



Croatian Endocrine Society  
**Hrvatsko endokrinološko društvo**



# Preporuke za dijagnostiku i liječenje osteoporoze Hrvatskog endokrinološkog društva



## IZDAVAČ:

SVEUČILIŠTE J.J. STROSSMAYERA U  
OSIJEKU, MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

HRVATSKO ENDOKRINOLOŠKO DRUŠTVO

## GLAVNI UREDNICI I AUTORI:

Izv. prof. dr. sc. **Silvija Canecki-Varžić**,  
dr. med., spec. interne medicine,  
subspec. endokrinologije i dijabetologije

Prof. dr. sc. **Ines Bilić-Ćurčić**, dr. med.,  
spec. interne medicine,  
subspec. endokrinologije i dijabetologije

Izv. prof. dr. sc. **Miro Bakula**, dr. med.,  
spec. interne medicine,  
subspec. endokrinologije i dijabetologije

## KOAUTORI I SURADNICI:

Izv. prof. dr. sc. **Maja Cigrovski Berković**,  
dr. med., spec. interne medicine,  
subspec. endokrinologije i dijabetologije

Prof. prim. dr. sc. **Dubravka Jurišić-Eržen**,  
dr. med., spec. interne medicine,  
subspec. endokrinologije i dijabetologije

Izv. prof. dr. sc. **Sanja Klobučar**,  
dr. med., spec. interne medicine,  
subspec. endokrinologije i dijabetologije

Izv. prof. dr. sc. **Mladen Krnić**, dr. med.,  
spec. interne medicine,  
subspec. endokrinologije i dijabetologije

Prim. **Tomas Matić**, dr. med.,  
spec. interne medicine,  
subspec. endokrinologije i dijabetologije

Doc. dr. sc. **Gorana Mirošević**,  
dr. med., spec. interne medicine,  
subspec. endokrinologije i dijabetologije

Izv. prof. dr. sc. **Ivan Pećin**, dr. med.,  
spec. interne medicine,  
subspec. endokrinologije i dijabetologije

Izv. prof. dr. sc. **Ivana Prpić-Križevac**,  
dr. med., spec. interne medicine,  
subspec. endokrinologije i dijabetologije

Izv. prof. dr. sc. **Dario Rahelić**, dr. med.,  
spec. interne medicine,  
subspec. endokrinologije i dijabetologije

Prof. dr. sc. **Lana Ružić**, dr. med.

Prof. prim. dr. sc. **Tina Tičinović Kurir**,  
dr. med., spec. interne medicine,  
subspec. endokrinologije i dijabetologije

Izv. prof. dr. sc. **Tamara Turk Wensveen**,  
dr. med., spec. interne medicine,  
subspec. endokrinologije i dijabetologije

**Daniela Fabris-Vitković**, dr. med.,  
spec. interne medicine,  
subspec. endokrinologije i dijabetologije

Doc. dr. sc. **Jelena Vučak Lončar**,  
dr. med., spec. interne medicine,  
subspec. endokrinologije i dijabetologije

**Romana Marušić**, dr. med.

**Klara Ormanac**, dr. med.


**Eduard Oštarijaš**, dr. med., MPH

## RECENZENTI:

Prof. dr. sc. **Jasminka Milas-Ahić**,  
dr. med, spec. interne medicine, subspec.  
reumatologije, alergologije i imunologije

Izv. prof. dr. sc. **Ana Poljičanin**, dr. med.,  
spec. fizikalne medicine i rehabilitacije

Suglasnost Senata Sveučilišta J. J. Strossmayera  
u Osijeku pod brojem 14/25.

ISBN 978-953-7736-78-1  
ISBN 978-953-7736-77-4 

CIP dostupan pod brojem 151216066 (GISKO).





# Predgovor

U Republici Hrvatskoj je u 2022. godini u djelatnosti opće/obiteljske medicine zabilježeno gotovo 117 000 (116 968) osoba s dijagnozom osteoporoze. Cilj ovih ažuriranih smjernica je osvijestiti zdravstvene djelatnike i opću populaciju o važnosti zdravlja kosti i o rizicima za nastanak prijeloma tijekom starije odrasle dobi uslijed minimalne traume. Prepoznavanje i odgovarajuće liječenje osteoporoze može smanjiti rizik od nastanka prijeloma i njihovu učestalost te očuvati pokretljivost, samostalnost i kvalitetu života oboljelih. Preporuke za liječenje i dijagnostiku osteoporoze temeljene su na kritičkoj procjeni dokaza iz kliničkih ispitivanja i dostupnih kliničkih iskustava. Preporuke sadrže praktične upute/hodograme za dijagnostiku i liječenje osteoporoze s ciljem smanjenja rizika nastanka osteoporotskih prijeloma i povećanja kvalitete života osoba s osteoporozom. Razvrstane su po slijedećim odjeljcima: dijagnostički postupci, procjena rizika nastanka prijeloma, racionalna laboratorijska obrada, farmakoterapijske i opće mjere liječenja, uključujući odgovarajuće doze D vitamina i tjelesnu aktivnost, kao i druge mogućnosti liječenja. Liječenje osteoporoze treba biti temeljeno na kliničkoj procjeni i validiranom alatu za procjenu rizika od nastanka prijeloma. Tjelesna aktivnost, terapijske vježbe, prehrana i farmakoterapija ključni su elementi strategije liječenja za prevenciju nastanka prijeloma i trebaju biti individualizirane. Smjernice za dijagnostiku i liječenje osteoporoze Hrvatskog endokrinološkog društva namijenjene su svim zdravstvenim djelatnicima koji su uključeni u prevenciju, dijagnostiku i liječenje postmenopauzalne i ostalih oblika osteoporoze u žena i muškaraca starijih od 50 godina.

## **Izjava o odgovornosti**

Priručnik “Preporuke za dijagnostiku i liječenje osteoporoze Hrvatskog endokrinološkog društva” je pisan i usklađen s važećim smjernicama i kliničkom praksom u trenutku pisanja teksta. Činjenica da se smjernice i preporuke učestalo mijenjaju i revidiraju može dovesti do navoda netočnih podataka, osobito u pogledu primjene lijekova (indikacije, doze) stoga se autori i suradnici ograđuju od mogućih neželjenih i štetnih događaja proizašlih iz tumačenja tekstova priručnika. Čitateljima preporučujemo tekstove iz ovog priručnika usporediti i provjeriti s trenutno važećim smjernicama odgovarajućih društava i organizacija.

*Urednici i autori*

Osijek, siječanj 2025.

# Sadržaj

Sažetak preporuka za dijagnostiku i liječenje osteoporoze Hrvatskog endokrinološkog društva	12
I. Uvod: ukratko o definiciji i epidemiologiji osteoporoze s naglaskom na Hrvatsku	15
15 Definicija	
II. Procjena rizika nastanka prijeloma i dijagnoza osteoporoze	16
16 Dijagnoza osteoporoze	
16 Preporuke za upućivanje na denzitometriju	
17 Alat za procjenu rizika prijeloma – FRAX	
19 Program za analizu indeksa trabekularne strukture kosti	
19 Rendgenogram torakalne i lumbalne kralježnice	
20 Ultrazvuk kosti	
21 Magnetska rezonanca (MR)	
21 Kompjutorizirana tomografija (CT)	
21 Procjena rizika za nastanak osteoporotskih prijeloma	
III. Racionalna laboratorijska dijagnostika osteoporoze	24
IV. Sekundarna osteoporoza	27
V. Glukokortikoidima inducirana osteoporoza – GIOP	29
29 Uvod	
29 Epidemiologija GIOP-a	
30 Patofiziologija GIOP-a	
30 Procjena rizika prijeloma	
30 Uloga FRAX-a	
31 Liječenje i prevencija GIOP-a	

<b>VI. Osteoporozna u muškaraca</b>	<b>33</b>
33 Epidemiologija	
33 Patofiziologija	
34 Etiologija	
35 Klinička slika i dijagnoza	
37 Liječenje	
<b>VII. Liječenje osteoporoze: promjena životnog stila i nutritivne preporuke</b>	<b>38</b>
38 Promjena životnog stila i nutritivne preporuke	
40 Ostali dodaci prehrani	
41 Prevenirija padova	
<b>VIII. Uloga tjelesne aktivnosti u liječenju osteoporoze i nastanka prijeloma</b>	<b>42</b>
43 Utjecaj tjelesne aktivnosti i terapijskog vježbanja na poboljšanje koštane gustoće	
45 Utjecaj tjelesne aktivnosti na prevenciju padova	
46 Utjecaj tjelesne aktivnosti i terapijskog vježbanja na smanjenje nastanka vertebralnih prijeloma i ublažavanje simptoma nakon vertebralnog prijeloma	
<b>IX. Farmakoterapija osteoporoze</b>	<b>48</b>
48 Preporuke za odabir početne farmakoterapije	
52 Praćenje učinkovitosti farmakoterapije	
53 Dužina liječenja dostupnim farmakoterapijskim opcijama	
<b>X. Druge terapijske opcije u liječenju osteoporoze</b>	<b>58</b>
58 Preporuke za hormonsko nadomjesno liječenje (HNL)	
59 Preporuke za vitamin D	
60 Vertebralna augmentacija kompresivnih prijeloma kralježaka	
61 Program koordinatora skrbi za osobe s osteoporotskim prijelomima	
<b>Reference</b>	<b>62</b>



# Popis kratica

<b>AACE</b> <i>American Association of Clinical Endocrinology</i> (hrv. Američko društvo za kliničku endokrinologiju)	<b>GI</b> Gastrointestinalne tegobe
<b>ACR</b> <i>American College of Rheumatology</i> (hrv. Američko reumatološko društvo)	<b>GIOP</b> Glukokortikoidima inducirana osteoporoza
<b>APF</b> <i>Atypical femoral fractures</i> (hrv. Atipični prijelom bedrene kosti)	<b>GnRH</b> <i>Gonadotropin-releasing hormone</i> (hrv. Gonadotropin-oslobađajući hormon)
<b>ADT</b> <i>Androgen deprivation therapy</i> (hrv. Androgenska deprivacijska terapija)	<b>HNL</b> Hormonsko nadomjesno liječenje
<b>ALP</b> Alkalna fosfataza	<b>IOM</b> <i>Institute of Medicine</i> (hrv. Institut za medicinu)
<b>ALT</b> Alanin aminotransferaza	<b>IOF</b> <i>International Osteoporosis Foundation</i> (hrv. Međunarodna zaklada za osteoporozu)
<b>AST</b> Aspartat aminotransferaza	<b>ITM</b> Indeks tjelesne mase
<b>BMD</b> <i>Bone Mineral Density</i> (hrv. Mineralna gustoća kostiju)	<b>KKS</b> Kompletna krvna slika
<b>BHOF</b> <i>Bone Health and Osteoporosis Foundation</i> (hrv. Zaklada za zdravlje kostiju i osteoporozu)	<b>KOBP</b> Kronična opstruktivna bolest pluća
<b>Ca</b> Kalcij	<b>LH</b> Luteinizirajući hormon
<b>CRP</b> C-reaktivni protein	<b>LBMD</b> <i>Low Bone Mineral Density</i> (hrv. Niska koštana gustoća)
<b>CTX</b> <i>C-terminal telopeptide of type I collagen</i> (hrv. C-terminalni telopeptid kolagena tipa I)	<b>MR</b> Magnetska rezonanca
<b>CT</b> Kompjuterizirana tomografija	<b>NAM</b> <i>National Academy of Medicine</i> (hrv. Nacionalna akademija medicine)
<b>DALY</b> <i>Disability-adjusted life year</i> (hrv. Nesposobnosti prilagođena godina života)	<b>P</b> Fosfor
<b>DVT</b> Duboka venska tromboza	<b>PBM</b> <i>Peak Bone Mass</i> (hrv. Vršna koštana masa)
<b>DXA</b> <i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i> (hrv. Dvoenergetska apsorpcijometrija rendgenskim zrakama)	<b>PTH</b> Paratiroidni hormon
<b>eGFR</b> <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> (hrv. Procijenjena brzina glomerularne filtracije)	<b>PINP</b> Prokolagen tip 1 amino-terminalni propeptid
<b>EU</b> Europska unija	<b>QUS</b> <i>Quantitative Ultrasound</i> (hrv. Kvantitativni ultrazvuk)
<b>FDA</b> <i>Food and Drug Administration</i> (hrv. Agencija za hranu i lijekove)	<b>RANKL</b> Aktivator receptora liganda nuklearnog faktora kapa-B
<b>FLS</b> Fracture Liaison Service	<b>RM</b> Repetitio maxima
<b>FRAX</b> <i>Fracture Risk Assessment Tool</i> (hrv. Alat za procjenu rizika od prijeloma)	<b>SE</b> Sedimentacija eritrocita
<b>FSH</b> Folikulostimulirajući hormon	<b>SHBG</b> <i>Sex Hormone-Binding Globulin</i> (hrv. Globulin koji veže spolne hormone)
<b>GBD</b> <i>Global Burden of Disease Study</i> (hrv. Globalna studija o opterećenju bolestima)	<b>TBS</b> <i>Trabecular Bone Score</i> (hrv. Indeks trabekularne strukture kosti)
<b>GGT</b> Gama-glutamilttransferaza	<b>TSH</b> Tireostimulirajući hormon
	<b>VFA</b> <i>Vertebral Fracture Assessment</i> (hrv. Procjena vertebralnih prijeloma)
	<b>WHI</b> <i>Women's Health Initiative</i> (hrv. Inicijativa za zdravlje žena)
	<b>WHO</b> <i>World Health Organization</i> (hrv. Svjetska zdravstvena organizacija)



Tablica razine preporuka (1)	
<b>1a</b>	Sustavni pregledi randomiziranih kontroliranih studija
<b>1b</b>	Pojedinačne randomizirane kontrolirane studije
<b>1c</b>	Svi ili nitko (primjerice, svi su bolesnici preminuli prije dostupnosti lijeka, ali sada neki preživljavaju uz njegovu pomoć; neki su bolesnici preminuli prije dostupnosti lijeka, ali sada, uz njegovu pomoć, ne umire nitko)
<b>2a</b>	Sustavni pregledi kohortnih studija
<b>2b</b>	Pojedinačne kohortne studije
<b>2c</b>	Studije ishoda, ekološke studije
<b>3a</b>	Sustavni pregledi case-control studija
<b>3b</b>	Pojedinačne case-control studije
<b>4</b>	Case serije (kohortne i case-control studije loše kvalitete)
<b>5</b>	Mišljenje stručnjaka bez eksplicitne kritičke procjene ili temeljeno na patofiziologiji, bazičnim istraživanjima ili prvom načelu

Tablica stupnjeva preporuka (2)	
<b>A</b>	<p><b>Studije razine dokaza 1</b></p> <p>Malo je vjerojatno da će dodatna istraživanja promijeniti našu pouzdanost u procjenu učinka neke intervencije.</p>
<b>B</b>	<p><b>Studije razine dokaza 2 i 3 ili nastale ekstrapolacijom iz studija razine 1</b></p> <p>Dodatna će istraživanja potencijalno imati značajan učinak na našu pouzdanost o učinku neke intervencije i može promijeniti navedenu procjenu.</p>
<b>C</b>	<p><b>Studije razine dokaza 3 ili nastale ekstrapolacijom iz studija razine 2 i 3</b></p> <p>Dodatna će istraživanja vrlo vjerojatno imati značajan učinak na našu pouzdanost o učinku neke intervencije i vjerojatno će promijeniti navedenu procjenu.</p>
<b>D</b>	<p><b>Studije razine 5 ili problematične nekonzistentne i inkonzistentne studije bilo koje razine</b></p> <p>Svaka procjena učinka vrlo je nesigurna.</p>

# Sažetak preporuka za dijagnostiku i liječenje osteoporoze Hrvatskog endokrinološkog društva

Dijagnoza osteoporoze	<b>T-vrijednost <math>\leq -2,5</math> SD za kralježnicu, vrat bedrene kosti, kuk ili distalnu trećinu palčane kosti</b> (stupanj preporuke B, razina dokaza 4)
	<b>Prijelomi kralježnice ili kuka uz minimalnu traumu bez obzira na BMD, odnosno T-vrijednost</b> (stupanj preporuke B, razina dokaza 2)
	<b>T-vrijednost između -1 SD i -2,5 SD uz netraumatski prijelom proksimalnog dijela nadlaktične kosti, zdjelice ili distalne podlaktice</b> (stupanj preporuke B, razina dokaza 2)
	<b>T-vrijednost između -1 SD i -2,5 SD uz visok rizik za prijelom koji je procijenjen FRAX-om: vrijednost <math>\geq 3</math> % za prijelom kuka i <math>\geq 20</math> % za veliki osteoporotski prijelom</b> (stupanj preporuke B, razina dokaza 2)
Koga uputiti na densitometriju?	<b>Sve žene starije od 65 godina</b> (stupanj preporuke B, razina dokaza 2)
	<b>Žene od 50. do 64. godine života s najmanje jednim od navedenih čimbenika rizika za prijelom:</b> (stupanj preporuke C, razina dokaza 3)  <ul style="list-style-type: none"> <li>• prijelom nastao bez veće traume nakon 40. godine života</li> <li>• dva ili više padova u godini dana</li> <li>• početak terapije glukokortikoidima koja će trajati tri ili više mjeseci, odnosno aktualna terapija glukokortikoidima u trajanju od tri ili više mjeseci u dnevnoj dozi većoj od 5 mg prednizona (ili ekvivalentom dozom drugog glukokortikoida)</li> <li>• preuranjena ili rana menopauza (prije 40. ili između 40. i 45. godine života)</li> <li>• ITM &lt; 20 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• prethodni osteoporotski prijelom u obitelji</li> <li>• aktivno ili donedavno pušenje</li> <li>• pretjerano konzumiranje alkohola (<math>\geq 3</math> pića/dan)</li> </ul>
	<b>Muškarce starije od 70 godina neovisno o prisutnosti rizičnih čimbenika</b> <b>Muškarce u dobi od 50 do 69 godina s najmanje jednim čimbenikom rizika za prijelom</b> (stupanj preporuke D, razina dokaza 4)
	<b>Bolesnike sa sekundarnom osteoporozom</b> (stupanj preporuke B, razina dokaza 2)
Kad posumnjati na kompresivni prijelom kralješka?	<b>Životna dob iznad 70 godina u žena ili 80 godina u muškaraca</b> (stupanj preporuke B, razina dokaza 2)
	<b>Gubitak visine veći od 4 cm i torakalna kifoza</b> (stupanj preporuke B, razina dokaza 2)
	<b>Prethodni prijelom kralježnice</b> (stupanj preporuke A, razina dokaza 1)
	<b>Uporaba glukokortikoida tijekom barem 3 mjeseca u dnevnoj dozi većoj od 5 mg prednizona ili ekvivalentnoj dozi drugog glukokortikoida</b> (stupanj preporuke A, razina dokaza 1)

<p><b>Opće mjere liječenja</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>unos kalcija 1200 mg/dan</b> (stupanj preporuke B, razina dokaza 2)</li> <li>• <b>unos 800 do 2000 IJ vitamina D</b> Preporuka: održavati koncentraciju 25(OH)D u serumu <math>\geq 75</math> nmol/L (30 ng/mL) u osoba s osteoporozom (poželjan raspon od 75 do 125 nmol/L (30-50 ng/mL)) (stupanj preporuke A, razina dokaza 1)</li> <li>• <b>tjelesna aktivnost</b> Preporuka: vježbe snage i ravnoteže <math>\geq 2</math> x tjedno (stupanj preporuke A, razina dokaza 1)</li> <li>• <b>prevencija padova</b> (stupanj preporuke A, razina dokaza 1)</li> </ul>
<p><b>Farmakoterapija</b></p> <p>1. Osteoporoza s visokim rizikom prijeloma</p>	<p><b>Individualni pristup</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>bisfosfonati:</b> peroralni (alendronat, risedronat) ili parenteralni (zoledronat)</li> <li>• <b>teriparatid</b></li> <li>• <b>RANKL:</b> denosumab (supkutana terapija)</li> <li>• <b>alternativna terapija:</b> ibandronat, raloksifen (samo ako ciljamo na sprječavanje vertebralnih prijeloma), (stupanj preporuke A, razina dokaza 1)</li> </ul>
<p>2. Osteoporoza s vrlo visokim rizikom prijeloma</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>liječenje:</b> denosumab, teriparatid, romosozumab</li> <li>• <b>alternativna terapija:</b> alendronat, risedronat, zoledronat (stupanj preporuke A, razina dokaza 1)</li> </ul>
<p>3. Sekvencijsko liječenje</p>	<p><b>U bolesnika s visokim ili vrlo visokim rizikom:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nakon prekida anaboličke (teriparatid) preporučuje se liječenje antiresorptivnom terapijom (denosumab ili bisfosfonati)</li> <li>• nakon završetka primjene denosumaba ne preporuča se primjena anaboličke, a obavezna je primjena antiresorptivne terapije (peroralni bisfosfonat ili zoledronat) (stupanj preporuke A, razina dokaza 1)</li> </ul>

<p><b>Kontraindikacije i nuspojave</b></p>	<p><b>Peroralni bisfosfonati:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kontraindikacije: eGFR &lt; 30 – 35 mL/min, abnormalnosti jednjaka, hipokalcemija, nemogućnost uspravnog položaja u trajanju od 30 min</li> <li>• nuspojave: gastrointestinalne nuspojave, rijetko osteonekroza čeljusti, atipični prijelomi bedrene kosti</li> </ul> <p><b>Parenteralni bisfosfonati:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kontraindikacije: eGFR &lt; 30 – 35 mL/min, hipokalcemija</li> <li>• nuspojave: hipokalcemija, prolazni simptomi slični gripi, rijetko osteonekroza čeljusti, atipični prijelomi bedrene kosti, renalna toksičnost</li> </ul> <p><b>Denosumab:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kontraindikacije: hipokalcemija</li> <li>• nuspojave: hipokalcemija, "rebound" vertebralni prijelomi, rijetko osteonekroza čeljusti, atipični prijelomi bedrene kosti</li> </ul> <p><b>Teriparatid:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kontraindikacije: eGFR &lt; 30 mL/min, zloćudna bolest kosti, koštane metastaze, Pagetova bolest, prethodno zračenje skeleta, hiperkalcemija, nerazjašnjeno povećanje ALP</li> <li>• nuspojave: ortostatska hipotenzija, mučnina, hiperkalcemija, hiperkalciurija, nelagoda mišićno-koštanog sustava</li> </ul> <p><b>Romozozumab:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kontraindikacije: hipokalcemija, prethodni infarkt srca ili moždani udar</li> <li>• nuspojave: infarkt srca, moždani udar, hipokalcemija, nelagoda mišićno-koštanog sustava, rijetko osteonekroza čeljusti, atipični prijelomi bedrene kosti</li> </ul> <p><b>HNL:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kontraindikacije: DVT, kardiovaskularna bolest, moždani udar, tumori ovisni o estrogenu, abnormalno vaginalno krvarenje, aktivna bolest jetre</li> <li>• nuspojave: DVT, kardiovaskularna bolest, moždani udar, karcinom dojke</li> </ul> <p><b>Raloksifen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kontraindikacije: DVT, kardiovaskularna bolest, moždani udar, abnormalno vaginalno krvarenje</li> <li>• nuspojave: DVT, kardiovaskularna bolest, moždani udar, vazomotorne smetnje</li> </ul>
<p><b>Praćenje uspješnosti liječenja</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Učiniti DXA-u 1 do 2 godine nakon uvođenja terapije; ako je T-vrijednost stabilna ili veća, ponoviti DXA-u nakon 2 do 3 godine, ovisno o kliničkim okolnostima (stupanj preporuke B, razina dokaza 2)</li> <li>• Uspjehom liječenja smatra se stabilna mineralna gustoća kostiju (promjena BMD &lt; 5 % na dvije denzitometrije) ili poboljšanje bez dokaza o novim prijelomima ili progresiji prijeloma kralježaka (stupanj preporuke A, razina dokaza 1)</li> <li>• Kod bolesnika koji imaju ponavljajuće prijelome ili značajan gubitak koštane mase tijekom terapije razmotriti neadekvatno pridržavanje terapije, alternativnu terapiju i/ili ponovnu procjenu uzroka sekundarne osteoporoze i učiniti DXA-u nakon 1 do 2 godine (stupanj preporuke B, razina dokaza 2)</li> <li>• Kontrolnu DXA-u učiniti 1 do 3 godine nakon prekida liječenja bisfosfonatima radi procjene rizika prijeloma i potrebe za ponovnim uvođenjem terapije ovisno o kliničkim okolnostima (stupanj preporuke D, razina dokaza 5)</li> <li>• Preporučuje se praćenje biljega koštane pregradnje ovisno o farmakoterapiji i kliničkim okolnostima (stupanj preporuke A, razina dokaza 1)</li> </ul>
<p><b>Ostala terapija</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HNL</b></li> <li>• <b>Vertebroplastika i kifoplastika</b></li> </ul>

## Definicija

Osteoporoza je kronična metabolička bolest koštanog sustava koju karakterizira smanjena koštana masa i poremećena mikroarhitektura kosti s posljedičnim povišenim rizikom za nastanak prijeloma. Poremećaj pregradnje kosti temeljni je uzrok nastanka osteoporoze. Ako se ravnoteža između razgradnje i stvaranja kosti poremeti, dolazi do gubitka koštane mase, poremećene strukture i povećane lomljivosti kosti, najčešće u području kralježaka, vrata bedrene kosti, palčane i nadlaktične kosti. Iako se osteoporoza češće pojavljuje u žena, može nastati i u muškaraca, osobito starijih od 70 godina (2).

