

Branimir Anić
Miroslav Mayer

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Glukokortikoidima izazvana osteoporoza

Glucocorticoid induced osteoporosis

Adresa za dopisivanje:

prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12 • 10000 Zagreb • Hrvatska

Sažetak

Glukokortikoidi su najčešći uzrok sekundarne osteoporoze. Utječu na sve faze koštanog ciklusa, stvaranje i razgradnju kosti. Prije svega utječu na osteoblaste (smanjena aktivnost i pojačana apoptoza). Bolesnici liječeni glukokortikoidima imaju smanjenu mineralnu gustoću kosti i povećani rizik za prijelome. Prevencija nastanka osteoporoze prouzročene glukokortikoidima uključuje primjenu najmanje učinkovi-

te doze glukokortikoida, uzimanje primjerene količine kalcija i vitamina D, eventualno hormonsko nadomjesno liječenje te svakako primjerenu fizičku aktivnost. Bolesnici koji imaju povećan rizik za niskoenergetske prijelome (npr. žene u postmenopauzi) trebaju biti aktivno liječeni, što uglavnom podrazumijeva primjenu antiresorptivnih lijekova, među kojima su za sada prvi lijek izbora bisfosfonati.

Ključne riječi

osteoporoza; glukokortikoidi; dijagnostika; prevencija; liječenje

Summary

Secondary osteoporosis most often develops due to glucocorticoid therapy. Glucocorticoids affect all stages of the bone remodeling cycle, its formation and resorption. Osteoblasts are primarily affected, decreasing their activity and enhancing apoptosis. Patients treated with glucocorticoids have lower bone mineral density and increased fracture risk. Glucocorticoid-induced osteoporosis can be prevented by administering the minimal

effective dose of glucocorticoids, calcium and vitamin D supplementation or, if possible, by hormone replacement therapy. Moreover, appropriate physical activity should be encouraged. Patients who are at higher risk for low-energy fractures (for example post-menopausal women) have to be actively treated, usually with antiresorptive drugs among which bisphosphonates are currently the first line therapy.

Keywords

osteoporosis; glucocorticoids; diagnostics; prevention; treatment

Uvod

Imunosupresivno djelovanje glukokortikoida (GK) u kliničkoj se medicini koristi od sredine 20. stoljeća (supstitucijska se terapija glukokortikoidima primjenjivala i prije). Primjena ACTH, s posljedičnim porastom kortizola, počela se primjenjivati u hematologiji/onkologiji, no svoju je glavnu primjenu našla na polju liječenja kroničnih upalnih bolesti kakve su, primjerice, upalne reumatske bolesti, odnosno, sustavne autoimune bolesti. Godine 1948. Hench je prvi upotrijebio GK u liječenju bolesnice s teškim oblikom reumatoidnog artritisa. Zbog izraženog protuupalnog učinka GK se terapijski primjenjuje u brojnim bolestima i stanjima, kao što su bolesti

dišnog sustava (npr. alergijske bolesti i astma, kronična opstruktivna plućna bolest), sustavne autoimune bolesti (npr. upalne artropatije i miopatije, sustavni eritemski lupus), upalne bolesti probavnog sustava (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest).

No, vrlo brzo nakon širokog uvođenja GK u imunosupresivnu terapiju počele su se opisivati različite nuspojave. Zanimljivo je da je dvadesetak godina prije, 1932. godine Cushing je prvi opisao štetno djelovanje kortizola na kost u smislu demineralizacije skeleta u bolesnika s hiperplazijom nadbubrežne žlijezde prouzročene bazofilnim adenomom hipofize (1).

Epidemiologija glukokortikoidima prouzročene osteoporoze

Glukokortikoidima prouzročena osteoporoza (skraćeni- ca GIOP) najčešći je oblik sekundarne osteoporoze koji se može razviti u osoba oba spola bez obzira na starost bolesnika. Nasuprot prijašnjim uvjerenjima, danas se zna da se GIOP može razviti i bez obzira na način primjene glukokortikoida (2, 3). Godinama se pretpostavljalo da određeni specifični načini primjene GK ne prouzrokuju promjene na skeletu. Osobito se to odnosi na topičke inhalatorne i dermatološke pripravke. Znanstveni dokazi danas upućuju da to nije istina te da GK može prouzročiti promjene na kostima i takvim putem primjene.

U tablici 1 navedeni su najčešće bolesti i stanja u kojima je terapijska primjena glukokortikoida uzrok sekundarne osteoporoze.

