# Kliničko-demografske karakteristike i rizik za prijelome pacijentica upućenih na denzinometrijsko mjerenje

**Babić, Anđela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:749229

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

*Repository / Repozitorij:*

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Anđela Babić**

# KLINIČKO - DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE I RIZIK ZA PRIJELOME PACIJENTICA UPUĆENIH NA DENZITOMETRIJSKO MJERENJE

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Marino Vilović**

**Split, srpanj 2021.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Anđela Babić**

# KLINIČKO - DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE I RIZIK ZA PRIJELOME PACIJENTICA UPUĆENIH NA DENZITOMETRIJSKO MJERENJE

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Marino Vilović**

**Split, srpanj 2021.**

# Sadržaj

1. UVOD ..... 1
1.1 Osteoporoza ..... 2
1.1.1 Epidemiologija ..... 2
1.1.2 Etiologija i klasifikacija ..... 3
1.1.3 Čimbenici rizika ..... 4
1.1.4 Patogeneza ..... 4
1.1.5 Klinička slika ..... 5
1.1.6 Dijagnoza ..... 7
1.1.7 Liječenje ..... 10
1.2 Patološki prijelomi ..... 15
1.2.1 Epidemiologija ..... 15
1.2.2 Kliničke manifestacije prijeloma ..... 16
1.2.3 Čimbenici rizika ..... 17
1.2.4 Prevencija ..... 19
1.2.5 Trajanje farmakološke terapije ..... 20
1.2.6 Ekonomski trošak i teret bolesti ..... 21
1.2.7 Računanje rizika za prijelom ..... 22
2. CILJ ISTRAŽIVANJA ..... 25
3. ISPITANICI I POSTUPCI ..... 27
3.1 Ispitanici ..... 28
3.2 Postupci ..... 28
3.2.1 Antropometrijska mjerenja ..... 28
3.2.2 Parametri koštane strukture ..... 28
3.2.3 Procjena rizika za prijelom ..... 28
3.3 Statistička analiza ..... 29
4. REZULTATI ..... 30

5. RASPRAVA....38
6. ZAKLJUČCI....42
7. POPIS CITIRANE LITERATURE....44
8. SAŽETAK....51
9. SUMMARY....53
10. ŽIVOTOPIS....55

*Od srca zahvaljujem svom mentoru, doc. dr. sc. Marinu Viloviću, na susretljivosti, pristupačnosti i stručnoj pomoći pri izradi diplomskoga rada.*

*Veliko hvala mojim roditeljima, sestri i braći na ljubavi, razumijevanju i potpori koju su mi pružali tijekom svih godina studiranja. Osobito hvala sestri koja mi je bila posebna potpora tijekom školovanja i koja je svoje znanje i vrijeme uvijek nesebično dijelila. Neizmjerno hvala mom suprugu i sinu, čija me bezuvjetna ljubav gurala naprijed onda kada je bilo najteže.*

*Najveće hvala dragom Bogu, koji mi je svaki korak upravio i čiji me blagoslov neprestano prati.*

POPIS OZNAKA I KRATICA

AACE – Američka udruga kliničkih endokrinologa (engl. *American Association of Clinical Endocrinologists*)

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

DALY – godina života prilagođena invaliditetu (engl. *disability-adjusted life year*)

DXA – dvoenergetska apsorpciometija X zraka (engl. *dual-energy X-ray absorptiometry*)

ESCEO – Europsko društvo za kliničku i ekonomsku procjenu osteoporoze (engl. *The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis*)

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *The U.S. Food and Drug Administration)*

FRAX – alat za procjenu rizika (engl. *Fracture Risk Assessment tool*)

HNL – hormonsko nadomjesno liječenje

hPTH – rekombinantni dio humanog paratireoidnog hormona

IOF – Međunarodna zaklada za osteoporozu (engl. *International Osteoporosis Foundation*)

ITM – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index* - BMI)

KKS – kompletna krvna slika

NOGG – Nacionalna grupa za smjernice za osteoporozu (engl. *National Osteoporosis Guideline Group*)

