

**OSTEOPOROZA UZROKOVANA GLUKOKORTIKOIDIMA:
PREGLED I PRIJEDLOG SMJERNICA ZA PREVENCIJU I LIJEČENJE**

**GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS:
REVIEW AND PROPOSITION FOR PREVENTION AND TREATMENT GUIDELINES**

SIMEON GRAZIO, MIRKO KORŠIĆ, BRANIMIR ANIĆ, MIRA VITEZIĆ-MISJAK, FRANE GRUBIŠIĆ*

Deskriptori: Osteoporozna – kemijski izazvana, prevencija, farmakoterapija; Glukokortikoidi – štetno djelovanje

Sažetak. Glukokortikoidi su najčešći uzrok sekundarne osteoporoze. Oni su odgovorni za nepovoljne kvantitativne i kvalitativne učinke na kost, utječući ponajprije na osteoblaste (smanjena aktivnost i apoptoza). Istraživanja su pokazala da bolesnici liječeni glukokortikoidima imaju smanjenu mineralnu gustoću kosti i povećan rizik od prijeloma. To se napose odnosi na žene u postmenopauzi. Prevencija nastanka osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima uključuje primjenu njihove najmanje učinkovite doze, uzimanje dovoljno kalcija i vitamina D, eventualno hormonsko nadomjesno liječenje te primjerenu fizičku aktivnost. Prevencija prijeloma uključuje i prevenciju svih čimbenika koji mogu utjecati na stabilnost i ravnotežu (npr. snaženje mišića, pomagala za hod, uklanjanje arhitektonskih barijera). Bolesnici s povećanim rizikom od nastanka prijeloma trebaju biti aktivno liječeni, što podrazumijeva ponajprije primjenu antiresorptivnih lijekova, među kojima su za sada prvi lijek izbora bisfosfonati.

Descriptors: Osteoporosis – chemically induced, prevention and control, drug therapy; Glucocorticoids – adverse effects

Summary. Glucocorticoids are the most frequent cause of secondary osteoporosis. They are responsible for both inadequate quantitative and qualitative effects on bone, primarily on osteoblasts (decreased activity and apoptosis). Studies have shown that patients taking glucocorticoids have decreased bone mineral density and increased risk for fractures, especially for postmenopausal women. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis includes use of the lowest effective glucocorticoid dose possible, calcium and vitamin D supplementation, hormone replacement therapy and adequate physical activity. Prevention of fractures also includes all those factors that can influence the balance (e.g. muscle strengthening, walking aids, architectonic barriers). Antiresorptive drugs should be started in all the patients with increased risk for osteoporosis, and among them bisphosphonates are the first drugs of choice.

Liječ Vjesn 2005;127:36–43

Cushing je 1932. godine, u bolesnika s hiperplazijom kore nadbubrežne žlijezde uzrokovanom bazofilnim adenomom hipofize, prvi opisao štetno djelovanje kortizola na kost u smislu demineralizacije skeleta.¹ Hench je 1948. godine prvi upotrijebio glukokortikoide (GK) u liječenju bolesnice s teškim oblikom reumatoidnog artritisa. Zahvaljujući snažnom protupalnom djelovanju, GK se terapijski primjenjuju u brojnim bolestima i stanjima kao što su bolesti dišnog sustava (npr. astma, kronična opstruktivna plućna bolest), sistavne autoimune bolesti (npr. reumatoidni artritis, sustavni eritemski lupus), bolesti probavnog sustava (npr. ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) te za postizanje imunosupresije u bolesnika nakon transplantacije solidnih organa ili koštane srži. Poznata je činjenica da je dugotrajna primjena GK povezana s nizom neželjenih nuspojava u koje se ubraja i osteoporozna s popratnim prijelomima kostiju. Gubitak koštane mase u bolesnika liječenih glukokortikoidima pojavljuje se vrlo brzo, a najizrazitiji je u prvih nekoliko mjeseci liječenja.^{2,3} Postoje uvjerljivi podaci da je gubitak kosti najizraženiji u prva 3 mjeseca nakon uvođenja glukokortikoidne terapije.³ GK djeluju štetno u prvome redu na trabekularnu kost zbog čega stopa vertebralnih prijeloma raste četiri puta, dok je učinak na kortikalnu kost manje izražen.²⁻⁷ Osteoporozna uzrokovana glukokortikoidima pojavljuje se u oko 50% bolesnika na dugotrajnoj glukokortikoidnoj terapiji, a zahvaća oba spola i sve dobne skupine.^{4,8} U velikom istraživanju, provedenom u Velikoj Britaniji 1997. godine, u koje je bilo uključeno 250.000 osoba liječenih glukokortikoidima, najčešća je indikacija za primjenu GK bio reumatoidni artritis.⁹

Gubitak kosti nastaje čak i uz primjenu niskih doza GK, ali je brži i izrazitiji kod doze više od 5 mg prednizona na dan (ili ekvivalentne doze drugih GK). Primjer kako se brzo i značajno razvija rizik od prijeloma pokazuje kliničko istraživanje Lukerta i sur. u kojem je prijelom jednog ili više kralježaka uočen u 17% bolesnika unutar 1 godine od početka glukokortikoidne terapije.⁴ Steinbach i sur. su u velikom istraživanju provedenom tijekom dvije godine na 18.000 bolesnika, koji su primali GK prosječne dnevne doze 4,8 mg, upozorili na statistički značajan porast incidencije prijeloma kuka i kralježaka u odnosu na kontrolnu skupinu (placebo).¹⁰ Procjena rizika od osteoporozijskih prijeloma na velikom uzorku ispitanika je metaanaliza Kanisa i sur. na ukupno oko 42.000 muškaraca i žena gdje je relativni rizik od svih osteoporozijskih prijeloma bio 2,63–1,71, a od prijeloma proksimalnog dijela femura 4,42–2,48.¹¹ U navedenom istraživanju nije utvrđena razlika rizika od prijeloma

* Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB »Sestre milosrdnice«, Zagreb (doc. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.; Frane Grubišić, dr. med.), Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Mirko Koršić, dr. med.), Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (doc. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.), Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB »Sestre milosrdnice«, Zagreb (prof. dr. sc. Mira Vitezić-Misjak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. S. Grazio, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB »Sestre milosrdnice«, Vinogradska 29, 10000 Zagreb

Primljeno 16. rujna 2004., prihvaćeno 26. veljače 2005.

ma prema spolu, rizik nije ovisio o prethodnim prijelomima niti se mogao objasniti samo smanjenjem gustoće kosti, što govori u prilog važnosti i drugih čimbenika za osteoporotske prijelome (osim gustoće kosti). U velikoj retrospektivnoj analizi temeljenoj na podacima registra obiteljskih liječnika u Velikoj Britaniji, u osoba koje peroralno uzimaju GK relativni je rizik od nevertebralnih fraktura bio je 1,33, od fraktura kuka 1,6, od fraktura distalnog dijela podlaktice 1,09, a od vertebralnih fraktura 1,61. Nije opažen povećan rizik od fraktura uz doze prednizona do 2,5 mg na dan, dok je povišenje doze sukladno praćeno povećanjem rizika od fraktura.¹² Smatra se da je dnevna doza GK važnija kao faktor rizika od osteoporotskih fraktura kralježaka od kumulativne doze GK.¹³ Glukokortikoidi ne utječu na kost samo prilikom sustavne primjene – primjena GK inhaliranjem je, sukladno primijenjenoj dozi, povezana sa smanjenjem BMD-a u području kuka i trohantera femura (0,00044 g/cm² za udisaj na godinu.¹⁴ Postoje oprečni podaci o djelovanju vrlo visokih doza GK (tzv. pulsne doze GK) na kosti dobiveni mjerenjem mineralne gustoće kosti (engl. bone mineral density, skr. BMD) i razine biljega koštane pregradnje.^{15,16}

U osoba koje su na dugotrajnoj glukokortikoidnoj terapiji teško je odrediti prevalenciju osteoporotskih prijeloma, no procjenjuje se da za kompresivne prijelome kralježaka ona iznosi između 20–50%.^{17–19} U astmatičara na glukokortikoidnoj terapiji prevalencija se procjenjuje između 30 i 50%.^{13,20} U bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih glukokortikoidima rizik od prijeloma vrata femura je oko dva puta veći nego u onih koji nisu liječeni glukokortikoidima.^{19,21} U osoba oboljelih od upalnih reumatskih bolesti, a osobito reumatoidnog artritisa, teško je razlikovati koštane promjene u sklopu osnovne bolesti od onih izazvanih glukokortikoidima.

