

ОСТЕОПОРОЗА – ТИХА КРАДЉИВИЦА

Цео живот се кости ремоделују:

- остеокласти разарају и одстрањују стари коштани матрикс
- остеобласти стварају нови коштани матрикс

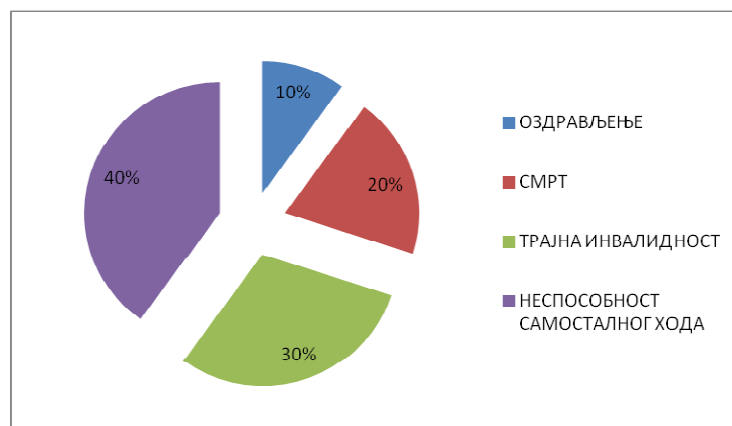
Равнотежа између ова два процеса омогућава развој, стално обнављање, поправку оштећења и одржавање коштаног ткива. Такође, има важну улогу у одржавању концентрације калцијума у крви. Процес је регулисан бројним медијаторима као што су паратхормон (PTH), витамин Д, естрогени, цитокини (IGF- β , IL-6) и калцитонин.

Остеопороза настаје постепено, ако током дужег временског периода процеси разарања преовладавају над процесима изградње костију. Прво се смањује густина костију и настаје остеопенија. Временом густина постаје све мања, што води оштећењима архитектуре кости, због чега оне постају порозне и губе своју чврстину, а мали ударац их може преломити. Болест најчешће пролази без икаквих симптома. На жалост, веома често је први знак остеопорозе фрактура.



Свака 3. жена и сваки 5. мушкарац су у ризику од прелома због остеопорозе. Процењује се да се сваке 3 секунде догоди 1 остеопоротична фрактура, најчешће кука, кичме и ручног зглоба. Ризик расте са старашћу.

Прелом кука или кичме увек има озбиљне последице, од инвалидитета до смртног исхода. Повећана смртност је најизраженија код фрактура кука, а већина смртних исхода се јавља у првих 3-6 месеци након фрактуре. Фрактуре кука обавезно захтевају хоспитализацију. Оправак је спор и многе особе захтевају трајну негу.



Остеопороза може бити примарна и секундарна. Примарна је последица губитка коштане масе услед старења, док секундарна настаје као последица других болести или примене лекова који утичу на метаболизам кацијума односно ремоделовање костију. У табели 1 приказане су врсте остеопорозе у односу на факторе који је изазивају.

Табела 1. Врсте остеопорозе

ПРИМАРНА ОСТЕОПОРОЗА	СЕКУНДАРНА ОСТЕОПОРОЗА
<p>ТИП 1-постменопаузална, смањење естрогена</p> <p>ТИП 2-сенилна, после 70-те године</p>	<p>Лекови-глюкокортикоиди дуже од три месеца, хепарин (хронична употреба), антиконвулзиви, хемиотерапија</p> <p>Хронична обољења</p> <p>Лоша исхрана</p> <p>Ендокринопатије</p> <p>Малигне болести</p> <p>Дуготрајна имобилизација</p> <p>Пушење</p> <p>Алкохол</p>

Остеопороза се најчешће јавља код постменопаузалних жена услед смањења количине естрогена. Интересантан је податак да је код жена у менопаузи вероватноћа настанка рака дојке 12%, а фрактура 40%.

Неке животне навике могу смањити коштану густину. Такве животне навике називају се променљивим факторима ризика и требало би их кориговати.