PTHrP – protein vezan uz paratireoidni hormon

QCT – kvantitativna kompjuterizirana tomografija (engl. *quantitative computed tomography*)

SERM – selektivni modulatori estrogenskih receptora

SD – standardna devijacija

SXA – monoenergetska apsorpciometrija (engl. *single energy X-ray absorptiometry)*

TBS – trabekularna struktura kosti (engl. *trabecular bone score*)

TSH – hormon koji stimulira štitnjaču (engl. *thyroid stimulating hormone*)

# 1. UVOD

## 1.1 Osteoporoza

Osteoporoza je sustavna bolest kostiju koja podrazumijeva smanjenu koštanu masu i propadanje mikroarhitekture koštanog tkiva, s posljedičnim povećanjem krhkosti i lomljivosti kostiju (1).

### 1.1.1 Epidemiologija

Osteoporoza je jedan od najvažnijih javnozdravstvenih i društveno-ekonomskih problema razvijenog svijeta. To je bolest starije populacije, osobito važna zbog visoke prevalencije koštanih prijeloma i troškova liječenja (2). Smatra se jednom od glavnih globalnih epidemija 21. stoljeća, a pogađa približno 200 milijuna ljudi uzrokujući značajan morbiditet i smrtnost (3). Sa sobom također povlači visoke troškove zdravstvene zaštite i nameće velika društveno-ekonomska opterećenja obiteljima i društvima (4).

Prema istraživanju iz 2010. godine, provedenom u 27 država Europske Unije, procijenjeno je da otprilike 5,5 milijuna muškaraca i 22,1 milijuna žena u Europskoj Uniji boluje od osteoporoze, odnosno prevalencija je četiri puta veća u žena nego u muškaraca. Sveukupna je prevalencija osteoporoze 6,6% u muškaraca i 22,1% u žena u dobi od 50 godina i više, odnosno 5,5% u općoj populaciji. Najveći je broj žena s osteoporozom zabilježen u dobnoj skupini od 75 do 79 godina (približno 3,9 milijuna). U muškaraca je skupina s najviše oboljelih ona od 60 do 64 godine (približno 800 tisuća). Pretpostavlja se da će broj oboljelih do 2025. godine porasti za 23% (5).

Prevalencija osteoporoze u zemljama u razvoju također se povećava, noseći sa sobom velik broj osteoporotskih prijeloma. Međutim, precizno opterećenje populacije bolešću teško je procijeniti zbog nepotpunih službenih podataka. Čimbenici koji mogu pridonijeti ovom porastu uključuju starenje populacije, nisku gustoću kostiju, visokorizične etničke skupine, nedostatak kalcija i vitamina D, konzumaciju alkohola, pušenje te sjedilački način života i smanjenu tjelesnu aktivnost (6).

Sveukupno govoreći, osteoporoza predstavlja globalno zdravstveno pitanje. Utječe na sve populacije svijeta bez obzira na kliničko-demografske karakteristike. Stoga je važno identificirati visokorizične osobe i provesti preventivne i terapijske mjere za usporavanje napredovanja bolesti i smanjenje stope prijeloma (7).

### 1.1.2 Etiologija i klasifikacija

Tradicionalno razlikujemo primarnu i sekundarnu osteoporozu. Dijagnoza primarne osteoporoze postavlja se u odsutnosti drugih bolesti i stanja koja bi mogla utjecati na njezinu pojavnost. Radi se o najčešćem obliku bolesti koji je ujedno povezan s dobi. Primarna se osteoporoza javlja u postmenopauzalnih žena ili u oba spola kao senilna osteoporoza (2). Tip 1 ili postmenopauzalna osteoporoza javlja se u žena 10 do 15 godina nakon menopauze te je povezana s niskom razinom estrogena u krvi (8). Zbog manjka estrogena dolazi do negativne ravnoteže koštane pregradnje – produljen je životni vijek osteoklasta, a skraćen osteoblasta. Stoga dolazi do gubitka koštane mase i prijeloma koji su najčešći u području distalne podlaktice i kralježaka. Tip 2 ili senilna osteoporoza javlja se u osoba obaju spolova iznad 70. godine života. Najvažniji čimbenik koji tome doprinosi jest smanjena aktivnost osteoblasta, odnosno smanjena sposobnost matične stanice da se diferencira u osteoblaste. Prijelomi se obično događaju u području vrata bedrene kosti, proksimalnog dijela nadlaktične kosti i zdjelice (2).