Zaključno, može se ustvrditi da osteoporoza inducirana glukokortikoidima pridonosi značajnom porastu morbiditeta u osoba u kojih inače već često postoji onesposobljenost zbog njihove osnovne bolesti.

Mehanizam nastanka osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima

Novija istraživanja rasvjetljavaju patogenezu osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima te osobito pridonose boljem razumijevanju mehanizama izravnog djelovanja lijeka na funkcije, replikaciju i diferencijaciju koštanih stanica.^{5,6,22–26} GK djeluju na koštani metabolizam preko više mehanizama utječući na stvaranje i resorpciju kosti.

Osnovno obilježje osteoporoze inducirane glukokortikoidima je smanjeno stvaranje kosti, stanjenje debljine zida koštanih trabekula i smanjenje produktivne aktivnosti osteoblasta.²⁷

Učinak glukokortikoida na stvaranje kosti

GK inhibiraju stvaranje kosti izravnim djelovanjem na osteoblaste, a učinak GK ovisi o stupnju diferencijacije osteoblasta. Pereira i sur. su *in vitro* pokazali da GK mogu štetno djelovati na diferencijaciju mezenhimalnih stanica prema stanicama osteoblastične loze i spriječiti terminalnu diferencijaciju osteoblastičnih stanica, što rezultira smanjenjem broja zrelih osteoblasta.²⁸ Osim toga, GK mogu inducirati pojačanu apoptozu osteoblasta i osteocita.^{29,30} GK inhibiraju i sintezu kolagena tipa I čime se smanjuje i podloga za mineralizaciju. Indirektni učinci na stanice koje stvaraju kost uključuju ekspresiju različitih faktora rasta kao što su čimbenik rasta sličan inzulinu 1 (engl. insulin-like growth factor-1, skr. IGF-1) i transformirajući čimbenik rasta (engl. transforming growth factor, skr. TGF), njihovih receptora i transportnih, odnosno veznih proteina (engl. binding proteins, skr. BP). GK moduliraju povezivanje IGF-1 za receptor i time reguliraju sintezu određenih transportnih proteina, poput IGF-BP, u smislu smanjenja (npr.

IGF-BP 3, 4 i 5) ili povećavanja sinteze (IGF-BP 6). Oni inhibiraju vezanje TGF- β za receptor, što rezultira smanjenom sintezom kolagena i ostalih koštanih proteina. Recentni eksperimentalni radovi upućuju na moguću važnost nazočnosti enzima koji metaboliziraju GK u osteoblastima. Uočene interindividualne razlike u nazočnosti enzima mogle bi objasniti različitu osjetljivost na GK i pomoći u objektivizaciji rizika za razvoj iatrogene osteoporoze.³¹

Ovakav složeni mehanizam djelovanja objašnjava promjene razina biljega koštane pregradnje (npr. osteokalcina i koštane alkalne fosfataze).³² Izravni inhibirajući učinak GK na stvaranje kosti (usporena izgradnja, pojačanje erozija, gubitak vitalnih osteocita) potvrđen je histomorfometrijskim studijama.^{33–35}

Učinak glukokortikoida na resorpciju kosti

Učinak GK na resorpciju kosti može se objasniti na nekoliko načina. U bolesnika s osteoporozom uzrokovanom primjenom glukokortikoida može se razviti hipogonadizam zbog djelovanja GK na hipotalamo-hipofiznu os i produkciju gonadotropina. Smanjena produkcija gonadotropnih hormona (LH i FSH) i spolnih steroidnih hormona (testosteron i estrogen) pridonosi porastu razine čimbenika nekroze tumora α (engl. tumor necrosis factor, skr. TNF- α) koji se smatra odgovornim za umjereno pojačanu resorpciju kosti. Prema novijim istraživanjima ovi su događaji povezani s pojačanom ekspresijom tzv. RANK-liganda (kratica prema engl. Receptor Activator of Nuclear factor – κ B) i čimbenika stimulacije kolonija 1 (engl. colony stimulating factor, skr. CSF-1), koji u kulturi humanih osteoblasta i stromalnih stanica smanjuju ekspresiju osteoprotegerina.³⁶ Glukokortikoidi pojačavaju stvaranje osteoklasta stimulirajući sinergistički s TGF- β diferencijaciju prekursora osteoklasta u zrele osteoklaste.³⁷ Sve navedeno dovodi do osteoklastogeneze i resorpcije kosti. Glukokortikoidi smanjuju apsorpciju kalcija iz probavnog sustava i pojačavaju njegovo izlučivanje urinom, što može dovesti do sekundarnog hiperparatiroidizma. Jedno istraživanje upućuje na redistribuciju profila izlučivanja paratiroidnog hormona u osoba na glukokortikoidnoj terapiji, obilježenu smanjenjem razine cirkulirajućega paratiroidnog hormona (PTH), hipersenzibilnošću kosti na PTH i povećanjem oscilacija koncentracije tog hormona.^{26,27} Ipak, neki podaci osporavaju povezanost PTH u patogenezi osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima jer je u većini istraživanja razina PTH, kao i metabolita vitamina D, bila u rasponu referentnih vrijednosti.³² Pojačana koštana resorpcija u primarnom hiperparatiroidizmu karakterizirana je povećanim remodeliranjem kosti, dok je uz primjenu glukokortikoida izrazito smanjena. U prvom slučaju osteoporoza zahvaća primarno kortikalnu kost, a u drugome trabekularnu kost. Bilježi koštanog stvaranja, koji su smanjeni u osteoporozu uzrokovanoj glukokortikoidima, u primarnom su hiperparatiroidizmu značajno povišeni. Iz svega navedenoga može se zaključiti da je osnovno patofiziološko zbivanje u osteoporozu uzrokovanoj glukokortikoidima smanjenje stvaranja kosti.