Gubitak koštane mase u bolesnika koji uzimaju GK brzo se razvija i postaje klinički očit. Treba naglasiti da su učinci GK na skelet reverzibilni do određene mjere. Gubitak je najizrazitiji tijekom prvih mjeseci primjene GK (4). Podatci u literaturi upućuju na to da je gubitak kosti u prva tri mjeseca nakon uvođenja glukokortikoidne terapije najveći (3). Djelovanje GK očituje se ponajprije na trabekularnoj kosti, što znači na aksijalnom skeletu (kralježnica, rebra, proksimalni femur). To je uzrok pojavi porasta stope vertebralnih prijeloma oko četiri puta. Učinak GK na kortikalnu kost je slabiji i nije tako naglašen kao na trabekularnu (5, 6). GIOP se u bolesnika na dugotrajnoj glukokortikoidnoj terapiji pojavljuje u oko 50 % slučajeva. Već je prije spomenuto da GIOP pogađa osobe oba spola i sve dobne skupine (5, 7). Za reumatologe je osobito važna činjenica da je u velikom istraživanju, koje je provedeno u Velikoj Britaniji, najčešća indikacija za primjenu GK bio reumatoidni artritis (8). U toj je studiji bilo uključeno oko 240 000 bolesnika koji su primali GK. Studija je pokazala da je 10-godišnji rizik od osteoporotske frakture veći u osoba koje su primale GK - procijenjeno je da je taj rizik veći od 60 %. Najvažnija je pak spoznaja da se u bolesnika koji se liječe ili su se liječili primjenom GK, frakture pojavljuju uz bolje vrijednosti BMD-a (9).

Čak i male doze GK prouzrokuju gubitak kosti. Povećanjem doze GK ubrzava se proces gubitka kosti. Studija Lukerta i sur. zabilježila je prijelom jednog ili više kralježaka u 17 % bolesnika tijekom godine dana od početka primjene GK (5). Granična doza uz koju se opisuje brži gubitak kosti jest doza od 5 mg prednizona dnevno ili više (ili ekvivalentne doze drugih GK). Veliko istraživanje Steinbacha i suradnika koje je provedeno na 18 000 bolesnika koji su liječeni primjenom GK u prosječnoj

Tablica 1. **Bolesti i stanja u kojima se propisuju glukokortikoidi kao imunosupresivna terapija, čime pridonose riziku razvoja osteoporoze**

Table 1. **Diseases and conditions in which glucocorticoids are prescribed as immunosuppressive therapy, by which they contribute to the risk of developing osteoporosis**

Upalne reumatske bolesti
■ reumatoidni artritis
■ polimijalgija reumatika
■ sustavni eritemski lupus
■ polimiozitis
■ dermatomiozitis
■ vaskulitis
Upalne bolesti crijeva
■ Crohnova bolest
■ ulcerozni kolitis
■ granulomatozni kolitis
Različite bolesti (vjerojatne) upalne etiologije
■ sarkoidoza
■ Behçetova bolest
■ astma
■ imunološki uvjetovane nefropatije
Različite druge bolesti
■ hemolitička anemija
■ limfomi/leukemije
■ kronične urtikarije

dnevnoj dozi od 4,8 mg tijekom dvije godine, dokazalo je statistički važan porast incidencije prijeloma kuka i kralježaka u odnosu na kontrolnu skupinu koja je primala placebo (10). Studija je pokazala da i doze manje od 2,5 mg prednizona dnevno (ili ekvivalentne doze drugih GK) mogu prouzročiti promjene na skeletu (11). Ovdje treba naglasiti da se u većini članaka, ali i u tekstovima u udžbenicima uvijek navodi apsolutna doza GK, a za-

nemaruje se činjenica da bi dozu trebalo izražavati u odnosu na tjelesnu masu bolesnika. Čini se da je za osteoporotske frakture kralježaka veličina dnevne doze GK važnija od kumulativne doze GK kao faktor rizika (9). Postoje oprečni podatci o djelovanju vrlo visokih doza GK (tzv. pulsne doze GK) na kosti koji su dobiveni mjerenjem mineralne gustoće kosti i razine biljega koštane pregradnje u serumu i urinu (12, 13).

Mehanizam nastanka GIOP-a

Brojna istraživanja rasvjetljavaju mehanizme izravnog djelovanja farmakoloških supstanci na funkcije, replikaciju i diferencijaciju koštanih stanica, što konačno pridonosi boljem razumijevanju patogeneze GIOP-a (6, 14, 15). Djelovanje GK na koštani metabolizam višestruko je i putem nekoliko mehanizama utječe na stvaranje i resorpciju kosti. GK djeluje na sve faze ciklusa koštanog remodeliranja - djeluje na procese razgradnje i na procese izgradnje kosti.

No, ipak je osnovno obilježje GIOP-a smanjenje stvaranja kosti, što je praćeno stanjenjem debljine zida koštanih trabekula i smanjenjem aktivnosti osteoblasta (16).

Učinak GK na stvaranje kosti

GK izravno djeluje na osteoblaste i time inhibira stvaranje kosti. Učinak primjene GK ovisi o stupnju diferencijacije osteoblasta. GK može poremetiti diferencijaciju mezenhimalnih stanica u smjeru prema stanicama osteoblastične loze. GK sprečava završnu diferencijaciju osteoblastičnih stanica, što konačno dovodi do smanjenja broja zrelih osteoblasta (17). Nadalje, GK prouzročuje pojačanu apoptozu osteoblasta i osteocita (18, 19), inhibira sintezu kolagena tipa I, a time se smanjuje podloga za mineralizaciju kosti. Neizravni učinci na stanice koje stvaraju kost uključuju ekspresiju različitih faktora rasta, njihovih receptora i transportnih proteina (npr. TGF i IGF-1). GK određuje povezivanje IGF-1 za receptor pa tako regulira sintezu transportnih proteina, poput IGF-BP, u smislu povećavanja ili smanjenja sinteze (IGF-BP 6, odnosno IGF-BP 3, 4 i 5). Glukokortikoidi inhibiraju vezanje TGF- β za receptor, što dovodi do smanjenja stvaranja kolagena i drugih koštanih proteina.

