

## OSTEOPOROZA U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI

Osteoporoza je hronična progresivna sistemska bolest, to je metaboličko oboljenje kostiju koje karakteriše niska koštana masa (demineralizacija), kao i strukturni poremećaji koštanog tkiva (uništenje mikroarhitektonike kosti). Već i sama definicija ukazuje na to da se radi o dva različita procesa koji zajednički dovode do povećane fragilnosti kostiju i pojave fraktura pri maloj traumi, što je i najveći značaj ove bolesti.

Epidemiološki podaci ukazuju da je prevalenca osteoporoze i njenih komplikacija u neprekidnom porastu, sa daljom tendencijom rasta. Smatra se da danas više od 10% svetske populacije boluje od osteoporoze. U životnoj dobi od 50-75 godina prevladavaju uglavnom žene, dok se u poznijem dobu ova razlika u polovima gubi. 30-50% žena starijih od 65 godina ima osteoporozu, a trećina od njih doživeće osteoporotičnu frakturu. Osteoporotične frakture ima preko 25% Evropskih žena starijih od 70 godina.

Produženje životnog veka, urbani način življenja i rasprostranjenost štetnih životnih navika doprinose povećanju broja obolelih iz godine u godinu.

Istraživanja pokazuju da smanjenje BMD (mineralne gustine kostiju) za 1 SD, odnosno za 10-12% koštane mase godišnje, povećava rizik od frakture za 2-2.5 puta. Najznačajnije OP frakture su frakture kuka i kičmenih pršljenova, koje su praćene dugotrajnim i skupim lečenjem, značajnim stepenom invaliditeta, institucionalizacijom, a neretko i smrću pacijenta. Frakturu kuka prati i značajna stopa smrtnosti od preko 20% u toku prve godine od preloma, a oko 50% povredjenih ostaju trajni invalidi. Rizik od smrtnog ishoda nakon preloma kuka u postmenopauzi, jednak je riziku od smrtnog ishoda zbog karcinoma dojke.

Incidenca fraktura kuka je 1.1 na 1000 žena sa 2 ili više faktora rizika i normalnim BMD na peti. Incidenca se povećava na 27 na 1000 žena ako imaju 5 ili više faktora rizika i nizak BMD (-3 za njihovu životnu dob)

Zahvaljujući ovome, osteoporoza se nameće kao bolest od velikog kliničkog, psihološkog, finansijskog i sociomedicinskog značaja.

Da bismo bolje razumeli mehanizam nastanka osteoporoze, delovanja faktora rizika i principe lečenja, potrebno je da znamo nešto o metabolizmu koštanog tkiva.

Negde oko 25.-30. godine života koštana masa dostiže svoj maksimum. Koliki će on biti, zavisi delom od genetskih faktora, ali umnogome i od načina ishrane, količine fizičke aktivnosti, kao i hormonskog statusa osobe.

Nakon toga, u toku života, kosti se neprekidno pregradjuju-u pravcu delovanja mehaničke sile, stvaraju se horizontalne i vertikalne gredice, kost menja svoju unutrašnju organizaciju, kako bi se prilagodila mehaničkom stresu. Ovaj proces je stalan, uravnotežen i naziva se remodelovanje kosti. Osim mehaničkog prilagodjavanja, uloga remodelovanja je i u održavanju nivoa kalcemije, jer je kost i metabolički aktivno tkivo.

Remodelovanje se odvija uravnoteženim delovanjem osteoblasta i osteoklasta, odnosno procesima resorpcije i izgradnje kosti. Proces započinje aktivnošću osteoklasta koji stvaraju resorptivne lakune, a zatim osteoblasti proizvode koštani matriks bogat kolagenom tip 1 i specifičnim proteinom osteokalcinom. Produkcijom alkalne fosfataze, osteoblasti oslobadaju kalcijum iz fosfata i omogućuju njegovo taloženje i mineralizaciju

matriksa. Mineralizacija zavisi i od koncentracije kalcijuma, fosfora, magnezijuma, cinka i alkalne fosfataze, a ceo proces traje oko 3 meseca

