



Kontroverze u osteoporozi – liječimo li koštanu gustoću ili sprječavamo prijelome?

Controversies in osteoporosis – are we treating bone density or preventing fractures?

Ivana Kraljević^{1,2} , Anela Novak^{3,4}

¹ Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

² Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

³ Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Split

⁴ Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Split

Deskriptori

OSTEOPOROZA – dijagnoza, slikovna dijagnostika, liječenje; PRIJELOMI ZBOG OSTEOPOROZE

– etiologija, prevencija;

GUSTOĆA KOSTI; DENSITOMETRIJA;

PROCJENA RIZIKA – metode;

SLUČAJNI PADOVİ – prevencija;

ANTIRESORPTIVNI LIJEKOVI – terapijska uporaba;

BISFOSFONATI – terapijska uporaba; VITAMIN D;

KALCIJ; TJELESNA AKTIVNOST

Descriptors

OSTEOPOROSIS – diagnostic imaging, diagnosis, therapy; OSTEOPOROTIC FRACTURES – etiology, prevention and control;

BONE DENSITY; DENSITOMETRY;

RISK ASSESSMENT – methods;

ACCIDENTAL FALLS – prevention and control;

BONE DENSITY CONSERVATION AGENTS – therapeutic use;

DIPHOSPHONATES – therapeutic use; VITAMIN D;

CALCIUM, DIETARY; EXERCISE

SAŽETAK. Osteoporoza je značajan javnozdravstveni problem povezan s povećanim rizikom od prijeloma, osobito u starijoj populaciji. Dosadašnje strategije prevencije prijeloma temeljile su se na pretpostavci da je denzitometrijski utvrđena niska mineralna gustoća kosti (BMD) koja zadovoljava kriterije Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) za postavljanje dijagnoze osteoporoze glavni uzrok prijeloma, te se primarno farmakoterapijom koja dovodi do porasta BMD-a nastojalo smanjiti rizik od prijeloma. Takav pristup preusmjerava fokus s ukupnog rizika prijeloma na samu mineralnu gustoću kosti, zanemarujući druge ključne čimbenike koji određuju čvrstoću i otpornost kosti. Procjena rizika prijeloma stoga zahtijeva širi pristup koji uključuje ne samo BMD, nego i kvalitetu kosti, FRAX alat, trabekularni indeks kosti (TBS), sklonost padovima i povijest prijeloma. Prevencija prijeloma obuhvaća ne samo farmakološke mjere, već i optimizaciju prehrane, adekvatan unos kalcija, vitamina D i proteina, te redovitu tjelesnu aktivnost i smanjenje rizika od padova. Antiresorptivni lijekovi (bisfosfonati, denosumab) i anabolički lijekovi (teriparatid) učinkoviti su, ali njihova dugotrajna primjena zahtijeva pažljivu reevaluaciju zbog mogućih nuspojava. Koncept depreskripcije, osobito kod starijih i nepokretnih osoba, naglašava racionalnu i individualiziranu terapiju. Cilj liječenja osteoporoze nije samo povećanje BMD-a, već smanjenje ukupnog rizika prijeloma kroz integrirani pristup koji uključuje procjenu rizika, prevenciju padova i prilagođeno farmakološko liječenje.

SUMMARY. Osteoporosis is a significant public health issue associated with increased fracture risk, particularly in the aging population. Earlier strategies for fracture prevention were largely based on the assumption that fractures are primarily caused by low bone mineral density (BMD) fulfilling the World Health Organization (WHO) densitometric criteria for osteoporosis, and that pharmacological treatment aimed at increasing BMD would consequently reduce fracture risk. This approach shifts the focus from overall fracture risk to BMD alone, overlooking other key determinants of bone strength and resistance. Therefore, fracture risk assessment requires a comprehensive approach that incorporates not only BMD but also bone quality, the FRAX tool, trabecular bone score (TBS), fall risk, and a history of prior fractures. Fracture prevention should not rely solely on pharmacotherapy, but also include nutritional optimization, adequate intake of calcium, vitamin D, and protein, as well as regular physical activity and fall prevention strategies. Antiresorptive agents (bisphosphonates, denosumab) and anabolic drugs (teriparatide) are effective but require periodic re-evaluation due to potential long-term adverse effects. The concept of deprescribing, particularly in frail or immobile older adults, emphasizes rational, individualized treatment decisions. The goal of osteoporosis management is not merely to increase BMD but to reduce overall fracture risk through an integrated approach combining risk assessment, fall prevention, and tailored pharmacologic therapy.

Prijelomi kostiju su sve veći javnozdravstveni problem u starijoj populaciji, osobito zbog porasta prevalencije osteoporoze. Prema podacima Međunarodne zaklade za osteoporozu (*International Osteoporosis Foundation*, IOF), jedna od tri žene i jedan od pet muškaraca starijih od pedeset godina doživjet će prijelom kosti uslijed osteoporoze.^{1–2} Ova statistika potvrđena je u recentnoj literaturi, gdje se navodi da je rizik od osteoporotičnih prijeloma značajno veći kod žena, ali i kod muškaraca nakon pedesete godine života.^{1–2}

Godišnji broj prijeloma kostiju globalno je izuzetno visok, iako precizne brojke poput „37 milijuna prijeloma

ma godišnje“ i „više od 10 milijuna prijeloma kuka kod osoba starijih od 55 godina“ nisu eksplicitno potvrđene u najnovijim kliničkim smjernicama ili epidemiološkim pregledima iz dostupne literature. Međutim, poznato je da su prijelomi kuka i kralješka najčešći i najteži oblici osteoporotičnih prijeloma, s velikim utjecajem na morbiditet i mortalitet.^{1,3}

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Ivana Kraljević, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-4379-2250>
Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: ivana.kraljevic@gmail.com

Primljeno 26. listopada 2025., prihvaćeno 29. prosinca 2025.

Dosadašnje strategije prevencije prijeloma temeljile su se na pretpostavci da je denzitometrijski utvrđena niska mineralna gustoća kosti (skr. BMD, prema engl. *bone mineral density*) glavni uzrok prijeloma, zbog čega je klinički fokus često bio usmjeren primarno na liječenje smanjenog BMD-a. Takav pristup ima nekoliko važnih ograničenja. Prvo, dijagnoza osteoporoze temeljila se na mjerenju BMD-a prema kriterijima WHO-a, koji ne odražava sve aspekte kvalitete kosti.⁴ Drugo, epidemiološki podaci pokazuju da više od polovice prijeloma nastaje kod osoba s BMD-om u granicama osteopenije, što znači da se značajan broj prijeloma događa izvan stroge definicije osteoporoze.^{1,4–5} Klasifikacija prema BMD-u predstavlja dogovoreni, statistički prag koji je izvorno uveden radi epidemiološke usporedivosti, a ne kao biološka granica rizika ili jedini klinički kriterij za liječenje.