ФАКТОР РИЗИКА	РИЗИК	ИНТЕРВЕНЦИЈА
Алкохол	> 2 јединице дневно повећава ризик од ОП фрактуре за 40%	Конзумирање 2 јединице алкохола дневно.
Пушење	Пушачи су увећем ризику од ОП фрактура у поређењу са непушачима	Престанак пушења
Низак БМИ	БМИ 20 kg/m ² имају двоструко већи ризик од фрактура у поређењу са нормално ухрањеним особама.	Одржавати оптималну телесну масу (БМИ 20 – 25 kg/m ²)
Исхрана сиромашна Са и протеинима	Хипокалцијемија подстиче лучење РТН који разграђује кости у циљу ослобађања Са	Повећати унос протеина путем хране
Дефицијенција естрогена	Повећан ризик од фрактура услед недостатка естрогена који може бити И последица недовољне ухрањености	Супституциона терапија у договору са својим лекаром
Физичка неактивност	Жене које седе више од 9 ч. дневно имају 50% више шанси за фрактуру кука од жена које седе мање од 6 ч. дневно	Повећање физичке активности
Чести падови	90% фрактура кука је последица падова	Кућна нега, укључивање свих чланова домаћинства, контролисана употреба седатива

ПОСТАВЉАЊЕ ДИЈАГНОЗЕ

Дијагноза остеопорозе се поставља на основу вредности мерења коштане густине. Златни стандард за мерење коштане густине представља DEXA метода (енгл. Dual-energy x-ray absorptiometry или DXA). Заснива се на апсорпцији мале дозе x зрака која је директно сразмерна минералној густини костију, а најпоузданији резултати добијају се мерењем на кичменим пршљеновима или куку. Ултразвук, СТ и радиолошка мерења се користе за мерење периферних површина костију.

Мерењем се добија вредност коштане густине изражене у g/cm^2 која се пореди са средњим вредностима коштане густине младих здравих особа и изражава као Т-скор. Т-скор одражава у којој мери измерена коштане густина одступа од просека, а изражава се бројем стандардних девијација (СД). Ако неко има вредност Т-скора -1 СД то значи да је његова коштане густина за једну СД мања од просека за младу здраву популацију. Када је потребно донети одлуку о агресивности лечења може се користити вредност Z -скор, која представља одступање коштане густине од просечних вредности популације исте старости.

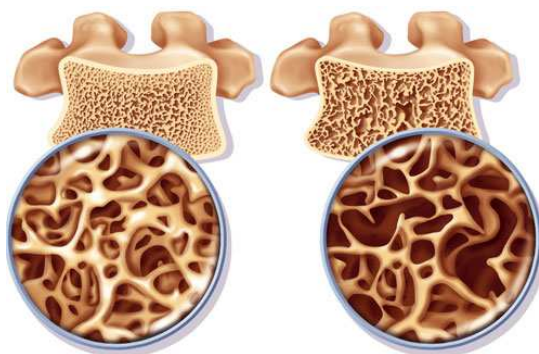
Постоје и мобилни, ултразвучни инструменти који се користе за мерење густине периферних костију (обично на костима пете) што омогућава мерење у апотекама и мањим ординацијама. Иако се ова метода не може употребити за постављање дијагнозе остеопорозе, може послужити за предвиђање ризика од ОП фрактура код жена у менопаузи и жена старијих од 70 година, па може послужити за скрининг у наведеним популацијама. Ова мерења су јефтинија од централног DEXA мерења и могла би да повећају степен раног откривања и профилаксе остеопорозе.