Da bi se osteoklasti diferencirali iz ćelija prekursora i otpočeli aktivnost, potrebna je interakcija sa prekursorima osteoblasta na nivou receptorskih aktivatora i njihovih liganda. To znači da aktivirani prekursor osteoblasta stimuliše diferenciranje osteoklasta i ova interakcija odnosno njena dinamika je osnov regulacije remodelovanja kosti. Interakcija se odvija zahvaljujući tzv kuplungu (povratna sprega), odnosno reakciji između RANK molekula na površini osteoklasta i RANKL liganda na površini osteoblasta. Ovo su molekuli ćelijske membrane slični citokinima, pri čemu aktiviranje RANKL liganda direktno stimuliše diferenciranje i aktivaciju osteoklasta. Ekspresiju RANKL povećavaju PTH, TNF alfa, D3, neki citokini. (IL-1, IL-6) Solubilni receptor osteoprotegrin (OPG) koji proizvode osteoblasti, inhibira vezu RANK i RANKL i smanjuje aktivnost osteoklasta.

Kad god se ravnoteža u procesima remodelovanja pomeri u pravcu osteoklastične aktivnosti, odnosno resorptivnih procesa, doći će do demineralizacije kostiju i gubitka koštane mase što će se manifestovati osteoporozom.

Ovi procesi nalaze se pod uticajem mnogobrojnih endogenih i egzogenih, sistemskih i lokalnih faktora. Lokalni faktori kao što su faktori rasta, IGF, ili citokini i prostaglandini nalaze se pod uticajem sistemskih faktora koje predstavljaju hormoni.

Tako osteoklastičnu aktivnost podstiču PTH i citokini IL1 i TNF, a inhibišu je estrogeni, kalcitonin, gama interferon i neki drugi faktori. Aktivnost osteoblasta stimulirana je dejstvom 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> vitamina, hormonom rasta, polnim hormonima, hormonima štitne žlezde, prostaglandinom E<sub>2</sub> i specifičnim dejstvom PTH, a inhibisana kortikosteroidima.

**PTH.** IL-1, IL-6 i TNF alfa deluju tako što povećavaju ekspresiju RANKL liganda na osteoblastima i stimulišu aktivnost osteoklasta. Takođe TNF pojačava inflamatorne procese, stimuliše osteoklastogenezu, sprečava osteoblaste da stvaraju matrix izaziva rezistenciju na D<sub>3</sub> vitamin, inhibira sintezu osteokalcina i kolagena tip 1, aktivira proteolitičke enzime, ubrzava apoptozu osteoblasta.

Povećanje nivoa PTH ne nastaje samo u hiperfunkciji paratireoidnih žlezda, već se dešava i u starosti, kao i u stanjima deficita Mg i Ca u raznim stanjima malnutricije ili ekstenzivne primene diuretika, kod hroničnih alkoholičara ili u HBI.

**ESTROGENI**, kao jedan od najvažnijih faktora regulacije, na lokalnom nivou smanjuju ekspresiju RANKL, povećavaju nivo OPG, ubrzavaju apoptozu osteoklasta. Takođe, estrogeni inhibišu sintezu TNF koji je jedan od najaktivnijih činilaca resorpcije kosti.

U nedostatku estrogena, ubrzava se koštani obrt i smanjuju procesi osteosinteze, tanje se i nestaju koštane gređice, a menja se i kortikalni deo kosti stanjenjem korteksa i povećanjem poroznosti stvaranjem džinovskih kanala u osteonu. Takođe u deficitu estrogena ubrzava se apoptoza osteoblasta.

Postoje 2 vrste estrogenih receptora-u različitim tkivima. Sintetski dobijeni estrogeni imaju afinitet za obe vrste, dok fitoestrogeni imaju jaci afinitet za beta receptore, pa se smatraju bezbednijim u odnosu na nastanak karcinoma dojke, tromboza i drugih komplikacija.

**ANDROGENI**-kao anabolni hormoni stimulisu izgradnju kostiju. 20% muskaraca starijih od 50 god ima osteoporozu.

**KORTIKOSTEROIDI**-primenjeni duze od 3 meseca, predstavljaju faktor rizika za osteoporozu. Oni smanjuju intestinalnu resorpciju i povećavaju renalnu ekskreciju kalcijuma dovodeci do sekundarnog hiperparatireoidizma. Takodje smanjuju diferentovanje osteoblasta iz ćelija prekursora, smanjuju sintezu koštanog matriksa i njegovu mineralizaciju, povećavaju osetljivost osteoblasta na PTH i skraćuju njihov vek. Kortikostreoidi povećavaju lučenje lokalnih činilaca osteoklastogeneze, smanjuju sintezu OPG i povećavaju ekspresiju RANKL.

