



ЗДРАВЉЕ ЖЕНА У СРБИЈИ

**Промоција здравља,
превенција болести и терапија**

Љиљана Тасић
Катарина Илић
Група аутора

Фармацеутски факултет
Универзитет у Београду
Београд, 2009.

Здравље жена у Србији-промоција здравља, превенција болести и терапија
група аутора

ISBN

978-86-80263-66-3

Уредници:

Катарина Илић и Љиљана Тасић

Издавач:

Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду

За издавача:

Проф др Нада Ковачевић, Декан

Рецензенти:

Проф др Бранислава Миљковић, Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду

Проф др Снежана Симић, Медицински факултет, Универзитет у Београду

Проф др Јагода Јорга, Медицински факултет, Универзитет у Београду

Дизајн :

Дејан Цаноти

Припрема за штампу:

Милета Николић

Лектура и коректура:

Мр сци Леонтина Керничан

Мр сци Милица Мирић

Штампа:

Colorgrafix

Тираж:

500

Остеопороза - превенција и фармакотерапија

Нада Вујасиновић-Ступар¹, Ивана Тадић²,
Љиљана Тасић²

¹ Институт за реуматологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду

² Институт за социјалну фармацију и фармацеутско законодавство, Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду

Сажетак

Иако је остеопороза болест и жена и мушкараца, преваленција је већа код жена и повећава се у менопаузи. Према етиологији болести разликујемо примарну (идиопатску) и секундарну остеопорозу. Третман остеопорозе може се поделити на мере превенције и лечење специфичном фармакотерапијом. Разматрање улоге кофактора у процесу ремоделовања костију олакшава разумевање механизма дејства дијететских намирница и лекова који се могу користити у превенцији и/или терапији остеопорозе. Неопходно је да здравствени радници буду у потпуности упознати са предностима и ризицима при постављању дијагнозе и лечењу остеопорозе.

Кључне речи: остеопороза, процес ремоделовања костију, превенција, фармакотерапија

-
- Др Нада Вујасиновић-Ступар
E-mail: stuparn@eunet.rs

Osteoporosis – prevention and pharmacotherapy

Nada Vujasinović-Stupar¹, Ivana Tadić², Ljiljana Tasić²

¹ Institute of Rheumatology, School of Medicine, University of Belgrade

² Institute for Social Pharmacy and Pharmacy Legislation, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade

Summary

Although osteoporosis affects both men and women, it is more prevalent among women and increases during menopause. Based on the etiology osteoporosis may be primary (idiopathic) or secondary. The treatment of osteoporosis is divided into the basic measures for fracture prevention and/or the specific pharmacotherapy. By understanding the role of cofactors in the processes of bone remodeling we can explain the mechanisms of action of dietary supplements and drugs which can be used in the prevention or treatment of osteoporosis. It is important for health care providers to be fully aware of the potential risks and benefits of diagnosis and treating osteoporosis.

Key words: osteoporosis, bones remodeling, prevention, pharmacotherapy

-
- Dr Nada Vujasinović-Stupar
E-mail:stuparn@eunet.rs

Увод

Остеопороза (OP) је метаболичка болест костију од које оболевају особе оба пола, претежно жене, а ризик за обољевање се нарочито повећава у менопаузи. По проценама свака трећа жена у менопаузи има остеопорозу. Остеопороза се одликује смањеном коштаном масом и поремећајем грађе, микроархитектуре коштаног ткива, што заједно доводи до повећане ломљивости костију и појаве прелома. Према етиологији може се издвојити група *примарне* или идиопатске остеопорозе, коју чине постменопаузна и сенилна остеопороза и група *секундарне* остеопорозе која настаје као последица друге постојеће болести или употребе неких лекова (1). У процес ремоделовања костију и развоја остеопорозе уплиће се много фактора, те се на основу њиховог разматрања могу објаснити начини превенције и лечења остеопорозе. Из овог разлога, даје се кратак опис структуре и процеса ремоделовања костију, са мерама превенције и фармакотерапије.

Структура костију

Коштани матрикс састоји се од органске и неорганске фазе. Колаген типа I чини 90% органске фазе, док осталих 10% чине протеогликани и неколагени протеини (остеокалцин, коштани сијалопротеин, остеонектин, тромбоспондин и остеопонтин). Неорганска фаза кости углавном се састоји од кристала калцијума и фосфата у облику хидроксиапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) (2, 3).

Колагена влакна састоје се од бројних минерализованих фибрила који унутар *интрафибриларног* матрикса садрже плочице кристала хидроксиапатита, међусобно повезане спиралним неколагеним протеинима и *интерфибриларног* матрикса у коме неколагени протеини, такође спиралне структуре, врше повезивање минерализованих фибрила у јединствени чврсти коштани матрикс. Спирална структура интра и интерфибриларних неколагених протеина кључна је за апсорпцију енергије и прилагођавање кости на дејство силе (2, 4, 5).

Ремоделовање костију

Процес ремоделовања костију је од великог значаја за прилагођавање кости постојећем оптерећењу и за замену остарелих, оштећених и девитализованих делова релативно крте и слабе кости новом кости (1). Овим процесом се за 10 година у потпуности обнови коштано ткиво (6). Од великог значаја за обнављање коштаног ткива су три врсте ћелија: остеобласти, остеокласти и остеоцити.

Основна улога остеобласта је да стварају органски матрикс, док остеокласти разарају постојећи матрикс. Ове две врсте функционално повезаних ћелија чине основну мултицелуларну јединицу (*Basic Multicellular Unit* - BMU) (5).

Три молекуле сигналног система RANKL/RANK/OPG, које припадају суперфамилији фактора некрозе тумора (*Tumor Necrosis Factor* - TNF) дају објашњење функционалне нераздвојивости остеобласта и остеокласта. На површини остеокласта, како прекурсорских, тако и диферентованих, зрелих ћелија, испољен је рецептор активатор нуклеарног фактора капа Б (*Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B* – RANK). Њега активира лиганд (RANKL) кога секретују остеобласти, под утицајем системских фактора, калцитропних фактора и у одсуству естрогена. Везивањем RANKL за RANK, на нивоу незрелих остеокласта активира се њихова диференцијација и сазревање (остеокластогенеза). Везивање пак за диферентоване ћелије доводи до активирања њихове функције и разградње костију (7). Остеобласти истовремено врше и синтезу остеопротегерина

(OPG) - инхибитора овог процеса. OPG је лажни, солубилни рецептор RANKL, за који се везује и блокира његову функцију (8). Активирани остеокласти организују цитоскелет, стварају ресичасте продужетке (тзв. наборана мембрана) и уз помоћ адхезивних молекула остварују интимни контакт са површином кости (7). Остеокласти врше секрецију протеолитичких ензима помоћу којих варе и отапају органски матрикс, а секрецијом више киселина, као што су лимунска и млечна, растварају минерале. Када остеокласти започну своју активност разградње костију, за око три недеље могу да створе удубљења ширине 0,2-1 mm, и дужине до неколико mm (5).