Т-скор (СД)	ДИЈАГНОЗА	РИЗИК ОД ФРАКТУРЕ	ДЕЛОВАЊЕ
$> -1,0$	Нормално	Низак	Савет за начин живота
$-1,0$ до $-2,5$	Остеопенија	Изнад просека	Савет за начин живота; Калцијум + витамин Д
$< -2,5$	Остеопороза	Висок	Савет за начин живота; Калцијум + витамин Д; Лекови за остеопорозу
$< -2,5$ + једна или више фрактура	Тешка остеопороза	Веома висок	Савет за начин живота; Контрола бола; Калцијум + витамин Д; Лекови за остеопорозу

ДНЕВНЕ ПОТРЕБЕ И СУПЛЕМЕНТАЦИЈА Са И ВИТАМИНА Д

Око 99% укупног калцијума у организму се налази у костима. Баланс калцијума се мења током живота-у току детињства је позитиван, код одраслих је приближно једнак нули, док старењем постаје негативан. Уколико недостатак калцијума у крви потраје дуже време, организам повлачи много калцијума из костију и оне временом постају шупљикаве и подложне фрактурама. Низак ниво калцијума утиче на смањење квалитета костију и повећање ризика од остеопорозе.

Слика 1.-пресек нормалне,здраве кости (лево) и кости са остеопорозом (десно)



Нераздвојни партнер калцијума је витамин Д, који функционише као хормон. Кључна улога витамина Д је регулација апсорпције калцијума у цревима. Код недостатка витамина Д апсорбује се 10% калцијума из хране, док се код људи са довољним количинама витамина Д апсорбује око 30%.

У случају недостатка витамина Д долази до лоше минерализације костију. Ниски нивои витамина Д повезани су са миопатијом код остеомалације, као и са мишићном слабашћу код старијих и повећаним ризиком од падова и фрактура насталих услед падова.

Критеријум за процену стања витамина Д у организму је концентрација 25 (ОН)D у плазми:

- **Мање од 20 ng/ml-хиповитаминоза**
- **30-60 ng/ml-пожељно**
- **Преко 100 ng/ml-хипервитаминоза**

Додавање калцијума и витамина Д препоручује се код особа код којих постоји повећани ризик од остеопорозе као и код оних код којих је већ дошло до развоја остеопорозе. Ризичне групе би били старији пацијенти, нарочито жене изнад 65 година старости, као и жене код којих је раније постојао доказани недостатак калцијума и витамина Д.

ТЕРАПИЈА ОСТЕОПОРОЗЕ

По постављању дијагнозе остеопорозе започиње лечење.

Постоји више група лекова који се, у зависности од карактеристика пацијента, користе у терапији остеопорозе.

БИСФОСФОНАТИ - лекови првог избора у терапији остеопорозе (осим ако нису контраиндиковани). Ефикасни у свим тежинама и локализацијама остеопорозе. У ову групу спадају: рisedронат, аледронат, ибандронат, золедронска киселина. Прецизно објаснити пацијенту начин узимања лека и приликом сваког издавања бисфосфоната питати пацијента како пије лек. Постмаркетиншки надзор бисфосфоната је открио забринутост због сигурносног профила ове групе лекова и нежељених дејстава као што су остонекроза вилице и атипичне феморалне фрактуре. Препоручује се *“drug-holiday”* од бисфосфоната код пацијената који су на терапији дужи временски период зато што се пролонгирани третман повезује са порастом учесталости нежељених дејстава. Не постоји опште прихваћени став о дужини терапије.

Бисфосфонати се узимају 30 минута ПРЕ доручка или других орално примењених лекова, са пуном чашом ОБИЧНЕ воде. После гутања таблете бисфосфоната пацијент треба да остане у седећем или стојећем положају још 30-60 минута. Пацијенту треба нагласити да таблете НЕ СМЕ узимати са воћним соком, чашом млека, шумећим таблетама, па чак ни са чашом газираних / минералних вода. Све битне интеракције бисфосфоната наведене су у табели 1.

СЕЛЕКТИВНИ МОДУЛАТОРИ ЕСТРОГЕНИХ РЕЦЕПТОРА (SERM) - у ову групу спада ралоксифен који није регистрован код нас. SERM су контраиндиковани код тромбоемболијске болести, а показали су се као јако ефикасним код вертебралних фрактура.

АНАБОЛИЦИ - терипаратид је, за сад, једини представник ове групе лекова.