Postmenopauzalne žene sa bronhijalnom astmom, već posle jedne godine lečenja inhalatorno Beclometasonom dobiju osteoporozu.

Bolesnici na hroničnoj terapiji kortikosteroidima, treba da dobijaju preventivno alfa D3

**TIREOIDNI HORMONI**- stimulišu proliferaciju i diferencijaciju hondrocita i osteoblasta i produkciju i mineralizaciju koštanog matriksa. U hipotireozu, koštani matriks je lošijeg kvaliteta, a procesi mineralizacije usporeni, dok supstituciona terapija može da ubrza resorpciju kosti.

Takodje hipertireoza dovodi do osteoporoze, jer su ubrzani procesi resorpcije kosti a faza formiranja nove kosti traje kraće, odnosno, koštani obrt je brži i to na račun resorpcije.

Ovaj proces srazmeran je smanjenju koncentracije TSH.

Tako i hiper i hipotireoza mogu da budu uzročnici osteoporoze.

**DIABETES MELLITUS**-hronične vaskularne komplikacije i poremećeni oksidativni procesi deluju negativno na metabolizam svih tkiva, pa tako i kostiju, doprinoseći nastanku osteoporoze.

**1.25(OH)2 D3**-inhibiše sintezu i sprečava oslobađanje PTH. Do njegovog deficita dovode bolesti jetre i bubrega i razna stanja malnutricije ili poremećaji resorpcije.

**KALCITONIN** je funkcionalni antagonist PTH. On snažno inhibira resorpciju kostiju, povećava broj i aktivnost osteoblasta, mineralizuje koštanu supstancu, povećava sintezu D3 vitamina. Estrogeni i hiperkalcemija stimulišu sintezu kalcitonina.

Od **egzogenih faktora** najveći uticaj na nastanak osteoporoze imaju:

**ISHRANA**- ima veliki značaj još u fazi rasta i razvoja i formiranja maksimalne koštane mase, a takodje i kasnije u životu, naročito u menopauzi. Niska telesna masa, značajno mršavljenje, nefiziološke dijete ili ishrana deficitna u Ca i D vitaminu doprinose nastanku osteoporoze

**Malnutritivna stanja**- hronične bolesti digestivnog trakta, jetre, crevne fistule, kolitisi, prolivi, stanja posle resekcije creva

**FIZIČKA AKTIVNOST**-ima veliki uticaj na proces remodelovanja kosti kao odgovor na dejstvo mehaničke sile

**ŠTETNE NAVIKE**-pusenje i hronični alkoholizam doprinose smanjenu oksidativnih metaboličkih procesa, a alkoholizam je obično praćen malnutricijom te hroničnim oštećenima jetre i pankreasa.

Na osnovu ovoga, osteoporoza se etiološki deli na :

**PRIMARNU**- uzrokovanu hormonskim disfunkcijama. Ona se dalje deli na tip I- postmenopauznu (andropauznu) i tip II-senilnu osteoporozu, uzrokovanu procesima strarenja odnosno smanjenjem lučenja hormona rasta i povećanim lučenjem PTH u starosti, i

**SEKUNDARNU**-koja je uzrokovana nekom postojećom bolešću ili poremećajem, kao što su hronične bolesti jetre, bubrega, digestivnog trakta, štitne žlezde, paratireoidnih žlezda, maligne bolesti i koštane metastaze, reumatoidni artritis, diabetes mellitus, hipogonadizam.

Tako, rezimirajući, možemo da navedemo sledeće najvažnije **FAKTORE RIZIKA** za nastanak osteoporoze:

- Genetski faktori
- Pozna životna dob
- Kasna menarha i rana menopauza
- Premenopauzalna amenoreja preko 6 meseci (ne trudnoća)
- Dugotrajna terapija glikokortikoidima (3 meseca ili duže)
- Fizička neaktivnost
- Neadekvatna ishrana
- Niska telesna masa ili nagli gubitak telesne mase nakon 25. godine života
- Hronične bolesti
- Smanjenje telesne visine za 5 ili više cm
- Postojanje prethodnih fraktura na malu traumu

