

Farmakoterapija osteoporoze

Dolar, Marina

Professional thesis / Završni specijalistički

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:339394>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

MARINA DOLINAR
Farmakoterapija osteoporoze
Specijalistički rad

ZAGREB, 2020.

Poslijediplomski specijalistički studij: Razvoj lijekova

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Gordana Maravić Vlahoviček

Specijalistički rad obranjen je dana 12. veljače 2020. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pred povjerenstvom u sastavu:

1. dr. sc. Branka Zorc, red. prof. u trajnom zvanju

2. dr.sc. Gordana Maravić Vlahoviček, izv. prof.

3. dr. sc. Ivana Čepelak, prof. emerita

Rad ima 85 listova.

PREDGOVOR

Specijalistički rad je izrađen pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Gordane Maravić Vlahoviček na Zavodu za biokemiju i molekularnu biologiju, Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Zahvaljujem se izv. prof. dr. sc. Gordani Maravić Vlahoviček na njenoj stručnoj pomoći kojom me je vodila kroz pisanje ovoga rada te na znanju, optimizmu i podršci kojima me je dovela do završetka specijalističkog studija. Njena srčanost, toplina, senzibilnost i humanost ostavljaju dubok trag u mom profesionalnom životu.

SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je prikazati pregled dosadašnjih spoznaja o načinima liječenja osteoporoze kao i nove mogućnosti liječenja uz smanjenje neželjenih nuspojava. Izneseni su čimbenici za koje je opisano da imaju ili mogu imati utjecaj na razvoj ove bolesti. Postavljene su hipoteze o primjeni novih djelotvornijih antiosteoporoznih lijekova. Analizirane su i nove biološke mete, inovativni načini liječenja te kombinacije klasičnih i inovativnih načina liječenja.

MATERIJAL I METODE

Dostupna literatura za skupine lijekova pregledana je u širokom opsegu elektroničkim putem pretraživanjem glavne bibliografske baze podataka za biomedicinsku literaturu (PubMed). Pri pretraživanju su korištene ključne riječi vezane uz temu i ciljeve ovog specijalističkog rada. Pretraženi su dostupni znanstveni, stručni i pregledni radovi, pregledane su mrežne stranice Europske komisije, Europske unije, Europske agencije za lijekove i Međunarodne konferencije o harmonizaciji tehničkih zahtjeva za registraciju humanih lijekova.

REZULTATI

U radu je sistematično iznesen opis patofiziologije bolesti. Utvrđeno je kako se trenutno dostupne mogućnosti liječenja uglavnom odnose na resorpciju kosti ili učinkovitost pri formiranju kosti, a oba su pristupa povezana s pojavom neželjenih učinaka. Sve je to dovelo do potrebe za razvojem novijih lijekova u svrhu smanjenja nuspojava uz istovremeno očuvanje ravnoteže između stvaranja kosti i njihove resorpcije. Intenzivna istraživanja na područjima patofiziologije, genetike i čimbenika okoliša, otkrila su važne okidače i mete koji predstavljaju kritična mjesta u razvoju ili progresiji osteoporoze te predstavljaju temelj za nove pristupe liječenju ove bolesti.

ZAKLJUČAK

Prekliničke i kliničke studije su pokazale znanstvenu i kliničku utemeljenost primjene inovativne terapije u liječenju osteoporoze u odnosu na klasični pristup liječenja. Nove mete koje se procjenjuju u prekliničkim i kliničkim ispitivanjima predstavljaju potencijal za liječenje osteoporoze. Dobar izbor kombinirane terapije rezultira

značajnim porastom gustoće koštane mase u odnosu na monoterapiju te bi mogao biti jedan modus liječenja osteoporoze kod nekih pacijenata.

SUMMARY

OBJECTIVES

The aim of this work is to present an overview of current knowledge on the existing osteoporosis treatments, as well as new approaches that would reduce unwanted side effects. All factors that can influence the pathophysiology of osteoporosis were outlined to provide a base for the hypotheses on the use of new more effective antiosteoporotic drugs. New biological targets, innovative treatments, and combinations of classic and innovative treatments were also analyzed.

MATERIAL AND METHODS

The main bibliographic database for biomedical literature (PubMed) was searched electronically with the use of keywords related to the topic and objectives of this work. Related scientific, professional and review papers, web pages of the European Commission, the European Union, the European Medicines Agency and the The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use were extensively analyzed to provide detailed information on the topic.

RESULTS

Currently available therapeutic options mostly involve the bone resorption or their efficacy in bone building and both these approaches entail serious side-effects. All this required the development of new therapeutics for osteoporosis treatment in order to reduce the side-effects, but also to maintain the balance between bone formation and resorption. Intensive research of pathophysiology, genetics and environmental factors have identified important triggers and targets that represent critical sites in the development or progression of osteoporosis and provide the basis for new approaches to treating this disease.

CONCLUSION

Preclinical and clinical studies have demonstrated the scientific and clinical validity of the use of innovative therapy in the treatment of osteoporosis relative to the classical

treatment approach. New targets being evaluated in preclinical and clinical trials represent the potential for the treatment of osteoporosis. A good choice of combination therapy results in a significant increase in bone density over monotherapy and could be one mode of treatment for osteoporosis in some patients.

SADRŽAJ

SAŽETAK	IV
SUMMARY	VI
SADRŽAJ	VIII
1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. OSTEOPOROZA	2
1.1.1. Građa kostiju i funkcija koštanih stanica	3
1.1.2. Klasifikacija i dijagnoza osteoporoze	4
1.1.3. Patofiziologija bolesti	6
1.2. »OKIDAČI« I »METE«	8
1.2.1. Estrogeni	8
1.2.2. Paratiroidni hormon	9
1.2.3. Androgeni	10
1.2.4. Imunosni sustav	11
1.2.5. Vitamin D	12
1.2.6. Glukokortikoidi	13
1.2.7. Wnt/ β -kateninski ili kanonski Wnt put	14
1.3. RIZIK I PREVALENCIJA OSTEOPOROZE	15
1.3.1. Promjenjivi čimbenici rizika	16
1.3.2. Nepromjenjivi čimbenici rizika	16
1.3.3. Postojeće bolesti i stanja	16
1.3.4. Farmakološki faktori rizika	19
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	21
3. MATERIJAL I METODE	23
4. RASPRAVA	25
4.1. TERAPIJA OSTEOPOROZE	26
4.1.1 ANTIRESORPTIVNA TERAPIJA ODOBRENA U EUROPI I SJEDINJENIM AMERIČKIM DRŽAVAMA	26
4.1.1.1. Bifosfonati	27
4.1.1.2. Stroncijev ranelat	29
4.1.1.3. Denosumab	31
4.1.1.4. Kalcitonin	31
4.1.1.5. Hormonska nadomjesna terapija	32

4.1.1.6. Selektivni modulatori estrogenskih receptora	33
4.1.1.7. Tkivno selektivni estrogenski kompleks	34
4.1.2. ANABOLIČKA TERAPIJA	34
4.1.2.1. Rekombinantni humani paratiroidni hormon	34
4.1.3. NOVI LIJEKOVI	36
4.1.3.1. Inhibitori katepsina K	36
4.1.3.2. Inhibitori kinaze Src	37
4.1.3.3. Antagonisti integrina $\alpha\beta3$	38
4.1.3.4. Inhibitori kloridnih kanala	38
4.1.3.5. Dušikov oksid	39
4.1.3.6. Nanolijekovi	39
4.1.3.7. Analozni vitamina D	40
4.1.3.8. Kalcilitični lijekovi	42
4.1.3.9. Protutijela za sklerostin i Dickkopf-1	43
4.1.3.10. Propranolol kao koštani anabolički lijek	44
4.1.4. NOVE METE	45
4.1.4.1. Semaforin 3A	45
4.1.4.2. EphrinB2/EphB4	46
4.1.4.3. Osteopontin	47
4.1.4.4. Trombocitni faktor rasta-bb	47
4.1.4.5. Dušikov oksid	47
4.1.4.6. Aktivin A	48
4.1.5. KOMBINIRANA TERAPIJA	49
5. ZAKLJUČCI	50
6. LITERATURA	52
7. POPIS SKRAĆENICA	71
8. ŽIVOTOPIS	74

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. OSTEOPOROZA

Osteoporozna je sistemska skeletna bolest karakterizirana smanjenom koštanom masom ili oštećenjem mikrostrukture kostiju što dovodi do smanjenja čvrstoće kostiju i povećanog rizika od prijeloma (1). To je tiha bolest koja utječe na oko 200 milijuna ljudi i odgovorna je za 8,9 milijuna prijeloma godišnje diljem svijeta (2). S porastom populacije starije životne dobi diljem svijeta raste i prevalencija osteoporoze, kako kod žena tako i kod muškaraca bez obzira na etničku pripadnost (3). Sve je to povezano s financijskim opterećenjem u zdravstvenoj zaštiti te morbiditetom i mortalitetom. Osteoporozni prijelomi uglavnom se javljaju na glavnim skeletnim mjestima kao što su kralježnica, proksimalni femur (kuk), distalna podlaktica (zglob) ili rame.

Za smanjenje morbiditeta najvažnija strategija je prevencija kako same osteoporoze tako i njoj posljedičnih prijeloma. U tom smjeru pristupi postavljanja dijagnoze i terapije predlažu povećanje mineralne gustoće kostiju što se postiže adekvatnim unosom kalcija i vitamina D, uravnoteženom prehranom i vježbanjem te održavanjem idealne tjelesne mase (3). Vitaminski nadomjestak se predlaže kao dodatak drugim farmakološkim terapijama kako bi se smanjio rizik od prijeloma.

Trenutno dostupne mogućnosti liječenja se uglavnom odnose na resorpciju kosti ili učinkovitost pri stvaranju kosti, a oba su pristupa povezana s pojavom ozbiljnih neželjenih učinaka. U takvom svijetlu je jasno kako postoji potreba za novim lijekovima koji bi smanjili ili potpuno uklonili neželjene učinke, uz istovremeno očuvanje ravnoteže između stvaranja kosti i njihove resorpcije (3).

Uspješno liječenje osteoporoze zahtijeva jasno razumijevanje uzročnih čimbenika. Intenzivna istraživanja na područjima patofiziologije, genetike i čimbenika okoliša, otkrila su važne okidače i mete koji predstavljaju kritična mjesta u razvoju ili progresiji osteoporoze te su temelj za nove pristupe liječenju (3).

1.1.1. GRAĐA KOSTIJU I FUNKCIJA KOŠTANIH STANICA

Kost je tvrd organ i sastavni je dio kostura odnosno koštanog sustava. Uloga kosti je mehanička (kretanje i zaštita unutarnjih organa); pričuvna (spremište su kalcija i fosfata), a u koštanoj se srži proizvode krvne stanice.

Kost je izgrađena od koštanoga tkiva koje se sastoji od koštanih stanica i temeljne koštane međustanične tvari, koštanog matriksa.

Tri su vrste koštanih stanica – osteoblasti, osteociti i osteoklasti. Glavna funkcija **osteoblasta** je sinteza i mineralizacija osteoida, a nastaju diferencijacijom i proliferacijom pluripotentnih matičnih mezenhimalnih stanica. Aktivni osteoblasti žive tri mjeseca i odumiru procesom programirane stanične smrti, a čine veći dio ukupnog broja osteoblasta. Manji dio osteoblasta ulazi u koštani matriks i postaju **osteociti** koji su zaduženi za modeliranje ili remodeliranje kostiju. **Osteoklasti** nastaju iz hematopoetskih stanica monocitno-makrofagne loze, a sudjeluju u resorpciji kosti (4).

Koštani matriks je izgrađen od organskog i anorganskoga dijela, pri čemu organski dio (osteoid) sadrži 95% kolagenih vlakana i 5% proteoglikana, a anorganski je dio izgrađen od kristala kalcijevih soli, većinom hidroksiapatita. Pokosnica ili periostom oblaže kost izvana i njome prolaze krvne žile i živci.

Različiti oblici kostiju (duge, kratke, plosnate) prilagođeni su njihovoj funkciji. Tako se duge kosti nalaze u udovima gdje obično imaju ulogu poluge i cjevasta su oblika. Površina im je izgrađena od tvrdoga koštanoga tkiva, a unutrašnjost ispunjena spužvastim tkivom što omogućuje kosti podnošenje većih opterećenja. Zadebljali krajevi kostiju su epifize, a srednji dio dugih kostiju je dijafiza koja je u unutrašnjosti šuplja i tu se nalazi koštana srž. Kratke kosti nalaze se u zapešću šake i zastopalju noge i nepravilna su oblika. Plosnate kosti imaju oblik blago savijene ploče - rebra, lopatice i prsna kost imaju funkciju hvatišta mišića, a kosti lubanjskoga svoda štite mozak. Kralješci, kosti zdjelice i neke kosti lica nepravilnog su oblika. Pneumatske kosti imaju šupljine, sinuse, ispunjene zrakom (u lubanji), a sezamske kosti su sitne koštane tvorbe unutar nekih tetiva (5).

Procesom **modeliranja** koštano tkivo se odstranjuje na jednom i stvara na drugom mjestu i na taj način kost poprima konačni oblik i veličinu. Procesom **remodeliranja (pregradnje)** kost se obnavlja uslijed mehaničkog opterećenja. Ravnoteža

razgradnje i izgradnje kosti važna je za održavanje koštane mase. Pomicanje ove ravnoteže prema razgradnji uslijed manjka estrogena u postmenopauzi uzrokuje gubitak koštane mase i osteoporozi te čini kosti krhkima i sklonima prijelomu (4).

1.1.2. KLASIFIKACIJA I DIJAGNOZA OSTEOPOROZE

Osteoporoza je metabolička bolest koštanog sustava s kroničnim i progresivnim tijekom koju karakteriziraju smanjena mineralna gustoća i čvrstoća kosti te oštećenje koštane mikroarhitekture. Najopasnija posljedica osteoporoze i jedan od temeljnih uzroka trajne invalidnosti i smrtnosti starijih osoba su prijelomi kostiju i to najčešće prijelomi kralježnice, podlaktice i kuka. Produljenje životnog vijeka uzrokuje i porast broja osoba s osteoporozom. Procjenjuje se da u sadašnjem vremenu svaka treća žena i svaki peti muškarac stariji od 50 godina doživi barem jedan prijelom uzrokovan osteoporozom. Troškovi liječenja osteoporoze u Europi za godinu 2000. procijenjeni su na 31,7 milijardi eura, a predviđa se da će do 2050. narasti do 76,7 milijardi (6).

Osteoporozi dijelimo na dvije opće kategorije: primarnu osteoporozi i sekundarnu osteoporozi. Primarna osteoporoza je povezana sa starenjem i smanjenom funkcijom gonadotropnih žlijezda, dok je sekundarna osteoporoza uzrokovana određenim medicinskim stanjima ili je nastala posljedično pri liječenju nekih drugih bolesti, kao što su hipogonadizam, hiperkalciurija, hiperparatiroidizam, hipertireoza, reumatoidni artritis i kronična bubrežna bolest (8, 9).

Primarna osteoporoza podijeljena je prema dobi na tip 1 (osobe mlađe od 70 godina) i tip 2 (osobe starije od 70 godina). Osteoporoza tipa 1 češća je u žena i obično je ovisna o razini estrogenih hormona. Osteoporoza tipa 1 također se naziva postmenopauzalnom osteoporozom. Karakterizirana je pretjeranom resorpcijom kostiju te gubitkom trabekularne koštane mase. U dječjoj dobi javlja se juvenilna osteoporoza. *Osteogenesis imperfecta* je najčešći oblik primarne osteoporoze u djetinjstvu, ali je poznato i nekoliko drugih oblika. Osteoporoza tipa 2 naziva se i senilna osteoporoza, a prisutna je u oba spola. Osteoporoza tipa 2 obično utječe na resorpciju trabekularne i kortikalne kosti (10).

Uobičajeni razlozi za primarnu osteoporozi su dugotrajna mirovanja, paralitička mirovanja te dugotrajni boravak u bestežinskom stanju tijekom svemirskih letova,

gdje dugotrajna imobilizacija, odnosno nedostatak mehaničkih podražaja na kost, uzrokuje resorpciju te inhibira formiranje kosti (6).

Sekundarna osteoporoza je uzrokovana kroničnom bolesti ili njenim liječenjem. Najčešći uzroci sekundarne osteoporoze uključuju kroničnu sustavnu upalu, uporabu glukokortikoida i neuromuskularna oštećenja. Skeletne posljedice mogu se pojaviti u djetinjstvu kao niskoenergetski periferni i vertebralni prijelomi ili postaju očite u odrasloj dobi kao nedostatna koštana masa i povećana sklonost razvoju osteoporoze. Liječenje treba biti usmjereno na prevenciju, jer su intervencije u liječenju simptomatske osteoporoze u pedijatrijskoj dobnoj skupini rijetke. U liječenju se uglavnom koriste bifosfonati, ali nema dovoljno podataka o njihovoj djelotvornosti i sigurnosti, osobito u bolesnika sa sekundarnom osteoporozom (11).

Glavne odrednice čvrstoće kostiju uključuju masu tkiva, mikro i makro građu te intrinzična svojstva kao što su minerali i kolagen (12). Mineralna gustoća kostiju (*engl.* bone mineral density, BMD) daje kvantitativnu procjenu koštane mase po jedinici površine i standardna je mjera osteoporoze i ozbiljnosti njezina opsega. Mjeri se u g/cm^2 , u obliku tzv. T-rezultata (BMD na mjestu detekcije uspoređen s normalnom prosječnom vrijednosti tridesetogodišnje osobe) i Z-rezultata (standardna devijacija pacijentovog BMD u odnosu na prosječnu vrijednost s obzirom na dob, spol i etničku pripadnost). Uzimajući u obzir BMD kao mjeru ozbiljnosti osteoporoze, Svjetska zdravstvena organizacija je definirala dijagnostičku klasifikaciju na temelju T-rezultata, mjereno tzv. DEXA (*engl.* Dual-energy X-ray absorptiometry) denzitometrijom na kralježnici, kuku ili podlaktici.

Klasifikacija uključuje tri kategorije: normalna (T-rezultat: -1 ili viša), osteopenija (T-rezultat: između -1 i $-2,5$) i osteoporoza (T-rezultat: $-2,5$ ili manje) (15, 16). Kriteriji prema T-rezultatu primjenjuju se za žene u postmenopauzi i muškarce starije od 50 godina.

U kliničkom kontekstu, Z-rezultat manji od -2 smatra se niskom BMD, dok Z-rezultat veći od -2 predstavlja normalnu BMD (17). Kriteriji prema Z-rezultatu primjenjuju se za žene u premenopauzi te za muškarce mlađe od 50 godina (9).