Из матрикса током разградње костију долази до ослобађања фактора раста сличног инсулину (*Insulin-like Growth Factor* - IGF) и трансформишућег фактора раста β (*Transforming Growth Factor* β , TGF- β), значајних регулатора остеобласта, који утичу на њихову диференцијацију, сазревање и активацију. Активирани остеобласти почињу фазу изградње новог коштаног ткива стварањем коштаног матрикса на местима ресорпције. Овај процес је спорији, и траје неколико месеци. Шупљина „изједене” кости концентрично се попуњава органским матриксом, остеоидом, у виду ламела (5).

Неки остеобласти остају трајно заробљени у матриксу где се претварају у остеоците- најбројније ћелије коштаног ткива, које чине до 90% свих ћелија (7). При трансформацији у остеоците долази до редукције величине ћелије на рачун стварања бројних продужетака, којима остеоцити остварују међусобну комуникацију и комуникацију са остеобластима (5). Више година је позната улога остеоцита као механорецептора, који региструју поруку о потреби за ремоделовањем костију зависно од механичког оптерећења. Међутим, према новим сазнањима остеоцити су централни регулатор коштаног моделирања и ремоделирања. Оне препознају девитализовано коштаног ткиво и шаљу информације о потреби замене оштећених делова новом кости (7). Последњих година се проучава синтетска функција остеоцита, између осталог секреција склеростина, негативног регулатора остеобласта и стварања кости (9).

Равнотежа стварања и разградње, као и врхунац коштане масе код жена, достиже се око тридесете године живота и остаје у релативно стабилној фази до 35-40 године, када почиње благи коштани губитак од 0,5-1% годишње. Значајно већи коштани губитак до око 10% региструје се у раној менопаузи. Након овог периода, разградња се успорава и губитак се своди на 1-3% годишње (5). Повећана разградња костију у периоду менопаузе условљена је повећаном активношћу осетокласта и повећањем броја *BMU*, и углавном захвата пљоснате (трабекуларне) кости (објашњено у раду „Фактори ризика за остеопоротске преломе”) (5).

Иако се остеопороза јавља код жена старијег животног доба и постменопаузно, ретко, постоји могућност њене појаве и у генеративном периоду. Описани су ретки случајеви недовољно јасне ОР током трудноће и дојења. Трудноћа као физиолошко стање, може узроковати развој повећане коштане ресорпције мајке за потребе фетуса. Ова ресорпција независна је од паратиреоидног хормона (PTH), а условљена је факторима раста и цитокинима из плаценте. Није у потпуности познато да ли је ово пренаглашена физиолошка реакција у прилагођавању скелета мајке на повећане потребе фетуса, или је последица претходно већ снижене коштане масе, која се током трудноће манифестује остеопорозом (10).

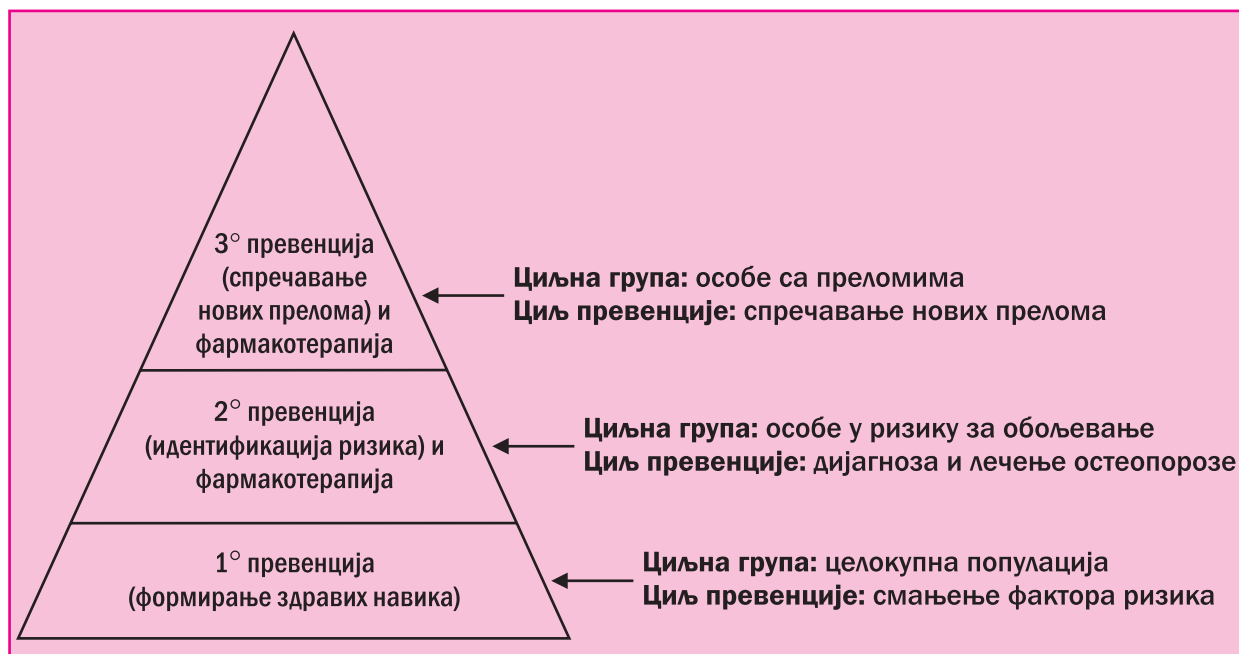
Мноштво физиолошких процеса у организму зависи од екстраћелијске концентрације калцијумових (Ca) јона (ослобађања већине хормона и неуротрансмитера, мишићне контракције, интегритета мембране, коагулације крви). При опадању концентрације Ca јона у плазми, у циљу одржања хомеостазе организма, покрећу се бројни регулаторни механизми. Ови механизми

обухватају: повећану апсорпцију Са на нивоу танког црева, повећано ослобађање Са јона разградњом костију (које служе као резервоар калцијумових и фосфатних јона), и смањено излучивање Са јона на нивоу бубрега.