Već desetak godina postoje dobro dokumentirani podaci o reverzibilnosti osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima.^{38–41} Opisan je djelomični oporavak kosti nakon radikalnog liječenja Cushingova sindroma,³⁸ a dva prospektivna istraživanja, kojima su obuhvaćeni bolesnici s reumatoidnim artritisom i sarkoidom liječeni tijekom 5 mjeseci niskom dozom GK, govore u prilog djelomičnoj reverzibilnosti gubitka koštane mase.^{39,40} Recentni podaci govore da se koštana masa gotovo posve normalizira za godinu dana nakon tromjesečne terapije niskim dozama GK.¹²

Dijagnostički postupci

Stupanj mineralizacije kosti, odnosno mineralna gustoća kosti (BMD) odgovorna je za 60–70% čvrstoće kosti. Kvantitativno

na procjena BMD-a obavlja se dvoenergetskom apsorpciometrijom X-zraka (engl. dual energy x-ray absorptiometry, skr. DEXA). Za svako smanjenje jedne standardne devijacije vrijednosti BMD-a dvostruko se povećava rizik od nastanka osteoporotičnih prijeloma. U astmatičara liječenih glukokortikoidima u kojih su uočeni prijelomi kralježaka, Luengo i suradnici su otkrili da je BMD bio viši nego u osoba s postmenopausalnom osteoporozom i prijelomima, što govori u prilog mogućim kvalitativnim razlikama, odnosno da za nastanak frakture nije jedini faktor smanjena gustoća kosti (mjerena DEXA-om), nego i promijenjena geometrija (arhitektura) i intrinzička svojstva koštanog materijala.⁴¹ No, današnjim konvencionalnim metodama u kliničkoj praksi spomenute parametre ne možemo mjeriti.⁴²

U svih bolesnika za koje se pretpostavlja da će primati >5 mg prednizona na dan (ili ekvivalentnu dozu drugog GK) najmanje 6 mjeseci potrebno je razmotriti prisutnost rizičnih faktora od razvoja osteoporozne, a bilo bi korisno izmjeriti BMD bez obzira na prisutnost rizičnih faktora.

Preporučljivo je učiniti sljedeće dijagnostičke pretrage: 1. kompletna krvna slika i sedimentacija eritrocita (ako nalaz nije uredan, učiniti elektroforezu proteina kako bi se isključile druge bolesti, npr. plazmocitom); 2. odrediti kalcij, fosfat, koštanu alkalnu fosfatazu i albumin u serumu; 3. rendgenski snimiti torakalnu i lumbalnu kralježnicu radi evidentiranja eventualnih prijeloma; 4. isključiti hipertireozu, hiperparatiroidizam, hipogonadizam ili osteomalaciju/malapsorpciju. U slučaju abnormalnih nalaza potrebno je provesti dodatne pretrage i provesti odgovarajuće liječenje.^{43,44}

Prevencija i liječenje

Preventivne mjere i postupci

Budući da je gubitak kosti najizraženiji u prvim mjesecima liječenja glukokortikoidima, preventivne postupke je potrebno provoditi od samog početka liječenja.^{2,3} Primarna prevencija obuhvaća mjere i postupke od samog početka primjene GK, sekundarna postupke nakon postavljanja dijagnoze osteoporozne (ili osteoporotičnog prijeloma), dok se tercijarna odnosi na sprječavanje daljnjega gubitka koštane mase u već dijagnosticirane osteoporozne (odnosno sprječavanje novih prijeloma). Prema ovoj terminologiji te uzimajući u obzir brzinu i intenzitet djelovanja GK, u kliničkoj je praksi većina postupaka zapravo sekundarna prevencija osteoporozne. Ako se ustanovi hipogonadizam u osteoporotičnog bolesnika liječenoga glukokortikoidima, treba razmotriti primjenu hormonskoga nadomjescnog liječenja prilagođenog spolu (estrogeni ili testosteron) i osnovnoj bolesti zbog koje se GK primjenjuju (nije svejedno radi li se npr. o astmi ili reumatoidnom artritisu).

Preventivni postupci uključuju primjenu najniže djelotvorne doze GK, izbjegavanje rizičnih čimbenika i promjenu štetnih navika (npr. pušenje, prekomjerno unošenje alkohola) te poticanje tjelesne aktivnosti. Svi bi bolesnici trebali unositi barem 1500 mg kalcija na dan. Poželjan je i dodatak vitamina D (npr. 800 IJ/dan, alfa-kalcidiol 1 µg/dan ili kalcitriol 0,5 µg/dan), a osobito za osobe koje se ne izlažu suncu (npr. ne izlaze iz kuće). U preventivne mjere ubraja se i restrikcija unosa natrija čime se povećava apsorpcija kalcija i smanjuje njegovo izlučivanje mokraćom te sprječava razvoj sekundarnog hiperparatiroidizma. Potreban je povećan oprez pri obavljanju aktivnosti svakodnevnog života te uklanjanje arhitektonskih barijera u cilju sprječavanja pada i prijeloma. To se napose odnosi na bolesnike koji boluju od neke bolesti lokomotornoga sustava (npr. reumatoidni artritis) te na starije bolesnike uopće koji, nerijetko, zbog drugih bolesti povezanih s npr. mogućim poremećajima svijesti, također imaju povišeni rizik od pada.⁴⁴⁻⁴⁶

U nastavku teksta bit će prikazani lijekovi koji se rabe u prevenciji i liječenju osteoporozne uzrokovane glukokortikoidima – kalcij, vitamin D, bifosfonati, kalcitonin i parathormon. Ostali se lijekovi ne rabe jer nije poznato njihovo djelovanje u ovom obliku osteoporozne (primjerice raloksifen), ili im nije dokazan učinak (primjerice fluoridi).

Kalcij i vitamin D

Cilj je primjene kalcija povećanje resorpcije kalcija iz probavnog trakta te sprječavanje nastanka sekundarnog hiperparatiroidizma. Radovi Hahna i sur. objavljeni krajem 1970-ih, upozorili su na porast koštane mase podlaktice u osoba liječenih glukokortikoidima, koji su primali kalcij i vitamin D (25-OH D₃).⁴⁷ Meys i sur. su u otvorenom istraživanju provedenom u osoba nakon transplantacije srca koji su uzimali 25-OH D₃ uz 1 g kalcija na dan, uočili održavanje koštane mase u slabinskoj kralježnici tijekom prve i druge godine liječenja.⁴⁸ Suprotno tomu, Adachi i sur. nisu otkrili djelotvornost liječenja kalcijem (1 g/dan) i vitaminom D (50 000 IJ/tjedan) u prevenciji osteoporozne uzrokovane glukokortikoidima nakon prve, druge i treće godine liječenja.⁴⁹

Dokazi koji se tiču liječenja kalcitriolom su kontradiktorni. U dvostruko slijepom istraživanju koje je trajalo 18 mjeseci Dykman i sur. su zaključili da kalcitriol nije bio učinkovit, kako u pogledu prevencije sniženja vrijednosti BMD-a podlaktice tako i u prevenciji prijeloma u oboljelih od reumatskih bolesti liječenih glukokortikoidima.⁵⁰ U istraživanju u koje su bila uključena 103 bolesnika uspoređen je učinak kalcija (1000 mg/dan), kalcitriola (0,5–1,0 g/dan) i kalcitonina (400 IJ intranazalno). Istraživanje je pokazalo smanjen gubitak koštane mase u području slabinske kralježnice u onih liječenih kalcitriolom i kalcitoninom u odnosu na ispitanike koji su uzimali samo kalcij, dok nije uočen učinak u područjima vrata femura i distalnom dijelu radijusa.⁵¹ Glavna nuspojava bila je hiperkalcemija registrirana u otprilike 25% ispitanika u grupi koja je primala kalcitriol. U multicentričnoj randomiziranoj otvorenoj studiji na skupini od 195 osoba obaju spolova, koje su započinjale ili su već ranije uzimale GK, nije nađena značajna razlika u učinku vitamina D i kalcitriola.⁵² U metaanalizi 17 randomiziranih kontroliranih istraživanja nađen je manji učinak vitamina D (5 istraživanja) na održanje koštane mase slabinske kralježnice u bolesnika liječenih glukokortikoidima, dok učinak kalcitriola (2 rada) na frakture kralježaka nije bio statistički značajan.⁵³ U ranije provedenoj metaanalizi 9 istraživanja Amin i sur. su zaključili da je istodobna primjena kalcija i vitamina D bolja u liječenju osteoporozne uzrokovane glukokortikoidima nego sam kalcij ili placebo.⁵⁴ U istraživanju koje je trajalo dvije godine, a u koje su bili uključeni bolesnici s reumatoidnim artritisom, Buckley i sur. su zaključili da 1000 mg kalcija i 500 IJ vitamina D₃ na dan povećava BMD slabinske kralježnice za 0,72% na godinu u usporedbi s gubitkom od 2% u kontrolnoj skupini (placebo), dok razlike za vrat femura nije bilo.⁵⁵ U 145 bolesnika u kojih je započeta terapija dozom prednizona od 30 mg na dan ili više, alfa-kalcidiol (1 µg/dan) nakon 1 godine primjene značajno je spriječio gubitak BMD-a slabinske kralježnice u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primala samo kalcij.⁵⁶ Nedavna metaanaliza, koja je uključila 54 rada o prevenciji i liječenju osteoporozne uzrokovane glukokortikoidima, pokazala je da analozi vitamina D bolje čuvaju kost u usporedbi s placeboom, običnim vitaminom D i/ili preparatima kalcija, a izrazitije smanjuju i rizik od vertebralnih fraktura iako im je učinak značajno slabiji nego učinak bifosfonata.⁵⁷