Ovakav složeni mehanizam djelovanja objašnjava promjene razine biljega koštane pregradnje (npr. osteokalцина i koštane alkalne fosfataze) (20). Histomorfometrijske studije (21, 22) potvrdile su izravni inhibični učinak GK na stvaranje kosti - usporena izgradnja, pojačanje erozija, gubitak vitalnih osteocita.

Učinak GK na resorpciju kosti

Učinak GK na resorpciju kosti može se objasniti na nekoliko načina. Bolesnici s osteoporozom prouzročenom primjenom glukokortikoida mogu razviti hipogonadizam. Smanjena produkcija gonadotropnih hormona (LH

i FSH) i spolnih steroidnih hormona (testosteron i estrogen) pridonosi porastu razine čimbenika nekroze tumora α (skraćenica TNF- α) koji se smatra odgovornim za pojačanu resorpciju kosti.

Prema novijim istraživanjima, ovi su događaji povezani s pojačanom ekspresijom RANK liganda i čimbenika stimulacije kolonija - 1 (skraćenica CSF-1), koji u kulturi humanih osteoblasta i stromalnih stanica smanjuju ekspresiju osteoprotegerina (23, 24). Sve navedeno dovodi do osteoklastogeneze i resorpcije kosti. Glukokortikoidi smanjuju apsorpciju kalcija iz probavnog sustava i pojačavaju njegovo izlučivanje urinom, što može dovesti do sekundarnog hiperparatiroidizma. Jedno istraživanje upućuje na redistribuciju profila izlučivanja paratiroidnog hormona u osoba na glukokortikoidnoj terapiji, obilježenu smanjenjem razine cirkulirajućeg paratiroidnog hormona (PTH), hipersenzibilnošću kosti na PTH i povećanjem oscilacija koncentracije tog hormona (15). Ipak, neki podatci osporavaju povezanost PTH u patogenezi osteoporoze prouzročene glukokortikoidima jer je u većini istraživanja razina PTH, kao i metabolita vitamina D, bila u rasponu referentnih vrijednosti (20). Pojačana koštana resorpcija u primarnom hiperparatiroidizmu karakterizirana je povećanim remodeliranjem kosti, dok je uz primjenu glukokortikoida izrazito smanjena. U prvom slučaju osteoporoza zahvaća primarno kortikalnu kost, a u drugom trabekularnu kost. Biljezi koštanog stvaranja, koji su smanjeni u GIOP-u, u primarnom su hiperparatiroidizmu znatno povišeni. Iz svega navedenoga može se zaključiti da je osnovno patofiziološko zbivanje u osteoporozi prouzročenoj glukokortikoidima smanjenje stvaranja kosti.

Već desetak godina postoje dobro dokumentirani podatci o reverzibilnosti osteoporoze prouzročene glukokortikoidima (25, 26). U dva prospektivna istraživanja, kojima su obuhvaćeni bolesnici s reumatoidnom artritismom i sarkoidozom, liječeni tijekom pet mjeseci niskom dozom GK, govore u prilog djelomičnoj reverzibilnosti gubitka koštane mase. Recentni podatci govore da se koštana masa gotovo posve normalizira godinu dana nakon tromjesečne terapije niskim dozama glukokortikoida (25, 26).

Dijagnostički postupak za dokazivanje GIOP-a

Dijagnostički postupci kojima se dokazuje GIOP isti su kao postupci kojima se dokazuje osteoporoza prouzročena drugim mehanizmima nastanka. U svakom je slučaju potrebno voditi računa o osnovnoj bolesti zbog koje se primjenjuju glukokortikoidi i koja može biti uzrokom osteoporoze - izravno ili neizravno zbog imobilizacije. U evaluaciji bolesnika treba povesti računa o osnovnim parametrima koštanog metabolizma - razini vitamina D (serumski 25-OHD), razini kalcija u serumu i urinu, razini PTH. Treba voditi računa o tome da mineralna gustoća kosti u bolesnika koji primaju GK nije uvijek optimalni postupak za procjenu učinka steroida na kost. U bolesnika s astmom koji su primali GK, a u kojih su se dokazane vertebralne frakture, pokazano je da je BMD bio viši u odnosu na osobe s postmenopauzalnom osteoporozom i prijelomima, što govori u prilog mogućih kvalitativnih razlika, odnosno, da za

nastanak frakture nije jedini faktor smanjena gustoća kosti nego i promijenjena geometrija (arhitektura) i intrinzička svojstva koštanog materijala. U svih bolesnika za koje se pretpostavlja da će primati $\geq 7,5$ mg prednizona dnevno (ili ekvivalentnu dozu drugog GK) najmanje šest mjeseci potrebno je razmotriti postojanje drugih rizičnih faktora za razvoj osteoporoze te bi bilo uputno učiniti mjerenje BMD-a bez obzira na postojanje rizičnih faktora.