Iako vrijednost BMD predstavlja zlatni standard za dijagnozu osteoporoze i predviđanja rizika od prijeloma, on ne može obuhvatiti uvid u trodimenzijsku

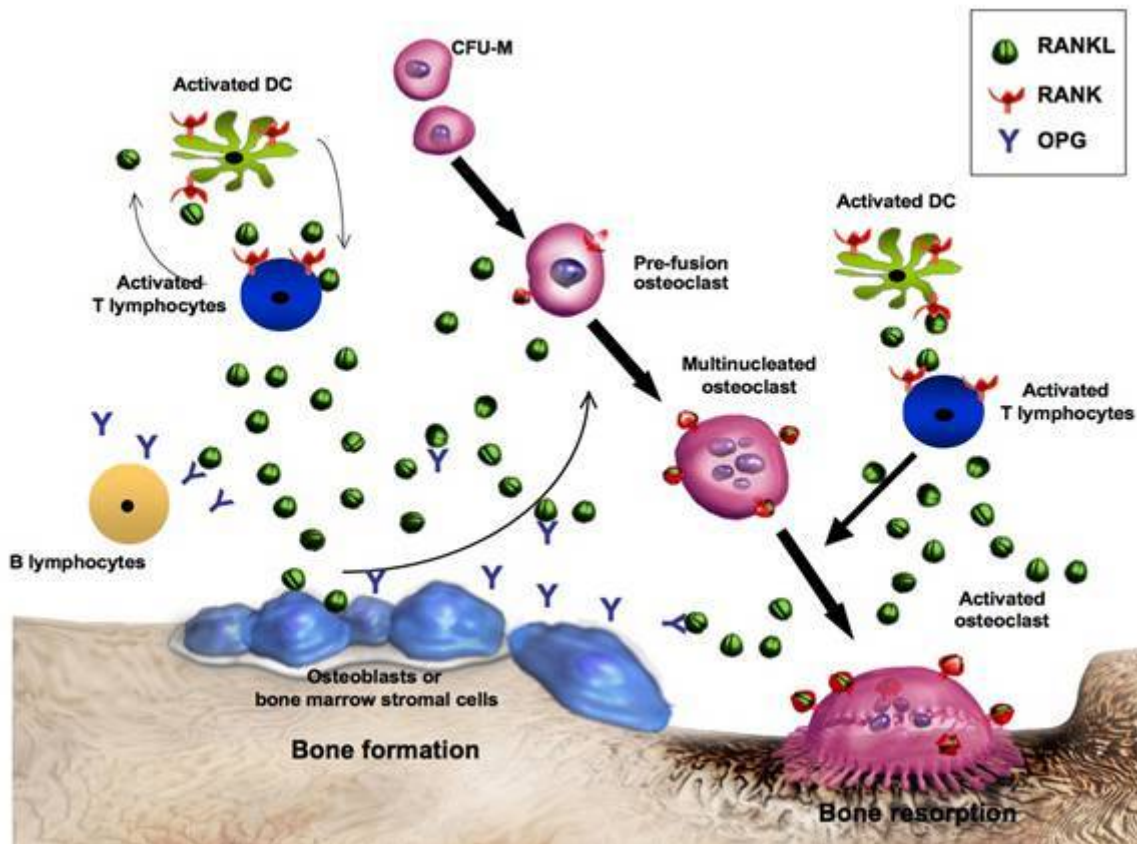
geometriju kosti i dobiveni T-rezultati ne prikazuju pravu volumetrijsku vrijednost BMD (18). Stoga je razvijena metoda za ocjenjivanje rizika od prijeloma poznata kao *alat za procjenu rizika od loma* (engl. Fracture Risk Assessment Tool, FRAX[®]). Ovom metodom moguće je izračunati 10-godišnju vjerojatnost rizika od prijeloma na temelju kliničkih faktora rizika, sa ili bez BMD. Klinički čimbenici rizika koji se koriste u FRAX[®] algoritmu uključuju dob, spol, rasu, visinu, tjelesnu masu, indeks tjelesne mase, povijest prijeloma kostiju, roditeljsku anamnezu frakture kuka, primjenu oralnih glukokortikoida, reumatoidni artritis i druge sekundarne čimbenike osteoporoze poput pušenja i unosa alkohola (19).

1.1.3. PATOFIZIOLOGIJA BOLESTI

Starenjem organizma ravnoteža između resorpcije i stvaranja kosti pomiče se prema resorpciji pa se količina koštane mase smanjuje (20). To znači da su proces starenja i osteoporoza usko povezani. Smanjenje koštane mase je posljedica smanjenja gustoće trabekularne i kortikalne kosti, smanjenja kortikalne debljine te značajnog povećanja kortikalne poroznosti (21, 21). Gubitak spužvastog dijela kosti u čovjeka započinje u trećem desetljeću, dok propadanje kortikalne kosti u žena započinje nakon 50. godine (23). Jasno je kako se taj gubitak kod žena ubrzava u menopauzi što govori o nedvojbenom djelovanju estrogena na koštanu masu te o njegovom utjecaju na ubrzavanje skeletnog propadanja povezanog sa starošću. Kritični patogenetski mehanizam koji dovodi do skeletne krhkosti povezane s dobi je oslabljeno stvaranje kostiju prvenstveno uzrokovano nedovoljnim brojem osteoblasta (24, 25). To smanjene broja osteoblasta pripisuje se smanjenju broja mezenhimalnih matičnih stanica, neispravnoj proliferaciji odnosno diferencijaciji progenitorskih stanica ili preusmjeravanju ovih progenitora prema adipocitima, kao i povećanoj apoptozi (26). Međutim i dalje ostaje nejasno koji je od ovih procesa glavni uzročnik smanjenja stvaranja kosti.

Razvoj zdrave kosti temelji se na usklađenom djelovanju osteoklasta i osteoblasta (27). Zreli kostur se jednom na deset godina kompletno pregradi, pri čemu stare kosti zamijene nove kako bi se tijekom života održala potrebna čvrstoća cjelokupnog skeleta (28). Tijekom tog koštanog preoblikovanja aktivnosti osteoklasta i osteoblasta čvrsto su povezane, odnosno kada se aktivnost jednih poveća ili smanji, drugi mu u tom smislu slijede. U proces diferencijacije i aktivacije osteoklasta uključeni su

receptorski aktivator NF κ B (RANK), receptorski aktivator NF κ B ligand (RANKL) i osteoprotegerin (OPG) koji čine signalni put RANK/RANKL/OPG (slika 1) (29).



Slika 1. Krug remodeliranja kosti (preuzeto iz reference 227). Opis u tekstu.

RANKL je transmembranski protein tipa II aktivan u osteoblastima, aktiviranim T-limfocitima i stromalnim stanicama koštane srži (30). RANKL se veže na svoj srodni receptor RANK na preosteoklastima i aktivira diferencijaciju osteoklasta koja dovodi do osteoklastogeneze i naknadne resorpcije kosti (31). Poput RANKL, na površini osteoblasta eksprimira se faktor stimulacije kolonije makrofaga (*engl.* macrofage colony stimulating factor, MCSF) koji ima važnu ulogu u ekspresiji gena odgovornih za liniju osteoklasta kao što su kiselna fosfataza otporna na tartarat (*engl.* tartrate resistant acid phosphatase, TRAP), katepsin K (*engl.* cathepsin K, CATK), kalcitoninski receptor i β_3 -integrin (32). Nakon aktivacije, RANK regrutira faktore povezane s TNF receptorom (*engl.* TNF receptor associated factors, TRAFs), koji se vežu za različite kinaze i posreduje silaznu signalizaciju (33). Od svih tih kinaza, kinaza Src ima posebno važnu ulogu jer njezina ekspresija dovodi do vezanja osteoklasta na površinu kosti preko $\alpha\beta_3$ -integrina. Regrutirani osteoklasti izlučuju H⁺

ione u svrhu zakiseljavanja medija. Takvo mikrookruženje otapa koštani mineral, uglavnom hidroksiapatit (HA) i olakšava oslobađanje kolagenolitičkog enzima CATK što dovodi do proteolitičke degradacije kolagena tipa 1 u kostima (34).

Kada je resorpcija kosti završena, započinje njeno stvaranje aktivacijom osteoblasta. Tijekom koštane resorpcije iz koštane srži se oslobađaju faktori rasta kao što su transformirajući faktor rasta- β (*engl.* transforming growth factor- β , TGF- β), inzulinu slični faktori rasta 1 i 2 (*engl.* insuline like growth factor 1 and 2, IGF-1 and 2), koštani morfogenetički proteini-2 (*engl.* bone morphogenetic protein 2, BMP-2), trombocitni faktor rasta (*engl.* platelet-derived growth factor, PDGF) ili faktor rasta fibroblasta (*engl.* fibroblast growth factor, FGF). Svi oni potiču i propagiraju diferencijaciju mezenhimskih stanica u osteoblaste.

Povećanje aktivnosti osteoklasta i smanjenje aktivnosti osteoblasta smanjuje koštanu mineralizaciju što dovodi do osteoporoze. Točni mehanizmi koji utječu na te procese nisu u potpunosti poznati. Pretpostavlja se da je u tim procesima presudno oslobađanje faktora rasta iz koštane srži te aktivnost faktora koji se izlučuju iz osteoklasta. Znano je da glavnu ulogu u međustaničnoj komunikaciji u kostima predstavljaju faktori izlučivanja osteoklasta (kardiotrofin-1, sfingozin-1-fosfat, Wnt-10b, BMP-6, CTHRC1 i faktor komplementa 3a te EphrinB2 i semaforin D kao membranski vezani faktori) (35–37).

1.2. »OKIDAČI« I »METE«

Okidači i mete su glavni uzročnici u razvoju i progresiji osteoporoze. U ovom su poglavlju navedeni najvažniji predstavnici.

1.2.1. ESTROGENI

Estrogeni su ženski spolni hormoni koji se sintetiziraju pretežno u jajnicima. Kontroliraju menstrualni ciklus i imaju bitnu ulogu u ženskoj reprodukciji (37). Osim toga, utječu na mnoge fiziološke procese u neuroendokrinom, skeletnom i imunom sustavu, ne samo kod žena nego i kod muškaraca. Estrogeni su uključeni u mehanizam razvoja nekih bolesti poput pretilosti, metaboličkih poremećaja, karcinoma, endometrioze (39, 40).

Utvrđeno je da estrogenski hormoni imaju središnju ulogu u postmenopauzalnoj osteoporozi (41). Inhibiraju resorpciju kosti pomoću regulatornih citokina koji uključuju IL-1 β (interleukin-1 β), IL-6, faktor tumorske nekroze- α (*engl.* tumor necrosis factor- α , TNF- α), M-CSF, faktor stimulacije kolonije granulocita (*engl.* granulocyte colony-stimulating factor, GCSF) i prostaglandin E₂ (PGE₂) (42). Utvrđena je i važnost estrogena u održavanju koštane mase nakon puberteta (43). Literaturni podaci govore kako je nedostatak estrogena u ljudi povezan sa smanjenjem apsorpcije kalcija (44). Istraživanja pokazuju da se u žena u menopauzi povećava izlučivanje kalcija preko bubrega što se estrogenskom terapijom popravlja, a to ukazuje na estrogenski utjecaj u homeostazi kalcija. Estrogeni su uključeni i u metabolizam vitamina D (45). 1,25-dihidroksi vitamin D₃ je aktivni metabolit vitamina D₃ potreban za zdrave kosti. Dobiva se hidroksilacijom vitamina D₃ pomoću 25-hidroksivitamin D₃ 1- α -hidroksilaze, enzima prisutnog uglavnom u bubregu (46). Te su transformacije također pod utjecajem estrogena.

Svi ovdje navedeni čimbenici jasno govore o važnosti održavanja primjerene koncentracije estrogena u liječenju osteoporoze. Ipak, analiza omjera rizika i koristi u terapiji estrogenim hormonima pokazala je da se nakon 5 godina liječenja smanjuje korist, a povećava rizik od raka dojke i endometrija (47).

1.2.2. PARATIROIDNI HORMON

Istraživanje paratiroidnog hormona (PTH) prošlo je kroz četiri prilično specifične faze, a sve je počelo još u 19. stoljeću. Rane rasprave o funkciji PTH riješene su do 1925. godine, kada je razumijevanje uloge PTH dovelo do razumijevanja djelovanja žlijezda u fiziologiji kalcija. Pojašnjenje patofiziologije viška hormona (ozbiljnog gubitka koštane mase) i nedostatka (hipokalcemije) nastavljena je tijekom sljedećih desetljeća. Napretkom u kemiji i molekularnoj biologiji, određena je prostorna struktura PTH i njegovog glavnog receptora (*engl.* parathyroid hormone related peptide receptor, PTHrP-receptor ili parathyroid hormone 1 receptor, PTH1R). Testovi s pročišćenim hormonskim peptidom kod ljudi doveli su do iznenađujućeg, čak paradoksalnog otkrića – PTH se može farmakološki koristiti za izgradnju kostiju, čime se postiže važan terapijski učinak na osteoporozi. Time je započelo istraživanje odnosa kalcija i kosti te su postavljeni temelji istraživanja uloge PTH u liječenju osteoporoze (48).

PTH je polipeptid relativne molekulske mase 8500 Da, izgrađen od 84 aminokiseline i izlučuje se kao prohormon. Antagonist je kalcitonina kojeg proizvode parafolikularne ili C-stanice štitnjače. Ima kratki poluživot od samo 5 minuta i veže se na PTH1R prisutan u osteoblastima, imunskim stanicama i stanicama koštane srži. Djeluje izravno na stanice bubrežnih tubula koje inhibiraju reapsorpciju fosfata i reguliraju fosfaturiju. PTH igra kritičnu ulogu u metabolizmu kostiju: utječe na ravnotežu između apozicije i reapsorpcije, održava razinu kalcija u serumu u rasponu 8,9–10 mg/dL te utječe na apsorpciju kalcija u crijevima (49). Vežanje PTH na PTH1R u osteoblastima aktivira signalni put, tj. protein-kinazu A i protein-kinazu C. Time se aktivira stvaranje kosti i proizvodnja RANKL, MCSF i OPG (50). Tako se direktno stimulira proliferacija osteoblasta i brzina mineralizacije. Istovremeno, PTH neizravno stimulira resorpciju, povećavajući diferencijaciju i aktivnost osteoklasta (51).

Hoće li PTH djelovati katabolički ili anabolički, ovisno je o načinu primjene (52). Kontinuirana injekcija PTH povećava ekspresiju mRNA RANKL i smanjuje ekspresiju mRNA OPG, što za posljedicu ima inicijaciju i progresiju osteoklastogeneze. Suprotno tome, intermitentna injekcija PTH minimalno ili nimalo utječe na resorpciju kosti, ali inducira diferencijaciju osteoblasta (53).

1.2.3. ANDROGENI

Androgeni hormoni su odgovorni za diferencijaciju muških gonada prije rođenja, za spolno sazrijevanje tijekom puberteta te za održavanje muških sekundarnih spolnih karakteristika i spolne funkcije, uključujući spermatogenezu u odrasloj dobi. Budući da muškarci imaju veće kosti i veću mišićnu masu od žena, pretpostavlja se da je ovaj spolni dimorfizam, barem djelomično, posljedica povećane koncentracije androgena kod muškaraca (54).

Albright i Reifenstein su otkrili da androgeni pomažu u sprječavanju gubitka kostiju i osteoporoze u starijih muškaraca te da imaju ulogu u izgradnji skeleta mladih odraslih osoba (55). Budući da osteoporoza pogađa više žene nego muškarce, većina istraživačkih studija o spolnim hormonima se usredotočila na učinak estrogena na kosti. Testosteron se metabolizira preko citokrom P-450 aromatskog enzimskog kompleksa u 17 β -estradiol, a sve više dokaza ukazuje da je barem dio učinka androgena na kost posredovan njegovom aromatizacijom do estrogena (56, 57).

Ukratko, testosteron i drugi androgeni hormoni imaju blagotvorne učinke na koštane stanice i rast skeleta i homeostazu. Čini se da estrogenski receptor α (ER α) ima dominantnu ulogu u uzdužnom rastu kosti, dok i androgeni receptor i ER α imaju ulogu u radijalnom rastu kosti (58).

Poznato je da androgeni suprimiraju resorpciju kostiju u trabekularnim i endokortikalnim površinama kostiju, ublažavajući diferencijaciju osteoklasta i skraćujući njihov životni vijek poticanjem apoptoze. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da testosteron i dihidrotestosteron pokazuju izravan učinak na osteoklastne progenitorne stanice i da zreli osteoklasti inhibiraju osteoklastogenezu i apoptozu osteoklasta (59).

Jasno je kako su spolni hormoni važan regulator u remodeliranju kostiju. Kod žena nakon menopauze nedostatak estrogena kao i sve posljedično vezano uz taj gubitak vrlo je dobro poznato. Međutim, takav proces nije zamijećen u muškaraca u andropauzi, nema značajnog gubitka androgena, osobito ne testosterona.

1.2.4. IMUNOSNI SUSTAV

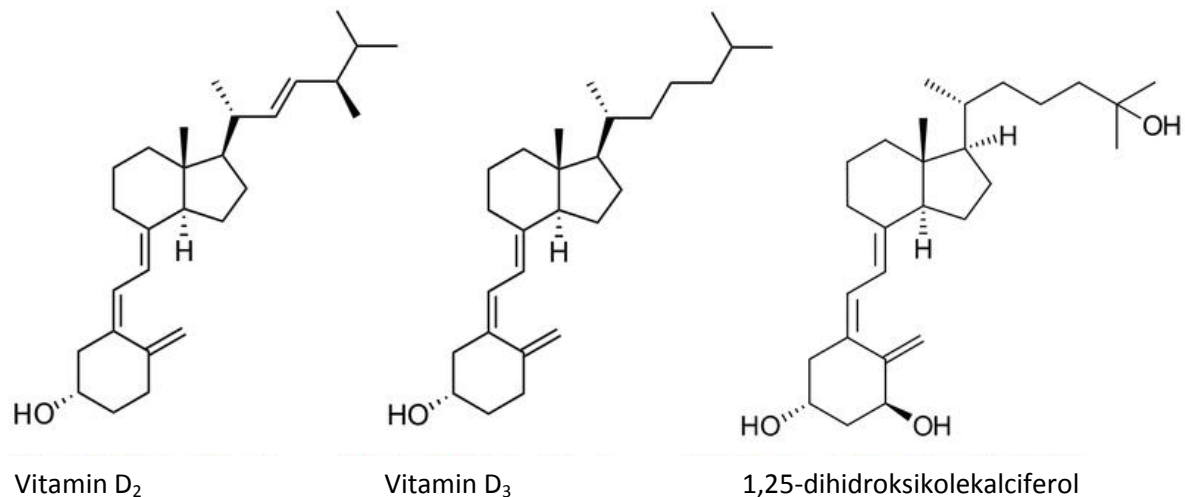
Identifikacija RANK/RANKL sustava i uključivanje različitih citokina i transkripcijskih faktora zajedno s imunomodulacijskim molekulama u pregradnji kostiju ukazuju na postojanje složene povezanosti između imunosnog i koštanog sustava. Aktivacija T-limfocita inducira ekspresiju RANKL, što utječe na pojačanu osteoklastogenezu i gubitak koštane mase te upućuje na važnost imunosnog sustava u pregradnji kostiju. To bi moglo objasniti i gubitak kosti kod autoimunih bolesti, karcinoma i kroničnih infekcija (60, 61). Do sada je utvrđeno da je ekspresija RANKL regulirana mnogim faktorima, kao što su TNF, IL-1, IL-6, IL-11 i IL-17. Drži se da svi oni pokazuju osteoklastogeni učinak putem ekspresije RANKL (62).

Pod utjecajem estrogena i PTH u regulaciji remodeliranja kosti sudjeluju podgrupe CD4⁺ T-stanica, (Th1, Th2, Th17, regulacijske T-stanice – *engl.* regulatory T-cells, Tregs) i CD8⁺ T-stanice putem različitih mehanizama.

Regulacijske T-stanice eksprimiraju transkripcijski faktor FoxP3, IL-2 te IL-2 receptor α , a smanjuju osteoklastogenezu i koštanu resorpciju putem sekrecije TGF- β i IL-10, što posljedično inhibira ekspresiju gena NFATc1. On pak djeluje kao glavni regulator diferencijacije osteoklasta izazvane proteinom RANKL (63, 64).

1.2.5. VITAMIN D

Vitamin D₃ ili kolekalciferol bolje se apsorbira u odnosu na druge oblike vitamina D. Kolekalciferol se u jetri putem enzima kolekalciferola 25-hidroksilaze pretvara u 25-hidroksikolekalciferol, potom odlazi u bubrege gdje se hidroksilira u 1,25-dihidroksikalciferol. 1,25-dihidroksikalciferol je poznat kao kalcitriol i predstavlja aktivni hormon (65) (Slika 2).



Slika 2. Kemijska struktura D vitamina: vitamin D₂ (ergokalciferol), vitamin D₃ (kolekalciferol) i 1,25-dihidroksikolekalciferol (kalcitriol).

Vitamin D je steroidni prekursor, što znači da sam nije bioaktivan, ali može postati aktivan nakon biotransformacije. Postoje različiti putevi za oralnu suplementaciju i biološku sintezu koja se zbiva u koži.

Tijekom proteklih godina otkrivene su različite uloge i mehanizmi djelovanja vitamina D u pregradnji kostiju. Vitamin D je potreban za održavanje normalne koncentracije kalcija i fosfora u krvi, za stvaranje kosti i mineralizaciju kolagena tipa 1 u kostima (65). Nedostatak vitamina D uzrokuje nisku apsorpciju kalcija i mineralizaciju kostiju, što povećava koncentraciju PTH u tijelu i tako stimulira hidroksilaciju 25-(OH) D₃ do 1,25-(OH)₂D₃ u bubregu (66). Osim navedenoga, pokazalo se da vitamin D ima izravnu ulogu u osteoblastogenezi kao i osteoklastogenezi.

