

## **Zdravlje kostiju – najnovije spoznaje. Preporuke Međunarodnoga društva za menopauzu 2021. godine**

TJ de Villiers<sup>1</sup> i SR Goldstein<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bivši predsjednik Međunarodnoga društva za menopauzu, savjetnik pri Odjelu za ginekologiju Sveučilišta Stellenbosch i Mediclinic Panorama, Cape Town, Južnoafrička Republika

<sup>2</sup>Predsjednik Međunarodnoga društva za menopauzu i profesor Medicinskoga fakulteta Grossman Sveučilišta u New Yorku, SAD

*Preveo i obradio doc. dr. sc. prim. Ivan Fističić, dr. med., Institut za žensko zdravlje, Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; znanstveni savjetnik Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu*

Zdravlje kostiju – najnovije spoznaje: Preporuke Međunarodnoga društva za menopauzu realizirane su kao prilog časopisu Medix br. 149, lipanj 2021.

## SAŽETAK

Osteoporoza i posljedični prijelomi kostiju znatan su izazov u očuvanju globalnoga zdravlja. Ključni klinički aspekti ovoga članka jesu definicija osteoporoze i pridruženih prijeloma, predviđanje i stratifikacija rizika za prijelom te izbor najprikladnije intervencije temeljem integracije prethodno spomenutih. Točno razumijevanje i primjena tih koncepata ključni su za zaustavljanje rastućega trenda prijeloma kostiju povezanih sa starenjem populacije. U članku se posebno raspravlja o ulozi mišićne snage i funkcije, sarkopeniji i novonastalom konceptu osteosarkopenije u održavanju zdravlja kostiju

### *Update on bone health: the International Menopause Society White Paper 2021.*

#### **SUMMARY**

*Osteoporosis and associated fractures present a major challenge in improving global health outcomes. Key clinical aspects are the definition of osteoporosis and associated fractures, fracture risk prediction, stratification of risk of fracture, intervention thresholds and the most appropriate intervention based on integration of aforementioned. Correct understanding and application of these concepts are essential to stem the increasing tide of fragility fractures associated with an aging population. The role of muscle strength and function, sarcopenia, and the newly emerging concept of osteosarcopenia in maintaining bone health are discussed in detail*

Upravni odbor Međunarodnoga društva za menopauzu (engl. *International Menopause Society*, IMS) u fokus je ovogodišnjega Svjetskoga dana menopauze (engl. *World Menopause Day 2021*) postavio zdravlje kostiju. Osteoporoza je najčešća kronična metabolička bolest kostiju koja, uz pridružene joj prijelome predstavlja globalni zdravstveni problem s obzirom na 8,9 milijuna prijeloma godišnje.<sup>1</sup> U cijelome svijetu postoje znatne varijacije u stopi prijeloma kuka i i ostalih fraktura karakterističnih za osteoporozu.<sup>2</sup> Prijelomi povezani s osteoporozom ne uzrokuju samo povećani pobol nego i povećanu smrtnost.<sup>3</sup> Posebno izdanje „*Climacterica*“, koje će se detaljno baviti svim aspektima zdravlja kostiju, pojavit će se na kraju ove godine. Prvi dio ovoga članka bavi se demistificiranjem ključnih kliničkih aspekata osteoporoze, odnosno definicijom, predviđanjem rizika za prijelome, stratifikacijom rizika, dostupnim intervencijama i integracijom tih čimbenika u kliničku praksu. Drugi dio bavi se novim spoznajama o ulozi mišićne snage i funkcije u održavanju zdravlja kostiju.

#### **DEFINICIJA OSTEOPOROZE**

Početkom 1990-ih osteoporoza je definirana kao sustavna koštana bolest koju karakterizira niska koštana masa i pogoršanje mikroarhitekture, što rezultira povećanjem krhkosti kostiju i povećanom osjetljivošću za prijelom.<sup>4</sup> Ta je definicija objedinila ključne koncepte prijeloma i mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD).

#### **FRAGILNI PRIJELOMI KOSTIJU**

Prijelomi zbog krhkosti kostiju nastaju mehaničkim silama koje obično ne bi rezultirale frakturom.<sup>5</sup> Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) to je dodatno kvantificirala kao sile ekvivalentne padu sa stojeće visine ili niže.

U tim okolnostima prijelom kralježnice, kuka, podlaktice ili zdjelice općenito implicira dijagnozu osteoporoze i indicira liječenje.

Najviši rizik za sljedeći osteoporotični prijelom jest neposredno nakon frakture kažiprsta i progresivno se smanjuje s vremenom.<sup>6</sup> Taj je rizik posebno visok u prve dvije godine nakon prijeloma kažiprsta.<sup>7</sup> Rizik za naknadni prijelom, također se povećava nakon istodobnih multiplih fraktura.

U slučaju asimptomatskih morfometrijskih prijeloma kralježnice, stupanj prijeloma (blagi, umjereni ili teški) najvjerojatnije također, korelira s rizikom za frakture koje će uslijediti.<sup>8</sup> To se može utvrditi

procjenom prijeloma kralježaka (engl. *vertebral fracture assessment, VFA*), algoritamskom funkcijom koja je ugrađena u većinu modernih uređaja za rendgensku apsorpciometriju s dvostrukom energijom (engl. *dual-energy X-ray absorptiometry, DXA*). Iako Međunarodno društvo za kliničku denzitometriju (engl. *International Society of Clinical Densitometry*) navodi tek nekoliko indikacija za VFA.<sup>9</sup> (tablica 1), ta metoda, ako je dostupna, daje vrijedne informacije o tumačenju bilo kojega DXA istraživanja.