Tijekom posljednjih godina došlo je do važnog pomaka u razumijevanju osteoporoze, te se ona danas, prema suvremenim smjernicama *American Association of Clinical Endocrinology* (skr. AACE), *American College of Physicians* (skr. ACP), *Bone Health and Osteoporosis Foundation* (skr. BHOF) i *Endocrine Society* (skr. ES) promatra kao klinički sindrom povećanog rizika prijeloma, a ne isključivo kao denzitometrijska dijagnoza.^{1,4,6} Unatoč tomu, u svakodnevnoj kliničkoj praksi i dalje često prevladava oslanjanje na vrijednost BMD-a kao dominantni kriterij za donošenje terapijskih odluka.

BMD stoga treba promatrati kao jedan od pokazatelja ukupnog rizika prijeloma, a ne kao njegovu izravnu mjeru. Upravo zato je važno procjenjivati ukupni rizik od prijeloma, a ne isključivo BMD, što je ugrađeno u alate poput FRAX-a.^{1,4} Zaključno, fokus kliničke prakse treba biti na smanjenju ukupnog rizika prijeloma, a ne samo na liječenju niske mineralne gustoće kosti.^{1,4}

Cilj ovoga narativnog pregleda jest kritički analizirati dosadašnje strategije dijagnostike i liječenja osteoporoze, s posebnim naglaskom na dilemu liječimo li koštanu gustoću ili sprječavamo prijelome, te predstaviti aktualne koncepte procjene rizika i depreskripcije u kliničkoj praksi.

Metodologija pregleda

Za potrebe ovoga narativnog pregleda korišteni su podatci iz recentnih smjernica i preglednih članaka relevantnih stručnih društava (*American Association of Clinical Endocrinologists*, *American College of Physicians*, *American Geriatrics Society*, *Endocrine Society*, *International Osteoporosis Foundation*), kao i radovi objavljeni u bazama PubMed i Scopus tijekom razdoblja 2000.–2025. Ključne riječi uključivale su „osteoporosis“, „fracture prevention“, „bone mineral density“, „FRAX“, „trabecular bone score“, „deprescribing“ i „fall prevention“. Naglasak je stavljen na radove koji anali-

ziraju kliničke kontroverze u dijagnostici, liječenju i depreskripciji osteoporoze.

Procjena rizika prijeloma

Rizik od prijeloma predviđa se pomoću mineralne gustoće kosti (engl. *Bone Mineral Density*, BMD), trabekularnog indeksa kosti (engl. *Trabecular Bone Score*, TBS), kvalitete kosti, alata za procjenu rizika od prijeloma (engl. *Fracture Risk Assessment Tool*, FRAX), sklonosti padovima i prethodnih prijeloma.^{1–11}

BMD se trenutno smatra samo jednim, iako vrlo važnim, čimbenikom u procjeni rizika za prijelom. Suvremene smjernice i konsenzus u medicinskoj literaturi naglašavaju da je procjena rizika za prijelom multifaktorska te uključuje dob, prethodne prijelome, sklonost padovima, kvalitetu kosti i kliničke čimbenike uz BMD.^{1,12,13}

Modernu definiciju osteoporoze predložila je 1994. godine Svjetska zdravstvena organizacija, koja je osteoporozi definirala kao BMD 2,5 standardne devijacije ispod srednje vrijednosti za mlade odrasle žene (T-score $\leq -2,5$), čime se automatski klasificira oko 30% postmenopauzalnih žena kao osobe s osteoporozom.^{13–15} Ova dijagnostička metoda ne uzima u obzir fiziološki pad BMD-a s godinama, što je dovelo do prekomjerne dijagnoze osteoporoze i potencijalno nepotrebnih farmakoloških intervencija.^{14–16}

Osteopenija, definirana kao T-score između $-1,0$ i $-2,5$, nema biološko ni kliničko značenje kao dijagnoza bolesti i nije namijenjena za individualno vođenje terapije. Ova oznaka može dovesti do pogrešnog tumačenja rizika i nepotrebne anksioznosti, budući da većina osoba s osteopenijom nikada neće razviti osteoporozu niti doživjeti prijelom. Većina prijeloma zapravo nastaje u populaciji s osteopenijom zbog njezine brojnosti, a ne zbog visokoga individualnog rizika. Stoga se umjesto kategorije „osteopenija“ preporučuje korištenje neutralnijeg izraza „smanjena mineralna gustoća kosti“ (smanjeni BMD).⁶

Osim što nalaz BMD-a može biti lažno pozitivan ili lažno negativan, postoje i brojna ograničenja denzitometrije. Ona uključuju tehnološke razlike među uređajima, koje onemogućuju kvantitativnu usporedbu vrijednosti BMD-a izmjerenih na različitim aparatima, kao i pogreške mjerenja uzrokovane nepravilnim pozicioniranjem pacijenta, nedovoljnim poznavanjem uklanjanja artefakata te utjecajem degenerativnih promjena (osteofiti, skolioza, kalcifikacije) na rezultate.^{6,17–19} Američko udruženje kliničkih endokrinologa (AACE) ističe da su pogreške u interpretaciji nalaza DXA česte i mogu značajno utjecati na dijagnozu i terapiju.⁶

TBS je pokazatelj kvalitete i strukture kosti, izračunat na temelju denzitometrijske snimke lumbalne kralježnice, koji kvantificira teksturalne karakteristike slike i time reflektira mikroarhitekturu trabekularne

kosti.^{20–22} TBS je neovisan prediktor rizika prijeloma, što znači da neovisno o BMD-u dodatno predviđa rizik prijeloma, a integracija TBS-a u FRAX kalkulator poboljšava procjenu rizika, osobito kod osoba s osteopenijom i kod onih blizu pragova za farmakološku intervenciju.^{7,9,22–25}

