

## LIJEČENJE OSTEOPOROZE

Petra ŠIMIĆ<sup>1</sup>, Zlatko GILJEVIĆ<sup>2</sup>, Velimir ŠIMUNIĆ<sup>3</sup>, Slobodan VUKIČEVIĆ<sup>1</sup> i Mirko KORŠIĆ<sup>2</sup>

*Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu<sup>1</sup>, Klinika za internu medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb<sup>2</sup>,  
Klinika za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb<sup>3</sup>, Zagreb, Hrvatska*

Primljeno u prosincu 2006.

Prihvaćeno u siječnju 2007.

Osteoporozna je jedna od najčešćih metaboličkih bolesti i zahvaća 8 % do 10 % stanovništva. Budući da je prijelom najteža posljedica osteoporoze, vrlo je važno otkriti bolesnike koji imaju rizik nastanka prijeloma, dati im farmakološku terapiju i savjetovati im promjenu načina života. Nekoliko je lijekova pokazalo sposobnost smanjenja broja prijeloma kralježnice i/ili perifernog skeleta u bolesnika s osteoporozom. Antiresorptivni su lijekovi temelj terapije, ali su i anabolički lijekovi odnedavno proširili mogućnosti liječenja. Antiresorptivni lijekovi, estrogene, selektivni modulatori estrogenskih receptora, bisfosfonati i kalcitonin, djeluju tako da smanjuju koštanu pregradnju. Paratireoidni hormon potiče novo stvaranje kosti popravljajući arhitekturu i gustoću kosti. Stroncijev ranelat smanjuje rizik osteoporotičnih prijeloma djelujući na oboje - smanjenje razgradnje i povećanje izgradnje kosti. Druga potencijalna liječenja osteoporoze također su opisana u ovom članku.

**KLJUČNE RIJEČI:** *bisfosfonati, estrogene, paratireoidni hormon, selektivni modulatori estrogenskih receptora, stroncijev ranelat*

Osteoporozna je česta metabolička bolest, i uglavnom zahvaća ljude u odmakloj dobi koji su ugroženi nizom drugih kroničnih bolesti. Važno je napomenuti kako je osteoporozna znatno češća u žena i kako znatan gubitak kosti počinje nakon menopauze. Osteopenija i osteoporozna mogu se pojaviti i u reproduktivskom dobu žene, i to u hipoestrogeničnim stanjima kao što su amenoreja, laktacija, te jatrogene amenoreje. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji osteoporozna je veliki društveno-ekonomski i javnozdravstveni problem s obzirom na to da zahvaća 8 % do 10 % populacije. Bolest poprima epidemijske razmjere, a kako je bez simptoma sve do pojave prijeloma, govorimo o tihoj epidemiji. Uzrok je znatne invalidnosti i smrtnosti, a samo se manji dio populacije liječi (10 % do 20 %). Nekoliko bitnih čimbenika utječe na pojavu osteoporoze u zadnjih 10-ak godina. Čovječanstvo je sve brojnije i starije, medicina naprednija i populacija zdravija tako da je očekivano trajanje života i u Hrvatskoj u znatnom porastu. Napredak tehnike

omogućio je rano otkrivanje osteoporoze, prije pojave simptoma ili komplikacija. Za očekivati je da će povećanje udjela starije populacije i način života u sljedećih 50-ak godina udvostručiti broj bolesnika, tim više što su još uvijek bolesnici neprimjereno zbrinuti, unatoč izrazitom povećanju potrošnje nacionalnih fondova za liječenje osteoporoze i njezinih komplikacija. U Hrvatskoj se godišnje troši oko 80 milijuna kuna za lijekove u bolesnika s osteoporozom, s tendencijom porasta 20 % do 30 % godišnje. S obzirom na broj bolesnika, dugotrajnost i rezultat liječenja, osteoporozna postaje vrlo važan čimbenik u zadovoljenu zdravlja građana, stoga se u pristupu liječenja najbolje pridržavati medicine zasnovane na dokazima (evidence based medicine). Prema smjernicama za dijagnostiku, prevenciju i liječenje osteoporoze zasnovane na dokazima, ciljevi liječenja osteoporoze su: 1) prevencija prijeloma, 2) stabilizacija i povećanje koštane mase, 3) uklanjanje simptoma prijeloma i deformiteta kosti i 4) unapređenje i očuvanje funkcionalne sposobnosti. Novi lijekovi su

umnogome unaprijedili liječenje bolesti, iako ostaje još dosta prostora za daljnja poboljšanja. Lijekovi za liječenje postmenopauzalne osteoporoze koji su na listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO-a) u Republici Hrvatskoj, prikazani su u tablici 1.

Tablica 1 Lijekovi na listi lijekova HZZO-a za liječenje osteoporoze

	Prevenција	Liječenje
Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL)	+	+
Raloksifen (Evista)	+	+
Alendronat (Fosamax)	+	+
Risedronat (Actonel)	+	+
Calcitonin (Miacalcic)	-	+
Parathormon-PTH (Forteo)	-	+

## OPĆE MJERE

Vrlo je važno ukloniti čimbenike koji pogoduju gubitke koštane mase. Pušače valja nagovoriti da prestanu pušiti. Sedativi, anksiolitici, hipnotici, diuretici i alkohol mogu prouzročiti ortostatsku hipotenziju te povećati rizik od pada i prijeloma. Vrlo oprezno valja davati lijekove koji mogu ubrzati gubitak koštane mase, kao što su glukokortikoidi, hormoni štitnjače i agonisti hormona koji oslobađa gonadotropine (LH-RH-agonisti). Pažnju valja posvetiti okolišu bolesnika – skliski podovi, slabo svjetlo, neprimjerene stubbe i druge arhitektonske barijere tek su neki od poznatih čimbenika koji povećavaju rizik od pada.

## PREHRANA

*Kalcij.* Dostatan unos kalcija smanjuje brzinu pregradnje kosti te usporava gubitak koštane mase. Pozitivna bilanca elemenata održava se dozom od 800 mg do 1500 mg elementarnoga kalcija na dan. Većina ljudi unese manje od 500 mg kalcija dnevno, a prema nekim epidemiološkim studijama to je više od 60 % ispitanika. Glavni izvor kalcija u hrani su mlijeko i mliječni proizvodi. Ako je potrebno dodati suplement kalcija, ne treba dodavati više od 600 mg kalcija po dozi jer se funkcija apsorbiranoga kalcija smanjuje s povećanjem doze. Kalcijev karbonat valja uzeti tijekom obroka jer je za topljivost te kalcijeve soli potreban

kiseli medij; kalcijev citrat se može uzimati bez obzira na vrijeme obroka. U nekoliko kliničkih kontroliranih studija pokazana je djelotvornost kalcija i vitamin D za prevenciju prijeloma vrata bedrene kosti. Danas je uobičajena praksa da se u svih bolesnika osigura dostatan unos kalcija i vitamina D bez obzira na to primjenjuju li se lijekovi s djelovanjem na koštanu pregradnju. Ipak, kalcij i vitamin D najčešće nisu dostatni za liječenje osteoporoze. Kontrola kalcurije u 24-satnoj mokraći otkriva bolesnika s hiperkalcurijom i rizikom od kamenca, a tiazidi mogu pomoći u smanjivanju hiperkalcurije.

*Vitamin D.* Već i umjereni nedostatak vitamina D uzrokuje sekundarni hiperparatireoidizam i ubranu koštanu pregradnju. Posljedica je smanjena koštana masa i veći rizik od prijeloma. Od nedostatka vitamina D posebno su ugrožene starije osobe, osobito one koje se zadržavaju unutar zatvorenih prostorija (nedovoljna izloženost suncu) i osobe s manjkavom prehranom, malapsorpcijom, kroničnim bolestima jetre i bubrega. Dostatnost unosa vitamina D u organizam procjenjuje se na osnovi koncentracije 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> u serumu. Novije spoznaje pokazuju da su potrebne znatno veće vrijednosti u serumu od prihvaćenih normala (25 ng mL<sup>-1</sup>). Opće je poznato da je vitamin D nuždan za apsorpciju kalcija iz probavnog trakta, a slabo je zastupljen u namirnicama (<100 I.J. dnevno), osim u ribi i jajima, stoga je prijeko potrebna nadoknada nadomjescima, osobito u visoko rizičnoj populaciji za osteoporozu. Dnevna potreba vitamina D za osobu od 50 do 70 godina je 500 I.J., a za ljude starije od 70 godina 600 I.J. U jednoj studiji našlo se da je u 97 % hospitaliziranih bolesnika zbog netraumatskog prijeloma koncentracija 25(OH)D bila manja od 30 ng mL<sup>-1</sup>, također 50 % bolesnika nije primalo ili je nadoknada vitamina D bila nedostatna. (1).

*Vitamin K.* Za sintezu osteokalcina potreban je vitamin K. U stanjima nedostatna unosa vitamina K ili poremećena metabolizma vitamina (dugotrajna primjena antikoagulantnih lijekova tipa kumarina) dolazi do gubitka koštane mase i stvaranja nekvalitetnog matriksa kosti, pa je važno voditi brigu o odgovarajućem unosu K-vitamina u organizam.

## TJELESNA AKTIVNOST

Tjelesna aktivnost povećava koštanu masu u doba rasta i razvoja te je osobito važna za postizanje vršne koštane mase. U starijih ljudi tjelesna aktivnost ima

skromnije djelovanje te usporava ili zaustavlja gubitak koštane mase. Usto, tjelesna aktivnost poboljšava mišićnu koordinaciju i održava neuromuskularnu koordinaciju te smanjuje rizik od pada i prijeloma. Važno je naglasiti da je od koristi samo kontinuirana tjelesna aktivnost. Vrstu tjelesne aktivnosti valja prilagoditi psihofizičkim sposobnostima i željama bolesnika – duge šetnje su prikladan oblik tjelesne aktivnosti za gotovo sve osobe.