Sekundarna osteoporoza je oblik bolesti koji nastaje u prisutnosti osnovne bolesti ili liječenja koji imaju utjecaj na koštanu masu i strukturu. Procijenjeno je da se u do 30% žena i 50 do 80 % muškaraca pronađu rizični čimbenici koji doprinose pojavi osteoporoze. Stoga je važno razlikovati primarnu i sekundarnu osteoporozu jer je pristup liječenju drugačiji, a u slučaju neprepoznate osnovne bolesti, odgovor na liječenje može biti ograničen ili izostati (9).

Osteoporoza uzrokovana glukokortikoidima najčešći je sekundarni uzrok osteoporoze i posljedični prijelomi uzrokuju značajan morbiditet. Nakon započinjanja terapije oralnim glukokortikoidima, dolazi do brzog gubitka kosti, a rizik od prijeloma raste unutar nekoliko mjeseci na način ovisan o dozi. Ovi štetni učinci nastaju uslijed inhibicije stvaranja kostiju popraćene ranim, ali prolaznim povećanjem resorpcije kostiju (10). Povećani rizik od prijeloma, oduvijek povezivan s dijabetesom tipa 1, u posljednje se vrijeme istražuje i u pacijenata s dijabetesom tipa 2. Zabilježen je promjenjiv porast rizika od prijeloma u odnosu na zdravu populaciju, koji se kreće od 20% do 3 puta, ovisno o mjestu prijeloma i trajanju osnovne bolesti. Dulje trajanje, prisutnost dijabetičkih komplikacija, neadekvatna kontrola glikemije, upotreba inzulina i povećani rizik od padova povećavaju rizik od prijeloma (11).

Osim navedenih, česti uzroci sekundarne osteoporoze su endokrine, gastroenterološke, bubrežne i autoimune bolesti te uzimanje lijekova: kortikosteroida, hormonske terapije, kemoterapije, antikoagulansa i ostalih koji imaju utjecaj na koštani sustav (2). Razumijevanje čimbenika rizika za osteoporozu ključno je za uspostavljanje optimalnih načina prevencije, poboljšano kliničko upravljanje i učinkovitu zdravstvenu zaštitu.

### 1.1.3 Čimbenici rizika

Nacionalna zaklada za osteoporozu podijelila je rizične čimbenike za razvoj osteoporoze u nepromjenjive i eventualno promjenjive. Nepromjenjivi čimbenici uključuju: osobnu povijest prijeloma u odrasloj dobi, povijest prijeloma u bliskog rođaka, pripadnost bijeloj rasi, uznapredovalu dob, ženski spol, demenciju i slabo zdravlje. Potencijalno su promjenjivi čimbenici rizika: pušenje, niska tjelesna masa, manjak estrogena, rani nastup menopauze ili bilateralna ovariektomija, produžena premenopauzalna amenoreja, alkoholizam, ponavljajući padovi, nedovoljna fizička aktivnost, nizak unos kalcija tijekom života te loše zdravstveno stanje (12).

### 1.1.4 Patogeneza

Podležeći mehanizmi osteoporoze još su određenim dijelom nepoznati zbog složene multifaktorijalne prirode same bolesti. Kako bi se razumjela patofiziologija osteoporoze, važno je razumjeti proces osteogeneze, odnosno razvoj zdrave kosti. Homeostaza kostura održava se tijekom cijelog života ravnotežom između izgradnje kosti za koju su zaduženi osteoblasti i razgradnje kosti koju potiču osteoklasti. Osteoblasti potječu od mezenhimalnih, a osteoklasti od hematopoetskih stanica (13). Ciklus pregradnje kosti reguliran je osteocitima, najbrojnijim stanicama koštanog tkiva. Osteociti su terminalno diferencirani osteoblasti, a nastaju ukopavanjem osteoblasta u odloženi koštani matriks.