TBS je posebno koristan u procjeni rizika kod osoba s osteopenijom, gdje BMD sâm nije dovoljan za stratifikaciju rizika, te u situacijama kada se razmatra uvođenje farmakološke terapije.^{9,25} Kliničke smjernice *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) ističu da TBS može promijeniti kliničko upravljanje kod osoba blizu intervencijskog praga prema FRAX-u.²³ Nalaz TBS-a može biti narušen degenerativnim promjenama kralježnice, artefaktima, nepravilnim pozicioniranjem pacijenata i povećanom tjelesnom masom, što je važno uzeti u obzir pri interpretaciji.^{20–21,23} TBS se trenutno koristi isključivo za analizu lumbalne kralježnice (L1-L4).^{20–21,23}

Kvaliteta kosti obuhvaća sve karakteristike koje, uz mineralnu gustoću kosti, utječu na čvrstoću i otpornost kosti na prijelome. To uključuje mikroarhitekturu kosti, dinamiku remodeliranja, kvalitetu kolagena i stupanj mineralizacije.^{26–29} Ovaj koncept je iznimno važan jer sama mineralna gustoća kosti ne daje potpunu sliku rizika od prijeloma – dvije osobe s istim vrijednostima BMD-a mogu imati značajno različit rizik upravo zbog razlika u kvaliteti kosti.^{26,28,30–32} Unatoč važnosti ovog koncepta, postoje značajna ograničenja u njegovoj definiciji. Trenutno ne postoje jasno definirani kriteriji koji bi u kliničkoj praksi pouzdano razlikovali „dobru“ od „loše“ kvalitete kosti.^{27,29,33–34} Većina metoda za procjenu kvalitete kosti, poput biopsije, visokorezolucijskog perifernog kvantitativnog CT (HR-pQCT) ili mikroindentacije, ograničena je visokom cijenom, invazivnošću ili nedostupnošću za rutinsku kliničku primjenu.^{27,33–34} Stoga se u svakodnevnoj praksi procjena rizika od prijeloma i dalje primarno temelji na BMD-u, uz svijest o važnosti dodatnih čimbenika kvalitete kosti.

FRAX je alat koji je razvila Svjetska zdravstvena organizacija za izračunavanje desetogodišnje vjerojatnosti prijeloma kuka ili većega osteoporotičnog prijeloma (kralježnica, rame, podlaktica), uzimajući u obzir najčešće kliničke čimbenike rizika i po potrebi vrijednost mineralne gustoće vrata bedrene kosti.^{35–36} Klinički čimbenici rizika uključeni u FRAX jesu: dob, indeks tjelesne mase (BMI), obiteljska anamneza prijeloma kuka, prethodni prijelom, terapija glukokortikoidima, reumatoidni artritis, pušenje, ekscesivno pijenje alkohola, sekundarni uzroci osteoporoze (npr. hipogonadizam, prijevremena ovarijska insuficijencija, šećerna bolest tipa 1, neliječena dugogodišnja hipertireoza, malapsorpcija, kronična bolest jetre).^{6,35–36} Ograničenja alata FRAX detaljno su opisana u medicinskoj literaturi. FRAX predviđa samo rizik za prije-

lom kuka i veće osteoporotične prijelome (kralježnica, rame, podlaktica), dok ne obuhvaća ostale prijelome koji čine gotovo 50% svih osteoporotičnih prijeloma.^{6,37–38} Nadalje, FRAX podcjenjuje rizik kod osoba s višestrukim prijelomima, nedavnim prijelomima, niskom mineralnom gustoćom kosti u lumbalnoj kralježnici, te kod onih s povećanim rizikom od padova, budući da padovi nisu izravno uključeni u izračun FRAX-a, iako značajno povećavaju rizik prijeloma i predstavljaju glavni uzrok većine prijeloma kod starijih osoba.^{6,37–38} Američko udruženje kliničkih endokrinologa i *US Preventive Services Task Force* ističu da je procjena rizika padova ključna jer FRAX ne uključuje ovaj čimbenik, a padovi su vodeći uzrok prijeloma u starijoj populaciji.^{6,13}

Padovi su često nedovoljno prepoznati kao ključan čimbenik rizika za prijelome, iako su vodeći uzrok prijeloma kod starijih osoba i predstavljaju značajan javnozdravstveni problem.^{39–40} Najčešći čimbenici koji povećavaju rizik od pada i posljedičnog prijeloma uključuju neurološke poremećaje (Parkinsonova bolest, periferna neuropatija, ranije preboljeli moždani udar, demencija, poremećena ravnoteža hoda, autonomna disfunkcija s ortostatskom hipotenzijom, vrtoglavica), oslabljen vid i sluh, proksimalnu miopatiju, sarkopeniju, lijekove (sedative, hipnotike, antihipertenzive, narkotike) te čimbenike okoline (slabo osvjjetljenje, stepenice, mokri i klizavi podovi).^{39–42}

Medicinska literatura potvrđuje da se padovi često ne prepoznaju i ne procjenjuju sustavno, iako su multifaktorski i većina čimbenika rizika je modificirajuća.^{39,43–44} Prema smjernicama Američkoga gerijatrijskog društva (engl. *American Geriatrics Society*), godišnje ispitivanje rizika od pada preporučuje se svim osobama starijim od 65 godina, jer pacijenti često sami ne prijavljuju padove.^{39,42}

Prevenција prijeloma treba biti usmjerena ne samo na liječenje osteoporoze, već i na sprječavanje padova, osobito kod starijih osoba. Intervencije poput vježbi za ravnotežu i snagu, prilagodbe okoline, optimizacije terapije i liječenja komorbiditeta dokazano smanjuju učestalost padova i posljedičnih prijeloma.^{39,41,44}

Prethodni osteoporotični prijelomi snažan su rizični faktor za buduće prijelome; rizik za novi prijelom je značajno povišen neposredno nakon inicijalnog prijeloma, osobito u prvim dvjema godinama, što se u literaturi naziva „*imminent risk*“.^{45–48} Skoro 20% žena u postmenopauzi s prethodnim prijelomom kralježnice doživi novi prijelom kralježnice unutar godine dana, a žene s poviješću prijeloma imaju dvostruko veći rizik za prijelom kuka u odnosu na žene bez prijeloma.^{49–50} Povećani rizik nije trajan, već opada s vremenom od prijeloma i ovisi o dobi te lokalizaciji prijeloma; najviši je u prvim mjesecima do dvije godine nakon prijeloma.^{45,48,51–53}

Pravovremeno liječenje bolesnika neposredno nakon prijeloma, uključujući farmakološku terapiju (npr.