Пуферска функција костију остварује се ослобађањем измењивих јона калцијума из аморфних соли. Количина соли, која стоји на располагању за размену, износи ~0,5-1% укупних соли калцијума у костима (5-10 g). Ова реакција је брза, јер су кристали калцијумових соли веома мали, а површина костију на којој су распрострањени веома велика ($\geq 4000 \text{ m}^2$). Уз то, кости су врло добро васкуларизоване, са протоком око 5% целокупне крви. Због свега наведеног, пуферска улога костију представља прву линију одбране од пада концентрације Са јона у екстрацелуларној течности (3).

Превенција остеопорозе

Превенција остеопорозе може се из дидактичких разлога представити у облику пирамиде коју чине три нивоа, који одговарају нивоима превенције (6). Базу, најшири део пирамиде, чини примарни ниво превенције која се спроводи у општој популацији, и обухвата особе оба пола и свих узраста, а без процене индивидуалних фактора ризика (слика 1). Циљ примарне превенције је образовни у сврху подизања знања и свести о овом обољењу, да би се формирале здраве животне навике.



Слика 1. Нивои превенције остеопорозе

Програм примарне превенције је задатак свих оних који у томе могу помоћи: средстава информисања, учитеља, наставника и професора кроз едукацију деце и адолесцената током школовања, здравствених радника, удружења и организација, практично друштва у целини. Мере и активности на овом нивоу превентивне делатности делимично се могу разликовати у зависности од циљне групе.

Тако, у периоду раста и сазревања коштаног система циљ је да се постигне већи коштани максимум („*peak bone mass*”), колико то генетски чиниоци дозвољавају. Остеопороза у великом броју случајева настаје због ниске максималне коштане масе која се достиже крајем друге деценије живота (11). Корисне идеје добијају се из Енглеске, која је 2003. године прихватила национални програм у британским школама за едукацију тинејџера о факторима ризика за остеопорозу. Ова циљна група препозната је као врло битна за постизање што бољег квалитета костију у младости, критичном периоду раста костију, да би се избегле очекиване фрактуре у старијем животном добу (12).

У периоду зрелости циљ превентивних мера је да се одржи постојећа коштана маса, а у периоду неминовног губитка кости током менопаузе и сенијума, да се коштани губитак максимално успори. Опште мере примарне превенције дате су у табели 1.

Табела 1. Опште мере примарне превенције остеопорозе

| ОПШТЕ МЕРЕ ПРИМАРНЕ ПРЕВЕНЦИЈЕ ЗА СВЕ УЗРАСТЕ |
|--|
| Редовна физичка активност - бављење спортом, редовно вежбање, избегавање седентарног начина живота |
| Правилна исхрана - унос довољних количина калцијума |
| Обезбеђивање довољне количине витамина D |
| Избегавање штетних навика - пушења, уноса алкохола, вишка кофеина |
| Одржање телесне масе – на рачун мишићне масе |

Редовно вежбање и свакодневна физичка активност, избегавање седентарног начина живота неопходни су током целог живота. Вежбе са оптерећењем, против силе гравитације, и вежбе са отпором, које користе снагу мишића, значајне су за изградњу и одржавање коштане масе (13-16). Дневне активности и већина спортова укључују комбинацију ова два типа вежби.

Други, значајно ужи део пирамиде чини секундарна превенција, где се превентивно поље сужава и усмерава на препознавање особа које су у ризику за настанак остеопорозе. Препознавање ових особа врши се на основу добро познатих фактора ризика. Циљ секундарне превенције је да се ове особе упуте на допунску дијагностику и правовремено лечење остеопорозе. Подручје секундарне превенције одговорност је лекара свих профила.

Лекари примарне здравствене заштите (породични лекари) су у редовном контакту са болесником, познају и прате његово здравствено стање, пратеће болести или коришћену терапију, који могу бити фактор ризика за остеопорозу. Упознати су са породичном анамнезом, навикама и начином живота свог болесника. Овај задатак ће се успешно обавити уколико се особе са факторима ризика препознају и пошаљу на даљу дијагностику. Са овим циљем је у Србији 2004. године направљен „Национални водич за остеопорозу” под покровитељством Министарства здравља Републике Србије, који је успешно имплементиран у 24 центра широм Србије, када су лекари примарне

здравствене заштите упознати са факторима ризика за остеопорозу (17). Препознавање ових особа је незадовољавајуће, подаци указују да је од лекара примарне здравствене заштите <2% старијих жена добило дијагнозу остеопорозе или вертебралних фрактура, а очекивана преваленција је 20-30% (18). У табели 2 су дати фактори ризика за остеопорозу.

Табела 2. Фактори ризика за остеопорозу (17)

| ФАКТОРИ РИЗИКА | КОМЕНТАР |
|------------------------------------|--|
| Пол | Значајно чешће обољевају жене |
| Раса | Бела, кавкаска, раса чешће добија остеопорозу |
| Генетска предиспозиција | Преломи код родитеља, најважнији је прелом кука |
| Старост | Са старењем се повећава ризик за остеопорозу |
| Менопауза | Природна или хируршка, нарочито рана пре 45-те године |
| Смањење висине | Значајно смањење >3 cm |
| Низак индекс телесне масе | <19 kg/m ² (13) |
| Пременопаузна аменореја > 6 месеци | Изузима се аменореја због трудноће |
| Низак унос калцијума | Недовољно уношење млечних производа, вегетаријанци, особе оболеле од булимике, анорексије нервозе, дијете |
| Дефицит витамина D | Недовољно излагање сунцу |
| Физичка неактивност | Кост без оптерећења се спорије ремоделује |
| Лоше навике | Исхрана - исцрпљујуће дијете, хиперпротеинске дијете изазивају губитак калцијума из костију, пушење, претерано конзумирање алкохолних пића и кофеина |
| Болести | Ендокринолошке (хиперпаратиреоидизам, хипертиреоза, инсулин зависни дијабетес, Кушингова болест), хронична инсуфицијенција јетре и бубрега, гастроинтестинална обољења (целијакија, хроничне инфламацијске болести црева, тешка интолеранција лактозе), особе са трансплантираним органима |
| Лекови | Гликокортикоиди >3 месеца, антиепилептици, хепарин, велике дозе тироксина, антациди са алуминијумом, метотрексат |

Највиши ниво суженог дела пирамиде заузима терцијарна превенција којом су обухваћене особе које су већ доживеле један или више прелома. Циљ терцијарне превенције је спречавање настанка нових прелома. Досадашњи подаци показују да особе са једним преломом пршљена имају 5-10 пута већу шансу за нове преломе пршљена, а 2 пута за прелом кука. Применом специфичне фармакотерапије може се смањити учесталост нових прелома за 50% (19). Запажено је да се особе са тешким обликом остеопорозе идентификују тек после вишеструких прелома, када је изгубљен драгоцен период за лечење (20). Овде је драгоцен помоћ ортопеда који би по завршеном лечењу прелома, болесницу упутили на допунску дијагностику остеопорозе.