Za razliku od koštane izgradnje, procesa čija je svrha aktivno oblikovati kosti kako bi one postigle vršnu veličinu i masu do tridesete godine života, koštana pregradnja predstavlja cjeloživotno preoblikovanje koštanog tkiva kao rezultat neprestanih mehaničkih i metaboličkih zahtjeva organizma (14). Trabekularno je koštano tkivo od kortikalnog metabolički aktivnije i stoga podložnije procesu koštane pregradnje. Glavni poticaj koštanoj pregradnji predstavlja pojava žarišnih mikrooštećenja nastalih zbog mehaničkog opterećenja kosti. Pritom se u procesu pregradnje ukupna koštana masa ne mijenja, već se samo oštećena kost zamjenjuje novom (14, 15). Istovremeno se održava i ravnoteža kalcija u organizmu, a glavnu ulogu u sustavnoj regulaciji imaju hormoni: paratireoidni hormon (PTH), hormon rasta (HR), hormoni štitnjače, spolni hormoni, glukokortikoidi i kalcitriol. U lokalnoj regulaciji sudjeluju citokini i čimbenici rasta koje proizvodi samo koštano tkivo (15).

Odrasli kostur neprestano prolazi kroz ciklus pregradnje, a nemogućnost održavanja ravnoteže između izgradnje i razgradnje kosti može dovesti do bolesti kostura, kao što je osteoporoza (16). Većina se istraživanja, doduše, usredotočuje na pregradnju trabekularne kosti, unatoč činjenici da je 80% kostura izgrađeno od kortikalne kosti. Istraživanja su pokazala da je starenjem 80% nevertebralnih prijeloma povezano s poremećajem kortikalne kosti i time se pretpostavlja da je masa kortikalne kosti ključna odrednica mišićne snage (17-19). Iako se trenutačno dostupnim antiresorptivnim i anaboličkim liječenjem rizik od vertebralnih prijeloma, koji nastaju na mjestima trabekularne kosti, uvelike smanjio, rizik za nevertebralne prijelome smanjio se za samo 20% i time potvrdio oprečnost homeostatske regulacije trabekularnog i kortikalnog dijela kosti (16, 20-23).

### 1.1.5 Klinička slika

U osteoporozi često postoji dugo latentno razdoblje prije razvitka kliničkih simptoma. Simptomi nastaju zbog komplikacija bolesti, odnosno prijeloma kostiju, među kojima su najčešći prijelomi tijela kralješka, proksimalnog dijela bedrene kosti i distalnog dijela palčane kosti (24).

Najčešće mjesto osteoporotičkih prijeloma su kralješci te se zbog propadanja tijela kralježaka još nazivaju i kompresivnima. Najraniji je simptom obično pojava akutne križobolje pri mirovanju ili obavljanju svakodnevne aktivnosti, kao što je ustajanje ili otvaranje prozora. Budući da se u starijih osoba ovakve boli uglavnom pripisuju fiziološkim procesima starenja, odnosno degenerativnim promjenama, prijelom zna često ostati neprepoznat. Većina je kompresijskih prijeloma bezbolna, ali nije neobično da se naglo pojavi bol koja osobu privremeno onemogući u kretanju. Kao posljedica nekretanja, u pogođenih se osoba znaju javiti komplikacije poput infekcija, gubitka mišićne mase i smanjenog društvenog kontakta (25).