**TABLICA 1.** Indikacije za procjenu prijeloma kralježaka (engl. *International Society of Clinical Densitometry, 2019.*)<sup>9</sup>

Indikacije za snimanje kralježnice standardnom radiografijom (lateralne snimke) ili denzitometrijskom procjenom prijeloma kralješka (VFA)

Kad je T-zbroj  $< -1,0$  standardnih devijacija, a prisutno je jedno ili više od sljedećega:

- žene u dobi  $\geq 70$  godina ili muškarci u dobi  $\geq 80$  godina
- gubitak visine  $> 4$  cm
- izjava o prethodnomu prijelomu kralješka (bez dokumentacije)
- terapija glukokortikoidima ( $\geq 5$  mg prednizolona ili ekvivalenta) na dan tijekom  $\geq 3$  mjeseca

Temeljem anamneze prijeloma, Američko društvo kliničkih endokrinologa/Američki koledž za endokrinologiju (engl. *American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, AACE/ACE*), u najrizičnijoj skupini za sljedeću osteoporotičnu frakturu svrstavaju pacijente koji su nedavno iskusili prijelom (osteoporotična fraktura u posljednjih 12 mjeseci), one koji su doživjeli prijelom tijekom terapije osteoporoze ili tijekom dugotrajnoga liječenja glukokortikoidima.<sup>10</sup> Američko endokrinološko društvo tom popisu dodaje teže frakture nevezane uz osteoporozu.<sup>11</sup>

## MINERALNA GUSTOĆA KOSTIJU

Procjena mineralne gustoće kostiju postaje standardno dijagnostičko sredstvo ubrzo nakon uvođenja denzitometrije krajem 1980-ih. SZO je 1994. godine definirao osteoporozu kao BMD od 2,5 ili više standardnih devijacija (SD) niže od srednje vrijednosti za mlade i zdrave bjelkinje. Postavka praga T-zbroja od  $\leq -2,5$  SD u početku je bila epidemiološka klasifikacija koja je u randomiziranim kontroliranim istraživanjima za dokazivanje učinkovitosti novih lijekova protiv prijeloma primijenjena kao kriterij uključivanja u istraživanje.<sup>12</sup> T-zbroj  $\leq -2,5$  SD široko je prihvaćen kao prag za terapijsku intervenciju i još je uvijek preporuka u većini smjernica. Istodobno, smjernice AACE/ACE-a postavljaju T-zbroj  $< -3,0$  kao pokazatelj vrlo visokoga rizika za prijelom.

## PREDVIĐANJE RIZIKA ZA PRIJELOM

Većina smjernica prihvaća dijagnostički kriterij da su fragilne frakture ili T-zbroj  $\leq -2,5$  SD indikacija za početak liječenja. Istodobno, to isključuje bolesnike s osteopenijom (T-zbroj  $< -1,0$   $> -2,5$  SD) iako se većina prijeloma zapravo događa toj skupini, što upućuje na visoku specifičnost, ali nisku osjetljivost primjene T-zbroja kao jedinoga čimbenika rizika.

U skupini bolesnika s osteopenijom potreba za liječenjem može se bolje definirati procjenom rizika za budući prijelom. To se može postići kombiniranjem BMD-a vrata bedrene kosti s poznatim čimbenicima rizika, poput niskog indeksa tjelesne mase (engl. *body mass index, BMI*), obiteljske anamneze prijeloma kuka, prisutnosti reumatoidnog artritisa, dijabetesa tipa 1, rane menopauze, pušenja, zlouporabe alkohola ili sjedilačkoga načina života. Mnogi su pretkazateljski modeli, poput FRAX-a.<sup>13</sup> i Garvana ([www.garvan.org.au](http://www.garvan.org.au)) osmišljeni tako da integriraju navedene čimbenike u procjenu rizika za budući prijelom.

FRAX-model temelji se na prijelomima zabilježenim u velikim skupinama ispitanika/ca, uključujući placebo skupine randomiziranih kontroliranih istraživanja koja su istraživala učinkovitost novih lijekova

specifičnih za kost. FRAX je dijagnostički internetski alat ([www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)) koji izračunava desetogodišnju vjerojatnost za prijelom kuka ili drugoga značajnoga prijeloma povezanoga s osteoporozom (engl. *major osteoporotic fracture, MOF*; kralježnica, kuk, podlaktica ili nadlaktica). Model je dodatno validiran u neovisnim skupinama bolesnika<sup>14</sup>, a u raznim je državama kalibriran prema lokalnim epidemiološkim pokazateljima.<sup>15</sup> Iako se FRAX može primijeniti bez denzitometrije, za potrebe ovoga članka rabe se samo preporuke koje u prognozu prijeloma uključuju BMD vrata femura temeljem DXA. Suvremeni denzitometrijski softveri omogućuju i izračun tzv. trabekularnoga koštanoga zbroja (engl. *trabecular bone score, TBS*) koji opisuje čvrstoću kostiju.<sup>16</sup> Ako je TBS integriran u denzitometrijski softver, obvezno ga treba uporabiti za FRAX-procjenju.

