Inhibitori protonske pumpe SGLT2-inhibitori Tiazolidindioni Tiroidni hormon (u suprafiziološkim dozama)	Ehlers-Danlos syndrome Homocistinurija zbog nedostatka cistationina Marfanov sindrom Osteogeneza Imperfecta	AIDS/HIV HOBP Gaucherova bolest Hemofilija Hiperkalciurija Imobilizacija Depresija Mijeloma i drugi maligniteti Transplantacija organa HRI Sistemska mastocitoza Talasemija
Spondiloartropatije (perifeni, aksijalni oblik)	Hiperkortizam Hipertireoza Hipogonadizam Hipofosfatemija	Hronična bolest jetre Malapsorptivni sindromi (uključujući celijakiju, cistična fibroza, Chronova bolest, resekcija želuca)			
Sistemske bolesti vezivnog tkiva					

Tabela 2.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA – SEKUNDARNE OSTEOPOROZE

U cilju isključivanja drugih oboljenja koje mogu dovesti do sekundarne osteoporoze potrebno je uraditi sledeće laboratorijske analize: krvna slika, 25(OH)D vitamin u serumu, PTH, serumski kreatinin, klirens kreatinina Ca P, ALP u serumu, 24h kalciurija (sa prethodno odgovarajućom suplementacijom vit D i unosom Ca), i u zavisnosti od kliničke slike: evaluacija funkcije tiroidne žlezde, antitela specifična za celijakiju, elektroforeza proteina.

Kod pacijenata koji imaju ponovljene prelome ili značajan gubitak koštane mase dok su na terapiji ponoviti procenu uzroka eventualne sekundarne osteoporoze.

Kriterijumi za klasifikaciju osteoporoze:

Radna grupa SZO je još 1994. godine na osnovu dvostruko energetske X zračne apsorpcijometrije (osteodenzitometrije -DXA) i vrednosti T skora izvršila klasifikaciju mineralne koštane gustine (BMD). T skor se definiše kao odstupanje mineralne koštane gustine pacijenta od srednjih vrednosti BMD mladih odraslih osoba (u 30-toj godini života, u vreme dostizanja tzv. vrha koštane mase) istog pola i konstitucije, izraženo standardnim devijacijama. Na osnovu klasifikacije SZO iz 1994 god normalnim BMD se smatraju vrednosti t skora do -1.0, $-1.0 < t$ skor < -2.5 predstavlja BMD na nivou osteopenije, dok su vrednosti t skora ≤ -2.5 definisane kao osteoporoza.

Međutim, dijagnostički kriterijumi za osteoporozu se ne odnose samo na vrednosti t skora, već je za pravovremeno postavljanje dijagnoze osteoporoze neophodno uzeti u obzir podatke o frakturnom riziku (prethodne frakture, faktori rizika za osteoporozu, porodična anamneza itd.) Za razliku od t skora, z skor predstavlja odstupanje mineralne koštane gustine pacijenta od srednjih vrednosti BMD osoba iste starosti, pola i konstitucije, izraženo u standardnim devijacijama Z skor se koristi kod mlađih osoba, kao i kod žena u perimenopauzi, Ako su vrednosti z skora ≤ -2 , smatra se da je vrednost BMD manja od očekivane za uzrast pacijenta.

2020 AACE – Dijagnostički kriterijumi za osteoporozu

1. T skor $\leq -2,5$ ili ispod u lumbalnoj kičmi, vratu femura, totalnom proksimalnom butnom kosti ili 1/3 radijusa
2. Prelom kičme ili kuka sa niskim traumama (bez obzira na mineralnu gustinu kostiju)
3. T skor između $-1,0$ i $-2,5$ i fragilna fraktura proksimalnog humerusa, karlice ili distalne podlaktice
4. T skor između $-1,0$ i $-2,5$ i visok FRAX® (ili ako je dostupan, TBS-prilagođen FRAX®) verovatnoća preloma na osnovu pragova specifičnih za zemlju.

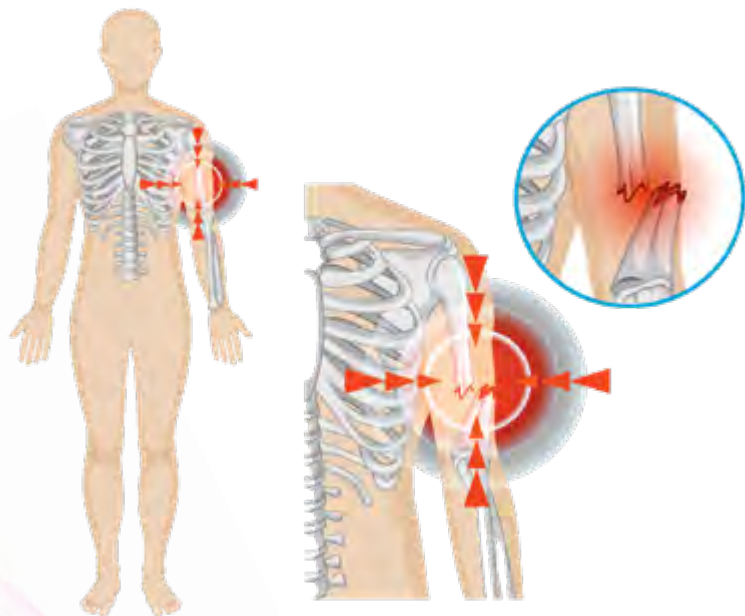
Studije su pokazale da rizik od preloma progresivno raste sa smanjenjem BMD. Postoje dokazi da je stopa fragilnih preloma kod osoba sa osteopenijom viša, nego kod osoba sa osteoporozom, zbog toga treba uzeti u obzir i faktore rizika radi procene rizika nastanka fragilnih preloma i odluke o lečenju.

Napomena: Kada se postavi dijagnoza osteoporoze, dijagnoza ostaje ista čak i ako je t skor nakon lečenja veći od $-2,5$.

KLINIČKA SLIKA OSTEOPOROZE

U ranim stadijumima gubitka koštane mase, pre nego što dođe do preloma kosti, ne postoje simptomi bolesti, tj osteoporoza je asimptomatska bolest. Drugim rečima, pacijent ne oseća bolove zbog osteoporoze, sve dok ne dođe do preloma. Upravo zbog toga je veoma značajno poznavati faktore rizika za osteoporozu i izvršiti osteodenzitometriju na vreme i postaviti dijagnozu pre pojave preloma.

Osteoporoza se ključki manifestuje tek kada dođe do preloma ručja, pršljenova, ekstremiteta, kukova na malu trauma (pad sa sopstvene visine). Pacijenti tada osećaju bolove zbog nastalog preloma. Kod preloma pršljenova pacijenti često osećaju iznenadni jak bol u kičmi, koji se širi pojasno i slabo reaguje na analgetsku terapiju. Međutim, ponekad se dešava da pacijenti koji zadobiju prelom pršljenova nemaju izražene tegobe, ili se one pripisuju nekom drugom najčešće degenerativnom oboljenju kičme (spondiloza) i ostaju neprepoznate. U toj situaciji pacijenti nakon određenog vremena primećuju gubitak telesne visine praćen pogrbljenim stavom, zbog deformiteta kičme. Prelomi pršljenova imaju za posledicu smanjenje respiratorne pokretljivosti grudnog koša i poremećaj plućne funkcije. Svi prelomi, a naročito kuka i pršljenova, imaju veoma loš uticaj na kvalitet života pacijenata.



FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK OSTEOPOROZE

Faktori rizika za nastanak primarne osteoporoze su podeljeni u dve grupe: **nepromenljive i promenljive**.

U nepromenljive faktore rizika ubrajaju se:

- ženski pol,
- starosno doba ≥ 65 godina,
- pozitivna porodična anamneza za nastanak preloma,
- genetska predispozicija,
- bela rasa,
- rana menopauza (ili histerektomija),
- hronična upotreba glukokortikoida (tokom 3 meseca ili više)

U promenljive faktore rizika ubrajaju se:

- pušenje,
- konzumiranje alkohola (>14 jedinica nedeljno / jedna jedinica=jedna čaša vina, 270ml 3.5-4% piva ili mala mera žestokog pića koje sadrži 37-40% alkohola)
- mala telesna masa (nizak indeks telesne mase - BMI <18.5 kg/m²)
- dugotrajno dojenje i multiple trudnoće,
- amenoreja u generativnom periodu (izostanak menstruacije duže od 6 meseci koji nije povezan sa trudnoćom ili dojenjem),
- nedovoljan unos kalcijuma i vitamina D,
- neadekvatna fizička aktivnost

Sekundarna osteoporoza nastaje kao posledica drugih oboljenja i stanja koji dovode do gubitka koštane mase (Tabela 2.).

KAKO DA SAZNAM KOJI JE MOJ RIZIK ZA NASTANAK OSTEOPOROZE?

Preporučuje se da pacijenti popune on line upitnik Osteoporosis Risk Check u prilogu je link za upitnik ili skenirajte QR kod:

<https://riskcheck.osteoporosis.foundation/sr>
(dostupna je verzija na srpskom jeziku) tako provere svoj rizik za nastanak osteoporoze.



DA LI MOŽEMO SPREČITI POJAVU OSTEOPOROZE I OSTEOPOROTIČNIH PRELOMA?