Pri nagloj pojavi boli, pokreti su kralježnice iznimno ograničeni, bol jača stajanjem i sjedenjem, a popušta pri potpunom mirovanju ležeći na leđima. Kihanje, kašljanje i naprezanje mogu pogoršati bol, a pacijent hoda ispravno, ali usporeno. Prijelomi najčešće nisu praćeni abnormalnim neurološkim znakovima, ali se može javiti bol u predjelu zahvaćenog spinalnog živca koja se širi jednostrano ili obostrano prema rebrima ili nogama, a smanjuje se i postupno nestaje tijekom nekoliko tjedana, odnosno mjeseci. Nakon akutnog prijeloma kralješka, moguće je palpirati grčeve pravertebralnih mišića, koji uz napetost ligamenata i nestabilnu kralježnicu mogu kasnije voditi k nastanku kronične boli. Većina prijeloma, doduše, ostaje skrivena, ne pokazuje nikakve simptome, te se može dijagnosticirati samo radiološkim metodama (26, 27).

Pacijent nakon svakog prijeloma gubi tjelesnu visinu zbog smanjenja visine tijela kralješka. U zdrave osobe pri stojećem stavu, vršci prstiju na šakama dopiru do sredine bedara, dok se u osoba s teškom osteoporozom, prsti sve više približavaju koljenima, a u najizraženijim stanjima dopiru do koljena te se rebra i kosti zdjelice dotiču. Prijelomi u prednjem dijelu prsnih kralježaka mogu izazvati kifozu, a zahvaćanjem slabinske kralježnice, fiziološka se lordoza može izravnati (28).

Najozbiljnija je komplikacija osteoporoze prijelom vrata bedrene kosti koji uglavnom nastane padom. Pokazalo se da incidencija ove vrste prijeloma raste s dobi te se češće javlja u osoba s prethodno postojećim komorbiditetima. Jedan je od važnijih uzroka prijeloma kuka smanjena mineralna gustoća kostiju, dok drugi čimbenici poput srčanih bolesti, neuroloških poremećaja i određenih lijekova mogu biti podjednako važni. Osoba se s takvim prijelomom žali na bol u području kuka i nemogućnost oslanjanja na tu nogu, a kliničkim se pregledom pronalazi skraćena noga u položaju vanjske rotacije (24). Procjenjuje se da mortalitet unutar mjesec dana od prijeloma vrata bedrene kosti iznosi 5 – 10%, a unutar godine dana do 30%. Liječenje je većinom kirurško, a oporavak koji slijedi je jako dug, dok se 10% osoba nikad u potpunosti ne oporavi (29).

Prijelomi distalnog dijela palčane kosti obično nastaju padom na ispruženu ruku. Ne uzrokuju značajan morbiditet, ali je oporavak nakon prijeloma dugotrajan i čak u polovice pacijenata nezadovoljavajući. Također, nakon preboljenog prijeloma palčane kosti, raste rizik i za druge osteoporotičke prijelome kasnije tijekom života (30).

### 1.1.6 Dijagnoza

Pri dijagnostičkom je postupku najprije potrebno utvrditi postojanje osteoporoze i isključiti druge metaboličke bolesti. Potom je potrebno pokušati utvrditi uzrok bolesti, ali i razmotriti čimbenike rizika (2). Glavni je dijagnostički kriterij mineralna koštana gustoća (engl. *bone mineral density* – BMD) čija se vrijednost koristi i za predviđanje mogućnosti nastanka prijeloma te praćenje liječenja. Ponekad se dijagnoza osteoporoze može postaviti i klinički neovisno o vrijednosti BMD-a, recimo u slučaju pojave netraumatskog prijeloma. Danas postoje različite pretrage kojima se može odrediti BMD, a najpoznatija je među njima metoda dvoenergetske apsorpciometrije rendgenskih zraka (engl. *dual-energy X-ray absorptiometry* – DXA) (1).