По структури је дериват паратхормона. Даје се супкутано, једанпут дневно, ефикасан је али изузетно скуп лек. Укључује се у терапију код рефрактарне, тешке остеопорозе, по препоруци конзилијума.

ДЕНОСУМАБ ▼ – моноклонско антитело које се примењује супкутано, једном месечно. Слично бисфосфонатима, његова примена повећава ризик од остонекрозе вилице.

КАЛЦИТОНИН - примењује се супкутано или интрамускуларно. Због озбиљних нежељених реакција на лек прописује се само код тешке остеопорозе - вертебралних фрактура праћених јаким боловима, најдуже 4 недеље, јер дуготрајна примена повећава ризик од малигнитета.

ХОРМОНСКА СУПСТИТУЦИОНА ТЕРАПИЈА - ова група лекова (естрогени) је високо ефикасна у превенцији, али је због повећаног ризика од КВ, церебро-васкуларних и естроген-зависних малигних болести њихова употреба ограничена - само ако истовремено постоје и тешки климактерични симптоми.

СТРОНЦИЈУМ РАНЕЛАТ ▼. С обзиром да повећава ризик од КВ догађаја код пацијената са исхемијском болешћу срца, цереброваскуланом болешћу, неконтролисаном хипертензијом и периферном артеријском болешћу употреба овог лека ограничена је на лечење тешке остеопорозе код жена у менопаузи и одраслих мушкараца са високим ризиком од прелома, код којих није могуће лечење другим лековима. Контраиндикуван је код особа са кардиоваскуларним обољењима. Храна, а нарочито млеко и млечни производи смањују апсорпцију стронцијум ранелата. Апсорпција стронцијума је спора. Зато је најбоље лек применити пре спавања, најмање 2 сата након оброка.

КАЛЦИЈУМ - препоручена доза 1200-1500 mg на дан

ВИТАМИН Д3 - Препоручена доза 800-1000 i.j. (10 – 25 µg) подељена у две дозе. Витамин Д3 има предност над витамином Д2 због боље апсорпције, метаболичке трансформације и активности. Сматра се да се довољне количине овог витамина обезбеђују свакодневним излагањем сунцу у трајању од 20 - 30 минута у периоду од 10 – 17 часова. Зато и не изненађује податак да већина људи у континенталним крајевима нема довољне нивое Д витамина у крви и захтева суплементацију, нарочито у зимском периоду.

Алтернативно се може користити 0,5 µg алфакалцидола дневно (1-хидрокси-холекалциферол), нарочито код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.

Примена суплемената/лекова калцијума и витамина Д препоручује се код особа код којих постоји повећани ризик или је већ постављена дијагноза остеопорозе, а не уносе их у довољним количинама исхраном. Ризичне групе су: старији пацијенти, нарочито жене изнад 65 година старости, као и жене код којих је раније постојао доказани недостатак калцијума и витамина Д, пушачи, алкохоличари и пацијенти на хроничној терапији лековима који повећавају ризик од остеопорозе.

Поред бисфосфоната, увођење деносумаба, терипаратида И селективних модулатора естрогенских рецептора, као И развој нових терапеутских супстанци (romosozumab и odanacatib) је отворило врата за нове терапијске приступе, укључујући и индивидуализацију третмана у различитим клиничким околностима базирану на пацијентовим коморбидитетима и карактеристикама самог пацијента.

Табела 1. НАЈВАЖНИЈЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ОРАЛНО ПРИМЕЊЕНИХ БИСФОСФОНАТА

Са антацидима- Rurpurut, Gelusil-lac, Rutacid	Смањује се биолошка расположивост бисфосфоната
Са НСАИЛ-acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, diklofenak	Повећан ризик од ГИТ крварења - симптоми и знаци: црна столица, оштар бол у стомаку, мучнина, повраћање, губитак апетита
Са леком DEFERASIROKS- Exjade (хелатни агенс за везивање гвожђа)	Фатална ГИТ крварења
Са намирницама богатим Са, Mg, Fe, Zn	Смањена биорасположивост бисфосфоната за најмање 60-80%.
Са кафом, соком од поморанџе	Смањена биорасположивост за 60%