Istraživanja su pokazala da aktivacija receptora vitamina D (*engl.* vitamin D receptor, VDR) pomoću kalcitriola ima sljedeće učinke: (1) stimulacija proizvodnje RANKL na osteoblastima, koji pomaže u aktivaciji i diferencijaciji osteoklasta (67, 68); (2)

održavanje funkcije osteoblasta povećanjem njihove pokretljivosti (67) i (3) otvaranje kloridnih i kalcijevih kanala za oslobađanje osteokalcina, proteina koštanog matriksa (69). Istraživanja su potvrdila da su izravni učinci vitamina D₃ na osteoblaste mogući samo kada je u organizmu koncentracija minerala zadovoljavajuća (70).

1.2.6. GLUKOKORTIKOIDI

Glukokortikoidi (GK) su steroidi koji se koriste prvenstveno kao protuupalni lijekovi. GK djeluju na nekoliko načina, ovisno o primijenjenim dozama. Kod niskih do umjerenih doza inhibiraju proizvodnju citokina i obrnuto. Protuupalni citokini poput interleukina P (IL-P) i TNF α mogu modulirati unutarstanični metabolizam GK (71). Međutim, dugotrajna terapija GK može biti okidač za osteoporozu. GK uglavnom suprimiraju stvaranje kosti što se povezuje s niskim serumskim koncentracijama N-terminalnog propeptida prokolagena tipa 1 i osteokalcina. Istraživanja pokazuju da primjena GK smanjuje diferencijaciju osteoblasta, povećava apoptozu osteocita i povećava regrutaciju i diferencijaciju osteoklasta (72) (slika 3). Međutim, točan mehanizam utjecaja GK na povećavanje koštanog prometa još uvijek nije poznat.

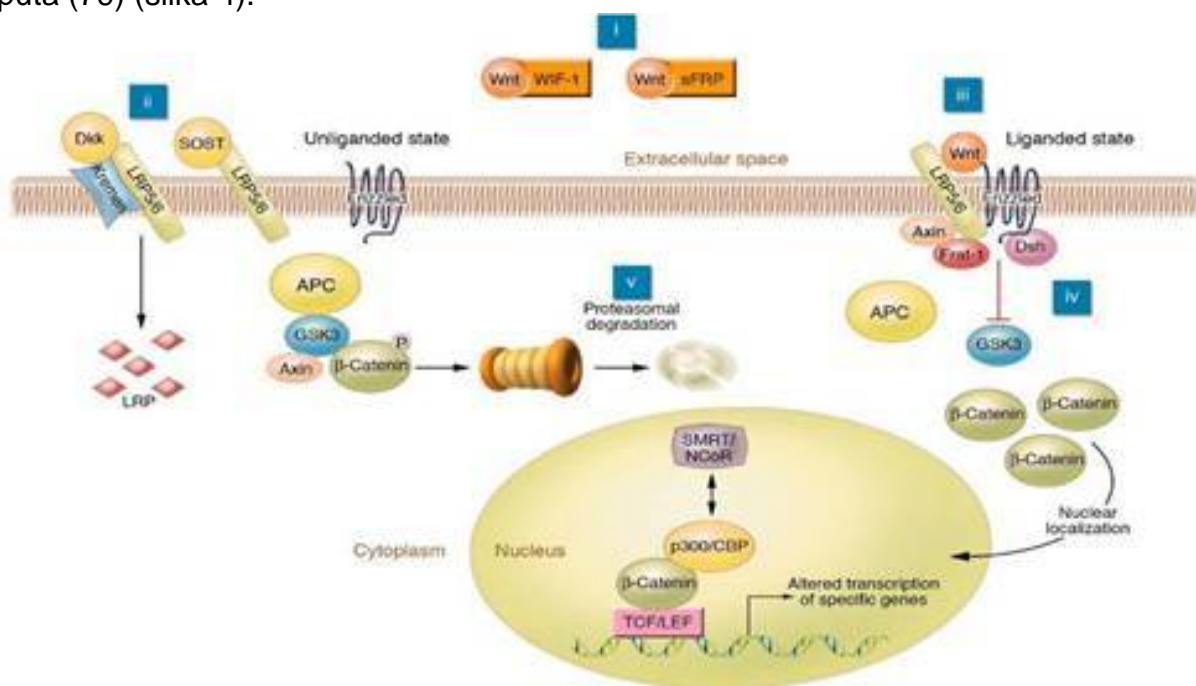


Slika 3. Učinci glukokortikoida na kost: ↓ smanjuje, ↑ povećava.

1.2.7. Wnt/ β -KATENINSKI ILI KANONSKI Wnt PUT

Rezultat izvanredno velikog interdisciplinarnog rada tijekom posljednja tri desetljeća je bilo otkriće signalnog puta Wnt (od *engl.* Wingless i INT-1). Wnt geni kodiraju male izlučene signalne proteine, a nađeni su u svim životinjskim genomima. Wnt signalizacija je uključena u gotovo svaki aspekt embrionalnog razvoja, a kontrolira homeostatsko samoobnavljanje u brojnim zrelim tkivima. Mutacije Wnt puta u stanicama germinacijske linije uzrokuju nekoliko nasljednih bolesti, a somatske mutacije povezane su s rakom crijeva i nekih drugih tkiva (76).

Wnt su proteini koji kontroliraju različite razvojne procese kao što su gastrulacija, razvoj ekstremiteta i središnjeg živčanog sustava (77). Istraživanja pokazuju da Wnt signalizacija može regulirati održavanje i diferencijaciju matičnih stanica (78). Kod ljudi, neispravna aktivacija kanonskog Wnt signalnog puta je povezana s visokom učestalošću incidencije karcinoma u specifičnim tkivima kao što su tkiva crijeva, jetre, kože i mliječnih žlijezda. U mišjem i ljudskom genomu je identificirano 19 različitih Wnt gena koji šalju signale ili kanonskim putem ili na barem dva različita nekanonska puta (79) (slika 4).



Slika 4. Wnt/ β -kateninski signalni put odgovoran je za diferencijaciju osteoblasta (opis u tekstu, preuzeto iz reference 227).

Kanonski Wnt put, kroz koji *Drosophila* i kralježnjaci prenose svoje signale pomoću Wnt-1, 3a i 8, sadrži mnoge evolucijski očuvane stanične komponente te igra ključnu ulogu u kontroli stanične proliferacije i diferencijacije. Središnje mjesto na ovom putu je regulacija aktivnosti β -katenina, koja ovisi o mnogim proteinima kao i o staničnoj lokalizaciji (80, 81).

Wnt-signalni put je postavljen kao cilj za razvoj lijeka za osteoporozu jer njegovi glavni elementi imaju važnu ulogu u pregradnji kosti. Ovaj signalni put na različite načine utječe na kost: (1) oslobađa osteoblaste iz mezenhimalnih matičnih stanica (73); (2) potiče diferencijaciju osteoblasta, proliferaciju i smanjenje apoptoze osteoblasta (74); (3) prekomjerna ekspresija Wnt povećava koštanu masu i povećava otpornost od hormonski uzrokovanog gubitka koštane mase (75); (4) suprimira osteoklastogenezu povećanjem omjera OPG/RANKL prema β -kateninu (74).

Pokazano je kako PTH inducira stanično signaliziranje posredovano Wnt putom djelovanjem proteina Smad3. Smad3 je TGF- β kojim se modulira diferencijacija osteoblasta i apoptoza (83). PTH također deaktivira glikogen-sintetaza-kinazu-3 i ulazi u interakciju s proteinom LRP6 (*engl.* low-density lipoprotein receptor-related protein 6) i „frizzled“ receptorom za aktiviranje Wnt puta (84).

1.3. RIZIK I PREVALENCIJA OSTEOPOROZE

U kontekstu osteoporoze, rizik koji izaziva zabrinutost je rizik od prijeloma. Obično se razmatraju rizici od prijeloma kralježnice, nekralježnični prijelomi te prijelom kuka (82). Razvojem metoda za procjenu rizika omogućeno je kliničarima i pacijentima napraviti procjenu rizika od prijeloma utemeljenu na kliničkim faktorima za period od pet i deset godina.

Relativni rizik je omjer vjerojatnosti nastanka događaja (u kontekstu osteoporoze - prijeloma) u izloženoj skupini u odnosu na skupinu koja nije bila izložena. Apsolutni rizik je vjerojatnost pojave događaja koji se javlja tijekom određenog vremenskog intervala. Cjeloživotni rizik je način izražavanja apsolutnog rizika tijekom vremenskog okvira, što za osteoporozu znači period od deset godina.

Poznavanje apsolutnog rizika od prijeloma olakšava procjenu apsolutne koristi liječenja. To je osobito važno kada se razmatraju koristi i nedostaci u liječenju te kada se postavlja materijalna isplativost intervencije.

1.3.1. PROMJENJIVI ČIMBENICI RIZIKA

Promjenjivi čimbenici rizika su oni koji se mogu liječiti ili mijenjati odgovarajućom intervencijom. To su unos alkohola, tjelesna masa, fizička aktivnost, pušenje i BMD. Procjena učinkovitosti liječenja često je ograničena na određenu skupinu čimbenika rizika koji se mogu mijenjati. Iako su čimbenici rizika kategorizirani kao promjenjivi ili nepromjenjivi, sasvim je jasno kako su svi u međusobnom suodnosu i kako se utjecajem na jedan rizik, drugi može poboljšati, primjerice BMD se može popraviti vježbanjem i dijetom. Međutim, vjeruje se da je do 90% varijacija u BMD genetički određeno i ipak pripada u kategoriju nepromjenjivih rizika (83).

Ovaj koncept promjenjivih čimbenika rizika važan je u kontekstu farmakoloških intervencija koje imaju učinak na pregradnju kosti i povećanje BMD.

1.3.2. NEPROMJENJIVI ČIMBENICI RIZIKA

U nepromjenjive čimbenike rizika ubraja se starosna dob, spol, etnička pripadnost (84), prethodni prijelomi, obiteljska anamneza, reproduktivni faktori. Istraživanja su pokazala da ukoliko je menarha bila u starosti od 16 godina ili kasnije, povećava se sklonost kralježničnim prijelomima (85) ili nasuprot tome, žene koje su u menopauzu ušle prije 47. godine imaju veći rizik od pojave osteoporoze u 77. godini od onih koje u menopauzu ulaze kasnije (86).

1.3.3. POSTOJEĆE BOLESTI I STANJA

Pojava osteoporoze kao i povećana sklonost prijelomima pripisuje se različitim bolesnim stanjima kao i uzimanju propisanih lijekova (tablica 1). Tu ubrajamo:

1. *Diabetes mellitus* – nekoliko je preglednih članaka kao i meta-analiza koje dovode u suodnos *diabetes mellitus* i rizik od prijeloma (87). Osobe koje boluju od dijabetesa i starije su od 50 godina, pripadaju rizičnoj skupini.
2. Upalne reumatske bolesti – tu se obrađuju reumatoidni artritis i *lupus erythematosus* (88);

3. Gastrointestinalne bolesti – celijakija, Crohnova bolest, ulceracijski kolitis, steatoreja i sindrom „slijepe petlje“ (89, 90);
4. Cistična fibroza (91) – liječenje ove kompleksne bolesti zahtijeva skrb cijelog tima specijalista;
5. Epilepsija – može biti povezana s cerebralnom paralizom, stanjem nakon moždanog udara, s poteškoćama u učenju, intrakranijalnim neoplazmama, a svi ovi uvjeti mogu pridonijeti povećanju rizika od prijeloma (92);
6. Virus humane imunodeficiencije (*engl.* human immunodeficiency virus, HIV) (93);
7. Primarni i sekundarni hiperparatiroidizam i druge endokrine bolesti poput Cushingove bolesti povećavaju rizik od prijeloma (90);
8. Kronične bolesti jetre (90);
9. Neurološki poremećaji – Alzheimerova bolest (94), multipla skleroza (95), Parkinsonova bolest (96), moždani udar (97);
10. Depresija;
11. Kronične bubrežne bolesti (98);
12. Astma (90);
13. Poremećaji prehrane – *Anorexia nervosa*, uključuje značajan gubitak tjelesne mase, hipogonadotropni hipogonadizam s amenorejom, nisku koštanu masu i povećan rizik od prijeloma (221).

Tablica 1. Stanja i bolesti koje doprinose osteoporozi i sklonosti prijelomima (preuzeto iz reference 150).

ŽIVOTNI STIL

Uživanje alkohola	Prekomjerna mršavost	Nedostatak vitamina A
Pušenje (aktivno ili pasivno)	Prekomjeran unos soli	Nedostatan unos kalcija
Česti padovi	Nepokretnost	Nedostatak vitamina D
Nedostatna fizička aktivnost		

GENETIČKE BOLESTI

Riley-Dayev sindrom	Hemokromatoza	Cistična fibroza
Marfanov sindrom	Hemocistinurija	<i>Osteogenesis imperfecta</i>
Ehlers-Danlosov sindrom	Hipofosfatazija	Bolest pohrane glikogena
Gaucherova bolest	Porfirija	Roditeljska anamneza prijeloma kuka

HIPOGONADALNA STANJA

Androgenska neosjetljivost	<i>Anorexia nervosa</i>	Atletska amenoreja
Turnerov i Klinefelterov sindrom	<i>Panhypopituitarismus</i>	Prerana menopauza (prije 40. godine)
Hiperprolaktinemija		

ENDOKRINI POREMEĆAJI

Središnja pretilost	<i>Cushingov sindrom</i>	Tirotoksikoza
Hiperparatiroidizam	<i>Diabetes mellitus (tip 1 i 2)</i>	

GASTROINTESTINALNI POREMEĆAJI

Celijakija	Upalne bolesti crijeva	Operacija gastrointestinalnog sustava
Malapsorpcija	Želučana premosnica	Bolesti gušterače
Primarna ciroza jetre		

HEMATOLOŠKI POREMEĆAJI

Hemofilija	Leukemija i limfomi	Srpasta anemija
Talasemija	Monoklonske gamopatije	Sistemska mastocitoza
Multipli mijelom		

REUMATOLOŠKE I AUTOIMUNE BOLESTI

Ankilozni spondilitis	Sistemski lupus
Reumatoidni artritis	Druge bolesti

NEUROLOŠKI I MIŠIĆNO-KOŠTANI

FAKTORI RIZIKA

Epilepsija	Multipla skleroza	Moždani udar
Parkinsonova bolest	Mišićna distrofija	

RAZNE BOLESTI I STANJA

AIDS/HIV

Kronična opstruktivna bolest pluća	Amiloidoza	Depresija
Zadnji stadij bolesti bubrega	Hiperkalciurija	Gubitak tjelesne mase
Stanje nakon koštane transplantacije	Sarkoidoza	Kronična metabolička acidoza
	Idiopatska skolioza	

1.3.4.FARMAKOLOŠKI FAKTORI RIZIKA

Poznato je da lijekovi mogu inducirati jetrene enzime i time ometati metabolizam vitamina D što dodatno utječe na metabolizam kostiju (tablica 2).

Tu ubrajamo: antikoagulanse, antidepresive, antiepileptike, antipsihotike, inhibitore aromataze i tamoksifen, betablokatore, benzodiazepine, hormonske kontraceptive, agoniste oslobađanja gonadotropnih hormona, diuretike Henleove petlje, antacide, statine, glukokortikoide, antidijabetike (82).

Tablica 2. Lijekovi koji imaju učinak na gubitak koštane mase (preuzeto iz reference 144).

SKUPINA LIJEKOVA	PRIMJER	MOGUĆI MEHANIZMI DJELOVANJA
GLUKOKORTIKOIDI	hidrokortizon, prednizon, deksametazon	inhibicija aktivnosti osteoblasta / apoptoze osteocita
INHIBITORI AROMATAZE	letrozol, anastrozol, egzamestan	hipogonadizam
SELEKTIVNI INHIBITORI PONOVNE POHRANE SEROTONINA	citalopram, fluoksetin, paroksetin	inhibicija proliferacije osteoblasta, aktivacija RANKL
INHIBITORI PROTONSKE PUMPE	eomezprazol, omezprazol, lanzoprazol	smanjenje intestinalne apsorpcije kalcija
H ₂ INHIBITORI	ranitidin, cimetidin	smanjenje apsorpcije kalcija
ORALNI ANTIDIJABETICI IZ SKUPINE TIAZOLIDINDIONA	rozigitazon, pioglitazon	inhibicija stvaranja kosti i diferencijacije osteoblasta
TIROIDNI HORMON	levotiroksin	povećanje koštanog metabolizma
ANTIKOAGULANSI	heparin, varfarin	smanjenje aktivnosti osteokalcina
ANTIKONVULZIVI	fenobarbiton, valproična kiselina, okskarbazepin, fenitoin	promjena metabolizma vitamina D
GnRH - HORMON OSLOBAĐANJA GONADOTROPINA	leuprolid, goserelin	hipogonadizam
DIURETICI HENLEOVE PETLJE	furosemid	kalciurični učinak

VIRUSTATICI	efavirnez, nevirapin, tenofovir, inhibitori proteaze	promjena metabolizma vitamina D, povećanje urinarne ekskrecije fosfata, inhibicija osteoblastogeneze / povećanje ekspresije RANKL
INHIBITORI KALCINEURINA	ciklosporin A (visoke doze), takrolimus	povećanje koštanog metabolizma, povećanje ekspresije RANKL
PARENTERALNA PREHRANA		nejasno

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je prikazati pregled dosadašnjih spoznaja o načinima liječenja osteoporoze kao i nove mogućnosti liječenja uz smanjenje nuspojava primjenom, kako novih lijekova tako i novih pristupa te njihovim kombinacijama.

Hipoteze istraživanja su:

1. Inovativna terapija pruža učinkovitiju mogućnost u liječenju osteoporoze u odnosu na klasični pristup liječenja.
2. Nove mete koje se procjenjuju u pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima predstavljaju potencijal za liječenje osteoporoze.
3. Dobar izbor kombinirane terapije rezultira značajnim porastom gustoće koštane mase u odnosu na monoterapiju te bi mogao biti jedan od modusa liječenja osteoporoze u nekih pacijenata.

3. MATERIЈAL I METODE

Dostupna literatura za skupine lijekova pregledana je u širokom opsegu elektroničkim putem pretraživanjem glavne bibliografske baze podataka za biomedicinsku literaturu (PubMed). Pri pretraživanju su korištene ključne riječi vezane uz temu i ciljeve ovog specijalističkog rada. Pretraženi su dostupni znanstveni, stručni i pregledni radovi, pregledane su mrežne stranice Europske komisije, Europske unije, Europske agencije za lijekove (*engl.* European Medicinal Agency, EMA) i Međunarodne konferencije o harmonizaciji tehničkih zahtjeva za registraciju humanih lijekova (*engl.* The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH).

Odabrani članci relevantni za temu ovog specijalističkog rada proučavani su na analitički i kritički način s obzirom na definiranje znanstvenog i/ili stručnog problema, istraživanje postojećih znanja o definiranom problemu, oblikovanje radne hipoteze, odabir metoda za ispitivanje hipoteze, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke. Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprava i zaključci koji su prikazani ovim specijalističkim radom. Na temelju svega navedenog izvedena su vlastita razmatranja i zaključci o postavljenim hipotezama.

4. RASPRAVA

4.1. TERAPIJA OSTEOPOROZE

Strategije za liječenje osteoporoze usredotočene su na prevenciju koštanih prijeloma primjenom farmakoloških i nefarmakoloških metoda. Nefarmakološke metode odnose se na utjecaj promjenjivih rizika, npr. dodatan unos kalcija i vitamina D, povećanje tjelesne aktivnosti, prestanak pušenja i konzumiranja alkohola, ograničavanje unosa kofeina.

Glavni cilj farmakološkog pristupa u liječenju osteoporoze je prevencija prijeloma, održavanje čvrstoće kosti te ublažavanje simptoma strukturno deformiranih prijeloma. Uglavnom se koriste ili anti-resorptivni lijekovi ili anabolici (13). U ovom poglavlju opisani su trenutno dostupni lijekovi, kao i lijekovi koji su u različitim fazama istraživanja te novi pristupi liječenju osteoporoze.

4.1.1 ANTIRESORPTIVNA TERAPIJA ODOBRENA U EUROPI I SJEDINJENIM AMERIČKIM DRŽAVAMA

Antiresorptivni lijekovi su vrlo učinkoviti u smanjenju rizika od prijeloma kralježnice, ali ograničena su učinka na nekralježnične prijelome. Mehanizam djelovanja antiresorptivne terapije je da smanji brzinu koštane pregradnje što ograničava daljnje povećanje koštane mase. Stalna uporaba je povezana s kliničkim komplikacijama u nekih pacijenata, poput pojave osteonekroze čeljusti te atipičnih subtrohanternih prijeloma (159) (tablica 3).