Nivoi prevencije osteoporoze su:

Primarna prevencija: preduzimanje mera za sprečavanje razvoja osteoporoze

Sekundarna prevencija: preduzimanje mera za rano otkrivanje osteoporoze

Tercijerna prevencija: preduzimanje mera za sprečavanje posledica osteoporoze (nastanak fraktura)

Primarna prevencija uključuje mere, koje dovode do smanjenja nepovoljnog uticaja faktora rizika za razvoj osteoporoze:

- postizanje što je moguće veće vrednosti maksimalne mineralne gustine kosti tokom detinjstva i adolescencije
- zdravoj deci i adolescentima se preporučuju redovne fizičke aktivnosti i vežbanje, naročito trčanje i blagi udari poput skakanja.
- izlaganje šaka, lica i ruku sunčevim zracima između 6-8 minuta dnevno tokom leta, odnosno 30 minuta dnevno u hladnijim mesecima
- zbog nepovoljnog uticaja na postizanje veće vrednosti mineralne gustine kosti, potrebno je izbegavati pušenje, konzumiranje alkohola, kafe i gaziranih zaslađenih pića sa dodatkom kofeina (Coca Colla, Pepsi Colla....) u detinjstvu i adolescenciji
- ishranom unositi dovoljne količine vitamina D i kalcijuma. U tabeli su prikazane dnevne potrebe za vitaminom D i kalcijumom u odnosu na uzrast zdravog deteta, odnosno adolescenta:

Uzrast	Preporučeni dnevni unos vitamina D	Preporučeni dnevni unos kalcijuma
0-6 meseci	400 IJ	200 mg
6-12 meseci	400 IJ	260 mg
1-3 godine	600 IJ	700 mg
4-8 godina	600 IJ	1000 mg
9-18 godina	600 IJ	1300 mg

- smanjenje nepovoljnog uticaja menopauze i starenja na koštanu gustinu

1. redovne fizičke aktivnosti i vežbanje sa ciljem održavanja mineralne gustine kosti i jačanja muskulature, poboljšanja kvaliteta kosti, izdržljivosti mišića i smanjenja rizika za prelom.
2. izbegavanje pušenja i konzumiranja alkoholnih pica, kafe i gaziranih zaslađenih pića sa dodatkom kofeina (Coca Colla, Pepsi Cola, energetska pića....)
3. dovoljan unos vitamina D i kalcijuma (1000 IJ vitamina D i 1000mg kalcijuma dnevno) i proteina (najmanje 70 grama dnevno)

- lečenje oboljenja koja su udružena sa razvojem sekundarne osteoporoze:

- pravovremeno otkrivanje i lečenje oboljenja i stanja koja doprinose razvoju osteoporoze i tako predstavljaju faktor rizika za nastanak bolesti
- izbegavanje terapije lekovima koji podstiču razvoj osteoporoze (glukokortikoidi, antikonvulzivni lekovi, heparin i dr.), a kada je primena neophodna, dati što je moguće manju dozu leka i što je moguće kraće

Sekundarna prevencija uključuje mere za rano otkrivanje bolesti i povećanog rizika za frakture:

1. merenje mineralne gustine kosti osobama koji imaju rizik za razvoj osteoporoze:

- a. ženama starijim od 65 godina
- b. muškarcima starijim od 70 godina
- c. ženama između 50-64 godina, kao i muškarcima između 50-69 godina, ukoliko imaju faktore rizika za razvoj primarne ili sekundarne osteoporoze
- d. svakoj osobi koja je imala fragilnu (niskoenergetsku) frakturu

2. određivanje skora trabekularne kosti (TBS) kao pokazatelja očuvanosti ili narušenosti mikroarhitekture trabekularne kosti u sklopu izmerene mineralne gustine kosti, te uzimajući u obzir i druge utvrđene faktore rizika za osteoporoze, proceniti rizik za frakture (FRAX)

3. aktivno traganje za mogućim vertebralnim frakturama, koje mogu da budu asimptomatske. Prelomi uglavnom nisu povezani sa poznatim mehaničkim opterećenjem, a pada najčešće nije ni bilo. Samo 25% vertebralnih preloma se dijagnostikuje u kliničkoj praksi, upravo zbog odsustva simptoma, a samo oko 20% se leči.

Tercijerna prevencija uključuje sprovođenje mera za sprečavanje posledica osteoporoze (tj nastanka preloma):

1. lečenje osteoporoze

2. sprečiti padove

a. uticati na faktore okoline koji povećavaju rizik za padove (klizavi podovi, predmeti na podu o koje bolesnik može da se saplete, nedovoljna osvetljenost prostorija, nestabilan nameštaj, nedostatak rukohvata i dr.)

b. uticati na faktore zavisne od bolesnika, koji povećavaju rizik za padove (poremećaji ravnoteže i pokretljivosti, slabost mišića, poremećaji vida, smanjena osetljivost i poremećaj dubokog senzibiliteta u nogama, kognitivni poremećaji, hronične bolesti – neurološki poremećaji, cerebrovaskularni inzult, preležani infarkt miokarda, uzimanje lekova koji mogu da izazovu vrtoglavicu i pospanost – antidepresivi, sedativi i dr.). Bolesnicima se savetuje da nose adekvatnu (stabilnu) obuću, štitive za kukove, nose naočare ukoliko imaju poremećaj oštine vida i slično.

3. fizička aktivnost

Osobe koje su nedovoljno fizički aktivne imaju za 50% povećan rizik za prelom kuka, u odnosu na fizički aktivne. Najveći broj padova udružen je sa funkcionalnom nesposobnošću.

U prevenciji osteoporoze i padova:

a. INDIKOVANE su vežbe sa osovinskim opterećenjem, vežbe jačanja ekstenzora kičmenog stuba (hodanje, ples, penjanje uz stepenice), vežbe za očuvanje posture, fleksibilnosti, ravnoteže i koordinacije pokreta (kompleks vežbi na balanseru, Tai Chi, joga i slično), kao i vežbe za jačanje snage sa dodatnim osovinskim opterećenjem (tegovi od 0.5 do 2kg).

b. KONTRAINDIKOVANE su vežbe fleksije trupa, aktivnosti sa visokim udarnim stres momentom, podizanje teškog tereta i torzioni pokreti.



Kontraindikovane vežbe kod bolesnika sa osteoporozom:

- **ANTEFLEKSIJA TRUPA** (savijanje trupa) jer povećava rizik i učestalost vertebralnih kompresivnih preloma
- **AKTIVNOSTI SA VISOKIM UDARNIM STRES MOMENTOM** (brzo trčanje, skokovi, tenis, odbojka)
- **PODIZANJE TEŠKOG TERETA**
- **TORZIONI POKRETI** (golf, kuglanje)

MERENJE MINERALNE KOŠTANE GUSTINE OSTEOENZITOMETRIJOM

Merenje mineralne koštane gustine: potencijalna upotreba osteodenzitometrije

- Skrining za osteoporozu
- Utvrđivanje težine osteoporoze ili gubitka koštane mase kod pacijenata sa sumnjom na osteoporozu (npr. kod pacijenata sa prelomima ili radiografskim dokazima osteopenije)
- Određivanje rizika od preloma - posebno kada se kombinuje sa drugim faktorima rizika za prelome
- Identifikacija kandidata za farmakološku terapiju
- Procena promena u koštanoj gustini tokom vremena kod lečenih i nelečenih pacijenata
- Praćenje poboljšanje prihvatanja, a možda i pridržavanja tretmana
- Procena skeletnih posledica bolesti, stanja ili lekova za koje se zna da uzrokuju gubitak kostiju.

Monitoring pacijenata osteodenzitometrijom

Kod osoba sa niskiom mineralnom koštanom gustinom i visokim rizikom za nastanak preloma, koje se leče od osteoporoze, predlažemo praćenje mineralne koštane gustine dvoenergetskom X zračnom apsorpciometrijom (osteodenzitometrijom) na lumbalnom delu kičmenog stuba i kuku na svake 2 godine.



PROCENA FRAKTURNOG RIZIKA KOD PACIJENATA SA SMANJENOM MINERALNOM KOŠTANOM GUSTINOM POMOĆU FRAX INDEKSA

Blagovremeno praćenje rizika od preloma i adekvatno lečenje su ključni u uspešnom lečenju osteoporoze i prevenciji komplikacija.

FRAX je dijagnostički alat (www.shef.ac.uk/FRAX) koji izračunava desetogodišnju verovatnoću za prelom kuka ili druge značajne prelome povezane s osteoporozom (engl. major osteoporotic fracture, MOF; kičma, kuk, podlaktica ili nadlaktica). Model je u raznim državama kalibriran prema lokalnim epidemiološkim pokazateljima. Temelji se na individualnom modelu za svakog pacijenta, a objedinjuje rizik povezan sa kliničkim faktorima rizika kao i sa mineralnom koštano gustinom (eng. Bone Mineral Density; BMD) vrata butne kosti.

Svakom pacijentu kome je postavljena dijagnoza osteopenije i osteoporoze, treba procenjivati desetogodišnji godišnji rizik od preloma, svaki put kada se radi osteodenzitometrija.