Преломи костију значајно утичу на смањење укупног квалитета живота болесница, и свих појединачних области које чине квалитет живота (21).

Код болесница са ОР врло је битно спречавање пада, јер највећи проценат прелома кука, али и других локализација, настаје у току пада. Са старењем расте проценат пада због присутних фактора ризика за пад: губитка мишићне масе и слабости мишића, губитка равнотеже и стабилности, смањења еластичности зглобова или због узимања лекова, као што су седативи и антихипертензивни (постурална хипотензија). Будући да се највећи број прелома кукова догађа у кућним условима, саветује се опрез у кући, избегавање рада на висини, добра корекција вида итд., али и избегавање изласка зими по клизавом терену.

До данас нема добро документованих података да заштитници за кукове могу да спрече прелом кука (15, 16, 22). Мета анализа рандомизованих контролираних студија није показала корист од његове употребе, а нађена је лоша комплијанса због његове неугодности и нарушавања естетике (23).

Три нивоа превенције остеопорозе, са циљним групама и циљевима превенције дати су на слици 1.

Витамин D и препарати калцијума у превенцији остеопорозе

Витамин D

Примарна улога витамина D је одржавање концентрације Са јона у плазми унутар уских физиолошких вредности дејством на циљне органе - танко црево, бубрег и кост. На нивоу танког црева активни облик витамина D-1,25 дихидроксихолекалциферол регулише испољавање протеина на ентероцитима четкастог покрива који везују и транспортују Са. На нивоу бубрега витамин D смањује излучивање Са путем урина, а на нивоу кости врши појачану мобилизацију Са (3). Са старењем долази до смањеног стварања 1,25-дихидрокси-витамина D₃ (калцитриола), смањене ресорпције Са на нивоу црева и повећане синтезе РТН што доводи до развоја сенилне остеопорозе (1).

Постоје два облика провитамина D: ергокалциферол (D₂) порекла из ергостерола биљака и холекалциферол (D₃) који се ствара у кожи из холестерола, под дејством UV зрака. Активација витамина D из холекалциферола врши се каскадном хидроксилацијом у јетри (25α хидроксилаза) у 25-хидроксихолекалциферол (калцидиол), а потом у ћелијама бубрега (1α хидроксилаза) где настаје активни витамин D-1, 25-дихидроксихолекалциферол (калцитриол), који по грађи и функцији представља стероидни хормон.

Вишеструки су регулаторни механизми заштите од токсичних концентрација витамина D, због чега не постоји могућност да се при суплементацији уобичајеним дозама или при претераном излагању сунцу синтетишу токсичне дозе витамина D. Постоји негативна повратна спрега у којој синтетисани молекули D₃ прекида даљу синтезу холекалциферола (штедња провитамина). Велика је везујућа моћ протеина плазме и масног ткива, резервоара холекалциферола из кога се он ослобађа према метаболичким потребама организма. Хидроксилација вишка витамина D₃ конвертује се у 24, 25-дихидроксихолекалциферол, који нема метаболичку активност и брзо се одстрањује из организма.

Витамин D има дозно зависни ефекат на кост. Високе дозе утичу на разградњу костију, јер помажу сазревању остеокласта и индиректно стимулишу њихову активност, а смањују синтезу колагена

од стране остеобласта (3). Међутим, доказано је да се лоша минерализација костију у недостатку витамина поправља његовом суплементацијом (5). Претпоставља се да у малим дозама утиче на калцификацију костију, јер 1,25-дихидроксихолекалциферол може да допринесе транспорту Са јона из екстрацелуларне течности и гастроинтестиналног тракта у кост (3).

Саопштења великог броја студија које су анализирале утицај витамина D (са или без Са) на коштану масу и на спречавање прелома су контрадикторна. Ово је делом условљено различитим вредностима 25-хидрокси-витамина D у крви на почетку испитивања, различитим формама (холекалциферол или ергокалциферол) и различитим дневним дозама витамина D (<800 или >800 IU) које су примењиване (24). Мета анализа 9 рандомизованих клиничких студија (53 260 болесница) налази да је суплементација витамином D недовољна за значајну редукацију ризика од прелома кука код жена у менопаузи, док у комбинацији са калцијумом за 28% редукује ризик од прелома кука, а за 23% ризик од невертебралних прелома (24).

Бројне епидемиолошке студије упозоравају да широм света постоји чест проблем дефицита витамина D (14, 23, 25, 26). Дневне потребе у витамину D мањим делом се обезбеђују путем хране која је, осим сардина, неких масних риба и лосога, релативно сиромашна у његовом садржају. Већим делом витамин D се обезбеђује синтезом преко коже из провитамина (7-дехидрохолестерола) под дејством сунчевих зрака. Са старењем смањује се његова синтеза због мањка провитамина или/и слабијег излагања сунцу, те је у овом животном периоду неопходна суплементација витамина D у циљу спречавања коштаног губитка (25). У земљама са малим бројем сунчевих дана, где храна није додатно обогаћена витамином D, или у случајевима недовољног излагања сунцу неопходна је суплементација витамином D код свих узраста (11, 14). Код старијих који су редовно примали витамин D, регистрована је и значајно смањена учесталост пада због позитивног дејства витамина D на мишиће (22). Наиме, витамин D има улогу у одржавању снаге мишића и стабилности хода, поготову мишића који претежно носе масу тела и који су задужени за одржавање равнотеже и покретање тела (13, 23). Данас су добро документовани подаци који указују да је дефицит витамина D код старијих људи повезан са смањеном мишићном снагом, отежаним пењањем уз степенице, немогућношћу дужег ходања и обављања физичких активности изван куће (23).

Препоручене дневне дозе витамина D у SAD су 400 IU за особе од 51-70 година, а 600 IU после 70 година. У Европи се саветује дневна доза од 400 IU за све особе >65 година (26). Препоруке нашег националног водича приказане су у *табели 3* (17).

Табела 3. Препоруке за адекватан унос витамина D (17)

| Године | Доза витамина D (IU/дан) |
|--------|--------------------------|
| 18-49 | 200 |
| 50-60 | 400 |
| >70 | 600 |

За суплементацију саветује се холекалциферол, изузев код особа са оштећеном функцијом бубрега или у сенијуму (редукција 1 α хидроксилазе), када се суплементација врши активним принципом витамина D.