Ipak, FRAX ima i nedostataka. U izračun nije integrirana mineralna gustoća kralježnice, rizik za pad, dijabetes tipa 2 i liječenje glukokortikoidima. Zato su kao kompenzacija predložena određena aritmetička rješenja.<sup>17,18</sup>

## INTERVENCIJSKI PRAGOVİ

Vrlo je važno shvatiti da FRAX samo predviđa budući rizik za prijelome, ali ne sugerira kad bi liječenje trebalo započeti. Terapijske okvire temeljene na predviđanjima FRAX-a potrebno je izračunati za svaku državu posebno, tako da odražavaju lokalnu epidemiološku situaciju, uz ukalkuliranu cijenu dostupnih lijekova, kako bi se utvrdilo kad treba započeti liječenje.

Intervencijski pragovi na temelju predviđanja FRAX-a mogu se izračunati kao fiksne vrijednosti, vrijednosti prilagođene dobi ili hibridni model fiksnih i dobnog prilagođenih vrijednosti.

Najpopularniji primjer fiksnih vrijednosti jest intervencijski prag koji se primjenjuje u SAD-u. AACE/ACE ga definira kao rizik da MOF tijekom 10 godina prijeđe 20% ili rizik za prijelom kuka više od 3%, dok je vrlo visok desetogodišnji rizik ako je MOF veći od 30%, a rizik za prijelom kuka veći od 4,5%. Iako se taj model temelji na ekonomskim čimbenicima iz 2005., još uvijek stoji u preporukama.<sup>19</sup> Navedene okvire slijepo su kopirale mnoge zemlje ne uzevši u obzir lokalne zdravstvene pokazatelje.

Prag za intervenciju prilagođen dobi postavljen je na razinu rizika jednakog onome koji je povezan s prethodnim prijelomom u žena iste dobi s prosječnim BMI-jem. Terapijski okviri koji uključuju dob, prema smjernicama britanske *The National Osteoporosis Guideline Group*, pokazali su se isplativima kad se primjenjuje generički alendronat.<sup>20</sup> Ponovno valja naglasiti da su izračunane vrijednosti specifične za SAD/Velikoj Britaniju i ne mogu se automatski primjenjivati u drugim zemljama zbog razlike u troškovima i osnovnome riziku za lom te ih treba posebno izračunati.

Hibridni modeli kompenziraju moguće nejednakosti u liječenju, odnosno kontroliraju situacije pri kojima mlađe osobe mogu biti pretjerano liječene, a starije bez povijesti prijeloma nedovoljno. U Velikoj Britaniji se prag intervencije ovisan o dobi primjenjivao do 70 godina, a nakon toga se usvaja fiksni prag.<sup>21</sup>

Međunarodna zaklada za osteoporozu (engl. *International Osteoporosis Foundation, IOF*) i Europsko društvo za kliničke i ekonomske aspekte osteoporoze (engl. *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis*) savjetuju da se visoki rizik definira kao vjerojatnost prijeloma koja prelazi prag intervencije za svaku državu, a vrlo visok rizik, kao vjerojatnost prijeloma koja je viša od gornjega praga FRAX-procjene.<sup>22</sup>

## STRATIFIKACIJA RIZIKA

Nedavne preporuke dodatno definiraju rizik za prijelom kao nizak, visok ili vrlo visok kako bi se individualizirala terapija.<sup>9,10,22</sup> Antiresorpcijski agensi poput bisfosfonata dugo su se smatrali terapijom prve linije. Prema nedavnim istraživanjima, anabolički lijekovi pokazuju bolje rezultate u odnosu na antiresorptivne lijekove u terapiji prve linije u bolesnika s vrlo visokim rizikom za prijelome (o čemu će biti riječi dalje). S obzirom na mnogo veće troškove povezane s anaboličkim lijekovima, važno je ispravno identificirati bolesnika s vrlo visokim rizikom za prijelom.<sup>23</sup> Kao što je vidljivo iz prethodnoga, ne postoji jasna, univerzalna definicija stratifikacije rizika za prijelome.

Tablica 2 sažima prethodnu analizu, no ipak se mora individualizirati za svaku zemlju posebno. Valja naglasiti da se fiksni pragovi intervencija, kako je prikazano u tablici 2, temelje na američkim preporukama. Sve zemlje moraju nastojati razvijati FRAX-inačicu koja je specifična za lokalni epidemiološki profil.

## STRATEGIJE U PREVENCIJI PRIJELOMA

Zdravlje kostiju ovisi o izbjegavanju prijeloma pri čemu strategije za sprječavanje fraktura moraju imati prednost. Šire informacije o različitim intervencijama mogu se pronaći u referencijama, a čitatelji bi svakako trebali uzeti u obzir lokalne specifičnosti. Detalji slijede u nadolazećemu broju „*Climacterica*“.

## PROMJENE NAČINA ŽIVOTA

Sve žene u postmenopauzi, ne samo one kojima prijeti prijelom, trebale bi se informirati o životnome stilu koji pogoduje zdravlju kostiju, a to uključuje optimizaciju statusa kalcija i vitamina D, odgovarajuću tjelovježbu, prestanak pušenja i prekomjerne konzumacije alkohola te izbjegavanje lijekova koji narušuju koštanu ravnotežu. Posebnu pozornost treba obratiti na aktivnosti usmjerene poboljšanju ravnoteže koštane pregradnje, usklađivanju već propisanih lijekova koji bi mogli povećati rizik za padove, poput sedativa i anksiolitika te na javno dostupne programe za prevenciju prijeloma.