U sklopu FRAX upitnika uzima se u obzir starosna dob pacijenta (između 40 i 90 godina), pol, težina, visina, prethodni prelomi, prelomi kuka u porodici, pušenje i konzumiranje alkohola, hronična kortikosteroidna terapija (per os ili je duže od 3 meseca uzimao glukokortikoide per os u dozi od 5mg/dan ili više prednizolona ili ekvivalentnu dozu drugih glukokortikoida), da li pacijent boluje od reumatoidnog artritisa (dijagnostički dokazan), sekundarni tip osteoporoze (uključuju dijabetes tipa I, osteogenesis imperfecta kod odraslih pacijenata, nelečeni dugogodišnji hipertiroidizam, hipogonadizam ili prevremenu menopauzu (<45 godina), hroničnu pothranjenost ili malapsorpciju te hroničnu bolest jetre), mineralna koštana gustina vrata butne kosti (BMD vrata femura (u g/cm²). Alternativno, može se uneti vrednost T skora. Kod pacijenata kod kojih nije urađeno merenje BMD-a, polje treba ostaviti prazno.

Rizik od preloma se na osnovu FRAX indeksa, T skora vrata femura i ranijih preloma klasifikuje u 4 stepena:

1. nizak rizik od preloma : bez prethodnih fraktura kuka ili kičme, T skor veći od -1,0. FRAX kuk<3%, FRAX MOP <20%
2. umereni rizik od preloma: bez prethodnih fraktura kuka ili kičme, T skor veći od -2,5. FRAX kuk<3%, FRAX MOP <20%
3. visok rizik od preloma: prethodna fraktura kuka ili kičme, T skor manji od -2,5. FRAX kuk >3%, FRAX MOP >20%

4. veoma visok rizik od preloma: višestruku prelomi , prelomi koji se dešavaju kod pacijenata koji su već na antiosteoporotičnoj terapiji, kao i na hroničnoj kortikosteroidnoj terapiji; , T skor manji od -3,5. FRAX kuk <4,5%, FRAX MOP >30%

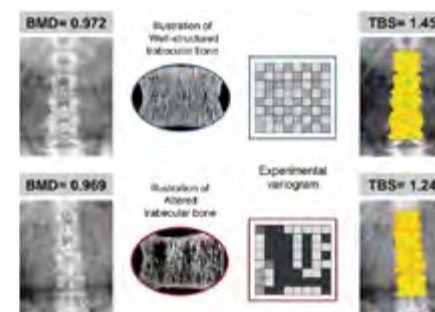
U skladu sa rizikom od preloma se bolesnicima sa visokim i veoma visokim rizikom se savetuje medikamentno lečenje osteoporoze. Kod bolesnika sa srednjim nivoom rizika savetuje se dopunsko merenje koštane gustine vrata butne kosti za godinu dana i ponovna procena nivoa rizika. Kod pacijenata sa niskim rizikom od preloma ponovna procena od rizika savetuje se nakon pet godina.

ODREĐIVANJE TBS

TBS (*Trabecular Bone Score*) je skor trabekularne kosti, predstavlja parametar koji nam daje dodatne informacije o mikroarhitekturi trabekularne kosti. TBS se može odrediti korišćenjem posebnog softvera u toku merenja BMD.

TBS se obično meri na lumbalnoj kičmi. Visoke vrednosti TBS-a koreliraju sa homogenom (normalnom) kosti, niske vrednosti TBS ukazuju na slabiju teksturu kostiju. Predložen je sledeći normalni opseg vrednosti TBS kod žena u postmenopauzi: TBS ≥1.350 se smatra normalnim; TBS između 1.200 i 1.350 je u skladu sa delimično degradiranom mikroarhitekturom; TBS ≤1.200 definiše degradiranu mikroarhitekturu. Niske vrednosti TBS povećavaju FRAX rizik, dok ga visoke vrednosti smanjuju.

Preporučuje se upotreba TBS-a prilikom izračunavanja FRAX indeksa, jer ima značajno bolju prediktivnu vrednost za frakture. U mnogim studijama je pokazana uloga TBS proceni kvaliteta kosti u sekundarnim uzrocima osteoporoze. Uočeno je da je TBS osetljiviji od BMD za otkrivanje rizika od preloma kod osoba na hroničnoj terapiji glikokortikoidima, dodavanje TBS se pokazalo korisnim u rutinskim kliničkim ispitivanjima osteoporoze.



Osim toga, u istraživanjima je pokazan veći značaj TBS-a i kod osoba sa dijabetes melitusom, hroničnim oboljenjem bubrega, primarnim hiperparatiroidizmom, u stanjima gde BMD nije pouzdan.

LEČENJE OSTEOPOROZE

FARMAKOTERAPIJA OSTEOPOROZE

Cilj farmakološke terapije osteoporoze je smanjenje učestalosti i rizika od osteoporotičnih fraktura. Da bi uspeli održati dobro zdravlje kostiju preporučuje se adekvatan unos Ca, D vitamina, ograničiti upotrebu alkohola, kao i lečenje komorbidnih stanja koje negativno utiču na koštani metabolizam.

Farmakološko lečenje osteoporoze je potrebno za osobe koji imaju visok rizik od fraktura, tj. u slučajevima kada je:

- T-skor između -1,0 i -2,5 uz postojanje fragilne frakture kuka ili kičme u anamnezi.
- T-skor $\leq$ -2,5 na lumbalnoj kičmi, vratu butne kosti, ukupnom kuku ili 1/3 radijusa.
- T-skor između -1,0 i -2,5 i ako je 10-godišnja verovatnoća za veći osteoporotični prijelom $\geq 20\%$ ili za frakturu kuka $\geq 3\%$ na osnovu FRAX indeksa.
- Kod starijih žena (preko 65 god) koje su prethodno imale fragilu frakturu može se početi terapija čak i bez prethodnog merenja mineralne koštane gustine, nakon isključivanja uzroka sekundarne osteoporoze.

Nedavne (koje su se dogodile u poslednje 2 godine) fragilne frakture (frakture nastale na malu traumu, kao što je pad sa sopstvene visine) imaju mnogo veću prediktivnu vrednost i ukazuju na neposredan i visok fraktorni rizik, u odnosu na frakture koje su se desile pre više od 5 godina.

Kada se postavi dijagnoza osteoporoze promena štetnih životnih navika i strategija za prevenciju fraktura je neophodna, slično kao i u prevenciji drugih hroničnih oboljenja (arterijske hipertenzije, hiperlipidemije itd.). Neophodan je adekvatan unos Ca i D vitamina, prevencija padova, prestanak pušenja cigareta i upotrebe alkohola, fizička aktivnost, vežbe za jačanje mišića i poboljšanja koordinacije pokreta i ravnoteže.

LEKOVI ZA TERAPIJU OSTEOPOROZE

Antiresorptivni mehanizam dejstva

Bisfotonati:

- Alendronat
- Ibandronat (oralna i intravenska upotreba)
- Zoledronska kiselina (intravenska upotreba)
- Risedronat*

Selektivni modulatori estrogenskih receptora

- primenjivo samo kod žena

- Raloksifen *

Denosumab (sc primena)

Hormonska supstituciona terapija

Anabolički mehanizam delovanja

Teriparatide (sc primena)

Abaloparatid*

Romsozumab *

* Lek nije registrovan u R. Srbiji

Lekovi za terapiju osteoporoze dostupni u R. Srbiji	
Lek	Doziranje
Alendronat	70mg nedeljno per os
Ibandronat	150mg mesečno per os 3mg iv na III meseca
Zoledronska kiselina	4mg iv jednom godišnje
Denosumab	60mg sc na 6 meseci
Teriparatid	20µg sc dnevno

Tabela 5.

BISFONATI

Bisfonati su lekovi sa antiresorptivnim efektom, imaju veoma visok afinitet vezivanja za koštane minerale tj za kristale hidroksiapatita.

Nakon oralne upotrebe bisfonati se veoma loše apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta (<1% od oralne doze leka). Nakon apsorpcije oko 50% leka se vezuje u kostima, a ostatak se ekskretuje urinom bez prethodnog metabolisanja.

Kod pacijenata sa osteoporozom i povećanim rizikom od fraktura bisfonati (alendronat, ibandronat, zoledronska) se preporučuju kao prva terapijska linija u cilju smanjivanja frakturnog rizika. Alendronat se koristi oralno u dozi od 70 mg jednom nedeljno, ibandronska kiselina ima dve formulacije leka: za oralnu upotrebu u dozi od 150mg jednom mesečno i za intravensku upotrebu 3mg intravenski svaka 3 meseca, zoledronska kiselina se koristi intravenski u dozi od 4mg jednom godišnje.

Prilikom terapije oralnim bisfonatima javlja se iritacija gornjih partija gastrointestinalnog trakta (ezofagitis, gastritis, ulcus), zbog čega je neophodan odgovarajući režim primene leka. Da bi se omogućila što bolja apsorpcija leka, oralni bisfonati se primenjuju obavezno našete, bez hrane i drugih lekova. 30-60min nakon uzimanja leka pacijent treba da bude u vertikalnom položaju. Ovaj režim uzimanja leka se ne odnosi na bisfonate koje pacijenti primaju u venu (intra venski). Bisfonate mogu koristiti pacijenti koji imaju blaži i umeren stepen insuficijencije bubrega (GFR >30ml/min-ibandronat, odnosno >35ml/min alendronat i zoledronska kiselina). Neželjeni efekti bisfonata su pored iritacije gastrointenstinalog trakta (ezofagitis, gastritis, ulcus), simptomi slični gripu- temperatura, bolovi u mišićima koji mogu da traju nekoliko dana (naročito kod iv primene leka prvi put).