Tablica 3. Lijekovi za terapiju osteoporoze (preuzeto iz reference 189).

LIJEK	DOZA	INTERVAL	NAČIN PRI- MJENE	UČINCI PROTIV LOMOVA		NEŽELJENI UČINCI
				KUK	KRALJEŽ- NICA	
BIFOSFONATI						OSTEONEKROZA ČELJUSTI, SUBTROHANTERNI PRIJELOMI FEMURA
ALEDRONAT	70 mg	Tjedno	<i>p.o.</i>	+	+	IRITACIJA JEDNJAKA
RIZEDRONAT	35 mg	Tjedno	<i>p.o.</i>	+	+	IRITACIJA JEDNJAKA
IBANDRONAT	150 mg	Mjesečno				
	150 mg	Mjesečno	<i>p.o.</i>	–	+	IRITACIJA JEDNJAKA
ZOLEDRONSKA KISELINA	3 mg	Svaka 3 mjeseca	<i>i.v.</i>	–	–	APR
	5 mg	Godišnje	<i>i.v.</i>	+	+	APR, HIPOKALCEMIJA, MOGUĆA BUBREŽNA TOKSIČNOST
RALOKSIFEN	60 mg	Dnevno	<i>p.o.</i>	–	+	TROMBOEMBOLIJSKA BOLEST
STRONCIJEV RANELAT	2 g	Dnevno	<i>p.o.</i>	+	+	TROMBOEMBOLIJSKA BOLEST, SINDROM SISTEMSKE EOZINOFILIJE, ABDOMINALNE NEUGODE
TERIPARATID	20 µg	Dnevno	<i>s.c.</i>	–	+	HIPERKALCEMIJA, POVRAĆANJE, DIJAREJA
PTH 1-84	100 µg	Dnevno	<i>s.c.</i>	–	+	HIPERKALCEMIJA, POVRAĆANJE, DIJAREJA

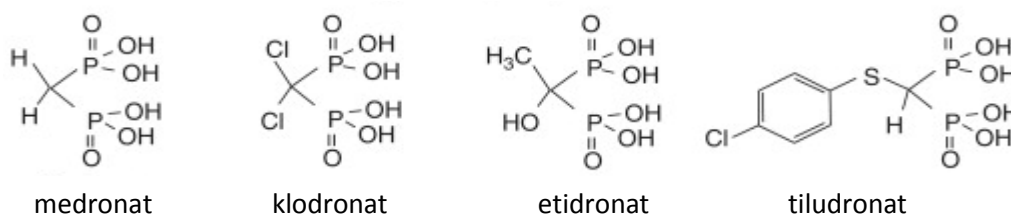
p.o. (*per os*); *i.v.* (intravenozno); *s.c.* (subkutano); + (pokazuje učinak); – (ne pokazuje učinak).

4.4.1.1. BIFOSFONATI

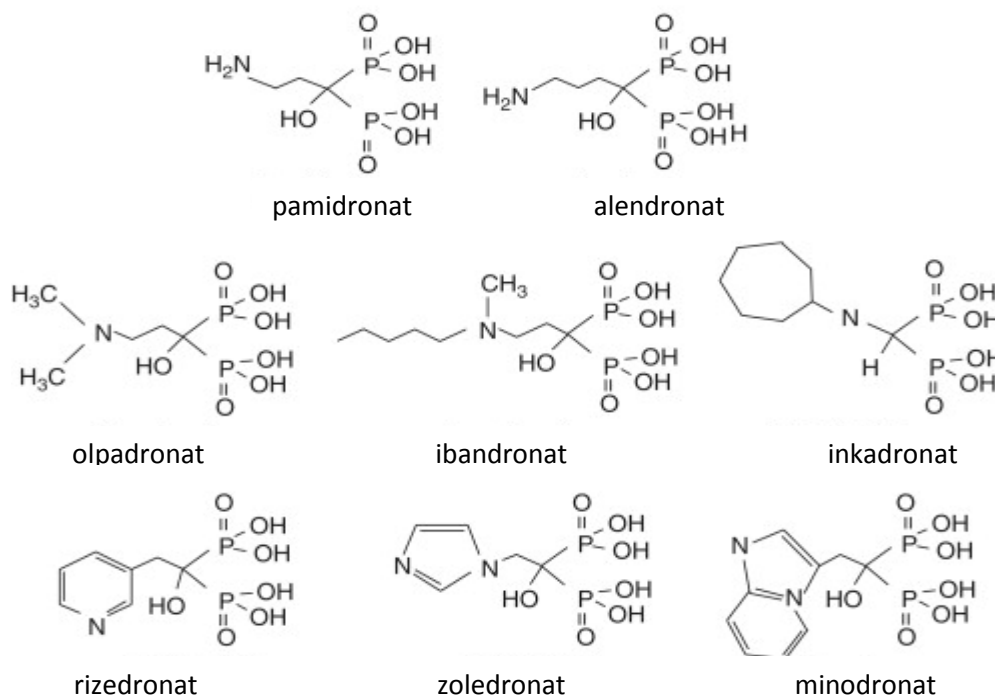
Bifosfonati su kemijski stabilni derivati anorganskog pirofosfata koji inhibiraju topljivost kristala hidroksiapatita (HA), inhibiraju kalcifikaciju i uništenje HA (99). Smatraju se „zlatnim standardom“ u prevenciji prijeloma (100). Podijeljeni su u dvije skupine: amino-bifosfonati (pamidronat, alendronat, olpadronat, ibandronat, inkadronat, neridronat, rizedronat, zoledronat i minodronat, tablica 3) te jednostavni bifosfonati (bez dušika) (medronat, klodronat, etidronat i tiludronat) (101) (slika 5). Njihovi mehanizmi djelovanja su različiti. Aminobifosfonati inhibiraju farnezil-pirofosfat-sintazu (FPS), enzim u putu mevalonata koji sprječava fenilaciju malih GTPaza, potrebnih za preživljavanje osteoklasta i koštane resorpcijske aktivnosti. Osim toga, inhibicija FPS uzrokuje nakupljanje izopentil-pirofosfata, posredovanu

ATP-analogom nazvanim Appl, koji inducira apoptozu osteoklasta inhibirajući mitohondrijsku adenin-nukleotid-translokazu. Jednostavni bifosfonati oponašaju pirofosfat, metaboliziraju se u analoge ATP-a nazvane nukleotidima tipa AppCp i dovode do apoptoze osteoklasta (102, 103).

jednostavni bifosfonati



aminobifosfonati



Slika 5. Struktura bifosfonata (preuzeto iz reference 133).

Bifosfonati su lijekovi prvog izbora u liječenju osteoporoze. Smanjuju rizik prijeloma u postmenopauzi u žena od 40–70% (104). Smanjuju rizik od svih osteoporoznih, kako kralježničnih tako i nekralježničnih prijeloma (105).

Njihova se potentnost proteže od najslabijeg djelovanja (etidronat), preko jačih (rizedronat, alendronat i ibandronat) do najjačih (zoledronska kiselina) (82).

ŠTETNI UČINCI POVEZANI S BIFOSFONATIMA

Osteonekroza čeljusti – rijetke je incidencije, ali je potrebno savjetovati pacijente da kontroliraju zdravstveno stanje zuba (106).

Atipični femoralni prijelomi – povezani su s uporabom alendronske kiseline i rizedronata (107).

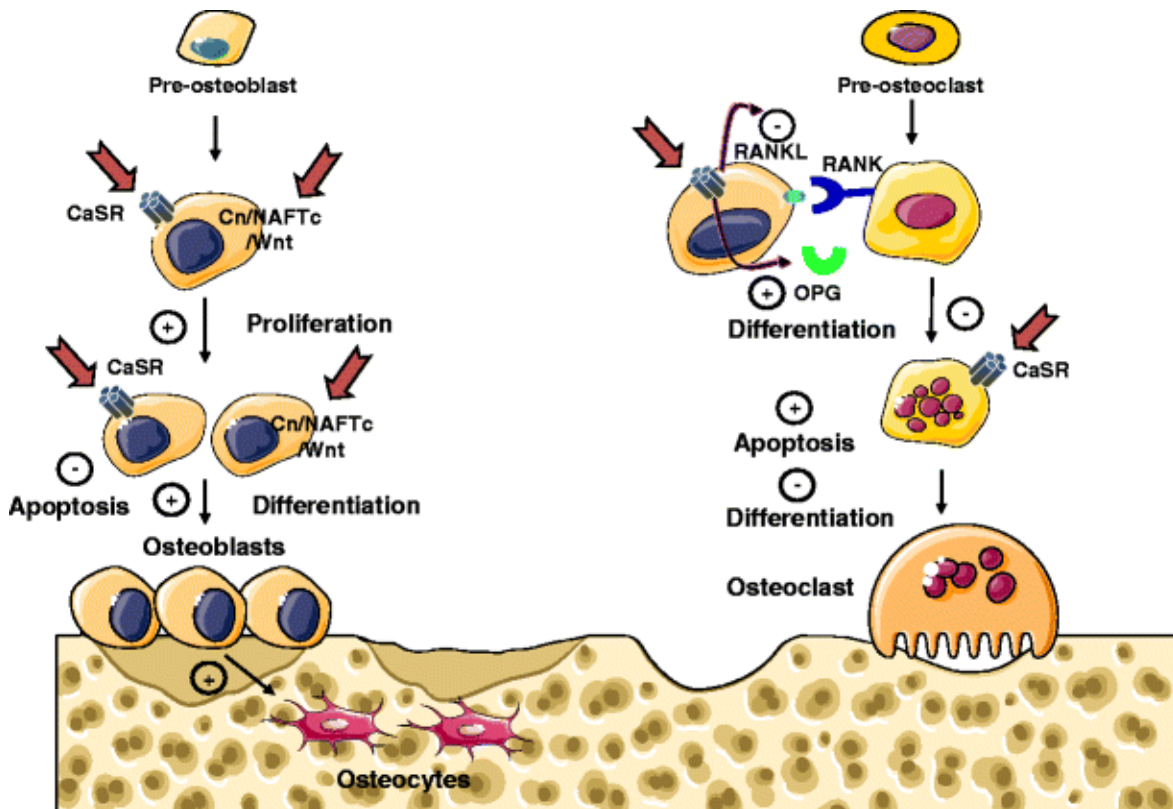
Karcinomi gornjeg probavnog sustava – pri oralnoj primjeni može se pojaviti iritacija jednjaka. Istraživanja pokazuju porast incidencije karcinoma gornjeg probavnog sustava žena u postmenopauzi, ali ne i u muškaraca (108).

Uveitis – pojava bolnog crvenila očiju pokazala se u studiji pri primjeni zoledronske kiseline (109).

4.1.1.2. STRONCIJEV RANELAT

Stroncijev ranelat je lijek za peroralnu uporabu koji smanjuje resorpciju i stimulira stvaranje kosti.

Stroncijev ranelat (SR) je stroncijeva sol ranelične kiseline. Zbog sličnosti stroncija i kalcija, stroncijev ranelat koristi isti put kojim se kalcij apsorbira u organizmu i ugrađuje u kost. Zamjena kalcijevih iona s ionima stroncija u kristalima HA dovodi do povećanja BMD (111). Mineralizacija kosti pomoću SR posredovana je kalcijevim receptorima, diferencijacijom osteoblasta i sintezom kolagena tipa 1. Nakon stimulacije ionima stroncija, receptor koji detektira kalcij aktivira fosfolipazu C, što potiče translokaciju NFκB iz citoplazme u jezgru u zrelih osteoklastima, što dovodi do njihove apoptoze (112). SR inhibira aktivnost osteoklasta povećavajući izlučivanje OPG i smanjujući ekspresiju RANKL (113) (slika 6).



Slika 6. Mehanizam djelovanja stroncijevog ranelata na kost. Mjesta djelovanja označena su crvenom strelicom (preuzeto iz reference 113).

KORIST I RIZICI PRI PRIMJENI STRONCIJEVOG RANELATA

Uporaba SR je ograničena na liječenje teške osteoporoze u žena u postmenopauzi te muškaraca s visokim rizikom od prijeloma koji zbog kontraindikacija ili netolerancija ne mogu koristiti druge lijekove (tablica 3).

Liječenje se provodi samo pod nadzorom liječnika specijalista.

Prije početka liječenja nužno je procijeniti rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti.

Liječenje nije primjereno za osobe koje su imale:

- Ishemijsku bolest srca
- Periferne arterijske bolesti
- Cerebrovaskularne bolesti
- Nekontoliranu hipertenziju

Nužno je procjenjivati kardiovaskularni rizik svakih 6-12 mjeseci.

Ukoliko se tijekom liječenja pojavi koje od navedenih oboljenja, liječenje treba prekinuti (110).

4.1.1.3. DENOSUMAB

Denosumab je humano monoklonsko imunoglobulin G₂ protutitijelo. Blokira interakciju između RANKL i RANK i djeluje kao lažni receptor koji se na RANK ligand veže većim afinitetom i specifičnošću nego OPG te tako sprječava stvaranje, funkciju i preživljenje, a ima i jake inhibitorne učinke na resorpciju kosti. Zbog dugog vremena poluraspada, primjenjuje se kao subkutana injekcija od 60 mg svakih šest mjeseci. Upravo je tu njegova prednost u uporabi pred bifosfonatima (114). No, za razliku od bifosfonata, učinci denosumaba na resorpciju kostiju traju samo dok traje i terapija.

Denosumab se preporučuje za sprječavanje kralježničnih i nekralježničnih prijeloma te prijeloma kuka u žena u postmenopauzi s osteoporozom, a za koje je dokazana neprikladna primjena oralnih bisfosfonata zbog kontraindikacije, netolerancije ili nesposobnosti da se pridržavaju režima primjene.

ŠTETNI UČINCI DENOSUMABA

Najveći problem pri dugotrajnoj primjeni denosumaba odnosi se na prekomjernu supresiju koštane pregradnje, što dovodi do smanjene čvrstoće kostiju (115).

Liječenje denosumabom dobro se podnosi prvih 10 godina. Prijavljene su nuspojave poput hipokalcemije, pankreatitisa, osteonekroze čeljusti (116).

Denosumab je kontraindiciran u bolesnika s hipokalcemijom i treba ga koristiti s oprezom u bolesnika s oštećenjem bubrega. Bolesnicima koji se liječe denosumabom treba preporučiti dodatan unos kalcija i vitamina D (117).

4.1.1.4. KALCITONIN

Kada se kod čovjeka poveća razina izvanstaničnog kalcija, parafolikularne stanice štitnjače počinju izlučivati kalcitonin, peptidni hormon izgrađen od 32 aminokiseline. Smanjuje razinu kalcija tako da djeluje na kalcitoninske receptore u osteoklastima i bubrežnim tubularnim stanicama. U kostima, vezanje kalcitonina na njegov receptor inhibira resorpciju smanjenjem broja i funkcije stanica osteoklasta, dok se u bubrežima smanjuje bubrežna tubularna resorpcija kalcija, natrija i fosfata (120).

Kalcitonin se koristi u liječenju osteoporoze u postmenopauzi kako bi se spriječila resorpcija kosti te smanjio rizik od lomova kralješaka (118).

Liječenje kalcitoninom je manje učinkovito od liječenja bifosfonatima ili denosumabom. U terapiji se koristi kalcitonin lososa koji je homologan ljudskom kalcitoninu, ali djeluje jače i dulje. Treba naglasiti da se kalcitonin u mnogim zemljama povlači iz uporabe zbog povećanog rizika od malignih bolesti (119).

4.1.1.5. HORMONSKA NADOMJESNA TERAPIJA

Terapija estrogenom se u posljednjih 50 godina koristi u ranoj postmenopauzi i to maksimalno u trajanju od 5 godina. Koristi se u terapiji „valova vrućina i crvenila“ (128). Budući da estrogen ima ključnu ulogu u pregradnji kostiju, njegov je nedostatak kod starijih žena vrlo štetan za integritet cijelog kostura. U hormonskoj nadomjesnoj terapiji (HNT) u ranoj menopauzi koristi se kombinacija estrogena i progesterona, najdulje 5 godina. Produženje terapije odobrava se tek nakon procjene koristi i dobrobiti takve terapije (121). HNT se preporučuje u prevenciji osteoporoznih prijeloma u rizičnih žena mlađih od 60 godina ili u prvih 10 godina menopauze (122). HNT također smanjuje učestalost kardiovaskularnih bolesti i Alzheimerove bolesti (123). U liječenju se mogu koristiti samo estrogeni ili HNT, ovisno o tome je li žena bila podvrgnuta histerektomiji ili nije.

ŠTETNI UČINCI HORMONSKE NADOMJESNE TERAPIJE

Cochranova baza podataka prvenstveno upućuje na štetnosti HNT na kardiovaskularni sustav i o porastu incidencije od karcinoma (129). Odnosi se na žene starije životne dobi koje duže vremena uzimaju HNT te na karcinome jajnika, endometrija i dojke (126).

Rana izvješća Ženske zdravstvene inicijative (*engl.* Women's Health Initiative, WHI) pokazala su da HNT povećava mogućnosti od moždanog udara i venske tromboembolije. Suprotno tom izvješću, prijavljeno je pozitivno djelovanje HNT na smanjenje HDL-kolesterola i ne dovodi se u vezu s venskom tromboembolijom (124, 125).

Novije su pretpostavke da je primjena samih estrogena sigurnija od kombinacije estrogena s progesteronom (127). Jasno je kako HNT ili terapija estrogenima nije terapija prvog izbora.

4.1.1.6. SELEKTIVNI MODULATORI ESTROGENSKIH RECEPTORA

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SMER) su razvijeni u cilju smanjenja rizika od neželjenih učinaka terapije estrogenima izvan mjesta djelovanja. Cilj je bio zadržati učinak sličan estrogenima u koštanom tkivu te neutralne učinke u drugim tkivima. SMER iskazuju svoj agonistički ili antagonistički učinak preko estrogenskih receptora prisutnih u ciljnim organima. Specifična veličina i oblik veznog mjesta na estrogenskom receptoru pogoduju vezanju niza spojeva različitih struktura (130). Upravo diferencijalna ekspresija estrogenskih receptora u ciljnom tkivu, njihova konformacija prilikom vezanja liganda, kao i njihovo vezanje na koregulatorske proteine određuje agonističko ili antagonističko djelovanje SMER (131). SMER dijelimo na nekoliko kemijskih razreda:

- triariletileni (tamoksifen)
- benzotiofeni (raloksifen)
- dihidronaftaleni (lazofoksifen, nafoksidin)
- benzopirani (levormeloksifen) (132)

Iz ove skupine lijek izbora je raloksifen koji svoj djelomično agonistički učinak ostvaruje vezanjem na AF-1 transaktivacijsku domenu estrogenskog receptora ER α (130). U kosti, nakon što se raloksifen veže na estrogenske receptore, regulatorni proteini aktiviraju element odgovora na raloksifen, što za posljedicu ima povećanje proizvodnje TGF- β . Tako se inhibira resorpcija kosti (132).

Pokazalo se da liječenje raloksifenom smanjuje rizik od kralježničnih prijeloma, ali je neučinkovito u smanjenju nekralježničnih prijeloma (134).

ŠTETNI UČINCI

Terapija raloksifenom povećava rizik od karcinoma endometrija, venske tromboembolije i valova vrućine (135).

U Europskoj uniji su za liječenje osteoporoze odobreni i bazedoksifen i lazoksifen (136), no u Americi je bazedoksifen još uvijek u ispitivanju i nije odobrena njegova registracija.

Mnogi drugi SMER, kao lasoksifen, ospemifen i arzoksifen su u fazama ispitivanja, ali nisu preporučeni zbog svojih neželjenih učinaka.