Препарати калцијума

Уколико је унос калцијума путем хране мањи од дневних потреба неопходна је његова суплементација. При примени дијететских препарата намењених суплементацији калцијума треба обратити пажњу на следеће:

- физичко-хемијске карактеристике једињења (калцијумових соли) које имају утицаја на апсорпцију калцијума: растворљивост соли у киселој средини, репреципитација калцијумових јона приликом лучења ензима панкреаса, стварање комплекса са анјонима, ограничена експозиција калцијумових соли при проласку кроз танко црево (27);
- могуће интеракције са намирницама могу смањити апсорпцију калцијума због формирања нерастворних соли (ове препарате не треба уносити заједно са храном богатом влакнима-житарице, фитинском киселином-житарице, алгинатима, оксалатима-зелено поврће) (28);
- могућност смањења ресорпције калцијума уколико се истовремено узимају и други минерали (гвожђе, магнезијум, цинк) (28);
- могућност интеракција са неким лековима које могу да смање ресорпцију Са јона (тетрациклини, блокатори H₂ рецептора, инхибитори протонске пумпе) (28);
- глукокортикоиди и фенитоин инхибирају интестинални транспорт и ресорпцију Са јона (29);
- желудачна киселина је неопходна за разградњу карбонатне соли, те се код старијих са смањеним лучењем киселине и код особа које користе инхибиторе протонске пумпе при супституцији саветују соли калцијум-цитрата (23).

Препоруке дневних потреба за калцијумом у сврху превенције остеопорозе према нашем националном водичу приказане су у табели 4 (17).

Табела 4. Препоруке за адекватан унос калцијума (17)

| Период | Потребе Са (mg/dan) |
|------------------------------|---------------------|
| Пубертет и адолесцентно доба | 1000 |
| Жене у менопаузи | 1000 |
| Труднице | 1200-1500 |
| Дојиље | 1500-2000 |
| Жене у менопаузи | 1500 |

Истраживање спроведено током 2007. године показало је да се у апотекама у Републици Србији могло пронаћи 25 различитих дијететских препарата намењених суплементацији калцијума. Многи од ових препарата су у свом садржају имали више од једног минерала, а најчешће комбинацију калцијума, витамина D и/или магнезијума. Калцијум се у овим препаратима најчешће налазио у облику соли карбоната или цитрата. Поред ових, налазио се и у облику соли: карбоната, цитрата, фруктобората, глуконата, фосфата, лактата и хидроксиапатита (29).

Како би се смањила могућност појаве констипације код пацијената који користе калцијумове соли, препоручује се њихова комбинација са витамином D (23). На основу ових чињеница сматрамо да је потребан већи опрез здравствених радника при пружању препорука болесницима о избору суплемената и начину суплементације калцијума.

Фармакотерапија остеопорозе

За превенцију и/или лечење остеопорозе користи се неколико фармаколошких група лекова: бисфосфонати, селективни модулатори естрогенских рецептора, калцитонин, паратхормон и стронцијум ранелат, а ретко хормонска супституциона терапија.

Према смерницама немачког удружења за превенцију, дијагностику и лечење остеопорозе жена и мушкараца старости >60 година, увођење специфичне фармакотерапије препоручује се ако је десетогодишњи ризик за појаву прелома 30% (30). Препоруке нашег националног водича су да се са терапијом остеопорозе почне када је Т-индекс < -2,5 и када је ризик од фрактуре висок.

Бисфосфонати

Лекови из групе бисфосфоната данас су „златни стандард” у превенцији и лечењу остеопорозе (31). Добијени су заменом кисеоничног атома (Р-О-Р) пирофосфата угљениковим атомом (Р-С-Р). Ови лекови су регистровани за лечење постменопаузне ОР, али се примењују и за лечење остеопорозе мушкараца, по потреби, и пременопаузно (остеопороза изазвана гликокортикоидима). Имају снажан антиресорптивни ефекат те се користе у различитим болестима где постоји убрзани коштани метаболизам (остеопороза, *Paget*-ова болест костију, малигна хиперкалцемија и сл.). За лечење остеопорозе користе се аминокиселински бисфосфонати (алендронат, риседронат, ибандронат, золедронат), који се везују за хидроксиапатитне кристале кости где су метаболички инертни. Дејство испољавају у моменту ресорпције костију, изазивајући метаболички крах и апоптозу остеокласта (или малигне ћелије). (32). Бројне студије су показале ефекат бисфосфоната на повећање коштане густине мерених региона (8-10%) и у спречавању прелома (50-60%) на кичми и куку (33-39).

За лечење остеопорозе у Србији регистровани су и доступни алендронат таблете за дневно (10 mg) и недељно (70 mg) дозирање и ибандронат у виду таблета (150 mg) за месечно дозирање и интравенске болус ињекције (3 mg) на 3 месеца.

Главни нежељени ефекат оралних бисфосфоната је могући утицај на гастроинтестинални тракт, и евентуални настанак улцерације једњака. Да би се спречила ова нежељена реакција упозорење за све оралне препарате бисфосфоната је да се по њиховом узимању остане у усправном положају (ход или седење), чиме се спречава рефлукс желудачног садржаја и потенцијална иритација једњака.

Заједничка особина бисфосфоната је мала ресорпција активне супстанције (често <1%). Иначе, слаба ресорпција ће се умањити уколико се лек узме са храном, другим лековима или напицима осим воде. Неопходно је да се лек узме на празан стомак са чашом обичне воде, 30-60 мин (зависно од јачине лека) пре јела и других лекова.

До данас немамо потребне информације о дужини трајања лечења остеопорозе. Експерти се слажу да је лечење вишегодишњи процес. Препоручује се терапија бисфосфонатима до 5 година, међутим, код нових прелома или високог ризика предлаже се наставак терапије до 10 година. Велики проблем у лечењу остеопорозе су слаба адхеренција (приврженост) терапији и перзистенција (дужина лечења, остајање на терапији), јер је тешко остварити вишегодишње лечење асимптоматске болести, што је проблем и при лечењу других хроничних обољења (40).

Калцитонин

Калцитонин је хормон који луче „Ц” ћелије тиреоидне жлезде, и има улогу у хомеостази калцијума (5, 41). Регулација секреције овог хормона зависна је од концентрације Са јона у плазми

(5). Он инхибира коштану ресорпцију везивањем за специфичне рецепторе на остеокластима и инхибицијом њихове активности. На нивоу бубрега смањује реасорпцију Са јона и фосфата у проксималним тубулама. Његов збирни ефекат је смањење концентрације Са јона у плазми.

Данас се углавном користи лососов калцитонин (салкатонин), јер дуже делује од хуманог и мање је алергоген, тако да је погоднији за дуготрајно лечење. За лечење остеопорозе користи се у облику назалног спреја, уз обавезан додаток 1g калцијума да би се избегла хипокалцемија (41).