Терапија остеопорозе је напредовала у протеклих пар година. Код одраслих особа код којих постоји повећани ризик од настанка фрактура, терапија остеопорозе смањује ризик за око 70%. Битно је нагласити важност адекватне суплементације калцијумом И витамином Д у третману остеопорозе. Америчка Национална Фондација за Остеопорозу предлаже унос калцијума у дози од 1200 mg /дан у подељеном дозном режиму за жене у менопаузи. Препоручени унос витамина Д је од 800-1000 i.j. на дан са циљем да 25(OH)D нивои буду барем 30 ng/ml. Уколико се храном и сунчањем могу обезбедити препоручене дозе калцијума и Д витамина, нема потребе за суплементацијом. Међутим, то је код малог броја пацијената могуће, нарочито у зимским месецима, па се уз лекове за лечење остеопорозе најчешће прописују и суплементи калцијума и витамина Д. Поред тога, одржавање нормалне ТМ, превенција од пада, престанак пушења И смањен унос алкохола су од виталне важности за здраве кости.

Tabela 2. Individualna terapija osteoporoze

Klinička slika	Terapija	Obrazloženje
Primarna prevencija, tretman postmenopauzalne osteoporoze	Alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronska kiselina, denosumab (dokazana antifraktorna efikasnost)	Jaki antifraktorni dokazi (kičma, kuk I ostali prelomi koji nisu vezani za kičmu)
Pacijenti sa osteoporozom i hroničnim oboljenjem bubrega(GFR 15-30ml/min)	Denosumab	Denosumab se ne izlučuje putem bubrega
Pacijenti sa osteoporozom sa visokim rizikom od frakture kuka	Alendronat, risedronat, zoledronska kiselina, denosumab	Ovi lekovi dokazano smanjuju rizik od frakture kuka u randomiziranim studijama
Pacijenti sa višestrukim vertebralnim prelomima	Razmotriti teriparatid; bisfosfonati, raloksifen i denosumab su efikasni u smanjenju fraktura slabih pršljenova	Teriparatid značajno smanjuje rizik od novih vertebralnih fraktura, višestrukih vertebralnih fraktura I umerenih do ozbiljnih vertebralnih fraktura
Pacijenti sa osteoporozom koji imaju istoriju ezofagealnih anomalija/dismotilitet, gastrični bajpas, GI intolerancija na bisfosonate	Zoledronska kiselina, denosumab, teriparatid	I zoledronska kiselina I denosumab se daju parenteralno; teriparatid ne izaziva GI neželjena dejstva
Pacijenti koji su pod povećanim rizikom od osteoporoze indukovane glukokortikoidima	Alendronat, risedronat, zoledronska kiselina, razmotriti uključivanje teriparatida u terapiju	Preporuke Američkog Koledža za Reumatologiju 2010 za Prevenciju I Tretman osteoporoze izazvane glukokortikoidima
Postmenopauzalne žene sa niskim BMD kičme koje su pod povećanim rizikom za karcinom dojke	Raloksifen	Raloksifen smanjuje incidencu vertebralnih fraktura I smanjuje rizik od invazivnog karcinoma dojke
Starije postmenopauzalne žene koje su na terapiji raloksifenom nekoliko godina (BMD je stabilan, nema preloma koji se tretiraju)	Razmotriti prelazak na lek prvog izbora u postmenopauzalnoj osteoporozi (alendronat, risedronat, zoledronska kiselina, denosumab)	Nije dokazano da raloksifen smanjuje rizik od nastanka frakture kuka. Rizik od frakture kuka I tromboembolije raste sa godinama.
Preferiraju se duži intervali doziranja (pacijenti sa slabom komplijansom, pacijenti koji imaju osteoporozu a korisnici su kućne nege)	Zoledronska kiselina, denosumab, ibandronat, risedronat	Intervali doziranja navedeni su u tekstu