Osteoporoza je jedan od vodećih javno-zdravstvenih problema današnjice i uzrok je povećanog invaliditeta, morbiditeta i mortaliteta širom svijeta (3).

U Hrvatskoj ne postoji registar bolesnika s osteoporozom, a podatci koji ukazuju na njezinu rasprostranjenost dobivaju se iz elektroničkih zapisa primarne i specijalističke razine zdravstvene skrbi. Dostupni hrvatski podatci ne odstupaju značajnije od europskih podataka. Procijenjeno je da je osteoporoza u Hrvatskoj 2019. godine imalo 48 050 muškaraca i 204 248 žena. Udio osoba s osteoporozom u Hrvatskoj iznosi 5,5 %, što je blizu europskog prosjeka od 5,6 %. Udio osoba s osteoporozom u dobi od 50 godina i više iznosio je 6,2 % za muškarce (EU prosjek 6,6 %) i 21,1 % za žene (EU prosjek 22,1 %). Po broju prijeloma kuka također smo unutar europskog raspona sa stopama od 188/100 000 muškaraca i 406/100 000 žena godišnje i međusobnim omjerom žena i muškaraca od 2,2.

Procijenjen ukupan broj prijeloma za 2019. godinu iznosio je 34 864, što je za populaciju u dobi od 50 godina i više činilo stopu od 20/1 000, a koja je bila bliska stopi od 19,9/1 000 za analizirano europsko područje. Ipak, po smrtnosti koja se pripisuje prijelomima od 172/100 000, iznad smo europskog prosjeka od 116/100 000 stanovnika. Prijelom vrata bedrene kosti nalazi se među 10 vodećih uzroka smrtnosti u žena u Republici Hrvatskoj (4) (Tablica 3, Slika 2) (5, 6).

## II. Dijagnoza osteoporoze i procjena rizika nastanka prijeloma

### Dijagnoza osteoporoze

“Zlatni standard” za dijagnosticiranje osteoporoze je denzitometrija (engl. *dual-energy x-ray absorptiometry*, DXA) kojom se mjerenjem apsorpcije X-zraka dviju različitih energija izračunava mineralna gustoća kosti (engl. *bone mineral density*, BMD). Rezultati se iskazuju u apsolutnim vrijednostima u g/cm<sup>2</sup> i kao T-vrijednost (engl. T-score), a koja predstavlja odstupanje izmjerene vrijednosti BMD-a od vršne koštane mase mladih osoba izraženo standardnom devijacijom. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije osteoporoza se dijagnosticira kad je vrijednost BMD-a manja od 2,5 standardne devijacije od prosječne vrijednosti kod mlade i zdrave osobe.

Tablica 3. Klasifikacija mineralne gustoće kosti prema T-vrijednosti

Klasifikacija	T-vrijednost
normalan nalaz	> -1 SD
osteopenija	od -1 do -2,5 SD
osteoporoza	≤ -2,5 SD

### Preporuke za upućivanje na denzitometriju

Prvi korak u dijagnostici osteoporoze je denzitometrijsko određivanje BMD-a. Indikacije za denzitometriju prikazane su u Tablici 4 (6-8).

Tablica 4. Preporuke za mjerenje mineralne gustoće kosti denzitometrijom

<b>1. Sve žene starije od 65 godina</b>
<b>2. Žene od 50. do 64. godine života s najmanje jednim čimbenikom rizika za prijelom:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• prijelom nastao bez veće traume</li><li>• dva ili više padova u godini dana</li><li>• početak terapije glukokortikoidima koja će trajati tri ili više mjeseci, odnosno aktualna terapija glukokortikoidima u trajanju od tri ili više mjeseci u dozi većoj od 5 mg prednizona (ili ekvivalenta)</li><li>• preuranjena ili rana menopauza (prije 40. ili između 40. i 45. godine)</li><li>• ITM &lt; 20 kg/m<sup>2</sup></li><li>• prethodni osteoporotski prijelom u obitelji</li><li>• aktivno (ili donedavno) pušenje</li><li>• pretjerano konzumiranje alkohola ≥ 3 pića/dan</li></ul>
<b>3. Muškarci stariji od 70 godina, neovisno o prisutnosti rizičnih čimbenika te muškarci od 50 do 69 godina života s najmanje jednim čimbenikom rizika za nastanak prijeloma</b>
<b>4. Sekundarna osteoporoza</b>

Tablica 5. Kriteriji za postavljanje dijagnoze osteoporoze

• T-vrijednost ≤ - 2,5 SD za kralježnicu, vrat bedrene kosti, kuk ili distalnu trećinu palčane kosti
• Prijelom kralježnice ili kuka uz minimalnu traumu bez obzira na BMD
• T-vrijednost između -1 SD i -2,5 SD uz netraumatski prijelom proksimalnog dijela nadlaktične kosti, zdjelice ili distalnog dijela podlaktice
• T-vrijednost između -1 SD i -2,5 SD uz visok rizik za prijelom procijenjen FRAX-om: vrijednost ≥ 3 % za prijelom kuka i ≥ 20 % za veliki osteoporotski prijelom

Kriteriji za postavljanje dijagnoze osteoporoze prikazani su u Tablici 3 (6)

### **Alat za procjenu rizika prijeloma – FRAX®**

Za procjenu rizika razvitka osteoporotičnog prijeloma predlaže se korištenje alata koji izračunava vjerojatnost prijeloma (engl. *Fracture Risk Assessment tool*, FRAX®; Slika 1). FRAX® je računalni algoritam inicijalno razvijen u Velikoj Britaniji (Sveučilištu u Sheffieldu), čija je uporaba kao prediktivnog modela preporučena i od strane Svjetske zdravstvene organizacije. Model izračunava desetogodišnji rizik za prijelom kuka i veliki osteoporotski prijelom (kralješka, kuka, nadlaktične kosti ili podlaktice) u osoba od 40 do 90 godina. FRAX® score tipičan za pojedinu zemlju trebao bi se koristiti za procjenu vjerojatnosti prijeloma koristeći BMD dobiven denzitometrijom. Kad BMD nije dostupan, FRAX® se može koristiti bez unosa BMD-a. Liječenje zahtijeva vrijednost veća ili jednaka od 3 % za prijelom kuka i veća ili jednaka od 20 % za veliki osteoporotski prijelom (9).

Čimbenici rizika koje evaluira FRAX® su sljedeći: zemlja prebivališta, dob, spol, tjelesna masa (kg) i visina (cm) za izračun indeksa tjelesne mase, obiteljska anamneza (bilo koji roditelj s prijelomom kuka), prijelom bez veće traume nastao nakon 40. godine u osobnoj anamnezi, uključujući radiografski prijelom kralješka, korištenje glukokortikoida (prednizon u dozi 5 mg dnevno ili više tijekom 3 mjeseca ili dulje, trenutno ili u prošlosti), reumatoidni artritis (potvrđena dijagnoza), pušenje (trenutno), konzumacija alkohola (3 ili više pića dnevno), sekundarna osteoporoza (dijabetes, osteogenesis imperfecta u odraslih, neliječena dugotrajna hipertireoza, hipogonadizam ili preuranjena menopauza, kronična pothranjenost ili malapsorpcija te kronična bolest jetre).

**FRAX®** Alat za procjenu rizika prijeloma

Početna    Alat za izračun    Često postavljena pitanja    Reference    Hrvatski

## Alat za izračun

Molimo odgovorite na niže postavljena pitanja za izračunavanje desetogodišnjeg rizika od prijeloma s BMD.

Država: **Hrvatska**    Ime:     [O faktorima rizika](#)

### Upitnik:

1. Dob (između 40 i 90 godina) ili datum rođenja  
Dob:     Datum i godina rođenja:    G:     M:     D:

2. Spol     Muški spol     Ženski spol

3. Težina   

4. Visina (cm)   

5. Prethodni prijelomi     Ne     Da

6. Prijelomi kuka kod roditelja     Ne     Da

7. Pušač     Ne     Da

8. Glukokortikoidi     Ne     Da

9. Reumatoidni artritis     Ne     Da

10. Sekundarna osteoporoza     Ne     Da

11. Alkohol: 3 ili više jedinica pića dnevno     Ne     Da

12. Mineralna gustoća vrata bedrene kosti

Odaberite gustoću u kostiju izračunate dezintometrijom

[Ispiši alate i informacije](#)

**Preračunavanje težine**  
Funte         Kilogram

**Preračunavanje visine**  
inči         cm

**00018530**  
Osobe kod kojih je procjena rizika od prijelomima uvođena nakon 01. lipnja 2011.

Slika 1. Grafičko sučelje Alata za procjenu rizika prijeloma (engl. Fracture Risk Assessment tool – FRAX®). Dostupno na <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=cr>.

### Program za analizu indeksa trabekularne strukture kosti

Za nadopunu procjene rizika prijeloma može se koristiti vrijednost indeksa trabekularne strukture kosti (engl. *trabecular bone score, TBS*). Ovaj parametar predstavlja rezultat softverske analize teksture koštanih gredica tijekom DXA mjerenja za područje lumbalne kralježnice i indirektan je pokazatelj koštane mikroarhitekture (10). U postmenopausalnih žena TBS vrijednost od 1,350 i više označava očuvanu mikroarhitekturu kosti. Na djelomično narušenu mikroarhitekturu upućuju vrijednosti TBS između 1,200 i 1,350, dok vrijednosti od 1,200 i niže definiraju narušenu mikroarhitekturu kosti (Tablica 6). TBS ima prediktivnu vrijednost za prijelom neovisno o vjerojatnosti prijeloma procijenjene pomoću algoritma FRAX®. TBS se može koristiti u procjeni rizika prijeloma u kombinaciji s BMD-om i algoritmom FRAX® (11).

Tablica 6. Referentne vrijednosti indeksa trabekularne strukture kosti (TBS)	
Dijagnoza	TBS
Očuvana mikroarhitektura kosti	TBS $\geq$ 1,350
Narušena mikroarhitektura kosti	1,200 < TBS < 1,350
Potpuno narušena mikroarhitektura kosti	TBS $\leq$ 1,200

TBS - vrijednost indeksa trabekularne strukture kosti

### Rendgenogram torakalne i lumbalne kralježnice

Rendgenogram torakalne i lumbalne kralježnice standardna je metoda za dijagnosticiranje prijeloma kralježaka. Indikacije za radiološku obradu kralježnice prikazane su u Tablici 7.

Tablica 7. Indikacije za radiološku obradu kralježnice
<b>U svih osoba kojima je denzitometrijski izmjerena T-vrijednost &lt; -1 SD, a imaju barem još jedan kriterij koji uključuje:</b>
Dob iznad 70 godina u žena ili iznad 80 godina u muškaraca
Gubitak visine > 4 cm i torakalnu kifožu
Prethodni prijelom kralješka
Uzimanje glukokortikoida tijekom barem 3 mjeseca u dnevnoj dozi većoj od 5 mg prednizona ili ekvivalenta

Konvencionalne radiološke pretrage omogućuju postavljanje dijagnoze osteoporotskih prijeloma na većini uobičajenih mjesta prijeloma. Štoviše, konvencionalne radiološke pretrage i semikvantitativna ili kvantitativna vertebralna morfometrija omogućuju detekciju i ispravnu klasifikaciju kralježničnih deformiteta koji u nekim slučajevima ne odgovaraju osteoporotskim prijelomima.

Radiološki se vertebralni prijelomi mogu podijeliti u tri tipa:

- klinasti (prednji, stražnji)
- bikonkavni (srednji)
- potpuni kolaps trupa kralješka

Preciznije radiološke metode dijele se u semikvantitativne (vizualne) i kvantitativne (morfometrijske) metode. Semikvantitativne metode temelje se na vizualnoj evaluaciji snimaka kralježnice, omogućavajući gradaciju osteoporotskih prijeloma po Genantovim kriterijima. Prema izgledu trupa kralješka razlikuju se:

- normalan (stupanj 0)
- blagi deformitet (smanjenje visine trupa kralješka 20 – 25 %, 1. stupanj)
- srednji deformitet (smanjenje visine trupa kralješka 25 – 40 %, 2. stupanj)
- teški deformitet (smanjenje visine trupa kralješka > 40 %, 3. stupanj).

Vertebralna morfometrija kvantitativna je metoda koja se temelji na mjerenju visine kralježaka i provodi se na lateralnim projekcijama torako-lumbalne kralježnice, dobivenim konvencionalnim radiološkim metodama ili pak DXA-om, uz upotrebu softvera VFA (od engl. *vertebral fracture assesment*, VFA) (12).

### **Ultrazvuk kosti**

Ultrazvučne metode (engl. *quantitative ultrasound*, QUS) predočavaju dva parametra (brzina i slabljenje-atenuacija vala) koji su posredni pokazatelji koštane mase i strukturnog integriteta. Mjere se obično na dva mjesta – falangama prstiju ruke i petnoj kosti. Dokazano je da parametri dobiveni QUS-om nisu inferiorni BMD-u u procjeni rizika od nastanka osteoporotskih prijeloma i u postmenopauzalnih žena i u muškaraca. Ova mjerenja ne predstavljaju izravno mjerenje gustoće kosti pa mogu biti prisutne razlike u odnosu na DXA-u. QUS se može uzeti kao nezavisni prediktor prijeloma, međutim QUS ne može biti korišten za postavljanje dijagnoze osteoporoze prema WHO kriterijima (5). Važno ograničenje ove metode predstavlja heterogenost uređaja. QUS se može koristiti u nedostatku BMD-a (DXA) i za epidemiološka istraživanja. U takvim okolnostima, uz kliničke čimbenike rizika, može poslužiti kao kriterij za uvođenje terapije.

### **Magnetska rezonanca (MR)**

U dijagnostici osteoporotskih prijeloma magnetska rezonanca posebno je korisna u slučaju prijeloma više kralježaka i u otkrivanju još nedeformiranih kralježaka sa znacima prijeteceg strukturnog poremećaja. Ovom metodom moguće je razlikovati novonastale od starijih prijeloma (13, 14).

### **Kompjutorizirana tomografija (CT)**

Upotreba spiralne kompjutorizirane tomografije (CT) omogućava preciznu analizu koštanih komponenti i daje uvid u moguće pomicanje fragmentiranih ulomaka. Ne preporučuje se u rutinskoj evaluaciji osteoporoze, ali može biti korisna i komplementarna magnetskoj rezonanci. Nerijetko CT i MR snimke učinjene zbog drugih razloga i u druge svrhe otkriju postojanje prethodnih ili novonastalih koštanih prijeloma (14).

### **Procjena rizika za nastanak osteoporotskih prijeloma**

Prilikom procjene rizika za nastanak osteoporotskih prijeloma vrlo je važna anamneza i dijagnoza osteoporotskog prijeloma. Pad je najčešći razlog prijeloma dugih kostiju (bedrena kost, nadlaktična kost, palčana kost, lakatna kost). Znatno je teže utvrditi uzrok i vrijeme nastanka osteoporotskih prijeloma kralježaka pa oni često ostaju nedijagnosticirani. Neki klinički podaci mogu upućivati na postojeći prijelom kralješka: nedavna trauma, dugotrajna upotreba kortikosteroida, dob, strukturni deformiteti kralježnice, gubitak više od 4 cm visine i smanjena udaljenost između zadnjeg rebra i grebena ilijačne kosti na manje od dva poprečna prsta. Zajedno s lumbalnom boli i torakalnom kifozom ovi klinički pokazatelji mogu i u nedostatku DXA-e i/ili rendgenograma kralježnice imati težinu u donošenju odluka o liječenju (15).

Često se koristi pojam netraumatskog prijeloma i/ili prijeloma nakon slabe (male) traume. I dok se netraumatski (patološki) prijelomi mogu pripisati malignoj bolesti ili drugim patološkim stanjima, pojam slabe traume može biti dvojbjen. Zato je korisno stupnjevat traumu u cilju identificiranja prijeloma koji imaju osteoporotsku pozadinu. Trauma se može podijeliti:

- na *minimalnu*: pad sa stojeće ili niže visine, pad sa stepenice, minimalna trauma nevezana uz pad (kašljanje, kihanje, okretanje, prevrtanje u krevetu)
- na *umjerenu*: sudaranje s predmetima bez pada
- na *tešku*: prometne i druge nesreće (udesi), tjelesni napadi (16).

Vrlo je važno procijeniti rizik za nastanak osteoporotskih prijelom jer o tome ovisi odabir terapije (Tablica 8, Slika 2).

Tablica 8. Klasifikacija rizika za nastanak osteoporotskih prijeloma

**UMJEREN RIZIK:** (sve navedeno mora biti uključeno)

- žene mlađe od 65 godina
- T-vrijednost između -2,5 SD i -3,0 SD za kralježnicu
- T-vrijednost kuka < -2,0 SD bez prethodnog prijeloma kralješka ili kuka
- FRAX® 10 do 20 % za veliki osteoporotski prijelom ili 1,5 do 3 % za prijelom kuka

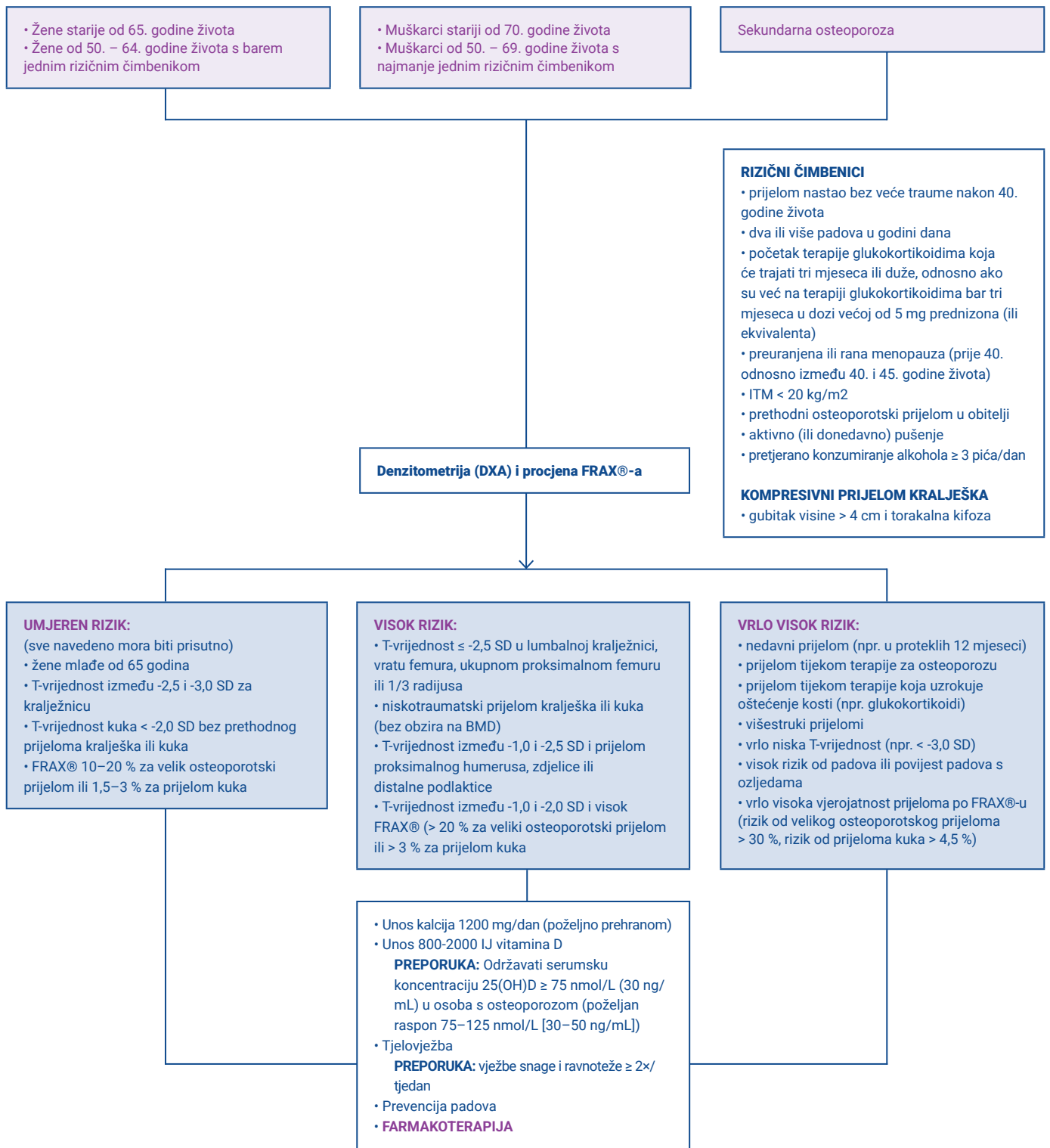
**VISOK RIZIK:**

- T-vrijednost  $\leq$  -2,5 SD za lumbalnu kralježnicu, vrat bedrene kosti, ukupnu bedrenu kost ili distalnu 1/3 palčane kosti
- niskotraumatski prijelom kralješka ili kuka (bez obzira na BMD)
- T-vrijednost između -1,0 SD i -2,5 SD i prijelom proksimalnog dijela nadlaktične kosti, zdjelice ili distalnog dijela podlaktice
- T-vrijednost između -1,0 SD i -2,0 SD i visoki FRAX® (ili ako je dostupan, TBS-u prilagođen FRAX®): 10-godišnji rizik prijeloma > 20 % za veliki osteoporotski prijelom ili > 3 % za prijelom kuka

**VRLO VISOK RIZIK:**

- nedavni prijelom (npr. u proteklih 12 mjeseci)
- prijelom tijekom terapije za osteoporozu
- prijelom tijekom terapije koja uzrokuje oštećenje kosti (npr. glukokortikoidi)
- višestruki prijelomi
- vrlo niska T-vrijednost (npr. < -3,0 SD)
- visok rizik od padova ili povijest padova s ozljedama
- vrlo visoka vjerojatnost prijeloma po FRAX®-u (npr. rizik od velikog osteoporotskog prijeloma > 30 %, rizik od prijeloma kuka > 4,5 %)

Slika 2. Postupnik za dijagnozu osteoporoze i procjenu rizika



Osim anamneze, kliničkog pregleda i radiološke obrade za potpunu dijagnozu osteoporoze potrebno je učiniti i laboratorijsku obradu (17, 18).

Laboratorijske pretrage određivanja razine kalcija (Ca) i fosfora (P) u serumu i 24-satnom urinu, 25(OH)D vitamina, kompletne krvne slike (KKS), sedimentacije eritrocita (SE) i određivanje kreatinina, albumina, aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT), gama-glutamilttransferaze (GGT) i alkalne fosfataze (ALP) spadaju u osnovne biokemijske pretrage u obradi osteoporoze.

Navedene pretrage krvi i urina daju nam podatke o općem zdravstvenom stanju bolesnika i o postojanju elemenata koji uzrokuju sekundarnu osteoporozu te su prikazani u Tablici 9 (19). Ako se postavi sumnja na mogući sekundarni uzrok osteoporoze, potrebno je učiniti i dodatne dijagnostičke pretrage.