Ne postoji jedinstveni stručni stav o potrebi klasične radiološke obrade torakalne i slabinske kralježnice. Objavljeni podatci govore da prevalentni, a klinički nezamijećeni prijelomi povećavaju rizik za sljedeće vertebralne i ostale frakture, što je povezano s povećanim morbiditetom i mortalitetom (27, 28). Stoga bi bilo racionalno bolesnicima s povišenim rizikom za GIOP učiniti radiološku obradu torakalne i slabinske kralježnice.

Prevenција i liječenje GIOP-a

Preventivne mjere i postupci

Već je spomenuto da je gubitak kosti najizraženiji u prvim tjednima/mjesecima terapijske primjene GK te je stoga preventivne postupke potrebno provoditi od njihova uvođenja u liječenje (2, 4). Primarna prevencija obuhvaća mjere i postupke od početka primjene GK, sekundarne postupke nakon postavljanja dijagnoze osteoporoze (ili osteoporotičnog prijeloma), dok se tercijarna prevencija odnosi na sprečavanje daljnjeg gubitka koštane mase u već dijagnosticirane osteoporoze (odnosno sprečavanje novih prijeloma). Prema ovoj terminologiji te uzimajući u obzir brzinu i intenzitet djelovanja GK, u svakodnevnoj kliničkoj praksi većina je postupaka zapravo sekundarna prevencija osteoporoze.

Preventivni postupci uključuju primjenu najniže djelotvorne doze GK, izbjegavanje rizičnih čimbenika i promjenu štetnih navika (npr. pušenje, prekomjerno unošenje alkohola) te poticanje tjelesne aktivnosti. Svi bi bolesnici trebali unositi barem 1500 mg kalcija dnevno. Poželjan je i dodatak vitamina D (npr. 800 IJ/dnevno, alfakalcidiol 1 μ g/dnevno ili kalcitriol 0,5 μ g/dnevno), a osobito za osobe koje se ne izlažu suncu (npr. ne izlaze iz kuće ili su fotosenzitivne u sklopu bolesti). U preventivne mjere ubraja se i restrikcija unosa natrija, čime se povećava apsorpcija kalcija i smanjuje njegovo izlučivanje mokraćom te sprečava razvoj sekundarnog hiperparatiroidizma. Potreban je povećani oprez pri obavljanju svakodnevnih aktivnosti te uklanjanje arhitektonskih barijera radi sprečavanja pada i prijeloma. To se napose odnosi na bolesnike koji boluju od neke druge bolesti lokomotornoga sustava (npr. reumatoidni artritis) te na starije bolesnike uopće koji nerijetko, zbog drugih bolesti povezanih s mogućim poremećajima svijesti, također imaju povišeni rizik za pad (29-30). Bu-

dući da je za održavanje normalnog koštanog ciklusa remodeliranja neophodno pravilno mehaničko opterećenje, svaki racionalni plan prevencije i liječenja GIOP-a uključuje doziranu tjelesnu aktivnost i tjelovježbu.

U nastavku teksta bit će prikazana farmakoterapijska sredstva koja se primjenjuju u liječenju GIOP-a - kalcij, vitamin D, bisfosfonati, kalcitonin i parathormon. Ostala se farmakoterapijska sredstva ne primjenjuju - ili zato što nije poznat njihov učinak u ovom obliku sekundarne osteoporoze ili zato što im nije dokazan učinak.

Primjena kalcija i vitamina D

Cilj je primjene kalcija povećanje resorpcije iz probavnog trakta te sprečavanje nastanka sekundarnog hiperparatiroidizma. Prvi radovi objavljeni krajem 1970-ih, uputili su na porast koštane mase podlaktice u osoba liječenih primjenu GK koji su primali kalcij i vitamin D (25-OH D₃) (31). Meys i suradnici u studiji provedenoj na glukokortikoidima imunosuprimiranim bolesnicima nakon transplantacije srca, koji su uzimali 25-OH D₃ uz 1 g kalcija dnevno, uočili su održavanje koštane mase u slabinskoj kralježnici tijekom prve i druge godine liječenja (32). Treba spomenuti da Adachi i suradnici nisu dokazali učinak liječenja kalcijem (1 g/dan) i vitaminom D (50000 IJ/tjedno) u prevenciji GIOP-a nakon prve, druge i treće godine liječenja (33).