## ANTIRESORPTIVNI LIJEKOVI

Antiresorptivni lijekovi smanjuju učestalost prijeloma za otprilike 50 % do 60 %. Inhibitori razgradnje koji se primjenjuju u liječenju osteoporoze jesu: estrogini, selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM-ovi), bisfosfonati i kalcitonin. Međutim, njihovo je djelovanje na stvaranje kosti u tijeku dugog razdoblja liječenja malo. Stoga, oni mogu spriječiti daljnji gubitak kosti, tj. stabilizirati, ali ne mogu bitno povećati koštanu masu.

## ESTROGENI

Spolni hormoni imaju važnu ulogu u moduliranju funkcije osteoblasta. U oba spola estrogini su primarni čimbenik održavanja zdravlja kostiju. Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) se 50 godina primjenjuje u žena sa simptomima nedostatka estrogena (postmenopauza); podatci o djelotvornosti hormona na prevenciju prijeloma postoje 20 godina unatrag. Estrogini zaustavljaju fazu ubrzanog gubitka kosti u ranom postmenopauzalnom razdoblju i djelotvornost je najbolja u ranoj postmenopauzi. Mehanizam djelovanja estrogena na inhibiciju razgradnje kosti nije u potpunosti objašnjen. Estrogen regulira proizvodnju citokina, kao što su interleukin (IL-6, IL-1) i čimbenik nekroze tumora (TNF) (2, 3). Potvrđeni su i funkcionalni receptori za estrogen na osteoklastima (4).

Hormonsko nadomjesno liječenje i hormonska kontracepcija imaju nedvojbeno pozitivan učinak na koštanu pregradnju. Primjenjuju se u svim stanjima koja stvaraju rizik za osteoporozu u reproduktivnoj dobi žene. Gubitak kosti najbrži je u ranoj postmenopauzi, osobito u žena koje spadaju u skupinu tzv. "fast losers". HNL se u 80 % žena započinje u perimenopauzi, odnosno u prve tri godine postmenopauze. Tada se

može očekivati puna dobrobit HNL-a, uz minimalne rizike. Kada se HNL primjenjuje za ublažavanje menopauzalnih simptoma nije potrebna druga osteoprotektivna terapija. Valja istaknuti da gotovo 40 % simptoma nastaje u žena s osteopenijom, i u onih kod kojih ranije nije utvrđen rizik. Tu su i prednosti primarnog odabira HNL-a za prevenciju osteoporoze. Ne postoje nikakvi dokazi da davanje HNL-a treba vremenski ograničiti na 3 do 5 godina, jer se tek nakon kontinuiranog uzimanja dužeg od 15 godina povisuje rizik za rak dojke (5, 6). Današnji principi primjene HNL-a su rani početak i najniža učinkovita doza. Niska i ultraniska doza HNL-a imaju gotovo iste učinke kao i standardna doza, ali uz manje nuspojave i rizika. Zato je i suradljivost (compliance) visoka i do 80 %. Valja istaknuti kako HNL znatno smanjuje i rizik od padova, koji su značajan rizični čimbenik za pojavu prijeloma. Sve prospektivne i kontrolirane studije dokazale su da HNL znatno povisuje mineralnu gustoću kosti na svim skeletnim lokacijama i smanjuje rizik prijeloma za 25 % do 40 %. Kao i u drugim oblicima liječenja osteoporoze, i pri primjeni HNL-a treba očekivati kako će 5 % do 6 % bolesnica biti rezistentno na liječenje. Rana intervencija s HNL-om stvara tek minimalne rizike koji ukupno stvaraju apsolutni rizik za manje od jedne žene na 1000 korisnica. To pokazuju i analize i reanalize "Women's Health Initiative" (WHI) i ostalih randomiziranih studija (7, 8). U studiji "Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study" (HERS) proučavano je utječe li hormonska zamjenska terapija na rizik za koronarnu bolest srca u postmenopauzalnih žena s već utvrđenom koronarnom bolesti (9). Studija je pokazala da hormonska zamjenska terapija nije smanjila incidenciju kardiovaskularnih događaja u postmenopauzalnih žena s uspostavljenom koronarnom bolesti. Studija HERS je pokazala da nema povećanja incidencije miokardijalnog infarkta i smrti među pacijentima na hormonskoj nadomjesnoj terapiji u odnosu na pacijente koji su primali samo placebo, ali primijećeno je povećanje venske tromboembolije (9).

U studiji WHI pokazano je da randomizacija bolesnica liječenih estrogenima i progesteronom nije pridonijela znatnom učinku na opće zdravlje, vitalnost, mentalno zdravlje, depresivne simptome ili spolno zadovoljenje (10, 11). Primjena estrogena i progesterona bila je povezana sa statistički značajnim, ali malim, klinički nevažnim boljim spavanjem, te boljim tjelesnim funkcioniranjem i manjom tjelesnom boli nakon jedne godine liječenja (11). Nakon tri godine liječenja nije bilo znatne koristi u kvaliteti života. U žena

dobi od 50 do 54 godina koje su imale umjerene do jake vazomotorne simptome na početku studije, estrogeni i progesteron poboljšali su vazomotorne simptome i malo poboljšali spavanje bez djelovanja na kvalitetu života (11). Prema općeprihvaćenim smjernicama hormonsko nadomjesno liječenje danas se primjenjuje rano u postmenopauzi u trajanju 3 do 5 godina. Prvenstvena indikacija je smanjenje klimakteričnih tegoba, urogenitalne atrofije i povoljan učinak na porast mineralne gustoće kosti i smanjenje rizika prijeloma za 29 % do 35 % (11).

Načini primjene estrogena su brojni – oralno, transdermalno, bukalno, vaginalno, potkožno i perkutano. Preporučuje se doza od 0,625 mg konjugiranog estrogena (mala doza), 1 mg do 2 mg mikroniziranog oralno (standardna doza), odnosno 0,05 mg 17 $\beta$ -estradiola (ultra mala doza) dnevno u transdermalnom pripravku. Pri transdermalnoj primjeni 17 $\beta$ -estradiol ulazi izravno u krvni optjecaj zaobilazeći enterohepatički put oponašajući tako funkciju jajnika. Nasuprot tome, u oralno primijenjenog estrogena, zbog utjecaja na jetru, mijenja se razina čimbenika koagulacije, angiotenzinogena, proteinskih nosača za kortizol, te tiroksin i metabolizam lipida. Svim ženama s intaktnom maternicom potrebno je dodati gestagene za prevenciju hiperplazije odnosno karcinoma endometrija. Prema nekim istraživanjima noretisteron dodatno povećava koštanu masu. Ženama bez maternice ne treba dodavati gestagen. Estrogene ne smiju dobivati žene s karcinomom dojke, endometrija ili jajnika i opstruktivnom žuticom. Također estrogene ne smiju dobivati žene koje su imale tromboembolijsku bolest, a postoji relativna kontraindikacija ako je obiteljska anamneza opterećena karcinomom dojke. Prije primjene estrogena potrebno je učiniti mamografiju te ginekološki pregled, a žena koja primjenjuje hormonsko nadomjesno liječenje treba učiniti kontrolnu mamografiju jednom godišnje, koja se preporučuje svim ženama u toj dobi.

## SELEKTIVNI MODULATORI ESTROGENSKIH RECEPTORA

Unatrag 10 godina puno se pažnje posvećuje skupini lijekova poznatim kao selektivni modulatori estrogenih receptora (engl. Selective estrogen response modifiers, SERM). Idealni SERM imao bi sve korisne učinke estrogena na kost i kardiovaskularni sustav uključujući snižavanje krvnih lipida, bez

štetnih učinaka estrogena na maternicu i dojk. Glavni predstavnik ove skupine je raloksifen, prema kojemu se uspoređuju svi ostali predstavnici skupine, jer je njegova djelotvornost najbolje poznata (12). Raloksifen-hidroklorid je nesteroidni benzotiofen koji se veže na estrogenske receptore i inhibira koštanu razgradnju bez stimulacije endometrija i žljezdanog tkiva dojki u postmenopauzalnih žena (13, 14). Postoje razni molekularni mehanizmi kojima SERM-ovi ostvaruju djelovanja slična estrogenima u jednim tkivima, a antiestrogenska djelovanja u drugim tkivima (5). SERM-ovi interferiraju s estrogenskim receptorima i njihovim koaktivatorima i supresorima (15). Estrogenski receptor je transkripcijski čimbenik za proteine koji su pod utjecajem estrogena (6, 16). Različite domene receptora različito su aktivirane u različitim tkivima, što je bit djelovanja SERM-ova, a to ima za posljedicu tkivnu specifičnost lijeka. Djelovanje na kost i lipide može se usporediti s estrogenima. Raloksifen povećava proizvodnju transformirajućeg čimbenika rasta  $\beta$  (engl. *transforming growth factor  $\beta$* , TGF- $\beta$ ) u kosti (15). Godine 2006. objavljeni su rezultati studije "Raloxifene Use for the Heart" (RUTH) koji govore da se dobrobiti učinka raloksifena u smanjenju incidencije invazivnog karcinoma dojke i vertebralnih fraktura moraju promatrati u svjetlu njegova učinka u povećanju incidencije venske tromboembolije i moždanog udara (17). Sukladno tome, klinička studija STAR - "Study of Tamoxifen and Raloxifene" potvrdila je kako je raloksifen jednako djelotvoran kao tamoksifen u prevenciji karcinoma dojke (18). Međunarodna multicentrična klinička studija "Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation" (MORE) ispitala je učinak liječenja raloksifenom na rizik vertebralnih i nevertebralnih prijeloma (19). Uključeno je ukupno 7750 žena u dobi od 31 do 80 godina u 25 zemalja koje su bile u postmenopauzi najmanje 2 godine i imale su dijagnosticiranu osteoporozu s pomoću DXA mjerenja mineralne gustoće kosti. Studija je trajala 40 mjeseci. Žene su bile randomizirane u skupine koje su primale 60 mg odnosno 120 mg raloksifena na dan ili tablete placebo (19). Sve žene su primale kalcij i kolekalciferol. Stanje vertebralnih prijeloma definirano je radiološkim nalazom na početku, nakon 24 i nakon 36 mjeseci liječenja. Postojanje nevertebralnih prijeloma kontrolirano je anamnestički svakih 6 mjeseci. Mineralna koštana gustoća određivana je svake godine denzitometrijskim mjerenjem. Rizik vertebralnih prijeloma smanjen je u objema skupinama koje su primale raloksifen: za skupinu koja je primala 60 mg raloksifena na dan relativni rizik je