**Klinički**, osteoporoza protiče uglavnom asimptomatski. Prvi simptom može da bude bol u predelu torakalne kičme. Treba istaći da su najviše pogodjeni grudni i lumbalni opršljenovi, a ne vratni. Bol se javlja kada su procesi resorbovanja kosti već poodmakli i kada se javljaju mikrofrakture ili kompresivne frakture tela pršljenova, sa oštećenjima intervertebralnih diskusa. Kao posledica ovih preloma, dolazi do deformacije tela pršljenova u vidu klina sa sniženjem promera prednje strane, odnosno deformiteta kičmenog stuba u smislu izražene torakalne kifoze. Kifoza dovodi do promene odnosa organa grudne i trbušne duplje, ravnjanja lumbalne lordoze i ispupčenja prednjeg trbušnog zida. Dolazi do uočljivog smanjenja telesne visine.

Na žalost, često je prvi simptom bolesti nastanak patološke frakture, koja može da do tada zdravu osobu pretvori u teškog bolesnika. Najčešće su frakture lumbalnih i torakalnih pršljenova, radiusa na tipičnom mestu i, naravno, najteža, fraktura vrata femura

**Dijagnoza** osteoporoze nije laka, s obzirom da ne postoje pouzdani kriterijumi za procenu čvrstine kostiju. Tako, postoje osobe sa vrlo niskim vrednostima merenih BMD ali sa malim rizikom od frakture i obrnuto. Zbog toga se u dijagnostiku uključuje i procena faktora rizika, kao i postojanje prethodnih fraktura na malu traumu, bez obzira na izmeren BMD.

Ipak, danas je najšire prihvaćena dijagnoza na osnovu **merenja mineralne gustine kostiju**, odnosno odstupanja merenih vrednosti od normalnih, izraženo u standardnim

devijacijama. U ove svrhe koriste se dva parametra: T score i Z score. T score predstavlja odstupanje izmerene vrednosti od maksimalne koštane mase mladih osoba, a Z score odstupanje od prosečne koštane mase osoba iste životne dobi, izraženo u SD.

Na osnovu određivanja T scora možemo razlikovati:

- Normalan nalaz** - T score do -1 SD
- Osteopenija** - T score od -1 do -2.5 SD
- Osteoporoza** - T score preko -2.5 SD
- Teška osteoporoza** – T score preko -2.5 SD uz postojanje preloma

Metode merenja BMD mogu biti pomoću aparata na bazi ultrazvučnih talasa, rendgenskim zracima ili fotoenergijom.

**Ultrazvučna metoda** je jeftina, dostupna, a aparati su lako prenosivi. Merenje se izvodi imerzionom metodom (uranjanjem sonde i dela tela u kontaktni medij, uglavnom vodu) ili kontaktnom metodom pomoću kontaktnog gela. Delovi tela koji se koriste za merenje su periferne kosti, najčešće peta ili podlaktica. Najviše se koriste za screening, pri sistematskim pregledima ili u epidemiološkim studijama, ali nisu pogodni za praćenje učinka lečenja zbog velikog oscilovanja rezultata.

**Kvantitativna rendgeska denzitometrija** daje precizne procene mineralne gustine kosti. Koriste se fotoni emitovani iz rendgenske cevi ili radioaktivnog izvora, pri čemu se meri stepen atenuacije fotona u tkivu. Najrasprostranjenija je DXA ili dual X-ray absorpcijometrija, koja omogućuje precizna merenja na klinički važnim mestima uz minimalnu dozu zračenja. Ovo je takodje i metod izbora za praćenje efekta terapije.

S obzirom da su druge metode ili manje precizne ili znatno skuplje, a neke su povezane i sa visokom dozom zračenja, danas se smatra zlatnim standardom za dijagnozu osteoporoze i praćenje efekta lečenja. U poslednje vreme postoje i portabilni DXA aparati koji vremenom postaju sve jeftiniji i dostupniji.

Postoji merenje BMD i pomoću **kvantitativne kompjuterizovane tomografije** koje je takodje veoma precizno, ali i skupo i zahteva veću dozu zračenja.

S obzirom da izmerena gustina kosti ne odgovara uvek riziku od preloma, u dijagnostiku se mora uključiti i procena na osnovu **faktora rizika** koji su već navedeni. Naročito je značajno ako je osoba već doživela frakturu na malu traumu.