bisfosfonati, denosumab, teriparatid, romosozumab), može smanjiti broj novih prijeloma i poboljšati kvalitetu života, što potvrđuju smjernice ES, ACP, BHO, IOF te *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases* (ESCEO).⁴ Uvođenje sekundarne prevencije odmah nakon prijeloma, uključujući farmakološku terapiju i organizirane sustave praćenja (npr. engl. *fracture liaison services*), dokazano smanjuje rizik od ponovnih prijeloma.^{1,4} Procjena rizika i odluka o liječenju trebaju biti individualizirane, s naglaskom na pravovremenu intervenciju kod bolesnika s nedavnim prijelomom, osobito kralježnice i kuka.^{45–48}

Nefarmakološke mjere za prevenciju prijeloma

Održavanje optimalnih razina vitamina D i adekvatnog unosa kalcija ključno je za zdravlje kostiju, osobito kod starijih osoba. Preporučena dnevna količina unosa kalcija za odrasle osobe iznosi 1000 mg za muškarce i žene do 50 godina, dok je za žene starije od 51 godine i muškarce starije od 70 godina preporučena količina 1200 mg dnevno, uključujući kalcij iz prehrane i dodataka prehrani ako je unos hranom nedostatan. Preporučena dnevna količina unosa vitamina D za osobe s osteoporozom je 800 do 1000 IU dnevno, uz individualizaciju prema prehranbenom unosu i razini vitamina D u serumu. Cilj je postići koncentraciju 25-hidroksivitamina D u serumu od najmanje 50 nmol/L, a optimalno 75 nmol/L kod osoba s osteoporozom. Kombinacija kalcija i vitamina D dokazano smanjuje rizik od prijeloma kuka i poboljšava mineralnu gustoću kosti, osobito kod institucionaliziranih i starijih osoba.^{54–55}

Proteini su neophodni za održavanje mišićne mase i funkcije, čime se smanjuje rizik od sarkopenije, koja je povezana s povećanim rizikom od padova i prijeloma. Adekvatan unos proteina (najmanje 1,0 – 1,2 g/kg/dan za starije osobe) poboljšava mišićnu snagu i funkcionalnost te podržava apsorpciju kalcija.^{54–57} Stvaranje sigurnoga životnog okruženja od presudne je važnosti za prevenciju padova, osobito kod starijih osoba. Prilagodbe uključuju instalaciju ručki u kupaonicama i hodnicima, uklanjanje prostirki i prepreka, osiguravanje dobrog osvijetljenja u svim prostorijama te korištenje pomagala za hodanje. Takve intervencije smanjuju učestalost padova i posljedičnih prijeloma.^{57,58} Tjelesna aktivnost je ključna komponenta u prevenciji prijeloma. Vježbe koje uključuju nošenje težine (npr. hodaње, trčanje) i trening snage (progresivni otpor, vježbe s opterećenjem) dokazano poboljšavaju mineralnu gustoću kostiju i mišićnu snagu, što je od posebne važnosti kod starijih osoba s osteoporozom. Vježbe ravnoteže i koordinacije, poput joge ili specijaliziranih programa za prevenciju padova, značajno smanjuju rizik od padova, koji su glavni uzrok prijeloma.^{55,58–61}

Sve navedene mjere trebaju biti individualizirane i integrirane u multifaktorski pristup prevenciji prijeloma, uz redovitu procjenu rizika i prilagodbu intervencija prema potrebama pojedinca.^{54,56,58}

Farmakološke mjere za prevenciju prijeloma

Antiresorptivni lijekovi

Bisfosfonati (alendronat, risedronat, ibandronat i zoledronat) predstavljaju prvu liniju liječenja u prevenciji prijeloma kod pacijenata s osteoporozom.⁴ Ovi lijekovi djeluju inhibicijom osteoklastične aktivnosti, čime smanjuju resorpciju kosti i povećavaju mineralnu gustoću kosti.⁴ Randomizirane kontrolirane studije potvrdile su da bisfosfonati značajno smanjuju rizik od vertebralnih i nevertebralnih prijeloma kod osoba s osteoporozom ili prethodnim prijelomima.⁴ Međutim, dugotrajna primjena bisfosfonata nije bez rizika.

Dugoročna primjena bisfosfonata, posebno dulje od pet godina, može dovesti do ozbiljnih komplikacija, uključujući atipične prijelome femura i osteonekrozu čeljusti.^{1,4,62–66} Dodatna kritika odnosi se na činjenicu da se najveći broj prijeloma javlja kod osoba s osteopenijom, gdje učinkovitost bisfosfonata nije dokazana.^{63,65} Prema smjernicama ACP-a, bisfosfonati su dokazano učinkoviti u prevenciji prijeloma kod osoba s dijagnosticiranom osteoporozom, dok kod osoba s osteopenijom bez dodatnih rizičnih čimbenika (npr. prethodni prijelom, visoki FRAX rizik) nema jasnih dokaza o smanjenju rizika od prijeloma.^{4,63} Rizik od atipičnih prijeloma femura i osteonekroze čeljusti raste s duljinom trajanja terapije, osobito nakon pet godina kontinuirane primjene.^{1,62–64} Incidencija ovih komplikacija je niska, ali je klinički značajna, osobito kod dugotrajne terapije.^{1,63–65} Stoga se preporučuje periodična reevaluacija potrebe za nastavkom terapije bisfosfonatima, a kod bolesnika s niskim rizikom od prijeloma razmatra se prekid terapije („drug holiday“) nakon pet godina.⁴

Denosumab je monoklonsko protutijelo koje inhibira RANKL (skr. prema engl. *Receptor Activator of Nuclear factor κ B Ligand*) i pruža još jednu opciju u liječenju osteoporoze, posebno za pacijente koji ne podnose bisfosfonate.^{1,67} U kliničkim ispitivanjima denosumab je pokazao učinkovitost u sprječavanju prijeloma, smanjujući rizik od vertebralnih, nevertebralnih i prijeloma kuka u bolesnika s osteoporozom.^{1,4,66} Međutim, prekid terapije denosumabom povezan je sa značajnim ubrzanjem koštane pregradnje, posljedičnim slabljenjem primarno trabekularne kosti i povećanim rizikom od vertebralnih prijeloma. Rizik prijeloma kralježaka može nastupiti vrlo rano nakon prekida terapije i ne mora biti linearan s promjenama BMD-a.^{1,68–69} Ovi rizici zahtijevaju pažljivo planiranje prekida terapije, uz prijelaz na druge terapije kako bi se izbjegao sindrom „rebound“ prijeloma.^{67–69}