4.1.1.7. TKIVNO SELEKTIVNI ESTROGENSKI KOMPLEKS

Spoznaje o važnoj ulozi estrogena u odnosu na progesteron u HNT u liječenju osteoporoze dovele su do interesa za tkivno selektivni estrogenski kompleks (TSEK). TSEK je kombinacija SERM i konjugiranog estrogena koja je zbog bolje tolerancije i sigurnosti postala alternativa estrogensko-progesteronskoj terapiji (137). Kombinacija SERM i estrogena uspješna je u optimiranju korisnih učinaka estrogena na mozak, rodnicu i koštano tkivo uz istovremeno smanjenje štetnih učinaka na dojke i endometriju. Budući da se i SERM i estrogeni vežu na estrogenski receptor, njihovim natjecanjem za vezno mjesto nastaju različite kombinacije istovremenih konformacija estrogenskog receptora ili se stvaraju novi kompleksi koji uključuju receptor i hetero ligandni dimer (138). 2013. godine je američka FDA (*engl.* Food and Drug Administration) odobrila prvi TSEK, kombinaciju bazedoksifena i konjugiranog estrogena (139).

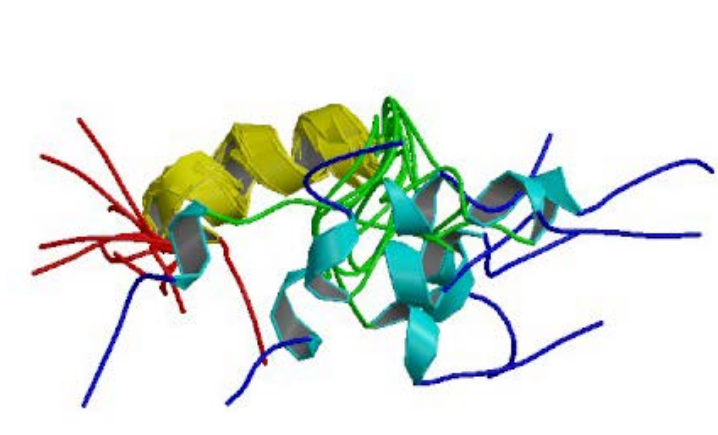
Klinička ispitivanja pokazala su da bazedoksifen ima antiresorptivni učinak, bez stimuliranja tkiva endometrija i dojke, što se pripisuje konjugiranom obliku estrogena u TSEK (140). Zanimljivo je i da bazedoksifen smanjuje stimulaciju stanične proliferacije potaknute konjugiranim estrogenom (141).

4.1.2. ANABOLIČKA TERAPIJA

Anabolički lijekovi induciraju aktivnost osteoblasta. Jedini anabolički lijek odobren za liječenje osteoporoze u Europi i Sjedinjenim Američkim Državama je rekombinantni humani paratiroidni hormon (PTH).

4.1.2.1. REKOMBINANTNI HUMANI PARATIROIDNI HORMON

Kao rekombinantni protein PTH se proizvodi u dva oblika: kao intaktna molekula - rekombinantni humani paratiroidni hormon (rhPTH 1-84) ili njegov amino terminalni fragment rhPTH 1-34 (teriparatid). rhPTH 1-84 se proizvodi u *E. coli* kao fuzijski protein, ne sadrži disulfidne mostove i nije glikoziliran. Posttranslacijska obrada uključuje kidanje signalnog slijeda OmpA, ostavljajući zreli jednolančani proteinski 84 aminokiselinski polipeptid (9,4 kDa) čiji je aminokiselinski slijed identičan endogenom humanom PTH (slika 7).



Slika 7. NMR Struktura teriparatida (preuzeto iz reference 179).

Za razliku od endogenog PTH koji potiče mobilizaciju kalcija iz mineraliziranog koštanog tijela, potkožna aplikacija egzogenog PTH jednom dnevno ima veći učinak na stvaranje kosti, no što je resorpcija kosti, što za posljedicu ima anabolički učinak i povećanje koštane mase, odnosno smanjenje rizika od prijeloma kostiju (145). Anaboličko djelovanje rhPTH postiže se samo isprekidanom primjenom lijeka, dok se pri kontinuiranoj primjeni stimulira osteoklastogeneza, a time se povećava koštani metabolizam (tablica 3).

Dok klinička ispitivanja govore u prilog uporabe teriparatida i rhPTH 1-84 u liječenju osteoporoze, Europska je komisija u svibnju 2014. povukla odobrenje za rhPTH 1-84 prema uputama nositelja odobrenja (142).

UČINCI

Teriparatid ima kraći poluživot u odnosu na rhPTH te i smanjeni rizik od hiperkalcemije. Povećava gustoću kostiju stimulirajući stvaranje kosti unutar aktivnih mjesta remodeliranja i povećava broj novih mjesta remodeliranja (146). Teriparatid povećava koštanu masu i smanjuje rizik od prijeloma, posebice kod prijeloma kralježnice i kuka (147).

NEŽELJENI UČINCI

Nuspojave koje su bile češće u bolesnika liječenih teriparatidom nego u bolesnika koji su primali placebo su mučnina, glavobolja, vrtoglavica, grčevi u nogama i blaga hiperkalcemija (143). Trajanje liječenja je ograničeno na period od 24 mjeseca zbog

povezanosti primjene teriparatida s povećanjem resorpcije kosti te povećanog rizika od osteosarkoma kod produljenog liječenja (146).

Razvijaju se i alternativni oblici primjene teriparatida: transdermalni, inhalacijski i peroralni (148).

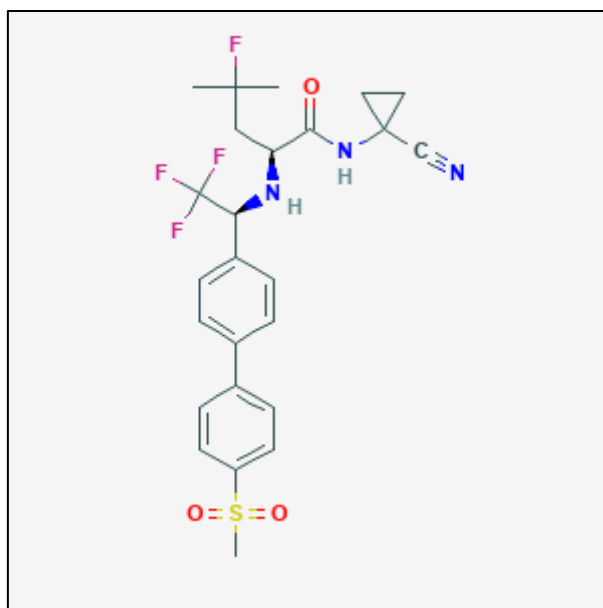
4.1.3. NOVI LIJEKOVI

U posljednjih 20 godina postignut je značajan napredak u liječenju osteoporoze, ali se još uvijek traže učinkovitiji lijekovi s manje nuspojava. Nedavna istraživanja na ovom području rezultirala su novim pristupima i mogućnostima razvoja novih lijekova.

4.1.3.1. INHIBITORI KATEPSINA K

Katepsini pripadaju porodici cistein-proteaza koje su odgovorne za fiziološku i patofiziološku razgradnju vezivnog tkiva. U čovjeka su poznate različite izoforme katepsina poput B, C, F, H, L, K, O, S, V i W (151).

Katepsin K (CATK) je glavna kolagenaza koja se eksprimira u osteoklastima, a primarno je odgovorna za otapanje organskih sastavnica u resorpcijskom prostoru. Enzim sintetiziraju osteoklasti kao inaktivni proenzim. U kiselom mediju se autokatalizira pri čemu se uklanja propeptid te nastaje aktivan oblik enzima (152). CATK razgrađuje trostruku uzvojnica kolagena tipa 1 kao i kolagenskih telopeptida na N- i C-krajevima. Inhibitori CATK inhibiraju proteolizu proteina koštanog matriksa i tako smanjuju resorpciju kosti. Osim antiresorptivnog učinka, pokazano je da delecija gena CATK u osteoklastima povećava razinu sfingozin-1-fosfata (S1P) i tako stimulira S1P-ovisno formiranje kosti (153), što CATK čini važnom metom za razvoj lijekova za osteoporozu (154). Razvijeno je nekoliko inhibitora CATK kao što su relakatif, balikatif, odanakatif i ONO-5334. Međutim, mnogi od njih se nakupljaju u lizosomima te su slabe selektivnosti, stoga se odustalo od njihove primjene. Ostao je jedino odanakatif kao kandidat za ulazak u kliničku fazu ispitivanja (155) (slika 8). U usporedbi s placeboom, odanakatif je učinkovit u smanjenju prijeloma kralježnice, kuka i nekralježničnih prijeloma (156).



Slika 8. Kemijska struktura odanakatiba (preuzeto iz reference 160).

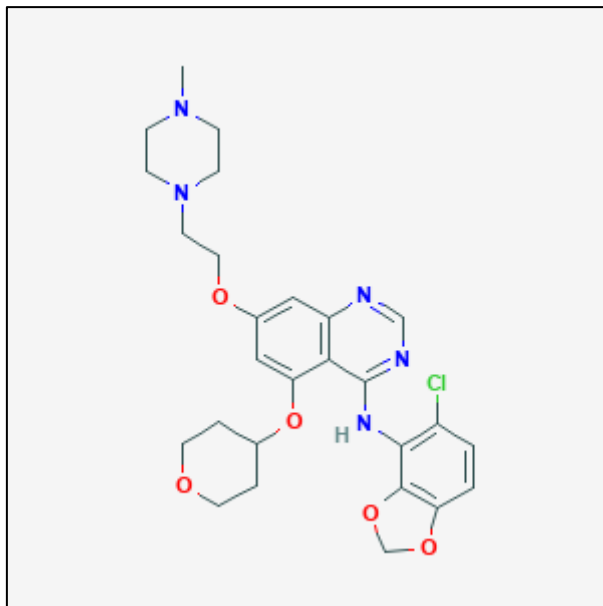
S obzirom da je CATK specifičan enzim koji se eksplicira samo u osteoklastima, važna je meta za razvoj lijekova protiv osteoporoze. Međutim, do sada nije odobrena uporaba niti jednog CATK inhibitora.

4.1.3.2. INHIBITORI KINAZE Src

Kinaza Src je nerekceptorska protein-tirozin-kinaza i pripada porodici protein-kinaza Src koje imaju važnu ulogu u aktivnosti i preživljavanju stanica osteoklasta. Src ima esencijalnu ulogu u osteoklastima i koštanoj resorpciji. Ulazi u mnoge signalne puteve odgovorne za preživljavanje, pokretljivost i aktivaciju osteoklasta putem RANKL (161). Vezanje osteoklasta na koštani matriks preko $\alpha\beta3$ integrina aktivira Src, što posljedično mijenja svojstva citoplazme i polarizira stanicu dajući joj naborani oblik. To znači da joj je stanična membrana specifično i opsežno presavijena kako bi se povećala površina stanice i time povećao stanični kapacitet za sekreciju i resorpciju (162).

Sarakatinib (AZD0530) je kompetitivni inhibitor Src koji je uključen u staničnu proliferaciju, diferencijaciju i odgovor na oksidativni stres (slika 9). Inhibira resorpciju kosti posredovanu osteoklastima u zdravih muškaraca, bez značajnijih štetnih

učinaka (163). U 1. je fazi kliničkog ispitivanja za liječenje osteosarkoma (studija NCT00752206) i metastaza u kostima (studija NCT00558272) (164).



Slika 9. Kemijska struktura sarakatiniba (preuzeto iz reference 165).

4.1.3.3. ANTAGONISTI INTEGRINA $\alpha v \beta 3$

Integrini $\alpha v \beta 3$ su heterodimerni stanični površinski proteini koji se sastoje od α i β podjedinica s dugim izvanstaničnim i relativno kratkim unutarstaničnim domenama (168). Prisutni su na osteoklastima i tu olakšavaju adherenciju osteoklasta na koštani matriks (166). Razvijeno je nekoliko antagonista integrina $\alpha v \beta 3$ poput MK-0429 koji se upliću u proces vezanja osteoklasta na koštani matriks ili ga inhibiraju (167). Vezanje na integrinski receptor ostvaruje se putem tripeptida Arg-Gly-Asp koji se nalazi u ligandima koji vežu integrine, stoga su mnogi peptidi i protutitijela mete ovih interakcija i u kliničkoj su fazi razvoja.

4.1.3.4. INHIBITORI KLORIDNIH KANALA

Kloridni kanali su nedovoljno istražena meta u liječenju osteoporoze. Uključeni su u mnoge biološke mehanizme, kao što su izlučivanje epitelne tekućine, regulacija staničnog volumena, prijenos podražaja putem živčanih stanica, kontrakcija glatkih

mišića i promjena pH unutarstaničnih organela. Mutacije u nekoliko kloridnih kanala dovode do nastanka različitih bolesti, uključujući cističnu fibrozu, makularnu degeneraciju, miotoniju, bubrežne kamence, gubitak soli putem bubrega i hiperekpleksiju. Modulatori kloridnih kanala imaju potencijalnu primjenu u liječenju nekih od ovih poremećaja, kao i sekretornoj dijareji, policističnoj bolesti bubrega, osteoporozi i hipertenziji (181).

Pasivni transport kloridnih iona kroz kloridne kanale (ClCN7) održava elektroneutralnost dolaznih protona u resorpcijskom prostoru što olakšava resorpciju kosti. Bilo koja opstrukcija pasivnog transporta kloridnih iona dovodi do hiperpolarizacije membrane, što zaustavlja resorpciju koštanog matriksa (168). Inhibitori kloridnih kanala kao što je NS53736 inhibiraju resorpciju kosti u modelima *in vitro* i u pretkliničkoj su fazi razvoja (169).

4.1.3.5. DUŠIKOV OKSID

Stanice osteoblasta i osteocita proizvode dušikov oksid (NO⁰) pomoću sintaze dušikovog oksida, što regulira aktivnost osteoklasta putem RANKL/OPG puta (170). Visoka koncentracija dušikovog oksida potiče proizvodnju OPG koji se veže na RANK i tako smanjuje osteoklastogenezu. Istovremeno inhibira i sklerostin koji antagonizira diferencijaciju osteoblasta supresijom Wnt-puta (171). Dušikov oksid ostvaruje učinak vazodilatacijom arterija, a cirkulacija kroz kosti ima ključnu ulogu u osteogenezi i zarastanju prijeloma (172). Klinička ispitivanja (NCT00252421, NCT01387672) pokazuju da organski nitrati kao potencijalni izvor dušikovog oksida uravnotežuju stvaranje kostiju i reduciraju koštanu resorpciju u žena u postmenopauzi.

4.1.3.6. NANOLIJEKOVI

Lijekovi koji imaju sistemski učinak apsorbiraju se u krvotok i distribuiraju kroz tijelo. Iz tijela se brzo izlučuju, a u koštano tkivo slabo prodiru. U usporedbi s drugim organima kao što su mozak, jetra ili bubrezi, kosti su manje prokrvljene i to je glavni razlog slabijeg prodiranja lijekova na mjesto djelovanja (180). Zato se lijekovi za

osteoporozu ili daju u visokoj dozi ili se opetovano primjenjuju, što može dovesti do sistemske toksičnosti. Dostava u specifično koštano tkivo preko kontroliranog sustava za dostavu lijeka povećala bi sigurnost i učinkovitost ovih lijekova (181). Sustavi za dostavu lijeka (SDL) sadrže nosač lijeka koji transportira lijek do koštanog tkiva gdje se oslobađa djelatna tvar koja ili potiče rast kosti ili smanjuje njenu resorpciju. Tako SDL optimizira doziranje lijeka, štiti lijek od biorazgradnje te smanjuje izloženost lijeku drugih, neciljanih stanica (182). Kao SDL se u posljednjih nekoliko godina proučavaju nanočestice koje predstavljaju obećavajući terapijski pristup.

Dugoročna djelotvornost mnogih lijekova poput HNT i PTH je ograničena upravo zbog njihova neselektivnog djelovanja i u drugim tkivima. Nanolijekovi u tom smislu predstavljaju budućnost jer omogućuju ciljanu isporuku lijeka, a time i njegov bolji terapijski učinak u ciljnim stanicama ili tkivu uz minimaliziranje neželjenih pojava izvan terapijskog središta (173). Primjenom nanolijekova utječe se na kontrolirano otpuštanje lijeka, što može riješiti problem prerane razgradnje lijeka, npr. pri oralnoj uporabi bifosfonati uzrokuju oštećenje sluznice i erozivni ezofagitis (99).

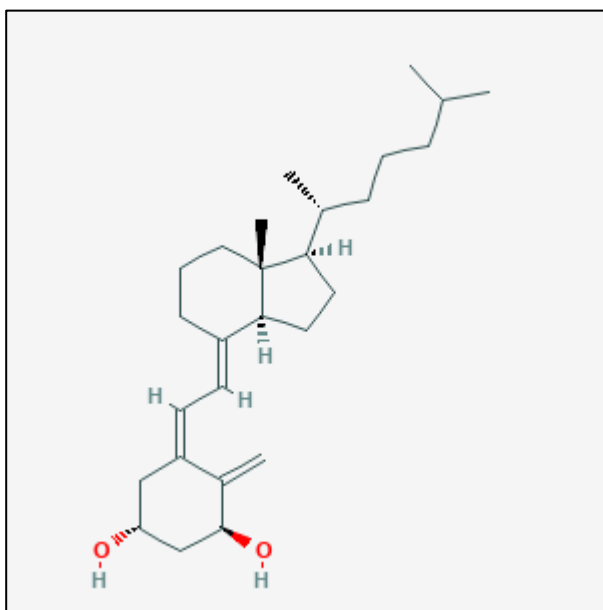
Istraživanje nanočestica za poboljšanje ciljanog otpuštanja i farmakokinetike za mnoge poznate anti-resorptivne lijekove je već počelo. Istraživanja pokazuju poboljšanu učinkovitost mnogih nanolijekova. Ispituju se rizedronat-HA nanočestice (174), zoledronska kiselina-HA (175) i nanočestice stroncijeve soli HA-zoledronske kiseline (176) u osteoporozu uzrokovanom ovarijektomijom. Nanočestice također olakšavaju prijenos u genskoj terapiji osteoporoze temeljenoj na miRNA. Bez vidljive toksičnosti ili imunosnog odgovora, u ispitivanjima na miševima ovaj je sustav uspješno isporučio anti-miR214 na površinu osteoklasta i inhibirao njihovu diferencijaciju (177). Povišena razina miR214 korelira sa smanjenjem stvaranja kosti u starijih pacijenata (178).

Nanolijekovi pružaju mogućnost prevladavanja ograničenja, kao što su niska oralna bioraspoloživost, kratki poluživot i smanjenje neželjenih učinka pri dugoročnoj primjeni mnogih lijekova za terapiju osteoporoze.

4.1.3.7. ANALOZI VITAMINA D

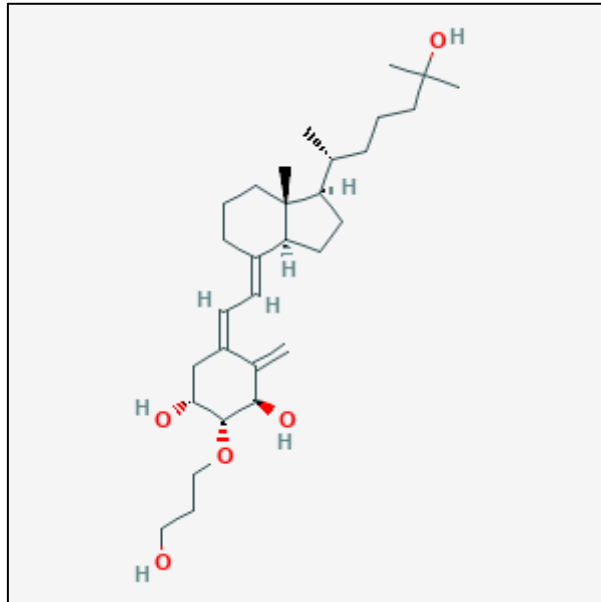
Neravnoteža kalcija u tijelu dovodi do neravnoteže u remodeliranju kostiju. Kako bi se održala zadovoljavajuća koncentracija kalcija u tijelu, pacijentima koji pate od osteoporoze propisuju se dodaci vitamina D. Međutim, potencijalni rizik od hiperkalcemije i hiperfosfatemije često je pripisan i terapiji kalcitriolom (183). Aktivni oblik vitamina D posreduje svoj učinak kroz VDR koji je prisutan u gotovo svim tkivima. Sintetizirani su različiti analozi vitamina D u cilju povećanja korisnih i minimiziranja neželjenih učinaka. Predklinička i klinička ispitivanja pokazuju da alfakalcidol i eldekalcitol imaju pozitivno djelovanje na smanjenje kralježničnih prijeloma te povećanje koštane mase (184).