## ANTIRESORPTIVNO LIJEČENJE

Većina smjernica sugerira da se anti-resorptivna terapija treba smatrati monoterapijom u svih bolesnika s bilo kojim rizikom za prijelom.

### TABLICA 2. Vodič za stratifikaciju prijeloma

---

#### **Mali rizik za prijelom** (sve navedeno mora biti uključeno)

- bez anamneze fragilnih fraktura
- T-zbroj  $< -1$  i  $> -2,5$  standardnih devijacija
- 10-godišnja vjerojatnost prijeloma prilagođena trabekularnome koštanom zbroju (TBS):
  - rizik za bilo koji znatan osteoporotični prijelom (MOF) manji od 20%
  - rizik za prijelom kuka manji od 3%
  - rizik niži od praga intervencije specifičan za državu

#### **Visok rizik za prijelom** (bilo što od sljedećega)

- anamneza fragilnih fraktura
- T-zbroj  $\leq -2,5$  standardnih odstupanja
- 10-godišnja vjerojatnost prijeloma (prilagođena zbroju trabekularne kosti):
  - rizik za bilo koji znatniji osteoporotični prijelom veći od 20%
  - rizik za prijelom veći od 3%
  - prekoračenje praga intervencije specifične za državu

#### **Vrlo visok rizik za prijelom** (bilo što od sljedećega)

- nedavni prijelom
  - više prijeloma
  - teški prijelom
  - prijelom tijekom liječenja
  - prijelom tijekom primjene lijeka toksičnoga za kosti (kortikosteroidi)
  - T-zbroj  $\leq -3,0$  SD
  - 10-godišnja vjerojatnost prijeloma (prilagođena rezultatu trabekularne kosti):
    - rizik za bilo koji veći osteoporotični prijelom viši od 30%
    - rizik za prijelom kuka viši od 4,5%
    - prekoračenje gornjega praga visokoga rizika specifičnoga za svaku državu
    - drugi čimbenici, poput iznimno visokoga rizika za padove
-



## **BIFOSFONATI**

Bisfosfonati su antiresorptivi koji se najčešće propisuju, a uključuju oralni alendronat, risedronat i ibandronat, kao i intravenski ibandronat i zoledronsku kiselinu. Ukupni omjer koristi i rizika za bisfosfonate ostaje povoljan unatoč zabrinutosti u vezi s osteonekrozom čeljusti i atipičnim prijelomima bedrene kosti.<sup>24</sup> Preporučuje se da se nastavak terapije preispita nakon 5 godina oralne terapije alendronatom ili tri godine intravenske terapije, ovisno o odgovoru na terapiju i preostalom riziku za prijelome.

## **HORMONSKA TERAPIJA U MENOPAUIZI**

IMS preporučuje da se hormonska terapija u menopauzi (engl. *Menopausal Hormone Therapy*, MHT) razmotri u žena u riziku za prijelom prije 60. godine ili unutar 10 godina nakon menopauze.<sup>25</sup> Ta se preporuka temelji na rezultatima istraživanja „*The Women's Health Initiative*“ koje je pokazalo da je u žena koje su uzimale MHT umanjen rizik za sve prijelome, uz povoljniji odnos dobrobiti/rizika u mlađoj populaciji žena.<sup>26</sup>

Američko endokrinološko društvo u osnovi se slaže s navedenim, ali naglašuje dodatne indikacije/ograničenja. MHT treba propisivati ženama s niskim rizikom za duboku vensku trombozu, onima u kojih bisfosfonati ili denosumab nisu prikladni te onima s izraženim vazomotornim smetnjama.<sup>11</sup> Nakon početka liječenja nema fiksnih ograničenja u trajanju uporabe MHT-a sve dok postoji indikacija.

## **SELEKTIVNI MODULATORI ESTROGENSKIH RECEPTORA**

Selektivni modulatori estrogenskih receptora poput raloksifena i bazedoksifena, preporučuju se ženama u riziku za prijelom kralježaka i raka dojke.<sup>27</sup>

## **DENOSUMAB**

Denosumab je alternativa bisfosfonatima. To je humano monoklonsko protutijelo protiv RANKL-a i sprječava spajanje s osteoklastima i njegovim prekursorima, što rezultira inhibicijom resorpcije i posljedičnim očuvanjem koštane mase.<sup>28</sup> Bisfosfonati povećavaju BMD, no samo tijekom prve 3 godine liječenja. S druge strane, denosumab nastavlja povećavati BMD i nakon prve 3 godine, a zaštita je učinkovita u testiranome razdoblju od 10 godina.<sup>29</sup> Za razliku od bisfosfonata, denosumab se ne izlučuje bubrezima i nema ograničenja zbog narušene bubrežne funkcije. Prestanak primjene denosumaba povezan je s ponovnim gubitkom BMD-a i novim prijelomima kralježaka, osim ako se hitno ne uključi alternativni antiresorpcijski lijek.<sup>30</sup> Naime, monoklonska protutijela koja se prenose krvlju ubrzano nestaju tijekom 6 mjeseci nakon prekida liječenja, dok bisfosfonati vezani za kosti mogu biti metabolički aktivni mnogo dulje. Denosumab se primjenjuje u dozi od 60 mg potkožnom injekcijom jednom u šest mjeseci.