Anabolički lijekovi

Teriparatid je prvi anabolički lijek odobren za liječenje osteoporoze, koji povećava koštanu mineralnu gustoću i čvrstoću kosti.^{1,63} Primjena teriparatida za sada je ograničena na 24 mjeseca zbog upozorenja o pojavi osteosarkoma štakora u pretkliničkim ispitivanjima.^{1,4} Međutim, postmarketinško praćenje tijekom petnaest godina nije pokazalo povećan rizik pojave osteosarkoma u pacijenata liječenih teriparatidom u odnosu na opću populaciju.⁴ Nakon završetka terapije teriparatidom, preporučuje se prijelaz na antiresorptivnu terapiju (najčešće bisfosfonate ili denosumab) da bi se održala koštana gustoća i spriječilo ubrzano smanjenje koštane mase koje može nastati nakon prekida terapije.^{1,4} Ovaj prijelaz pomaže u očuvanju postignutih rezultata i smanjuje rizik od prijeloma.^{1,4}

Trajanje liječenja osteoporoze

Iako su antiresorptivni lijekovi poput bisfosfonata i denosumaba postali standard u liječenju osteoporoze, nejasni su dokazi o optimalnom trajanju i sigurnosti dugotrajne primjene ovih lijekova. U tom kontekstu, depreskripcija, definirana kao plansko i nadzirano smanjenje ili prekid nepotrebnih lijekova, sve više dobiva na važnosti.

Randomizirane studije poput HORIZON-PFT i FLEX ispitivale su učinke prekida terapije bisfosfonatima nakon tri do pet godina i pokazale da mnogi pacijenti mogu sigurno prestati uzimati lijekove bez značajnog povećanja rizika od prijeloma.^{71–73} Ovaj pristup depreskripciji u liječenju osteoporoze nazivamo „*drug holiday*“ i provodi se nakon tri ili pet godina liječenja, kada se procijeni da je rizik od prijeloma manji od potencijalne štete daljnjeg uzimanja lijekova.^{74–75}

Denosumab se primjenjuje bez unaprijed definirana maksimalnog trajanja liječenja. Procjena rizika od prijeloma preporučuje se nakon pet godina terapije, pri čemu se kod osoba s visokim rizikom prijeloma liječenje može nastaviti do deset godina, a u odabranim slučajevima, uz redovitu reevaluaciju, i dulje.

Kod osoba s visokim rizikom prijeloma, uključujući bolesnike s poviješću vertebralnih prijeloma ili izrazito niskim vrijednostima BMD-a, produžena antiresorptivna terapija može biti opravdana, pri čemu treba razmotriti primjenu parenteralnih bisfosfonata ili denosumaba.⁷⁰ U takvim okolnostima depreskripcija mora biti pažljivo individualizirana, uzimajući u obzir dob bolesnika, komorbiditete i očekivani životni vijek.⁷⁰ Depreskripcija u osteoporozi znači da se terapija primjenjuje samo onoliko dugo koliko je stvarno potrebno, uz planiran prekid i praćenje bolesnika nakon završetka liječenja. Na taj način izbjegava se nepotrebna izloženost lijekovima i čuvaju koristi postignute liječenjem.

Plan za prekid farmakološke terapije

Bisfosfonati su jedini lijekovi koji se mogu prekinuti bez potrebe za nastavkom druge terapije.^{4,63,70}

Nakon prekida terapije denosumabom, liječenje treba nastaviti antiresorptivnim lijekom, najčešće alendronatom ili zoledronatnom kiselinom.^{4,63} Takva terapija bisfosfonatima preporučuje se provoditi najmanje jednu do dvije godine kako bi se spriječila nagla reaktivacija koštane pregradnje i povećani rizik vertebralnih prijeloma („*rebound*“ fenomen) koji se javlja nakon prekida denosumaba.^{4,63,67–69}

Nakon dvije godine terapije teriparatidom, preporučuje se nastavak liječenja bisfosfonatima ili denosumabom radi očuvanja stečenog porasta koštane mase.^{1,4,63} Bisfosfonat se obično primjenjuje najmanje dvije godine, dok se denosumab može davati dugoročno, uz obavezan prijelaz na bisfosfonat jednu do dvije godine nakon njegova prekida da bi se spriječio *rebound* gubitak kosti.^{1,4,63,76}

Sekvencijsko liječenje denosumab → teriparatid nije preporučeno, jer može uzrokovati gubitak gustoće kostiju, posebno u području kuka i kralježnice u prvim mjesecima nakon prelaska.⁷⁷ Stoga, kada je indicirano, optimalno je liječenje teške osteoporoze započeti najprije anaboličkim lijekom.⁴

Depreskripcija kod dementnih i nepokretnih starijih osoba u domovima

Depreskripcija, odnosno plansko smanjenje ili uklanjanje nepotrebnih lijekova, uključujući i lijekove za osteoporozu, ima ključnu ulogu u skrbi za dementne i nepokretne starije osobe smještene u domovima.^{78–79} Depreskripcija može biti opravdana u odabranim kliničkim situacijama, osobito kod bolesnika s uznapredovalom demencijom, terminalnim stanjima ili vrlo ograničenim očekivanim životnim vijekom, kada korist liječenja vjerojatno ne nadmašuje potencijalne rizike.⁷⁸ Lijekovi za osteoporozu, kao što su bisfosfonati, mogu izazvati nuspojave poput gastrointestinalnih tegoba, ili veoma rijetko osteonekroze čeljusti i atipičnih prijeloma, što može biti štetno za osobe s već oslabljenim zdravljem.⁷⁹ Ova populacija često prima višestruke terapije zbog brojnih kroničnih bolesti, što povećava rizik od nuspojava, interakcija lijekova i smanjenja kvalitete života.^{78–79}

Međutim, sama prisutnost demencije, nepokretnosti ili institucionalizacije ne predstavlja indikaciju za prekid liječenja osteoporoze, budući da upravo ove skupine bolesnika često imaju izrazito visok rizik vertebralnih prijeloma, a nefarmakološke mjere prevencije prijeloma kod njih su često ograničene. Kod starijih osoba s demencijom ili ograničenom pokretljivošću depreskripcija se provodi s posebnim naglaskom na smanjenje nepotrebnih intervencija koje ne pridonose značajno produljenju života ni njegovoj kvaliteti.^{78–79}

Diskusija i zaključak

U posljednjem desetljeću sve se više naglašava potreba za promjenom paradigme u pristupu osteoporozi – s uskog fokusa na „liječenje gustoće kosti“ prema sveobuhvatnom „upravljanju rizikom prijeloma“. Iako su antiresorptivni i anabolički lijekovi dokazano učinkoviti u smanjenju rizika od prijeloma⁴, njihova učinkovitost u kliničkoj praksi ograničena je ako se istodobno ne prepoznaju i ne adresiraju drugi važni čimbenici rizika, osobito padovi, komorbiditeti i polifarmacija.