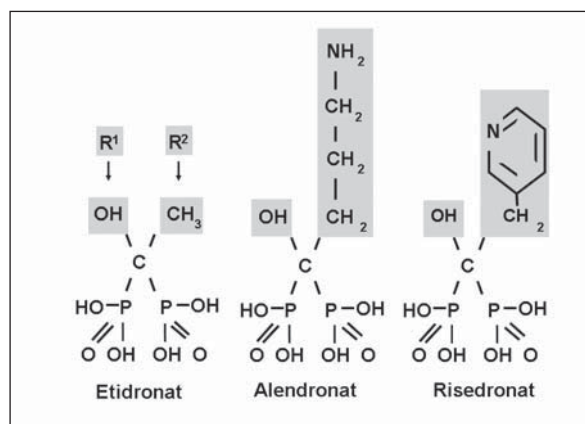


smanjen na 0,7, a u skupini koja je primala 120 mg raloksifena na dan na 0,5. Učestalost vertebralnih prijeloma smanjena je bez obzira na ranije poznate prijelome kralješaka. Rizik nevertebralnih prijeloma nije se značajno razlikovao među skupinama: relativni rizik za obje skupine liječene raloksifenom bio je 0,9. U usporedbi s placebom raloksifen je povećao mineralnu gustoću kostiju (engl. *bone mineral density* – BMD) vrata bedrene kosti za 2,1 % (60 mg na dan) i 2,4 % (120 mg na dan), a BMD kralježnice za 2,6 % (60 mg na dan) i 2,7 % (120 mg na dan). Žene koje su primale raloksifen imale su povećan rizik venske tromboembolije u odnosu na placebo (relativni rizik je bio 3,1), vrlo slično kao u hormonskom nadomjesnom liječenju. Raloksifen nije uzrokovao vaginalna krvarenja ni bolove u dojka, a znatno je smanjio učestalost karcinoma dojke, tj. 76 % u populaciji žena s estrogenim pozitivnim receptorima (20). Serumske vrijednosti ukupnog kolesterola i lipoproteina niske gustoće bile su manje u skupinama liječenih raloksifenom, dok serumske koncentracije lipoproteina velike koncentracije i triglicerida nisu bile promijenjene (13). Debljina endometrija bila je slična u skupinama na terapiji raloksifenom i placebo-skupini. Nešto je veća učestalost grčeva u nogama u žena na raloksifenu zbog vazodilatacijskog učinka raloksifena, no to je rijetko bio razlog prekida uzimanja lijeka. Nešto je češći razlog prekida uzimanja lijeka bilo pogoršanje vazomotornih tegoba (13). Raloksifen je jedini predstavnik SERM-ova na tržištu lijekova, dostupan je i našim pacijentima već 4 godine. Indiciran je za prevenciju rizika od vertebralnih prijeloma i liječenje postmenopauzalne osteoporoze u žena koje imaju kliničke ili denzitometrijske pokazatelje osteoporoze, koje žele spriječiti i liječiti osteoporozu, s blagim ili bez menopauzalnog sindroma, koje ne žele uzimati ili žele prestati s HNL-om i koje se boje karcinoma dojke.

## BISFOSFONATI

Prema kemijskoj građi bisfosfonati su analozi pirofosfata s različitim fizikalno-kemijskim osobinama. Bisfosfonati su postali lijek prvog izbora u osteoporozi i u drugim metaboličkim bolestima kosti zbog vrlo snažnog antiresorptivnog učinka, nehormonskom djelovanju vrlo specifičnom za kost i osobito na mjestima pojačane pregradnje kosti (21). Oralno primijenjeni, apsorbiraju se u početnom dijelu tankog crijeva. Apsorpcija oralno primijenjene doze vrlo je

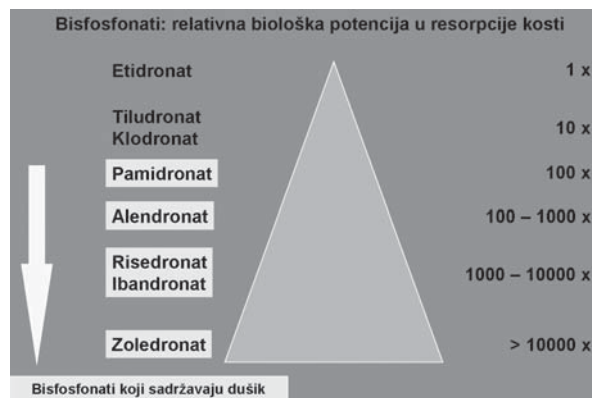
mala, a vrijednosti apsorpcije za različite spojeve mogu se dosta razlikovati (0,2 % do 7 %). Apsorpcija bisfosfonata jako se smanjuje ako se lijek uzima istodobno s pripravkom kalcija, odnosno drugoga bivalentnoga kationa, te nakon uzimanja hrane i napitaka (osim obične vode). Zato lijek valja uzeti natašte s puno vode i ne jesti najmanje sljedećih 30 minuta. Bisfosfonati (P-C-P) se ne metaboliziraju, a 20 % do 50 % primijenjene doze nakuplja se u kost. Bisfosfonat koji se nije vezao za kost izlučuje se bubregom i zato je potreban oprez u primjeni lijeka u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega. Osnovna obilježja, funkciju i razliku u djelotvornosti i podnošljivosti među bisfosfonatima određuje njihova struktura, tako lanac bisfosfonata R1 određuje afinitet vezanja za mineral kosti, a lanac R2 određuje jačinu djelovanja lijeka (slika 1).



Slika 1 Struktura bisfosfonata koji su na listi lijekova HZZO-a.

Bisfosfonati djeluju na funkciju stanice putem dvaju nezavisnih mehanizama na funkciju osteoklasta (22). Bisfosfonati koji ne sadržavaju dušik (etidronat, klodronat i tiludronat) metaboliziraju se u citotoksične ATP-bisfosfonatne analoge i tako modificiraju stanične funkcije (23). Djelotvorniji članovi skupine lijekova koji sadržavaju dušik: alendronat, risendronat, ibandronat i zolendrična kiselina, inhibiraju farnezil pirofosfatazu i druge distalne ciljne molekule u mevalonskom putu (24-26). Rezultat toga je smanjenje lipidnog geranilgeranil difosfata, koji je potreban za aktivnost GTPaze u citoskeletnoj organizaciji i vezikularnom putovanju u osteoklastima, što pak uzrokuje inaktivaciju osteoklasta (27). Izostanak prenilacije staničnih regulatornih proteina kao što su Ras i Rho uzrokuje smanjeno novačenje i sazrijevanje nezrelih osteoklasta, a isto oštećuje i nekoliko enzima, što vodi osteoklaste u apoptozu (staničnu smrt) (28). Posljedica je smanjena brzina kojom se aktiviraju nove koštane jedinice pregradnje, smanjuje se i koštana

razgradnja unutar svake koštane jedinice. Indirektno, ali sporije, funkcija osteoblasta, odnosno stvaranje kosti je smanjeno. Profil sigurnosti bisfosfonata pri



**Slika 2** Prikazana je relatiivna biološka potencija bisfosfonata ako se prihvati etidronat, prva generacija bisfosfonata, kao referentna antiresorptivna veličina.

dugotrajnom liječenju i prevenciji osteoporoze u žena u postmenopauzi ne pokazuje nepoželjnih djelovanja za zdravlje skeleta (29). Razlike u dva postranična lanca određuju djelotvornost, trajanje djelovanja, nuspojave i moguće druge kliničke i skeletne parametre različitih bisfosfonata. Redovitost uzimanja tjedne doze bisfosfonata je bolja nego redovitost uzimanja dnevne doze (30).

Bisfosfonati novije generacije, alendronat (II) i risedronat (III), puno su djelotvorniji zbog visoke sklonosti vezanja na kost pa se mogu davati u manjim dozama. Na slici 2 prikazani su bisfosfonati prema njihovoj sklonosti vezanja na koštani mineral.

Na razini tkiva bisfosfonati smanjuju koštanu pregradnju, povećavaju koštanu masu i mineralizaciju, koja se klinički mjeri porastom mineralne gustoće kosti i povećanjem koštane čvrstoće. Posljedično, rizik prijeloma se smanjuje (27). Bisfosfonati se nalaze u mineralu kosti, uglavnom na mjestima koštane razgradnje, a ulaskom u stanicu inhibiraju aktivnost osteoklasta, te uzrokuju apoptozu i nestanak stanice s površine kosti (31). Pri stvaranju nove kosti bisfosfonati se ugrađuju u matriks, gdje ostaju farmakološki neaktivni sve dok se ponovno ne otpuste iz minerala u novom ciklusu koštane pregradnje. U kliničkoj studiji na 1174 postmenopausalnih žena u dobi do 60 godina ispitan je učinak 2,5 mg ili 5 mg alendronata dnevno ili placeba na mineralnu gustoću kosti (32). Nakon dvije godine liječenja žene koje su primale placebo izgubile su BMD na svim mjerenim mjestima, dok su žene liječene s 5 mg alendronata na dan imale povećanje BMD-a slabinske kralježnice

3,5 % na kuku 1,9 % i cijeloga tijela 0,7 % (32). U žena liječenih primjenom 2,5 mg alendronata na dan porast BMD-a nije bio značajan. Alendronat je usporio gubitak BMD-a podlaktice (32, 33). Nedavno su objavljeni rezultati studije s alendronatom u dozi 10 mg i 5 mg na dan, u kojoj su žene praćene 10 godina. Liječenje primjenom 10 mg alendronata dnevno tijekom 10 godina dovelo je do povećanja BMD-a od 13,7 % na slabinskoj kralježnici, 10,3 % na trohanteru, 5,4 % na vratu bedrene kosti i 6,7 % na ukupnom proksimalnoj bedrenoj kosti (31). Manje povećanje BMD-a primijećeno je u pacijenata liječenih primjenom 5 mg alendronata na dan. Prekid liječenja alendronatom prouzročio je postupan gubitak učinka, mjereno koštanom gustoćom i biokemijskim biljezima koštane pregradnje, a prolongirano liječenje nije dovelo do gubitka djelotvornosti (31).