Kod povišenih vrijednosti serumskog kalcija i sumnje na hiperparatireoidizam kao uzrok osteoporoze potrebno je odrediti razinu paratireoidnog hormona (PTH) u serumu i kalcij u 24-satnom urinu. Ako se sumnja na hipertireozu te kod procjene adekvatnosti nadomjesne terapije levotiroksinom određuje se inicijalno vrijednost TSH. Osobama sa sumnjom na razvitak Cushingovog sindroma potrebno je inicijalno učiniti jedan od testova probira: odrediti kortizol u testu prekonoćne supresije s 1 mg deksametazona, u uzorku 24-satnog urina ili u kasnovečernjem uzorku sline. Ovisno o rezultatu potrebno je učiniti daljnju obradu. Vrijednosti testosterona i luteinizirajućeg hormona (LH) inicijalno se određuju muškarcima kod kojih se sumnja na hipogonadizam, dok se u premenopauzalnih žena određuje razina folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i estradiola (20).

Kod sumnje na upalne bolesti, mijeloproliferativne i druge hematološke bolesti potrebno je inicijalno odrediti sedimentaciju eritrocita (SE), kompletnu krvnu sliku (KKS), diferencijalnu krvnu sliku (DKS) te C-reaktivni protein (CRP). Bolesnicima u dobi iznad 40 godina, sa sumnjom na multipli mijelom ili neki drugi tumor, potrebno je dodatno učiniti elektroforezu serumskih proteina, kvantitativno određivanje imunoglobulina (IgG, IgA, IgM), te imunofiksaciju proteina seruma i/ili urina (18, 20).

Osobe s niskom tjelesnom masom, anemijom i hipokalcijom potrebno je testirati na celijakiju (20). Stanja poput hepatitisa B, hepatitisa C i HIV infekcije također mogu biti uzrok sekundarne osteoporoze, a određivanjem protutijela na navedene bolesti potvrđujemo njihovu dijagnozu. Kod sumnje na razvitak hemokromatoze određujemo feritin, a genskim testiranjem potvrđujemo postojanje Ehlers Danlos sindroma (sve navedeno može također uzrokovati osteoporozu) (20).

Tablica 9. Laboratorijske pretrage u obradi osteoporoze

Laboratorijska pretraga	Poremećaj koji se istražuje
SE ili CRP	upalna stanja,
kompletna krvna slika	upalna stanja, mijeloproliferativni i drugi hematološki poremećaji
serumski kalcij, fosfor, magnezij	primarni hiperparatireoidizam, bubrežna bolest
paratireoidni hormon (PTH)	primarni hiperparatireoidizam, bubrežna bolest
25-OH-vitamin D	deficijencija vitamina D, malapsorpcija
alkalna fosfataza (ALP)	stanja pojačane koštane izmjene (npr. osteomalacija, metastatska bolest kostiju, Pagetova bolest, bubrežna bolest)
kreatinin u serumu i procjena glomerularne filtracije	bubrežna bolest
jetreni enzimi (AST, ALT, GGT)	bolesti jetre
stimulirajući hormon štitnjače (TSH)	hipertireoza, hipotireoza
HbA <sub>1c</sub>	šećerna bolest
serumski proteini/imunoelektroforeza i određivanje lakih lanaca kod starijih muškaraca i žena (dob > 40 godina)	multipli mijelom, monoklonalna gamopatija nepoznate važnosti
serumski testosteron, luteinizirajući hormon (jutarnji uzorak) kod muškaraca, folikul-stimulirajući hormon i estradiol u premenopauzalnih žena	muški hipogonadizam i preuranjena ovarijska insuficijencija
serologija na celijakiju (IgA transglutaminaza, IgG deamidirani peptid glijadina)	celijakija
kalcij u 24-satnom urinu	hiperkalciurija i malapsorpcija
protutijela na HIV	infekcija HIV-om
protutijela na hepatitis B i C	hepatitis B i C
feritin	hemokromatoza
alkalna fosfataza (ALP), piridoksal-5-fosfat	hipofosfatazija
triptaza, IgE	mastocitoza
prekonoćni deksametazonski test i/ili slobodni kortizol u 24-satnom urinu i/ili kortizol u kasnonoćnom uzorku slin	Cushingov sindrom
EDSCL1 i drugi genetski testovi	Ehlers-Danlosov sindrom

**Biljezi koštane pregradnje** (npr. osteokalcin,  $\beta$ -crosslaps (CTX), prokolagen tip 1, amino-terminalni propeptid (PINP)) ne koriste se u dijagnostici osteoporozе i ne poboljšavaju predviđanje gubitka ili prijeloma kosti u pojedinca, stoga se ne preporučuje njihovo rutinsko određivanje u bolesnika sa smanjenom koštanom gustoćom. U osoba s osteoporozom biljezi koštane pregradnje mogu biti korisni za procjenu odgovora na anaboličku i antiresorptivnu terapiju, za procjenu suradljivosti glede uzimanja terapije ili za ukazivanje na moguće sekundarne uzroke osteoporozе. Mjerenjem njihove koncentracije može se dobiti brži uvid u terapijski odgovor u odnosu na mjerenje koštane mase, međutim podložni su značajnoj varijabilnosti. Vrijednosti svih biljega koštane pregradnje rastu unutar nekoliko mjeseci nakon nedavnog prijeloma, a njihove vrlo visoke koncentracije upućuju na sekundarne uzroke visoke koštane pregradnje (npr. koštane metastaze ili multipli mijelom) (21-23).

Sekundarna osteoporoza je bolest kostiju nastala kao posljedica drugih sistemskih bolesti ili uzimanja pojedinih lijekova, a karakterizirana je niskom koštanom masom i promjenom mikroarhitekture kosti, što za posljedicu ima povećanu krhkost i sklonost prijelomima. Najčešći su uzroci nastanka sekundarne osteoporoze bolesti endokrinog sustava, hematološke bolesti, gastrointestinalni i jetreni poremećaji, poremećaji prehrane, bolesti bubrega i autoimuni poremećaji te uporaba pojedinih klasa lijekova (najčešće glukokortikoida) (24). Uzroci sekundarne osteoporoze u žena u premenopauzi i postmenopauzi te u muškaraca prikazani su u Tablici 10 (24).

Detaljnijom obradom novootkrivene osteoporoze utvrđeno je da do 30 % žena u postmenopauzi i 50 do 80 % muškaraca ima čimbenike drugih bolesti koji dodatno doprinose razvitku osteoporoze (25). Važno je isključiti najčešće uzroke sekundarne osteoporoze u svih novootkrivenih bolesnika jer će to značajno utjecati na daljnje individualno liječenje osteoporoze i osnovne bolesti (26).

U premenopauzi najčešći su uzroci nastanka sekundarne osteoporoze nedostatak estrogena, malapsorpcija i hiperparatireoidizam te uzimanje glukokortikoida.

**Nedostatak estrogena u premenopauzi** povezan je s gubitkom koštane mase ili nedovoljnim postizanjem vršne koštane mase u adultnoj dobi:

- Hipogonadotropni hipogonadizam može biti posljedica niske tjelesne mase, hiperprolaktinemije, hipopituitarizma, poremećaja prehrane i pretjeranog vježbanja.
- Hipergonadotropni hipogonadizam (preuranjena endokrina insuficijencija jajnika) može biti posljedica kromosomske abnormalnosti (Turnerov sindrom i fragilni X sindrom), djelovanja toksina (kemoterapija i zračenje) i autoimunih bolesti.

**Lijekovi** koji utječu na gubitak koštane mase prikazani su u Tablici 11.

- Osteoporozi najčešće uzrokuje primjena glukokortikoida (GIOP), antiepileptika i depo-medroksiprogesteron acetata (27).

**Sistemske bolesti i životne navike** značajno utječu na razvoj sekundarne osteoporoze u premenopauzi i postmenopauzi u žena i osteoporoze u muškaraca (28):

- pušenje
- upalna bolest crijeva
- hiperparatireoidizam
- celijakija
- hiperkalciurija
- cistična fibroza
- hipertireoza
- depresija

Cilj terapije sekundarne osteoporoze liječenje je osnovne bolesti radi smanjenja njezinog učinka na gubitak koštane mase, čime se smanjuje i rizik od osteoporotskih prijeloma. Osnovnu laboratorijsku obradu osteoporoze treba učiniti kod svih, a daljnje dodatno testiranje može se provesti na temelju detaljne anamneze i fizikalnog pregleda da bi se ustanovila dodatna etiologija gubitka koštane mase (27). Potrebno je postići optimalan unos kalcija i vitamina D u svakog pojedinog bolesnika. Ako je lijek odgovoran za gubitak koštane mase, potrebno je primjenjivati njegovu najnižu djelotvornu dozu, kao kod glukokortikoida, da bi se u što većoj mjeri smanjio rizik od gubitka koštane mase i prijeloma.

Tablica 10. Najčešće bolesti koje uzrokuju sekundarnu osteoporozu

Endokrini poremećaji	Hematološki poremećaji	Gastrointestinalni, poremećaji jetrene funkcije i poremećaji prehrane	Poremećaji funkcije bubrega	Autoimuni poremećaji
osteoporoza uzrokovana glukokortikoidima (GIOP)	monoklonska gamapatija	hemokromatoza i kronična bolest jetre	kronična bolest bubrega	reumatoidni artritis
hiperparatiroidizam	multipli mijelom	celijakija	idiopatska hiperkalciurija	sistemni eritematozni lupus
manjak hormona rasta i akromegalija	beta-talasemija major	želučana premosnica	renalna tubularna acidoza	multipla skleroza
hipertireoza	sistemna mastocitoza	upalna bolest crijeva		ankilozantni spondilitis
hipogonadizam		anorexia nervosa		
šećerna bolest				

Tablica 11. Najčešći lijekovi koji uzrokuju sekundarnu osteoporozu

Hormoni i lijekovi koji djeluju na endokrini sustav	Glukokortikoidi, hormoni štitnjače, inhibitori aromataze, agensi koji uzrokuju hipogonadizam, GnRH agonisti, medroksiprogesteron acetat, tiazolidindioni
Lijekovi s učinkom na imunološki sustav	inhibitori kalcineurina, antiretroviralna terapija
Lijekovi s učinkom na središnji živčani sustav	antidepresivi, antiepileptici
Antikoagulansi	heparin
Lijekovi s učinkom na probavni sustav	inhibitori protonske pumpe
Diuretici	diuretici Henleove petlje

## Uvod

Glukokortikoidima inducirana osteoporoza (engl. *glucocorticoid-induced osteoporosis*, GIOP) najčešći je uzrok sekundarne osteoporoze (29). S obzirom na značajan protuupalni učinak, glukokortikoidi se primjenjuju u brojnim bolestima i stanjima, primjerice sistemnim upalnim bolestima (sistemni eritematozni lupus, reumatoidni artritis, vaskulitisi), bolestima dišnog sustava (astma, kronična opstruktivna plućna bolest) i bolestima probavnog sustava (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis) (30). Međutim, njihova primjena rezultira i pojavom nuspojava, a koštani sustav jedan je od najpogođenijih. Unatoč činjenici da prethodna i sadašnja izloženost glukokortikoidima povećavaju rizik od prijeloma i gubitka koštane mase, brojnim bolesnicima koji primaju ili započinju dugotrajnu terapiju glukokortikoidima u nedovoljnoj se mjeri procjenjuje zdravlje njihovih kostiju (31, 32).

## Epidemiologija GIOP-a

Diljem svijeta oko 1 % odrasle populacije dugotrajno je liječeno glukokortikoidima (definirano kao minimalno 3 mjeseca svakodnevne uporabe) (30). U toj populaciji 30 – 50 % ljudi razvit će GIOP koji se javlja u svakoj životnoj dobi, u oba spola i kod svih načina primjene glukokortikoida. Pri uzimanju prednizona u dozi 10 mg na dan duže od tri mjeseca relativan rizik od prijeloma kuka povećan je za 60 %, a od prijeloma kralješka za 160 % (33). Uz utjecaj na kvalitetu kosti, kontinuirana sistemska primjena glukokortikoida utječe na BMD (mineralna gustoća kosti), važnu komponentu čvrstoće kosti. Poznato je da je rizik od prijeloma veći kod bolesnika s GIOP-om nego kod žena s postmenopauzalnom osteoporozom s jednakim BMD-om (30). Razlozi za ovo odstupanje uključuju promjene u kvaliteti kosti, gubitak koštane mase uzrokovan osnovnom bolešću zbog koje se i primjenjuju glukokortikoidi i povećana sklonost padovima zbog štetnog djelovanja glukokortikoida na snagu mišića (34, 35). Gubitak koštane mase izazvan glukokortikoidima, koji uglavnom zahvaća trabekularnu kost, osobito je izražen u prvih nekoliko mjeseci od početka terapije, a zatim se smanjuje. U skladu s tim, rizik od prijeloma veći je među osobama koje su tek započele s uzimanjem glukokortikoida (unutar prvih 6 mjeseci), s najvećim rizikom za prijelome kralježaka i kuka (36). Metaanalizom je ustanovljena korelacija između dnevne doze glukokortikoida i rizika od prijeloma, te između kumulativne doze glukokortikoida i gubitka BMD-a (29). Rizik od prijeloma povećan je čak i uz niske dnevne doze (2,5–7,5 mg prednizona ili njegovog ekvivalenta), a uočen je i izravan odnos između povećanja doze i rizika od prijeloma (37). Postoje kontroverze u vezi s učincima glukokortikoida na rizik od prijeloma godinama nakon prestanka terapije, jer neke studije nisu pokazale povezanost ranijeg uzimanja glukokortikoida i rizika od prijeloma (38). Međutim, dvije velike metaanalize pokazale su da povećani rizik od prijeloma ostaje i nakon prestanka uzimanja terapije neovisno o dobi, spolu ili tijeku bolesti (29, 34). To proizlazi iz kumulativne doze glukokortikoida koja također igra ulogu. Istraživanje provedeno u Velikoj Britaniji pokazalo je da povremena primjena većih doza glukokortikoida ( $\geq 15$  mg prednizona) s kumulativnom izloženošću  $\leq 1$  g može rezultirati manjim brojem osteoporotskih prijeloma, dok su brojni ciklusi većih doza glukokortikoida s kumulativnom dozom  $\geq 1$  g imali znatno veći rizik od prijeloma (39).

## Patofiziologija GIOP-a

Glukokortikoidi doprinose ranom i brzom gubitku koštane mase i povećanom riziku prijeloma, što je posredovano izravnim učincima na osteoblaste (smanjeno stvaranje kosti), osteoklaste (povećana resorpcija kosti) i osteocite (povećana apoptoza, smanjena kanalikularna cirkulacija) te neizravnim učincima na gonadotropne hormone i neuromuskularni sustav (32, 40).

## Procjena rizika prijeloma

### ***Uloga BMD-a***

Glukokortikoidi uzrokuju značajno veće rane gubitke trabekularne kosti u usporedbi s kortikalnom kosti i te se promjene vide denzitometrijskom procjenom BMD-a unutar prvih 3 – 6 mjeseci liječenja. Visok sadržaj trabekularne kosti u lumbalnoj kralježnici čini je područjem visokog rizika ranog prijeloma, dok su duge kosti, kao što su palčana i nadlaktična koje su u većoj mjeri građene od kortikalne kosti, s vremenom sve više zahvaćene. Još uvijek je aktualna rasprava o odgovarajućem pragu T-vrijednosti određene denzitometrijom, koja se smatra indikacijom za početak liječenja u bolesnika koji uzimaju glukokortikoide. Iako se koristi isti dijagnostički kriterij kao za žene u postmenopauzi (T-vrijednost  $\leq -2,5$  SD), za terapijsku intervenciju predložen je niži prag (T-vrijednost  $\leq -1,5$  SD) jer gubitak kosti može biti 10 % ili više kod nekih osoba tijekom prve godine korištenja glukokortikoida (34, 41). Svakako treba preporučiti mjerenje BMD-a već na početku liječenja glukokortikoidima i uzeti u obzir da su osobe kojima je T-vrijednost  $\leq -2,5$  SD one kojima je potrebno prioritarno liječenje. Niži prag (T-vrijednost  $\leq -1,5$  SD) također zahtijeva razmatranje terapije GIOP-a pa je osim određivanja BMD-a potreban sveobuhvatan pristup procjeni riziku i kliničkoj prosudbi (38, 42, 43).

### ***Uloga FRAX®-a***

Jedno od ograničenja FRAX®-a u procjeni rizika od prijeloma kod primjene glukokortikoida jest što bilježi korištenje peroralnih glukokortikoida ne uzimajući u obzir dozu i duljinu uporabe, kao ni razliku u riziku između prethodne i trenutne uporabe (38). FRAX® procjena već je uključena u neke smjernice pri odluci o liječenju. Tako Smjernice Američkog reumatološkog društva (engl. *American College of Rheumatology*, ACR) preporučuju liječenje žena u postmenopauzi i muškaraca u dobi od 50 godina ili starijih koji započinju s peroralnim glukokortikoidima s 10-godišnjom vjerojatnošću velikoga osteoporotskog prijeloma prema FRAX®-u većom od 10 %, odnosno s 10-godišnjom vjerojatnošću prijeloma kuka većom od 1 % (43). Prema Međunarodnoj zakladi za osteoporoza (engl. *International Osteoporosis Foundation* - IOF), odnosno preporukama Europskog društva za kalcificirana tkiva (engl. *European Calcified Tissue Society* – ECTS) odluka o liječenju žena u postmenopauzi i muškaraca u dobi  $\geq 50$  godina, koji su izloženi peroralnim glukokortikoidima  $\geq 3$  mjeseca, treba se temeljiti na procjeni rizika prijeloma FRAX®-om prilagođenim za upotrebu glukokortikoida (s testiranjem BMD-a ili bez njega). Liječenje se može razmatrati i neovisno o FRAX® procjeni ako su bolesnici pod visokim rizikom definiranim prema jednom od sljedećih kriterija: prethodni prijelom, dob  $\geq 70$  godina, izloženost dozi prednizona ili njegova ekvivalenta  $\geq 7,5$  mg na dan i nizak BMD (T-vrijednost  $\leq -2,5$  SD) (44).

## **Liječenje i prevencija GIOP-a**

### ***Kalcij i vitamin D***

Većina preporuka za prevenciju GIOP-a navodi da bi svi bolesnici koji uzimaju glukokortikoide duže od 3 mjeseca u bilo kojoj dozi trebali imati dnevni unos kalcija između 1000 i 1200 mg na dan i vitamina D 600 – 800 IJ. Navedeno se najčešće postiže kombinacijom prehrane i suplemenata (43). S obzirom na to da se sve češće rutinski određuje razina 25-OH-vitamina D, u većini slučajeva potrebno je individualizirati primjenu vitamina D u većim dozama. Aktivni metaboliti D vitamina, kao što su kalcitriol i alfacalcidol mogu se primjenjivati u prevenciji GIOP-a. Iako je primjena kalcija i vitamina D potrebna, ona nije dovoljna u prevenciji progresije GIOP-a i nastanka osteoporotskih prijeloma u bolesnika koji uzimaju visoke doze glukokortikoida (45, 46).

### ***Bisfosfonati***

Bisfosfonati se smatraju lijekovima prvog izbora u prevenciji i liječenju GIOP-a u postmenopauzalnih žena i muškaraca kojima je potrebno liječenje. Kliničke studije u GIOP-u uglavnom su provedene s alendronatom i risedronatom. Nema puno podataka o peroralnom ibandronatu u liječenju GIOP-a. U bolesnika koji ne mogu tolerirati peroralne bisfosfonate i kojima adherencija predstavlja značajan problem, u obzir dolazi intravenozna primjena zoledronata (47).

### ***Teriparatid***

Paratiroidni hormon (teriparatid; PTH 1-34) je također opcija u prevenciji/liječenju GIOP-a, iako se rjeđe primjenjuje u prvoj liniji prvenstveno zbog ograničenja regulatornih tijela koja ga odobravaju onda kad bolesnici već imaju osteoporotski prijelom. ACR-ove preporuke iz 2017. godine navode ga kao drugu liniju terapije (iza peroralnih bisfosfonata) u premenopauzalnih žena sa srednjim i visokim rizikom za osteoporotski prijelom, dok je u postmenopauzalnih žena istoga rizika naveden iza peroralnih i iv. bisfosfonata (43).

### ***Denosumab***

Istraživanja su pokazala povećanje BMD-a i smanjen rizik za prijelome u postmenopauzalnih žena. U kliničkom istraživanju neinferiornosti denosumaba naspram risedronata u bolesnika koji su uzimali glukokortikoide više od 3 mjeseca, kao i kod onih koji su ih tek započeli uzimati, porast lumbalnog BMD-a bio je veći kod terapije denosumabom (4,4 prema 2,3, odnosno 3,8 prema 0,8) (48). U pojavi osteoporotskih prijeloma nije bilo zabilježene razlike (48). S obzirom na to da postoje podaci o povećanom riziku za vertebralne prijelome nakon prekida liječenja denosumabom, treba planirati nastavak liječenja alternativnom terapijom (najčešće bisfosfonatima).

**Zaključak**

S obzirom na to da postoje potentni lijekovi za liječenje GIOP-a, najznačajnije pitanje i dalje predstavlja kada započeti terapiju, odnosno prevenciju nastanka osteoporotskih prijeloma. Iako se u zadnje vrijeme uz procjenu BMD-a u odluci o započinjanju liječenja GIOP-a upotrebljava i FRAX-ov upitnik, koji je uključen u većinu novih smjernica za prevenciju i liječenje GIOP-a (43, 49-51), još uvijek nedostaju visoko kvalitetni podatci o tome kada započeti terapiju (52). Također, istraživanja o potencijalnim biobiljezima u predviđanju nastanka osteoporotskih prijeloma limitirana su pa ih treba razvijati (53). Čini se da je potrebna što ranija intervencija da bi se spriječila pojava osteoporotskih prijeloma kod bolesnika s GIOP-om pa je zato potrebno kontinuirano naglašavati i podizati svijest o pravovremenom probiru u ovoj skupini bolesnika.

Osteoporozu u muškaraca podcijenjena je dijagnoza. Većina smjernica za osteoporozu dominantno je usredotočena na probir, dijagnostiku i terapijske opcije za žene, dok ovakvih preporuka za muškarce gotovo da nema, a posebice nedostaju studije visoke razine dokaza na kojima bi se temeljile smjernice o probiru, dijagnostici i terapijskim opcijama za osteoporozu u muškaraca. Kriteriji za dijagnozu osteoporoze u muškaraca jednaki su kao i za žene. U usporedbi sa ženama muškarci imaju manje osteoporotskih prijeloma, ali veću stopu smrtnosti nakon prijeloma. Sekundarna osteoporozu češća je u muškaraca. Uravnotežena prehrana, uz dostatan unos kalcija i optimalnu nadoknadu vitamina D i specifične vježbe čine temelj terapijskog pristupa. Od farmakoloških opcija bisfosfonati, denosumab i teriparatid pokazali su se učinkovitima u povećanju mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD), dok su dokazi za smanjenje učestalosti nastanka prijeloma kod muškaraca najjači za zoledronat od bisfosfonata i za teriparatid. Denosumab se pokazao kao dobar izbor u prevenciji prijeloma kod muškaraca s nemetastatskim karcinomom prostate koji primaju terapiju koja smanjuje androgena (engl. *androgen deprivation therapy*, ADT).

### Epidemiologija

Prema recentnim podacima osteoporozu se u muškaraca javlja s prevalencijom oko 12 % na globalnoj razini, ali u nekim regijama prevalencija prelazi i 20 % (54, 55).

Uzimajući u obzir dob, spol i socio-demografske karakteristike Globalne studije o opterećenju bolestima 2019 (engl. *Global Burden of Disease Study 2019*, GBD 2019), ista je pokazala da je prevalencija niske koštane gustoće očekivano veća u žena, no prema dobi standardiziran mortalitet u ovoj populaciji veći je u muškaraca, kao što je i veći stupanj nesposobnosti prema DALY indeksu (engl. *disability-adjusted life year*, DALY) (56). Šansa da muškarac zadobije osteoporotski prijelom veća je nego za razvoj raka prostate, a poznato je da se probir za ovu dijagnozu, uz određivanje PSA, radi svim muškarcima iznad 50. godine, što se ne može reći i za probir na osteoporozu u muškaraca. Ovome treba dodati očekivanje porasta preko 300 % za prijelom kuka u muškaraca do 2050. godine (57). Nažalost, manje od 20 % muškaraca s osteoporozom ima propisanu terapiju, čak i ako imaju dijagnozu prethodnog prijeloma (58).