Svi lekovi za lečenje osteoporoze, a naročito bisfonati su povezani sa pojavom retke komplikacije, osteonekrozom vilice koja se može pojaviti kod pacijenata koji uzimaju dugotrajnu terapiju bisfosfonatima nakon invazivnih stomatoloških procedura kao što je ekstrakcija zuba. Ova komplikacija se češće javlja kod pacijenata koji se leče zoledronskom kiselinom. (Osteonekroza vilice-definisana kao prisustvo nekrotične kosti u maksilofacijalnoj regiji koja se ne može izlečiti za osam nedelja). Zbog toga se savetuje da se sprovede stomatološko lečenje ukoliko je potrebno, pre početka lečenja bisfosfonatima.

Kod pacijenata na dugoročnoj terapiji bisfosfonatima, mogu se javiti atipične subtrohanterične frakture butne kosti kao retka komplikacija lečenja. Prilikom dugogodišnje upotrebe zoledronske kiseline (do 9 god) kod pacijenata se povećava rizik od nastanka atrijske fibrilacije.

Bisfosfonati se razlikuju od drugih lekova za osteoporozu po tome što imaju prolongiran efekat na metabolizam kostiju, koji perzistira nekoliko godina nakon prestanka terapije. Mineralna koštana gustina se postepeno smanjuje nakon terapije, a biomarkeri koštane razgradnje se postepeno povećavaju. Preporučuje se procena frakturnog rizika nakon 3-5 godina terapije bisfosfonatima. U slučaju da postoji i dalje visok rizik od fraktura terapija se može nastaviti, dok se u slučaju postojanja malog ili umerenog frakturnog rizika preporučuje tzv. "odmor od terapije bisfosfonatima" (privremeno obustavljanje terapije do 5 godina ili duže u zavisnosti od kliničkih okolnosti).

Neophodna je kontrola serumske koncentracije Ca, jonizovanog Ca²⁺, P i 25(OH)D vitamina pre uključivanja terapije, kao i u toku primene oralnih bisfosfonata na 6-12 meseci, a prilikom upotrebe Zolendronata pre svake aplikacije leka. Prema nalazima izvršiti odgovarajuću suplementaciju D vitamina i Ca.

INDIKACIJE ZA ODMOR OD TERAPIJE BISFOSFONATIMA ("DRUG HOLIDAY")

Odmor od terapije bisfosfonatima treba razmotriti ukoliko rizik od neželjenih događaja postaje veći od benefita za pacijenta.

Kod terapije oralnim bisfosfonatima, razmotriti "odmor od terapije" nakon 5 godina lečenja, ako rizik od preloma više nije visok (na primer kada je T skor >-2,5 ili nije bilo preloma).

Međutim, potrebno je nastaviti sa lečenjem oralnim bisfosfonatima sledećih 5 godina, ako je rizik od preloma i dalje visok ili umesto bisfosfonata nastaviti terapiju lekom drugog mehanizma delovanja. U slučaju da je nastavljena terapija oralnim bisfosfonatima preporučuje se "odmor od terapije" nakon 6 - 10 godina stabilnosti kod pacijenata sa vrlo visokim rizikom od preloma.

U slučaju terapije Zolendronskom kiselinom razmotriti "drug holiday" nakon 3 god terapije. Međutim, ukoliko postoji veoma visok rizik od fraktura može se nastaviti terapija Zolendronatom do 6 godina ili umesto bisfosfonata nastaviti terapiju lekom drugog mehanizma delovanja.

Kada počne "odmor od terapije bisfosfonatima" potrebno je ponovo proceniti frakturni rizik za 2-4 godine i ranije nastaviti terapiju bisfosfonatima ukoliko postoji značajno smanjenje mineralne koštane gustine, nove fragilne frakture ili promena kliničkog statusa koji dovodi do većeg frakturnog rizika.

Odmor od terapije se ne preporučuje za ne-bisfosfonatne anti-resorptivne lekove, a lečenje takvim sredstvima treba nastaviti sve dok je to klinički odgovarajuće.

DENOSUMAB

Denosumab je biološki lek za lečenje osteoporoze (humano monoklonsko antitelo). Kod pacijenata sa osteoporozom i povećanim rizikom od fraktura denosumab se preporučuje kao alternativna inicijalna terapijska linija u cilju smanjivanja frakturnog rizika.

- *Pacijentima koji su lečeni Alendronatom, prelazak na Denosumab značajno povećava mineralnu koštanu gustinu, u odnosu na nastavak terapije Alendronatom. Ovakav efekat je predominantno veći na mestima dominiranja kortiklane kosti (1/3 distalnog dela radiusa)*

Denosumab se daje u dozi od 60mg subkutano svakih 6 meseci. Ne preporučuje se tzv "odmor od leka", jer je prekid terapije Denosumabom povezan sa ponovnim povećanjem frakturnog rizika naročito za vertebralne frakture. Zbog toga nakon prestanka upotrebe denosumaba, u cilju sprječavanja naglog pogoršanja mineralne koštane gustine i frakturnog rizika, terapiju treba nastaviti lekom drugog mehanizma delovanja (najčešće bisfosfonatima). Denosumab se može dati pacijentima sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (GFR ≥ 30 ml/min). U toku upotrebe Denosumaba postoji rizik od hipokalcemije, što se dešava kod pacijenata sa deficitom D vitamina, početnim visokim nivoom koštanih biomarkera razgradnje, malapsorpcijom i hroničnom bubrežnom insuficijencijom. Zbog toga treba kontrolisati vrednosti serumskog Ca pre svake doze leka i obezbediti adekvatan unos Ca i D vitamina pre početka terapije. Pored hipokalcemije, prema rezultatima FREEDOM studije kod dugogodišnje primene leka mogući su retki neželjeni efekti denosumaba (infekcije, inflamatorni poremećaji, maligniteti, osteonekroza vilice, atipične femoralne frakture). Kod pacijenata koji su u riziku od osteonekroze vilice potreban je pregled stomatologa.

TERIPARATID I ABALOPARATID*

Teriparatid i Abaloparatid* su sintetski analozi PTH i preporučuju se za terapiju osteoporoze kod osoba koje imaju veoma visok rizik od fraktura, kao što su pacijenti sa ozbiljnim ili multiplim vertebralnim frakturama. Teriparatid se primenjuje u dozi od 20 μ g dnevno subkutano u trajanju najviše do 2 godine. Nakon završetka terapije teriparatidom preporučuje se nastavak lečenja nekim od anti-resorptivnih lekova (Denosumab ili bisfosfonati) u cilju održavanja postignutih vrednosti mineralne koštane gustine. Međutim, kod pacijenata koji su na terapiji Denosumabom ne preporučuje se nastavak terapije teriparatidom, zbog mogućnosti progresivnog i tranzitornog opadanja mineralne koštane gustine. Studije su pokazale da anabolička je terapija teriparatidom efikasna u smanjivanju frakturnog rizika čak i kod pacijenata koji su prethodno bili na terapiji bisfosfonatima. Prilikom upotrebe teriparatida mogući neželjeni efekti su: hiperkalcemija, vrtoglavica i grčevi u nogama i kratkotrajna ortostatska hipotenzija. Pre početka terapije treba proveriti serumske vrednosti Ca. Lek se ne preporučuje kod osoba sa hiperkalcemijom. Kontraindikacije za terapiju teriparatidom su: hiperparatireoidizam, drugi oblici sekundarne osteoporoze, Pagetova bolest, hiperkalcemija, terminalna renalna insuficijencija, metastaze u kostima i maligniteti.

ROMOSUZUMAB*

Romsozumab je biološki lek (humanizovano monoklonsko antitelo) i deluje anabolički na kost, ali istovremeno i inhibira koštanu resorpciju. Lek se primenjuje u dozi od 210mg dnevno subkutano u trajanju od 12 meseci, kod pacijenata koji imaju visok rizik od fraktura, kao i kod neuspeha drugih oblika lečenja ili u slučajevima intolerancije na druge lekove. Nakon završetka terapije Romsozumabom preporučuje se nastavak lečenja nekim od anti-resorptivnih lekova (Denosumab ili bisfosfonati) u cilju održavanja postignutih vrednosti mineralne koštane gustine. Kontraindikovano je kod pacijenata koji su imali infarkt miokarda (srčani udar) ili moždani udar.



SELEKTIVNI MODULATORI ESTROGENSKIH RECEPTORA (SERM)

Kod žena u postmenopauzi koje imaju visok rizik od fraktura i ukoliko terapija bisfonsatima i denosumabom nije odgovarajuća može se preporučiti terapija SERM (Raloksifen*). Pacijentkinje treba da imaju jednu od sledećih karakteristika: mali rizik od dubokih venskih tromboza ili povećan rizik od karcinoma dojke.

HORMONSKA SUPSTITUCIONA TERAPIJA

Hormonska supstitucionna terapija (estrogeni) se ne preporučuje kao prva linija za lečenje i prevenciju osteoporoze kod žena u postmenopauzi i premenopauzi zbog povećanog rizika od karcinoma dojke, karcinoma endometrijskog, moždanog udara, venskih tromboza i embolije i koronarne bolesti. Međutim, kod žena u postmenopauzi, starosti < 60god, može se preporučiti hormonska supstitucionna terapija pod određenim okolnostima (izrazite klimakterične vazomotorne smetnje) ukoliko nema kontraindikacija (infarkt miokarda, moždani udar i karcinom dojke).