Alendronat je aminobisfosfonat koji može kemijski oštetiti sluznicu jednjaka; zato se ne smije davati ljudima sa strikturom ili poremećajem pražnjenja jednjaka (poremećaj motiliteta, ahalazija). Nuspojave gornjega probavnog sustava mogu se izbjeći uz strogo pridržavanje uputa o uzimanju lijeka. Lijek valja uzeti s puno vode, važno je ne leći 30 minuta nakon uzimanja lijeka, kako ne bi došlo do refluksa želučanog sadržaja u jednjak. Alendronat ne treba propisivati bolesniku koji ne može ostaniti u uspravnom položaju barem 30 minuta. Ako ima nuspojava, one se obično pojave ubrzo nakon primjene lijeka.

Unatrag nekoliko godina opisuje se osteonekroza kosti, osobito čeljusti, kao nuspojava terapije bisfosfonatima. Bolesnici s multiplim mijelomom i metastatskim karcinomom koji dobivaju intravenski bisfosfonate (koji sadržavaju dušik) imaju veći rizik za osteonekrozu čeljusti i oni predstavljaju 94 % objavljenih slučajeva (34, 35). Mandibula je zahvaćena češće nego maksila (omjer 2:1) i u 60 % bolesnika zahtijeva zubni kirurški zahvat. Pretjerana supresija koštane pregradnje vjerojatno je primarni mehanizam razvoja ovoga stanja, iako razvoju pridonose i drugi komorbidni čimbenici. Prije započinjanja terapije bisfosfonatima sva mjesta potencijalne infekcije čeljusti treba ukloniti kako bi se smanjila potreba za dentoalveolarnim operacijama. Pokazano je i da je alendronat djelotvorniji u sprječavanju gubitka kosti od alfa-kalcidola u liječenju glukokortikoidne osteoporoze (35).

Risedronat, bisfosfonat treće generacije, povećava koštanu masu i smanjuje rizik nastanka prijeloma te je indiciran za prevenciju i liječenje osteoporoze. Prema nizu kliničkih studija risedronat manje suprimira

koštanu pregradnju (40 % do 50 %), za razliku od alendronata (60 % do 70 %) pa je to možda razlog dosad opažene manje učestalosti osteonekroze. Dušik piridinskog prstena odgovoran je za djelotvornost, a kako smanjuje lužnata svojstva lijeka, smatra se da je to razlog i boljoj gastrointestinalnoj podnošljivosti. Lijek se također uzima natašte i bolesnik ne smije leći ni jesti pola sata nakon uzimanja lijeka.

U žena u ranoj postmenopauzi (u dobi od 40 do 60 godina) s urednom koštanom masom liječenje primjenom 5 mg risendronata na dan tijekom 2 godine normaliziralo je koštanu pregradnju i dovelo do povećanja BMD-a slabinske kralježnice za 5,7 % i kuka za 5,4 % u usporedbi s placebom. Slični su rezultati primijećeni i u žena s niskom koštanom masom (36). U randomiziranoj placebo kontroliranoj studiji u žena s osteoporozom i ranijim prijelomom kralježnice, liječenje primjenom 5 mg risendronata na dan, tijekom 3 godine, smanjilo je učestalost novih vertebralnih prijeloma (41 % do 49 %) i smanjilo je rizik nevertebralnih prijeloma za 33 % do 39 % (37, 38). Radiografski prijelomi kralježnice smanjeni su za 61 % do 65 % tijekom prve godine liječenja i višestruki deformiteti kralježnice smanjeni su za 77 % do 96 % tijekom toga razdoblja.

Ibandronat je također bisfosfonat treće generacije i indiciran je za sprječavanje i liječenje osteoporoze, a to je prvi registrirani preparat bisfosfonata koji se daje jednom mjesečno oralno ili svaka tri mjeseca intravenski. Djelotvorno smanjuje rizik nastanka prijeloma kralježnice i dobro se podnosi. Oralno liječenje primjenom 2,5 mg na dan ili intermitentno davanje 20 mg svakog drugog dana do ukupno 13 doza svaka 3 mjeseca povećao je BMD kralježnice i kuka te smanjio incidenciju vertebralnih prijeloma (39, 40). Intravenska injekcija ibandronata u dozi od 3 mg svakih 3 mjeseca povećala je BMD slabinske kralježnice (41, 42). Tijekom ovog režima došlo je i do smanjenja novih vertebralnih prijeloma, što nije bilo statistički signifikantno (43).

Etidronat je bisfosfonat prve generacije, sve manje se primjenjuje, ometa mineralizaciju, a primjenjuje se sekvencionalno u dozi od 400 mg na dan oralno tijekom 14 dana. Ciklus se ponavlja nakon 10 tjedana.

Zoledronska kiselina je novi bisfosfonat koji se daje u infuziji jedanput godišnje (4 mg) ima usporedni učinak kao svakodnevno uzimanje alendronata, a obilježava ga jaka supresija koštane pregradnje.

Bisfosfonati su indicirani za sprječavanje i liječenje osteoporoze muškaraca i žena, i to onih koji imaju

nizak BMD kralježnice i kuka, kad je potrebno čim prije povećati mineralnu gustoću i jače suprimirati pregradnju kosti, u bolesnika s teškom osteoporozom s prijelomima i povećanim rizikom za prijelom kuka, te u bolesnika sa sekundarnom osteoporozom.

## KALCITONIN

Kalcitonin je polipeptid koji stvaraju C-stanice štitnjače, smanjuje serumske koncentracije kalcija i inhibira aktivnost osteoklasta (44). Kalcitonin se veže za receptore na osteoklastima, nakon čega se izravna njihova nazubljena površina, a koštana razgradnja prestaje (45). Kalcitonin se upotrebljava u obliku intramuskularnih injekcija u liječenju osteoporoze već 25 godina, dok je u obliku nazalnog spreja dostupan unatrag 9 godina (44). Kalcitonin održava ili povećava BMD aksijalnog skeleta i smanjuje rizik nastanka vertebralnih prijeloma (46, 47). Najširu primjenu ima kalcitonin proizveden od lososa, jer djeluje snažnije i duže nego kalcitonin čovjeka. Provedena je petogodišnja dvostruko slijepa, placebo-kontrolirana studija kako bi se odredilo smanjuje li nazalni raspršivač kalcitonina lososa rizik novih nastanka vertebralnih prijeloma u postmenopauzalnih žena s osteoporozom (engl. Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures, PROOF) (48). Doza od 200 I.J. kalcitonina lososa u obliku nazalnog raspršivača znatno je smanjila rizik nastanka novih vertebralnih prijeloma za 33 % u usporedbi s placebom (48). U žena s jednim do pet vertebralnih prijeloma na početka studije, rizik prijeloma je smanjen za 36 %. BMD slabinske kralježnice znatno je porastao u svim terapijskim skupinama u odnosu na početno stanje (1 % do 1,5 %). Koštana pregradnja je smanjena, što pokazuje smanjenje C-telopeptida za 12 % u skupini liječenoj primjenom 200 I.J. kalcitonina i za 14 % u skupini liječenoj primjenom 400 I.J. kalcitonina u usporedbi s placebom (48). Kalcitonin nije snažan antiresorptivni agens pa njegova primjena nije prikladna za žene u ranoj postmenopauzi. Preporučuje se ženama s osteoporozom koje su u postmenopauzi duže od 5 godina. Preporučuje se 200 I.J. uštrcati u nos jedanput na dan. Dugogodišnja primjena može pobuditi lokalnu reakciju – ulceracije nosne sluznice, te epistaksu. Pri parenteralnoj primjeni kalcitonina lososa preporučena doza je 50 I.J. do 100 I.J. u supkutanoj injekciji. U otprilike 10 % tako liječenih bolesnika mogu se pojaviti nuspojave – crvenilo lica, mučnina i povraćanje. Sistemske, ozbiljne alergijske reakcije

pri primjeni kalcitonina moguće su, ali vrlo rijetke. U otprilike 50 % bolesnika liječenih duže od 6 mjeseci mogu se naći cirkulirajuća protutijela koja katkad mogu neutralizirati djelovanje kalcitonina. Kalcitonin ima također analgetski učinak, vjerojatno zbog vezanja na specifična mjesta u mozgu i modifikacije descendnog serotoninergičnog puta na osjetnom putu (49).

## FLAVONIDI

Glavni predstavnik flavonida je ipriflavon, oralno aktivna tvar koja inhibira koštanu resorpciju. Kliničke i eksperimentalne studije pokazuju da je djelotvornost flavonida vrlo mala (50). Provedena je četverogodišnja prospektivna randomizirana studija kojom je istražen učinak oralno primijenjenog ipriflavona na prevenciju postmenopauzalnog gubitka kosti i sigurnost dugotrajne primjene (51). Postmenopauzalne žene, njih 474, razvrstane su u skupine koje su primale 200 mg ipriflavona tri puta na dan ili placebo. Nakon 36 mjeseci liječenja među skupinama nije bilo znatnih razlika u BMD-u slabinske kralježnice. Odgovor u biokemijskim biljezima među skupinama također je bio sličan. Broj žena s novim vertebralnim prijelomima bio je identičan u objema skupinama (51). Koncentracija limfocita bila je značajno smanjena u žena liječenih ipriflavonom. Limfopeniju je razvilo 13,2 % žena u skupini koja je liječena ipriflavonom.