### Patofiziologija

Nekoliko je čimbenika koji mogu objasniti nižu prevalenciju osteoporoze u muškaraca, a jedan od njih je vršna koštana masa (engl. *peak bone mass*, PBM) koja je 8 do 10 % viša u muškaraca. Dodatno, muškarci imaju veće kosti, što znači da imaju i svojevrsnu mehaničku prednost, s obzirom na to da se koštani stres raspoređuje na širu presječnu površinu. Starenjem vanjski promjer kosti raste kao svojevrsna kompenzacija za endokortikalno stanjenje i povećanu poroznost kostiju. Povećanje vanjskog promjera, kao rezultata djelovanja androgena na periostalnu apoziciju kosti, ujedno je i ključna razlika između muškaraca i žena u procesu koštanog starenja. Razlike postoje u stanjenju koštanih gredica, ali ne i njihova gubitka, kao što je to u žena. Za razliku od žena, kod kojih je menopauza povezana s prilično brzim padom koncentracije estrogena, u muškaraca razina androgena opada postupno. Jedino u posebnim stanjima u kojima je hipogonadizam nastao u kratkom periodu, brzi pad koncentracije testosterona može se povezati s pojačanom koštanom

razgradnjom i većim rizikom prijeloma, slično onome što vidimo prilikom nastupa menopauze u žena (59-62). Porast globulina koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG) uz sniženje slobodnog testosterona, također je povezan sa sniženjem BMD-a i povećanim rizikom od nastanka prijeloma (62-64). Sekundarni hipogonadizam vidimo i u pretilosti, kao i u šećernoj bolesti tipa 2, modernim pandemijama 21. stoljeća. Poznato je da pretilost udružena sa šećernom bolesti tipa 2 ima značajno lošiji utjecaj na kvalitetu kosti u muškaraca, a što je i pokazala recentno objavljena studija u kojoj su bolesnici s oba komorbiditeta imali progresivno sniženje osteokalcina, ali i C-terminalog telopeptida kolagena tipa 1 (engl. *C-terminal telopeptide of type I collagen*, CTx), uz značajno slabiju čvrstoću kostiju (65).

Cilj terapije sekundarne osteoporoze liječenje je osnovne bolesti radi smanjenja njezinog učinka na gubitak koštane mase, čime se smanjuje i rizik od osteoporotskih prijeloma. Osnovnu laboratorijsku obradu osteoporoze treba učiniti kod svih, a daljnje dodatno testiranje može se provesti na temelju detaljne anamneze i fizikalnog pregleda da bi se ustanovila dodatna

### Etiologija

Sekundarna osteoporoza je u muškaraca značajno češća u usporedbi sa ženama, no specifičan uzrok otkriva se u svega 40 do 50 % slučajeva. Glavni su uzročni čimbenici osteoporoze u ovoj populaciji hipogonadizam, pretjerana konzumacija alkohola i kronična primjena glukokortikoida. Ostali uzročni čimbenici prikazani su u Tablici 12.

Tablica 12. Etiologija osteoporoze u muškaraca
<b>Primarna osteoporoza</b>
<b>Idiopatska osteoporoza</b>
<b>Involucijska osteoporoza</b>
<b>Sekundarna osteoporoza</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lijekovi: glukokortikoidi, analozi GnRH-a, inhibitori aromataze, antikonvulzivi, supresivna doza levotiroksina, kemoterapeutici</li> <li>• Endokrine bolesti: hiperparatireoidizam, hipertireoza, hipogonadizam, hipopituitarizam, akromegalija, Cushingov sindrom, šećerna bolest</li> <li>• Gastrointestinalni poremećaji: celijakija, upalne bolesti crijeva, malapsorpcija, primarna bilijarna ciroza, stanje po gastrektomiji</li> <li>• Reumatološke bolesti: reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis, sistemski eritemski lupus, hematološki poremećaji: multipli mijelom, leukemija, limfom, mastocitoza, hemofilija, talasemija</li> <li>• Genetski poremećaji: idiopatska hiperkalciurija, ostegensis imperfecta, Klinefelterov sindrom, hemokromatoza, hipofosfatazija, homocistinurija</li> <li>• Ostalo: prekomjeren unos alkohola, deficit vitamina D, KOBP, maligna bolest, srčano zatajivanje, kronična bolest bubrega, posttransplantacijski</li> </ul>

### Klinička slika i dijagnoza

Najčešće se dijagnoza postavlja kao slučajan nalaz na radiološkim pretragama u vidu asimptomatskih prijeloma kralježaka. Ako je riječ o pojavi bolova u leđima i/ili gubitku visine, govorimo o simptomatskim prijelomima. Svim muškarcima, kod kojih postoji osteoporotski prijelom kralješka, bedrene kosti, palčane kosti, nadlaktične kosti ili zdjelice, može se postaviti dijagnoza osteoporoze. Ostalima je potrebno učiniti procjenu mineralne gustoće kosti (BMD) DXA denzitometrijom što je dijagnostički test za muškarce starije od 50 godina (Tablica 13) (26, 66). Ne treba zaboraviti ni vrlo jednostavan dijagnostički alat - mjerenje visine jednom godišnje. Muškarcima mlađim od 50 godina s niskim BMD-om, uz Z-vrijednost  $-2,0$  SD dijagnozu postavljamo ako je prisutan prijelom ili drugi čimbenici rizika poput hiperparatireoidizma, hipogonadizma ili terapije glukokortikoidima. Dijagnostički kriteriji različitih svjetskih društava za osteoporoza u muškaraca prikazani su u Tablici 14 (66, 67). Preporuke za radiološku obradu muškaraca sa sumnjom na osteoporoza prikazane su u Tablici 15 (66, 67).

Tablica 13. Preporuke različitih društava za mjerenje mineralne gustoće kostiju (BMD) denzitometrijom u muškaraca

#### Zaklada za zdravlje kostiju i osteoporoza (engl. *Bone Health and Osteoporosis Foundation – BHOFF*, ranije poznat kao *International Osteoporosis Foundation – IOF*)

- muškarci stariji od 70 godina neovisno o prisutnosti rizičnih čimbenika
- muškarci u dobi 50 do 69 godina s rizičnim čimbenicima za prijelom
- odrasla osoba s kliničkim stanjem (npr. reumatoidni artritis i sl.) ili terapijom (npr. glukokortikoidi u dnevnoj dozi iznad 5 mg dulje od 3 mjeseca) koja je povezana sa smanjenjem koštane mase ili gubitkom koštane gustoće

#### Međunarodno društvo za kliničku denzitometriju (engl. *International Society for Clinical Densitometry – ISCD*)

- muškarci stariji od 70 godina neovisno o prisutnosti rizičnih čimbenika
- muškarci u dobi 50 do 69 godina s rizičnim čimbenicima za prijelom
- odrasla osoba s kliničkim stanjem (npr. reumatoidni artritis i sl.) ili terapijom (npr. glukokortikoidi u dnevnoj dozi iznad 5 mg prednizona dulje od 3 mjeseca) koja je povezana sa smanjenjem koštane mase ili gubitkom koštane gustoće
- svi kojima se planira uvesti farmakološku anti-resorptivnu terapiju
- svi kojima je potrebno praćenje uspješnosti liječenja osteoporoze

Snimanje 33 % podlaktice (trećina palčane kosti) u sljedećim slučajevima:

- ako ne postoji mogućnost snimanja kuka ili kralješnice ili nalaz nije moguće interpretirati
- hiperparatireoidizam
- morbidna pretilost (tjelesna masa bolesnika premašuje kapacitet DXA uređaja)

#### Nacionalni instituti za zdravlje (engl. *National Institutes of Health – NIH*)

- Mjerenje BMD-a preporučuje se osobama s visokim rizikom za osteoporoza. Ne podržava se stav univerzalnog mjerenja

Tablica 14. Dijagnostički kriteriji za osteoporozu u muškaraca

Kriteriji BMD-a za muškarce u dobi $\geq 50$ godina	
uredan nalaz	T-vrijednost $\geq -1,0$ SD
snižena koštana masa (osteopenija)	T-vrijednost između $-1,0$ i $-2,5$ SD
osteoporozu	T-vrijednost $\leq -2,5$ SD
Klinički kriteriji za muškarce u dobi $\geq 50$ godina	
prijelom	kuk, kralješak i/ili podlaktica u skladu s osteoporozom
FRAX ®Score	T-vrijednost između $-1,0$ SD i $-2,5$ SD na vratu bedrene kosti ili ukupnom kuku praćena FRAX® procjenom 10-godišnjeg rizika $\geq 3$ % za prijelom kuka i/ili $\geq 20$ % za veliki osteoporotski prijelom (kralješka, kuka, podlaktice ili proksimalnog dijela nadlaktične kosti)

Tablica 15. Indikacije za radiološke pretrage (RTG/MR) kralježnice u muškaraca sa sumnjom na osteoporozu

Razmotriti potrebu slikovnih pretraga (RTG/MR kralježnice)
muškarci u dobi $\geq 80$ godina ako je T-vrijednost L1–L4, ukupno kuk ili vrat bedrene kosti $\leq -1,0$ SD
muškarci u dobi 70 do 79 godina ako je T-vrijednost L1–L4, ukupno kuk ili vrat bedrene kosti $\leq -1,5$ SD
muškarci u dobi $\geq 50$ godina ako imaju specifične čimbenika rizika: <ul style="list-style-type: none"> <li>• prijelom u odrasloj dobi (dob <math>\geq 50</math> godine)</li> <li>• gubitak visine tijekom života 1,5 cm</li> <li>• prospektivni gubitak visine od 0,8 cm (kumulativni gubitak visine mjeren između dvije jedinice vremena)</li> </ul>
medicinska stanja povezana s povećanim gubitkom koštane mase

## Liječenje

### **Nefarmakološke mjere**

Prema Zakladi za zdravlje kostiju i osteoporozi (engl. *Bone Health and Osteoporosis Foundation*, BHOFF) preporučuje se dnevni unos kalcija 1000 mg/dan za muškarce u dobi 19 do 70 godina, odnosno 1200 mg/dan za starije od 70 godina. Ove preporuke odnose se na miligrame elementarnog kalcija. Za suplemente koji imaju kalcijev karbonat treba računati da sadrže 40 %, dok kalcij citrat sadrži 21 % elementarnog kalcija. Preporučeni unos vitamina D je 800 do 1000 IJ dnevno za muškarce u dobi od 50 godina ili više. Svakako se savjetuje prestanak pušenja i smanjenje dnevnog unosa alkohola. Nakon individualne procjene rizika i funkcijskog kapaciteta bilo bi uputno bolesnicima s osteoporozom preporučiti multikomponentno vježbanje koje uključuje treninge s otporom, treninge snage, treninge ravnoteže i stabilizacijske vježbe za mišiće trupa. (68).

### **Farmakološke mjere**

Terapijske opcije u liječenju osteoporoze kod muškaraca nisu tako jasno definirane kao za žene, prvenstveno zato što nedostaju podaci iz studija koje su za ishode imale prevenciju prijeloma, a ne povećanje mineralne gustoće kostiju (BMD). Sukladno sadašnjim dokazima bisfosfonati su prva terapijska linija, ali zoledronat jedini ima dokazanu učinkovitost u prevenciji prijeloma u placebo kontroliranoj studiji. U ovoj multicentričnoj, dvostruko slijepoj studiji, koja je uključila gotovo 1200 muškaraca s osteoporozom, pokazana je veća statistički značajna učinkovitost zoledronata u usporedbi s placebom, u periodu praćenja od 24 mjeseca, kada su se uspoređivali vertebralni prijelomi (69). Iako je metaanaliza nekoliko studija pokazala da bisfosfonati smanjuju rizik vertebralnih (relativni rizik (RR) 0,37, 95 %-tni interval pouzdanosti (CI) 0,25–0,54) i nevertebralnih prijeloma (RR 0,60, 95% CI 0,40–0,90), mora se uzeti u obzir da su u ovu metaanalizu bile uključene studije koje su imale relativno mali broj prijeloma i kao takve nemaju dovoljnu snagu za ovaj zaključak. Potrebne su nove studije koje bi kao primarni cilj imale prevenciju prijeloma, kao i praćenje potencijalnog rizika razvoja nuspojava dugotrajnog uzimanja bisfosfonata, uključujući osteonekrozu čeljusti i atipične prijeloma kuka. Što se tiče denosumaba, poznato je da povećava BMD u muškaraca sa smanjenom koštanom masom, no nema puno studija koje pokazuju i potencijal smanjenja učestalosti prijeloma, izuzev u muškaraca s nemetastatskim rakom prostate koji primaju terapiju koja snižava razinu androgena (ADT) (70). Ipak, valja spomenuti DIRECT studiju koja je pokazala značajno sniženje incidencije vertebralnih prijeloma nakon 3 godine uzimanja denosumaba u japanskoj kohorti sudionika koju su činile žene u postmenopauzi, ali i muškarci (ukupno 24 muškaraca od 776 uključenih ispitanika) (71). Veliki je broj studija pokazao učinkovitost teriparatida u vidu povećanja BMD-a u muškaraca, no malo je kvalitetnih studija koje su procjenjivale sniženje rizika od prijeloma. Iznimka je studija koja je pratila 290 muškaraca godinu dana nakon završetka 24-mjesečnog protokola liječenja teriparatidom i koja je pokazala tendenciju sniženja rizika za ukupne prijelome, kao i značajno smanjenje umjerenih do teških prijeloma kralješnice u grupi koja je primala teriparatid (72).

U bolesnika koji imaju dijagnozu hipogonadizma, uz dokazano niske vrijednosti mjerenog testosterona i izražene simptome nedostatka androgena, treba razmotriti primjenu testosterona, ako nema kontraindikacija, umjesto antiresorptivnog lijeka za liječenje osteoporoze, kao i u bolesnika s vrijednostima testosterona ispod 6,93 nmol/L koji imaju visok rizik od prijeloma i kontraindikacije za farmakološke opcije koje se koriste u liječenju osteoporoze (66, 68).

### Promjena životnog stila i nutritivne preporuke

Temeljne mjere za prevenciju i liječenje osteoporoze obuhvaćaju promjenu životnog stila, uravnoteženu prehranu kojom se osigurava dostatan unos kalcija i ostalih nutrijenata bitnih za funkcionalnost koštano-mišićnog sustava, osiguranje adekvatnog statusa vitamina D, redovitu tjelesnu aktivnost, izvođenje vježbi za povećanje mišićne snage i ravnoteže, prestanak pušenja, ograničenu konzumaciju alkohola i kofeina te provedbu mjera za prevenciju padova (Tablica 16) (6).

Tablica 16. Općenite preporuke za prevenciju i liječenje osteoporoze
<b>Općenite preporuke za prevenciju i liječenje osteoporoze:</b>
Dovoljan unos kalcija
Adekvatan status vitamina D
Uravnotežena prehrana
Redovita tjelesna aktivnost
Vježbe mišićne snage i ravnoteže
Prestanak pušenja
Ograničena konzumacija alkohola i kofeina
Mjere za prevenciju padova

### Vitamin D

Vitamin D ima glavnu ulogu u apsorpciji kalcija i iznimno je važan za funkcionalnost koštano-mišićnog sustava te prevenciju i liječenje osteoporoze (73). Status vitamina D procjenjuje se određivanjem koncentracije 25-OH-vitamina D u krvi. Koncentracija 25(OH)D  $\geq$  75 nmol/L (30 ng/mL) smatra se optimalnom u svrhu zaštite mineralne gustoće kosti i prevencije prijeloma. Većina stručnih društava preporučuje unos najmanje 1000 IJ vitamina D dnevno za odrasle osobe starije od 50 godina, odnosno 800-2000 IJ vitamina D za žene u postmenopauzi s osteoporozom (74). Nedostatak vitamina D čest je u osoba s osteoporozom (75). Potrebna doza vitamina D za korekciju njegova nedostatka razlikuje se među pojedincima, a nedavni podatci upućuju da potrebne dnevne doze vitamina D mogu biti značajno više od 1000 IJ ili čak 4000 IJ (74). Pritom je potrebno uzeti u obzir dodatne čimbenike, uključujući pretilost i pridružene bolesti, koji mogu utjecati na status vitamina D i značajno povećati dozu vitamina D potrebnu za postizanje odgovarajuće razine (76).

## Kalcij

Primjeren unos kalcija temeljni je čimbenik prevencije i liječenja osteoporoze. Preporučeni dnevni unos kalcija za odrasle osobe naveden je u Tablici 17 (77). Za žene u dobi od 50 godina i starije preporučeni unos kalcija (putem prehrane i ako je potrebno nadomjestaka, kada je unos hranom nedovoljan) iznosi 1200 mg/dan (78). Među namirnicama s visokim sadržajem kalcija izdvajaju se mliječni proizvodi, orašasti plodovi, sjemenke, zeleno lisnato povrće i riba, posebice ona manja, poput incuna ili srdela, koja se može pojesti s kostima. Relevantna istraživanja sugeriraju da bi bilo optimalno dnevne potrebe kalcija zadovoljiti prehranom, a ako to nije moguće, razliku nadomjestiti preparatima kalcija vodeći računa o tome da ukupni unos kalcija ne bi trebao prelaziti 1500 mg/dan. Povećanje unosa kalcija iznad preporučenih razina nije se pokazalo korisnim, a može biti i potencijalno štetno, s obzirom na to da je povezano s povećanim kardiovaskularnim rizikom (79, 80).

Dostupni su brojni preparati kalcija. Kalcijev karbonat je najjeftiniji i zahtijeva najmanji broj tableta zbog visokog sadržaja kalcija (40 %). Međutim, kalcijev karbonat može uzrokovati gastrointestinalne (GI) tegobe (npr. opstipacija, nadutost). Osim toga, za apsorpciju mu je potrebna želučana kiselina, a najbolje se apsorbira kada se uzima uz obrok. Kalcij citrat skuplji je od kalcijeva karbonata i zahtijeva više tableta za postizanje željene doze zbog nižeg sadržaja kalcija (21 %), ali njegova apsorpcija ne ovisi o želučanoj kiselini te ima bolju GI podnošljivost. Osim u obliku tableta dodaci kalcija dostupni su i u obliku tekućih i mekanih gumenih pripravaka. Za optimalnu apsorpciju dodatak kalcija ne smije premašiti 500 do 600 mg po dozi, bez obzira na formulaciju. Za osobe kojima je potrebno više od 600 mg dodatka kalcija dnevno, dozu treba podijeliti.

Tablica 17. Preporučeni dnevni unos kalcija u odrasloj dobi

Dob	Spol	Preporučeni dnevni unos kalcija (mg)
19 – 50	M i Ž	1000
51 – 70	M	1000
51 – 70	Ž	1200
> 70	M i Ž	1200

## **Ostali dodaci prehrani**

### ***Magnezij***

Unos magnezija nema dokazani učinak na smanjenje rizika prijeloma ili povećanje gustoće kosti ako je razina istog zadovoljavajuća. Većina ljudi ostvaruje odgovarajući unos magnezija hranom. Pojedinci koji su u opasnosti od hipomagnezijemije (malapsorpcija, kronična bolest jetre, poremećaji bubrežnih tubula, dugotrajna primjena nekih lijekova kao što su inhibitori protonske pumpe i diuretici) mogu imati koristi od suplementacije. Magnezij također može ublažiti opstipaciju povezanu s uzimanjem preparata kalcija.

### ***Vitamini A i K***

Pretjerani kronični unos vitamina A (više od 10 000 IJ dnevno) treba izbjegavati jer se pokazalo da štetno djeluje na kost (81). Prema nekim istraživanjima vitamin K (1 mg/dan) može smanjiti gubitak koštane mase u postmenopauzalnih žena (82). Međutim, potrebna su daljnja istraživanja prije nego što vitamin K postane dijelom standardnih preporuka za prevenciju i liječenje osteoporoze.

### ***Fitoestrogeni***

Iako se promovira primjena biljnih preparata, čiji metaboliti pokazuju kemijsku sličnost s agonistima estrogenskih receptora kao što su izoflavoni, kako bi se spriječio gubitak koštane mase, nema uvjerljivih podataka koji podržavaju korištenje ovih sredstava za povećanje gustoće kostiju ili smanjenje rizika prijeloma (83, 84).

### ***Kofein***

Kofein ima negativan učinak na apsorpciju kalcija u crijevima i povećava izlučivanje kalcija mokraćom. Nekoliko opservacijskih studija pokazalo je povezanost konzumacije kofeinskih napitaka i povećanog rizika prijeloma pa se osobama s osteoporozom savjetuje ograničen unos kofeina (1 do 2 serviranja dnevno) (85).

### ***Bjelančevine***

Adekvatan unos bjelančevina (0,8 g/kg) pomaže smanjiti gubitak koštane mase u bolesnika koji su imali prijelom kuka i doprinosi boljem funkcionalnom oporavku (86).

### ***Alkohol***

Pretjerani unos alkohola povezan je s povećanim rizikom prijeloma (87). Osim negativnog učinka na gustoću koštane mase, alkohol povećava i sklonost padovima. Ženama u postmenopauzi s rizikom od osteoporoze ne savjetuje se konzumiranje više od 2 pića dnevno (1 piće odgovara 120 ml vina, 30 ml likera ili 260 ml piva).

### ***Pušenje***

Korištenje duhanskih proizvoda štetno je za koštani sustav, kao i za cjelokupno zdravlje. Više studija potvrdilo je da pušenje cigareta povećava rizik od osteoporotskih prijeloma (88). Točan mehanizam nije jasan, no to može biti povezano s povećanim metabolizmom endogenog estrogena

ili izravnim učincima kadmija na metabolizam kostiju. Nisu provedene prospektivne studije kojima bi se utvrdilo smanjuje li prestanak pušenja rizik od prijeloma, ali meta-analiza pokazala je veći rizik od prijeloma kod pušača u usporedbi s bivšim pušačima. Sve pušače treba savjetovati o prestanku pušenja (89).

### **Prevenција padova**

Padovi su precipitirajući čimbenik većine prijeloma pa učinkovit režim liječenja osteoporoze mora uključivati i provedbu mjera za prevenciju padova. Osobito su predisponirani stariji pojedinci, osobe s izraženom sarkopenijom, preboljelim moždanim udarom, kognitivnim oštećenjem, slabijim vidom, oni koje uzimaju lijekove koji smanjuju mentalnu budnost kao i osobe sa šećernom bolešću koje su pod većim rizikom od razvoja hipoglikemije. Otprilike jedna trećina ljudi u dobi od 65 godina ili starijih i otprilike polovina onih u dobi od 80 godina ili više ima povećani rizik od padova svake godine (90). Među njima gotovo trećina prilikom pada zadobije umjerenu do tešku ozljedu, što uključuje i prijelome (91). Odnos vitamina D i padova nije sasvim razjašnjen. Većina meta-analiza potvrdila je da dodatak vitamina D smanjuje rizik od padova (92, 93). Međutim, potreban je oprez prilikom primjene visokih jednokratnih godišnjih doza vitamina D jer je takav način primjene povezan s povećanim rizikom od padova (94). U Tablici 18 navedene su mjere koje se mogu poduzeti kako bi se izbjegli padovi.

Tablica 18. Mjere za prevenciju padova
Polako se uspravljati iz sjedećeg i ležećeg položaja
Hodati polako, manjim koracima
Nositi udobnu obuću s niskim, gumenim potplatom, a izbjegavati natikače
Razmjestiti namještaj tako da se osigura nesmetan prolaz
Ukloniti sve nepotrebne predmete s poda, uključujući kablove i žice
Tepihe ukloniti ili zalijepiti rubove, a ispod postaviti gumenu podlogu koja sprječava klizanje
Primjereno osvijetliti prostor u kojemu se boravi
Postaviti rukohvate u kupaonicama, hodnicima i dugim stubištima
Staviti gumenu podlogu na dno kade ili tuš kabine

Tjelesna aktivnost u adolescenciji i tijekom mlađe životne dobi potiče stvaranje i pregradnju kosti, utječe na postizanje veće vršne koštane mase, zatim utječe na povećanje mišićne mase, poboljšava koordinaciju i ravnotežu što zajedno povoljno utječe na prevenciju osteoporoze i osteoporotskih prijeloma kasnije tijekom života (95). Osim utjecaja na mineralnu gustoću kosti tjelesna aktivnost ima povoljan utjecaj i na smanjenje rizika od pada, a provođenje redovite tjelesne aktivnosti dovodi se u izravnu korelaciju sa smanjenjem rizika prijeloma kosti. Također, tjelesna aktivnost može pomoći i u smanjenju simptoma nastalih nakon prijeloma kralježaka. Tjelesna aktivnost u odrasloj dobi dodatno smanjuje i nastanak sarkopenije, koja zbog manje sile vlakna ubrzava gubitak kosti otprilike 1 % godišnje, počevši od 40. godine (96).