**Biohemijski markeri** nisu pogodni za dijagnozu osteoporoze, jer se vrednosti zdravih osoba i osoba sa osteoporozom mogu podudarati. Mogu da se koriste za procenu brzine gubitka koštane mase, odnosa između resorpcije i izgradnje kosti, odnosno rizika od preloma. Danas se najviše koriste osteokalcin, protein koga proizvode osteoblasti prilikom stvaranja koštanog matriksa i Cross laps (CTX), kao marker osteoklastične aktivnosti. Povišene vrednosti cross laps markera koji je ustvari telopeptid terminalnog lanca kolagena tip 1, ukazuju na ubranu razgradnju kostiju, međutim, ako su vrednosti osteokalcina normalne, to znaci da jos uvek postoji značajan osteoblastički potencijal. Ovaj momenat smatra se idealnim za uvodjenje terapije. Niske vrednosti osteokalcina ukazuju na znatno oslabljen regenerativni potencijal, pa je i uspeh terapije u ovoj fazi manji, a ukoliko je uz to i povišen cross laps takve osobe se nazivaju fast losers i kod njih postoji visok rizik od fraktura.

Standardno **RTG snimanje** nije pogodno za preciznu dijagnostiku osteoporoze, jer ne može da da uvid u stepen gubitka koštane mase. RTG snimak može jedino da pokaže deformitete kičmenih pršljenova ili njihove kompresivne frakture, u fazi kada je bolest već poodmakla.

Manje od 20% bolesnika leči potvrđenu osteoporozu, dok se ona kod više od 60% obolelih uopšte i ne dijagnostikuje.

**Terapija** osteoporoze ima za cilj da umanja ili ukloni delovanje štetnih faktora, uspori procese resorpcije kosti i stimuliše procese izgradnje i mineralizacije. Ona podrazumeva delovanje na više nivoa, kao i individualni pristup uz procenu očekivane koristi i rizika od terapije.

Ukoliko se radi o sekundarnoj osteoporozi, to podrazumeva adekvatno lečenje primarne bolesti. Takodje, terapija podrazumeva uklanjanje štetnih navika, adekvatnu ishranu i, naročito značajno, program fizičke aktivnosti i odgovarajućih vežbi. Prema tome, potrebno bi bilo angažovati i **tim saradnika** kao što su fizijatri i fizioterapeuti, nutricionisti ili tim za odvikavanje od pušenja.

Medikamentni pristup podrazumeva primenu lekova, koji se mogu klasifikovati u tri grupe:

1. Antikatabolični (antiosteoklastični)-tu spadaju: estrogeni, SERMs, bisfosfonati, kalcitonin, kalcium, D vitamin
2. Anabolički-fluor, parathormon, odnosno teriparatid
3. Antikatabolični i anabolični-Stroncijum ranelat

**Estrogeni**- rana primena estrogena posle menopauze, predmet je višedecenijskih rasprava ali je i dalje ostala kontroverzna. Razlog ovome su značajna neželjena dejstva hormonske terapije, u prvom redu nastanak (ili napredovanje postojećih) tumora endometrijuma i dojke, ali i tromboembolijske komplikacije koje nisu retke. Međutim, efekat ove terapije i cost-benefit odnos veoma su povoljni. Procenjuje se da hormonska supstitucija smanjuje rizik od fraktura za 50-75% u desetogodišnjem periodu.

Danas se smatra da je terapija estrogenima korisna i opravdana, ali u strogo odabranim slučajevima i u njihovom indikacionom domenu, s obzirom da je postmenopauzna osteoporoza najzastupljeniji oblik ove bolesti. Izbor preparata i njihovo doziranje treba prepustiti ginekolozima. Sa naše strane, mogu se preporučiti preparati sa fitoestrogenima, ali neki izvori upozoravaju da oni nemaju sposobnost da smanje rizik od fraktura.