## STIMULATORI STVARANJA KOSTI ILI OSTEOANABOLICI

U starijih bolesnika s osteoporozom smanjena je funkcija osteoblasta; smanjen je kapacitet osteoblasta da u potpunosti ispune s novom kosti defekte nastale osteoklastičnom razgradnjom. Na koštanoj se histomorfometriji to očituje smanjenom srednjom debljinom zida (52). Osteoanaboličke tvari izravno ili neizravno potiču osteoblaste na stvaranje kosti.

## PARATIREOIDNI HORMON

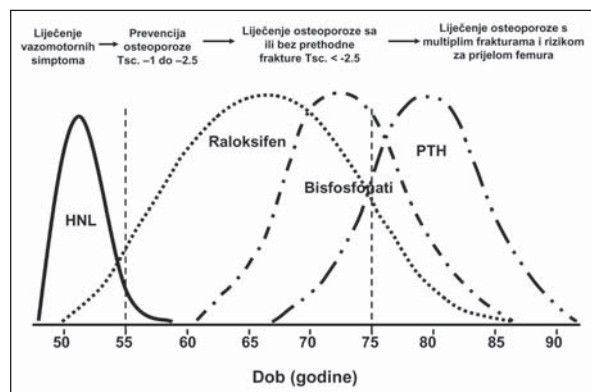
Paratireoidni hormon (PTH), kad se primjenjuje intermitentno u malim dozama, ima anabolički učinak na kost (53). Taj anabolički učinak posredovan je

stvaranjem peptidnih koštanih čimbenika rasta kao što je inzulinu sličan čimbenik rasta (engl. insulin like growth factor, IGF) i TGF- $\beta$  (54). Kad se PTH primjenjuje kontinuirano u velikim dozama, dolazi do povećane koštane pregradnje i gubitka koštane mase. Učinak se ponajprije očituje na trabekularnoj kosti aksijalnog skeleta. Provedena je klinička studija koja je uključila 1763 postmenopauzalnih žena s vertebralnim prijelomima da bi se istražio učinak 1-34 PTH na prijelome i koštanu gustoću (55). Žene su bile randomizirane u skupine koje su dobivale 20  $\mu$ g ili 40  $\mu$ g 1-34 PTH ili placebo potkožno injekcijom svakoga dana, tijekom 21 mjeseca. Relativni rizik novog vertebralnog prijeloma bio je 0,35 u skupini koja je primala 40  $\mu$ g PTH i 0,31 u skupini koja je primala 20  $\mu$ g PTH. Relativni rizik nastanka novog nevertebralnog prijeloma bio je 0,47 u skupini koja je primala 40  $\mu$ g PTH i 0,46 u skupini koja je primala 20  $\mu$ g PTH. U usporedbi s placebo skupinom, PTH u dozi od 20  $\mu$ g i 40  $\mu$ g povećao je BMD slabinske kralježnice za 9 % i 13 %, a 3 % i 6 % na vratu femura (56). Doza od 40  $\mu$ g PTH smanjila je BMD palčane kosti za 2 % (56). Obje doze povećale su BMD cijeloga tijela 2 % do 4 % u odnosu na placebo. PTH je imao samo minimalne nuspojave, kao što su povremene mučnine i glavobolje. Doza od 40  $\mu$ g PTH povećala je BMD više od doze od 20  $\mu$ g, ali imala je slično djelovanje na prijelome uz veću vjerojatnost nuspojava (56). Povećanje koštane pregradnje pri liječenju PTH-om uzrokuje poroznost kortikalne kosti, ali uz zadebljanje endostalne i periostalne površine (57, 58). Ukupno, ovim djelovanjima je povećana čvrstoća kosti, što je potvrđeno u biomehaničkim mjerenjima. Pretklinička istraživanja pokazala su da PTH može inducirati stvaranje osteosarkoma u štakora nakon 18 mjeseci primjene, što nije potvrđeno u ljudi (58). Nekoliko je razloga kojima se to može objasniti, a najvažnije da je biologija kosti štakora i čovjeka različita, doze koje su primjenjivane u eksperimentalnim uvjetima nekoliko su tisuća puta veće od doza koje se primjenjuju u ljudi. Nema studije ili podataka da bi ograničena primjena teriparatida na 18 mjeseci u dozi 20  $\mu$ g na dan mogla dovesti do nastanka osteosarkoma u ljudi.

Postoji sve veći broj dokaza od nekih (59, 60), ali ne i svih (61) studija da prethodna terapija bisfosfonatima može smanjiti učinak PTH umanjujući očekivano povećanje koštane pregradnje i koštane gustoće. S druge strane, Cosman i suradnici (61) su izvijestili da žene s postmenopauzalnom osteoporozom, koje su prethodno liječene s alendronatom duže od



jedne godine, odgovaraju s očekivanim promjenama mineralne gustoće kosti i biokemijskih biljega koštane pregradnje kad su liječene s PTH-om. Njihovi su rezultati međutim uspoređeni s povijesnim kontrolama i nisu imali kontrolnu skupinu. S druge strane, postoje dvije randomizirane kontrolirane studije koje pokazuju da alendronat značajno modificira očekivan učinak PTH tijekom jedne do 2,5 godina (59, 62). Objе studije, jedna u postmenopauzalnih žena liječenih intaktnim PTH-om, 100 µg na dan (62), i jedna u muškaraca liječenih teriparatidom, 40 µg na dan (59), pokazala je da se hipotetski sinergizam među tim dvama lijekovima ne pojavljuje. Anabolički učinak PTH je bio oslabljen, posebno izražen u manjem povećanju biokemijskih biljega i koštanog metabolizma. Nije bilo aditivnog učinka na povećanje BMD-a u bolesnika koji su liječeni kombinacijom intaktnog PTH i alendronata. Kao potvrda ovim opažanjima, Ettinger i suradnici (60) pronašli su da kad teriparatid 20 µg na dan zamijeni liječenje alendronatom koje je prije davano barem jednu godinu postmenopauzalnim ženama s osteoporozom, očekivano povećanje biokemijskih biljega koštane izgradnje i BMD-a je zakašnjelo 6 mjeseci. S obzirom na to da mnogi pacijenti s teškom osteoporozom možda već primaju antiresorptivno liječenje, ove su studije vrlo važne za planiranje optimalnog liječenja PTH-om, osobito ako izrazito djelotvorni bisfosfonati sprječavaju ili odgađaju anabolički učinak. Čini se da je primjena 1-34 PTH (teriparatida) posebno prikladna za slučajeve uznapredovale osteoporoze u starijih ljudi sa smanjenom osteoblastogenezom. Primjena 1-34 PTH-a ograničena je načinom primjene – danas su dostupne samo potkožne injekcije, ali se istražuju i drugi načini primjene (transdermalni). Prema dostupnim lijekovima s liste HZZO-a mogao bi se prihvatiti algoritam liječenja kao što je na slici 3.



Slika 3 Algoritam liječenja postmenopauzalne osteoporoze.

## FLUORID

Liječenje fluoridima povećava stvaranje kosti. Učinak se očituje više na trabekularnoj kosti kralježnice nego na kortikalnoj kosti. Liječenje fluoridima ima znatne nuspojave, pogotovo rizik povećane koštane fragilnosti. Mehanizam kojim fluoridi potiču stvaranje kosti izravno je djelovanje na koštane stanice, gdje inhibiraju aktivnost osteoblastične kisele fosfataze koja je odgovorna za defosforilaciju tirozin kinaze (63, 64). Taj učinak pojača djelovanje tirozin-kinaze i time pojača odgovor na djelovanja čimbenika rasta koji uzrokuju diobu koštanih stanica. Iako je stvaranje kosti jako povećano uz liječenje fluoridom, kad se primjenjuju veće doze, nova kost ima abnormalnu strukturu. Fluorid se inkorporira u mineralnu fazu kosti. Kost je spužvasta, nepravilna i nedovoljno mineralizirana. Liječenje fluoridom povećava koštanu masu kralježnice za 70 % u odnosu na osteoporotične pacijente. Koštana masa se povećava za 10 % godišnje. Randomizirane, kontrolirane studije pokazuju povećan rizik nastanka prijeloma perifernog skeleta, dok rizik nastanka prijeloma na kralježnici nije promijenjen (65, 66).

## STRONCIJEV RANELAT

U Europi se 2004. godine pojavio novi lijek s potvrđenom djelotvornošću na prevenciju osteoporotičnih prijeloma, zanimljivog mehanizma djelovanja (67). Stroncijev ranelat djeluje na koštanu pregradnju dvojako: povećava količinu novostvorene kosti putem stimulacije diobe nezrelih osteoblasta i usporava koštanu resorpciju inhibirajući diferencijaciju i aktivnost osteoklasta (68, 69). Na različitim životinjskim modelima, stroncijev ranelat povećava masu trabekularne kosti, broj i debljinu trabekula, odnosno povećava čvrstoću kosti (68-71). Stroncij se veže na površinu kristala apatita, a samo manjim dijelom zamjenjuje atome kalcija u kristalima minerala novostvorene kosti. Pri tome bitno ne mijenja strukturalna svojstva minerala (72).

Djelotvornost stroncijeva ranelata na prevenciju postmenopauzalnih osteoporotičnih prijeloma dokazana je dvjema placebo kontroliranim kliničkim studijama (faza III.): Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention (SOTI) i Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) (67, 73). Primarni je cilj u istraživanju SOTI bio utvrditi djelotvornost lijeka

u prevenciji prijeloma kralježaka, a u TROPOS-u djelotvornost u sprječavanju perifernih prijeloma.

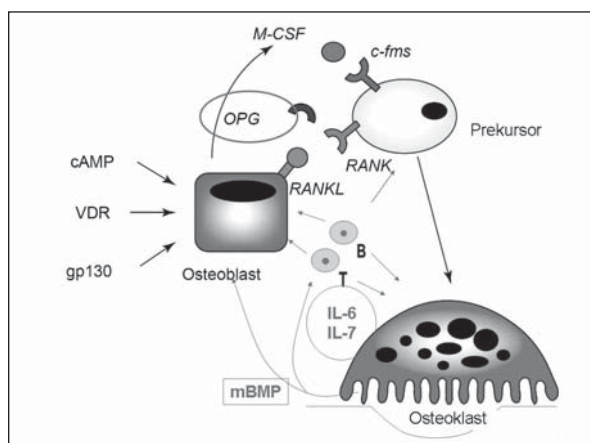
U SOTI i TROPOS-u je zajedno bilo uključeno 1556 bolesnica u dobi većoj od 80 godina.