## **LIJEČENJE ANABOLICIMA**

Anabolička terapija (poticanje stvaranja nove kosti) nekoć se smatrala terapijom druge linije i poglavito rezervirana za slučajeve neuspjeha liječenja antiresorptivima. To je dijelom bilo uzrokovano visokim troškovima povezanim s teriparatidom, kao i strahom od osteosarkoma temeljenim na eksperimentalnim modelima (štakori), no to se nikad nije ostvarilo u kliničkim istraživanjima u trajanju do 24 mjeseca.<sup>31</sup> Dva recentna istraživanja sugeriraju anaboličku terapiju kao liječenje prvog izbora. U istraživanju usporedbe liječenja vertebralnih prijeloma u žena s osteoporozom (engl. *VERtebral Fracture Treatment Comparisons in Osteoporotic Women*, VERO), žene u postmenopauzi s teškom osteoporozom primale su anabolički agens teriparatid (analog paratiroidnoga hormona) ili risedronat.<sup>32</sup>

Nakon 24 mjeseca, žene liječene teriparatidom imale su znatno manji rizik za vertebralne i bilo kakve kliničke prijelome uz neznatni silazni trend u pojavnosti nevertebralnih prijeloma. U istraživanju *Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk* (ARCH), postmenopauzalne ispitanice s teškom osteoporozom primile su tijekom 12 mjeseci romosozumab (novo

humanizirano monoklonsko protutijelo koje inhibira sklerostin), a zatim 12 mjeseci alendronat te je ta skupina uspoređena s onima koji primaju 24-mjesečnu terapiju alendronatom. Žene liječene romosozumabom pokazale su znatno smanjenje vertebralnih, femuralnih, nevertebralnih i ostalih kliničkih prijeloma.<sup>33</sup> Novi anabolički abaloparatid proteinski je analog paratiroidnog hormona. Do sada nisu objavljena istraživanja usporedivosti s nekim antiresorptivnim sredstvom. Postoji suglasje između preporuka Međunarodne zaklade za osteoporozu/Europskoga društva za kliničke i ekonomske aspekte osteoporoze (IOF/ESCEO)<sup>22</sup> i preporuka Američkog endokrinološkoga društva<sup>11</sup> da u žena u postmenopauzi s vrlo visokim rizikom za prijelome treba razmotriti liječenje anaboličkim, nakon čega slijede inhibitori resorpcije kostiju. To uključuje 12 mjeseci romosozumaba ili 24 mjeseca teriparatida ili abaloparatida, nakon čega slijedi antiresorptivno liječenje.

### Sažetak smjernica za liječenje temeljem rizika od prijeloma

Strategija usmjerena ka smanjenju prijeloma povezanih s osteoporozom zahtijeva razumijevanje definicije osteoporoze, predviđanje rizika za prijelome, stratifikaciju rizika, pragove intervencije i najprikladnije terapijske mogućnosti (tablica 3). Sva se društva potiču razviti pragove intervencije na temelju lokalnih čimbenika i da ne prihvaćaju slijepo preporuke koje su specifične za druge zemlje.

**TABLICA 3.** Sažetak smjernica za liječenje temeljem rizika za prijelom

#### Nizak rizik za prijelom

Optimizirati razine kalcija i vitamina D

Životni stil prilagođen kostima (*Bone-friendly lifestyle*)

#### Visok rizik za prijelom

Optimizirati razine kalcija i vitamina D

Životni stil prilagođen kostima (*Bone-friendly lifestyle*)

#### Prevenција padova

Započeti odgovarajuću antiresorptivnu terapiju

#### Vrlo visok rizik za prijelome

Optimizirati razine kalcija i vitamina D

Životni stil prilagođen kostima (*Bone-friendly lifestyle*)

#### Prevenција padova

Razmisliti o odgovarajućem anaboličkom liječenju 12 do 18 mjeseci nakon čega uključiti antiresorptivnu terapiju

### Uloga mišića u zdravlju kostiju

Osteoporoza i osteopenija dobro su definirana stanja s poznatim rizicima za prijelom. Iz Pubmed baze podataka vidljivo je da je prvi članak s ključnom riječi „osteoporoza“ objavljen 1894. godine, a do svibnja 2020. bilo je ukupno 93.335 članaka koji rabe tu ključnu riječ. Smislio ju je francuski patolog Jean Lobstein 1820-ih u kontekstu osteitisa (upale kosti). Potječe od grčkih riječi *osteon* (kost) i *poros* (rupica). Dakle, osteoporoza znači „porozna kost“.<sup>34</sup>

Sarkopenija je stanje karakterizirano gubitkom mase i funkcije skeletnih mišića.<sup>35</sup> Grčki korijeni za tu riječ su *sarx* (meso) i *penia* (gubitak), a smislio ju je Rosenberg 1989. godine.<sup>36</sup> Isti pregledni članak deriviran iz Pubmed baze otkriva da je „sarcopenia“ prvi put, kao ključna riječ, spomenuta u članku iz 1993. godine, a do svibnja 2020. još 12.068 puta.