Dokazi koji se tiču liječenja kalcitriolom kontradiktorni su. U dvostrukom slijepom istraživanju koje je trajalo 18 mjeseci Dykman i sur. zaključili su da kalcitriol nije bio učinkovit - kako u pogledu prevencije sniženja vrijednosti BMD-a podlaktice tako i u prevenciji prijeloma u oboljelih od reumatskih bolesti liječenih glukokortikoidima (34). U meta-analizi 17 randomiziranih kontroliranih istraživanja nađen je manji učinak vitamina D (u pet istraživanja) na održanje koštane mase slabinske kralježnice u bolesni-

ka liječenih glukokortikoidima, dok učinak kalcitriola na frakture kralježaka nije bio statistički znatan (35). U ranijoj provedenoj meta-analizi devet istraživanja Amin i suradnici zaključili su da je istodobna primjena kalcija i vitamina D bolja u liječenju GIOP-a u odnosu na sam kalcij ili placebo (36). U bolesnika u kojih je započeta terapija dozom GK većom od 30 mg dnevno, alfakalcidiol (1 µg/dan) je smanjio gubitak BMD-a slabinske kralježnice u usporedbi s gubitkom u kontrolnoj skupini koja je primala samo kalcij (37). U dvogodišnjem istraživanju u koje su bili uključeni bolesnici s reumatoidnim artritisom, zaključeno je da 1000 mg kalcija i 500 ij vitamina D₃ dnevno povećava BMD slabinske kralježnice u usporedbi s gubitkom u kontrolnoj skupini (placebo) (38).

Kalcitonin

Kalcitonin je lijek koji se primjenjuje u obliku nosnog raspršivača, potkožno ili intramuskularno, a smanjuje koštanu resorpciju izravnim djelovanjem na osteoklaste. Lijek se ne primjenjuje za liječenje GIOP-a, ali se preporučuje kao lijek drugog izbora u bolesnika koji uzimaju GK, a imaju snižen BMD i ne podnose bisfosfonate (39). Nekoliko je kliničkih istraživanja utvrdilo kratkotrajnu učinkovitost kalcitonina u bolesnika liječenih glukokortikoidima. Istraživanja primjene kalcitonina u bolesnika s polimijalgijom reumatikom rezultirala su kontradiktornim podacima o djelotvornosti. Cochranovom analizom iz 2000. godine zaključeno je da primjena kalcitonina u osoba koje uzimaju GK ne smanjuje rizik prijeloma (40).

Bisfosfonati

Bisfosfonati su strukturni analozi anorganskih pirofosfata koji se vežu za površinu mineralizirane kosti i inhibiraju resorpciju kosti. Bisfosfonati su dokazali učinak u prevenciji gubitka kosti prouzročenog glukokortikoidima u nekoliko studija (41 - 47). Američko reumatološko društvo (skraćena ACR) preporučuje primjenu bisfosfonata u kombinaciji s kalcijem i vitaminom D u skupinama bolesnika koji: 1. započinju primjenu GK (≥ 5 mg/dne prednizona ili ekvivalentne doze drugog GK) tijekom ≥ 3 mjeseca; 2. dugo vremena uzimaju GK i imaju dijagnosticiranu osteoporozu (na temelju mjerenja BMD-a) ili osteoporotični prijelom; 3. dugotrajno primaju GK s anamnezom prijeloma tijekom uzimanja hormonskog nadomjesnog liječenja (HNL) ili koji nisu podnosili HNL (39).

Etidronat

Nekoliko je otvorenih ili randomiziranih istraživanja uputilo na djelotvornost etidronata u prevenciji GIOP-a, no ni jedno istraživanje nije dokazalo antifraktorni učinak etidronata pri GIOP-u.

Alendronat

Učinkovitost alendronata u prevenciji GIOP-a ispitivana je tijekom dvije godine u randomiziranom istraživanju Adachija i sur. (41). Istraživanje je pokazalo porast BMD-a u svim ispitivanim regijama (slabinska kralježnica, vrat femura i kuk-ukupno) pri dozama od 5 mg i 10 mg u prvoj godini

liječenja te smanjenje biljega koštane pregradnje. I u pogledu vertebralnih i (nešto manje) perifernih prijeloma nakon dvije godine nađena je znatna razlika u prilog alendronata prema placebo. U imunosuprimiranih bolesnika nakon transplantacije srca alendronat je bio učinkovitiji u obnavljanju koštane mase (kuk, slabinska kralježnica, cijelo tijelo) ako je bio kombiniran uz vježbe s opterećenjem (48).