U oba istraživanja bolesnice su dobivale stroncijev ranelat 2 g na dan ili placebo, suplemente kalcija do 1000 mg na dan i vitamin D 400 I.J. do 800 I.J. na dan, ovisno o koncentraciji 25(OH)D vitamina u krvi. U istraživanju SOTI stroncijev ranelat je nakon tri godine primjene smanjio relativni rizik (RR) novih prijeloma kralježaka za 41 %. Relativni rizik svih nevertebralnih prijeloma u TROPOS-u smanjen je za 16 %, a u skupini prijeloma (vrat bedrene kosti, podlaktica, zdjelica, sakrum, nadlaktica, ključna kost) za 19 % u bolesnica koje su dobivale stroncijev ranelat u usporedbi s placebo skupinom. Tijekom istraživanja SOTI koštana gustoća je u skupini ispitanica na stroncijevu ranelatu porasla za 12,7 % na lumbalnoj kralježnici, 7,2 % na vratu bedrene kosti i 8,6 % na cijelome kuku nakon tri godine. Značajni porast koštane gustoće opažen je i u studiji TROPOS na vratu bedrene kosti već nakon 6 mjeseci. Ispitanici koji su uzimali lijek nakon tri godine, imali su povećanje koštane gustoće od 5,7 % na vratu bedrene kosti, odnosno 7,1 % na cijelome kuku. S obzirom na to da je stroncij metal koji se ugrađuje u kost, realno povećanje mineralne gustoće uzrokovano djelovanjem lijeka iznosi oko 50 % povećanja BMD-a (73, 74). Stroncijev ranelat se dobro podnosi – najčešće su gastrointestinalne nuspojave (mučnina i proljev) koje se pojavljuju na početku liječenja. Stroncijev ranelat uzrokuje klinički neznajne promjene koncentracije kalcija i fosfora u krvi. Koncentracija kalcija malo se smanjuje, dok se koncentracija fosfora malo povećava. Kako je istodobno smanjena koncentracija PTH u krvi, opisane promjene kalcija i fosfora u krvi najvjerojatnije su posljedica aktivacije kalcijevih receptora stanica paratiroidne žlijezde stroncijem (73). Pokusi *in vitro* potvrdili su djelovanje stroncija na kalcijev receptore paratiroidne žlijezde (75). Mehanizam djelovanja stroncijeva ranelata na skelet potkrijepilo je hipotezu o postojanju kalcijevih receptora u kostima i novu paradigmu o regulaciji koštane pregradnje (75). Ukratko, istraživanje molekularnih mehanizama odgovora koštanih stanica na ekstracelularne katione dala su naslutiti da kalcij oslobođen osteoklastičnim djelovanjem putem mehanizma povratne sprege inhibira osteoklaste, a istodobno stimulira proliferaciju preosteoblasta.

## NOVI INHIBITORI RESORPCIJE

S otkrivanjem staničnih molekularnih mehanizama važnih za razgradnju kosti moguće je unaprijediti liječenje osteoporoze (76) (slika 4). Nekoliko je tirozin-kinaza potrebno za uredno stvaranje osteoklasta i njihovo djelovanje. Receptor za čimbenik stimulacije kolonije-1 (engl. colony-stimulating factor-1, CSF-1), poznat kao onkogen c-fms, receptor je za tirozin-kinazu (77-79). Protoonkogen src, koji je potreban za uredno stvaranje nazubljene granice na osteoklastima, nerekceptorska je tirozin-kinaza koja se može inhibirati određenim malim molekulama kao što je antibiotik herbimicin A (80, 81). Pokazano je da su za aktivnost osteoklasta potrebne i adhezijske molekule (82, 83). Antagonisti integrina su inhibitori razgradnje, ali njihov je glavni nedostatak neselektivnost i toksičnost. Antagonisti se djelotvorno vežu za integrin  $\alpha_4\beta_3$  i sprječavaju gubitak kosti u ovarijektomiranih štakora. Djelotvornost tih bjelančevina ovisi o prisutnosti sekvence arginin-glicin-asparaginske kiseline (RGD) (84). Peptidni antagonisti sekvence RGD mogu biti djelotvorni inhibitori osteoklastične aktivnosti. Poznati su molekularni mehanizmi nastanka protona u osteoklastima, kao i mehanizam izlučivanja protona putem nazubljene površine. U tom procesu sudjeluje enzim karboanhidraza, te kompleks vakuolarne ATPaze, koja je u stvari osteoklastična protonska pumpa. Inhibitori mehanizma protonske crpke i karboanhidraze također inhibiraju aktivnost osteoklasta. Različiti spojevi mogu inhibirati i proteolitičke enzime odgovorne za degradaciju koštanog matriksa u vrijeme koštane razgradnje, uključujući lizosomne enzime i kolagenazu (85, 86). Katepsin K najvažnija je cistein-proteaza uključena u osteoklastičnu razgradnju kosti. Purificirana i karakterizirana je u osteoklastima (87, 88). Male molekule koje inhibiraju taj enzim mogle bi se primjenjivati kao novi inhibitori koštane razgradnje. Antagonisti liganda RANK, centralnog citokina uključenog u osteoklastičnu koštanu razgradnju, iznimno su djelotvorni inhibitori koštane resorpcije, i kao takvi potencijalne su farmakološke tvari (slika 4). Ove tvari su peptidni antagonisti i radi poboljšanja njihove farmakokinetike pokušalo ih se vezati na dijelove humane molekule imunoglobulina da bi se stvorila kimerična tvar (nazvana RANK.Fc u slučaju antagonista RANK). Te bi tvari mogle biti djelotvorne u osteoporozi (89), hiperkalcemiji ili osteolizi povezanoj s karcinomom (90).

Osteopetroza pruža idealan model za otkriće novih antiresorptivnih lijekova u osteoporozi. Osteopetroza



**Slika 4** Komunikacija između osteoklasta i osteoblasta tijekom koštane pregradnje. Modificirano prema Martin i Sims, *Trends in Molecular Medicine*, 2005 (98). Legenda: M-CSF, engl. macrophage colony stimulating factor; VDR, vitamin D receptor; mBMP, engl. bone morphogenetic protein iz matriksa; OPG - osteoprotegerin

nastaje kad genski defekti uzrokuju nedostatnu osteoklastičnu razgradnju. Različiti mišji modeli osteopetroze uključuju oštećeno stvaranje osteoklasta ili defekt u djelovanju osteoklasta, kao što je ciljano oštećenje proto-onkogena *src* (91, 92). Idealan model bi bio onaj u kojemu bi terapija utjecala samo na osteoklaste, bez utjecaja na monocitno-makrofagnu liniju (93).

## PEPTIDNI ČIMBENICI RASTA

Važna uloga peptidnih čimbenika rasta u regulaciji koštanog metabolizma stavlja ih u red potencijalnih lijekova za poticanje koštanog rasta. Problemi vezani uz primjenu peptidnih čimbenika rasta u liječenju osteoporoze su brojni, a svakako je najveći problem način primjene. Peptidni se čimbenici rasta moraju primjenjivati parenteralno, što je najveća prepreka njihovoj uporabi u bolesnika s kroničnim bolestima. Koštani morfogenetski protein (eng. bone morphogenetic protein, BMP-6) peptidni je čimbenik rasta kod kojeg je pokazana djelotvornost oralne primjene. U kroničnih bolesnika vrlo je teško osigurati redovitost primjene parenteralnog lijeka. Sistemna primjena peptidnih čimbenika uzrokuje jake nuspojave ili npr. fibrozu zbog proliferacije mezenhimalnih stanica uz primjenu TGF- $\beta$ . Njihova korist je dakle moguća samo u lokalnoj primjeni. Postoje pokušaji da se peptidni čimbenici ciljano vežu na skelet, npr. njihovim vezanjem za bisfosfonate, odnosno da se nađu male molekule (koje se mogu primjenjivati

oralno) i koje reguliraju njihovu lokalnu proizvodnju u kosti. BMP-6 ima specifičan učinak na kost, bez sistemskih nuspojava. Mogućnost oralne primjene i netoksičnost važan je preduvjet za primjenu BMP-6 u liječenju osteoporoze.

## INHIBITORI PROTEASOMA

Ispitujući mehanizme s pomoću kojih se reguliraju čimbenici rasta i transkripcijski čimbenici koji kontroliraju stvaranje kosti, pronađeno je kako djeluje ubikvitin-proteasomski put na izražaj BMP-2 i stvaranje kosti. Ekspresija DPP-a, homologa BMP-2 i BMP-4 u drozofili, pod kontrolom je ubikvitin-proteasomskog puta. Na temelju toga zaključeno je da proteasomski inhibitori pojačavaju izražaj BMP-2 i BMP-4 u osteoblastima. Specifični inhibitori podjedinice 20S proteasoma stimuliraju stvaranje kosti i izražaj BMP-2 (94) i mogli bi imati značenje u liječenju bolesti kojih je obilježje gubitak kosti.

## LEPTIN

Leptin je hormon koji izlučuju adipociti, važan za homeostazu energije u organizmu. U bolesnika s osteoporozom prekomjerna težina djeluje zaštitno (95, 96). Adipociti i osteoblasti potječu iz zajedničke stromalne stanice. Inhibicija izlučivanja leptina pojačava koštanu masu (97). Pretpostavlja se da je u pretilih ljudi povećana koštana masa uzrokovana neosjetljivošću na leptin. Zbog svega navedenog antagonisti leptina mogli bi imati ulogu stimulatora povećanja koštane mase.

## HRVATSKE SMJERNICE ZA LIJEČENJE OSTEOPOROZE

Na trećem kongresu osteoporoze u Šibeniku (travanj 2005. god.) donesene su smjernice za dijagnostiku, prevenciju i liječenje osteoporoze.