ALFAKALCIDOL (slika 10) je aktivni metabolit vitamina D koji obavlja važne funkcije u regulaciji ravnoteže kalcija i metabolizma kostiju. Analog je vitamina D koji se aktivira enzimom 25-hidroksilazom u jetri za sistemsko i u osteoblastima za lokalno djelovanje. Posjeduje jedinstveni uzorak pleiotropnih učinaka na crijeva, kosti, paratiroidne žlijezde, mišiće i mozak. Alfakalcidol je po učinku superiorniji od običnog vitamina D (kolekalciferola) jer je konačna aktivacija u bubrezima regulirana negativnim mehanizmom povratne sprege (185).



Slika 10. Kemijska struktura alfakalcidola (preuzeto iz reference 185).

ELDEKALCITOL (slika 11) je analog D vitamina, a pokazao se kao snažniji inhibitor koštane resorpcije od alfakalcidola kod osteoporoze na modelu estrogenom deficijentnih štakora (slika 11). Učinkovito i sigurno povećava koštanu masu lumbalnog dijela kralježnice te kuka u pacijenata s osteoporozom koji su uzimali dodatke vitamina D₃ (186).



Slika 11. Kemijska struktura eldecalcitola (preuzeto iz reference 186).

4.1.3.8. KALCILITIČNI LIJEKOVI

Receptori za kalcij (*engl.* calcium-sensing receptors, CaSR) prisutni u paratiroidnim žlijezdama, bubrezima, osteoblastima i osteocitima utječu na otpuštanje PTH te na homeostazu kalcija. Kalcilitični lijekovi djeluju kao antagonisti na CaSR (187). Izvanstanični kalcij aktivira CaSR kako bi regulirali izlučivanje PTH u stanicama paratiroidnih žlijezda.

Kalcilitični lijekovi primjenjuju se oralno i time se izbjegava potreba za injekcijama kao u terapiji s PTH. Glavni nedostatak je njihov uski terapijski indeks.

U kliničkim pokusima ispitivani su ronacaleret, encaleret i NPSP-795 (188). Najučinkovitijim se pokazao MK-5442 koji je trenutno u 2. fazi kliničkih ispitivanja (189, tablica 4).

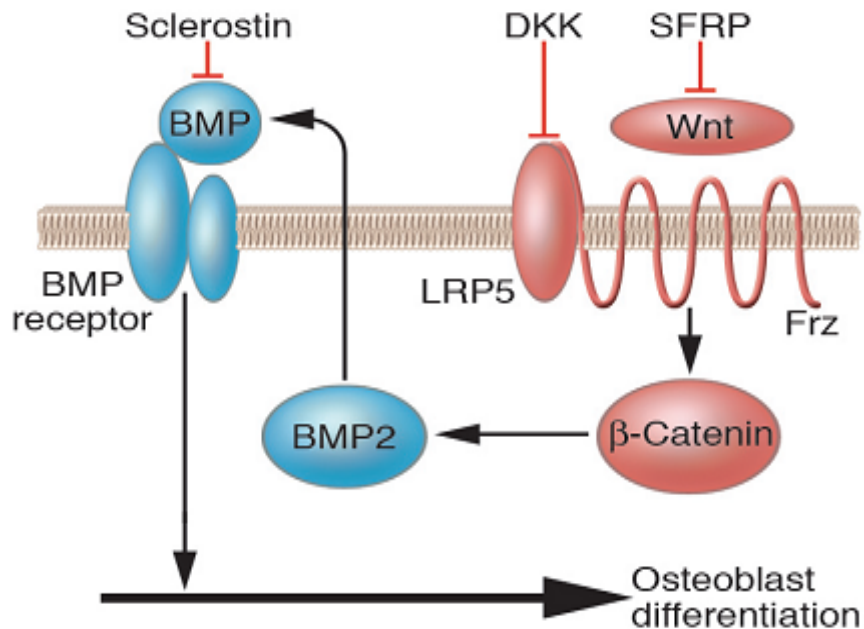
Tablica 4. Klinički razvoj novih lijekova za osteoporozu (preuzeto iz reference 189).

LIJEK	META	FUNKCIJA	RAZRED	FAZA ISPITIVANJA	NAČIN PRIMJENE
ANTIRESORPTIVNI LIJEKOVI					
DENOSUMAB	RANK – ligand	faktor matičnih stanica za osteoklaste	protutijelo za RANKL	3	<i>s.c.</i>
ODANAKATIB	KATEPSIN K	osteoklastni enzim, razgrađuje kolagen	inhibitor katepsina K	3	<i>p.o.</i>
SARAKATINIB	KINAZA c-Src	enzim uključen u aktivaciju osteoklasta	inhibitor kinaze c-Src	2	<i>p.o.</i>
ANABOLICI					
MK-5442	RECEPTOR ZA KALCIJ	okidač oslobađanja PTH	kalcilitični agens	2	<i>p.o.</i>
AMG 785	SKLEROZIN	inhibicija Wnt/ β kateninskog puta	protutijelo za sklerostin	2	<i>s.c.</i>
BHQ 880	DICKKOPF-1	inhibicija Wnt/ β kateninskog puta	protutijelo za Dickkopf-1	1-2	<i>s.c.</i>

4.1.3.9. PROTUTIJELO ZA SKLEROSTIN I DICKKOPF-1

Signalni put Wnt uključen je u poticanje diferencijacije osteoblasta i suzbijanje osteoklastogeneze, što ga čini odličnom metom za terapijsku intervenciju. Sklerostin, glikoprotein kodiran genom SOST u osteocitima, modulator je funkcije osteoblasta jer inhibira Wnt signalizaciju i regulira sintezu RANKL (slika 12) (196). Protutijela za sklerostin inhibiraju vezanje sklerostina na LRP5/6, čime se potiče Wnt signal, što za posljedicu ima povećanje stvaranja i smanjenje resorpcije kosti (190). Romosozumab (AMG 785, tablica 4), BPS804 i blosozumab (LY2541546) su nova monoklonska protutijela za sklerozin koja povećavaju koštanu masu u ženke štakora s

ovarijektomijom (191). AMG 785 je humanizirano monoklonsko protutijelo koje je FDA odobrila 2019. Porast koštane mase u žena u postmenopauzi zamijećen je 12 mjeseci nakon primjene AMG 785, a lijek se dobro podnosi. Budući da primjena AMG 785 povećava rizik od osteosarkoma, potrebna su dodatna istraživanja (192).



Slika 12. Modulacija signalnog puta Wnt putem sklerostina i Dickkopfa-1 (preuzeto iz reference 195).

Slično sklerostinu, Dickkopf-1 (DKK-1) je još jedan glikoprotein koji inhibira Wnt signalizaciju interakcijom s LRP5. Osim toga, opažena je visoka koncentracija DKK-1 u stanicama pronađenim na mjestu prijeloma (193). To upućuje da bi inhibicija DKK-1 pomoću odgovarajućih protutijela mogla povećati formiranje kosti (194). Nekoliko je protutijela za DKK-1 trenutno u razvoju (RH-2, RH2-18, PF-04840082, RN564, BHQ880) (219, 220) (tablica 4).

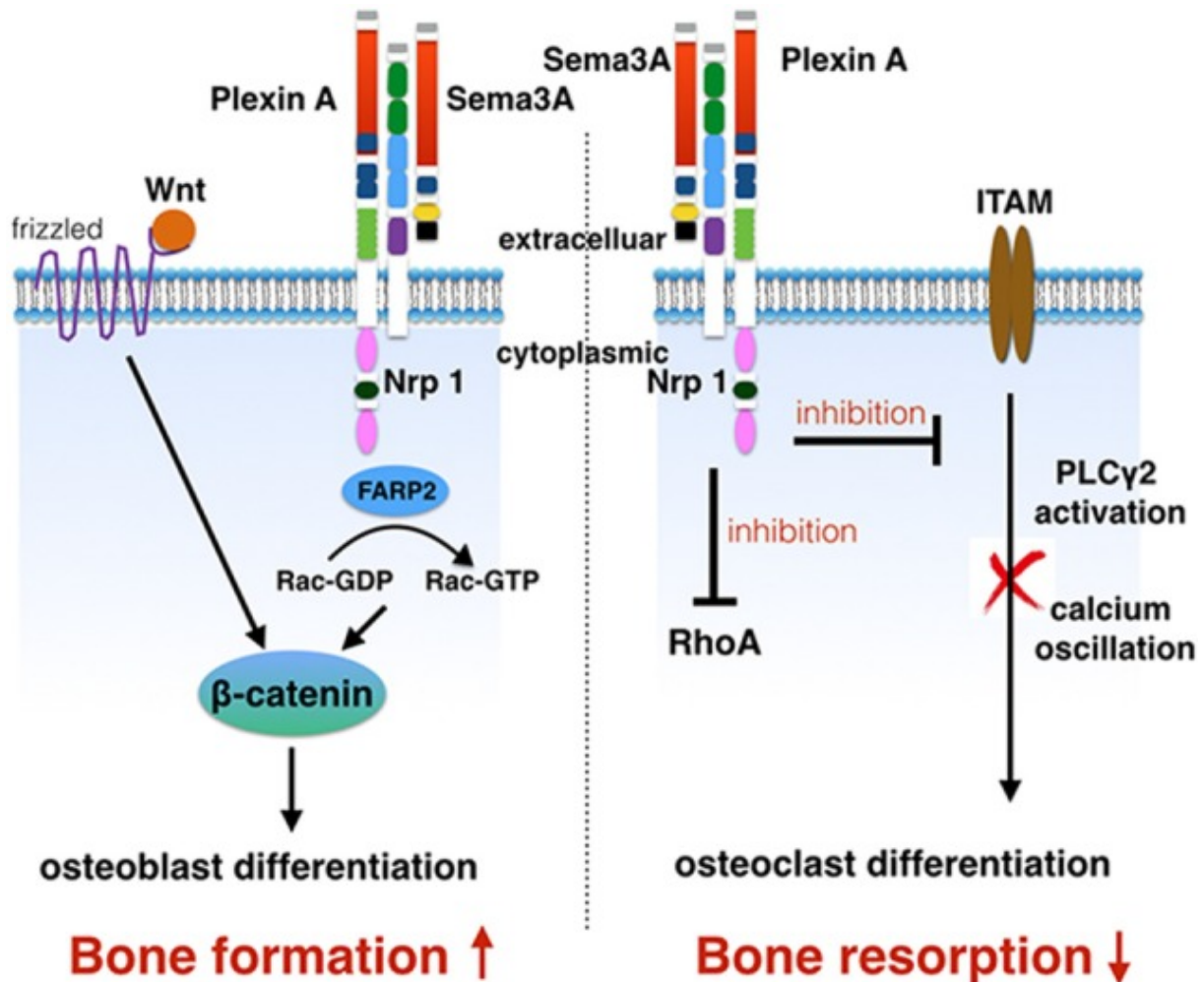
4.1.3.10. PROPRANOLOL KAO KOŠTANI ANABOLIČKI LIJEK

Propranolol je neselektivni β -blokator, odobren od FDA za liječenje hipertenzije. Pokazao je svoj učinak i u smanjenju rizika od prijeloma (199) jer inhibira β -adrenergičke receptore prisutne u osteoblastima i osteoklastima (197). *In vivo* ispitivanja na miševima s ovarijektomijom pokazuju kako je propranolol značajno poboljšao gustoću kosti te inhibirao razaranje trabekularne mikrograđe (198).

4.1.4. NOVE METE

4.1.4.1. SEMAFORIN 3A

Semaforin 3A (Sema3A), protein koji eksprimiraju stanice osteoblasta, inhibira diferencijaciju osteoklasta putem receptorskog kompleksa (200) (slika 13).



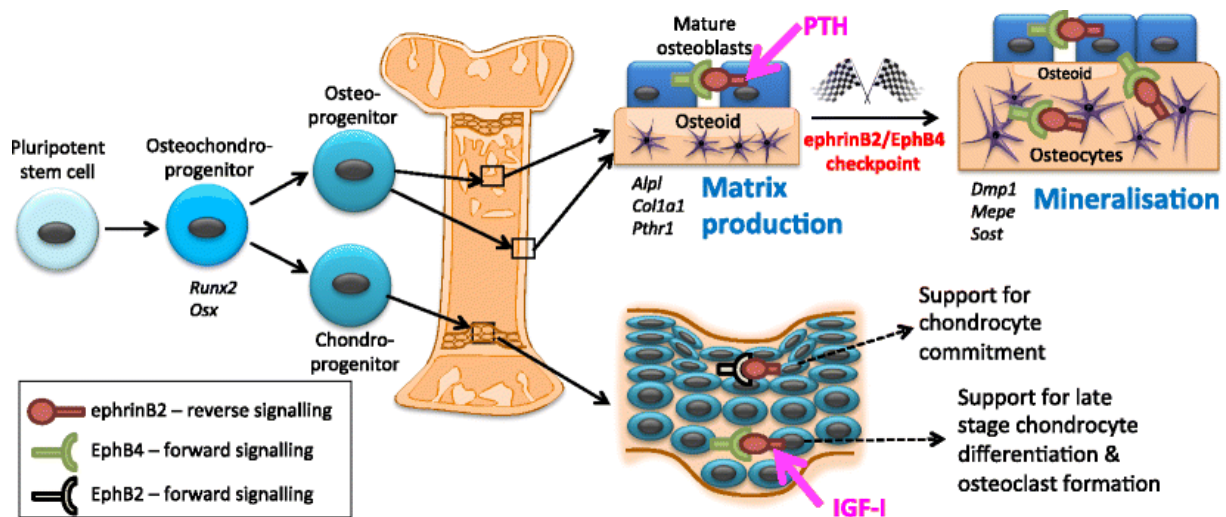
Slika 13. Sema3A signalizacija u remodeliranju kosti. Sema3A povećava koštanu masu stimulacijom diferencijacije osteoblasta i inhibicijom diferencijacije osteoklasta. Sema3A regulira osteoblaste preko Wnt/β-kateninskog puta. Sema3A inhibira diferencijaciju osteoklasta zaustavljajući aktivaciju PLCy i oscilaciju kalcija. Dodatno, inhibicija RhoA suzbija migraciju osteoklastnih prekursora (preuzeto iz reference 202).

Istraživanja su pokazala potencijalnu ulogu Sema3A u liječenju osteoporoze, ali i kao dijagnostičkog biljega bolesti jer je smanjena ekspresija Sema3A povezana sa smanjenom ekspresijom osteoklastnih biljega. Različita ispitivanja upućuju na to da liječenje pomoću Sema3A odgađa gubitak kosti kod ovarijektomije miševa poboljšavajući brzinu regeneracije. Intravenska injekcija Sema3A povećava

parametre osteoblasta i smanjuje parametre osteoklasta u miševa (201). Sema3A djeluje kao obećavajući nova terapijska meta za razvoj kombiniranih anti-resorptivnih sredstava i sredstava za povećanje koštane mase.

4.1.4.2. EPHRINB2/EPHB4

EphrinB4 je član porodice Eph receptorskih tirozin-kinaza i igra važnu ulogu u spajanju funkcije osteoblasta i osteoklasta tijekom remodeliranja kosti (203). EphrinB4 se eksprimira u osteoblastima kao inhibitor diferencijacije osteoklasta aktivacijom proteina EphrinB2. EphrinB2 se eksprimira u osteoklastima i djeluje na EphrinB4 preko mehanizma koji je ovisan o kontaktu s osteoblastima i time promiče njihovu diferencijaciju (slika 14).



Slika 14. EphrinB2 i EphB4 ekspimiraju se unutar osteoblastnih i hondrocitnih linija: od pluripotentnih matičnih stanica do zrelih osteoblasta, osteocita i hondrocita. Tretman s PTH dovodi do povećane ekspresije osteoblastnog EphrinB2, regulira PTH, a interakcija EphrinB2 s EphB4 predstavlja kontrolnu točku za kasne faze diferencijacije osteoblasta / osteocita na trabekularnim i periostalnim površinama. Bez interakcije EphrinB2 / EphB4, osteoblasti ulaze u ranu apoptozu, a stvaranje kosti je narušeno. U hondrocitima signalizacija EphrinB2/EphB2 promiče aktivnost hondrocita, dok signalizacija ephrinB2/EphB4 podržava stvaranje osteoklasta i kasnu fazu diferencijacije hondrocita. IGF-I stimulira ekspresiju proteina EphrinB2 i EphB4 u hondrocitima (preuzeto iz reference 206).

Ova karakteristika dvosmjerne EphrinB4/B2 signalizacije kontrolira nekoliko drugih osteo-regulatornih čimbenika kao što je PTH1R, za kojega je znano da stimulira

ekspresiju EphrinB2 u osteoblastima (204). Nova istraživanja pokazuju da se inaktivacijom EphrinB4 smanjuju biljezi Runx2, ALKP i OCN te se potiskuju stimulatívni učinci IGF-1 na te biljege (205). Prema svemu navedenom, čini se da je EphrinB4/B2-signalizacija nova meta u održavanju homeostaze kosti.

4.1.4.3. OSTEOPONTIN

Osteopontin (OPN) je nekolagenski protein prisutan u koštanom matriksu, koji se proizvodi u osteoblastima, osteocitima, osteoklastima i makrofagima (207). OPN učvršćuje vezanje osteoklasta na minerale kosti reguliranjem integrina $\alpha\beta3$ i potiče njihovo preživljavanje preko Ca^{2+} -NFAT-ovisnog puta (208). Ispitivan je terapijski učinak anti-OPN monoklonskih protutijela u osteoporozi uzrokovanoj ovarijektomijom kod miševa te je otkrivena zaštitna uloga koju protutijela imaju djelomičnim poticanjem osteoklastne apoptoze (209), što daje uporište OPN antagonistima kao novim lijekovima za liječenje osteoporoze.

4.1.4.4. TROMBOCITNI FAKTOR RASTA-BB

Angiogeneza i osteogeneza povezane su tijekom razvoja kostiju i remodeliranja popravka. Trombocitni faktori rasta (*engl.* platelet-derived growth factors, PDGFs) su proteini široko rasprostranjeni u cijelom organizmu koji reguliraju rast i diobu stanica. Smatra se da PDGF-BB ima ulogu u diferencijaciji osteoblasta induciranjem angiogeneze pomoću faktora rasta vaskularnog endotela (*engl.* vascular endothelial growth factor, VEGF). Izlučivanje VEGF-a osigurava dobru rezervu endotelnih stanica koje služe kao osteohondralni progenitori (210). Neka ispitivanja *in vitro* ukazuju na korelaciju između ekspresije PDGF-BB i osteogeneze. Istraživanje provedeno na mišjem modelu pokazalo je da smanjenje razine PDGF-BB dovodi do povećanog gubitka koštane mase (211), stoga se stimulacija PDGF-BB može smatrati novom terapijskom metom za liječenje osteoporoze.

4.1.4.5. DUŠIKOV OKSID

Pored toga što je NO^0 posrednik kardiovaskularne homeostaze, prijenosa živčanih signala i imunološke funkcije, utvrđeno je kako ima i važne učinke u kostima. U koštanim stanicama izražena su oba oblika sintaze dušikovog oksida, konstitutivni i inducibilni oblik, dok su snažni stimulatori proizvodnje NO^0 citokini poput IL-1, TNF i interferona- γ (IFN- γ). U kombinaciji s drugim citokinima, IFN- γ izrazito inducira proizvodnju NO^0 , koja suprimira nastajanje osteoklasta i aktivnost zrelih osteoklasta. Ova "superindukcija" NO^0 je u velikoj mjeri odgovorna za selektivni inhibicijski učinak IFN- γ na citokin-induciranu resorpciju kosti. NO^0 u visokim koncentracijama inhibira stanice osteoblastne loze, a čini se da je proizvodnja NO^0 djelomično odgovorna za inhibicijske učinke citokina na proliferaciju osteoblasta. Međutim, niže koncentracije NO^0 imaju drugačije učinke. Umjerena indukcija NO^0 pojačava resorpciju kosti, a konstitutivna proizvodnja NO^0 u niskim koncentracijama potiče proliferaciju stanica sličnih osteoblastima i modulira funkciju osteoblasta. Iz svega navedenog se čini da je NO^0 važna regulatorna molekula u kostima s učincima na stanice osteoblasta i osteoklasta. NO^0 je molekula koju proizvode osteoblasti, a koja izravno regulira aktivnost osteoklasta (214).