Kalcitonin

Kalcitonin je lijek koji se primjenjuje u obliku nosnog raspršivača, potkožno ili intramuskularno, a smanjuje koštanu re-

sorpciju izravnim djelovanjem na osteoklaste. U SAD-u je *Food and Drug Administration* (skr. FDA) odobrila primjenu kalcitonina, u obliku nosnog raspršivača radi prevencije i liječenja postmenopausalne osteoporoze u žena u kojih menopauza traje 5 godina. *Ad hoc* Komitet za osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima Američkoga reumatološkog društva (*American College of Rheumatology*, skr. ACR) preporučuje kalcitonin kao lijek drugog izbora u bolesnika koji uzimaju GK, a imaju snižen BMD i ne podnose bisfosfonate.⁵⁸ Nekoliko je kliničkih istraživanja utvrdilo kratkotrajnu učinkovitost kalcitonina u bolesnika liječenih glukokortikoidima. Ringe i sur. izvijestili su o porastu koštane mase podlaktice nakon šestomjesečne potkožne primjene kalcitonina.⁵⁹ Adachi i sur. našli su značajno smanjenje gubitka kosti u slabinskoj kralježnici (1,3%) nakon jednogodišnje primjene kalcitonina u usporedbi s placebo (5%) u 31 bolesnika s polimialgijom reumatikom na glukokortikoidnoj terapiji.⁶⁰ Međutim, u skupini 48 bolesnika s polimialgijom reumatikom i temporalnim arteritisom nije nađena značajna razlika u stopi prijeloma osoba liječenih kalcitoninom u odnosu na placebo.⁶¹ Cochranovom analizom iz 2000. god. zaključeno je da primjena kalcitonina u osoba koje uzimaju glukokortikoide ne smanjuje rizik od prijeloma.⁶² Zbog svega navedenoga može se zaključiti da kalcitonin nije prvi lijek izbora u liječenju osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima.

Bisfosfonati

Bisfosfonati su strukturni analozi anorganskih pirofosfata koji se vežu za površinu mineralizirane kosti i inhibiraju resorpciju kosti. Američko reumatološko društvo preporučuje primjenu bisfosfonata u kombinaciji s kalcijem i vitaminom D: 1. u bolesnika koji započinju liječenje glukokortikoidima (≥ 5 mg/dan prednizona ili ekvivalentne doze drugog GK) tijekom ≥ 3 mjeseca; 2. u bolesnika koji dugo vremena uzimaju GK i imaju dijagnosticiranu osteoporoze (na temelju mjerenja BMD-a) ili osteoporotični prijelom; 3. u bolesnika na dugotrajnoj glukokortikoidnoj terapiji s anamnezom prijeloma tijekom uzimanja hormonskoga nadomjesnog liječenja (HNL) ili koji nisu podnosili HNL.⁵⁸

Etidronat. Nekoliko je otvorenih ili randomiziranih istraživanja potvrdilo djelotvornost etidronata u prevenciji osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima, i to primarno u smislu porasta koštane mase u području slabinske kralježnice i trohantera, dok je učinak na BMD vrata femura bio varijabilan.⁶³⁻⁶⁷ Unatoč navedenim rezultatima ni jedno istraživanje nije dokazalo antifraktorni učinak etidronata u osteoporozi uzrokovanoj glukokortikoidima.

Alendronat. Učinkovitost alendronata u prevenciji osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima ispitivana je tijekom 2 godine u randomiziranom istraživanju Adachija i sur.⁶⁸ U istraživanje je bilo uključeno 208 bolesnika (142 žene i 66 muškaraca) liječenih prednizonom (7,5 mg/dan), kalcijem 800–1000 mg/dan i vitaminom D 250–500 IU/dan. Ispitanici su bili podijeljeni u četiri grupe: prva je grupa primala 2,5 mg, druga 5 mg, treća 10 mg alendronata/dan, a četvrta grupa placebo. Doza alendronata je nakon jedne godine u grupi koja je uzimala 2,5 mg/dan podignuta na 5 mg. Autori su izvijestili o porastu BMD-a u svim ispitivanim regijama (slabinska kralježnica, vrat femura i kuk ukupno) pri dozama alendronata od 5 mg i 10 mg u prvoj godini liječenja uz smanjenje vrijednosti biljega koštane pregradnje. Glede vertebralnih prijeloma, nakon 2 godine nađena je značajna razlika u prilog alendronatu prema placebo (alendronat 0,7%, placebo 6,8%), a nešto manje i perifernih fraktura. U grupi bolesnika s reumatoidnim artritisom koji uzimaju metotreksat i GK, alendronat je u kombinaciji s kalcijem uzrokovao povećanje BMD-a u svim ispitivanim područjima, taj je porast bio statistički značajan u području sla-

binske kralježnice i posebno 2. slabinskog kralješka, a rezultati su potvrdili da i sam reumatoidni artritis donosi rizik od razvoja osteoporoze.⁶⁹ Alendronat je, u grupi bolesnika s transplantiranim srcem, bio učinkovitiji u obnavljanju koštane mase (kuk, slabinska kralježnica, cijelo tijelo) ako je bio kombiniran uz vježbe s opterećenjem.⁷⁰