Dokazi o redukciji frakturnog rizika		
REDUKCIJA FRAKTURNOG RIZIKA		
Lek	Vertebralne frakture	Nevertebralne frakture
Alendronat	Da	Da (uključujući i frakture kuka)
Ibandronat	Da	Da**
Zonedronska kiselina	Da	Da
Denosumab	Da	Da (uključujući i frakture kuka)
Teriparatid	Da	Da
SERM	Da	Nije dokazano
HRT	Da	Da (uključujući i frakture kuka)

**Ibandronat povećava mineralnu koštanu gustinu i značajno smanjuje rizik od vertebralnih fraktura. Smanjenje frakturnog rizika za nevertebralne frakture je dokazano na indirektan način, posthoc analizom baziranoj na podacima više kliničkih studija i dugogodišnjem praćenju bolesnika na oralnoj i iv formulaciji ibandronata.

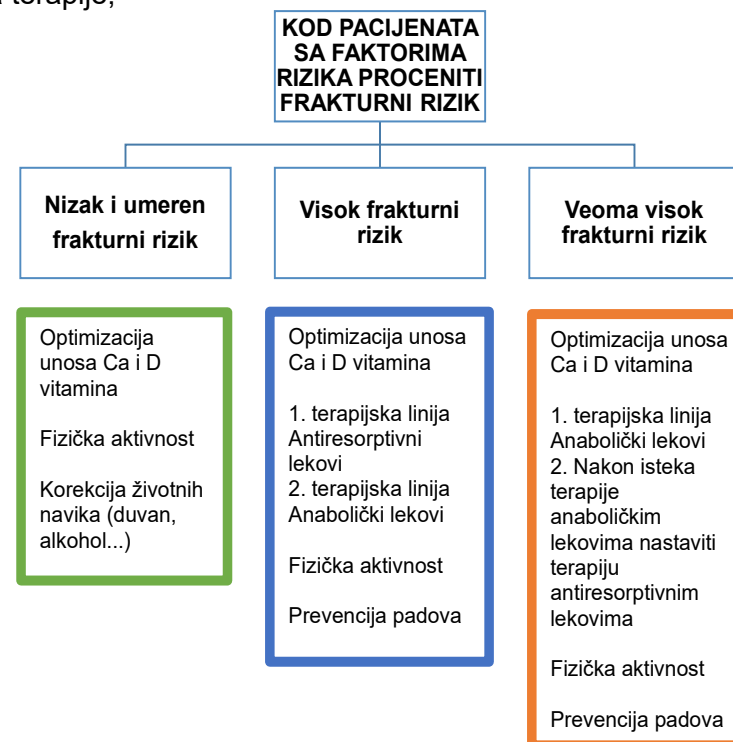
ALGORITAM ZA LEČENJE OSTEOPROZE

Terapija prve linije za lečenje osteoporoze kod većine pacijenata su lekovi sa antiresorptivnim efektom –najčešće su to oralni bisfosfonati (Alendronat, Ibandronat).

Kod pacijentkinja koje imaju intoleranciju na oralne bisfosfonate ili kontraindikacije, prva linija lečenja mogu biti iv bisfosfonati ili Denosumab, alternativna terapijska opcija mogu biti SERM. Takođe se preporučuje da lekovi prve linije za pacijente s visokim rizikom od preloma koji ne mogu koristiti oralnu terapiju budu Denosumab ili Teriparatid.

Kod pacijentkinja sa veoma visokim rizikom za frakture kao i kod onih koje su već imale višestruke prelome potrebno je uvođenje u terapiju anaboličkih lekova (Teriparatid) ili lekova sa dvostrukim mehanizmom dejstva (Romosozumab*).

Frakturni rizik ponovo odrediti nakon svake nove frakture, bez obzira kada se ona dogodila. Rizik od nastanka fraktura se povećava nakon prekida terapije,



ZAMENA LEKOVA ZA OSTEOPOROZU

U slučajevima kada pacijent ima rekurentne osteoporotične vertebralne frakture, ili je imao nove frakture ili se održava visok fraktorni rizik uprkos upornoj antiresorptivnoj terapiji, kao i ako je imao komplikacije prethodne terapije antiresorptivnim lekovima (osteonekrozu vilice, ili atipične femoralne frakture) treba uključiti lek sa anaboličkim dejstvom umesto antiresorptivne terapije. Visok fraktorni rizik je prisutan ukoliko je pacijent: imao vertebralne frakture ili frakture kuka, ili T- scor ≤ -2.5 ili FRAX indeks za kuk $\geq 3\%$, ili $\geq 20\%$ za velike osteoporotične frakture

SUPLEMENTACIJA D VITAMINOM i Ca

Potrebno je održavati serumske vrednosti 25 (OH) D vitamina ≥ 30 ng/ml (≥ 75 nmol/l) kod pacijenata sa osteoporozaom (poželjan opseg je 30 -50 ng/ml). Pre početka terapije osteoporoze antiresorptivnim ili anaboličkim lekovima neophodno je izvršiti odgovarajuću suplementaciju D vitamina tako da serumske vrednosti 25(OH)D vitamina budu u napred navedenom poželjnom opsegu. Preporučuje se početna kontrola 25(OH) D vitamina u serumu za 3 meseca, a nakon toga kontrole na 6 meseci radi određivanja doze održavanja. Za dugotrajno održavanje optimalnog nivoa 25 (OH) D u serumu kod pacijanata sa osteoporozaom obično je potrebna suplementacija D3 u dozi od najmanje 2.000 IU dnevno. Veće doze vitamina D3 su obično potrebne kod pacijenata sa prisutnim faktorima kao što su: gojaznost, malapsorpcija, starije životno doba.

Neophodno je održavati odgovarajući unos Ca u ishrani od 1.200 mg/dan (hranom i suplementima) za osobe starosti ≥ 50 godina. Prednost dati odgovarajućem unosu Ca u ishrani u odnosu na suplemente (Ca suplementi do 1000mg dnevno), zbog mogućih neželjenih efekata naročito na kalulozu bubrega.

Veoma je važno imati u vidu da se tek po postizanju nivoa 25OHVITD od 50 nmol/l započinjanje terapija kako antiresorptivnim, tako i anaboličkim lekovima, nezavisno od uzroka osteoporoze.

Promena životnih navika u cilju poboljšanja zdravlja kostiju

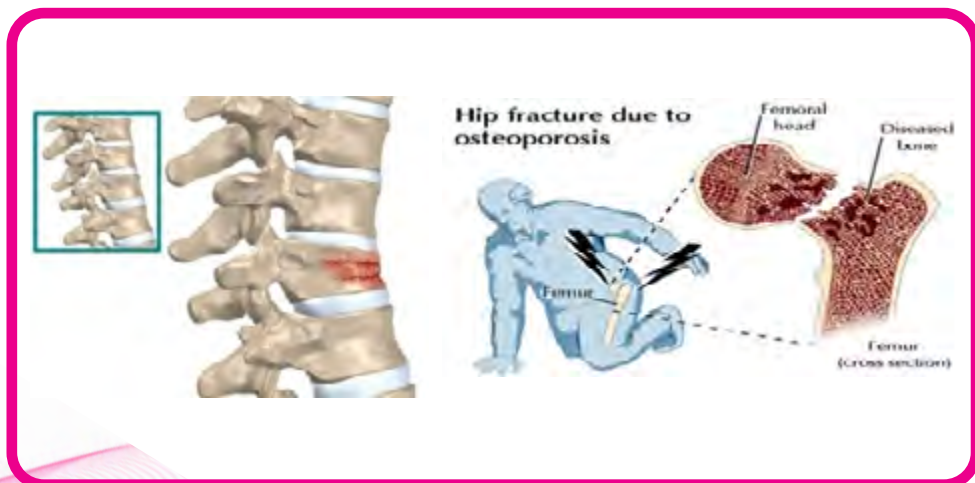
Za sve pacijente bez obzira na stepen fraktornog rizika preporučuje se: fizička aktivnost, izbalansirana zdrava ishrana, adekvatan unos Ca i D vitamina, izbegavanje upotrebe duvana i prekomerne upotrebe alkohola (≤ 2 jedinice dnevno) i eliminisanje potencijalnih faktora rizika za pad. Pacijentima koji već imaju osteoporozaom preporučuju se protektori za kukove, kao i vežbe u cilju poboljšanja mišićne snage, ravnoteže i koordinacije pokreta da bi sprečili padove i moguće frakture.



ŠTA RADITI U SLUČJU NOVONASTALIH PRELOMA

U slučaju da pacijent zadobije osteoporotičnu frakturu prilikom male trauma kao što je pad sa sopstvene visine smatra se da:

- Ne treba prekidati terapiju bisfonsatima koja je započeta više meseci pre dijagnostikovane frakture.
- Ne treba prekidati terapiju teriparatidom i denosumabom koja je započeta pre dijagnostikovane frakture.
- Dokazano je da teriparatid ubrzava koštanu regeneraciju tokom preloma, povećava volumen kalusa i brže dostizanje koštane čvrstine.
- Obavezna je suplementacija D vitaminom i adekvatan unos Ca.
- Kod visokorizičnih grupa bisfonsate zameniti teriparatidom ili kratkotrajno 2- 2.5 meseca Myacalcic ampulama sc. uz obaveznu proveru nivoa Vit D i suplementaciju kalcijuma
- Ukoliko pacijent nije lečen bisfonsatima pre nastanka fragilnog preloma, bisfonsate u većini slučajeva treba uvesti u terapiju u periodu od 2- 4 meseca od nastanka preloma, a u zavisnosti od mesta preloma.