Rizedronat

Cohen i suradnici ispitali su učinkovitosti rizedronata u prevenciji GIOP-a na skupini od 224 bolesnika oba spola, u kojih je započeta dugotrajna terapija prednizonom u dozi 7,5 mg dnevno (uz 500 mg kalcija dnevno i vitamina D) (42). Nakon 12 mjeseci vrijednosti BMD-a u slabinskoj kralježnici znatno su porasle u skupini koja je primala pet mg lijeka dnevno, dok porast od samo 0,6% u skupini koja je primala 2,5 mg rizedronata nije bio znatan. Nađena je bitna razlika između skupina koja je primala 5 mg i 2,5 mg rizedronata dnevno te placebo skupine. Ispitivanje biljega koštane pregradnje pokazalo je znatno smanjenje dezoksi-piridinolina u mokraći nakon jednog i tri mjeseca i koštane alkalne fosfataze nakon tri mjeseca. Drugo istraživanje na 290 bolesnika koji su uzimali GK oko šest mjeseci pokazalo je da nakon jedne godine rizedronat ima preventivni učinak na gubitak koštane mase kralježnice, kuka u cjelini i vrata femura uz nesigifikantno smanjenje incidencije prijeloma u skupini liječenih u odnosu na placebo (43). Sumiranjem podataka prethodnih dvaju istraživanja Wallach i sur. našli su znatno smanjenje ($p=0,01$) incidencije vertebralnih prijeloma (70%) nakon jedne godine uzimanja rizedronata u osoba koji su dugotrajno primali glukokortikoidnu terapiju (44).

Pamidronat

Pamidronat primijenjen u dozi 150 mg per os tijekom jedne godine učinkovit je u prevenciji GIOP-a (68). Boutsen i sur. proveli su istraživanje kojim je bilo obuhvaćeno 30 bolesnika na glukokortikoidnoj terapiji i terapiji kalcijem (800 mg/dnevno). Nakon jedne godine, a u nepostojanju znatne razlike između dviju skupina liječenih različitim dozama pamidronata, evaluacija BMD-a lumbalne kralježnice, kuka i vrata femura pokazala je znatnu razliku liječene prema placebo-skupini te je nakon tri mjeseca uočeno i znatno smanjenje C-terminalnog telopeptida (49). U istraživanju Nzeuseua i suradnika, u koje je bilo uključeno 18 bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom, dermatomiozitisom i sarkoidozom, a koji su bili liječeni glukokortikoidima (0,5 mg prednizolona kg/dnevno tijekom mjesec dana te postupna redukcija doze do 7,5 mg dnevno, nakon šest mjeseci), pamidronat se pokazao učinkovitim u prevenciji gubitka kosti prouzročenog glukokortikoidima u premenopausalnih žena (50).

Ibandronat

Komparativno ispitivanje o učinkovitosti ibandronata u 115 bolesnika s GIOP-om pokazalo je u bolesnika koji su primali ibandronat važnije povećanje prosječne vrijednosti BMD-a slabinske kralježnice i vrata femura u odnosu na skupinu ispitanika koja je primala samo alfakalcidiol. Na-

kon 36 mjeseci, učestalost bolesnika s novim prijelomima kralježaka bila je znatno manja u skupini koja je primala ibandronat u odnosu na skupinu koja je primala alfacalcidol. Parenteralna primjena ibandronata (i. v.) reducirala je bol u križima i gubitak na tjelesnoj težini (51).

Zoledronat je preparat namijenjen parenteralnoj (iv.) primjeni jednom godišnje i odobren je za prevenciju i liječenje GIOP-a (52).

Možemo zaključiti da su rizedronat i alendronat najprimjenjiviji bisfosfonati za oralnu primjenu. U SAD-u su odobreni rizedronat u prevenciji i liječenju GIOP-a te alendronat i zoledronat za liječenje GIOP-a u odraslih koji imaju smanjen BMD.

Paratiroidni hormon (PTH)

Paratiroidni hormon prvi je anabolički lijek za liječenje osteoporoze. Intermitentno potkožno primijenjen PTH povećava gustoću kosti, obnavlja mikroarhitekturu i povećava veličinu kosti. Lane i suradnici proveli su tijekom 12 mjeseci pros-

pektivnu studiju radi ocjene učinkovitosti paratiroidnog hormona (PTH 1-34, 25 µg dnevno) u prevenciji GIOP-a u 51 žene u postmenopauzi koje su bolovale od kronične upalne reumatske bolesti i prethodno su tijekom 12 mjeseci liječene glukokortikoidima te kojima je koristilo prethodno hormonsko nadomjesno liječenje (uz 1,5 g kalcija i 800 IJ vitamina D dnevno) (53). Rezultati su pokazali znatan porast BMD-a slabinske kralježnice u liječenoj skupini u odnosu na skupinu liječenu estrogenima. Sukladne tome bile su i promjene biljega koštane pregradnje. U postterapijskom razdoblju praćenja bolesnica porast BMD-a održao se godinu dana nakon prekida terapije (54). U tom je razdoblju primijećen i porast vrijednosti BMD-a kuka ukupno i vrata femura u odnosu na ispitanike liječene samo estrogenima.

Teriparatid je odobren za liječenje GIOP-a te liječenje bolesnika s visokim rizikom za prijelom. Primjenjuje se u obliku potkožnih injekcija koje se primijenu dnevno tijekom dvije godine.