Indikacije za farmakološku prevenciju i liječenje prema nalazu denzitometrije u svrhu smanjenja rizika nastanka osteoporotičnog prijeloma liječiti bi trebalo žene s rizikom, i to kako slijedi:

- BMD T-sc. <-2 mjereno na kuku u bolesnika bez rizičnih čimbenika;
- BMD T-sc. <-1,5 mjereno na kuku u bolesnika s jednim ili više čimbenika rizika;

- BMD T-sc. <-2,5 prema kriteriju za osteoporozu;
- raniji prijelom kralješka ili kuka nakon male ozljede.

Rizični čimbenici na koje se ne može utjecati su: prethodni prijelomi u odrasloj dobi, prijelomi u najbliže rodbine, ženski spol, visoka dob, rasa, demencija. Rizični čimbenici koji se mogu promijeniti su: dugotrajni niski unos kalcija, vitamina D i bjelančevina, pušenje cigareta, prekomjerno uživanje alkoholnih pića i kave, indeks tjelesne mase (BMI) <19, nedostatak estrogena (rana menopauza, prije 45. godine) ili obostrana ovarijektomija, prolongirana premenopauzna amenoreja (> 1 god.), smetnje vida usprkos adekvatnoj korekciji, učestali padovi, nedostatna i neprimjerena tjelesna aktivnost, krhko zdravlje, arhitektonske prepreke.

Ciljevi liječenja su:

- prevencija prijeloma
  - stabilizacija i povećanje gustoće koštane mase
  - uklanjanje simptoma prijeloma i deformiteta kosti
  - unapređenje i očuvanje funkcionalne sposobnosti
- Osnovno liječenje osteoporoze je:
- Prekid svih loših navika za zdravlje i uklanjanje čimbenika rizika.
  - Dostatan unos elementarnog kalcija (1000 mg do 1500 mg na dan) i vitamina D<sub>3</sub> (400 I.J. do 800 I.J. ili 10 µg do 20 µg na dan). Kalcitriol 0,25 µg do 0,5 µg u prevenciji i liječenju osteoporoze u starijoj dobi, nakon transplantacije organa i liječenja kortikosteroidima.
  - Zdrav način prehrane i redovita tjelesna aktivnost.
  - Fizikalna terapija i rehabilitacija.

Ciljano liječenje osteoporoze uključuje:

- Hormonsko nadomjesno liječenje: za prevenciju i liječenje.
- Bisfosfonate: alendronat: 5 mg na dan za prevenciju; 10 mg na dan ili 70 mg na tjedan za liječenje; risedronat: 5 mg na dan ili 35 mg na tjedan za prevenciju i liječenje; etidronat: 400 mg na 15 dana, u ciklusima svaka 3 mj.
- SERM-ove: raloksifen: 60 mg za prevenciju i liječenje.
- PTH: inj. 20 µg sc. na dan najdulje 24 mjeseca.
- Kalcitonin: inj. 50 I.J. do 100 I.J. na dan ili nazalni sprej 200 I.J. na dan

Osteoporoza zahtijeva dugogodišnje praćenje i liječenje. Važno je napomenuti da lijekovi mogu smanjiti rizik nastanka prijeloma u bolesnika čak i kad nema mjerljivog porasta mineralne gustoće kosti. Ponavljanje mjerenja, i to u svrhu praćenja progresije

bolesti treba napraviti nakon 1 do 2 godine.

Biokemijski biljezi koštane pregradnje također se mogu iskoristiti za praćenje učinka liječenja. U bolesnika u kojih postoji neadekvatni odgovor na liječenje preporučuje se histomorfometrija kosti. Postojeći dokazi upućuju da smanjenje pregradnje i povećanje BMD-a inducirano antiresorptivnim liječenjem pridonose antifraktornom djelovanju.

## LITERATURA

1. Simonelli C, Weiss TW, Morancey J, Swanson L, Chen YT. Prevalence of vitamin D inadequacy in a minimal trauma fracture population. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1069-74.
2. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, Boyce B, Broxmeyer H, Manolagas SC. Increased osteoclast development after estrogen loss-mediation by interleukin-6. *Science* 1992;257:88-91.
3. Ammann P, Rizzoli R, Bonjour JP, Bourrin S, Meyer JM, Vassalli P, Garcia I. Transgenic mice expressing soluble tumor necrosis factor-receptor are protected against bone loss caused by estrogen deficiency. *J Clin Invest* 1997;99:1699-703.
4. Oursler MJ, Osdoby P, Pyfferoen J, Riggs BL, Spelsberg TC. Avian osteoclasts as estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:6613-7.
5. Pennisi E. Drugs' link to genes reveals estrogen's many sides. *Science* 1996;273:1171.
6. Tzukerman MT, Esty A, Santiso-Mere D, Danielian P, Parker MG, Stein RB, Pike JW, McDonnell DP. Human estrogen receptor transcriptional capacity is determined by both cellular and promoter context and mediated by two functionally distinct intramolecular regions. *Mol Endocrinol* 1994;8:21-30.
7. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *New Engl J Med* 2002;347:1052-62.
8. Udell JA, Fischer MA, Brookhart MA, Solomon DH, Choudhry NK. Effect of the women's health initiative on osteoporosis therapy and expenditure in Medicaid. *J Bone Miner Res* 2006;21:765-71.
9. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
10. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002;288:872-81.



11. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, Aragaki AK, Shumaker SA, Brzyski RG, LaCroix AZ, Granek IA, Valanis BG. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *New Engl J Med* 2003;348:1839-54.
12. Black LJ, Sato M, Rowley ER. Raloxifene (LY139481 HCl) prevents bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rats. *J Clin Invest* 1994;93:63-9.
13. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *New Engl J Med* 1997;337:1641-7.
14. Sambrook P. Who will benefit from treatment with selective estrogen receptor modulators (SERMs)? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:975-81.
15. Yang NN, Venugopalan M, Hardikar S, Glasebrook A. Identification of an estrogen response element activated by metabolites of 17 $\beta$ -estradiol raloxifene. *Science* 1996;273:1222-5.
16. Onate SA, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Sequence and characterization of a coactivator for the steroid hormone receptor superfamily. *Science* 1995;270:1354-7.
17. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P i sur. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *New Engl J Med* 2006;355:125-37.
18. Bevers TB. Raloxifene and the prevention of breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:2301-7.
19. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud Ke, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with Raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;281:2189-97.
20. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, Secrest RJ, Cummings SR; CORE Investigators. (CORE Investigators): Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751-61.
21. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med* 1990;322:1265-71.
22. Benford HL, Frith JC, Auriola S, Monkkonen J, Rogers MJ. Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. *Mol Pharmacol* 1999;56:131-40.
23. Lehenkari PP, Kellinsalmi M, Napankangas JP, Ylitalo KV, Monkkonen J, Rogers MJ, Azhayev A, Vaananen HK, Hassinen IE. Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenine-containing metabolite. *Mol Pharmacol* 2002;61:1255-62.
24. Bergstrom JD, Bostedor RG, Masarachia PJ, Reszka AA, Rodan G. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. *Arch Biochem Biophys* 2000;373:231-41.
25. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998;13:581-9.
26. van Beek E, Pieterman E, Cohen L, Lowik C, Papapoulos S. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit isopentenyl pyrophosphate isomerase/farnesyl pyrophosphate synthase activity with relative potencies corresponding to their antiresorptive potencies in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;255:491-4.
27. Rodan GA, Reszka AA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Mol Med* 2002;2:571-7.
28. Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int* 1999;9(Suppl 2):S66-80.
29. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Efficacy and safety of alendronate and risedronate for postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2006;22:919-28.
30. Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc* 2005;80:856-61.
31. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *New Engl J Med* 2004;350:1189-99.
32. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, McClung M, Balske A, Thompson D, Daley M, Yates AJ. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early postmenopausal intervention cohort study group. *New Engl J Med* 1998;338:485-92.
33. Sambrook PN, Geusens P, Ribot C, Solimano JA, Ferrer-Barriandos J, Gaines K, Verbruggen N, Melton ME. Alendronate produces greater effects than raloxifene on bone density and bone turnover in postmenopausal women with low bone density: results of EFFECT (Efficacy of FOSAMAX versus EVISTA Comparison

- Trial) International. *J Intern Med* 2004;255:503-11.
34. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;16:753-61.
  35. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, Laan RF, Algra A, Huisman AM, Buskens E, de Laet CE, Oostveen AC, Geusens PP, Bruyn GA, Dijkmans BA, Bijlsma JW. STOP Investigators. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *New Engl J Med* 2006;355:675-84.
  36. Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster JY. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebocontrolled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1895-900.
  37. Brown JP, Kessler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, Li Z, Balske A, Lindsay R. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002;71:103-11.
  38. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoesly MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999;282:1344-52.
  39. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
  40. Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ, Christiansen C. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: A new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study. *Bone* 1996;19:527-33.
  41. Riis BJ, Ise J, von Stein T, Bagger Y, Christiansen C. Ibandronate: a comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001;16:1871-8.
  42. Thiebaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, Huss H, Mulder H, Juttman JR, Schoter KH. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1997;103:298-307.
  43. Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, Reginster JY, Recker RR, Hughes C, Lewiecki EM, Felsenberg D, Delmas PD, Kessler DL, Bolognese MA, Mairon N, Cooper C. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1315-22.
  44. Silverman SL. Calcitonin. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:273-84.
  45. Chambers TJ, Moore A. The sensitivity of isolated osteoclasts to morphological transformation by calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:819-24.
  46. Mehta NM, Malootian A, Gilligan JP. Calcitonin for osteoporosis and bone pain. *Curr Pharm Des* 2003;9:2659-76.
  47. Ofluoglu D, Akyuz G, Unay O, Kayhan O. The effect of calcitonin on beta-endorphin levels in postmenopausal osteoporotic patients with back pain. *Clin Rheumatol* 2007;26:44-9.
  48. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:267-76.
  49. Lyritis GP, Trovas G. Analgesic effects of calcitonin. *Bone* 2002;30:71-4.
  50. Miyauchi A, Notoya K, Taketomi S. Novel ipriflavone receptors coupled to calcium influx regulate osteoclast differentiation and function. *Endocrinology* 1996;137:3544-50.
  51. Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, Devogelaer JP, Roux C, Fechtenbaum J, Gennari C, Reginster JY; Ipriflavone Multicenter European Fracture Study. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1482-8.
  52. Darby AJ, Meunier PJ. Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in idiopathic osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1981;33:199-204.
  53. Parsons JA, Potts JT Jr. Physiology and chemistry of parathyroid hormone. *Clin Endocrinol Metab* 1972;1:33-78.
  54. Canalis E, Centrella M, Burch W, McCarthy TL. Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 1989;83:60-5.
  55. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *New Engl J Med* 2001;344:1434-41.
  56. Hirano T, Burr DB, Turner CH, Sato M, Cain RL, Hock JM. Anabolic effects of human biosynthetic parathyroid hormone fragment (1-34), LY333334, on remodeling and mechanical properties of cortical bone in rabbits. *J Bone Miner Res* 1999;14:536-45.
  57. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H, Nieves J, Woelfert L, Shane E, Plavetic K, Muller R, Bilezikian J, Lindsay R. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in

- patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001;16:1846-53.
58. Lau KH, Farley JR, Freeman TK, Baylink DJ. A proposed mechanism of the mitogenic action of fluoride on bone cells: inhibition of the activity of an osteoblastic acid phosphatase. *Metabolism* 1989;38:858-68.
59. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *New Engl J Med* 2003;349:1216-26.
60. Ettinger B, San Martin JA, Crans GG, Pavo I 2004 Differential effects of teriparatide after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 19:745-51.
61. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Shen V, Lindsay R Alendronate does not block the anabolic effect of PTH in postmenopausal osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 1998;13:1051-5.
62. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, Garner P, Bouxsein ML, Bilezikian JP, Rosen CJ; PaTH Study Investigators The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med* 2003;349:1207-15.
63. Whitfield JF. The bone growth-stimulating PTH and osteosarcoma. *Medscape Womens Health* 2001;6:7.
64. Farley JR, Wergedal JE, Baylink DJ. Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone-forming cells. *Science* 1983;222:330-2.
65. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, Cedel SL, Melton LJ 3rd. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *NEW Engl J Med* 1990;322:802-9.
66. Kleerekoper M, Peterson EL, Nelson DA, Phillips E, Schork MA, Tilley BC, Parfitt AM. A randomized trial of sodium fluoride as a treatment for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1991;1:155-61.
67. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med*. 2004;350:459-68.
68. Boivin G, Deloffre P, Perrat B, Panczer G, Boudeulle M, Mauras Y, Allain P, Tsouderos Y, Meunier PJ. Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S 12911) administration. *J Bone Miner Res* 1996;11:1302-11.
69. Marie PJ, Amman P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001;69:121-29.
70. Delannoy P, Bazot D, Marie PJ. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice. *Metabolism* 2002;51:906-11.
71. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guillemain J, Deloffre P, Tsouderos Y. An uncoupling agent containin strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res* 1993;9:607-15.
72. Boivin G, Meunier PJ. The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research. *Osteoporosis Int* 2003;14(Suppl 3):S19-24.
73. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-22.
74. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, Lorenc R, Pors-Nielsen S, De Vernejoul MC, Rocas A, Reginster JY. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis-a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2060-6.
75. Quarles LD. Cation sensing receptors in bone: A novel paradigm for regulation bone remodeling? *J Bone Miner Res* 1997;12:1971-4.
76. Baron R. Biology of the osteoclast. U: Mundy GR, Martin TJ, urednici. *Physiology and Pharmacology of Bone*. Handbook of Experimental Pharmacology; Berlin: Springer-Verlag; 1993. str. 111- 47.
77. Yoshida H, Hayashi S, Kunisada T, Ogawa M, Nishikawa S, Okamura H, Sudo T, Shultz LD, Nishikawa S. The murine mutation osteopetrosis is in the coding region of the macrophage colony stimulating factor gene. *Nature* 1990;345:442-4.
78. Felix R, Cecchini MG, Hofstetter W, Elford PR, Stutzer A, Fleisch H. Impairment of macrophage colonystimulating factor production and lack of resident bone marrow macrophages in the osteopetrotic op/op mouse. *J Bone Miner Res* 1990;5:781-9.
79. Kodama H, Yamasaki A, Nose M, Niida S, Ohgame Y, Abe M, Kumegawa M, Suda T. Congenital osteoclast deficiency in osteopetrotic op/op mice is cured by injections of macrophage colony stimulating factor. *J Exp Med* 1991;173:269-72.
80. Soriano P, Montgomery C, Geske R, Bradley A. Targeted disruption of the c-src proto-oncogene leads to osteopetrosis in mice. *Cell* 1991;64:693-702.
81. Yoneda T, Lowe C, Lee CH, Gutierrez G, Niewolna M, Williams PJ, Izbicka E, Uehara Y, Mundy GR. Herbimycin A, a pp60c-src tyrosine kinase inhibitor, inhibits osteoclastic bone resorption *in vitro* and

- hypercalcemia *in vivo*. *J Clin Invest* 1993;91:2791-5.
82. Fisher JE, Caulfield MP, Sato M, Quartuccio HA, Gould RJ, Garsky VM, Rodan GA, Rosenblatt M. Inhibition of osteoclastic bone resorption *in vivo* by echistatin an "arginylglycyl-aspartyl" (RDG) containing peptide. *Endocrinology* 1993;132:1411-3.
83. Engleman VW, Nickols GA, Ross FP, Horton MA, Griggs DW, Settle SL, Ruminski PG, Teitelbaum SL. A peptidomimetic antagonist of the  $\alpha_v\beta_3$  integrin inhibits bone resorption *in vitro* and prevents osteoporosis *in vivo*. *J Clin Invest* 1997;99:2284-92.
84. Horton MA, Davies J. Perspectives-adhesion receptors in bone. *J Bone Miner Res* 1989;4:803-8.
85. Vaes E. The action of parathyroid hormone on the excretion and synthesis of lysosomal enzymes and on the extracellular release of acid by bone cells. *J Cell Biol* 1968;39:676-97.
86. Eilon G, Raisz LG. Comparison of the effects of stimulators and inhibitors of resorption on the release of lysosomal enzymes and radioactive calcium from fetal bone in organ culture. *Endocrinology* 1978;103:1969-75.
87. Bossard MJ, Tomaszek TA, Thompson SK, Amegadzie BY, Hanning CR, Jones C, Kurdyla JT, McNulty DE, Drake FH, Gowen M, Levy MA. Proteolytic activity of human osteoclast cathepsin K-expression, purification, activation, and substrate identification. *J Biol Chem* 1996;271:12517-24.
88. Drake FH, Dodds RA, James IE, Connor JR, Debouck C, Richardson S, Lee-Rykaczewski E, Coleman L, Rieman D, Barthlow R, Hastings G, Gowen M. Cathepsin K, but not cathepsin B, L, or S, is abundantly expressed in human osteoclasts. *J Biol Chem* 1996;271:12511-6.
89. Min H, Morony S, Sarosi I, Dunstan CR, Capparelli C, Scully S, Van G, Kaufman S, Kostenuik PJ, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* 2000;192:463-74.
90. Oyajobi BO, Anderson DM, Traianedes K, Williams PJ, Yoneda T, Mundy GR. Therapeutic efficacy of soluble RANK-IgG Fc (RANK.Fc) fusion protein in suppressing bone resorption and hypercalcemia in a model of humoral hypercalcemia of malignancy. *Cancer Res* 2001;61:2572-8.
91. Boyce BF, Yoneda T, Lowe C, Soriano P, Mundy GR. Requirement of pp60c-src expression for osteoclasts to form ruffled borders and resorb bone in mice. *J Clin Invest* 1992;90:1622-7.
92. Lowe C, Yoneda T, Boyce BF, Chen H, Mundy GR, Soriano P. Osteopetrosis in Src-deficient mice is due to an autonomous defect of osteoclasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:4485-9.
93. Abu-Amer Y, Tondravi MM. NFkappaB and bone: the breaking point. *Nat Med* 1997;3:1189-90.
94. Garrett IR, Chen D, Gutierrez G, Zhao M, Escobedo A, Rossini G, Harris SE, Gallwitz W, Kim KB, Hu S, Crews CM, Mundy GR. Selective inhibitors of the osteoblast proteasome stimulate bone formation *in vivo* and *in vitro*. *J Clin Invest* 2003;111:1771-82.
95. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:683-6.
96. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000;100:197-207.
97. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass indeks on bone mineral density in men and women: the Framingham Study. *J Bone Miner Res* 1993;8:567-73.
98. Martin TJ, Sims NA. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. *Trends Mol Med* 2005;11:76-81.



## **Summary**

### TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

Osteoporosis is among the most frequent metabolic diseases affecting 8 % to 10 % of the population. Since the most disturbing outcome of osteoporosis is a fracture, it is important to identify patients at risk and intervene with pharmacologic therapies and lifestyle changes. Several drugs have shown their ability to reduce vertebral and/or peripheral fractures in patients with osteoporosis. Antiresorptive agents are a basis of therapy, but anabolic drugs have recently widened therapeutic options. Antiresorptive medications, estrogens, selective estrogen receptor modulators, bisphosphonates and calcitonins, work by reducing the rates of bone remodeling. Parathyroid hormone stimulates new bone formation, repairing architectural defects and improving bone density. Strontium ranelate reduces the risk for osteoporotic fractures by both inhibiting bone resorption and increasing bone formation. Other potential therapies for osteoporosis are also reviewed in this article.

**KEY WORDS:** *bisphosphonates, estrogens, parathyroid hormone, selective estrogen receptor modulators, strontium ranelate*

### CORRESPONDING AUTHOR:

Prof. dr. sc. Slobodan Vukičević  
Zavod za anatomiju  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Šalata 11, HR-10000 Zagreb  
E-mail: [vukicev@mef.hr](mailto:vukicev@mef.hr)