Pretpostavljeni estrogenski učinak NO^0 bez estrogenskih neželjenih učinaka čini ga pogodnim terapijskim sredstvom za alternativno liječenje osteoporoze. Organski nitrati kao potencijalni izvori NO^0 lako su dostupni, jeftini su i pokazuju potencijal za povećanje koštane mase s ograničenim neželjenim učincima (212). Podaci iz randomiziranih i opservacijskih ispitivanja pokazuju da nitrati povećavaju BMD i smanjuju rizik od prijeloma (213). Iako je točan mehanizam djelovanja NO^0 još nerazjašnjen, vjeruje se da NO^0 inducira lokalnu vazodilataciju arterija. Osim toga, NO^0 aktivira mehanoreceptore povezane s G-proteinima u osteocitima kako bi stvarali ili resorbirali kosti te inhibira sklerostin i Wnt put (170).

4.1.4.6. AKTIVIN A

Aktivin A pripada TGF- β superporodici staničnih regulatornih proteina koji prenose svoje signale preko aktivinskog receptora tipa I i II. Aktivin A ima mitogena svojstva za stanice osteoblastične linije, pogoduje osteoblastogenezi i povećava

osteoklastogenezu. Osteoklastogena aktivnost aktivina A podrazumijeva razvoj osteoklasta i diferencijaciju putem stimulacije ekspresije RANK (215). Aktivnost aktivina A uključuje njegovo vezanje na aktivinski receptor tipa 2 (ActR2A ili ActR2B) koji inducira regrutiranje i fosforilaciju aktivinskog receptora tipa 2 (ActR1) (216). ActR1 inducira silazne signalne proteine Smad2 i Smad3, stvarajući kompleks koji stimulira osteoklastogenezu (217). Istraživanja su pokazala da lijek Sotatercept (ACE-011), homodimerni fuzijski protein u kojem je izvanstanična domena humanog ActRIIA povezana s mišjom IgG₁-Fc-domenom, može smanjiti resorpciju kosti i povećati stvaranje kosti (218). U fazi 1 ispitivanja na zdravim ženama u postmenopauzi, ACE-011 povećavao je razinu ekspresije biljega za formiranje kosti kao što je alkalna fosfataza i smanjivao biljege za resorpciju kosti kao što su CTX (karboksiterminalni telopeptid kolagena tipa 1) i TRAP-5b (219). Ova opažanja ukazuju na moguću anaboličku prirodu Sotatercepta (210). Usprkos ovim značajnim opažanjima, nema daljnje kliničke procjene ACE-011 u liječenju osteoporoze. Ipak, ovakvi podaci pružaju dokaze o važnosti aktivina i njegovih signalnih puteva kao meta za oblikovanje učinkovitijih lijekova za osteoporozu.

4.1.5. KOMBINIRANA TERAPIJA

Godine primjene različitih terapijskih sredstava u liječenju osteoporoze rezultirale su velikim brojem mogućih kombinacija. Pokušalo se sa sinergističkim kombinacijama, ali počeci su bili razočaravajući. Primjerice, kombinacija teriparatida i alendronata nije donijela nikakva poboljšanja u odnosu na monoterapije spomenutih lijekova. Štoviše, alendronat je štetio anaboličkom učinku teriparatida (222). Slični su rezultati dobiveni u istraživanjima kombiniranja rizedronata i teriparatida (223). U skladu s tim izvješćima, istraživanje na glodavcima je pokazalo kako kronična izloženost bifosfonatima smanjuje učinak teriparatida (224).

U nedavnom ispitivanju kombinacije teriparatida 20 mg dnevno i 60 mg denosumaba svakih šest mjeseci u usporedbi s drugim terapijama, pokazalo se povećanje koštane mase, osobito u kosti kuka, koje je nastavljeno i sljedeća 24 mjeseca. Zaključeno je kako su najbolje kombinacije teriparatida i zolendronske kiseline te kombinacija denosumaba i teriparatida (225).

5. ZAKLJUČCI

Iako je na tržištu niz lijekova dostupnih za liječenje osteoporoze, povezani neželjeni učinci i specifična učinkovitost na mjestu primjene sprječava njihovu čestu upotrebu, što daje poticaj za razvoj novih lijekova. Uspješno liječenje osteoporoze zahtijeva jasno razumijevanje uzročnih čimbenika.

Najučinkovitiji od postojećih pojedinačnih lijekova za osteoporozu su bifosfonati te denosumab kao predstavnik bioloških lijekova u slučajevima gdje je primjena bifosfonata neprikladna. Kombinirano liječenje najučinkovitije je združenim djelovanjem teriparatida i zolendronske kiseline te denosumaba i teriparatida.

Pretkliničke i kliničke studije su pokazale znanstvenu i kliničku utemeljenost primjene inovativne terapije u liječenju osteoporoze u odnosu na klasični pristup liječenja.

Među novim lijekovima kao najučinkovitiji se ističu inhibitori kinaze Src, dušikov oksid te analozi vitamina D.

Mete koje trenutno imaju najviše potencijala za razvoj antiosteoporoznih lijekova su osteopontin (lijekovi - antagonisti osteopontina), organski nitrati kao potencijalni izvor dušikovog oksida te aktivin A (lijekovi – derivati aktivina A).

Opravdano je nastaviti istraživanja s ciljem poboljšanja učinkovitosti i sigurnosti primjene anaboličkih i antiresorptivnih lijekova u terapiji povećanja koštane mase kuka i kralježnice.

6. LITERATURA

1. Bonjour JP, Ammann P, Rizzoli R. Importance of preclinical studies in the development of drugs for treatment of osteoporosis: a review related to the 1998 WHO guidelines. *Osteoporos Int* 1999;9:379–393.
2. Pisani P, Renna MD, Conversano F i sur. Major osteoporotic fragility fractures: risk factor updates and societal impact. *World J Orthop* 2016;7:171–181.
3. Awasthi H, Mani D, Singh D, Gupta A. The underlying pathophysiology and therapeutic approaches for osteoporosis. *Med Res Rev* 2018;1–34.
4. Pliva Zdravlje: Osteoporoza. Available at: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/27762/Osteoporoza.html>. Accessed February 20, 2019.
5. Osteoporoza. Hrvatska enciklopedija, Leksikografski zavod Miroslav Krleža. Available at: <https://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=45771>. Accessed January 5, 2020.
6. Hendrickx G, Boudin E, Van Hul W. A look behind the scenes: the risk and pathogenesis of primary osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:462–474.
7. Nguyen VH. Osteoporosis prevention and osteoporosis exercise in community-based public health programs. *Osteoporos Sarcopenia* 2017;3:18–31.
8. Adler RA. Osteoporosis in men: a review. *Bone Res* 2014;2:14001.
9. Sozen T, Ozisik L, Basaran NC. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol* 2017;4:46–56.
10. Khajuria DK, Disha C, Razdan R, Mahapatra DR, Vasireddi R. Prophylactic effects of propranolol versus the standard therapy on a new model of disuse osteoporosis in rats. *Sci Pharm* 2014;82:357–374.
11. Mäkitie O. Causes, mechanisms and management of paediatric osteoporosis, *Nature Rev Rheumatol* 2013;9(8): 465–475.
12. Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. *Osteoporos Int* 2006;17:319–336.
13. Langdahl BL, Harsløf T. Medical treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2011;3:17–29.
14. Langdahl BL, Andersen JD. Treatment of osteoporosis: Unmet needs and emerging solutions. *J Bone Metab* 2018;25(3):133–140.

15. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organization Technical Report Series. 1994;843:1–129.
16. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000;11:192–202.
17. Carey JJ, Delaney MF. T-scores and Z-scores. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2010;8:113–121.
18. Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, Lane JM. The assessment of fracture risk. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92:743–753.
19. Tabatabaei-Malazy O, Salari P, Khashayar P, Larijani B. New horizons in treatment of osteoporosis. *DARU J Pharmaceut Sci.* 2017;25:2.
20. Almeida M. Aging mechanisms in bone. *Bonekey Rep* 2012;1:102.
21. Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A i sur. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet* 2010;375:1729–1736.
22. Parfitt AM. Age-related structural changes in trabecular and cortical bone: cellular mechanisms and biomechanical consequences. *Calcif Tissue Int* 1984;36 (Suppl 1): S123–S128.
23. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA i sur. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res* 2008; 23:205–214.
24. Lips P, Courpron P, Meunier PJ. Mean wall thickness of trabecular bone packets in the human iliac crest: changes with age. *Calcif Tissue Res* 1978;26:13–17.
25. Parfitt AM. Bone-forming cells in clinical conditions. U: Hall BK ur. *Bone The Osteoblast and Osteocyte*, Vol 1. Telford Press and CRC Press: Boca Raton, FL; 1990, str. 351–429.
26. Kassem M, Marie PJ. Senescence-associated intrinsic mechanisms of osteoblast dysfunctions. *Aging Cell* 2011;10:191–197.
27. Allen JG, Fotsch C, Babij P. Emerging targets in osteoporosis disease modification. *J Med Chem.* 2010; 53:4332–4353.
28. Gupta A, Ahmad I, Kureel J i sur. Induction of targeted osteogenesis with 3-aryl-2H-benzopyrans and 3-aryl-3Hbenzopyrans: novel osteogenic agents. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;158: 63–75.

29. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev* 2008;29:155–192.
30. Choi Y, Faccio R, Teitelbaum SL, Takayanagi H. Osteoclast biology: regulation of formation and function. U: Joseph L, Mark CH, Yongwon C, Hiroshi T, Georg S, ur. *Osteoimmunology*. San Diego, CA: Academic Press; 2016, str. 41–70.
31. Boyce BF, Xing L, Shakespeare W i sur. Regulation of bone remodeling and emerging breakthrough drugs for osteoporosis and osteolytic bone metastases. *Kidney Int* 2003;63 (Supplement 85):S2–S5.
32. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423:337–342.
33. Park JH, Lee NK, Lee SY. Current understanding of RANK signaling in osteoclast differentiation and maturation. *Mol Cells* 2017;40:706–713.
34. Salam SN, Eastell R, Khwaja A. Fragility fractures and osteoporosis in CKD: pathophysiology and diagnostic methods. *Am J Kidney Dis* 2014;63:1049–1059.
35. Sims NA, Martin TJ. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. *Bonekey Rep* 2014;3:481.
36. Sims NA, Martin TJ. Coupling signals between the osteoclast and osteoblast: how are messages transmitted between these temporary visitors to the bone surface? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;6:41.
37. Henriksen K, Karsdal MA, Martin TJ. Osteoclast-derived coupling factors in bone remodeling. *Calcif Tissue Int* 2014;94:88–97.
38. Hamilton KJ, Arao Y, Korach KS. Estrogen hormone physiology: Reproductive findings from estrogen receptor mutant mice. *Reprod biol* 2014;14:3-8.
39. Burns KA, Korach KS. Estrogen receptors and human disease: an update. *Arch Toxicol* 2012;86(10):1491–504.
40. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest* 2006;116(3):561–70.
41. Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC. Skeletal effects of estrogen. *Endocr Rev* 1994;15:275–300.

42. Harada SI, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature* 2003;423:349–355.
43. Almeida M, Laurent MR, Dubois V i sur. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2017;97:135–187.
44. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006;116:1186–1194.
45. Lechner D, Bajna E, Adlercreutz H, Cross HS. Genistein and 17beta-estradiol, but not equol, regulate vitamin D synthesis in human colon and breast cancer cells. *Anticancer Res* 2006;26:2597–2603.
46. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:243–253.
47. Sato M, Grese TA, Dodge JA, Bryant HU, Turner CH. Emerging therapies for the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Med Chem* 1999;42:1–24.
48. Potts JT. Parathyroid hormone: past and present, *J Endocrinol* 2005;187: 311–325.
49. Prospero JD, Baptista PPR, Amary MFC, Santos PPC. Parathyroid glands: structure, functions and pathology. *Acta Ortop Bras* 2009;17(2):53–57.
50. Aslan D, Andersen MD, Gede LB i sur. Mechanisms for the bone anabolic effect of parathyroid hormone treatment in humans. *Scand J Clin Lab Invest* 2012;72:14–22.
51. Gesty-Palmer D, Luttrell LM. ‘Biasing’ the parathyroid hormone receptor: a novel anabolic approach to increasing bone mass? *Br J Pharmacol* 2011;164:59–67.
52. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR i sur. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–1441.
53. Qin L, Raggatt LJ, Partridge NC. Parathyroid hormone: a double-edged sword for bone metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:60–65.
54. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and bone. *Endocrine Rev* 2004;25:389–425.
55. Albright F, Reifenshtein EC. Metabolic bone disease: osteoporosis. U: Albright F, Reifenshtein EC. ur. *The parathyroid glands and metabolic bone disease*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1948, str. 145–204.

56. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrine Rev* 2002; 23:279–302.
57. Khosla S, Melton LJ, Riggs BL. Estrogen and the male skeleton. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1443–50.
58. Clarke, Bart L, Khosla S. Androgens and bone. *Steroids* 2008;74(3):296–305.
59. Ucer S, Iyer S, Bartell SM i sur. The effects of androgens on murine cortical bone do not require AR or ER α signaling in osteoblasts and osteoclasts. *J Bone Miner Res* 2015;30:1138–1149.
60. Buckley KA, Fraser WD. Receptor activator for nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin: regulators of bone physiology and immune responses/potential therapeutic agents and biochemical markers. *Ann Clin Biochem* 2002;39(6):551–556.
61. Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM. RANKL and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu Rev Immunol* 2002;20:795–823.
62. Walsh MC, Kim N, Kadono Y i sur. Osteoimmunology: interplay between the immune system and bone metabolism. *Annu Rev Immunol* 2006;24:33–63.
63. Luo CY, Wang L, Sun C, Li DJ. Estrogen enhances the functions of CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells that suppress osteoclast differentiation and bone resorption in vitro. *Cell Mol Immunol* 2011;8:50–58.
64. Song I, Kim JH, Kim K, Jin HM, Youn BU, Kim N. Regulatory mechanism of NFATc1 in RANKL-induced osteoclast activation. *FEBS Lett* 2009;583:2435–2440.
65. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004;29(12):664-73.
66. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:585–591.
67. Montero-Odasso M, Duque G. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: an authentic strength preserving hormone. *Mol Aspects Med* 2005;26:203–219.
68. White CP, Morrison NA, Gardiner EM, Eisman JA. Vitamin D receptor alleles and bone physiology. *J Cell Biochem* 1994;56:307–314.
69. Yamamoto Y, Yoshizawa T, Fukuda T i sur. Vitamin D receptor in osteoblasts is a negative regulator of bone mass control. *Endocrinology* 2013;154:1008–1020.

70. Eisman JA, Bouillon R. Vitamin D: direct effects of vitamin D metabolites on bone: lessons from genetically modified mice. *Bonekey Rep* 2014;3:499.
71. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder H, J. Frew AJ, Weyand CM *Clinical Immunology: Principles and Practice*. Elsevier; 2019, str. 1165–1175.
72. Fraser L-A, Adachi JD. Glucocorticoid-induced osteoporosis: treatment update and review. *Ther Adv Musculoskeletal Dis* 2009;1:71–85.
73. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med* 2013;19:179–192.
74. Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* 2006;116:1202–1209.
75. Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology* 2007;148:2635–2643.
76. Clevers H. Wnt/ β -Catenin Signaling in Development and Disease, *Cell* 2006;127(3):469-80.
77. Wodarz A, Nusse R. Mechanisms of Wnt signaling in development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1998;14:59–88.
78. Taipale J, Beachy PA. The Hedgehog and Wnt signalling pathways in cancer. *Nature* 2001;411:349–354.
79. Kuhl, M, Sheldahl LC, Park M, Miller JR, Moon RT. The Wnt/ Ca^{2+} pathway: a new vertebrate Wnt signaling pathway takes shape. *Trends Genet* 2000;16:279–283.
80. Peifer, M, Polakis P. Wnt signaling in oncogenesis and embryogenesis—a look outside the nucleus. *Science* 2000;287:1606–1609.
81. Topol L, Jiang X, Choi H, Beal LG, Carolan PJ, Yang Y. Wnt-5a inhibits the canonical Wnt pathway by promoting GSK-3-independent, β -catenin degradation. *J Cell Biol* 2003;162(5):899–908.
82. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Edinburgh: SIGN; 2015. Available at: <http://www.sign.ac.uk>. Accessed February 25, 2019.
83. Nguyen TV, Blangero J, Eisman JA. Genetic epidemiological approaches to the search for osteoporosis genes. *J Bone Miner Res* 2000;15(3):392–401.
84. Bow CH, Cheung E, Cheung CL i sur. Ethnic difference of clinical vertebral fracture risk. *Osteoporos Int* 2012;23(3):879–85.

85. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD i sur. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 2003;14(1):19–26.
86. Svejme O, Ahlborg HG, Nilsson JA, Karlsson MK. Early menopause and risk of osteoporosis, fracture and mortality: a 34-year prospective observational study in 390 women. *BJOG* 2012;119(7):810–6.
87. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007;18(4):427–44.
88. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(10):3104–12.
89. Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smecuol E, Maurino E, Bai JC. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2008;40(1):46–53.
90. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 2009;339:b4229.
91. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with metaanalysis. *Calcif Tissue Int* 2010;86(1):1–7.
92. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004;45(11):1330–7.
93. Womack JA, Goulet JL, Gibert C i sur. Increased risk of fragility fractures among HIV infected compared to uninfected male veterans. *PLoS ONE* 2011;6(2):e17217.
94. Baker NL, Cook MN, Arrighi HM, Bullock R. Hip fracture risk and subsequent mortality among Alzheimer's disease patients in the United Kingdom, 1988-2007. *Age Ageing* 2011;40(1):49–54.
95. Bazelier MT, van Staa T, Uitdehaag BM i sur. The risk of fracture in patients with multiple sclerosis: the UK general practice research database. *J Bone Miner Res* 2011;26(9):2271–9.

96. Chen YY, Cheng PY, Wu SL, Lai CH. Parkinson's disease and risk of hip fracture: an 8-year follow-up study in Taiwan. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(5):506–9.
97. Pouwels S, Lalmohamed A, Leufkens B i sur. Risk of hip/femur fracture after stroke: a populationbased case-control study. *Stroke* 2009;40(10):3281–5.
98. Dooley AC, Weiss NS, Kestenbaum B. Increased risk of hip fracture among men with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51(1):38–44.
99. Fazil M, Baboota S, Sahni JK, Aameeduzzafar, Ali J. Bisphosphonates: therapeutics potential and recent advances in drug delivery. *Drug Deliv* 2015;22:1–9.
100. Schwarz P, Jorgensen NR, Abrahamsen B. Status of drug development for the prevention and treatment of osteoporosis. *Expert Opin Drug Discov* 2014;9:245–253.
101. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone* 2011;49:2–19.
102. Frith JC, Rogers MJ. Antagonistic effects of different classes of bisphosphonates in osteoclasts and macrophages in vitro. *J Bone Miner Res* 2003;18:204–212.
103. Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, Monkkonen J. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone* 2011;49:34–41.
104. Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:155–170.
105. Byun J-H, Jang S, Lee S, et al. The efficacy of bisphosphonates for prevention of osteoporotic fracture: an update metaanalysis. *J Bone Metab* 2017;24:37–49.
106. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Oral health management of patients prescribed bisphosphonates. Dundee: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme; 2011. Available at: <http://www.sdcep.org.uk/index.aspx?o=3017>. Accessed February 23, 2019.
107. Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011;364(18):1728–37.
108. Wright E, Schofield PT, Seed P, Molokhia M. Bisphosphonates and risk of upper gastrointestinal cancer: a case control study using the General Practice Research Database (GPRD). *PLoS ONE* 2012;7(10):e47616.