Rizedronat. Prvo ispitivanje učinkovitosti rizedronata u prevenciji osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima proveli su Cohen i sur. Ono je obuhvatilo 224 bolesnika obaju spolova, dobi između 18–85 god., u kojih je započeta dugotrajna terapija prednizonom u dozi 7,5 mg/dan (uz 500 mg kalcija na dan).⁷¹ Ispitanici su bili podijeljeni u tri grupe: 2,5 mg rizedronata na dan, 5 mg rizedronata na dan i placebo. Nakon 12 mjeseci, vrijednost BMD-a u slabinskoj kralježnici nije se značajno promijenila prema bazalnoj vrijednosti u grupi liječenih rizedronatom (neovisno o dozi), dok je značajno snižena u grupi koja je primala placebo. Prosječna je razlika između ispitanika koji su primali 5 mg rizedronata i onih koji su primali placebo bila značajna glede gustoće kosti u području slabinske kralježnice (3,8%), vrata femura (4,1%) i trohanterne regije femura (4,6%). Iako je primijećen trend smanjenja incidencije vertebralnih fraktura u grupi ispitanika s višom dozom rizedronata u odnosu na grupu koja je primala placebo, razlika nije bila statistički značajna. Ispitivanje biljega koštane pregradnje pokazalo je značajno smanjenje dezoksi-piridinolina u mokraći nakon 1 i 3 mjeseca i koštane alkalne fosfataze nakon 3 mjeseca u grupi koja je primala rizedronat. Rezultati drugog istraživanja na 290 bolesnika koji su uzimali GK oko 6 mjeseci pokazali su da je, nakon jedne godine, rizedronat imao preventivni učinak na gubitak koštane mase kralježnice, kuka u cjelini i vrata femura, uz nesigifikantno smanjenje incidencije prijeloma u grupi liječenih u odnosu na placebo.⁷² Sumiranjem podataka prethodnih dvaju istraživanja Wallach i sur. našli su značajno smanjenje incidencije vertebralnih prijeloma (70%) nakon jedne godine uzimanja rizedronata u osoba koje su dugotrajno uzimale GK.⁷³ Značajno različit učinak glede mineralne gustoće kosti je, u grupi ispitanika koji su uzimali 5 mg rizedronata na dan u odnosu na placebo, bio vidljiv na svim mjerenim lokalizacijama (slabinska kralježnica, trohanterna regija, distalni dio radijusa) osim u srednjem dijelu radijusa. Metaanaliza djelovanja rizedronata na BMD u bolesnika koji su započeli ili dugotrajno uzimaju GK pokazala je njegov učinak u smislu povećanja BMD-a u području slabinske kralježnice, vrata femura i na trohanternom području femura.⁷⁴

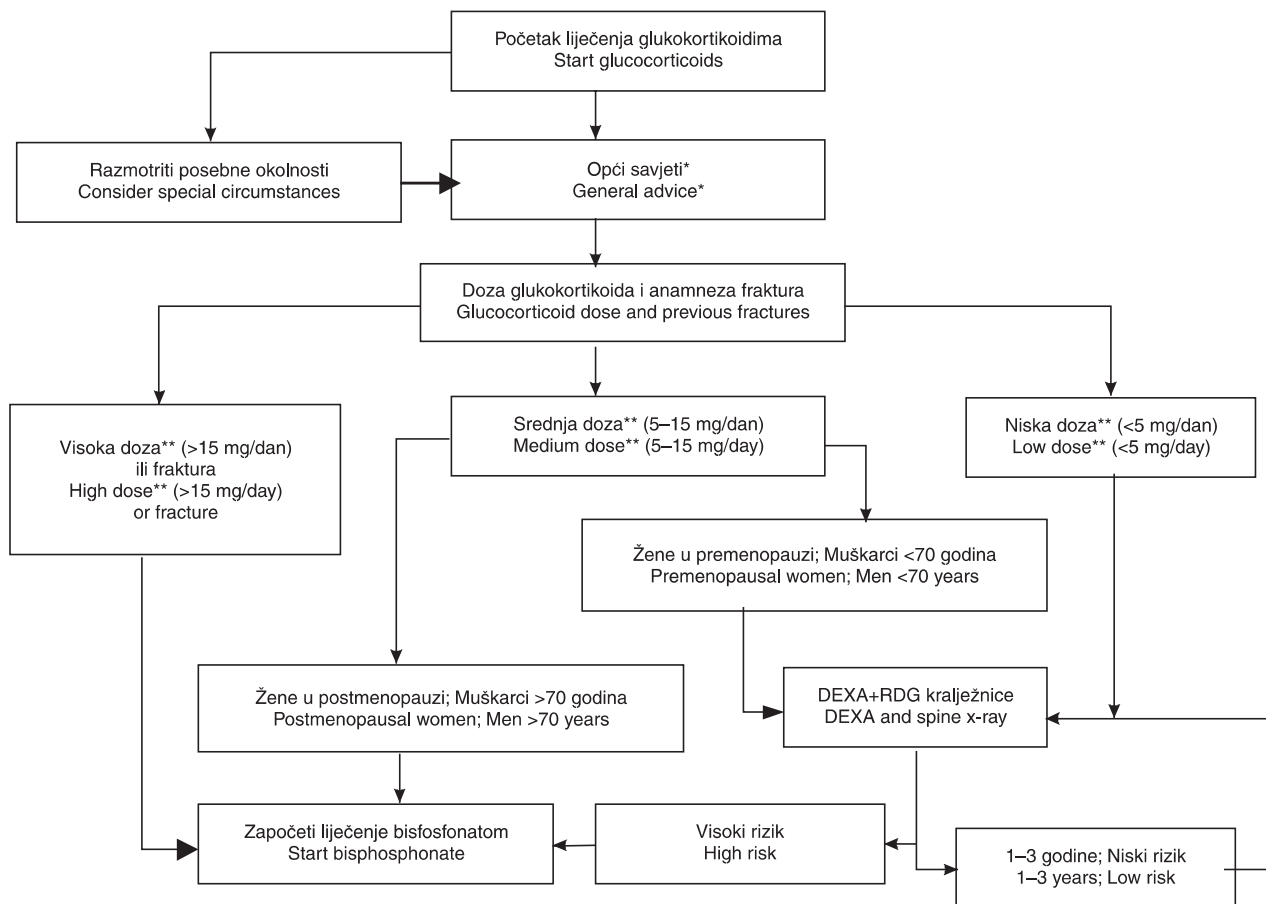
Pamidronat. Reid i sur. su pokazali da je pamidronat primijenjen u dozi 150 mg *per os* tijekom 1 godine učinkovit u prevenciji osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima.⁷⁵ Boutsen i sur. proveli su istraživanje kojim je bilo obuhvaćeno 30 bolesnika na glukokortikoidnoj terapiji i terapiji kalcijem (800 mg/dan). Svaka grupa imala je po 10 bolesnika – u prvoj grupi pamidronat je primijenjen iv. u jednokratnoj dozi 90 mg na početku ispitivanja, u drugoj u dozi 90 mg iv. na mjesec, dok je treća grupa primala placebo. Nakon 1 godine, a u odsutnosti značajne razlike između dviju skupina liječenih pamidronatom, evaluacija BMD-a lumbalne kralježnice, kuka i vrata femura pokazala je značajnu razliku liječene prema placeboj-grupi, a nakon 3 mjeseca je uočeno i značajno smanjenje C-terminalnog telopeptida.⁷⁶ U istraživanju Nzeuseu i sur. u koje je bilo uključeno 18 bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom, dermatomiozitisom i sarkoidozom, a koji su bili liječeni glukokortikoidima (0,5 mg prednizolona/kg/dan tijekom mjesec dana te postupna redukcija doze do 7,5 mg/dan nakon 6 mjeseci), pamidronat se pokazao učinkovitim u prevenciji gubitka kosti uzrokovanoj glukokortikoidima u premenopausalnih žena.⁷⁷

Ibandronat. Ibandronat pripada grupi bisfosfonata koji sadržavaju dušik. Ringe i sur. proveli su komparativno ispitivanje o učinkovitosti ibandronata u 115 bolesnika s osteoporozom uzrokovanom glukokortikoidima.⁷⁸ Ispitanici su podijeljeni u 2 grupe: jedna je primala 500 mg kalcija na dan i ibandronat 2 mg iv. svaka tri mjeseca, a druga 1 µg alfa-kalcidiola na dan tijekom 3 godine. U bolesnika koji su primali ibandronat uočeno je statistički značajno više povećanje prosječne vrijednosti BMD-a u odnosu na grupu ispitanika koja je primala samo alfa-kalcidiol, u području slabinske kralježnice (13,3% prema 2,6%) i vrata femura (5,2% prema 1,9%). Nakon 36 mjeseci, učestalost bolesnika s novim prijelomima kralježaka bila je značajno manja u grupi koja je primala ibandronat u odnosu na grupu koja je primala alfa-kalcidiol (8,6% prema 22,8%). Bolesnicima koji su primali ibandronat parenteralno (iv.) značajno je smanjena bol u krizima i gubitak na tjelesnoj težini.