GLUKOKORTIKOIDIMA INDUKOVANA OSTEOPOROZA (GIOP)

Iako je terapija glukokortikoidima (GK- Pronison, Nyripan, Dexason, Urbason, Lemod depo, Diprofos, Methil prednisolone...) najčešći uzrok sekundarne osteoporoze, najčešći jatrogeni uzrok, i najčešći uzrok osteoporoze pre 50. godine života, mnogi rizični bolesnici ostaju nelečeni.

Terapija glikokortikoidima može da utiče na koštanu fragilnost i pojavu preloma bilo koje lokalizacije (i do 75%) već tokom prvih 3 do 6 meseci terapije, mehanizmom koji nije zavisn od mineralne koštane gustine. Stoga, procena rizika za prelom nijednom imidžing metodom, pa ni prema vrednostima DXA merenja i primenom FRAX indeksa nije dovoljno senzitivna, i ne može da zameni mišljenje kliničara u proceni rizika za prelom, posebno tokom prvih 6 meseci terapije. Dalji gubitak koštane gustine protiče sporije i traje tokom celog perioda terapije glikokortikoidima. Smatra se da se fraktorni rizik vraća na bazalni nivo posle 9-15 meseci od prestanka terapije glikokortikoidima, a u zavisnosti od ukupne kumulativne doze.

GK imaju značajan bifazičan katabolički učinak na koštano tkivo – stimulisanjem koštane resorpcije kroz prvu ranu i brzu fazu i smanjenim formiranjem nove kosti, lošeg kvaliteta, tokom druge, *spore, progresivne faze*.

Suštinski značaj na vreme započetog lečenja GIOPa se ogleda u činjenici da 37% pacijenata na GK terapiji dužoj od 6 meseci ima asimptomatski Rtg verifikovane vertebralne prelome (VFr), a 14% dva ili više preloma. Od svih preloma kuka oko 47% su GK indukovani, a od svih vertebralnih preloma su u 72% GK indukovani prelomi.

Većina aktuelnih vodiča se slaže u sledećim stavovima sa ciljem smanjenja rizika za prelom i lečenja GIOPa.

1. Ne postoji bezbedna doza GK kada je u pitanju rizik za prelom.
2. Ne postoje podaci o frakturnom riziku za mlađe od 40 god.
3. DXA nalaz u premenopauznom periodu i za mlađe muškarce od 40 god. tumačiti prema Z score.
4. Frakturni rizik je dozno, vremenski i od životne dobi zavisian.
5. Frakturni rizik kod osoba sa istim BMD je značajno veći kod osoba na Th GK, što znači da je rizik za prelom nezavisan od smanjenja BMD.
6. Treba početi antiosteoporotičnu terapiju svim pacijentima koji su 3 meseca i duže na terapiji GK, nezavisno od godina života i dnevne doze GK. Rizik za sve tipove preloma dramatično raste ukoliko je kumulativna doza ≥ 1 gram, nezavisno od dnevne doze GK.
7. Periodična Rtg ispitivanja Th i LS segmenta (pre započinjanja lečenja a potom posle jedne godine) su obavezna u otkrivanju VFr bez obzira na klasifikaciju rizika prema trenutnim smernicama, posebno kod autoimunih inflamatornih oboljenja (RA, SLE, IBD i dr.) jer značajno opredeljuju terapijski izbor i ukazuju na stepen rizika za novi prelom, kao i dinamiku promene visine pršljenova tokom vremena. Vertebral fracture assessment- VFA u okviru DXA se može koristiti, ali svakako se sumnja na prelom mora potvrditi ili otkloniti RTg snimkom.

PREPORUKE ZA LEČENJE GLIKOKORTIKOIDIMA INDUKOVANE OSTEOPOROZE (GIOP)

Neophodno je urgentno sprovođenje mera za adekvatno i pravovremeno lečenje GIOP i implementiranje efikasne strategije prevencije preloma u kliničku praksu, u primarnoj, sekundarnoj i tercijarnoj zdravstvenoj zaštiti.

1. Samo neke vežbe imaju pozitivan efekat na osteoblastogenezu i antiinflamatorni efekat.

Resistance trening, vežbe sa osoviniskim opterećenjem, vežbe balansa i snage; sve vežbe koje preveniraju rizik za pad i prelom. Skeletni mišići komuniciraju sa drugim organima i proizvode proteine - miokine. Neki miokini indukuju anti-inflamatorne odgovore neposredno sa svakim setom vežbanja, a posredno poboljšanjem kardiovaskularnih faktora rizika kroz poboljšanje komorbiditeta.

U Tabeli br. 7. su predstavljene preporuke ACR iz 2017 za modifikaciju načina života pacijenata na th GK >3 meseca nezavisno od doze GK.

PREPORUKE ZA MODIFIKACIJU NAČINA ŽIVOTA PACIJENATA NA GK >3 MESECA NEZAVISNO OD DOZE GK (ACR 2017)	
Vežbe sa opterećenjem sopstvene TT	C
Presatanak pušenja	C
Izbegavati > 2 jedinice alkohola dnevno (175ml vina)	C
BMI < 18.5	C
Procena rizika za pad i prelom	C
Merenje početne visine	C
Procena prethodnih preloma	C
Rtg procena visine pršljenova koji počinju/ ili su već na Prednisolon/ekv ≥ 5 mg/dnevno	C
Ishrana obogaćena Ca per os (ukupno 1200-1500mg/dnevno elementarnog Ca)	A
Suplementacija D vitaminom (nezavisno od doze i dužine lečenja GK)	A
Određivanje 25(OH)D vit u serumu	

Tabela 7.

2. Monitoring VIT D, Ca ukupnog, Ca jonizovanog, P, sa individualnim odredjivanjem doze Vit D3, prema 25OHVITD u krvi.

S obzirom da GK povećavaju izlučivanje Ca urinom, važan je značaj adekvatnog unosa Ca. S druge strane i bisfosfonati (BS), posebno parenteralna primena, kao i denosumab inhibirajući resorpciju kostiju, smanjuju efluks kalcijuma iz kostiju u cirkulaciju, što dovodi do razvoja hipokalcemije, koja će biti izraženija ukoliko postoji nedostatak Vit D. Odredjivanje Ca i P u 24/h urinu, periodično (jednom u 6 meseci), je potrebno, posebno ukoliko je pacijent na većim dozama aktivnih oblika Vit D (Alfa D3, Rocaltrol) obzirom da mogu da dovedu do hiperkalciurije. Sa primenom aktivnih oblika Vit D takodje treba biti veoma oprezan kod osoba sa sklonošću i/ili kalkulozom bubrega.

3. Antiresorptivni lekovi: Bisfosfonati - zolendronična kiselina, alendronat, ibandronat kao i humano monoklonsko antitelo Denosumab - predstavljaju prvu liniju terapije u prevenciji i lečenju frakturama izazvanih GK muškaraca i žena.

U cilju prevencije preloma unutar prva 3 meseca terapije GK, započeti lečenje što pre. Alendronat, zoledronat, denosumab i teriparatid, kao opcije lečenja zasnovane na dokazima za sprečavanje preloma u GIOP-u su preporučene, ali tek po dostizanju vrednosti 25OHVITD u serumu od minimum 50 nmol/l, i uz adekvatnu suplementaciju kalcijuma

4. Anabolički lekovi-terapija druge linije kod GIOP-a

Iako se Teriparatid i Abaloparatid smatraju terapijom drugog reda u lečenju GIOPa, odnosno prevenciji preloma u GIOPu, poslednje preporuke u visokorizičnim grupama (prethodni prelom ili T score $\leq -2,5SD$) smatraju najefikasnijim započinjanje terapije upravo Teriparatidom, a posle 24 meseci preći na antiresorbtivne lekove. U direktnim ispitivanjima kod pacijenata sa veoma visokim rizikom od preloma, teriparatid i romosozumab - sclerostin inhibitor, smanjuju rizik od preloma efikasnije nego oralni bisfosfonati

5. Terapija trećeg reda kod GIOP-a

Raloxifen – selektivni modulator estrogenskog receptora (SERM) samo kada su drugi oblici lečenja kontraindikovani ili neefikasni. Nema podataka o efektu na prelome u GIOPu. Visok rizik za fatalni insult, tromboemboliju, grčeve u nogama. Smanjuje rizik za Estrogen – receptor- pozitivan rak dojke.

Calcitonin- nazalni sprej ili sc. - meta analiza 9 studija -500 pacijenata. Nema efekta na rizik za prelome isto kao i VITD i Ca.