Sarkopenija je sindrom karakteriziran progresivnim i generaliziranim gubitkom mase i snage skeletnih mišića, s rizikom za nepovoljne ishode, kao što su tjelesni disabilitet, loša kvaliteta života, pa čak i smrt.<sup>37</sup> U mišićima se nalazi 60% tjelesnih proteina. Mišićna se masa smanjuje tijekom godina, iako su tome sklони i mlađi bolesnici s pothranjenošću, kaheksijom ili upalnim bolestima.<sup>38</sup> Međutim, za razliku od osteoporoze, s dobro prihvaćenom definicijom temeljenom na denzitometrijskim mjerenjima, ne postoji opće prihvaćena definicija sarkopenije, nema ujednačenih dijagnostičkih kriterija ni smjernica za liječenje. Godine 2016. u ICD-10-CM (deseta verzija Međunarodne klasifikacije bolesti i stanja) sarkopenija je konačno prepoznata kao bolest.<sup>39</sup> Za bolje razumijevanje, vrijedno bi bilo proučiti mišljenja različitih suglasnih skupina koje se bave sarkopenijom:

- Europsko društvo za kliničku prehranu i metabolizam (engl. *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Special Interest Groups*) definira sarkopeniju kao prisutnost niske koštane mase uz slabu mišićnu snagu, koju je moguće procijeniti mjerenjem brzine hodanja.<sup>40</sup>
- Međunarodna radna skupina za sarkopeniju (engl. *The International Working Group on Sarcopenia*) složila se s prethodnom preporukom, ali dodaje da u definiciju treba uključiti i gubitak mišićne mase *per se* ili u kombinaciji s povećanom količinom masnoga tkiva.<sup>41</sup>
- Europska radna skupina za sarkopeniju u starijih osoba (engl. *The European Working Group on Sarcopenia in Older People*, EWGSOP) odvojila je mišićnu snagu od mišićne učinkovitosti (tablica 4). Također, definirali su presarkopeniju kao nisku mišićnu masu bez utjecaja na mišićnu snagu ili učinkovitost, sarkopeniju kao nisku mišićnu masu s niskom mišićnom snagom ili niskim tjelesnim osobinama, a tešku sarkopeniju kad su prisutna sva tri kriterija.<sup>42</sup>

**TABLICA 4.** Definicija i dijagnoza sarkopenije (Europska radna skupina za sarkopeniju u starijih osoba).<sup>42</sup>

Klasifikacija	Mišićna masa	Snaga mišića	Mišićne osobine
presarkopenija	niska	u granicama normale	u granicama normale
sarkopenija	niska	jedan od tih dvaju kriterija kategoriziran kao nizak	
teška sarkopenija	niska	slaba	slaba

Vrijedno je napomenuti da se opća slabost organizma (entitet izvan dosega ovoga pregleda) znatno preklapa sa sarkopenijom, ali je uz tjelesna ograničenja dodatno opterećena nedostatcima u više organskih sustava, poput psiholoških, kognitivnih i socijalnih funkcija.<sup>43</sup>

Godine 2019. EWGSOP je revidirao svoj stav<sup>44</sup> te sada u preporukama stoji da je niska mišićna snaga primarni parametar sarkopenije i najpouzdanije mjerilo mišićne funkcije. Zato se sarkopenija definira kao stanje slabosti mišića uz lošu kvalitetu mišićnoga tkiva i nisku mišićnu masu. Ako je uz prva dva kriterija prisutan tjelesni disabilitet, onda se sarkopenija smatra teškom.

## ALATI ZA PROCJENU SARKOPENIJE

Ne postoji univerzalno priznana metodologija za mjerenje mišićne snage, mišićne mase i tjelesnih posebnosti. Podrobni pregled svih metoda nadilazi opseg ovoga članka, ali neki jednostavna i učinkoviti alati uključuju:

- Čvrstoću stiska ruke jednostavno je i lako mjeriti. Slab stisak izrazito korelira sa slabošću mišića donjih udova. Mjerenje se izvodi ručnim dinamometrom\*, a rezultati su prilagođeni spolu i BMI-ju. Za žene s BMI-jem  $\leq 23$  granična vrijednost u kilogramima niža od čega se čvrstoća hvata smatra abnormalnom jest  $\leq 17$ ; za BMI 23,1 – 26 jest  $\leq 17,3$  kg; BMI 26,1 – 29 je  $\leq 18$  kg, a za BMI  $> 29$   $\text{kg/m}^2$  granična vrijednost niža od čega se čvrstoća hvata smatra abnormalnom je  $\leq 21$  kg.<sup>44</sup>
- Brzina hoda je najjednostavnije mjerilo tjelesne kondicije i obično se mjeri hodom dužim od četiri do šest m. Brzina hoda  $\leq 0,8$  m/s smatra se abnormalnom.<sup>44</sup>
- Mišićnu masu nije jednostavno izmjeriti. Iako se magnetska rezonancija i kompjutorizirana tomografija smatraju zlatnim standardom, ne primjenjuju se rutinski u kliničkoj praksi za mjerenje



mišićne mase. Poseban denzitometrijski pribor nešto je šire dostupan. Analiza bioelektrične impedancije pristupačnija je, no potrebno je više istraživanja koja bi uzela u obzir razlike na temelju dobi, etničke pripadnosti, pa čak i hidratacije.<sup>44</sup> Iako mišićna masa korelira s veličinom tijela, za sada ne postoji suglasje o tome mogu li se antropometrijska mjerenja primjenjivati kao zamjena za mišićnu masu. Pokazalo se da opseg lista potkoljenice (*mm. gastrocnemius* i *soleus*) dobro predviđa kondiciju i preživljavanje u starijih bolesnika (granična vrijednost < 31 cm).<sup>44</sup> Prema tome, EWGSOP smatra da se mjere opsega lista mogu primjenjivati kao zamjena u starijih bolesnika u kojih druge metodologije za mjerenje mišićne mase nisu dostupne.<sup>44</sup>

\*Dinamometrom se mjere sile koje razvijaju mišići ruku ili nogu. Rezultati se izražavaju u Newtonima ili kilogramima (1 N = 0,101971621 kg).