Mehanizmi kojima tjelesna aktivnost potiče pregradnju kosti nisu posve istraženi. Mišićna kontrakcija dovodi do izlučivanja miokina, prvenstveno irisina, i izaziva mehanički stres koji bilježe osteociti, što zatim dovodi do aktivacije kompleksne mreže unutarstaničnih signalnih molekula putem kojih se ostvaruje interakcija između osteocita, osteoklasta, osteoblasta i međustanične tvari. Ovaj se učinak ostvaruje izravno, ali i neizravno putem Wnt signalnog puta, RANKL/OPG i sklerostina (95-97).

Unatoč navedenom i dalje postoje nedorečenosti vezane uz odabir vrste tjelesne aktivnosti i intenziteta vježbanja, posebno kasnije tijekom života kada se mineralna gustoća kosti ionako smanjuje i postoji bojazan kako intervencija koja uključuje tjelesnu aktivnost može potencijalno uzrokovati nastanak prijeloma ili pogoršati funkcionalni status osobe nakon već doživljenog osteoporotskog prijeloma. Važno je napomenuti kako se pojedini tipovi tjelesne aktivnosti, kao i intenzitet, odnosno usmjereno vježbanje pojedinih mišićnih skupina, razlikuju prema utjecaju koji pružaju u prevenciji osteoporoze, odnosno nastanku osteoporotskih prijeloma. Također, dobrobiti vježbanja razlikuju se ovisno o tome koje kosti podnose najveći "teret" vježbanja. Primjerice, hodanje, odnosno trčanje, ima utjecaj na izgradnju kosti nogu, uključivši kukove. Zato je vježbanje potrebno programirati i usmjeriti na sve velike mišićne skupine, a od posebno one čijim vježbanjem utječemo na kukove, kralježnicu, ručne zglobove i rebra, s obzirom na to da su navedene kosti najviše podložne osteoporotskim prijelomima (97, 98). U svrhu prevencije osteoporoze najveći utjecaj imaju vježbe jakosti i snage usmjerene na održavanje pa čak i povećanje mišićne mase poput onih s utezima, odnosno vježbi u kojima se kao opterećenje koristi vlastito tijelo. Dosadašnja istraživanja (opservacijska istraživanja i studije slučajeva) pokazala su kako je intervencija vježbanjem u liječenju osteoporoze općenito povezana s vrlo niskim rizikom nastanka prijeloma. Stoga, tjelesna aktivnost ima značajnu ulogu u primarnoj prevenciji osteoporoze i zajedno s farmakoterapijom pomaže i u održavanju koštane mineralne gustoće tijekom liječenja osteopenije/osteoporoze. Meta-analiza, koja je uključila 16 kliničkih ispitivanja s ukupno 699 žena u ranoj postmenopauzi, pokazala je kako se od terapijskih vježbi (vježbi snage) može očekivati malo, ali značajno povećanje koštane mineralne gustoće (povećanje od 2 %) mjerene denzitometrijom kosti (DXA) na lumbalnoj kralježnici, ali i značajno smanjenje (10 %) rizika od nastanka osteoporotskog prijeloma (96-98).

### **Utjecaj tjelesne aktivnosti i terapijskog vježbanja na poboljšanje koštane gustoće**

Na samom početku uključivanja osobe u program vježbanja potrebno je procijeniti kardiorespiratornu sposobnost, prethodno iskustvo vježbanja i utvrditi prisustvo komorbiditeta. Idealno bi bilo, barem u početku dok se ne nauči tehnika izvođenja pojedinih vježbi, vježbati pod nadzorom kineziologa ili fizioterapeuta. Najveći utjecaj na koštanu mineralnu gustoću i mikroarhitekturu kosti očekuje se od vježbi snage koje se izvode u tri do četiri niza od 8 do 12 ponavljanja, što bi značilo da je opterećenje oko 70 % (za 12 ponavljanja), tj. 80 % (za 8 ponavljanja) od 1RM (lat. *repetitio maximum*), odnosno najveće težine koju je moguće podignuti jednom. Kako bi taj uvjet dostatnog opterećenja bio ispunjen, potrebno je uputiti vježbača da se zadnja ponavljanja u seriji moraju izvesti s velikim lokalnim naporom mišića. Osobama s komorbiditetima poput arterijske hipertenzije preporuka je vježbati pri manjem intenzitetu, odnosno u nizovima s 12 ponavljanja što ujedno znači manje opterećenje, ali i nešto manji učinak na pregradnju koštane mase.

Vježbe s otporom trebaju uključivati mišićne skupine nogu, ruku, prsnog koša, ramena i leđa. U tu svrhu mogu se koristiti elastične trake, utezi ili vlastito tijelo, odnosno sprave u teretani koje su dizajnirane da vode pokret i smanjuju mogućnost nastanka ozljede. Takve sprave ujedno olakšavaju i praćenje opterećenja s obzirom na to da su utezi označeni. Kod osoba s već prisutnom osteoporozom potrebno je izbjegavati vertikalna opterećenja (primjerice čučnjeve s opterećenjem) i vježbe na klupicama za hiperekstenziju leđa da se izbjegne rizik nastanka kompresivnog prijeloma kralješka. Ako se osoba odluči za vježbanje sa slobodnim utezima, barem u početku treba vježbati uz asistenciju fizioterapeuta kako bi se izbjeglo samostalno podizanje neodgovarajućih (prevelikih) opterećenja.

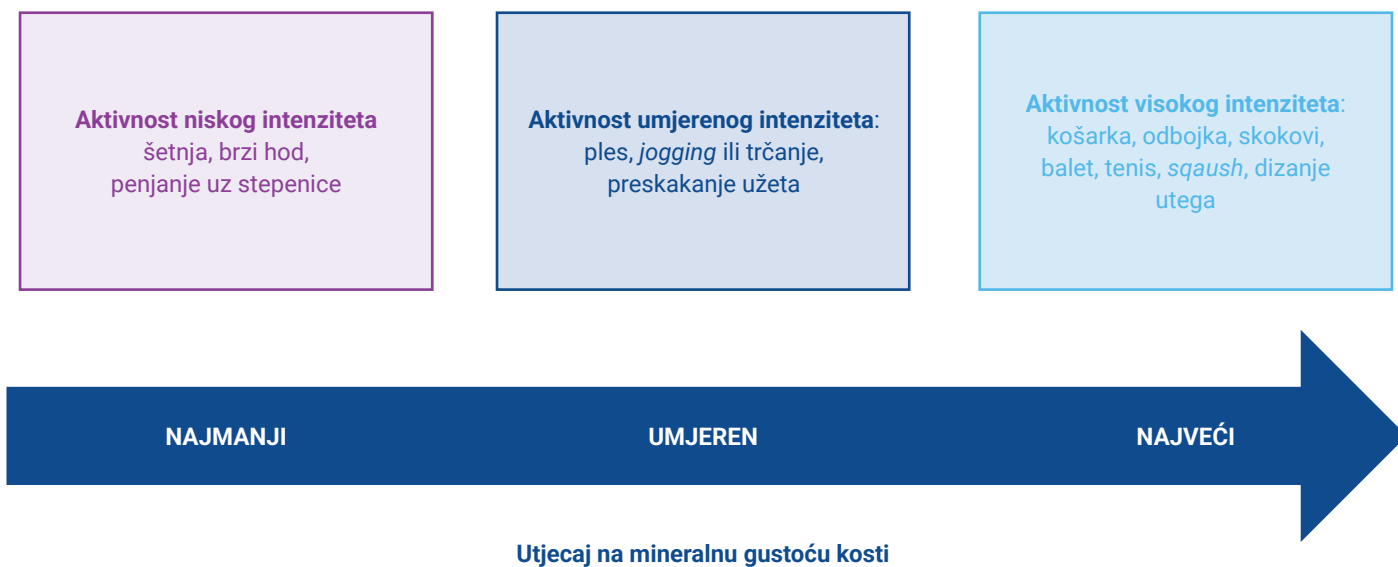
Vježbe bi trebale uključivati sve veće mišićne skupine i izvoditi se frekvencijom 2 do 3 puta tjedno s poželjnim trajanjem 20 do 30 minuta, pri čemu je potrebno izbjegavati susljedne dane. U slučaju da vježbač može odvojiti vrijeme za četiri treninga tjedno, moguće je i naizmjenično korištenje mišićne skupine tijekom različitih dana. Volumen opterećenja pojedine mišićne skupine je tri do četiri niza (serije) uz 8 do 12 ponavljanja, ovisno o tome radi li se sa 70 ili 80 % od 1 RM (98, 99).

Slični učinci na gustoću kosti mogu se očekivati i od drugih vježbi/sportova i aktivnosti poput kružnog treninga jakosti i snage, veslanja, pilatesa, *power joge*, penjanja uz stepenice, pri izvođenju nekih težih kućanskih poslova, prilikom uređenja vrta i tijekom nošenja vrećica s namirnicama. Svakodnevna tjelesna aktivnost bez dostatnog opterećenja neće rezultirati željenim učinkom na snagu kosti. Stoga, za osobe u primarnoj prevenciji ili osobe s osteopenijom/osteoporozom koje imaju nizak rizik od prijeloma, preporuka su umjerene, odnosno vježbe visokog intenziteta (Slika 3).

Ako je riječ o osobama s ranijim vertebralnim prijelomima, odnosno višestrukim prijelomima zadobivenim pri maloj traumi, a koje su pod visokim rizikom od novog prijeloma, preporuka su vježbe niskog intenziteta uz vrlo postupno povećavanje prema vježbama umjerenog intenziteta. Vježbe bi u tom slučaju trebalo provoditi svakodnevno u trajanju minimalno 20 minuta. Za pregradnju kosti i poticanje nastanka primjerene mikroarhitekture kosti od posebne su važnosti promjene u

vrsti, smjeru aktivnosti ili promjeni intenziteta. Navedeno je, primjerice, moguće postići i plesom ili trčanjem, uz povremenu promjenu dionica u kojima se izmjenjuje trčanje brzim i sporijim tempom i hod (95, 97-99).

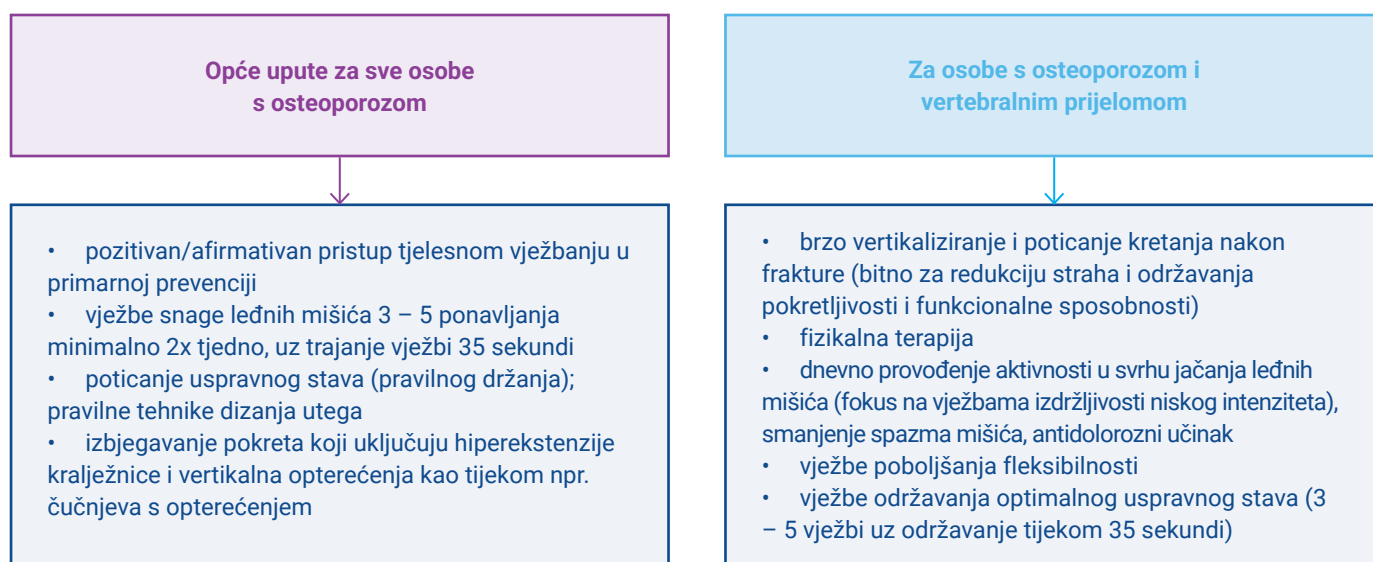
Slika 3. Opća podjela aerobnih aktivnosti prema intenzitetu (u pravilu intenzitet ovisi o tjelesnoj spremi osobe)



### Utjecaj tjelesne aktivnosti na prevenciju padova

Umjereno intenzivne vježbe snage kao i vježbe ravnoteže mogu smanjiti rizik od pada i osteoporotskog prijeloma (Slika 4). U tu se svrhu preporučuje pilates, *tai chi*, joga, kao i druge vježbe ravnoteže minimalno 2 sata tjedno, no maksimalni zdravstveni učinci očekuju se ako se vježbanje provodi 3 sata tjedno tijekom barem 4 mjeseca. U svrhu sprječavanja torakalne kifoze koja povećava rizik od padova, preporuka je ojačati ekstenzorne mišiće leđa i poboljšati uspravan stav. Bitno je osvijestiti važnost prevencije padova i motivirati bolesnike na vježbe ravnoteže ističući njihovu ulogu u održavanju samostalnosti i smanjenju rizika od prijeloma kosti.

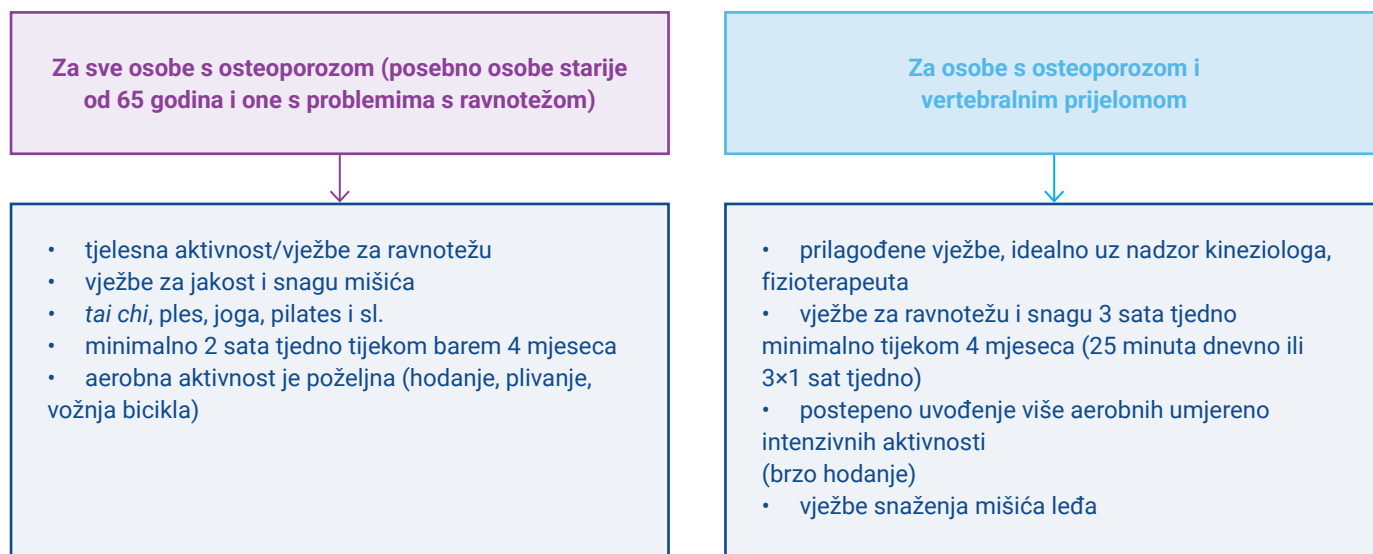
Slika 4. Preporuke za vježbanje u cilju smanjenja vertebralnih prijeloma, poboljšanja uspravnog stava i smanjenja bolova nakon prijeloma kralješka



## Utjecaj tjelesne aktivnosti i terapijskog vježbanja na smanjenje nastanka vertebralnih prijeloma i ublažavanje simptoma nakon vertebralnog prijeloma

S obzirom na fragilnost osoba s vertebralnim prijelomima najmanje dokaza o povoljnom utjecaju tjelesne aktivnosti i terapijskog vježbanja postoji u ovoj skupini bolesnika, no preporuke su uglavnom usmjerene prema nastavku tjelesne aktivnosti u svrhu održavanja pokretljivosti, a postoje i dokazi o učinkovitosti terapijskog vježbanja na ublažavanje bolova nakon vertebralnih prijeloma (Slika 5.). U tu se svrhu preporučuju vježbe snage mišića ekstenzora kralježnice kojima se postiže smanjenje kifoze i bolja ravnoteža. Pritom je potrebno izbjegavati vježbe koje bi uključivale pretjeranu ekstenziju/fleksiju, a poželjno je postupno povećavati opterećenje prema individualnim mogućnostima i osigurati kontinuitet vježbanja. Povoljni se učinci očekuju od joge i pilatesa, ali i vježbi u vodi (iako ove vježbe neće imati toliko značajan učinak na gustoću kosti, one poboljšavaju kardiorespiratornu sposobnost). Kod teško pokretnih ili fragilnih osoba preporuka je svakih sat vremena prekidati vrijeme provedeno u sjedenju.

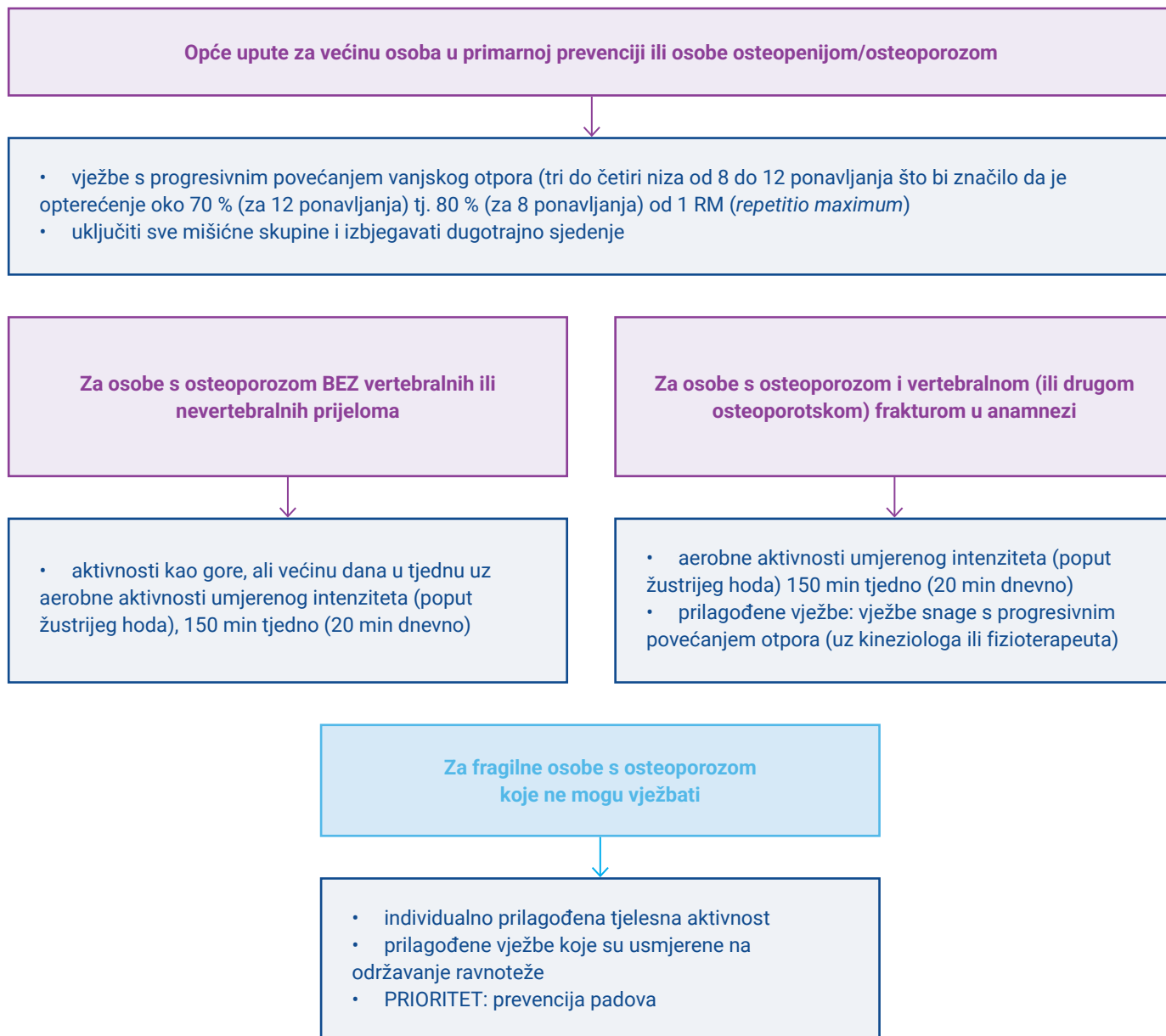
Slika 5. Preporuke za vježbanje u svrhu smanjenja rizika padova



### Zaključak:

Ne postoji jedinstven program osteogenog vježbanja primjenjiv za sve osobe u svrhu prevencije i/ili liječenja osteoporoze i osteoporotskih prijeloma. Za većinu osoba pod rizikom za osteoporozu, odnosno s osteoporozom najveći utjecaj na koštano zdravlje očekuje se od vježbi umjerenog do visokog intenziteta s vanjskim opterećenjem, uz progresivno povećanje otpora i uz vježbe ravnoteže. Kod fragilnih osoba prioritet je povećanje mišićne funkcije i ravnoteže, odnosno smanjenje rizika od pada, a pri odabiru vježbi potrebno je uzeti u obzir funkcionalne sposobnosti, komorbiditete, postojanje ranijih prijeloma odnosno deformiteta kosti. Iako prevelika i neprimjerena opterećenja predstavljaju rizik za osobu s osteoporozom, preoprezni pristup i hipodoziranje opterećenja neće polučiti željene učinke na snagu kosti (Slika 6).

Slika 6. Preporuke vježbi za povećanje gustoće kosti



**Preporuke za odabir početne farmakoterapije :**

Glavni kriterij za odabir početne terapije je razina rizika za osteoporotski prijelom (Slika 2 i Slika 7, Tablica 19 i 20). Svi lijekovi registrirani u Republici Hrvatskoj za liječenje osteoporoze navedeni su u Tablici 21.

– Odobreni lijekovi s djelotvornošću u smanjenju rizika od prijeloma kuka, nevertebralnih prijeloma i prijeloma kralježaka, uključujući alendronat, risedronat, zoledronat, teriparatid te denosumab, prikladan su izbor kao početna terapija za većinu bolesnika s osteoporozom s visokim rizikom od prijeloma. U skupini bisfosfonata peroralni bisfosfonati su terapija izbora ako nema kontraindikacije za peroralnu uporabu.

– Denosumab, romosozumab i teriparatid dolaze u obzir kod bolesnika koji ne mogu koristiti peroralnu terapiju i kao početna terapija za bolesnike s vrlo visokim rizikom prijeloma. S obzirom na dokaze koji podupiru brži nastup i veću učinkovitost anaboličkih nad antiresorptivnim lijekovima u smanjenju rizika od prijeloma kralježaka, potreban je individualan pristup pri odluci o terapiji (100-102).