Калцитонин може да се препоручи за терапију када су бисфосфонати контраиндиковани. Предност ове терапије код старијих је једноставност дозирања и мали ризик од нежељених дејстава лека (42). Нарочито важно индикационо подручје за примену калцитонина су свеже, болне фрактуре пршљенова, јер уз антиресорптивни има и одличан аналгетски ефекат (23, 41). Примењивани су различити *циклични* терапијски режими назалног калцитонина (прекид терапије сваког другог месеца, лечење 5 дана недељно, лечење 1 месец / пауза 2 месеца) због бојазни од стварања неутралишућих антитела. Међутим, већа је вероватноћа да дуготрајна примена калцитонина доводи до смањене регулације скелетних рецептора за калцитонин, чиме се може објаснити феномен губитка његовог ефекта током времена (43). Резултати петогодишњег лечења 1255 постменопаузних жена назалним калцитонином *свакодневно* (100, 200 или 400 IJ) или плацебом, уз калцијум (1000 mg) и витамин D (400 IJ) дневно, показују да доза од 200 IJ дневно значајно редукује ризик од нових вертебралних прелома за 33% (PP 0,67; 95% CI, 0,47-0,97), док код болесница лечених са 100 или 400 IJ дневно није добијен значајни ефекат (44).

Од нежељених реакција најчешће су регистроване гастроинтестиналне и могућа појава зажарености дланова, ушију и лица као последица вазодилатације. Имајући у виду да се ради о протеину, неопходан је опрез због могућих алергијских реакција.

Паратхормон

За разлику од претходних антиресорптивних лекова, рекомбинантни хумани паратиреоидни хормон терипаратид има анаболичко дејство, стимулише активност остеобласта и стварање костију. Има способност повећања коштане густине 1,5-2 пута више од антиресорптивних лекова, за 60-70% смањује инциденцију вертебралних прелома, а за 50% невертебралних (41).

Терипаратид, (PTH 1-34), произведен рекомбинантном технологијом идентичан је N терминалној секвенци ендеогеног хуманог PTH. У свету и код нас регистрован је и одобрен за лечење тешке постменопаузне остеопорозе (значајно смањен T-индекс) уз присутне вишеструке преломе због остеопорозе. Лечење се спроводи поткожним дневним ињекцијама са дозом од 20 микрограма/дан. Препоручена и одобрена дужина лечења је до 18 месеци. Ово временско ограничење је дато, јер су испитивања дуготрајне примене терипаратида на животињама указала на могућност повећаног ризика за развој остеосаркома.

Стронцијум ранелат

Двовалентни катјон стабилног стронцијум изотопа може да се примењује орално у облику соли ранелата (11). Стронцијум ранелат је снажан анаболички агенс двоструког дејства, утиче на повећање OPG и супресију RANKL, а такође стимулише остеобластогенезу (45).

Регистрован је за лечење постменопаузне остеопорозе. Ова терапија утиче на повећање коштане масе пршљенова и бутне кости и испољава ефикасно антифрактурно дејство на наведеним регионима (11, 46). Могуће нежељене реакције су дијареја, венски тромбоемболизам (показана је

мала, али статистички значајна инциденција), повећање концентрације креатин киназе у серуму (11).

Хормонска супституциона терапија

Низак ниво естрадиола у серуму повезан је са губитком коштане масе и повећаним ризиком од прелома костију. Хормонска супституциона терапија (*Hormone Replacement Therapy* - HRT) повећава ниво естрадиола и утиче на успоравање овог процеса (13). Када ниво естрадиола у менопаузи падне <30 pg/ml, значајно се убрзава коштана ресорпција. Минимална концентрација естрадиола потребна за спречавање ресорпције кости је од 40-60 pg/ml, коју је могуће постићи применом HRT (47).

Дуготрајна HRT доводи се у везу са повећаним ризиком од канцера дојке и ендометријума те се, имајући у виду постојање других лекова, ова терапија данас не препоручује као терапија прве линије за лечење остеопорозе. Савет је да коначну одлуку о њеној примени донесе болесница преузимањем наведеног ризика (17). У многим земљама препоручује се за друге индикације, као што су ублажавање климактеричних симптома, у што мањим дозама и ограничене дужине примене (31).

Тиболон

Тиболон је дериват естрена који се у организму разлаже на три метаболита који имају ефекте сличне естрогену, гестагену и андрогенима. Делује специфично на одређена ткива (вагине и костију) и терморегулациони центар, али не делује на ткива ендометријума и дојки. Не изазива пролиферацију ендометријума као остали естрогени, јер се локално метаболише у неактивни изомер (41). Многа испитивања показала су да успешно превенира смањење коштане масе кортикалних и трабекуларних костију (42). Тиболон има дејство на ублажавање симптома менопаузе те се може дати ради ублажавања ових симптома.

Студија спроведена у 22 Америчке државе (4538 жена) у трајању од 34 месеца показала је да тиболон смањује ризик од фрактура, канцера дојке, вероватно и канцера колоне, али да повећава ризик од можданог удара, због чега је студија прекинута. Не саветује се старијим женама, јер ризик од можданог удара експоненцијално расте са годинама, нити у случају повећаног ризика од можданог удара (хипертензије, дијабетеса, артеријске фибрилације и пушења) (48).

За превенцију остеопорозе саветује се код жена старости 50-60 година, када је мали ризик за мождани удар (48).

Селективни модулатори естрогенских рецептора

Будући да HRT осим на коштану делује и на друга ткива и да повећава релативни ризик од појаве карцинома материце и дојке и тромбоемболијских компликација услед хиперкоагуабилности крви, развијени су нехормонски препарати који испољавају селективно агонистичко деловање на кост (41). Селективни модулатори естрогенских рецептора (SERM) су агонисти естрогенских рецептора у костима, а антагонисти ових рецептора у млечним жлездама и утерусу (5, 49).

Ралоксифен (RLX) је друга генерација SERM, претпоставља се да делује преко естрогенских рецептора (ER) будући да има сличан афинитет за везивање за ER као и естрадиол. Овај рецептор има два места за везивање (једно за везивање лиганда типа естрогена, и друго за везивање лиганда типа антиестрогена и SERM) (49).