Zaključno se može reći da su rizedronat i alendronat najprikladniji bisfosfonati. FDA je odobrio rizedronat u dozi 5 mg/dan u prevenciji i liječenju osteoporoze izazvane glukokortikoidima, dok je alendronat u dozi 5 mg/dan (za žene >10 mg) odobren za liječenje osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima u odraslih koji imaju smanjen BMD. Vjerojatno će uskoro i tjedni pripravci (alendronat 70 mg i rizedronat 35 mg) također ući u smjernice za liječenje osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima.

Paratiroidni hormon (PTH)

Paratiroidni hormon je prvi anabolički lijek za liječenje osteoporoze. Intermitentno potkožno primijenjen, PTH povećava gustoću kosti, obnavlja mikroarhitekturu i povećava veličinu kosti. Lane i suradnici su tijekom 12 mjeseci proveli prospektivnu studiju radi ocjene učinkovitosti paratiroidnog hormona (PTH 1-34) u dnevnoj dozi od 25 µg, u prevenciji osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima u 51 žene u postmenopauzi, kojima je koristilo hormonsko nadomjesno liječenje, a koje boluju od kronične upalne reumatske bolesti i prethodno su tijekom 12 mjeseci liječene glukokortikoidima.⁷⁹ Rezultati su pokazali značajan porast BMD-a slabinske kralježnice u liječenoj grupi (11%) u odnosu na grupu liječenu estrogenima (1,7%). Sukladne tomu bile su i promjene biljega koštane pregradnje. U postterapijskom razdoblju praćenja bolesnica porast BMD-a se održao 1 godinu nakon prekida terapije.⁸⁰ U tom je razdoblju primijećen i porast vrijednosti BMD-a kuka ukupno i vrata femura u odnosu na ispitanike liječene samo estrogenima (kuk ukupno – 4,7% prema 1,3%; vrat femura – 5,2% prema 2,6%). U istom je istraživanju određivana veličina poprečnog presjeka kralješka uporabom kompjutorizirane kvantitativne tomografije te je nakon jedne godine liječenja primjenom PTH povećanje presjeka bilo 4,8%, a bilo je statistički značajno i jednu godinu nakon prekida liječenja (2,6% u odnosu na početnu).⁸¹



* odgovarajuća fizička aktivnost, prestanak pušenja, odgovarajući unos kalcija i vitamina D itd.
adequate physical activity, smoking cessation, adequate intake of calcium and vitamin D etc

** Doza prednizona ili ekvivalent/Prednisolone or equivalent dose

Kratice/Abbreviations:

DEXA – dvoenergetska apsorpcijometrija x-zraka/dual energy x-ray absorptiometry; RDG/RTG – rendgen/x-ray

Slika 1. Prijedlog postupnika prevencije i liječenja osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima
Figure 1. Flow chart proposition for prevention and treatment guidelines of glucocorticoid-induced osteoporosis

Prijedlog smjernica za prevenciju i liječenje osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima

Iako su uzroci sekundarne osteoporoze brojni, jedna od najvažnijih je ona uzrokovana glukokortikoidima.⁸² Na slici 1. prikazan je prijedlog smjernica za prevenciju i liječenje osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima. Najvažniji elementi o kojima treba voditi računa jesu dnevna doza GK i prisutnost čimbenika rizika kao što su spol, dob te prethodne frakture i vrijednost BMD-a. U bolesnika koji imaju upalnu reumatsku bolest, a napose reumatoidni artritis, treba imati na umu da je osteoporoza teža u onih s izrazitom upalnom aktivnošću bolesti, u nepokretnih bolesnika te u onih s malom tjelesnom težinom.^{83,84} Bolesnici (i liječnici) trebaju biti svjesni potrebe provođenja općih mjera liječenja i prevencije osteoporoze, što uključuje uklanjanje faktora rizika od osteoporoze (npr. pušenje, konzumacija alkohola) i poticanje korisnih aktivnosti (npr. prikladne tjelovježbe). Bolesniku treba objasniti nužnost unošenja primjerene količine kalcija u organizam, što se u prvom redu postiže inzistiranjem na mliječnoj prehrani, odnosno na bogatoj kalcijem. No, primjeren unos kalcija (1000–1500 mg/dan) može se osigurati i uzimanjem komercijalnih pripravaka kalcija. Dnevni unos 400–800 IJ vitamina D pospješuje prevenciju razvoja osteoporoze. Vitamin D može se uzimati zasebno ili u fiksnim kombinacijama s kalcijem. Prevencija prijeloma, kao najvažnijih posljedica osteoporoze, odnosi se i na prevenciju svih čimbenika koji mogu utjecati na stabilnost i ravnotežu (npr. snajenje mišića, pomagala za hod, uklanjanje arhitektonskih barijera, racionalna uporaba lijekova – napose antihipertenziva i sedativa).

Važno je što ranije započeti farmakoterapiju (u užem smislu), a napose u ranije spomenutih rizičnih bolesnika (visoka doza GK, prethodne frakture, menopauza i andropauza).

Dobra podnošljivost i učinkovitost, bisfosfonate čini lijekom izbora u liječenju osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima.⁸⁵ Držimo da bi liječenje trebalo započeti u bolesnika čija je T-vrijednost lošija od –1,5, a ako je T-vrijednost bolja od –1,5 preporučiti kontrolu BMD-a nakon 1 godine. Uz T-vrijednost bolju od –1,5 treba utjecati na očuvanje/stjecanje životnih navika korisnih za zdravlje skeleta te kontrolirati BMD u razdobljima od 3 do 5 godina. Važno je upozoriti žene u generativnoj dobi da bisfosfonati prelaze placentu te da mogu utjecati na pregradnju skeleta fetusa, pa se zbog toga lijekovi ove grupe ne smiju propisivati trudnicama.⁸⁶

Praktične neodmice koje su zajedničke do sada publiciranim smjernicama stručnih društava raznih zemalja tiču se granične vrijednosti T na kojoj bi trebalo početi farmakoterapiju glukokortikoidne osteoporoze u osobe bez drugih rizika. Konsenzus u Velikoj Britaniji predlaže kao graničnu vrijednost T lošiju od –1,5, a Američko reumatološko društvo vrijednost T lošiju od –1,0.^{43,55}

Također ne postoji zajednički stav glede rendgenskog snimanja prsne i slabinske kralježnice. Noviji radovi govore da je prevalentni (a klinički nezamijećeni) prijelomi povećavaju rizik od novih vertebralnih i ostalih fraktura, a povezani su i s povećanim morbiditetom i mortalitetom.^{87–90} Stoga bi bilo racionalno bolesnicima s povišenim rizikom od osteoporoze učiniti radiološku obradu torakalne i slabinske kralježnice.

* * *

Nesumnjivo jest da materijalna ograničenost zdravstvenih fondova nameće potrebu racionalnog propisivanja lijekova. Poznavanje činjenica koje utječu na znatno brži razvoj osteoporoze u bolesnika koji primaju glukokortikoide te poznavanje optimalnih farmakoterapijskih mogućnosti preduvjet su donošenja stručnog mišljenja za liječenje ovog oblika osteoporoze.