Osteoporoza ostaje značajan javnozdravstveni problem zbog porasta broja prijeloma uslijed starenja populacije. Ekonomski teret prijeloma, osobito prijeloma kuka, višestruko nadmašuje troškove farmakološke prevencije i rehabilitacije, što dodatno naglašava potrebu za ranom identifikacijom osoba s povećanim rizikom te za integriranim modelima skrbi.⁸⁰ Sustavno uključivanje alata za procjenu rizika prijeloma, poput FRAX-a i TBS-a, u svakodnevnu kliničku praksu i u edukaciju liječnika primarne zdravstvene zaštite moglo bi znatno poboljšati prepoznavanje bolesnika kojima prijeti prijelom, neovisno o njihovom BMD-u.^{7,8}

Unatoč dostupnosti učinkovitih lijekova, terapijska inercija ostaje jedan od najvećih izazova u liječenju osteoporoze – većina bolesnika s osteoporotičnim prijelomom i dalje ne započinje farmakološko liječenje. Uvođenje strukturiranih sustava poput *Fracture Liaison Services* (FLS) pokazalo je znatno smanjenje rizika ponovnih prijeloma i povećanje stope započinjanja terapije te bi trebalo postati sastavni dio zdravstvenih sustava.^{1,4} Tradicionalni pristup, temeljen prvenstveno na mjerenju mineralne gustoće kosti i farmakološkom liječenju, pokazao je ograničenja jer BMD ne odražava sve aspekte čvrstoće i otpornosti kosti. Stoga je nužno proširiti procjenu rizika na kvalitetu kosti, učestalost i okolnosti padova, ranije prijelome te individualne karakteristike bolesnika. Novi terapijski koncepti, poput sekvencijske i kombinirane terapije (primjena anaboličke terapije praćene antiresorptivnom),⁶³ pružaju bolje rezultate u bolesnika s teškom osteoporozom i višestrukim prijelomima, iako njihova primjena u praksi i dalje ovisi o dostupnosti i cijeni.

Prevencija prijeloma mora uključivati kombinaciju nefarmakoloških i farmakoloških strategija. Optimizacija unosa kalcija, vitamina D i proteina, redovita tjelesna aktivnost i prilagodba životnog okruženja predstavljaju osnovu svake intervencije.^{54–55} Farmakološko liječenje, koje obuhvaća antiresorptivne i anaboličke lijekove, treba individualizirati s obzirom na dob, rizik prijeloma, očekivani životni vijek i komorbiditete, uz redovitu reevaluaciju i planiranje trajanja terapije.^{4,63}

Depreskripcija – plansko i racionalno ukidanje lijekova – postaje sve važnijim konceptom u skrbi za starije, kognitivno oštećene i nepokretne bolesnike.⁷⁸

U takvim okolnostima cilj liječenja nije nužno dugoročna prevencija prijeloma, već očuvanje kvalitete života i izbjegavanje nuspojava terapije. Pristup liječenju osteoporoze stoga mora biti dinamičan, s jasno definiranim ciljevima, procjenom koristi i rizika te redovitim revizijom terapije.

U novije vrijeme istražuje se i uloga digitalnih alata i umjetne inteligencije u predviđanju rizika prijeloma, što bi u budućnosti moglo omogućiti još precizniju individualizaciju terapije integriranjem laboratorijskih, kliničkih i slikovnih podataka.⁸¹

Holistički pristup koji objedinjuje promjene životnog stila, prevenciju padova, optimizaciju prehrane, procjenu kvalitete kosti i individualiziranu farmakoterapiju ključan je za učinkovito smanjenje rizika od prijeloma i poboljšanje ishoda liječenja osteoporoze. Promjena paradigme od „liječenja gustoće kosti“ prema „prevenciji prijeloma“ zahtijeva širu kliničku i sustavnu promjenu – od dijagnostičkih kriterija i propisivanja lijekova do edukacije pacijenata i javnozdravstvenih intervencija. Samo takav integrirani, racionalni i pacijentu usmjeren pristup može dugoročno smanjiti učestalost prijeloma i poboljšati kvalitetu života starije populacije.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: IK, AN

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: IK, AN

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: IK, AN

KRITIČKA REVIZIJA: IK, AN

LITERATURA

1. Morin SN, Leslie WD, Schousboe JT. Osteoporosis. JAMA. 2025;334(10):894–907.
2. Lorentzon M, Johansson H, Harvey NC, Liu E, Vandenput L, McCloskey EV i sur. Osteoporosis and Fractures in Women: The Burden of Disease. Climacteric. 2022;25(1):4–10.
3. Hoong CWS, Saul D, Khosla S, Sfeir JG. Advances in the Management of Osteoporosis. Brit Med J. 2025;390:e081250.
4. Walker MD, Shane E. Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med. 2023;389(21):1979–91.
5. Reid IR. Extensive Expertise in Endocrinology: Osteoporosis Management. Eur J Endocrinol. 2022;187(4):R65–R80.
6. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A i sur. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmeno-

- pausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract.* 2020;26 (Suppl 1):1–46.
7. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H *i sur.* A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016;31(5):940–8.
8. Shevroja E, Lamy O, Kohlmeier L, Koromani F, Rivadeneira F, Hans D. Use of Trabecular Bone Score (TBS) as a Complementary Approach to Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) for Fracture Risk Assessment in Clinical Practice. *J Clin Densitom.* 2017;20(3):334–45.
9. Hans D, Šteňová E, Lamy O. The Trabecular Bone Score (TBS) Complements DXA and the FRAX as a Fracture Risk Assessment Tool in Routine Clinical Practice. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(6):521–31.
10. Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, Lane JM. The assessment of fracture risk. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(3):743–53.
11. Viswanathan M, Reddy S, Berkman N, Cullen K, Middleton JC, Nicholson WK *i sur.* Screening to Prevent Osteoporotic Fractures: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018;319 (24):2532–51.
12. Kamel HK. Postmenopausal osteoporosis: etiology, current diagnostic strategies, and nonprescription interventions. *J Manag Care Pharm.* 2006;12(6 Suppl A):S4–9.
13. Nicholson WK, Silverstein M, Wong JB, Chelmsow D, Coker TR, Davis EM *i sur.* Screening for Osteoporosis to Prevent Fractures: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2025;333(6):498–508.
14. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA.* 2002;288(15):1889–97.
15. Ayers C, Kansagara D, Lazur B, Fu R, Kwon A, Harrod C. Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-Analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2023;176 (2):182–95.
16. Lorentzon M, Cummings SR. Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. *J Intern Med.* 2015;277(6):650–61.
17. Trevisan C, Gandolini GG, Sibilla P, Penotti M, Caraceni MP, Ortolani S. Bone mass measurement by DXA: influence of analysis procedures and interunit variation. *J Bone Miner Res.* 1992;7(12):1373–82.
18. Glüer CC. 30 years of DXA technology innovations. *Bone.* 2017;104:7–12.
19. Albano D, Agnolitto PM, Petrini M, Biacca A, Uliveri FM, Sconfiezza LM *i sur.* Operator-related errors and pitfalls in dual energy X-ray absorptiometry: how to recognize and avoid them. *Acad Radiol.* 2021;28(9):1272–86.
20. Martineau P, Leslie WD. Trabecular bone score (TBS): method and applications. *Bone.* 2017;104:66–72.
21. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, *i sur.* Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res.* 2014;29(3):518–30.
22. Shevroja E, Reginster JY, Lamy O, Al-Daghri N, Chandran M, Demoux-Baiada AL *i sur.* Update on the clinical use of trabecular bone score (TBS) in the management of osteoporosis: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), and the International Osteoporosis Foundation (IOF) under the auspices of WHO Collaborating Center for Epidemiology of Musculoskeletal Health and Aging. *Osteoporos Int.* 2023;34 (9):1501–29.
23. Goel H, Binkley N, Boggild M, Chan WP, Leslie WD, McCloskey E *i sur.* Clinical use of trabecular bone score: the 2023 ISCD official positions. *J Clin Densitom.* 2024;27(1):101452.
24. Martineau P, Leslie WD. The utility and limitations of using trabecular bone score with FRAX. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(4):412–9.
25. Martineau P, Leslie WD, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Hans D *i sur.* Clinical utility of using lumbar spine trabecular bone score to adjust fracture probability: the Manitoba BMD cohort. *J Bone Miner Res.* 2017;32(7):1568–74.
26. Boskey AL, Imbert L. Bone quality changes associated with aging and disease: a review. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1410 (1):93–106.
27. Lloret MJ, Fusaro M, Jørgensen HS, Haarhaus M, Gifre L, Alfieri CM *i sur.* Evaluating osteoporosis in chronic kidney disease: both bone quantity and quality matter. *J Clin Med.* 2024;13(4):1010.
28. Fonseca H, Moreira-Gonçalves D, Coriolano HJ, Duarte JA. Bone quality: The determinants of bone strength and fragility. *Sports Med.* 2014;44(1):37–53.
29. Dominguez VM, Agnew AM. Microdamage as a bone quality component: Practical guidelines for the two-dimensional analysis of linear microcracks in human cortical bone. *J Bone Miner Res Plus.* 2019;3(6):e10203.
30. Whittier DE, Samelson EJ, Hannan MT, Burt LA, Hanley DA, Biver E *i sur.* Bone microarchitecture phenotypes identified in older adults are associated with different levels of osteoporotic fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2022;37(3):428–39.
31. Griffith JE, Engelke K, Genant HK. Looking beyond bone mineral density: Imaging assessment of bone quality. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1192:45–56.
32. Felsenberg D, Boonen S. The bone quality framework: determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management. *Clin Ther.* 2005; 27(1):1–11.
33. Donnelly E. Methods for assessing bone quality: a review. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(8):2128–38.
34. Chappard D, Baslé MF, Legrand E, Audran M. New laboratory tools in the assessment of bone quality. *Osteoporos Int.* 2011; 22(8):2225–40.
35. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Barnes EL, Limketkai BN, Caldera F *i sur.* ACG clinical guideline update: preventive care in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2025;120(7):1447–73.
36. Watts NB. The fracture risk assessment tool (FRAX®): applications in clinical practice. *J Womens Health (Larchmt).* 2011;20(4):525–31.
37. Schini M, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, Kanis JA, McCloskey EV. An overview of the use of the fracture risk assessment tool (FRAX) in osteoporosis. *J Endocrinol Invest.* 2024;47(3):501–11.
38. McCloskey EV, Harvey NC, Johansson H, Lorentzon M, Liu E, Vandenput L, *i sur.* Fracture risk assessment by the FRAX model. *Climacteric.* 2022;25(1):22–8.
39. Ganz DA, Latham NK. Prevention of falls in community-dwelling older adults. *N Engl J Med.* 2020;382(8):734–43.