Napomena: Pacijenti sa GIOP treba da budu lečeni što je pre moguće



REFERENCE

1. Adami S., Libanati C., Boonen S., Cummings S.R., et al. Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis does not interfere with fracture-healing: results from the FREEDOM trial. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2012; 94 (23):2113-2119.
2. Adler R. Osteoporosis, Pathophysiology and Clinical Management Osteoporosis. Contemporary endocrin. Editor Conn M. Beaverton, Springer Science, 2012 pp.269-318.
3. Akkawi I, Zmerly H. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints*. 2018; 6(2): 122–127. doi: 10.1055/s-0038-1660790.
4. Allen CS, Yeubg JH, et al. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD001347.
5. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, et al. Efficacy of Osteoporosis Pharmacotherapies in Preventing Fracture Among Oral Glucocorticoid Users: A Network Meta-Analysis. *Osteoporos Int* 2016; 27:1989–98. doi: 10.1007/s00198-015-3476-4.
6. Amiche MA, Abtahi S, Driessen JHM, et al. Impact of Cumulative Exposure to High-Dose Oral Glucocorticoids on Fracture Risk in Denmark: A Population-Based Case-Control Study. *Arch Osteoporos* 2018;13(1):30. doi: 10.1007/s11657-018-0424-x.
7. Angeli A., Guglielmi G., Dovio A., et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006; 39: 253-259.
8. Asirvatham Adlyne Reena; Balachandran K, Kannan S. Balasubramaniam Satish K, Mahadevan S. FRAX First – Pragmatic Approach in Resource Poor Settings, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2018;22(6):757-759 doi: 10.4103/ijem.IJEM_412_18
9. Austin M., Yang Y.C., Vittinghoff E., et al.; Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures.; *J Bone Miner Res*. 2012; 27: 687-693
10. Azizieh FY, Shehab D, Al Jarallah K, Mojiminiyi O, Gupta R, Raghupathy R. Circulatory pattern of cytokines, adipokines and bone markers in postmenopausal women with low BMD. *J Inflamm Res*. 2019;12:99-108. 2019. doi:10.2147/JIR.S203590
11. Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, et al. Glucocorticoid Exposure and Fracture Risk in a Cohort of US Patients With Selected Conditions. *J Bone Miner Res* 2018; 33:1881–8. doi: 10.1002/jbmr.3523
12. Barron RL, Oster G, Grauer A, Crittenden DB, Weycker D. Determinants of imminent fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2020;31(11):2103-2111. doi: 10.1007/s00198-020-05294-3.
13. Benatti F., Pedersen B. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases—myokine regulation. *Nature Reviews Rheumatology* 2015;11:86–97.
14. Bhattoa HP. Laboratory aspects and clinical utility of bone turnover markers. *EJIFCC*. 2018;29(2):117-128.
15. Binkley N, Adler R, Bilezikian JP Osteoporosis diagnosis in men: the T-score controversy revisited. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:403–409
16. Blau L.A. Hoehns JD Analgesic efficacy of calcitonin for vertebral fracture pain. *Ann Ann Pharmacother*. 2003;37(4):564-570.
17. Britton, the editors Nicki R. Colledge, Brian R. Walker, Stuart H. Ralston; illustrated by Robert (2010). *Davidson's principles and practice of medicine*. (21st izd.). Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier. ISBN 978-0-7020-3085-7.
18. Briot K., Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open* 2015;1:e000014.
19. Buckley L., Guyatt G. et al. American College of Rheumatology Arthritis Rheumatol. Clinical guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY*. 2017;69(8): 1521-37.
20. Buckley L., Humphrey M.B. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *N.Engl J Med* 2018;379:2547-56.
21. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. American association of clinical endocrinologists. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract*. 2020;26(Suppl 1):1-46. doi: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL.
22. Cheng C, Wentworth K, Shoback DM. *New Frontiers in Osteoporosis Therapy*. 2020;71:277-288. doi: 10.1146/annurev-med-052218-020620.
23. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD, Oral ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004;19(8):1241.
24. Cooper C, Javaid K, Elliott M, Stephens D, Tanna N. UK consensus guideline on the management of patients at low, high, and very high risk of osteoporotic fracture. www.guidelines.co.uk 2020.
25. Cranney A, Wells GA, Yetisir E, Adami S, Cooper C, Delmas PD, Miller PD, Papapoulos S, Rejnster JY, Sambrook PN, Silverman S, Siris E, Adachi JD. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int*. 2009;20(2):291.
26. Cozadd AJ, Schroder LK, Switzer JA. Fracture Risk Assessment: An Update. *J Bone Joint Surg Am*. 2021;103(13):1238-1246. doi: 10.2106/JBJS.20.01071.
27. Didier Hans, Emőke Šteňová & Olivier Lamy; The Trabecular Bone Score (TBS) Complements DXA and the FRAX as a Fracture Risk Assessment Tool in Routine Clinical Practice; Therapeutics and Medical Management (S Jan de Beur and B Clarke, Section Editors) 2017, 15, pages521–531.
28. Di Medio L. Advances in bone turnover markers. 2021;105:101-140 doi. org/10.1016/bs.acc.2021.06.001
29. Dimitrios J Hadjidakis, Ioannis I Androulakis. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 ;1092:385-96. doi: 10.1196/annals.1365.035.
30. El Miedany, Y. FRAX: re-adjust or re-think. *Arch Osteoporos*. 2020;15:150. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00827-z>
31. El A Kwawi M., Shrestha A. Systematic Review with Meta-analysis: Denosumab in Glucocorticoids Induced Osteoporosis. *International Journal of Diabetes and Clinical Research*. 2021; 8(2):141. DOI: 10.23937/2377-363/1410141.
32. Ernő Nagy E, Nagy-Finna C, Popoviciu H, Kovács B. Soluble Biomarkers of Osteoporosis and Osteoarthritis, from Pathway Mapping to Clinical Trials: An Update. *Clin Interv Aging*. 2020; 15: 501–518. doi: 10.2147/CIA.S242288.

33. Florez H, Hernández-Rodríguez J, Muxi A, Carrasco JL, Prieto-González S, Cid MC et al. Trabecular bone score improves fracture risk assessment in glucocorticoid-induced osteoporosis; *Rheumatology*, Volume 59, Issue 7, July 2020, Pages 1574–1580

34. Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallares-López B i sar. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr Rheumatol Online J* 2020; 18(1):20

35. Giannoudis P, Tzioupis C, Almalki T, Buskley R. Fracture healing in osteoporotic fractures: is it really different? A basic science perspective. *Injury Int.* 2007;38(1):S90-S99.

36. Gorter E.A., Reinders C.R, Krijnen P. et al. The effect of osteoporosis and its treatment on fracture healing a systematic review of animal and clinical studies. *Bone Reports* 2021;15.101117.

37. Guber R, Koch H, Doll BA, Tagtmeier F, Einhorn TA, Hollinger JO. Fracture healing in the elderly patient. *Exp. Gerontol.* 2006;41:1080-1093.

38. Hayes N.H., Baschant U., Hauser b. et al. When to Start and Stop Bone-Protecting Medication for Preventing Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)* 2021;12:782118. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.782118>

39. Holzer G., Von Skrbensky, Holzer LA. Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength. *JBMR* 2009;24:468-474.

40. Joo-Hyun Lee, Soo-Kyung Cho et al. Are glucocorticoid-induced osteoporosis recommendations sufficient to determine antiosteoporotic treatment for patients with rheumatoid arthritis? *Korean J Intern. Med.* 2014; 29(4): 509–515.

41. Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The threshold of bone mineral density for vertebral fracture in female patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrine J* 2006;53:27-34.

42. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M, Cooper C, Rizzoli R, Adib G et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020 ;31(1):1-12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3.

43. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):118. doi: 10.1007/s11657-018-0510-0.

44. Kanis J. A. , E. V. McCloskey, H. Johansson, C. Cooper, R. Rizzoli, J.-Y. Reginster, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013; 24(1): 23–57. doi:10.1007/s00198-012-2074-y

45. Kanis J.A. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International* 2019;30:3–44.

46. Kanis J.A., Melton 3rd, L.J., Christiansen C., Johnston C.C., Khaltav N.; The diagnosis of osteoporosis.; *J Bone Miner Res.* 1994; 9: 1137-1141

47. Kanis JA, Johansson H, Oden A. ET AL. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:893-9.

48. Kanis JA, Johansson H., Oden A., McCloskey EV. Et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011; 22: 809-16.

49. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster, JY on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors and the Committee of National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis.* 2018. *Int.* doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5

50. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet.* 2000; 359:1929-1936.

51. Knopp JA Diner BM et al. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systemic review of randomized, controlled trials. *Osteoporosis Int.* 2005;16(10):1281-1290.

52. Latsos GN. Identification of women at risk to develop osteoporosis. Who needs treatment? *Balneoclimatologia.* 2011;35(3):13-22.

53. Leder BZ, Tsai J N, Uihlein AV, Wallace P, BA, Lee H et al. Denosumab and Teriparatide Transitions in Postmenopausal Osteoporosis (The DATA-Switch Study): a Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2015; 386(9999): 1147–1155. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61120-5

54. Lorentzon M, Branco J, Brandi ML. et al. Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Adv Ther* 2019; 36:2811–2824. doi.org/10.1007/s12325-019-01063-9

55. Lyritis GP. Fracture healing and antiosteoporotic treatments. *Medicographia,* 2010; 32(1),79-85.

56. Maria Luisa Brandi. Drugs for bone healing. University of Florence, Department of Surgery and Translational Medicine, Expert Opin. *Investig. Drugs* 2012; 21(8): 322-357.

57. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016;31:940-948.

58. Merlijn T, Swart K, van der Horst H. et al. Fracture prevention by screening for high fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2020;31: 251–257.

59. Michaël R. Laurent M., Goemaere S., Verroken S. Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Adults: Consensus Recommendations From the Belgian Bone Club. *Front. Endocrinol.* 2022. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.908727>

60. Misra D., Berry SD., Broe K.E., et al. Does dietary protein reduce hip fracture risk in elders? The Framingham Osteoporosis study. *Osteoporos Int.* 2011 ;22(1):345-9.

61. Naylor K, McCloskey E, Jacques R. et al. Clinical utility of bone turnover markers in monitoring the withdrawal of treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2019;30:917–922. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4823-5>.

62. Nevitt MC, Chen P, Kiel DP, et al. Reduction in the risk of developing back pain persists at least 30 months after discontinuation of teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2006;17(11):1630–163.

63. Nishizawa Y, Miura M, Ichimura S, Inaba M, Imanishid Y, Shiraki M et al. Executive summary of the Japan Osteoporosis Society Guide for the Use of Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis (2018 Edition). *Clinica Chimica Acta.* 2019; 01-107.

64. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones (Athens)* 2009;8(2):96-110. 10.14310/horm.2002.1226

65. Parker MJ, Palmer CR. Prediction of rehabilitation after hip fracture. *Age Ageing,* 1995; 24(2): 96-8

66. Pauline M. Camacho, Steven M. Petak, Neil Binkley, Bart L. Clarke, Steven T. Harris, Daniel L. Hurley et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS — 2016. *Endocr Pract* 2016;22 (4): 1-42. doi: 10.4158/EP161435.GL.

67. Pistoia W., B van Rietbergen B., P Rüegsegger P. Mechanical consequences of different scenarios for simulated bone atrophy and recovery in the distal radius Bone 2003;33(6):937-945.
68. Redondo L, Puigoriol E, Rodríguez JR, Peris P, Kanterewicz E. Usefulness of the trabecular bone score for assessing the risk of osteoporotic fracture. Rev Clin Esp 2018;218:121-7.
69. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, Christiansen C, Rowell L, Mairon N, Bonvoisin B, Drezner MK, Emkey R, Felsenberg D, Cooper C, Delmas PD, Miller PD. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. Ann Rheum Dis. 2006;65(5):654.
70. Rizzoli R., Biver E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent?, Nature Reviews Rheumatology 2015;11: 98-109.
71. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti D, Gatti D, Giannini S et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. Reumatismo. 2016;68(1):1-39. doi: 10.4081/reumatismo.2016.870.
72. Rui Zhen T. Bone turnover marker monitoring in osteoporosis treatment response in European Journal of Endocrinology. 2020. Vol 123. doi.org/10.1530/EJE-19-0970
73. Schacht Erich. Reduction of falls and osteoporotic fractures: Plain vitamin D or D-hormone analogs? Geriatrics & Gerontology International. 2008; 8(1): 16-25.
74. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. J Bone Miner Res. 2010;25:1886-1894.
75. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N et al. Trabecular Bone Score: A Noninvasive Analytical Method Based Upon the DXA Image. J Bone Miner Res 2014; 29(3):518-530.
76. Simmons E.D., Yinggang Zheng. Implications of Osteoporosis During Spinal Surgery Adv. Osteoporotic fracture. Manag. 2004;3(1):13-22.
77. Solomon HMC, Mogun H, Schneeweiss S. The relation between bisphosphonate use and non-union of fractures of the humerus in older adults. Osteoporosis Int. 2009; 20:895-201.
78. Statham L, Aspray TJ. Osteoporosis in older adults. Medicine. January 2021; 48 (1): 38-43.
79. Stone K.L., Seeley D.G., Lui L.Y., et al.; BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures.; J Bone Miner Res. 2003; 18: 1947-1954
80. Suheda Ozcakar, Deniz Sigitli, Ahmet Ursava, Esra Uzaslan. COPD and Osteoporosis: Associated Factors in Patients Treated with Inhaled Corticosteroids. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2020;15:2441-2448. doi: 10.2147/COPD.S2747
81. Sydney LB. Monitoring changes in bone density. Women's Health. 2008; 4(1), 89-97.
82. Takahata M., Schwarz EM., Chen T., et al. Delayed Short Course Treatment with Teriparatide (PTH1-34) Improves Femoral Allograft Healing by Enhancing Intramembranous Bone Formation at the Graft-Host Junction. J Bone Miner Res 2011; 27:26-37.
83. Tian A, Ma J, Feng K. et al. Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis. J Orthop Surg Res 2019; 14: 68. doi.org/10.1186/s13018-019-1100-6

84. Tsoriev T.T., Belaya Z.E., Mel'nichenko G.A. TRABECULAR BONE SCORE – A NON-INVASIVE ANALYTICAL METHOD TO EVALUATE BONE QUALITY BASED ON ROUTINE DUAL-ENERGY ABSORPTIOMETRY. PERSPECTIVES OF ITS USE IN CLINICAL PRACTICE. Almanac of Clinical Medicine 44(4):462-476. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-462-476
85. Ulivieri FM, Silva BC, Sardanelli F et al. Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. Endocrine 2014;47:435-48.
86. Yamamoto N, Tsuchiya H. [Development of Novel Osteoporosis Screening Methods Using FRAX]. Yakugaku Zasshi. 2019;139(1):35-38. Japanese. doi: 10.1248/yakushi.18-00154-4.
87. Yongquan Gao, Xiaochen Liu, Yuan Gu et al. The Effect of Bisphosphonates on Fracture Healing Time and Changes in Bone Mass Density: A Meta-Analysis. Front. Endocrinol (Lausanne) 2021;30;12:688269. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.688269
88. van Wunnik B.P., P.H. Weijers, S.H. van Helden, P.R. Brink, M. Poeze. Osteoporosis is not a risk factor for the development of nonunion: a cohort nested case-control study. Injury 2011;42 (12) :1491-1494.
89. van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Fractures and oral corticosteroids: relationship to daily and cumulative dose. Rheumatol 2000; 39:1383-9.
90. Watts N.B., Miller P.D., Kohlmeier L.A. et al.; Vertebral fracture risk is reduced in women who lose femoral neck BMD with teriparatide treatment.; J Bone Miner Res 2009; 24: 1125-1131
91. Winzenrieth R, Michelet F, Hans D. Three-dimensional (3D) microarchitecture correlations with 2d projection image gray-level variations assessed by trabecular bone score using high-resolution computed tomographic acquisitions: effects of resolution and noise. J Clin Densitom. 2013; 16(3): 287- 96.
92. Zegg M., Böcker W., et al. Spine fractures in elderly patients, Osteologie 2014; 23(1):29-34.
93. Zhao Y., Xue R. et al. Aggravation of spinal cord compromise following new osteoporotic vertebral compression fracture prevented by teriparatide in patients with surgical contraindications. Osteoporosis Int. 2016;27 (11) pp. 3309-3317.

Kako postati član ORS?

Član ORS-a možete postati uplatom godišnje članarine koja iznosi 1000,00 dinara na godišnjem nivou.

Uplatu nasloviti na: *Udruženje obolelih od reumatskih bolesti RS (ORS)*
Svrha uplate: *Članarina za tekuću godinu*
Teući račun za uplatu: **265-1620310003472-31**

Kada uplatite članarinu informaciju o tome dobijamo od banke.

Da bi smo imali Vaše podatke za komunikaciju potrebno je da na e-mail: **udruzenje@ors.rs**, ili e-mail: **helper.bg@ors.rs**, +381 60 33 44 692 pošaljete sledeće podatke:

Ime i prezime, grad u kome živite, adresu stanovanja, e-mail adresu, br.telefona, dijagnozu/dijagnoze reumatske bolesti od koje/kojih se lečite.

Kontakt

Podaci o nama za komunikaciju

Predsednica udruženja

Prim. dr Mirjana Lapčević
e-mail: mlapcevic@ors.rs, tel.: +381 60 33 44 691

Zamenica predsednice

Sunčica Đorđević
e-mail: sdjordjevic@ors.rs, tel.: +381 61 222 06 00

Centrala

e-mail: udruzenje@ors.rs
e-mail: helper.bg@ors.rs, +381 60 33 44 692

Podružnica Kragujevac

Gordana Matić – predsednica podružnice
e-mail: gmatic2@ors.rs, tel.: +381 60 33 44 628
Helper podružnice Kragujevac
e-mail: helper.kg@ors.rs

Podružnica Niš

Danijela Janković – predsednica podružnice
e-mail: djankovic@ors.rs, tel.: +381 60 33 44 638
e-mail: helper.ni@ors.rs, tel.: +381 60 33 66 842

Podružnica Novi Sad

Tanja Radujković – predsednica podružnice
e-mail: tradujkovic@ors.rs, tel.: +381 60 33 55 629
e-mail: helper.ns@ors.rs, tel.: +381 60 33 44 672

Podružnica Užice

Danica Bešević – predsednica podružnice
e-mail: danica.besevic@gmail.com, tel.: +381 63 31 82 32



+381 61 222 0 600



udruzenje@ors.rs



www.ors.rs

ISBN-978-86-83008-02-5