**SERMs**-selektivni modulatori estrogenskih receptora-vezuju se na estrogene receptore delujući kao agonisti i smanjuju vezivanje estrogena na receptore. Ovoj grupi pripada i Tamoxifen, ali noviji preparati kao Raloxifen (Evista) i Genistein imaju sposobnost da inhibišu resorpciju kosti. Osim toga, oni snižavaju LDL u krvi, deluju na smanjenje ateromaskog plaka i relaksaciju zidova krvnih sudova. Takodje smanjuju incidencu karcinoma dojke, ne izazivaju hiperplaziju endometrijuma?, a nije potvrđeno povećanje incidence tromboembolijskih komplikacija. Smanjuju rizik od fraktura za 40-50%

**Bisfosfonati**-predstavljaju derivate pirofosfata. Njihova specifična P-C-P struktura omogućila je da su otporni na visoku temperaturu, većinu hemijskih agenasa kao i

enzimsku hidrolizu, što ih čini pogodnim za peroralnu primenu. Takođe, ova hemijska struktura obezbeđuje im snažan afinitet za skelet.

Glavno **farmakološko dejstvo** jeste inhibicija koštane resorpcije, delovanjem na više nivoa. Na ćelijskom nivou, oni inhibišu dejstvo osteoklasta, smanjuju sintezu inflamatornih citokina i ubrzavaju apoptozu osteoklasta. Delovanjem na osteoblaste smanjuju diferenciranje i regrutaciju osteoklasta.

Medjutim, pad koštane resorpcije je uvek, posle izvesnog vremena praćen i padom koštane formacije, što znači da je efekat bisfosfonata, ustvari usporavanje koštanog remodelovanja dok količina novoformirane kosti nije smanjena, tako da ni celokupni koštani balans nije smanjen, a može biti čak i povećan.

Sa druge strane, oni inhibišu kalcifikaciju, naročito taloženje kalcijumovih soli u meka tkiva. Medjutim, doze predviđene za lečenje osteoporoze su do 1000 puta niže od onih koje dovode do inhibicije mineralizacije, tako da rizik od smanjenja mineralizacije novostvorene kosti ne postoji.

Takođe, oni pozitivno utiču na mehaničke osobine osteoporotski izmenjenog skeleta, a neka istraživanja pokazuju i da čuvaju arhitektoniku zglobova i smanjuju inflamatorne procese u zglobovima.

Iz **farmakokinetike** bisfosfonata treba izdvojiti nisku apsorpciju iz digestivnog trakta, naročito u prisustvu hrane, kao i kalcijuma i gvoždja. I njihova bioraspoloživost je mala, svega 1-10%. Kratko vreme posle resorpcije, kosti preuzimaju 20- 80% bisfosfonata, a ostatak se nepromenjen izlučuje preko bubrega. Skeletno preuzimanje varira u zavisnosti od vrste preparata i doze, ali i uzrasta, pola, vaskularizacije. U samoj kosti bivaju preuzeti od osteoklasta i talože se ispod njih u resorptivnim lakunama gde mogu dostići vrlo visoke koncentracije i zadržati se dugo vremena, što objašnjava kako jedna velika doza može biti aktivna duže vreme. Renalni klirens bisfosfoata je visok, ali značajno opada kod oštećenja bubrega, i efekat dijalize je slab jer nisu ultrafiltrabilni. Stoga je neophodna korekcija doze kod pacijenata sa HBI a naročito onih na dijalizi.

**Toksičnost** bisfosfonata je mala. Izuzetak čini parenteralno davanje, kada prilikom brzog intravenskog davanja mogu da stvore nerastvorljive komplekse sa kalcijumom iz seruma što može prouzrokovati bubrežnu insuficijenciju, a naročito akutnu hipokalcemiju. Što se tiče subakutne toksičnosti, treba naglasiti da u predviđenim dozama deluju isključivo na kalcifikovano tkivo, zbog visokog afiniteta za kalcijum fosfat, pa je mogućnost demineralizacije kostiju, kalcifikacije mekih tkiva i hipokalcemije veoma mala.

**Kalcitonin**-inhibira resorpciju kostiju, povećava broj i aktivnost osteoblasta, ubrzava mineralizaciju kosti i povećava sintezu vitamina D3. U starosti nivo kalcitonina opada, što doprinosi da prevagne aktivnost osteoklasta. Primena kalcitonina u lečenju osteoporoze danas se polako napušta zbog negativne regulacije odnosno smanjenja broja receptora kod dužeg davanja.

NOF i FDA preporučuju primenu calcitonina iz lososa u vidu nosnog spreja u dozi od 200 IU na dan. Efekat terapije je nešto slabiji nego estrogena i bisfosfonata, pa se koristi kao alternativa za ovu th. Smanjuje rizik od fraktura za oko 40%.