## OSTEOSARKOPENIJA

Osteosarkopenija se definira kao prisutnost osteoporoze ili osteopenije u kombinaciji sa sarkopenijom.<sup>45</sup> Taj novi sindrom povezan je s većom invalidnošću i stopom prijeloma i padova u starijih osoba u usporedbi s bilo kojim entitetom posebno (komponenta kosti ili komponenta sarkopenije).<sup>46</sup> Sve je više dokaza o sinergiji mišića i kostiju u patofiziologiji nastanka sarkopenije.<sup>47</sup> Ključna riječ „osteosarkopenija“ prvi se put u Pubmed bazi spominje 2014. godine, do svibnja 2021. u 126 članaka.

Kliničko značenje kombinacije osteoporoze/osteopenije sa sarkopenijom dobro je ilustrirano presječnim istraživanjem (*cross-sectional study*) s 253 ispitanika.<sup>48</sup> Od toga su 77% bile žene prosječne dobi od 78 godina, a cilj istraživanja bio je procjena rizika za padove i prijelome. T-zbrojevi su mjereni s pomoću denzitometrije. Osim toga, izmjerene su komponente sarkopenije. Prema anamnestičkim podacima u prethodnoj godini je 42% ispitanica doživjelo jedan pad, a 54% više padova. Žene s osteosarkopenijom imale su trostruko višu stopu padova i četverostruko višu stopu prijeloma u usporedbi s onima sa samo osteopenijom ili samo osteoporozom. Drugi važan ishod bio je da, unatoč povezanosti osteoporoze, prijeloma i loših kliničkih ishoda, nije bilo razlika u stopama prijeloma u osteopeničnih i osteoporotičnih ispitanica. I druge su istraživanja izvijestila o razlikama u prijelomima i BMD-u, pri čemu su osteopenične starije odrasle osobe imale slične stope prijeloma, a u nekim slučajevima i veće od onih s dijagnozom osteoporoze.<sup>49</sup> Zato se čini da uporaba T-zbroja koji kombinira osteopenične i osteoporotičke kategorije u jedinstvenu osteosarkopenijsku može biti dovoljna za otkrivanje onih s najvećim rizikom za prijelome.

U budućnosti se može očekivati da će sarkopenija postati važan klinički sudionik u stanjima povezanim s dobi i bolestima koje su posljedica imunosenescencije (promjene imunosnoga sustava povezane s procesom starenja) koja blisko korelira s povećanjem sjedilačkoga načina života, pretilošću i infiltracijom masti u mišiće i kosti.<sup>50</sup>

## Zaključak

Osteosarkopenija ozbiljno povisuje rizik za prijelome. Zato je uz rutinske denzitometrijske analize BMD-a potrebno uključiti mjerenje mišićne mase izvedeno iz DXA-e, analizu bioelektrične impedancije, mjerenje opsega lista, procjenu mišićne snage prema snazi hvata, kao i procjenu funkcionalnoga kapaciteta brzinom hoda. Kliničari bi trebali napraviti opsežniju gerijatrijsku procjenu, uključujući povijest bolesti, procjenu čimbenika rizika za padove te razmotriti popis lijekova koje osoba uzima zbog komorbiditeta. Liječenje može uključivati vježbe progresivnog otpora (engl. *progressive resistance exercise*, PRE) i vježbe ravnoteže. Nužne su i prehrambene preporuke u smislu ispravnog unosa bjelanjčevina, vitamina D i kalcija. U terapijskom planiranju mora se uzeti u obzir da u prisutnosti sarkopenije nizak rizik za prijelome može eskalirati do visokog ili od visokoga rizika do vrlo visokoga. Dijagnoza i liječenje osteosarkopenije trebali bi postati dio rutinske zdravstvene njege.

## PODATCI O SUKOBU INTERESA

TJ. de Villiers je konzultant za Abbott, Amgen, Bayer, Cipla Medpro, Eli Lilly i MSD.  
SR. Goldstein ne deklarira sukob interesa.