Ралоксифен може да испољи различите активности везујући се за ER у зависности од врсте ткива. У ткивима *репродуктивних* органа везивањем RLX за ER рецептор, долази до промене просторне конфигурације новонасталог комплекса (RLX - ER). На овај начин спречава се даље везивање естрадиола за преостало слободно место на ER из комплекса, и активација гена и транскрипција секвенце дезоксирибонуклеинске киселине (DNK), коју би иначе индуковала веза естрадиол- ER. У костима и другим ткивима *не-репродуктивних* органа, ралоксифен се, такође, везује за ER чинећи комплекс (RLX - ER). Уколико се за овај комплекс веже „помоћни протеин” (*Helper Protein – HP*), долази до активације специфичне секвенце DNK познате као елемент одговора ралоксифена (*Raloxifene Responding Element – RRE*). Активацијом RRE долази до синтезе специфичних протеина одговорних за дејства слична естрогену. На овај начин, објашњава се како ралоксифен имитира дејство естрадиола на нивоу ткива нерепродуктивних органа (49).

На нивоу коштаног ткива, ралоксифен смањује стварање IL-6 за 50% и TNF- α за 30%, што утиче на смањење ресорптивне активности остеокласта. Активацијом PPE утиче на повећано стварање TGF- β који даље утиче на смањење броја остеокласта и инхибиције њихове ресорптивне активности (49).

Ралоксифен нема ефекат на менопаузне симптоме те се не може примењивати у ту сврху (17, 42), а ризик за настанак венских тромбоемболија сличан је оном код HRT (17). Поред овог постоји и повећан ризик за мождани удар (23).

Нова антиресорптивна терапија

Испитују се нови модалитети антиресорптивне и анаболичне терапије за лечење остеопорозе. Фармацеутска индустрија је у потрази за идеалним SERM који би требало да, као ралоксифен, смање вертебралне преломе и ризик од карцинома дојке, али и да редукују менопаузне симптоме, невертебралне преломе, пре свега кука, и да доводе до смањења кардиоваскуларног ризика. Три нова SERM налазе се у III клиничкој фази испитивања (13).

Деносумаб је хумано моноклонско антитело на RANKL (анти- RANKL антитело), које остварује дејство слично ендегеном OPG (13, 50, 51), јер блокира процес стварања и активације остеокласта, што резултира смањеном ресорпцијом костију. За разлику од бисфосфоната не задржава се у костима, а након субкутане ињекције задржава се дуго у плазми. Прелиминарни подаци лечења 7600 жена са постменопаузном остеопорозом применом поткожних ињекција деносумаба од 60 mg 2 пута годишње, показала су значајну редукују прелома кичме за 68%, невертебралних прелома за 20%, а прелома кука за 40% (50).

Селективни инхибитор катепсина - К (оданацатиб), моноклонска антитела против склеростина, калцимитетици који повећавају активацију калцијумских рецептора и кратки фрагменти PTH (1-31) су у различитим фазама клиничких испитивања као могућа терапија у будућности (9).

Потенцијални терапијски агенси

Статини

Липофилни статини (ловастатин, симвастатин) показују значајан ефекат на повећање коштане масе кука инхибицијом активности остеокласта, те је примећено да особе које их користе за лечење хиперлипидемије ређе оболевају од остеопорозе (52).

Тиазидни диуретици

Епидемиолошке студије показују да смањени ризик за прелом кука може да се доведе у везу са употребом тиазидних диуретика, лекова првог избора у терапији некомплицоване хипертензије (53). Уочено је да поред снижења крвног притиска повећавају коштану масу и смањују преваленцију фрактура. Показано је да утичу на позитиван баланс калцијума повећањем његове реапсорпције на нивоу бубрега (53, 54), а претпоставља се да стимулишу диференцијацију остеобласта инхибицијом ензима карбо-анхидразе (52). Трогодишња студија показала је да ниске дозе хидрохлортиазида (12,5 mg) могу да спрече губитак коштане масе кука и кичмених пршљенова у односу на плацебо. Резултати ове студије ипак су скромни и указују на потребу дужег праћења употребе хидрохлортиазида код одраслих особа без хипертензије (55).

Закључак

Остеопороза је болест мултифакторске патогенезе са јаким генетским утицајем и утицајем непроменљивих чинилаца као што су пол и старост. Значајан је негативни утицај фактора спољне средине и нескелетних чинилаца на које се све више обраћа пажња, због могућности њиховог превенирања, са циљем да се смањи број оболелих и број прелома. Опште превентивне мере ради формирања здравих навика које ће се спроводити у свимзрастима неопходне су да би се смањио морбидитет од остеопорозе, што је значајно не само за појединца већ и за друштво у целини.

Неопходно је правовремено откривање особа које имају факторе ризика за остеопорозу у циљу дијагностике и евентуалне терапије остеопорозе. Нарочито је важно лечење особа које су већ имале прелом, са циљем спречавања нових прелома.

У лечењу (и/или превенцији) остеопорозе је уз примену специфичне антиресорптивне или анаболичке терапије, обавезна супституција калцијумом и витамином D.

Литература

1. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sar. Patofiziologija. Medicinska naklada Zagreb; 6. izdanje, 2005, 760-765.
2. Sala SC, Marini F, Cepollaro C, Marcucci G, Brandi ML. Genetic determinants of osteoporosis. In: Rizzoli R, Reginster J-Y. Innovation in skeletal medicine. Elsevier 2008, 79-94.
3. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Savremena administracija. Beograd 2003, 899-912.
4. Seeman E. Bone Quality- The material and structural basis of bone strength. J Bone Miner Metab 2008; 26: 1-8.
5. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Data status Beograd; 5. izdanje, 2005, 446-452.
6. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Dostupno na: http://www.surgeon-general.gov/library/bonehealth/chapter_2.html. 16.05.2009.
7. Ferrari BS. Cellular and molecular mechanisms of osteoporosis. In: Rizzoli R, Reginster J-Y. Innovation in skeletal medicine. Elsevier 2008, 19-46.