Zaključak

Utjecaj GK na kosti je reverzibilan. Liječnici koji propisuju GK u različitim indikacijama trebaju o tome voditi računa i nastojati dozu GK prilagoditi aktualnim potrebama za postizanje kontrole nad bolesti (55). U sprečavanju i liječenju GIOP-a najvažniji elementi o kojima treba voditi računa jesu dnevna doza GK te postojanje čimbenika rizika kao što su spol, dob te prethodne frakture i vrijednost BMD-a. U bolesnika koji imaju upalnu reumatsku bolest, a napose se to odnosi na reumatoidni artritis, treba imati na umu da je GIOP teži u onih s izrazitom upalnom aktivnošću bolesti, u nepokretnih bolesnika te u onih s malom tjelesnom težinom (56). Bolesnici, ali i liječnici, trebaju biti svjesni neophodnosti potrebe provođenja općih mjera liječenja i prevencije osteoporoze koje uključuju prestanak pušenja i redovitu tjelovježbu. Bolesniku treba objasniti nužnost unošenja primjerene količine kalcija u organizam, što se u prvom redu postiže inzistiranjem na mliječnoj prehrani, odnosno, prehrani bogatoj kalcijem. Primjeren unos kalcija može se osigurati i uzimanjem komercijalno dostupnih pripravaka kalcija. Dnevni unos 400 do 600 IJ vitamina D pogoduje prevenciji razvoja GIOP-a. Prevencija prijeloma, kao najvažnijih posljedica osteoporoze, odnosi se i na prevenciju svih čimbenika koji mogu utjecati na stabilnost i ravnotežu (npr. snaženje mišića, pomagala za hod, ukla-

njanje arhitektonskih barijera, racionalna uporaba lijekova (napose antihipertenziva i sedativa).

Važno je što ranije započeti farmakoterapiju (u užem smislu), a osobito u spomenutih visoko rizičnih bolesnika (visoka doza GK, prethodne frakture, klimakterij). Nesumnjivo jest da materijalna ograničenost svih zdravstvenih osiguravateljskih fondova svuda u svijetu nameće potrebu racionalnog propisivanja lijekova. Dobra podnošljivost i učinkovitost, bisfosfonate čini lijekom izbora u liječenju GIOP-a. Liječenje bi trebalo započeti u bolesnika čija je t-vrijednost lošija od -1,5. Ako je t-vrijednost između 0 i -1,5, preporučuje se kontrola BMD-a nakon godinu dana, a ako je lošija od 1,5, trebalo bi utjecati na očuvanje i stjecanje životnih navika korisnih za zdravlje skeleta te kontrolu gustoće kosti u razdobljima 3 do 5 godina. Za razliku od postmenopauzalne osteoporoze, u bolesnika s GIOP-om terapiju bisfosfonatima ne bi trebalo prekidati sve dok uzimaju GK – pa čak i ako to znači doživotno uzimanje. Bisfosfonati prolaze placentu pa mogu utjecati na pregradnju skeleta fetusa, pa se zbog toga ne smiju propisivati trudnicama. Praktične nedoumice koje su zajedničke svim zdravstvenim sustavima u svijetu tiču se granične t-vrijednosti na kojoj bi trebalo početi farmakoterapiju GIOP-a u osobe bez drugih rizika.

Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

Literatura

1. Cushing H. Basophil adenomas of the pituitary body. *J Nerv Ment Dis.* 1932;76:50-6.

2. Canalis E, Mazzioti G, Guistiuina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and

- therapy. *Osteoporosis Int.* 2007;18:1319-28.
3. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled glucocorticoids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2001;16:581-8.
 4. Meunier PJ. L'ostéoporose cortisonique. *Rev Rheum.* 1994;61:797-800.
 5. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med.* 1990;112:352-64.
 6. Laan RF, Buijs WC, Van Erning LJ, i sur. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcif Tissue Int.* 1993;52:5-9.
 7. Reid IR, Heap SW. Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long-term glucocorticoid therapy. *Arch Intern Med.* 1990;150:2545-8.
 8. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *Br Med J.* 1996;313:344-6.
 9. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fractures in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3224-9.
 10. Steinbach M, Burge R, Thompson A, i sur. Use of corticosteroids increases risk of fracture. *Osteoporosis Int.* 2000;11:S114.
 11. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, i sur. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;15:993-1000.
 12. Haugeberg G, Griffiths B, Sokoll KB, Emery P. Bone loss in patients treated with pulses of methylprednisolone is not negligible: a short term prospective observational study. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:940-4.
 13. Frediani B, Falsetti P, Bisogno S, i sur. Effects of high dose methylprednisolone pulse therapy on bone mass and biochemical markers of bone metabolism in patients with active rheumatoid arthritis: a 12-month randomized prospective controlled trial. *J Rheumatol.* 2004;31:1083-7.
 14. Orcel P. Glucocorticoid-induced osteoporosis: novel approaches. *Rev Rheum.* 1997;64:629-37.
 15. Rubin MR, Bilezikian JP. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence. *Clinical Endocrinol Metabol.* 2002;87:4033-41.
 16. Sambrook P, Lane NE. Corticosteroid osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2001;15:401-13.
 17. Pereira RC, Delany AM, Canalis E. Effects of cortisol and bone morphogenetic protein-2 on stromal cell differentiation: correlation with CCAAT-enhancer binding protein expression. *Bone.* 2002;30:685-91.
 18. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2907-12.
 19. Pereira RMR, Delany AM, Canalis E. Cortisol inhibits the differentiation and apoptosis of osteoblast in culture. *Bone.* 2001;28:484-90.
 20. Legraux-Gerot I, Cortet B. L'ostéoporose cortisonique: nouvelles données pathogéniques, nouvelles modalités thérapeutiques. *Réflex Rheumatol.* 2003;7:32-7.
 21. Chappard D, Legrand E, Basle MF, i sur. Altered trabecular architecture induced by glucocorticoids: a bone histomorphometric study. *J Bone Miner Res.* 1996;11:676-85.
 22. Sambrook PN, Hughes DR, Nelson AE, Robinson BG, Mason RS. Osteocyte viability with glucocorticoid treatment: relation to histomorphometry. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1215-7.
 23. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15:454-7.
 24. Takuma A, Kaneda T, Sato T, Ninomiya S, Kumegawa M, Hakeda Y. Dexamethasone enhances osteoclast formation synergistically with transforming growth factor-beta by stimulating the priming of osteoclast progenitors for differentiation into osteoclasts. *J Biol Chem.* 2003;278(45):44667-74.
 25. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ, Van't Hof MA, Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized controlled study. *Ann Intern Med.* 1993;119:963-8.
 26. Rizzato G, Montemurro L. Reversibility of exogenous corticosteroid-induced bone loss. *Eur Resp J.* 1993;6:116-9.
 27. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Miner Res.* 1999;14:821-8.
 28. Hasserijs R, Karlsson MK, Nilsson BE, Redlund-Johnell I, Johnell O. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporosis Int.* 2003;14:61-8.
 29. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int.* 1998;8:1S-88S.
 30. McIlwain HH. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Prev Med.* 2003;36:243-9.
 31. Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH. Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia: effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *J Clin Invest.* 1979;64:655-65.
 32. Meys E, Terraux-Duvert F, Beaume-Six T, Dureau G, Meunier PJ. Bone loss after cardiac transplantation: effects of calcium, calcidiol and monofluorophosphate. *Osteoporosis Int.* 1993;3:322-9.

33. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, i sur. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis: a 3-years follow-up. *J Rheumatology*. 1996;23:995-1000.
34. Dykman TR, Haralson KM. Effect of oral 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoid-induced osteopenia in subjects with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 1984;27:1336-43.
35. Richey F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporosis Int*. 2004;15:301-10.
36. Amin S, Lavalley MP, Simms RW, Felson DT. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis. A meta-analytic Approach. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1740-51.
37. Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, i sur. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 1999;9:75-81.
38. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to the low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1996;125:961-8.
39. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1496-503.
40. Cranney A, Welch V, Adachi JD, i sur. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane Review): The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software. 2000.
41. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, i sur. Two-years effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum*. 1999;42:202-11.
42. Cohen S, Levy RM, Keller M, i sur. Risendronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2309-18.
43. Reid DM, Hughes RA, Laan R, i sur. Efficacy and safety of daily risendronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Mineral Res*. 2000;15:1006-13.
44. Wallach S, Cohen s, Reid DM, i sur. Effect of risendronate on bone mineral density and vertebral fractures in patients receiving glucocorticoids. *Calcif Tissue Int*. 2000;67:277-85.
45. Saag, KG, Emkey R, Schnitzer TJ, i sur. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-inducer osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:292-9.
46. Stoch SA, Saag KG, Greenwald, i sur. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-inducer bone loss: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol*. 2009;36:1705-14.
47. Amin S, Lavalley MP, Simms RW, Felson DT. The comparative efficacy of drug therapies used for management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression. *J Bone Miner Res*. 2002;17:1512-1526.
48. Braith RW, Magyari PM, Fulton MN, Aranda J, Walker T, Hill JA. Resistance exercise training and alendronate reverse glucocorticoid-induced osteoporosis in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:1082-90.
49. Boutsens Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer PJ. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone Mineral Res*. 2001;16:104-11.
50. Nzeusseu A, Houssiau A, Depresseux G, Devogelaer JP. Oral pamidronate prevents spine bone loss in premenopausal female patients suffering from connective tissue disease treated with high doses of glucocorticoids. *Osteoporosis Int*. 2004;14(Supl 7):129.
51. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Sorenson F. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporosis Int*. 2003;14:801-7.
52. Reid DM, Devogelaer J-P, Saag K, i sur. Zolendronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1253-63.
53. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *Clin Invest*. 1998;102:1627-33.
54. Lane NE, Sanchez S, Genant HK, Jenkins DK, Arnaud CD. Short-term increases in bone turnover markers predict parathyroid hormone-induced spinal bone mineral density gains in postmenopausal women with glucocorticoids-induced osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2000;11:434-42.
55. Grazio S, Koršić M, Anić B, Vitezić-Misjak M; Grubišić F. Osteoporoza uzrokovana glukokortikoidima: Pregled i prijedlog smjernica za prevenciju i liječenje. *Liječ Vjesn*. 2005;127:36-43.
56. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County rheumatoid register. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2776-84.