*Izvor financiranja:* Nema

## LITERATURA

1. **Johnell O, Kanis JA.** An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17:1726-1733.
2. **Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, et al.** A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.* 2012;23:2239-2256.
3. **Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al.** Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA.* 2009;301:513-521.
4. **Consensus development conference:** Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *JAMA.* 1991;90:107-110.
5. **Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al.** The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int.* 2001;12:417-427.
6. **Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, et al.** Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. *Osteoporos Int.* 2019;30:79-92.
7. **Kanis JA, Johansson H, Odén A, et al.** Characteristics of recurrent fractures. *Osteoporos Int.* 2018;29:1747-1757.
8. **Johansson L, Sundh D, Magnusson P, et al.** Grade 1 vertebral fractures identified by densitometric lateral spine imaging predict incident major osteoporotic fracture independently of clinical risk factors and bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res.* 2020;35:1942-1951.
9. **Adult Official Positions of the ISCD as updated in 2019.** [www.iscd.org](http://www.iscd.org). Last assessed July 2021.
10. **Camacho P, Petak SM, Brinkley N, et al.** American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2020 update. *Endocr Pract.* 2020;26(Suppl 1).
11. **Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al.** Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:1595-1622.
12. **Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al.** Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998;280:2077-2082.
13. **Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al.** A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):118.
14. **Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, et al.** Advisory Board of the National Osteoporosis Guideline Group. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX. *Arch Osteoporos.* 2016;11:25.
15. **Clark P, Denova-Gutiérrez E, Zerbini C, et al.** FRAX-based intervention and assessment thresholds in several Latin American countries. *Osteoporos Int.* 2018;29:707-715.
16. **Silva B, Leslie W.** Trabecular bone score: A new DXA-derived measurement for FRAX risk assessment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46:153-180.
17. **Masud T, Binkley N, Boonen S, et al.** Official Positions for FRAX<sup>(R)</sup> clinical regarding falls and frailty: can falls and frailty be used in FRAX<sup>(R)</sup>? From Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX<sup>(R)</sup>. *J Clin Densitom.* 2011;14:194-204.
18. **Leslie WD, Johansson H, McCloskey EV, et al.** Comparison of methods for improving fracture risk assessment in diabetes: The Manitoba BMD Registry. *J Bone Miner Res.* 2018;33:1923-1930.
19. **NATAP.** Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis (National Osteoporosis Foundation Guidelines). Available at: [www.natap.org/2008/HIV/070708\\_01.htm](http://www.natap.org/2008/HIV/070708_01.htm) [Internet]. Accessed May 2021.

20. **Kanis JA, Johansson H, Strom O, et al.** The National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX<sup>®</sup> – assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19:1395-1408.
21. **McCloskey E, Kanis JA, Johansson H, et al.** FRAX-based assessment and intervention thresholds – an exploration of thresholds in women aged 50 years and older in the UK. *Osteoporos Int.* 2015;26:2091-2099.
22. **Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al.** Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31:1-12.
23. **Comston JE, Drake MT.** Defining very high fracture risk: is FRAX fit for purpose? *J Bone Miner Res.* 2020;35:1399-1403.
24. **Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al.** Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30:3-44.
25. **Baber RJ, Panay N, Fenton A and the IMS Writing Group.** 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19:109-150.
26. **De Villiers TJ.** The role of menopausal hormone therapy in the management of osteoporosis. *Climacteric.* 2015;18:19-21.
27. **De Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, et al.** Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int.* 2011;22:567-576.
28. **Pang KL, Low NY, Chin KY.** A review on the role of denosumab in fracture prevention. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:4029-4051.
29. **Bone HG, Wagman RG, Brandi ML, et al.** 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:513-523.
30. **Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al.** Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post-hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res.* 2018;33:190-198.
31. **Black DM, Rosen CJ.** Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;374:254-262.
32. **Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, et al.** Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO); a multicentre double-blind, double-dummy randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391:230-240.
33. **Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al.** Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377:1417-1427.
34. **Schapira D, Schapira C.** Osteoporosis: The evolution of a scientific term. *Osteoporos Int.* 1992;2:164-167.
35. **Santilli V, Berneti A, Mangone M, et al.** Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11:177-180.
36. **Rosenberg I.** Summary comments: Epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr.* 1989;50:1231-1233.
37. **Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, et al.** The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:1059-1064.
38. **Schneider SM, Al-Jaouni R, Filippi J, et al.** Sarcopenia is prevalent in patients with Crohn's disease in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:1562-1568.
39. **Anker SD, Morley JE, von Haehling S, et al.** Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2026;7(5):512-514.
40. **Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, et al.** Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by special interest groups (SIG) 'cachexia-anorexia in chronic wasting diseases' and 'nutrition in geriatrics'. *Clin Nutr.* 2010;29:154-159.

41. **Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al.** Sarcopenia: An undiagnosed condition in older adults – Current consensus definition: Prevalence, etiology, and consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12:249-56.
42. **Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al.** Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis – report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39:412-423.
43. **Rizzoli R, Reginster JY, Arnal JF, et al.** Quality of life in sarcopenia and frailty. *Calcif Tissue Int.* 2013;93:101-120.
44. **Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al.** Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48:16-31.
45. **Brinkley N, Buehring B.** Beyond FRAX: It's time to consider 'sarco-osteopenia'. *J Clin Densitom.* 2009;12:413-416.
46. **Drey M, Sieber CC, Bertsch T, et al.** FiAT Intervention Group. Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28:895-899.
47. **Hassan EB, Duque G.** Osteosarcopenia: A new geriatric syndrome. *Aust Fam Physician.* 2017;46:849-853.
48. **Sepúlveda-Loyola W, Phu S, Bani Hassan E, et al.** The joint occurrence of osteoporosis and sarcopenia (osteosarcopenia): Definitions and characteristics. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21:220-225.
49. **Kopperdahl DL, Aspelund T, Hoffmann PF, et al.** Assessment of incident spine and hip fractures in women and men using finite element analysis of CT scans. *J Bone Miner Res.* 2014;29:570-580.
50. **Kirk B, Miller S, Zanker J, et al.** A clinical guide to the pathophysiology, diagnosis and treatment of osteosarcopenia. *Maturitas.* 2020;140:27-33.

#### **ADRESA ZA DOPISIVANJE**

Dr. Tobias Johannes de Villiers, MBChB, MMed, FRCOG, FCOG  
Stellenbosch University, Room 118, Mediclinic Panorama  
Parow 7500, South Africa  
E-mail: Tobie@iafrica.com