– Ibandronat ili raloksifen mogu biti odgovarajuća početna terapija u slučajevima bolesnika kojima su potrebni lijekovi sa specifičnom učinkovitošću za kralježnicu, s umjerenim rizikom prijeloma.

Tablica 19. Indikacije za farmakološko liječenje osteoporoze

Preporučuje se započeti farmakoterapiju ako je prisutan jedan od sljedećih kriterija:
T-vrijednost < -2,5 SD za kralježnicu, vrat bedrene kosti, ukupnu vrijednost na kuku ili distalnu trećinu palčane kosti
T-vrijednost između -1 SD i -2,5 SD za kralježnicu, vrat bedrene kosti, ukupnu vrijednost na kuku ili distalnu trećinu palčane kosti uz prethodni netraumatski prijelom kralješka ili kuka
T-vrijednost između -1 SD i -2,5 SD za kralježnicu, vrat bedrene kosti, ukupnu vrijednost na kuku ili distalnu trećinu palčane kosti ako je FRAX-om procijenjen 10-godišnji rizik barem 20 % za veliki osteoporotski prijelom ili barem 3 % za prijelom kuka

Tablica 20. Procjena vrlo visokog i visokog rizika prijeloma	
Vrlo visok rizik	Visok rizik
nedavni prijelom (npr. u proteklih 12 mjeseci)	T-vrijednost $\leq -2,5$ SD u lumbalnoj kralježnici, vratu bedrene kosti, ukupnoj proksimalnoj bedrenoj kosti ili distalnoj 1/3 palčane kosti
prijelom tijekom terapije za osteoporozu	niskotraumatski prijelom kralježnice ili kuka (bez obzira na T-vrijednosti)
prijelomi tijekom terapije koja uzrokuje oštećenje kosti (npr. glukokortikoidi)	T-vrijednost između $-1,0$ SD i $-2,5$ SD i prijelom proksimalne nadlaktične kosti, zdjelice ili distalne podlaktice
višestruki prijelomi	T-vrijednost između $-1,0$ SD i $-2,0$ SD i visok FRAX® (ili ako je dostupan, FRAX® prilagođen prema TBS-u) – 10-godišnji rizik prijeloma $> 20$ % za veliki osteoporotski prijelom ili $> 3$ % za prijelom kuka
vrlo niska T-vrijednost (npr. $< -3,0$ SD)	
visok rizik od padova ili povijest padova s ozljedama	
vrlo visoka vjerojatnost prijeloma po FRAX®-u (npr. rizik od velikog osteoporotskog prijeloma $> 30$ %, rizik od prijeloma kuka $> 4,5$ %)	

Tablica 21. Odobreni lijekovi u Hrvatskoj za liječenje osteoporoze s dokazima učinkovitosti			
	Prijelomi kralješka	Ostali prijelomi	Prijelom kuka
<b>alendronat</b>	DA	DA	DA
<b>risedronat</b>	DA	DA	DA
<b>ibandronat</b>	DA	NE*	NE*
<b>zoledronat</b>	DA	DA	DA
<b>denosumab</b>	DA	DA	DA
<b>raloksifen</b>	DA	NE*	NE*
<b>teriparatid</b>	DA	DA	NE*
<b>romosozumab</b>	DA	DA	DA

\*Nedostatak dokazanog učinka na tim mjestima potrebno je razmotriti u kontekstu nedovoljnog broja događaja za odgovarajuću analizu u kliničkim studijama.

### **Bisfosfonati**

Bisfosfonati su najčešće korišteni lijekovi za liječenje osteoporoze. Vežu se za hidroksiapatit u kosti, osobito na mjestima aktivne pregradnje kosti i smanjuju aktivnost osteoklasta koji resorbiraju kost. U Hrvatskoj su dostupna četiri lijeka iz ove skupine: alendronat, ibandronat i risedronat u peroralnom obliku i zoledronat u parenteralnom obliku (103-106). Alendronat, risedronat i zoledronat imaju dokaze za učinkovitost u redukciji rizika prijeloma svih lokalizacija (104-106). Kontraindikacije za peroralnu primjenu bisfosfonata uključuju: refluksnu bolest jednjaka, nemogućnost pridržavanja režima doziranja za peroralnu primjenu (tj. nemogućnost da se ostane uspravno 30 do 60 minuta), prisutnost anatomskih ili funkcionalnih abnormalnosti jednjaka (npr. ahalezija, striktura ili dismotilitet) i prisutnost dokumentirane ili potencijalne gastrointestinalne malapsorpcije (npr. želučana premosnica, celijakija, Crohnova bolest, infiltracijski poremećaji, itd.) (107). Kontraindikacije za peroralnu ili intravensku (IV) terapiju bisfosfonatima uključuju preosjetljivost na lijekove ili hipokalcemiju. Nadalje, potreban je oprez u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, odnosno ne preporučuje se primjena lijekova ove skupine u bolesnika s eGFR < 35 ml/min ili akutnim oštećenjem bubrega zato što mogu pogoršati funkciju bubrega (108). Potencijalne, iznimno rijetke nuspojave su osteonekroza čeljusti i atipični prijelomi bedrene kosti (109-112).

### **Denosumab**

Denosumab je potpuno humanizirano monoklonsko protutijelo koje sprječava vezanje aktivatora receptora liganda nuklearnog faktora  $\kappa$ B (RANKL) na njegov receptor (RANK), čime se smanjuje diferencijacija stanica prekursora u zrele osteoklaste te funkcija i preživljavanje zrelih osteoklasta. Za liječenje osteoporoze indicirana je doza od 60 mg primjenjena supkutanom injekcijom svakih 6 mjeseci. U kliničkim ispitivanjima denosumab je pokazao širok spektar učinkovitosti protiv prijeloma već 12 mjeseci nakon početka terapije. Studije liječenja denosumabom u trajanju do 10 godina pokazuju trajnu zaštitu od prijeloma i dobar sigurnosni profil (113). Nadalje, denosumab je pokazao veću učinkovitost u odnosu na bisfosfonate u poboljšanju BMD-a, ali do sada nije pokazana razlika u redukciji rizika za prijelome, iako najnovije metaanalize upućuju na superiornost denosumaba u ovom ishodu (114-117). Svakako su potrebne daljnje studije kao bi se donijeli definitivni zaključci.

Hipokalcemija je kontraindikacija za primjenu denosumaba, a prije početka liječenja svakako je potrebno adekvatno nadoknaditi vitamin D i kalcij (118, 119). Nakon prestanka liječenja denosumabom u trajanju od 2 do 8 godina dolazi do naglog gubitka koštane gustoće (BMD) i porasta biljega koštane pregradnje što vodi do povećanog rizika tzv. "rebound" vertebralnih prijeloma (120-122). Stoga se preporučuje nakon prestanka liječenja denosumabom uvesti drugu anti-resorptivnu terapiju (preferira se bisfosfonat visoke učinkovitosti poput alendronata ili zoledronata) te je potrebno upozoriti bolesnike da ne prekidaju terapiju ovim lijekom. Denosumab je siguran za primjenu sve do terminalnog stadija bubrežnog oštećenja, no iskustva s lijekom u bolesnika liječenih dijalizom ograničena su. Osteonekroza čeljusti iznimno je rijetka nuspojava (123).

**Raloksifen**

Raloksifen je odobren za prevenciju i liječenje postmenopauzalne osteoporoze. Odobrena doza je 60 mg dnevno. Raloksifen je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi, onih koje su imale vensku tromboembolijsku bolest i onih za koje se zna da su preosjetljive na bilo koju komponentu tableta raloksifena (Evista raloxifene hydrochloride tablet for oral use [package insert], Eli Lilly and Co, 2011). Dokazano je da raloksifen smanjuje rizik od prijeloma kralježnice, ali nije dokazana učinkovitost kod nevertebralnih prijeloma i prijeloma kuka (113, 124). Neke od najčešćih nuspojava su tromboembolijski incidenti i vazomotorne smetnje (125, 126).

**Teriparatid**

Teriparatid (rekombinantni ljudski PTH 1-34) je anabolički agens. Odobren je za liječenje žena s postmenopauzalnom osteoporozom i muškaraca koji su pod visokim rizikom od prijeloma, te za liječenje osteoporoze inducirane primjenom glukokortikoida u muškaraca i žena. Teriparatid se aplicira u dozi 20 µg supkutano u jednoj dnevnoj dozi. Primjena je ograničena na 2 godine u ukupnom trajanju. Prije početka terapije preporučuje se odrediti serumske razine kalcija, PTH, 25(OH)D i alkalne fosfataze (kako bi se uz ostalo isključila i sumnja na Pagetovu bolest). Teriparatid povećava BMD i smanjuju rizik vertebralnih i nevertebralnih prijeloma u žena s postmenopauzalnom osteoporozom u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima (127). U navedenim ispitivanjima incidencija prijeloma kuka bila je niska stoga još uvijek nije poznato štite li anabolički agensi od prijeloma kuka. Nuspojave su blage i prolazne, a uključuju mučninu, ortostatsku hipotenziju, grčeve i hiperkalcemiju koja je blaga, asimptomatska, prolazna i nije česta. Uočena je pojava osteosarkoma kod štakora liječenih vrlo visokim dozama teriparatida pa je njegova uporaba kontraindicirana u bolesnika s povećanim rizikom maligne bolesti koštanog sustava (oni s Pagetovom bolešću kostiju, otvorenim epifizama, anamnezom zračenja koštanog sustava ili neobjašnjivim povišenjem razine alkalne fosfataze koštanog podrijetla) (128) (*Forteo [package insert], Eli Lilly and Co, Indianapolis, IN (2012)*). Primarni ili bilo koji drugi oblik hiperparatireoidizma također je kontraindikacija za primjenu teriparatida. Nakon prestanka liječenja teriparatidom preporučuje se nastavak liječenja antiresorptivnom terapijom kako bi se održao učinak na očuvanje koštane gustoće i prevenciju prijeloma (129, 130).

U studenom 2020. američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je izmjene na oznaci teriparatida uklanjanjem doživotnog ograničenja liječenja u trajanje od dvije godine i uokvirenog upozorenja o potencijalnom riziku od osteosarkoma. Revidirano uputstvo za lijek navodi da se upotreba "dulje od 2 godine tijekom života treba razmotriti samo ako bolesnik i dalje ima ili je ponovo u visokom riziku od prijeloma". (*Forteo [package insert]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Co; 2020.*) Dugotrajna primjena teriparatida može se razmotriti u visokorizičnih bolesnika koji primaju dugoročnu terapiju glukokortikoidima. Međutim, potrebne su daljnje studije o sigurnosti i učinkovitosti njegove dugotrajne uporabe (131).

**Romosozumab**

Romosozumab je monoklonsko protutijelo usmjereno protiv sklerostina. Sklerostin se veže za Wnt receptor i inhibira diferencijaciju stanica prekursora u zrele osteoblaste koji grade kost. Blokiranje vezanja sklerostina na osteoblaste omogućuje povećanje aktivnosti osteoblasta. Indiciran je za liječenje teške osteoporoze u žena u postmenopauzi s visokim rizikom od prijeloma. Preporučena doza romosozumaba je 210 mg (primijenjena u obliku dvije supkutane injekcije, svaka od 105 mg) jednom mjesečno tijekom 12 mjeseci. U kliničkim ispitivanjima pokazao je široki spektar učinkovitosti protiv prijeloma (102, 132). Međutim, romosozumab ne smiju koristiti bolesnici s visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja ili oni koji su nedavno imali infarkt miokarda ili moždani udar, zato što je primijećena nešto veća učestalost ozbiljnih kardiovaskularnih događaja uz romosozumab u odnosu na alendronat u jednoj manjoj studiji faze III (102). U perspektivi, romosozumab će se vjerojatno pozicionirati kao "lijek spasa" za bolesnike s vrlo visokim rizikom prijeloma. Isti nije za sada dostupan u Hrvatskoj.

**Praćenje učinkovitosti farmakoterapije**

Prvenstveno, preporučuje se učiniti DXA-u da bi se odredilo treba li i kada započeti liječenje i kako bi se pratio odgovor na liječenje. Za bolesnike koji uzimaju terapiju ili su blizu praga intervencije u cilju prevencije prijeloma, preporučuje se učiniti procjenu BMD-a DXA-om nakon 1 do 2 godine od početka liječenja/dijagnoze bolesti, a potom, ovisno o kliničkim okolnostima, svake 2 do 3 godine (133). Ova učestalost DXA mjerenja prikladna je i za žene u ranoj postmenopauzi u kojih je stopa gubitka koštane mase povećana (1-2 % godišnje), kao i za žene bilo koje dobi s drugim bolestima ili lijekovima koji nepovoljno utječu na koštani sustav. Učestalost DXA mjerenja treba procijeniti individualno, ovisno o karakteristikama bolesnika. Cilj je praćenja učinka terapije osteoporoze identificirati one bolesnike koji imaju značajan gubitak koštane mase. U bolesnika koji uzimaju terapiju, stabilan ili poboljšani BMD na kralježnici i kuku ukazuje na zadovoljavajući odgovor. U liječenih bolesnika, ako se BMD značajno smanji, potrebno je posumnjati na neredovito uzimanje lijekova, sekundarne uzroke osteoporoze ili popratnu upotrebu lijekova koji mogu uzrokovati gubitak koštane mase (134). U idealnom slučaju, praćenje BMD-a trebalo bi uvijek učiniti u istoj ustanovi, koristeći isti DXA uređaj te, ako je moguće, istog radiologa kao kod prethodne DXA-e, jer rezultati BMD-a mogu varirati i do 20 % ovisno o navedenim čimbenicima (135). U navedenim okolnostima smanjenje BMD-a > 5 % na najmanje dvije denzitometrije smatra značajnim, pa se tada savjetuje promjena terapije (136).

Biljezi koštane pregradnje mogu se u određenim slučajevima koristiti za procjenu suradljivosti bolesnika i praćenja odgovora na terapiju, ali nikako u procjeni učinkovitosti terapije. Značajno sniženje vrijednosti biljega koštane pregradnje vidljivo je uz antiresorptivnu terapiju, a značajan porast ukazuje na dobar odgovor na anaboličku terapiju.

## Dužina liječenja dostupnim farmakoterapijskim opcijama

### **Antiresorptivni lijekovi**

Ostenekroza čeljusti je nuspojava antiresorptivnih lijekova, no njezina učestalost značajno je manja uz terapiju denosumabom i zoledronatom (110, 123). Ako su prisutni značajni problemi sa zubalom, savjetuje se do završetka sanacije odgoditi početak terapije bisfosfonatom ili denosumabom. Za bolesnike koji već primaju bisfosfonate ili denosumab i kojima su potrebni invazivni stomatološki zahvati, nema dokaza da će prekid liječenja promijeniti ishod ili smanjiti rizik od ostenekroze čeljusti. Usprkos tome, preporučuje se privremeno prekinuti terapiju bolesnicima koji se podvrgavaju opsežnim invazivnim stomatološkim zahvatima kao što je vađenje nekoliko zuba (137).

Atipični prijelomi bedrene kosti (engl. *atypical femoral fractures*, APF) subtrohanterne regije još su jedan rijedak događaj čija se incidencija povećava dužinom primjene bisfosfonata (trajanje > 5 godina) (111). Subtrohanterni prijelomi bedrene kosti viđaju se također u bolesnika s niskim BMD-om koji nisu na bisfosfonatima, nego i tijekom liječenja drugim lijekovima za osteoporozu kao što je denosumab. Uzročna veza nije utvrđena (138). Ovi se prijelomi mogu pojaviti i u bolesnika koji ne uzimaju terapiju. Postoje dokazi da korištenje anaboličke terapije, kada se dijagnosticira APF, ubrzava cijeljenje prijeloma (139).

### **Privremeni ili trajni prekid liječenja bisfosfonatima**

Za bolesnike koji koriste bisfosfonate duljina trajanja liječenja > 5 godina uz peroralne bisfosfonate ili > 3 godina uz IV zoledronat (140-142) nije opravdana jer nakon 3 do 5 godina više nema značajnijeg učinka na porast BMD-a. Djelotvornost protiv prijeloma ostaje ista, a rizik od AFF eksponencijalno raste s dužinom trajanja terapije. Potrebno je provesti sekvencijsko liječenje ovisno o individualnim karakteristikama bolesnika. Za one s niskim ili umjerenim rizikom treba razmotriti privremeni prekid liječenja (engl. *“drug holiday”*), a za bolesnike koji ostaju pod visokim ili vrlo visokim rizikom, osteoanabolička terapija bila bi naprikladniji izbor. Ako to nije moguće, savjetuje se nastavak liječenja denosumabom ili u slučaju prethodne uporabe isključivo peroralnih bisfosfonata, zoledronatnom kiselinom.

Nije utvrđeno optimalno trajanje privremenog prestanka liječenja za bisfosfonate. Uobičajen prekid je u trajanju od 2 do 3 godine ovisno o okolnostima. Studije upućuju na veći rizik od novih kliničkih prijeloma u bolesnika koji privremeno obustave terapiju bisfosfonatima, osobito ako su njihove T-vrijednosti  $\leq -2,5$  SD (143, 144).

### **Konkomitantna terapija**

Najjači aditivni učinak na BMD vidljiv je pri kombinaciji teriparatida i denosumaba, što rezultira većim povećanjem BMD-a od bilo kojeg lijeka pojedinačno (145). Međutim, za razliku od učinaka monoterapije teriparatidom, biljezi koštane izgradnje sniženi su uz kombiniranu terapiju, a podaci o prijelomima nisu dostupni. Kombinirana terapija značajno povećava troškove i mogućnost nuspojava, a kako dokaza o učinkovitosti za prijelome za sada nema, istodobna primjena ova dva agensa ne smatra se opravdanom.

### **Sekvencijska terapija**

Pažljivo planiranje terapije za osteoporozu osnova je uspjeha liječenja jer se radi o dugotrajnom, često i doživotnom liječenju. Za žene koje ostaju pod visokim i vrlo visokim rizikom prelazak s bisfosfonata na snažniji antiresorptivni agens poput zoledronatne kiseline i denosumaba rezultirat će daljnjim poboljšanjem BMD-a, iako bi najprikladnija opcija bila osteoanabolička terapija, gdje prednost ima romosozumab u odnosu na teriparatid radi manjeg gubitka BMD-a kuka u prvoj godini tranzicijskog liječenja (146-150). Za bolesnike s visokim i vrlo visokim rizikom, liječenje osteoanaboličkim, a zatim antiresorptivnim agensima, ima značajno bolji učinak na BMD od obrnutog slijeda liječenja, s najvećim razlikama uočenim za BMD kuka. Nakon prekida uzimanja anaboličkog sredstva (romosozumaba, teriparatida) preporučuje se terapija antiresorptivnim sredstvom kao što je denosumab ili bisfosfonati, da bi se spriječio gubitak BMD-a i smanjio rizik od prijeloma (151-155). Prelazak s terapije bisfosfonatima na anabolički agens teriparatid, opravdana je terapijska opcija, ali prelazak s terapije denosumabom na trenutno dostupan anabolički agens teriparatid, nije preporučljiv jer je povezana s gubitkom BMD-a kuka (130, 156). Eventualno dolazi u obzir primjena romosozumaba, ali samo u slučaju primjene denosumaba do 12 mjeseci (157). Kada je indicirano, prekid uzimanja denosumaba može se postići na siguran način prijelazom na odgovarajući režim terapije bisfosfonatima. U slučaju neučinkovite terapije denosumabom preporuke su da se kod bolesnika koji su denosumab primali kraće od 2,5 godine nastavi primjena peroralnog bisfosfonata ili zoledronatne kiseline u trajanju od 1 – 2 godine, ovisno o biljezima koštane pregradnje i BMD-u. Kod bolesnika koji su dulje od 2,5 godine primali denosumab, preporučuje se nastavak liječenja zoledronatnom kiselinom 6 mjeseci nakon zadnje aplikacije denosumaba, a potom još jedna doza nakon sljedećih 6 mjeseci, također ovisno o vrijednostima biljega koštane pregradnje (158, 159).

Preporuke za dužinu liječenja i sekvencijsku terapiju prikazane su u Tablici 22. i Slici 8., a procjena uspješnosti liječenja u Tablici 23.

Tablica 22. Preporuke za dužinu liječenja i sekvencijsku terapiju

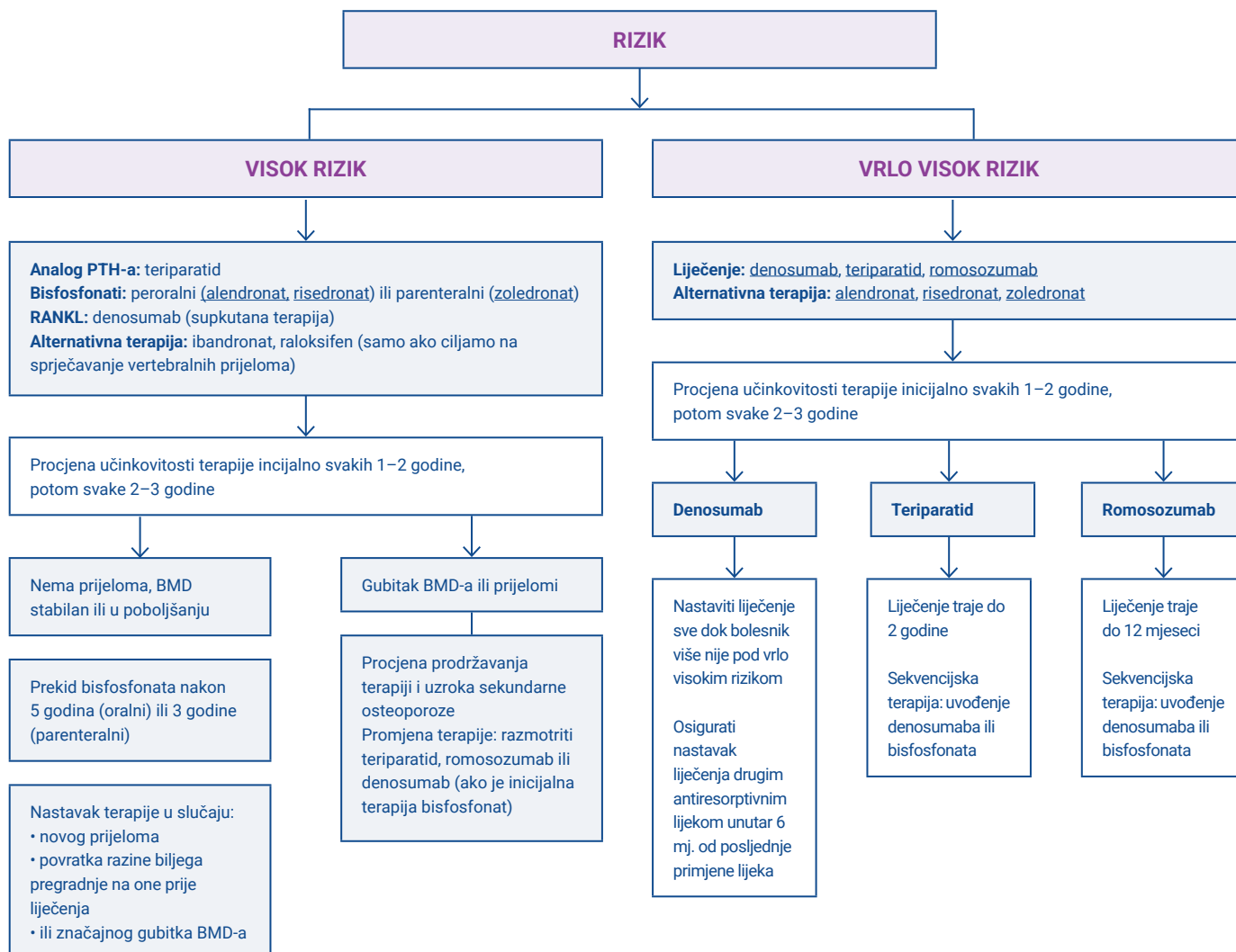
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ograničiti liječenje teriparatidom na 2 godine, potom nastaviti liječenje bisfosfonatom ili denosumabom</li> <li>• U bolesnika s vrlo visokim rizikom prijeloma na dugotrajnoj terapiji glukokortikoidima može se razmotriti i primjena duža od 2 godine</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ograničiti liječenje romosozumabom na 1 godinu i nastaviti lijekom namijenjenim dugotrajnoj uporabi, poput bisfosfonata ili denosumaba</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kod liječenja peroralnim bisfosfonatom treba razmotriti prekid terapije nakon 5 godina liječenja, ako rizik od prijeloma više nije visok (npr. kada je T-vrijednost &gt; -2,5 SD ili tijekom liječenja nije bilo prijeloma)</li> <li>• Ako rizik od prijeloma ostaje visok, nastaviti liječenje drugom terapijskom opcijom (teriparatid, denosumab, romosozumab)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kod liječenja zoledronatom treba razmisliti o prekidu terapije nakon 3 godine ako rizik od prijeloma više nije visok</li> <li>• U visokorizičnih bolesnika nastaviti liječenje drugom terapijskom opcijom (teriparatid, denosumab, romosozumab)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trajanje privremenog prekida liječenja ("<i>drug holiday</i>") treba temeljiti na karakteristikama pojedinog bolesnika, odnosno ovisno o kliničkim okolnostima (obično 2 do 3 godine)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Privremeni prekid liječenja ne preporučuje se za antiresorptivne lijekove koji ne pripadaju skupini bisfosfonata, a liječenje takvim lijekovima treba nastaviti onoliko dugo koliko je klinički prikladno</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ako se terapija denosumabom prekine, potrebno je svakako uvesti drugi antiresorptivni lijek</li> <li>• U slučaju primjene denosumaba u razdoblju kraćem od 2,5 godine liječenje se nastavlja primjenom peroralnog bisfosfonata ili zoledronatne kiseline u trajanju od 1 do 2 godine ovisno o biljezima koštane pregradnje i BMD-u</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• U slučaju primjene denosumaba u razdoblju dužem od 2,5 godine preporučuje se terapija zoledronatnom kiselinom 6 mjeseci nakon zadnje aplikacije denosumaba, a potom još jedna doza nakon sljedećih 6 mjeseci, ovisno o biljezima koštane pregradnje</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Za dužinu liječenja denosumabom dostupni su podaci za 10 godina, međutim za sada ne postoji apsolutno ograničenje duljine trajanja terapije</li> </ul>