8. Leibbrandt A, Penninger JM. RANK/RANKL: Regulators of immune responses and bone physiology. *Ann NY Acad Sci* 2008; 11 (43): 123-150.
9. Delmas PD. Future therapies in postmenopausal osteoporosis. In: Rizzoli R, Reginster J-Y. *Innovation in skeletal medicine*. Elsevier 2008: 207-214.
10. Vujasinović Stupar N. Osteoporoza u trudnoći. *Srp Arh Celok Lek* 2008; 1: 44-47.
11. Brixen K, Abrahamsen B, Kassem M. Prevention and treatment of osteoporosis in women. *Curr Obstet Gynaecol* 2005; 15: 251-258.
12. Capper C, Flanagan M. OPTIONS: osteoporosis prevention in UK schools. *J Orthop Nurs* 2005; 9: 39-42.
13. N. Vujasinović-Stupar, Lj. Radojčić, D. Nenadić. Prevencija osteoporoze. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64 (3): 205-210.
14. National Osteoporosis Foundation. Physicians Guide to prevention and treatment of osteoporosis; 2003. Dostupno na: [http://www.nof.org/physguide/inside cover.htm](http://www.nof.org/physguide/inside%20cover.htm). datum pristupa: 01.06.2009.
15. Morita S, Jinno T, Nakamura H, Kumei Y, Shinomiya K, Yamamoto H. Bone mineral density and walking ability of elderly patients with hip fracture: A strategy for prevention of hip fracture. *Injury* 2005; 36: 1075-1079.
16. Murphy L, Riley D, Rodgers J, Plank Sh, Lehman Sh, Duryea B. Effects of Tai Chi on balance, mobility, and strength among older persons participating in osteoporosis prevention and education program. *EXPLORE. J Sci Heal* 2005; 1 (3): 192-193.
17. Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Osteoporoza. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu: Beograd; 2004.
18. Gehlbach SH, Fournier M, Bigelow C. Recognition of osteoporosis by primary care physicians. *Am J Public Health* 2002; 92 (2): 271-273. Seagger R, Howell J, David H, Gregg-Smith S. Prevention of secondary osteoporotic fractures - why are we ignoring the evidence? *Injury* 2004; 35: 986-988.
19. NICE guideline. Prevention of secondary osteoporotic fractures in post menopausal women. <http://www.nice.org.uk/TA087guidance>. 01.06.2009.
20. Vujasinović Stupar N, Radunović G, Smailji M. Procena kvaliteta života sa i bez vertebralnih fraktura. *Med Preg* 2005; 9-20: 453-458.
21. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
22. Vondracek SF, Linnebur SA. Diagnosis and management of osteoporosis in older senior. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 121-136.
23. Boonen S, Lips P, Bouillon R et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007; 92: 1415-1423.
24. Reginster JY. The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (4): 579-585.
25. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3215-3224.
26. Pak CY, Avioli LV. Factors affecting absorbability of calcium from calcium salts and food. *Calcif Tissue Int* 1988; 43: 55-60.

27. Đorđević B, Dikić N, Stanković I, Vidović B, Dabetić M. Dijetetski suplementi na tržištu Srbije 2007. godine. BB Soft Beograd; 2007.
28. Kocić I. Upravljanje rizikom promotivnih aktivnosti preparata za prevenciju osteoporoze. Specijalistički rad. Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu. Beograd 2007.
29. Baum E, Peters KM. The diagnosis and treatment of primary osteoporosis according to current guidelines. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105 (33): 573–582.
30. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399–428.
31. Russell RGG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int* 1999; (Suppl. 2): S66-S80.
32. Bilezikian JP. Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 2009; 122 (2A): S14-S1.
33. Vujasinović-Stupar N, Pilipović N, Branković S. Lečenje osteoporoze cikličnom intravenskom terapijom pamidronatom. *Med Pregl.* 2004 Nov-Dec; 57(11-12): 545-550.
34. Pilipović N, Branković S, Vujasinović-Stupar N. Efekat alendronata na koštanu masu kod žena sa osteoporozom. *Med Pregl.* 2006 Sep-Oct; 59(9-10):427-435.
35. Vujasinović-Stupar N, Milić N, Petrović-Rackov Lj, i dr. i ESTHER studijska grupa. Efikasnost i bezbednost primene ibandronata jednom mesečno kod bolesnica sa sniženom mineralnom koštanom gustinom - studija ESTER. *Srp Arh Celok Lek* (u štampi).
36. Vujasinović-Stupar N, Vukojević P, Pilipović N. Bifosfonati u lečenju postmenopauzne osteoporoze. *Acta Rheum Belgrad* 2000; 30 (1):20-29.
37. Woolf A, Akesson K. Osteoporosis. An Atlas of Investigation and Management. Clinical Publishing. Oxford. Atlas Medical Publishing Ltd 2009.
38. Liberman UA, Hochberg MC, Genseus P, et al. Hip and non-spine fracture risk reduction differ among antiresorptive agents: evidence from randomized controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2006; 60 (11): 1394-1400.
39. Miller NH. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. *Am J Med* 1997; 102: 43-49.
40. T Kažić. *Gotovi lekovi.* Integra Beograd; 10. izdanje, 2005.
41. NEW EUROPE Consensus on Osteoporosis 2003. Developed by the 2nd Central and Eastern European Regional Osteoporosis Meeting. http://www.iofbonehealth.org/download/osteofound/filemanager/policy_advocacy/pdf/lacrima.pdf.01.06.2009.
42. Plosker GL, McTavish D. Intranasal calcitonin (salmon calcitonin). A review of its pharmacological properties and role in the management of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging* 1996; 8(5):378-400
43. Chesnut CH 3rd; Silverman S; Andriano K et al. 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 (4): 267-276.
44. Marie PJ. Strontium ranelate: a novel mode of action optimizing bone formation and resorption. *Osteoporos Int* 2005; 16: 7-10.
45. Boivin G, Farley D, Khebbab MT, Jaurand X. In osteoporotic woman treated with strontium ranelate, strontium is located in bone formed during treatment with a maintained degree of mineralization. *Osteoporosis Int* 2009 Jul 14; (Epub ahead of print).

46. Ettinger B, Pressman A, Sklarin P, Bauer D, Cauley J, Cummings S. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998; 83: 2239-2243.
47. Cummings SR, Ettiger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359 (7): 697-708.
48. Rey CJ, Cervino VE, Rentero ML, Crespo EC, Álvaro AO, Casillas M. Raloxifene: Mechanism of action, effects on bone tissue, and applicability in clinical traumatology practice. *Open Orthop J* 2009; 3: 14-21.
49. Miller PD. Denosumab: Anti-RANKL Antibody. *Curr Osteoporos Rep* 2009; 7: 18-22.
50. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Eng J Med* 2009; 354 (8): 821-831.
51. Anagnostis P, Karagiannis A, Kakafika AI, Tziomalos K, Athyros VG, Mikhailidis DP. Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities. *Osteoporos Int* 2009; 20: 197-207.
52. Osteoporosis Australia Medical Scientific Committee. Guidelines for the management of postmenopausal osteoporosis for GPs. *Aust Fam Physician*. 2004; 33 (11): 910-919.
53. Dvorak MM, Joussineau C, Howard Carter DH, et al. Thiazide diuretics directly induce osteoblast differentiation and mineralized nodule formation by targeting a NaCl cotransporter in bone. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (9): 2509–2516
54. LaCroix A, Ott SM, Ichikawa L, Scholes D, Barlow WE. Low-Dose Hydrochlorothiazide and Preservation of Bone Mineral Density in Older Adults. *Ann Intern Med* 2000; 133: 516-526.