40. Ambrose AF, Cruz L, Paul G. Falls and fractures: a systematic approach to screening and prevention. *Maturitas*. 2015;82(1): 85–93.
41. Colón-Emeric CS, McDermott CL, Lee DS, Berry SD. Risk assessment and prevention of falls in older community-dwelling adults: a review. *JAMA*. 2024;331(16):1397–406.
42. Montero-Odasso M, van der Velde N, Martin FC, Petrovic M, Tan MP, Ryg J *i sur*. World guidelines for falls prevention and management for older adults: a global initiative. *Age Ageing*. 2022;51(9):afac205.
43. Coulter JS, Randazzo J, Kary EE, Samar H. Falls in older adults: approach and prevention. *Am Fam Physician*. 2024; 109(5):447–56.
44. Tsvetkov D, Meyer-Tönnies MJ, Tzvetkov MV, Weitschies W, Engeli S, Lebedeva A *i sur*. Effective therapeutic strategies to prevent frailty and falls in community-dwelling older adults. *Aging Dis*. 2025; doi: 10.14336/AD.2025.0445.
45. Wong RMY, Wong PY, Liu C, Wong HW, Chung YL, Chow SKH *i sur*. The imminent risk of a fracture – existing worldwide data: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2022;33(12):2453–66.
46. Söreskog E, Ström O, Spångéus A, Åkesson KE, Borgström F, Banefelt J *i sur*. Risk of major osteoporotic fracture after first, second and third fracture in Swedish women aged 50 years and older. *Bone*. 2020;134:115286.
47. Toth E, Banefelt J, Åkesson K, Spångéus A, Ortsäter G, Libanati C. History of previous fracture and imminent fracture risk in Swedish women aged 55 to 90 years presenting with a fragility fracture. *J Bone Miner Res*. 2020;35(5):861–8.
48. Axelsson KF, Litsne H, Lorentzon M. The importance of recent prevalent fracture site for imminent risk of fracture – a retrospective, nationwide cohort study of older Swedish men and women. *J Bone Miner Res*. 2023;38(6):851–9.
49. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000;15(4):721–39.
50. Kanis JA, Johansson H, McCloskey EV, Liu E, Åkesson K, Anderson FA *i sur*. Previous fracture and subsequent fracture risk: a meta-analysis to update FRAX. *Osteoporos Int*. 2023; 34(12):2027–45.
51. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Gudnason V, Sigurdsson G, Siggeirsdottir K *i sur*. The effect on subsequent fracture risk of age, sex, and prior fracture site by recency of prior fracture. *Osteoporos Int*. 2021;32(8):1547–55.
52. Giangregorio LM, Leslie WD. Time since prior fracture is a risk modifier for 10-year osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*. 2010;25(6):1400–5.
53. Leslie WD, Morin SN, Lix LM, McCloskey EV, Johansson H, Harvey NC *i sur*. The effect of fracture recency on observed 10-year fracture probability: a registry-based cohort study. *J Bone Miner Res*. 2022;37(5):848–55.
54. Daly RM. Exercise and nutritional approaches to prevent frail bones, falls and fractures: an update. *Climacteric*. 2017;20 (2):119–24.
55. Cianferotti L, Bifulco G, Caffarelli C, Mazziotti G, Migliaccio S, Napoli N *i sur*. Nutrition, vitamin D, and calcium in elderly patients before and after a hip fracture and their impact on the musculoskeletal system: a narrative review. *Nutrients*. 2024;16(11):1773.
56. Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA, Hamid JS, Cogo E, Striffler L *i sur*. Comparisons of interventions for preventing falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318(17):1687–99.
57. Bischoff-Ferrari HA, Freystätter G, Vellas B, Dawson-Hughes B, Kressig RW, Kanis JA *i sur*. Effects of vitamin D, omega-3 fatty acids, and a simple home strength exercise program on fall prevention: the DO-HEALTH randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2022;115(5):1311–21.
58. Guirguis-Blake JM, Michael YL, Perdue LA, Coppola EL, Beil TL. Interventions to prevent falls in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319(16):1705–16.
59. Chen LR, Hou PH, Chen KH. Nutritional support and physical modalities for people with osteoporosis: current opinion. *Nutrients*. 2019;11(12):E2848.
60. Zheng B, Chen J, Li Y. Recent advances in the mechanisms and rehabilitation strategies of exercise interventions for osteoporosis in older adult women. *Front Physiol*. 2025;16: 1631817.
61. Rodrigues F, Domingos C, Monteiro D, Morouço P. A review on aging, sarcopenia, falls, and resistance training in community-dwelling older adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(2):911.
62. Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, Denberg TD; *Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians*. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(11):818–39.
63. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5): 1595–622.
64. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;374(3):254–62.
65. Black DM, Geiger EJ, Eastell R, Vittinghoff E, Li BH, Ryan DS *i sur*. Atypical femur fracture risk versus fragility fracture prevention with bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2020;383(8): 743–53.
66. Qaseem A, Hicks LA, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Shamliyan T, Cooney TG, *Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians*. Pharmacologic treatment of primary osteoporosis or low bone mass to prevent fractures in adults: a living clinical guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2023;176(2):224–38.
67. Kendler DL, Cosman F, Stad RK, Ferrari S. Denosumab in the treatment of osteoporosis: 10 years later: a narrative review. *Adv Ther*. 2022;39(1):58–74.
68. Degboé Y, Guillaume C. Strategies for denosumab discontinuation in postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2025;93(2):105954.
69. Bauer DC, Ensrud KE. Denosumab and fracture prevention in primary care practice. *JAMA Intern Med*. 2025;185(7): 876–8.
70. Adami G, Saag KG. Expert perspective: how, when, and why to potentially stop antiresorptive drugs in osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2025;77(10):1294–304.
71. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F *i sur*. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012;27(2):243–54.

72. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA *i sur.* Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006;296(24):2927–38.
73. Kim TY, Bauer DC, McNabb BL, Schafer AL, Orwoll E, Black DM *i sur.* Comparison of BMD changes and bone formation marker levels 3 years after bisphosphonate discontinuation: FLEX and HORIZON-PFT Extension I Trials. *J Bone Miner Res.* 2019;34(5):810–6.
74. Elbers LPB, Raterman HG, Lems WF. Bone mineral density loss and fracture risk after discontinuation of anti-osteoporotic drug treatment: a narrative review. *Drugs.* 2021;81(14):1645–55.
75. Fink HA, MacDonald R, Forte ML, Ensrud KE, Schousboe JT, Outman RC *i sur.* Long-term drug therapy and drug discontinuations and holidays for osteoporosis fracture prevention: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2019;171(1):37–50.
76. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body JJ, Langdahl B, Rejnmark L *i sur.* Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):264–81.
77. Lukert BP. Which drug next? Sequential therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):dgaa007.
78. Niznik JD, Gilliam MA, Colón-Emeric C, Thorpe CT, Lund JL, Berry SD *i sur.* Controversies in osteoporosis treatment of nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc.* 2022;23(12):1928–34.
79. Niznik J, Colón-Emeric C, Thorpe CT, Kelley CJ, Gilliam M, Lund JL *i sur.* Prescriber perspectives and experiences with deprescribing versus continuing bisphosphonates in older nursing home residents with dementia. *J Gen Intern Med.* 2023;38(15):3372–80.
80. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M *i sur.* SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos.* 2021;16(1):82.
81. Wu Y, Chao J, Bao M, Zhang N. Predictive value of machine learning on fracture risk in osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2023;13(12):e071430.