Sukladno navedenim činjenicama, kao i specifičnostima koje se odnose na našu populaciju i objektivne mogućnosti zdravstvenog sustava, potrebno je donijeti hrvatski nacionalni konsenzus. Podaci i stavovi navedeni u ovom članku kao prijedlozi za prevenciju i liječenje trebali bi pomoći u donošenju takvog konsenzusa i u oblikovanju pravilnijeg pristupa bolesnicima koji se liječe glukokortikoidima.

LITERATURA

1. *Cushing H.* Basophil adenomas of the pituitary body. *J Nerv Ment Dis* 1932;76:50–6.
2. *Meunier PJ.* L'ostéoporose cortisonique. *Rev Rheum* 1994;61:797–800.
3. *Van Staa, Leufkens HG, Cooper C.* The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2002;13:777–87.
4. *Lukert BP, Raisz LG.* Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352–64.
5. *Locascio V, Bonucci E, Imbimbo B i sur.* Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 1990;8:39–51.
6. *Laan RF, Buijs WC, Van Erning LJ i sur.* Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcif Tissue Int* 1993;52:5–9.
7. *Buckley LM, Hillner BE.* A cost effectiveness analysis of calcium and vitamin D supplementation, etidronate and alendronate in the prevention of vertebral fractures in women treated with glucocorticoids. *J Rheumatol* 2003;30:132–8.
8. *Reid IR, Heap SW.* Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long-term glucocorticoid therapy. *Arch Intern Med* 1990;150:2545–8.
9. *Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE.* Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *Br Med J* 1996;313:344–6.
10. *Steinbach M, Burge R, Thompson A, i sur.* Use of corticosteroids increases risk of fracture. *Osteoporosis Int* 2000;11:S114.
11. *Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Leat C, Melton III LJ i sur.* A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Mineral Res* 2004;19:893–9.
12. *Van Staa TP, Leufkens HG, Abenheim L, Zhang B, Cooper C.* Oral corticosteroids and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2000;15:993–1000.
13. *Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C.* Bone density threshold and other predictors of vertebral fractures in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3224–9.
14. *Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM i sur.* Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med.* 2001;345:941–7.
15. *Frediani B, Falsetti P, Bisogno S, Baldi F, Acciai C, Filippou G i sur.* Effects of high dose methylprednisolone pulse therapy on bone mass and biochemical markers of bone metabolism in patients with active rheumatoid arthritis: a 12-month randomized prospective controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:1083–7.
16. *Haugeberg G, Griffiths B, Sokoll KB, Emery P.* Bone loss in patients treated with pulses of methylprednisolone is not negligible: a short term prospective observational study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:940–944.
17. *Adinoff AD, Hollister JR.* Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 1983;309:265–8.
18. *Peel NF, Moore DJ, Barrington NA, Bax DE, Eastell R.* Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:801–6.
19. *Verstraeten A, Dequeker J.* Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1986;45:852–7.
20. *Rueggsegger P, Medici TC, Anliker M.* Corticosteroid-induced bone loss. A longitudinal study of alternate day therapy in patients with bronchial asthma using quantitative computed tomography. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:615–20.
21. *Copper C, Coupland C, Mitchell M.* Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis* 1995;54:49–52.
22. *Reid IR, Evans MC, Wattie DJ, Ames R, Cundy TF.* Bone mineral density of the proximal femur and lumbar spine in glucocorticoid-treated asthmatic patients. *Osteoporosis Int* 1992;2:103–5.
23. *Zelissen PM, Crough RJ, Van Rijk PP, Raymakers JA.* Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease. *Ann Intern Med* 1994;120:207–10.
24. *Orcel P.* Glucocorticoid-induced osteoporosis: novel approaches. *Rev Rheum* 1997;64:629–37.
25. *Manelli F, Bossini S, Bugari G.* Chronic glucocorticoid treatment alters the spontaneous pulsatile parathyroid hormone (PTH) secretory pattern in humans. Proceedings of the 83rd Annual meeting of the Endocrine Society, Denver, CO, 2001, str. 125.

26. Rubin MR, Bilezikian JP. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: A re-examination of the evidence. *Clinical Endocrinol Metabol* 2002;87:4033–41.
27. Sambrook P, Lane NE. Corticosteroid osteoporosis. *Balliere's Best Practice and Research. Clin Rheumatol* 2001;15:401–13.
28. Pereira RC, Delany AM, Canalis E. Effects of cortisol and bone morphogenetic protein-2 on stromal cell differentiation: correlation with CCAAT-enhancer binding protein expression. *Bone* 2002;30:685–91.
29. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2907–12.
30. Pereira RMR, Delany AM, Canalis E. Cortisol inhibits the differentiation and apoptosis of osteoblast in culture. *Bone* 2001;28:484–90.
31. Cooper MS. Sensitivity of bone to glucocorticoids. *Clin Sci (London)* 2004;107:111–23.
32. Legraux-Gerot I, Cortet B. L'ostéoporse cortisonique: nouvelles données pathogeniques, nouvelles modalités thérapeutiques. *Réflex Rheumatol* 2003;7:32–7.
33. Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001;16:97–103.
34. Chappard D, Legrand E, Basle MF, Fromont P, Racineux JL, Rebel A, i sur. Altered trabecular architecture induced by glucocorticoids: a bone histomorphometric study. *J Bone Miner Res* 1996;11:676–85.
35. Sambrook PN, Hughes DR, Nelson AE, Robinson BG, Mason RS. Osteocyte viability with glucocorticoid treatment: relation to histomorphometry. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1215–17.
36. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:454–7.
37. Takuma A, Kaneda T, Sato T, Ninomiya S, Kumegawa M, Hakeda Y. Dexamethasone enhances osteoclast formation synergistically with transforming growth factor-beta by stimulating the priming of osteoclasts progenitors for differentiation into osteoclasts. *J Biol Chem* 2003;278(45):44667–74.
38. Catagi B, Tabarin A, Basse-Cathalinat B, Ducassou D, Roger P. Development of bone mineral density after cure of Cushing's syndrome. *Ann Endocrinol* 1996;57:203–8.
39. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ, Van't Hof MA, Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1993;119:963–8.
40. Rizzato G, Montemurro L. Reversibility of exogenous corticosteroid-induced bone loss. *Eur Resp J* 1993;6:116–9.
41. Luengo M, Picado C, Rio LD, Guanabens N, Monserrat JM, Setain J. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis: a comparative study. *Thorax* 1991;46:803–6.
42. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2002;77:453–68.
43. Eastell R, Reid DM, Compston J i sur. A UK consensus group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998;244:271–92.
44. Yeap SS, Hosking DJ. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology* 2002;41:1088–94.
45. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int* 1998;8:1S–8S.
46. McIlwain HH. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Preventive Med* 2003;36:243–9.
47. Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH. Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia: effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *J Clin Invest* 1979;64:655–65.
48. Meys E, Terraux-Duvert F, Beaume-Six T, Dureau G, Meunier PJ. Bone loss after cardiac transplantation: effects of calcium, calcitriol and monofluorophosphate. *Osteoporosis Int* 1993;3:322–9.
49. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F i sur. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis: a 3-years follow-up. *J Rheumatol* 1996;23:995–1000.
50. Dykman TR, Haralson KM. Effect of oral 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoid-induced osteopenia in subjects with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1984;27:1336–43.
51. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P i sur. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Engl J Med* 1993;328:1747–52.
52. Sambrook PN, Kotowitz M, Nash P i sur. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronat plus calcium. *J Bone Miner Res* 2003;18:919–24.
53. Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporosis Int* 2004;15:301–10.
54. Amin S, Lavalley MP, Simms RW, Felson DT. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis. A meta-analytic approach. *Arthritis Rheum* 1999;42:1740–51.
55. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to the low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1996;125:961–8.
56. Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W i sur. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1999;9:75–81.
57. de Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, Lems WF, Bijlsma JW. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporosis Int* 2004;15:589–602.
58. American College of Rheumatology ad hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496–1503.
59. Ringe JD, Wessel D. Salmon calcitonin in the therapy of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;33:35–9.
60. Adachi JD, Bensen WG, Bell MJ i sur. Salmon calcitonin nasal spray in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1997;36:255–9.
61. Healey JH, Paget SA, Williams-Russo P i sur. A randomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Calcif Tissue Int* 1996;58:73–80.
62. Cranney A, Welch V, Adachi JD i sur. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane Review): The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software, 2000.
63. Mulder H, Struys A. Intermittent cyclic etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *Br J Rheumatol* 1994;33:348–50.
64. Sato S, Ohosone Y, Suwa A i sur. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid induced osteoporosis in Japanese women with connective tissue disease: 3 year followup. *J Rheumatol* 2003;30(12):2673–9.
65. Adachi JD, Cranney A, Goldsmith C i sur. Intermittent cyclic therapy with etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *J Rheumatol* 1994;21:1922–6.
66. Roux C, Oriente P, Laan R i sur. Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1128–33.
67. Pitt P. A double blind placebo controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long term oral corticosteroid treatment. *Thorax* 1998;53:351–6.
68. Adachi JD, Kenneth GS, Delmas PD i sur. Two-years effect of alendronate on bone mineral density and vertebral fractures in patients receiving glucocorticoids. *Arthritis Rheum* 2001;44:202–11.
69. Yilmaz L, Ozoran K, Gunduz OH, Ucan H, Yucel M. Alendronate in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate and glucocorticoids. *Rheumatol Int* 2001;20:65–9.
70. Braith RW, Magyari PM, Fulton MN, Aranda J, Walker T, Hill JA. Resistance exercise training and alendronate reverse glucocorticoid-induced osteoporosis in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1082–90.
71. Cohen S, Levy RM, Keller M i sur. Risendronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309–18.
72. Reid DM, Hughes RA, Laan R i sur. Efficacy and safety of daily risendronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Mineral Res* 2000;15:1006–13.
73. Wallach S, Cohen s, Reid DM i sur. Effect of risendronate on bone mineral density and vertebral fractures in patients receiving glucocorticoids. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277–85.
74. Dougherty JA. Risendronate for the prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis. *Ann Pharmacother* 2002;36:512–6.
75. Reid IR, King AR, Alexander CJ, Ibbertson HK. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate (ADP). *Lancet* 1998;1:143–6.
76. Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer PJ. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: A prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone Mineral Res* 2001;16:104–11.
77. Nzeusseu A, Houssiau A, Depresseux G, Devogelaer JP. Oral pamidronate prevents spine bone loss in premenopausal female patients suffering from connective tissue disease treated with high doses of glucocorticoids. *Osteoporosis Int* 2004;14:129.
78. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Sorenson F. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporosis Int* 2003;14:801–7.
79. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced os-

- teoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. Clin Invest 1998;102:1627–33.
80. Lane NE, Sanchez S, Genant HK, Jenkins DK, Arnaud CD. Short-term increases in bone turnover markers predict parathyroid hormone-induced spinal bone mineral density gains in postmenopausal women with glucocorticoids-induced osteoporosis. Osteoporosis Int 2000;11:434–42.
 81. Rehman Q, Lang TF, Arnaud CD, Modin GW, Lane NE. Daily treatment with parathyroid hormone is associated with an increase in vertebral cross-sectional area in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporosis Int 2003;14:77–81.
 82. Orlic ZC, Raisz LG. Causes of secondary osteoporosis. J Clin Densitom 1999;2:79–92.
 83. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. Lancet 1994;344:23–7.
 84. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Register. Arthritis Rheum 2000;43:2776–84.
 85. Amin S, Lavalley MP, Simms RW, Felson DT. The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. J Bone Miner Res 2002;17:1512–26.
 86. Franchimont N, Canalis E. Management of glucocorticoid induced osteoporosis in premenopausal women with autoimmune disease. Autoimmun Rev 2003;2:224–8.
 87. Nevit MC, Ettinger B, Black DM, Stone K, Jamal SA, Ensrud K i sur. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. Ann Intern Med 1998;128:793–800.
 88. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip and new vertebral deformities but not wrist fractures. J Bone Miner Res 1999;14:821–8.
 89. Melton III LJ, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. Osteoporosis Int 1999;10:214–21.
 90. Hasserijs R, Karlsson MK, Nilsson BE, Redlund-Johnell I, Johnell O. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. Osteoporosis Int 2003;14:61–8.

* * *

Vijesti News

Croatian Pediatric Orthopaedic Society of Croatian Medical Association
&
Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine and
Clinical Hospital Center, Zagreb University

under auspices of:

Pediatric Orthopaedic Society of North America

are organizing

POSNA – CROATIA OUTREACH COURSE

Cavtat/Dubrovnik – Hotel Croatia

September 18 – 21, 2005

Organizing Committee:

Doc. Dr. Darko Antičević (Croatia), Dr. Marko Bergovec (Croatia), Dr. Tomislav Đapić (Croatia), Prof. Dr. Dubravko Orlić (Croatia), Prof. Mario Turi, MD (USA), Sanja Vukov-Colić, B. Sc. Econ. (Croatia)

Topics:

Skeletal Dysplasia, Foot, Hip, Cerebral Palsy, Congenital Limb Anomalies, Spine, Bone Tumours, Trauma

Course objective:

- to provide a forum for exchange the best available knowledge in selected areas of pediatric orthopaedics,
- to create stimulating and learning environmental for all participants,
- to disseminate current concepts in the care and treatment for children with orthopaedic problems,
- to bring together distinguished speakers from both sides of the Atlantic

Who should attend?

- residents in orthopaedic surgery,
- fellow in pediatric orthopaedics,
- young orthopaedic surgeons,
- all orthopaedic surgeons who have interest in pediatric subspecialty.

Faculty:

Doc. Darko Antičević – University of Zagreb, School of Medicine and Clinical Hospital Center, Zagreb, CROATIA
Prim. Dr. Boštjan Baebler – University of Ljubljana, University Medical Center, Ljubljana, SLOVENIA
Prof. Pavel Dungal – Orthopaedic Clinic Bulovka, Prague, CZECH REPUBLIC
Dr. Tomislav Đapić – University of Zagreb, School of Medicine and Clinical Hospital Center, Zagreb, CROATIA
Prof. Franz Grill – Orthopaedic Hospital Speising, Vienna, AUSTRIA
Prof. Kamal Ibrahim, MD – Loyola University, Chicago ILL. USA
Prof. Wallace B. Lehman, MD – New York University School of Medicine, NY.NY. USA
Prof. Joško Marušić, Special Guest (non-medical lecture), Academy of Fine Arts, Zagreb, CROATIA
Prof. Dubravko Orlić – University of Zagreb, School of Medicine and Clinical Hospital Center, Zagreb, CROATIA
Prof. Kit M. Song, MD – Children's Hospital & Medical Center, Seattle, WA, USA
Prof. Mario Turi, MD – Eastern Tennessee State University, School of Medicine, Johnson City, TN, USA

Information and registration:

»SPEKTAR HOLIDAYS«, Tkalčićeva 15, 10000 Zagreb, CROATIA,
Phone: + 385 1 4819 300, + 385 1 4840 803, Fax: + 385 1 4839 982, E-mail: pco1@spektar-holidays.hr