**Kalcijum**-opadanje nivoa serumskog kalcijuma podstiče sekreciju PTH i ubrzava osteoklastične procese. Zato je primena kalcijuma u prevenciji i lečenju osteoporoze nezaobilazna.

Preventivna doza kalcijuma za odrasle osobe je 500-1000 mg dnevno, a terapijska doza se kreće od 1000-1500 mg dnevno.

Od preparata koji su u primeni savetuje se upotreba kalcijum citrata ili glukonata dok je karbonat slabije rastvorljiv i može da se taloži u meka tkiva i bubrege.

Preporuka NOF :dijetetski unos+ suplementi. Napr namirnice: mleko 2.2dl=300mg Ca, jogurt 2.2dl=400mg Ca, unos ostalom dnevnom ishranom=250mg a ostatak se može uneti suplementima.

**1,25,(OH)2D3** u dozi od 400-800 IU odnosno 10-20 mcg dnevno delovanjem na osteoblaste i povećanjem apsorpcije i ugradnje kalcijuma uspešno se koristi u prevenciji i lečenju osteoporoze. Najčešće kombinovan sa Ca u preparatima.

**Parathormon 1-34** odnosno lek **teriparatid** koji je deo molekula parathormona stimuliše osteosintezu. Eksperimentalno je dokazano da intermitentna primena PTH za razliku od kontinuirane povećava volumen kosti, poboljšava njenu arhitekturu biomehanicka svojstva.

Primena PTH u terapiji osteoporoze rezervisana je za slucajeve teske osteoporoze prcene jednom li vise patoloskih fraktura, kao i za osobe koje nisu povoljno odreagovale na bisfosfonate. Izbor preparata i doze prepusta se endokrinolozima.Po završetku primene PTH lecenje se moze nastaviti bisfosfonatima koji će sačuvati masu kosti koju je PTH povećao.

**Ranelat stroncijum (Protelos)**-prvi je antiosteoporotični agens koji istovremeno stimulise osteoblaste i sintezu matriksa a takodje inhibira aktivnost osteoklasta. Kontrola efekta leka postignuta je pomocu metode mikrotomodenzitometrije koja je pokazala normalizaciju mineralizacije i poboljsanje mikrorhitektonike kosti. Pracenjem biohemijskih markera utvrđeno je povecanje koncentracije alkalne fosfataze i snizenje koncentracije CTX.

Potvrđivanje dijagnoze osteoporoze zahteva da se napravi plan lečenja i izbor leka sa najboljim očekivanim efektom u odnosu na postojeće faktore rizika, opšte stanje pacijenta i eventualni komorbiditet.

Lečenje je neophodno, dugotrajno i nimalo jevtino, a uz to zahteva strpljenje, istrajnost i visoku motivaciju kako pacijenta tako i lekara i zdravstvenih saradnika. Trajanje lečenja je najmanje godinu dana, a povećanje BMD za 10% od prethodno izmerene vrednosti značajno smanjuje rizik od fraktura. Prva kontrola može se uraditi nakon 6 meseci lečenja.

Na kraju svega, treba ponoviti da za sada nikakvom terapijom ne možemo povratiti jednom narušenu arhitektoniku kosti, bez obzira na povećanje njene merialne gustine i pretpostavljeno povećanje otpornosti na mehaničku traumu.

Stoga je jasno da je nabolji najjevtiniji i najefikasniji način borbe protiv osteoporoze njena prevencija. Ona je usmerena prvenstveno na to da se u fazi rasta i razvoja postigne što veći maksimum koštane supstance, a zatim da se taj maksimum i očuva- pravilnom ishranom, fizičkom aktivnošću i izbegavanjem štetnih navika. Takodje sprečavanjem i identifikovanjem faktora rizika i ranom dijagnostikom možemo sprečiti nastanak i komplikacije ove pritajene bolesti.



Preventivno a i terapijsko delovanje trebalo bi proširiti i izvan okvira lekarske ordinacije i obezbediti aktivno učešće drugih zdravstvenih radnika i saradnika: nutricionista, fizioterapeuta, farmaceuta. Takođe ne treba zanemariti uticaj prosvetnih ustanova, kao i cele društvene zajednice.