Tablica 23. Procjena uspjeha liječenja osteoporozе

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uspjehom liječenja smatra se stabilna mineralna gustoća kostiju ili poboljšanje iste (smanjenje BMD-a &lt; 5 % na najmanje 2 uzastopne denzitometrije), bez dokaza o novim prijelomima ili progresiji prijeloma kralješka</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biljezi koštane pregradnje mogu se koristiti za procjenu odgovora na anaboličku i antiresorptivnu terapiju, za procjenu suradljivosti glede uzimanja terapije ili za ukazivanje na moguće sekundarne uzroke osteoporozе</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne preporučuje se rutinsko praćenje biljega koštane pregradnje za procjenu, odnosno predviđanje gubitka koštane mase ili prijeloma i donošenje odluke o nastavku liječenja bisfosfonatima</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kod bolesnika koji imaju značajan gubitak koštane mase tijekom terapije i/ili ponavljajuće prijelome, potrebno je razmotriti neadekvatno pridržavanje pri uporabi terapije i/ili alternativnu terapiju i/ili ponovnu procjenu mogućih uzroka sekundarne osteoporozе</li> <li>• Iako jedan prijelom tijekom terapije nije nužno dokaz neuspjeha liječenja, dva ili više prijeloma to svakako jesu</li> </ul>

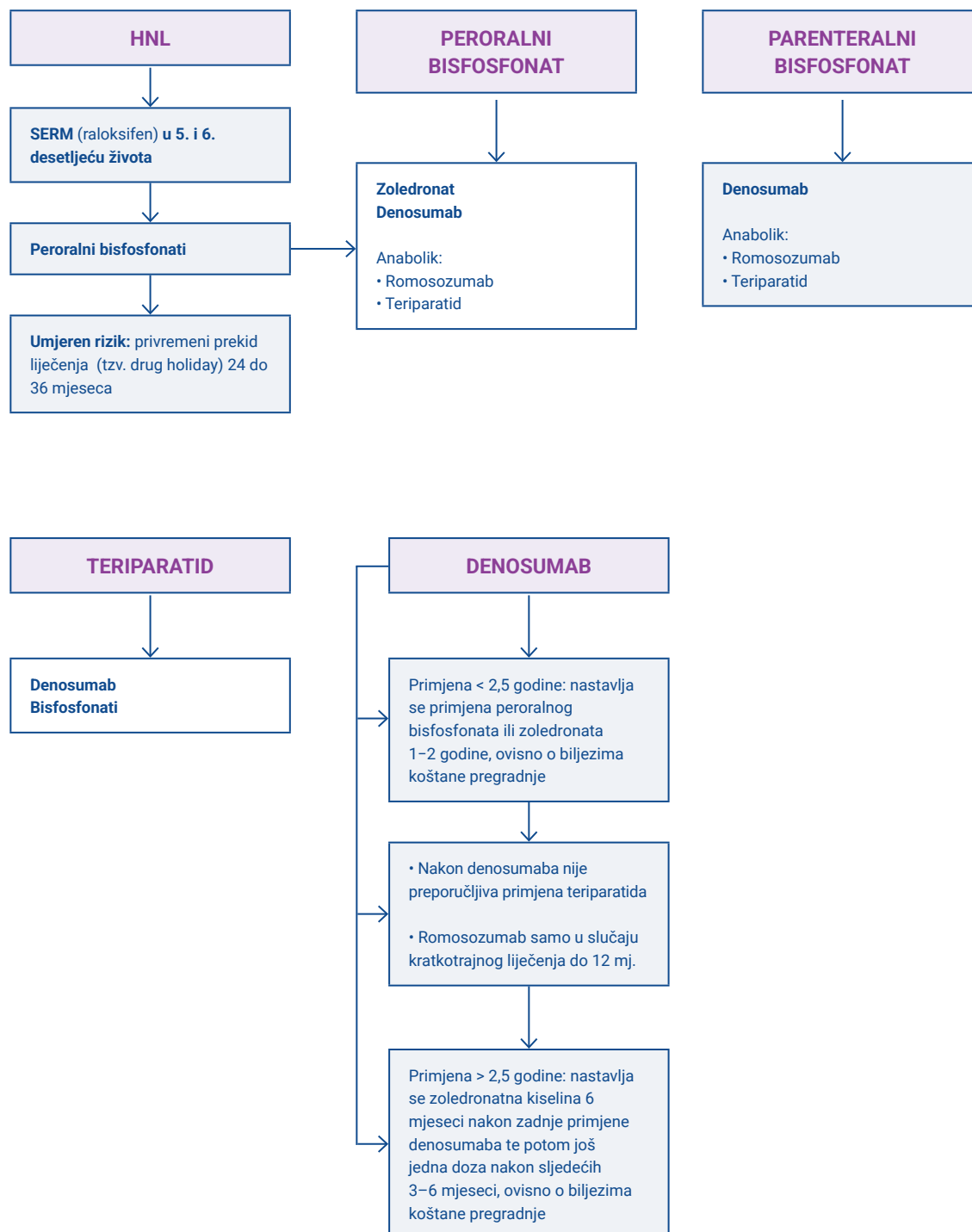
## Farmakološko liječenje osteoporoze

Slika 7. Postupnik pri odabiru farmakoterapije osteoporoze



## Sekvencijsko liječenje u bolesnika s visokim ili vrlo visokim rizikom

Slika 8. Postupnik sekvencijske terapije osteoporoze



## Hormonsko nadomjesno liječenje:

Estrogeni smanjuju ubrzanu pregradnju kostiju induciranu menopauzom i sprječavaju gubitak koštane mase na svim mjestima skeleta bez obzira na dob i trajanje terapije. Rezultati opservacijskih studija i randomiziranih placebo kontroliranih ispitivanja pokazali su da estrogeni smanjuju rizik od vertebralnih i nevertebralnih prijeloma (uključujući prijelom kuka) za oko 30 %, neovisno o početnom BMD-u (7, 160, 161).

Nekoliko potencijalnih nuspojava ograničava upotrebu HNL uključujući vensku tromboemboliju, moždani udar, infarkt miokarda, rak (dojke, endometrija, jajnika), demenciju, kolelitijazu i urinarnu inkontinenciju (23, 162, 163). Podatci iz studije *Inicijativa za zdravlje žena* (engl. *women health initiative*, WHI) pokazali su smanjenje većine ovih rizika nakon prekida terapije, a rizici kod monoterapije estrogenom (npr. rak dojke) manji su u odnosu na kombiniranu terapiju (163, 164). Prednosti HNL uključuju smanjenje menopauzalnih simptoma (npr. navale vrućine), manju učestalost šećerne bolesti i niži rizik od raka debelog crijeva.

Međutim, u recentnijoj publikaciji autori su, ponovno procjenjujući dugoročne ishode studije *Inicijativa za zdravlje žena* (WHI), došli do zaključka da primjena HNL s konjugiranim estrogenom i medroksiprogesteron acetatom tijekom medijana od 5,6 godina ili samo s konjugiranim estrogenom tijekom medijana od 7,2 godine, nije bila povezana s povećanim rizikom smrtnosti od svih uzroka, niti smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti ili raka tijekom kumulativnog praćenja u trajanju od 18 godina. Ovaj bi zaključak mogao dovesti u pitanje trenutnu preporuku o korištenju HNL samo za menopauzalne simptome, u što manjoj dozi i na ograničeno vremensko razdoblje (6, 165, 166). Preporuke za hormonsko nadomjesno liječenje prikazane su u Tablici 24.

Tablica 24. Preporuke za hormonsko nadomjesno liječenje (HNL)

U žena u postmenopauzi nakon histerektomije, s visokim rizikom od prijeloma i dalje navedenim karakteristikama, predlaže se korištenje samo estrogena kako bi se spriječile sve vrste prijeloma.

- karakteristike bolesnica: dob do 60 godina ili do 10 godina nakon menopauze, s niskim rizikom od duboke venske tromboze (DVT), u kojih bisfosfonati ili denosumab nisu prikladni, s izraženim vazomotornim simptomima i dodatnim menopauzalnim simptomima
- bez kontraindikacija: bez prethodnog infarkta miokarda ili moždanog udara, bez raka dojke, voljne uzimati HNL u menopauzi

U žena u postmenopauzi s osteoporozom, intaktnom maternicom, visokim rizikom od prijeloma i dalje navedenim karakteristikama predlaže se korištenje kombinirane estrogensko-gestagenske terapije za sprječavanje vertebralnog i nevertebralnog prijeloma.

- karakteristike bolesnica: dob do 60 godina ili 10 godina nakon menopauze, s niskim rizikom od DVT, u kojih bisfosfonati ili denosumab nisu prikladni, s izraženim vazomotornim simptomima, s dodatnim menopauzalnim simptomima
- bez kontraindikacija: bez prethodnog infarkta miokarda ili moždanog udara ili visokog rizika za kardiovaskularne bolesti, bez raka dojke, voljne uzimati HNL u menopauzi

Preporuka je koristiti estrogen za ublažavanje simptoma menopauze u najmanjoj mogućoj dozi i najkraće moguće vrijeme.

## Vitamin D

Vitamin D igra glavnu ulogu u apsorpciji kalcija i zdravlju kostiju, a važan je i za rad mišića i ravnotežu i smanjuje rizik od pada. Optimalni status vitamina D može povećati odgovor na terapiju bisfosfonatima, povećati koštanu gustoću kostiju i spriječiti prijelome. Brojna stručna društva preporučuju unos najmanje 1000 IJ vitamina D dnevno odraslim osobama starijim od 50 godina, uz dnevni unos 800 do 1200 mg kalcija (uglavnom putem hrane, maksimalna dnevna doza suplemenata kalcija ne bi trebala biti veća od 500 mg) (6, 167, 168). Institut za medicinu (engl. Institute of Medicine, IOM, sada *National Academy of Medicine, NAM*, hrv. Nacionalna akademija medicine) predlaže dnevnu dozu od 4000 IJ vitamina D kao sigurnu gornju granicu u općoj populaciji, međutim kako se potrebna doza vitamina D za korekciju nedostatka razlikuje među pojedincima, preporučuje se izmjeriti koncentraciju 25(OH)D u serumu (6, 74, 77). AACE (eng. *American Association of Clinical Endocrinology*, hrv. Američko udruženje kliničke endokrinologije) i Endocrine Society (hrv. Endokrinološko društvo) preporučuju održavati razinu 25(OH)D u serumu  $\geq 75$  nmol/L (30 ng/mL) jer se sekundarni hiperparatiroidizam češće javlja ispod te koncentracije (6, 75). U bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti u stadiju 3/4, korekcija vitamina 25(OH)D do razine od 125 nmol/L (50 ng/mL) može imati pozitivan učinak na sekundarni hiperparatiroidizam (6, 169). Metaanaliza randomiziranih studija u žena u postmenopauzi otkrila je značajno smanjenje broja prijeloma kuka i nevertebralnih prijeloma dodavanjem vitamina D u dozi od 700 do 800 IJ/dan ili više (6, 73). Dnevno doziranje vitamina D u većoj mjeri oponaša fiziološku produkciju vitamina D u koži uz postizanje adekvatne razine vitamina D<sub>3</sub> (kolekalciferol) u serumu (6, 170). Visoke bolusne doze (mjesečne ili godišnje) ne preporučuju se na temelju nekoliko randomiziranih ispitivanja (među njima je placebo kontrolirano randomizirano ispitivanje u žena s čimbenicima rizika za prijelom kuka s medijanom dobi od 76 godina i početnom srednjom razinom 25(OH)D od 52,5 nmol/L (21 ng/mL), koje su godišnje primale 500 000 IJ vitamina D<sub>3</sub>) (6, 94). Randomizirano ispitivanje na krhkim starijim bolesnicima s početnim srednjim razinama 25(OH)D od 46,25 do 51,25 nmol/L (18,4 - 20,9 ng/mL) koji su bili randomizirani u tri skupine s tri različite mjesečne doze vitamina D (prva skupina primala je 24 000 IJ vitamina D<sub>3</sub>, druga skupina 60 000 IJ vitamina D<sub>3</sub>, a treća 24 000 IJ vitamina D<sub>3</sub> plus 300 µg vitamina D<sub>3</sub> u obliku kalcifediola) pokazalo je porast broja padova kod bolesnika koji su primali veće doze vitamina D (6, 171). Osim toga, primjena velikih bolusnih doza može inducirati 24-hidroksilaciju, što rezultira stvaranjem neaktivnog vitamina D (pokazala je to studija u kojoj je jedna doza vitamina D<sub>3</sub> od 150 000 IJ mjesečno dovela do većeg porasta koncentracije 24,25-dihidroksivitamina D<sub>3</sub> u komparaciji s dnevnom dozom od 5 000 IJ 25(OH)D) (6, 172, 173). Mogućnost da svakodnevna primjena i intermitentno doziranje bolusa mogu imati različite učinke na metabolizam vitamina D, postavlja pitanje treba li ove različite pristupe suplementaciji smatrati ekvivalentnima u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima. Bolusno doziranje većih doza 25(OH)D treba stoga koristiti ovisno o kliničkom kontekstu i individualnim karakteristikama bolesnika. U bolesnika s aktivnom granulomatoznom bolešću vitamin D mora se davati s oprezom zbog rizika od hiperkalcemije i/ili hiperkalciurije i/ili (6, 174). Preporuke za primjenu vitamina D prikazane su u Tablici 25.

Tablica 25. Preporuke za primjenu vitamina D

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Izmjeriti koncentraciju 25(OH)D u serumu bolesnicima koji su u riziku od nedostatka vitamina D, posebno onima s osteoporozom.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadoknaditi vitamin D3 ako je potrebno. Uobičajena dnevna doza za održavanje optimalne razine 25(OH)D u serumu iznosi od 1000 do 2000 međunarodnih jedinica (IJ).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veće doze vitamina D3 mogu biti potrebne u bolesnika s pridruženim bolestima kao što su pretilost, malapsorpcijski sindromi i kod istovremene primjene lijekova koji utječu na metabolizam vitamina D (glukokortikoidi, metotreksat, antiepileptici i sl.).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Održavati koncentraciju 25(OH)D u serumu <math>\geq 75</math> nmol/L (30 ng/mL) u bolesnika s osteoporozom (poželjan raspon 75-125 nmol/L odnosno 30-50 ng/mL).</li> </ul>

### Vertebralna augmentacija kompresivnih prijeloma kralježaka

Prijelomi kralježaka mogu biti povezani s boli i ograničenom pokretljivošću. Kirurški zahvati, uključujući vertebroplastiku i kifoplastiku (postupci ubrizgavanja sintetskog materijala u tijelo slomljenog kralješka s ili bez napuhavanja balona), koriste se u svrhu olakšanja boli u bolesnika s nedavnim prijelomom kralješka kod kojih bol perzistira unatoč dobro provedenom analgetskom programu. Podaci iz dviju randomiziranih, kontroliranih studija koje su uspoređivale vertebroplastiku s komparativnim postupkom, a čiji je primarni ishod smanjenje boli, nisu pokazali značajnu korist od vertebroplastike nakon mjesec, te nakon 6 mjeseci praćenja dana (6, 175, 176). Metaanaliza podataka o bolesnicima iz dvaju slijepih ispitivanja nije pokazala prednost vertebroplastike u odnosu na placebo kod ispitanika s akutnim prijelomima (< 6 tjedana) ili s jakom boli (6, 177). Dvogodišnja studija praćenja bolesnika s akutnim osteoporotskim prijelomima kralježaka nije pokazala korisne učinke vertebroplastike u odnosu na placebo nakon 12 ili 24 mjeseca (6, 178). Unatoč potencijalnoj koristi u smislu bržeg ublažavanja boli, značajno povećana incidencija dodatnih prijeloma kralježaka u bolesnika koji su podvrgnuti vertebroplastici u usporedbi s placebom primijećena je u randomiziranom, kontroliranom ispitivanju na 125 ispitanika nakon 12 mjeseci praćenja (6, 179). Nasuprot tome, druga studija nije pronašla razliku u učestalosti novih prijeloma u ispitanika kojima je učinjena vertebroplastika naspram onih koji su primali uobičajenu skrb tijekom prosječnog praćenja od 11,4 mjeseci (6, 180). U metaanalizi koja je procjenjivala sigurnost balon kifoplastike u bolesnika sa simptomatskim osteoporotskim prijelomima kralježaka, novi prijelomi kralježaka otkriveni su u 20,7 % liječenih bolesnika, a u više od polovice slučajeva radilo se o prijelomima susjednih kralježaka (6, 181). S obzirom na ograničenja ovih objavljenih studija, za jasnije definiranje uloge kirurških zahvata u liječenju prijeloma bit će potrebno provesti dodatna istraživanja.

### Vertebralna augmentacija kompresivnih prijeloma kralježaka

- Vertebroplastika i kifoplastika ne preporučuju se kao prva linija liječenja prijeloma kralježaka s obzirom na nejasnu korist u smislu smanjenja ukupne boli i potencijalnog rizika povećanja prijeloma susjednih kralježaka

### **Program koordinatora skrbi za osobe s osteoporotskim prijelomima**

Služba za kontakt s osobama s prijelomima (engl. *fracture liaison service*, FLS), program koordinatora za osteoporozu ili program voditelja skrbi, sustavi su namijenjeni rutinskoj procjeni i sveobuhvatnoj skrbi za osobe koje su pretrpjele osteoporotski prijelom (7, 182-184). Budući da većina bolesnika koji dožive osteoporotski prijelom nije podložn odgovarajućoj procjeni te optimalnom liječenju, nužno je organizirati službu za ostvarivanje kontakta s ovim osobama, kako bi se sustavnim pristupom identificiralo takve slučajeve, procijenila rizik od daljnjih prijeloma i potrebu za adekvatnim liječenjem. Uglavnom su takve službe vezane uz ustanove sekundarne i tercijarne zdravstvene skrbi, međutim opisani su i modeli vezani uz primarnu zdravstvenu skrb. Za uspješan razvoj službe ključan je koordinator (često je to medicinska sestra) koji blisko surađuje s bolesnikom, obiteljskim liječnikom, ortopedsko-traumatološkim odjelom te odjelom/jedinicom za liječenje osteoporoze i prevenciju padova. IOF (eng. *International Osteoporosis Foundation*, IOF) je pokrenuo globalnu kampanju ("*Capture the fracture*®", hrv. "Uhvati prijelom") za promicanje ovog pristupa radi sprječavanja novih prijeloma (7, 185, 186). Cilj je ove inicijative postaviti međunarodno odobrene standarde uključujući okvire najbolje kliničke prakse, multidisciplinarnе modele i FLS upitnike. *Kaiser Permanente Healthy Bones Program* (hrv. Program "Kaiser Permanente" za zdravlje kostiju) upotrijebio je sustavni pristup za rješavanje nedostataka u liječenju osteoporoze/prijeloma. Korištenje sustavnog koordinatorskog pristupa bilo je povezano sa smanjenjem prijeloma kuka za 40 %, dok su nedavne studije iz UK-a izvijestile da je uvođenje FLS značajno smanjilo 30-dnevnu i jednogodišnju stopu smrtnosti nakon prijeloma kuka, dovodeći do značajnog smanjenja stope drugog prijeloma kuka i povećanja uporabe lijekova za osteoporozu za 15 % (7, 187-190). Iako su zdravstveno-ekonomske analize koje su do sada objavljene pokazale da su programi upravljanja osteoporozom isplativa intervencija za prevenciju prijeloma, veće i dugoročnije studije bit će potrebne za daljnje kvantificiranje učinka FLS skrbi na naknadni rizik prijeloma (7, 187, 191-195).

1. **Štimac Davor PG.** Medicina temeljena na dokazima – promjena paradigme u znanosti i kliničkom radu (*Evidence-based medicine – paradigm shift in science and clinical practice*). medicina fluminensis. 2017;53:400-3.
2. **NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy.** *Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy*. JAMA. 2001;285(6):785-95.
3. **Melton LJ.** Adverse outcomes of osteoporotic fractures in the general population. J Bone Miner Res. 2003;18(6):1139-41.
4. **Altabas V, Marinković Radošević J.** Epidemiologija osteoporozе i osteoporotskih fraktura. Medicus2022; 31(2): 143-153. p. 143-53.
5. *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis*. Geneva: **World Health Organization**; 1994. v, 129 p. p.
6. **Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al.** American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. Endocr Pract. 2020;26(Suppl 1):1-46.
7. **Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, (IOF) SABotESfCaEAoOEatCoSAaNSotIOF.** European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3-44.
8. **Morin SN, Feldman S, Funnell L, Giangregorio L, Kim S, McDonald-Blumer H, et al.** Clinical practice guideline for management of osteoporosis and fracture prevention in Canada: 2023 update. CMAJ. 2023;195(39):E1333-E48.
9. **Centre for Metabolic Bone Disease UoS.** Alat za procjenu rizika prijeloma UK [
10. **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):518-30.
11. **Rajan R, Cherian KE, Kapoor N, Paul TV.** Trabecular Bone Score-An Emerging Tool in the Management of Osteoporosis. Indian J Endocrinol Metab. 2020;24(3):237-43.
12. **Binkley N, Krueger D, Gangnon R, Genant HK, Drezner MK.** Lateral vertebral assessment: a valuable technique to detect clinically significant vertebral fractures. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):1513-8.
13. **Griffith JF.** Identifying osteoporotic vertebral fracture. Quant Imaging Med Surg. 2015;5(4):592-602.
14. **Imamudeen N, Basheer A, Iqbal AM, Manjila N, Haroon NN, Manjila S.** Management of Osteoporosis and Spinal Fractures: Contemporary Guidelines and Evolving Paradigms. Clin Med Res. 2022;20(2):95-106.
15. **Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, Foundation (IOF) SABotESfCaEAoOaOEatCoSAaNSotIO.** Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Calcif Tissue Int. 2019;104(3):235-8.
16. **Ensrud KE, Blackwell TL, Cawthon PM, Bauer DC, Fink HA, Schousboe JT, et al.** Degree of Trauma Differs for Major Osteoporotic Fracture Events in Older Men Versus Older Women. J Bone Miner Res. 2016;31(1):204-7.
17. **Aibar-Almazán A, Voltes-Martínez A, Castellote-Caballero Y, Afanador-Restrepo DF, Carcelén-Fraile MDC, López-Ruiz E.** Current Status of the Diagnosis and Management of Osteoporosis. Int J Mol Sci. 2022;23(16).
18. **Watts NB, Camacho PM, Lewiecki EM, Petak SM, Force APOGT.** American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. Endocr Pract. 2021;27(4):379-80.
19. **Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Muratore M, Quarta E, et al.** Screening and early diagnosis of osteoporosis through X-ray and ultrasound based techniques. World J Radiol. 2013;5(11):398-410.
20. **Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, Vincent AJ, Wong P, Milat F.** Secondary Osteoporosis. Endocr Rev. 2022;43(2):240-313.
21. **Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN.** Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. Clin Chem. 2017;63(2):464-74.
22. **Szulc P.** Bone turnover: Biology and assessment tools. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32(5):725-38.
23. **Eastell R, Szulc P.** Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(11):908-23.
24. **Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM.** Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. Endocr Pract. 2006;12(4):436-45.
25. **Pepe J, Body JJ, Hadji P, McCloskey E, Meier C, Obermayer-Pietsch B, et al.** Osteoporosis in Premenopausal Women: A Clinical Narrative Review by the ECTS and the IOF. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(8).
26. **LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al.** The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022;33(10):2049-102.
27. **de Klerk G, Hegeman JH, van der Velde D, van der Palen J, van Bergeijk L, Duis HJ.** The value of laboratory tests in diagnosing secondary osteoporosis at a fracture and osteoporosis outpatient clinic. Geriatr Orthop Surg Rehabil. 2013;4(2):53-7.
28. **Mirza F, Canalis E.** Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. Eur J Endocrinol. 2015;173(3):R131-51.
29. **van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C.** The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002;13(10):777-87.
30. **Kobza AO, Herman D, Papaioannou A, Lau AN, Adachi JD.** Understanding and Managing Corticosteroid-Induced Osteoporosis. Open Access Rheumatol. 2021;13:177-90.