109. Patel DV, Horne A, House M, Reid IR, McGhee CN. The incidence of acute anterior uveitis after intravenous zoledronate. *Ophthalmology* 2013;120(4):773–6.
110. Medicines Health Regulatory Agency. Strontium ranelate: cardiovascular risk - restricted indication and new monitoring requirements. *Available at: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON392870>. Accessed February 24, 2019.*
111. Hegde V, Jo JE, Andreopoulou P, Lane JM. Effect of osteoporosis medications on fracture healing. *Osteoporos Int* 2016;27:861–871.
112. Hurtel-Lemaire AS, Mentaverri R, Caudrillier A i sur. The calcium-sensing receptor is involved in strontium ranelate induced osteoclast apoptosis. New insights into the associated signaling pathways. *J Biol Chem* 2009;284:575–584.
113. Marie PJ, Felsenberg D, Brandi ML. How strontium ranelate, via opposite effects on bone resorption and formation, prevents osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011;22(6):1659–1667.
114. Diedhiou D, Cuny T, Sarr A, Norou Diop S, Klein M, Weryha G. Efficacy and safety of denosumab for the treatment of osteoporosis: a systematic review. *Ann Endocrinol* 2015;76:650–657.
115. Lewiecki EM. Safety and tolerability of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drug Healthc Patient Saf* 2011;3:79–91.
116. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int* 2017;28:1723–1732.
117. Medicines Health Regulatory Agency. Denosumab: minimising the risk of osteonecrosis of the jaw; monitoring for hypocalcaemia - updated recommendations. *Available at: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON452540>. Accessed February 24, 2019.*
118. Chesnut CH 3rd, Azria M, Silverman S, Engelhardt M, Olson M, Mindeholm L. Salmon calcitonin: a review of current and future therapeutic indications. *Osteoporos Int* 2008;19:479–491.
119. Iniguez-Ariza NM, Clarke BL. Bone biology, signaling pathways, and therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas* 2015;82:245–255.

120. Visser EJ. A review of calcitonin and its use in the treatment of acute pain. *Acute Pain* 2005;7:185–189.
121. Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:155–170.
122. Gambacciani M, Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Prz Menopauzalny* 2014;13:213–220.
123. Moreira AC, Silva AM, Santos MS, Sardao VA. Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause: what is real, what is unknown. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;143:61–71.
124. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a populationbased study. *J Thromb Haemost* 2010;8:979–986.
125. Stevenson JC. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease revisited. *Menopause Int* 2009;15:55–57.
126. Beral V, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007;369:1703–1710.
127. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL i sur. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–333.
128. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD002978.
129. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD004143.
130. Pike AC, Brzozowski AM, Hubbard RE i sur. Structure of the ligand-binding domain of oestrogen receptor beta in the presence of a partial agonist and a full antagonist. *Embo J* 1999;18:4608–4618.
131. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators: mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003;348:618–629.

132. Sato M, Grese TA, Dodge JA, Bryant HU, Turner CH. Emerging therapies for the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Med Chem* 1999;42:1–24.
133. Roelofs AJ, Ebetino FH, Reszka AA, R. Russel GG, Rogers MJ. Bisphosphonates: Mechanisms of Action. U: Bilezikian J, Raisz L, Martin TJ. ur. *Principles of Bone Biology*. Elsevier; 2008, str. 1737–1767.
134. Silverman SL. New selective estrogen receptor modulators (SERMs) in development. *Curr Osteoporos Rep* 2010;8:151– 153.
135. Becker C. Another selective estrogen-receptor modulator for osteoporosis. *N Engl J Med* 2010;362:752–754.
136. Komm BS, Chines AA. An update on selective estrogen receptor modulators for the prevention and treatment of osteoporosis. *Maturitas*. 2012;71:221–226.
137. Mirkin S, Komm BS. Tissue-selective estrogen complexes for postmenopausal women. *Maturitas* 2013;76:213–220.
138. Komm BS, Mirkin S, Jenkins SN. Development of conjugated estrogens/bazedoxifene, the first tissue selective estrogen complex (TSEC) for management of menopausal hot flashes and postmenopausal bone loss. *Steroids* 2014;90: 71–81.
139. Mirkin S, Pickar JH. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): a review of clinical data. *Maturitas* 2015;80: 52–57.
140. Lello S, Capozzi A, Scambia G. The tissue-selective estrogen complex (bazedoxifene/conjugated estrogens) for the treatment of menopause. *Int J Endocrinol* 2017;2017:5064725.
141. Madak-Erdogan Z, Gong P, Katzenellenbogen BS. Differential utilization of nuclear and extranuclear receptor signaling pathways in the actions of estrogens, SERMs, and a tissue-selective estrogen complex (TSEC). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;158:198–206.
142. European Medicines Agency. Preotact (PTH (parathyroid hormone)): withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2014/07/WC500169775.pdf. Accessed February 25, 2019.*
143. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY i sur. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in

- postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344(19):1434–41.
144. M. Rossini, S. Adami, F. Bertoldo i sur. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis, *Reumatismo* 2016;68(1):1–39.
 145. Burr DB. Bone biomechanics and bone quality: effects of pharmaceutical agents used to treat osteoporosis. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2016;14:197–217.
 146. Lindsay R, Krege JH, Marin F, Jin L, Stepan JJ. Teriparatide for osteoporosis: importance of the full course. *Osteoporos Int* 2016;27:2395–2410.
 147. Bodenner D, Redman C, Riggs A. Teriparatide in the management of osteoporosis. *Clin Interv Aging* 2007;2:499–507.
 148. Baron R, Hesse E. Update on bone anabolics in osteoporosis treatment: rationale, current status, and perspectives. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:311–325.
 149. Sosa Henriquez M, Diez Perez A. Parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis, *An Med Interna* 2007;24(2):87–97.
 150. Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General. Office of the Surgeon General (US), Rockville (MD). 2014. *Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45513/>. Accessed February 26, 2019.*
 151. Abdel-Magid AF. Inhibition of cathepsin K: a novel and promising treatment for osteoporosis. *ACS Med Chem Lett* 2015;6:628–629.
 152. Rodan SB, Duong LT. Cathepsin K: a new molecular target for osteoporosis. *IBMS Bonekey* 2008;5:16–24.
 153. Lotinun S, Kiviranta R, Matsubara T i sur. Osteoclast-specific cathepsin K deletion stimulates S1P-dependent bone formation. *J Clin Invest* 2013;123:666–681.
 154. Boonen S, Rosenberg E, Claessens F, Vanderschueren D, Papapoulos S. Inhibition of cathepsin K for treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2012;10:73–79.
 155. Duong le T, Leung AT, Langdahl B. Cathepsin K inhibition: a new mechanism for the treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2016;98:381–397.
 156. de Villiers TJ. The quest for new drugs to prevent osteoporosis-related fractures. *Climacteric* 2017;20:103–106.

157. Stoch SA, Wagner JA. Cathepsin K inhibitors: a novel target for osteoporosis therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:172–176.
158. Bromme D, Lecaille F. Cathepsin K inhibitors for osteoporosis and potential off-target effects. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:585–600.
159. Zerbini CAF, McClung MR. Odanacatib in postmenopausal women with low bone mineral density: a review of current clinical evidence, *Ther Adv Musculoskel Dis* 2013;5(4):199–209.
160. National center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID 10152654. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10152654>. Accessed February 27, 2019.
161. Fasipe OJ, Ibiyemi OB, Adelosoye AA, Idowu AA. Recent advances and current trend in the pharmacotherapy of postmenopausal osteoporosis. *J Health Res Rev* 2018;5:13–21.
162. Boyce BF, Xing L, Yao Z, et al. SRC inhibitors in metastatic bone disease. *Clin Cancer Res* 2006;12:6291s–6295s.
163. Cawston TE, Young DA. Proteinases involved in matrix turnover during cartilage and bone breakdown. *Cell Tissue Res* 2010;339:221-35.
164. Hannon RA, Clack G, Rimmer M, et al. Effects of the Src kinase inhibitor saracatinib (AZD0530) on bone turnover in healthy men: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-ascending-dose phase I trial. *J Bone Miner Res* 2010;25:463–471.
165. National center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID 10302451. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10302451>. Accessed February 28, 2019.
166. Hartman GD, Duggan ME. $\alpha\beta3$ Integrin antagonists as inhibitors of bone resorption. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:1281–1291.
167. Murphy MG, Cerchio K, Stoch SA, Gottesdiener K, Wu M, Recker R. Effect of L-000845704, an $\alpha\beta3$ integrin antagonist, on markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2022–2028.
168. Steven L. Teitelbaum; Osteoporosis and Integrins. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(4):2466–2468.

169. Verkman AS, Galiotta LJ. Chloride channels as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:153–171.
170. Hamilton CJ, Reid LS, Jamal SA. Organic nitrates for osteoporosis: an update. *Bonekey Rep* 2013;2:259.
171. Jamal SA, Reid LS, Hamilton CJ. The effects of organic nitrates on osteoporosis: a systematic review. *Osteoporos Int* 2013;24:763–770.
172. Tomlinson RE, Silva MJ. Skeletal blood flow in bone repair and maintenance. *Bone Res* 2013;1:311–322.
173. Dang L, Liu J, Li F i sur. Targeted delivery systems for molecular therapy in skeletal disorders. *Int J Mol Sci* 2016;17:428.
174. Sahana H, Khajuria DK, Razdan R i sur. Improvement in bone properties by using risedronate adsorbed hydroxyapatite novel nanoparticle based formulation in a rat model of osteoporosis. *J Biomed Nanotechnol* 2013;9:193–201.
175. Khajuria DK, Razdan R, Mahapatra DR. Development, in vitro and in vivo characterization of zoledronic acid functionalized hydroxyapatite nanoparticle based formulation for treatment of osteoporosis in animal model. *Eur J Pharm Sci* 2015;66:173–183.
176. Khajuria DK, Vasireddi R, Trebbin M, Karasik D, Razdan R. Novel therapeutic intervention for osteoporosis prepared with strontium hydroxyapatite and zoledronic acid: in vitro and pharmacodynamic evaluation. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2017;71:698–708.
177. Cai M, Yang L, Zhang S, Liu J, Sun Y, Wang X. A bone-resorption surface-targeting nanoparticle to deliver anti-miR214 for osteoporosis therapy. *Int J Nanomed.* 2017;12:7469–7482.
178. Wang X, Guo B, Li Q, et al. miR-214 targets ATF4 to inhibit bone formation. *Nat Med* 2013;19:93–100.
179. Marx UC, Adermann K, Bayer P, Forssmann WG, Rösch P. Solution structures of human parathyroid hormone fragments hPTH(1-34) and hPTH(1-39) and bovine parathyroid hormone fragment bPTH(1-37). *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;267(1):213–220.
180. Lin JH Biphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996;18:75–85.

181. Aoki K, Alles N, Soysa N i sur. Peptide-based delivery to bone. *Adv Drug Deliver Rev* 2012;64:1220–1238.
182. Saini D, Fazil M, Ali MM i sur. Formulation, development and optimization of raloxifene-loaded chitosan nanoparticles for treatment of osteoporosis. *Drug Deliv* 2014;7544:1–14.
183. Matsumoto T, Takano T, Saito H, Takahashi F. Vitamin D analogs and bone: preclinical and clinical studies with eldecalcitol. *Bonekey Rep* 2014;3:513.
184. Leysens C, Verlinden L, Verstuyf A. The future of vitamin D analogs. *Front Physiol.* 2014;5:122.
185. National center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID 5736969. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5736969>. Accessed February 28, 2019.
186. National center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID 6918141. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6918141>. Accessed February 28, 2019.
187. Rochefort GY. The osteocyte as a therapeutic target in the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2014;6:79–91.
188. Mayr B, Glaudo M, Schofl C. Activating calcium-sensing receptor mutations: prospects for future treatment with calcilytics. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27:643–652.
189. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC, Osteoporosis: now and the future, *Lancet* 2011;377(9773):1276–1287.
190. Canalis E. Wnt signalling in osteoporosis: mechanisms and novel therapeutic approaches. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:575–583.
191. Clarke BL. Anti-sclerostin antibodies: utility in treatment of osteoporosis. *Maturitas* 2014;78:199–204.
192. Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011;26(1):19-26.
193. McCarthy HS, Marshall MJ. Dickkopf-1 as a potential therapeutic target in Paget's disease of bone. *Expert Opin Ther Targets* 2010;14:221–230.

194. Glantschnig H, Scott K, Hampton R i sur. A rate-limiting role for Dickkopf-1 in bone formation and the remediation of bone loss in mouse and primate models of postmenopausal osteoporosis by an experimental therapeutic antibody. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;338:568–578.
195. Lawrence G. Raisz. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005;115(12):3318–25.
196. Lewiecki EM. Sclerostin: a novel target for intervention in the treatment of osteoporosis. *Discov Med* 2011;12(65):263-73.
197. Khajuria DK, Razdan R, Mahapatra DR. The combination therapy with zoledronic acid and propranolol improves the trabecular microarchitecture and mechanical property in an rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Osteoporos* 2014;2014:586431.
198. Khajuria DK, Razdan R, Mahapatra DR, Bhat MR. Osteoprotective effect of propranolol in ovariectomized rats: a comparison with zoledronic acid and alfacalcidol. *J Orthop Sci* 2013;18:832–842.
199. Wiens M, Etmnan M, Gill SS, Takkouche B. Effects of anti-hypertensive drug treatments on fracture outcomes: a meta-analysis of observational studies. *J Intern Med* 2006;260:350–62.
200. Jones DR. A potential osteoporosis target in the FAS ligand/FAS pathway of osteoblast to osteoclast signaling. *Ann Transl Med* 2015;3:189.
201. Xu R. Semaphorin 3A: a new player in bone remodeling. *Cell Adh Migr* 2014;8:5–10.
202. Li Z, Hao J, Duan X, Wu N, Zhou Z, Yang F, Li J, Zhao Z and Huang S. The Role of Semaphorin 3A in Bone Remodeling. *Front Cell Neurosci* 2017;11:40.
203. Arthur A, Panagopoulos RA, Cooper L i sur. EphB4 enhances the process of endochondral ossification and inhibits remodeling during bone fracture repair. *J Bone Miner Res* 2013;28:926–935.
204. Takyar FM, Tonna S, Ho PWM i sur. EphrinB2/EphB4 inhibition in the osteoblast lineage modifies the anabolic response to parathyroid hormone. *J Bone Miner Res* 2013;28:912–925.
205. Wang Y, Menendez A, Fong C, ElAlieh HZ, Chang W, Bikle DD. Ephrin B2/EphB4 mediates the actions of IGF-I signaling in regulating endochondral bone formation. *J Bone Miner Res* 2014;29:1900–1913.

206. Vrahnas C, Sims NA. EphrinB2 signalling in osteoblast differentiation, bone formation and endochondral ossification. *Curr Mol Bio Rep* 2015;1:148–156.
207. Tanabe N, Wheel BD, Kwon J i sur. Osteopontin signals through calcium and nuclear factor of activated T cells (NFAT) in osteoclasts: a Novel RGD-dependent pathway promoting cell survival. *J Biol Chem* 2011;286:39871–39881.
208. Ramchandani D, Weber GF. Interactions between osteopontin and vascular endothelial growth factor: implications for skeletal disorders. *Bone* 2015;81:7–15.
209. Zhang B, Dai J, Wang H i sur. Anti-osteopontin monoclonal antibody prevents ovariectomy-induced osteoporosis in mice by promotion of osteoclast apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;452:795–800.
210. Caplan AI, Correa D. PDGF in bone formation and regeneration: new insights into a novel mechanism involving MSCs. *J Orthop Res* 2011;29:1795–1803.
211. Xie H, Cui Z, Wang L i sur. PDGF-BB secreted by preosteoclasts induces angiogenesis during coupling with osteogenesis. *Nat Med* 2014;20:1270–1278.
212. Jamal SA, Hamilton CJ. Nitric oxide donors for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2012;10:86–92.
213. Wimalawansa SJ. Nitric oxide: novel therapy for osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:3025–3044.
214. Evans DM, Ralston SH. Nitric oxide and bone. *J Bone Miner Res* 1996;11(3):300–5.
215. Tsuchida K, Nakatani M, Hitachi K i sur. Activin signaling as an emerging target for therapeutic interventions. *Cell Commun Signal* 2009;7:15.
216. Samitas K, Poulos N, Semitekolou M i sur. Activin-A is overexpressed in severe asthma and is implicated in angiogenic processes. *Eur Respir J* 2016;47:769–782.
217. Olsen OE, Wader KF, Hella H i sur. Activin A inhibits BMP-signaling by binding ACVR2A and ACVR2B. *Cell Commun Signal* 2015;13:27.
218. Carrancio S, Markovics J, Wong P i sur. An activin receptor IIA ligand trap promotes erythropoiesis resulting in a rapid induction of red blood cells and haemoglobin. *Br J Haematol* 2014;165:870–882.

219. Ruckle J, Jacobs M, Kramer W i sur. Single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ACE-011 (ActRIIA-IgG1) in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2009;24:744–752.
220. Vallet S, Raje N. Bone anabolic agents for the treatment of multiple myeloma. *Cancer Microenviron* 2011;4:339–349.
221. Faje AT, Karim L, Taylor A i sur. Adolescent girls with anorexia nervosa have impaired cortical and trabecular microarchitecture and lower estimated bone strength at the distal radius. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1923–1929.
222. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE i sur. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207–1215.
223. Walker MD, Cusano NE, Sliney J i sur. Combination therapy with risedronate and teriparatide in male osteoporosis. *Endocrine* 2013;44:237–246.
224. Gasser JA, Kneissel M, Thomsen JS, Mosekilde L: PTH and interactions with bisphosphonates. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2000;1:53–56.
225. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H i sur. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet* 2013;382:50–56.
226. Jakob F, Ebert R, Ignatius A i sur. Bone tissue engineering in osteoporosis. *Maturitas* 2013;75(2):118–24.
227. Rosen CJ. *The Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis*. U: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A i sur. ur. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279134/>. Accessed March 1, 2019.

7. POPIS SKRAĆENICA

ActR – aktivinski receptor

BMD – mineralna gustoća kostiju (*engl.* bone mineral density)

BMP-2 – koštani morfogenetički protein-2 (*engl.* bone morphogenetic protein 2)

CaSR – receptor za kalcij (*engl.* calcium-sensing receptor)

CATK – katepsin K (*engl.* cathepsin K)

CTX – karboksiterminalni telopeptid kolagena tipa 1

DEXA – *engl.* Dual-energy X-ray absorptiometry

DKK-1 – glikoprotein Dickkopf-1

EMA – Europska agencija za lijekove (*engl.* European Medicinal Agency)

ER α – estrogenski receptor α

FDA – *engl.* Food and Drug Administration

FGF – faktor rasta fibroblasta (*engl.* fibroblast growth factor)

FPS – farnezil-pirofosfat sintaza

FRAX[®] – *engl.* Fracture Risk Assessment Tool

GCSF – faktor stimulacije kolonije granulocita (*engl.* granulocyte colony-stimulating factor)

GK – glukokortikoidi

HA – hidroksiapatit

HIV – Virus humane imunodeficijencije (*engl.* human immunodeficiency virus)

HNT – hormonska nadomjesna terapija

ICH – Međunarodna konferencija o harmonizaciji tehničkih zahtjeva za registraciju humanih lijekova (*engl.* The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)

IFN- γ – interferon γ

IGF-1 i 2 – inzulinu slični faktori rasta 1 i 2 (*engl.* insuline like growth factor-1 and 2)

IL – interleukin

IL-P – interleukin P

LRP6 – *engl.* low-density lipoprotein receptor-related protein 6

MCSF – faktor stimulacije kolonije makrofaga (*engl.* macrofage colony stimulating factor)

NO⁰ – dušikov oksid

OPG – osteoprotegerin

OPN – osteopontin

PDGF – trombocitni faktor rasta (*engl.* platelet-derived growth factor)

PGE₂ – prostaglandin E₂

PTH – paratiroidni hormon

PTH1R – receptor paratiroidnog hormona (*engl.* parathyroid hormone 1 receptor)

RANK – receptorski aktivator NF κ B

RANKL – receptorski aktivator NF κ B ligand

rhPTH – rekombinantni humani paratiroidni hormon

S1P – sfingozin-1-fosfat

SDL – sustav za dostavu lijeka

Sema3A – semaforin 3A

SMER – selektivni modulatori estrogenskih receptora

SR – stroncijev ranelat

TGF- β – transformirajući faktor rasta- β (*engl.* transforming growth factor- β)

TNF- α – faktor tumorske nekroze- α (*engl.* tumor necrosis factor- α)

TRAP – kisela fosfataza otporna na tartarat (*engl.* tartrate resistant acid phosphatase)

TRAF – faktor povezan s TNF receptorom (*engl.* TNF receptor associated factor)

Tregs – regulacijske T-stanice (*engl.* regulatory T-cells)

TSEK – tkivno selektivni estrogenski kompleks

VDR – receptor vitamina D (*engl.* vitamin D receptor)

VEGF – faktor rasta vaskularnog endotela (*engl.* vascular endothelial growth factor)

WHI – Ženska zdravstvena inicijativa (*engl.* Women's Health Initiative)

Wnt signalni put – od *engl.* Wntless i INT-1