31. **Roux C.** Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):421-33.
32. **Compston J.** Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018;61(1):7-16.
33. **Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP.** Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1319-28.
34. **Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, et al.** A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004;19(6):893-9.
35. **Lane NE, Lukert B.** The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27(2):465-83.
36. **Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, Pechlivanoglou P, Lévesque LE, Adachi JD, et al.** Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporos Int.* 2016;27(5):1709-18.
37. **van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C.** Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(12):1383-9.
38. **Majumdar SR, Morin SN, Lix LM, Leslie WD.** Influence of recency and duration of glucocorticoid use on bone mineral density and risk of fractures: population-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2013;24(9):2493-8.
39. **De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP.** Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1):208-14.
40. **Jacobs JW, Bijlsma JW.** Glucocorticoids in rheumatology: indications and routes of administration. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(5 Suppl 68):S81-4.
41. **Selby PL, Halsey JP, Adams KR, Klimiuk P, Knight SM, Pal B, et al.** Corticosteroids do not alter the threshold for vertebral fracture. *J Bone Miner Res.* 2000;15(5):952-6.
42. **Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al.** 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2014;81(6):493-501.
43. **Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al.** 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1521-37.
44. **Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgström F, et al.** A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23(9):2257-76.
45. **Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al.** Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339(5):292-9.
46. **Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer JP.** Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone Miner Res.* 2001;16(1):104-12.
47. **Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al.** Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9671):1253-63.
48. **Saag KG, Pannacciulli N, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Morales-Torres J, et al.** Denosumab Versus Risedronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Final Results of a Twenty-Four-Month Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(7):1174-84.
49. **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.
50. **Suzuki Y, Nawata H, Soen S, Fujiwara S, Nakayama H, Tanaka I, et al.** Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. *J Bone Miner Metab.* 2014;32(4):337-50.
51. **Lee TH, Song YJ, Kim H, Sung YK, Cho SK.** Intervention Thresholds for Treatment in Patients with Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Systematic Review of Guidelines. *J Bone Metab.* 2020;27(4):247-59.
52. **Cho SK, Sung YK.** Update on Glucocorticoid Induced Osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;36(3):536-43.
53. **Kim BJ, Lee SH, Koh JM.** Potential Biomarkers to Improve the Prediction of Osteoporotic Fractures. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2020;35(1):55-63.
54. **Zamani M, Zamani V, Heidari B, Parsian H, Esmaeilnejad-Ganji SM.** Prevalence of osteoporosis with the World Health Organization diagnostic criteria in the Eastern Mediterranean Region: a systematic review and meta-analysis. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):129.
55. **Salari N, Darvishi N, Bartina Y, Larti M, Kiaei A, Hemmati M, et al.** Global prevalence of osteoporosis among the world older adults: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021;16(1):669.
56. **Zhu B, Hu S, Guo J, Dong Z, Dong Y, Li F.** Differences in the global exposure, mortality and disability of low bone mineral density between men and women: the underestimated burden in men. *BMC Public Health.* 2023;23(1):991.
57. **Bandeira L, Silva BC, Bilezikian JP.** Male osteoporosis. *Arch Endocrinol Metab.* 2022;66(5):739-47.
58. **Jung Y, Ko Y, Kim HY, Ha YC, Lee YK, Kim TY, et al.** Gender differences in anti-osteoporosis drug treatment after osteoporotic fractures. *J Bone Miner Metab.* 2019;37(1):134-41.
59. **Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, Oberg AL,**

- McDaniel LJ, Holets M, et al.** Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive *in vivo* assessment. *J Bone Miner Res.* 2006;21(1):124-31.
60. **Macdonald HM, Nishiyama KK, Kang J, Hanley DA, Boyd SK.** Age-related patterns of trabecular and cortical bone loss differ between sexes and skeletal sites: a population-based HR-pQCT study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(1):50-62.
61. **Seeman E.** Invited Review: Pathogenesis of osteoporosis. *J Appl Physiol* (1985). 2003;95(5):2142-51.
62. **Lassemillante AC, Doi SA, Hooper JD, Prins JB, Wright OR.** Prevalence of osteoporosis in prostate cancer survivors: a meta-analysis. *Endocrine.* 2014;45(3):370-81.
63. **Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Barrett-Connor E, Taylor BC, Cauley JA, et al.** Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3908-15.
64. **Meier C, Nguyen TV, Handelsman DJ, Schindler C, Kushnir MM, Rockwood AL, et al.** Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Arch Intern Med.* 2008;168(1):47-54.
65. **Vigevano F, Gregori G, Colleluori G, Chen R, Autemrongsawat V, Napoli N, et al.** In Men With Obesity, T2DM Is Associated With Poor Trabecular Microarchitecture and Bone Strength and Low Bone Turnover. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5):1362-76.
66. **Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al.** Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):1802-22.
67. **Diab DL, Watts NB.** Updates on Osteoporosis in Men. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(2):239-49.
68. **(BHO) TBHO.** 2024 [
69. **Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, et al.** Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2012;367(18):1714-23.
70. **Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al.** Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(8):745-55.
71. **Sugimoto T, Matsumoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, Yoshikawa H, et al.** Three-year denosumab treatment in postmenopausal Japanese women and men with osteoporosis: results from a 1-year open-label extension of the Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial (DIRECT). *Osteoporos Int.* 2015;26(2):765-74.
72. **Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, et al.** Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int.* 2005;16(5):510-6.
73. **Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B.** Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005;293(18):2257-64.
74. **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
75. **Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, Johnson MG, Lemon CC, Vo TN, et al.** Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(10):1612-21.
76. **Mason C, Xiao L, Imayama I, Duggan C, Wang CY, Korde L, et al.** Vitamin D3 supplementation during weight loss: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(5):1015-25.
77. **Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al.** The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53-8.
78. **Silverman SL, Cummings SR, Watts NB, Consensus Panel of the ASBMR ISCD, and NOF.** Recommendations for the clinical evaluation of agents for treatment of osteoporosis: consensus of an expert panel representing the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), the International Society for Clinical Densitometry (ISCD), and the National Osteoporosis Foundation (NOF). *J Bone Miner Res.* 2008;23(1):159-65.
79. **Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, et al.** Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):567-80.
80. **Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR.** Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(4):1144-9.
81. **Jackson HA, Sheehan AH.** Effect of vitamin A on fracture risk. *Ann Pharmacother.* 2005;39(12):2086-90.
82. **Braam LA, Knapen MH, Geusens P, Brouns F, Hamulyák K, Gerichhausen MJ, et al.** Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age. *Calcif Tissue Int.* 2003;73(1):21-6.
83. **Atkinson C, Compston JE, Day NE, Dowsett M, Bingham SA.** The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(2):326-33.
84. **Gallagher JC, Satpathy R, Rafferty K, Haynatzka V.** The effect of soy protein isolate on bone metabolism. *Menopause.* 2004;11(3):290-8.
85. **Hallström H, Wolk A, Glynn A, Michaëlsson K.** Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporos Int.* 2006;17(7):1055-64.

86. **Schürch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP.** Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998;128(10):801-9.
87. **Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al.** Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.* 2005;16(7):737-42.
88. **Giampietro PF, McCarty C, Mukesh B, McKiernan F, Wilson D, Shuldiner A, et al.** The role of cigarette smoking and statins in the development of postmenopausal osteoporosis: a pilot study utilizing the Marshfield Clinic Personalized Medicine Cohort. *Osteoporos Int.* 2010;21(3):467-77.
89. **Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al.** Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16(2):155-62.
90. **Hausdorff JM, Rios DA, Edelberg HK.** Gait variability and fall risk in community-living older adults: a 1-year prospective study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82(8):1050-6.
91. **(CDC) CfDCAp.** Fatalities and injuries from falls among older adults—United States, 1993-2003 and 2001-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55(45):1221-4.
92. **Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al.** Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339:b3692.
93. **Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al.** Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;291(16):1999-2006.
94. **Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al.** Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303(18):1815-22.
95. **Chang X, Xu S, Zhang H.** Regulation of bone health through physical exercise: Mechanisms and types. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1029475.
96. **Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV.** Exercise and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of individual patient data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57(9):M599-604.
97. **Giangregorio LM, Papaioannou A, Macintyre NJ, Ashe MC, Heinonen A, Shipp K, et al.** Too Fit To Fracture: exercise recommendations for individuals with osteoporosis or osteoporotic vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2014;25(3):821-35.
98. **Beck BR, Daly RM, Singh MA, Taaffe DR.** Exercise and Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise prescription for the prevention and management of osteoporosis. *J Sci Med Sport.* 2017;20(5):438-45.
99. **Brooke-Wavell K, Skelton DA, Barker KL, Clark EM, De Biase S, Arnold S, et al.** Strong, steady and straight: UK consensus statement on physical activity and exercise for osteoporosis. *Br J Sports Med.* 2022;56(15):837-46.
100. **Hadji P, Zanchetta JR, Russo L, Recknor CP, Saag KG, McKiernan FE, et al.** The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2012;23(8):2141-50.
101. **Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al.** Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):230-40.
102. **Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al.** Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1417-27.
103. **Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al.** Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1241-9.
104. **Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al.** Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group.* *JAMA.* 1999;282(14):1344-52.
105. **Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al.** Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group.* *Osteoporos Int.* 2000;11(1):83-91.
106. **Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al.** Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998;280(24):2077-82.
107. **Bauer DC, Black D, Ensrud K, Thompson D, Hochberg M, Nevitt M, et al.** Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. *Arch Intern Med.* 2000;160(4):517-25.
108. **Group KDIGOKC-MW.** KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009(113):S1-130.
109. **Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al.** Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007;22(10):1479-91.
110. **Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al.** Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23.
111. **Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al.** Atypical subtrochanteric and diaphyseal

femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2014;29(1):1-23.

112. **Adler RA.** MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Atypical femoral fractures: risks and benefits of long-term treatment of osteoporosis with anti-resorptive therapy. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(3):R81-R7.

113. **Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al.** 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):513-23.

114. **Everts-Graber J, Bonel H, Lehmann D, Gahl B, Häuselmann H, Studer U, et al.** Comparison of anti-fracture effectiveness of zoledronate, ibandronate and alendronate versus denosumab in a registry-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2023;34(11):1961-73.

115. **Pedersen AB, Heide-Jørgensen U, Sørensen HT, Prieto-Alhambra D, Ehrenstein V.** Comparison of Risk of Osteoporotic Fracture in Denosumab vs Alendronate Treatment Within 3 Years of Initiation. *JAMA Netw Open.* 2019;2(4):e192416.

116. **Lyu H, Jundi B, Xu C, Tedeschi SK, Yoshida K, Zhao S, et al.** Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1753-65.

117. **Wu J, Zhang Q, Yan G, Jin X.** Denosumab compared to bisphosphonates to treat postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):194.

118. **McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, Bolognese MA, Peacock M, Weinstein RL, et al.** Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):227-35.

119. **Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, et al.** The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4483-92.

120. **Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al.** Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone.* 2008;43(2):222-9.

121. **Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B.** Severe Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: 9 Clinical Cases Report. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):354-8.

122. **Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O.** Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases. *J Bone Miner Res.* 2017;32(6):1291-6.

123. **Watts NB, Grbic JT, Binkley N, Papapoulos S, Butler PW, Yin X, et al.** Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(6):2443-52.

124. **Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al.** Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999;282(7):637-45.

125. **Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al.** Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355(2):125-37.

126. **Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al.** Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1997;337(23):1641-7.

127. **Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al.** Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344(19):1434-41.

128. **Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, et al.** Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol.* 2002;30(3):312-21.

129. **Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, et al.** One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2005;353(6):555-65.

130. **Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, et al.** Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9999):1147-55.

131. **Miller PD, Lewiecki EM, Krohn K, Schwartz E.** Teriparatide: Label changes and identifying patients for long-term use. *Cleve Clin J Med.* 2021;88(9):489-93.

132. **Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al.** Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1532-43.

133. **Gourlay ML, Fine JP, Preisser JS, May RC, Li C, Lui LY, et al.** Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. *N Engl J Med.* 2012;366(3):225-33.

134. **Lewiecki EM, Watts NB.** Assessing response to osteoporosis therapy. *Osteoporos Int.* 2008;19(10):1363-8.

135. **Kolta S, Ravaud P, Fechtenbaum J, Dougados M, Roux C.** Follow-up of individual patients on two DXA scanners of the

same manufacturer. *Osteoporos Int.* 2000;11(8):709-13.

136. **Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al.** *Treatment failure in osteoporosis.* *Osteoporos Int.* 2012;23(12):2769-74.

137. **Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al.** *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update.* *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-56.

138. **Kim SY, Schneeweiss S, Katz JN, Levin R, Solomon DH.** *Oral bisphosphonates and risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures in a population-based cohort.* *J Bone Miner Res.* 2011;26(5):993-1001.

139. **Watts NB, Aggers D, McCarthy EF, Savage T, Martinez S, Patterson R, et al.** *Responses to Treatment With Teriparatide in Patients With Atypical Femur Fractures Previously Treated With Bisphosphonates.* *J Bone Miner Res.* 2017;32(5):1027-33.

140. **Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al.** *Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research.* *J Bone Miner Res.* 2016;31(1):16-35.

141. **Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, Cauley JA, Ensrud KE, Palermo L, et al.** *Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial.* *J Bone Miner Res.* 2010;25(5):976-82.

142. **Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, et al.** *The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT).* *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):934-44.

143. **Mignot MA, Taisne N, Legroux I, Cortet B, Paccou J.** *Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk.* *Osteoporos Int.* 2017;28(12):3431-8.

144. **Bindon B, Adams W, Balasubramanian N, Sandhu J, Camacho P.** *Osteoporotic fractures during bisphosphonate drug holiday.* *Endocr Pract.* 2018;24(2):163-9.

145. **Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA, Zhu Y, Foley K, et al.** *Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1694-700.

146. **Roux C, Hofbauer LC, Ho PR, Wark JD, Zillikens MC, Fahrleitner-Pammer A, et al.** *Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study.* *Bone.* 2014;58:48-54.

147. **Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, Bonnicksen SL, Binkley N, Palacios S, et al.** *Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial.* *Obstet Gynecol.* 2013;121(6):1291-9.

148. **Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillestol M, Siddhanti S, et al.** *Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy.* *J Bone Miner Res.* 2010;25(1):72-81.

149. **Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, et al.** *Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3163-70.

150. **Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, et al.** *Romozosumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial.* *Lancet.* 2017;390(10102):1585-94.

151. **Deal C, Omizo M, Schwartz EN, Eriksen EF, Cantor P, Wang J, et al.** *Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial.* *J Bone Miner Res.* 2005;20(11):1905-11.

152. **Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM.** *The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis.* *N Engl J Med.* 2003;349(13):1216-26.

153. **Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al.** *Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):972-80.

154. **Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S, et al.** *Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women.* *Osteoporos Int.* 2012;23(1):317-26.

155. **Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, et al.** *Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension.* *J Bone Miner Res.* 2018;33(2):190-8.

156. **Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, Simões ME, Barker C, Glass EV, et al.** *Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):852-60.

157. **McClung MR, Bolognese MA, Brown JP, Reginster JY, Langdahl BL, Shi Y, et al.** *Skeletal responses to romozosumab after 12 months of denosumab.* *JBMR Plus.* 2021;5(7):e10512.

158. **Sølling AS, Harsløf T, Langdahl B.** *Treatment With Zoledronate Subsequent to Denosumab in Osteoporosis: A 2-Year Randomized Study.* *J Bone Miner Res.* 2021;36(7):1245-54.

159. **Tsourd E, Zillikens MC, Meier C, Body JJ, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, et al.** *Fracture risk and*

management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020.

160. **Torgerson DJ, Bell-Syer SE.** *Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials.* *JAMA.* 2001;285(22):2891-7.

161. **Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al.** *Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial.* *JAMA.* 2003;290(13):1729-38.

162. **Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al.** *Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7 Suppl 1):s1-s66.

163. **Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D.** *Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595-622.

164. **Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al.** *Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials.* *JAMA.* 2013;310(13):1353-68.

165. **Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al.** *Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials.* *JAMA.* 2017;318(10):927-38.

166. **Langer RD, Simon JA, Pines A, Lobo RA, Hodis HN, Pickar JH, et al.** *Menopausal hormone therapy for primary prevention: why the USPSTF is wrong.* *Menopause.* 2017;24(10):1101-12.

167. **Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS.** *The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is  $\geq 33$  ng/ml.* *Osteoporos Int.* 2012;23(10):2479-87.

168. **Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B.** *Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults.* *Am J Med.* 2004;116(9):634-9.

169. **Sprague SM, Crawford PW, Melnick JZ, Strugnell SA, Ali S, Mangoo-Karim R, et al.** *Use of Extended-Release Calcifediol to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Stages 3 and 4 Chronic Kidney Disease.* *Am J Nephrol.* 2016;44(4):316-25.

170. **Heaney RP, Armas LA.** *Quantifying the vitamin D economy.* *Nutr Rev.* 2015;73(1):51-67.

171. **Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, et al.** *Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial.* *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):175-83.

172. **Vieth R.** *How to optimize vitamin D supplementation to prevent cancer, based on cellular adaptation and hydroxylase*

*enzymology.* *Anticancer Res.* 2009;29(9):3675-84.

173. **Ketha H, Thacher TD, Oberhelman SS, Fischer PR, Singh RJ, Kumar R.** *Comparison of the effect of daily versus bolus dose maternal vitamin D.* *Bone.* 2018;110:321-5.

174. **Wimalawansa SJ.** *Vitamin D in the new millennium.* *Curr Osteoporos Rep.* 2012;10(1):4-15.

175. **Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, Turner JA, Wilson DJ, Diamond TH, et al.** *A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures.* *N Engl J Med.* 2009;361(6):569-79.

176. **Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, Wark JD, Mitchell P, Wriedt C, et al.** *A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures.* *N Engl J Med.* 2009;361(6):557-68.

177. **Staples MP, Kallmes DF, Comstock BA, Jarvik JG, Osborne RH, Heagerty PJ, et al.** *Effectiveness of vertebroplasty using individual patient data from two randomised placebo controlled trials: meta-analysis.* *BMJ.* 2011;343:d3952.

178. **Kroon F, Staples M, Ebeling PR, Wark JD, Osborne RH, Mitchell PJ, et al.** *Two-year results of a randomized placebo-controlled trial of vertebroplasty for acute osteoporotic vertebral fractures.* *J Bone Miner Res.* 2014;29(6):1346-55.

179. **Blasco J, Martinez-Ferrer A, Macho J, San Roman L, Pomés J, Carrasco J, et al.** *Effect of vertebroplasty on pain relief, quality of life, and the incidence of new vertebral fractures: a 12-month randomized follow-up, controlled trial.* *J Bone Miner Res.* 2012;27(5):1159-66.

180. **Klazen CA, Venmans A, de Vries J, van Rooij WJ, Jansen FH, Blonk MC, et al.** *Percutaneous vertebroplasty is not a risk factor for new osteoporotic compression fractures: results from VERTOS II.* *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(8):1447-50.

181. **Bouza C, López-Cuadrado T, Almendro N, Amate JM.** *Safety of balloon kyphoplasty in the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures in Europe: a meta-analysis of randomized controlled trials.* *Eur Spine J.* 2015;24(4):715-23.

182. **Chevalley T, Hoffmeyer P, Bonjour JP, Rizzoli R.** *An osteoporosis clinical pathway for the medical management of patients with low-trauma fracture.* *Osteoporos Int.* 2002;13(6):450-5.

183. **McLellan AR, Gallacher SJ, Fraser M, McQuillan C.** *The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture.* *Osteoporos Int.* 2003;14(12):1028-34.

184. **Ganda K, Puech M, Chen JS, Speerin R, Bleasel J, Center JR, et al.** *Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis.* *Osteoporos Int.* 2013;24(2):393-406.

185. **Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, et al.** *Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle.* *Osteoporos Int.* 2013;24(8):2135-52.

186. **Javaid MK, Kyer C, Mitchell PJ, Chana J, Moss C,**

**Edwards MH, et al.** *Effective secondary fracture prevention: implementation of a global benchmarking of clinical quality using the IOF Capture the Fracture® Best Practice Framework tool.* *Osteoporos Int.* 2015;26(11):2573-8.

187. **Dell R.** *Fracture prevention in Kaiser Permanente Southern California.* *Osteoporos Int.* 2011;22 Suppl 3:457-60.

188. **Drew S, Judge A, May C, Farmer A, Cooper C, Javaid MK, et al.** *Implementation of secondary fracture prevention services after hip fracture: a qualitative study using extended Normalization Process Theory.* *Implement Sci.* 2015;10:57.

189. **Hawley S, Javaid MK, Prieto-Alhambra D, Lippett J, Sheard S, Arden NK, et al.** *Clinical effectiveness of orthogeriatric and fracture liaison service models of care for hip fracture patients: population-based longitudinal study.* *Age Ageing.* 2016;45(2):236-42.

190. **Hawley S, Leal J, Delmestri A, Prieto-Alhambra D, Arden NK, Cooper C, et al.** *Anti-Osteoporosis Medication Prescriptions and Incidence of Subsequent Fracture Among Primary Hip Fracture Patients in England and Wales: An Interrupted Time-Series Analysis.* *J Bone Miner Res.* 2016;31(11):2008-15.

191. **Majumdar SR, Lier DA, Rowe BH, Russell AS, McAlister FA, Maksymowych WP, et al.** *Cost-effectiveness of a multifaceted intervention to improve quality of osteoporosis care after wrist fracture.* *Osteoporos Int.* 2011;22(6):1799-808.

192. **McLellan AR, Wolowacz SE, Zimovetz EA, Beard SM, Lock S, McCrink L, et al.** *Fracture liaison services for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture: a cost-effectiveness evaluation based on data collected over 8 years of service provision.* *Osteoporos Int.* 2011;22(7):2083-98.

193. **Cooper MS, Palmer AJ, Seibel MJ.** *Cost-effectiveness of the Concord Minimal Trauma Fracture Liaison service, a prospective, controlled fracture prevention study.* *Osteoporos Int.* 2012;23(1):97-107.

194. **Leal J, Gray AM, Hawley S, Prieto-Alhambra D, Delmestri A, Arden NK, et al.** *Cost-Effectiveness of Orthogeriatric and Fracture Liaison Service Models of Care for Hip Fracture Patients: A Population-Based Study.* *J Bone Miner Res.* 2017;32(2):203-11.

195. **de Bruin IJA, Wyers CE, van den Bergh JPW, Geusens PPM.** *Fracture liaison services: do they reduce fracture rates?* *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9(7):157-64.