DXA mjerenje prihvaćeno je kao zlatni standard u dijagnostici osteoporoze zbog jednostavnosti i pouzdanosti mjerenja, male doze zračenja i praktičnosti određivanja T vrijednosti (odstupanja od vršne vrijednosti koštane gustoće za mladu odraslu populaciju istog spola) (2). Pri mjerenju se niske doze rendgenskih zraka dvaju različitih energija isporučuju kroz ciljanu kost i meka tkiva, a zatim se na temelju količine njihove apsorpcije određuje BMD. Suvremeni se uređaji za denzitometriju mogu prema mjestu korištenja podijeliti na centralne i periferne. Centralni se DXA uređaji koriste za određivanje BMD-a kuka i kralježnice. BMD kuka predstavlja najpouzdaniji parametar za procjenu rizika za prijelom, a BMD slabinske kralježnice najpouzdaniji parametar za praćenje učinka liječenja (31). Mjerenjem na proksimalnom dijelu bedrene kosti određuje se BMD vrata bedrene kosti i ukupni BMD kuka pri čemu degenerativne promjene ne utječu na ishod, a mjerenjem na kralješcima od L1 do L4 određuje se BMD svakog pojedinačnog kralješka kao i ukupni BMD svih kralježaka. Budući da se BMD kralježnice mjeri u anteroposteriornom smjeru, na mjerenje utječe mineralni sastav okolnog tkiva, pa tako i zglobova i abdominalne aorte te u pacijenata starijih od 65 godina BMD zbog degenerativnih promjena često bude lažno povećan (32).

Periferni denzitometri manje su veličine te koriste dvoenergetsku (pDXA) ili monoenergetsku (engl. *single energy X-ray absorptiometry* – SXA) apsorpciometriju rendgenskih zraka. Primjenjuju se za mjerenje mineralne gustoće kostiju podlaktice ili pete. Distalni je dio palčane kosti pogodan za denzitometrijsko mjerenje jer sadrži i trabekularnu i kortikalnu kost. Periferna denzitometrija dostupnija je i jeftinija od centralne te bi se teoretski mogla koristiti za probir pacijenata koji bi se trebali podvrgnuti centralnom denzitometrijskom mjerenju ili onda kad centralni DXA uređaj nije dostupan. Međutim, istraživanja su pokazala

da se ovakav način mjerenja ne može koristiti za postavljanje dijagnoze osteoporoze ili praćenje učinaka liječenja (33).

Američka udruga kliničkih endokrinologa (engl. *American Association of Clinical Endocrinologists* – AACE) prošle je godine obnovila svoje smjernice za dijagnostiku i liječenje postmenopauzalne osteoporoze. Indikacije za denzitometrijsko mjerenje prikazane su u **Tablici 1** (34).

**Tablica 1.** Indikacije za mjerenje BMD-a prema AACE smjernicama

1. Sve žene u dobi od 65 godina ili starije
2. Sve postmenopauzalne žene mlađe od 65 godina:
   - S netraumatskim prijelomom u anamnezi
   - S radiografskom osteopenijom
   - Koje počinju ili uzimaju dugotrajnu sustavnu terapiju glukokortikoidima (≥ 3 mjeseca)
3. Druge perimenopauzalne ili postmenopauzalne žene s čimbenicima rizika za osteoporozu, a voljne su razmotriti mogućnost farmakološke terapije:
   - Niska tjelesna masa ili BMI < 20 kg/m$^2$
   - Dugotrajna sustavna terapija glukokortikoidima (≥ 3 mjeseca)
   - Obiteljska anamneza osteoporotičkog prijeloma
   - Rana menopauza
   - Pušenje cigareta
   - Prekomjerna konzumacija alkohola
4. Sekundarna osteoporoza.

Denzitometrijskim se mjerenjem BMD izražava kao masa minerala u gramima po jedinici površine u kvadratnim centimetrima (g/cm$^2$). Kako bi se rezultati jednostavnije tumačili, prikazuju se u obliku T (engl. *T-score*) i Z (engl. *Z-score*) vrijednosti. Obje se vrijednosti izražavaju u standardnim devijacijama (SD). T vrijednost opisuje odstupanje BMD-a od vršne vrijednosti koštane gustoće zdrave mlade osobe istog spola, a Z vrijednost opisuje odstupanje BMD-a od prosječne vrijednosti populacije iste dobi i spola (30).

Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije, T vrijednost se dijeli u četiri kategorije (35):

1. Normalan nalaz kada je T vrijednost > -1
2. Niska koštana masa (osteopenija) kada je T vrijednost od -1 do -2,5
3. Osteoporoza kada je T vrijednost ≤ -2,5
4. Teška osteoporoza kada je T vrijednost ≤ -2,5 uz netraumatski prijelom

Z vrijednost bi se, prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije, trebala koristiti za procjenu osteoporoze u premenopauzalnih žena, muškaraca mlađih od 50 godina i djece. Vrijednost veća od -2,0 predstavlja normalan BMD, a sve manje od -2,0 nizak BMD za dob (30).

Osteoporoza se prema AACE smjernicama dijagnosticira u slučaju (34):

1. T vrijednosti ≤ -2,5 za kralježnicu, kuk ili distalnu trećinu palčane kosti
2. Netraumatskog prijeloma kralješka ili kuka bez obzira na BMD
3. T vrijednosti između -1,0 i -2,5 uz netraumatski prijelom proksimalnog dijela nadlaktične kosti, zdjelice ili distalne podlaktice
4. T vrijednosti između -1,0 i -2,5 uz visok rizik za prijelom izračunat FRAX-om.

Rendgenogram prsnog i slabinskog dijela kralježnice predstavlja standardnu metodu za dijagnosticiranje prijeloma kralježaka. Koristan je u asimptomatskim slučajevima kada pronalazak dotad neprepoznatog prijeloma može znatno utjecati na odluku o liječenju i postavljanju dijagnoze unatoč vrijednosti mineralne gustoće kosti (36). Prema AACE smjernicama rendgenogram kralježnice treba učiniti kada je T vrijednost manja od -1, uz prisutan barem jedan od sljedećih kriterija (34):

1. Žena u dobi ≥ 70 godina ili muškarac u dobi ≥ 80 godina
2. Gubitak visine > 4 cm
3. Samoprijavljen, ali nedokumentiran prethodni prijelom kralješka
4. Uzimanje glukokortikoida u dozi od ≥ 5 mg/dan (≥ 3 mjeseca)

U dijagnostici se osteoporoze jedinstvenom metodom pokazala kvantitativna kompjuterizirana tomografija (engl. *quantitative computed tomography* - QCT) koja omogućuje mjerenje trodimenzionalne mineralne gustoće kostiju. Pomoću nje je moguće odrediti BMD ukupne kosti te odvojeno trabekularne i kortikalne kosti, ali i koštanu snagu. Iako je ovom metodom moguće procijeniti rizik za prijelom u području kralježnice i kuka, preporuča

se koristiti DXA zbog velike doze zračenja koju QCT isporučuje. Kvantitativna ultrazvučna denzitometrija neizravno mjeri BMD na perifernim područjima kostura kao što su koljeno, potkoljenica i peta te se može koristiti za grubu procjenu rizika za prijelom kada druge metode nisu dostupne (30).

Na kraju, prije odluke o liječenju svakoj se ženi s ustanovljenom osteoporozom radi laboratorijsko testiranje kako bi se isključili sekundarni uzroci osteoporoze. Iz krvi se traže kompletna krvna slika (KKS), 25-hidroksivitamin D, PTH, albumin i fosfati, uz dodatak TSH za žene na nadomjesnoj terapiji hormonima štitnjače, a iz urina kalcij, natrij i kreatinin. Testiranja su potrebna u svih žena s osteoporozom jer je prevalencija sekundarne osteoporoze između 20 i 30 % među postmenopauzalnim ženama (37).

### 1.1.7 Liječenje

Liječenje se osteoporoze uobičajeno provodi općim mjerama i ciljanim lijekovima čime se teži očuvanju koštane mase, prevenciji prijeloma, smanjenju bolova i održanju funkcije (2).

Opće mjere očuvanja koštane snage i prevencije prijeloma uključuju primjeren unos kalcija i vitamina D te poticanje zdravog načina života, odnosno redovitu tjelesnu aktivnost, izbjegavanje štetnih navika, kao što su pušenje cigareta i prekomjeran unos alkohola, te eliminacija potencijalnih čimbenika rizika za pad. Ovakav je način života važan za sve ljude, a ne samo one s osteopenijom i osteoporozom (34).

Osiguravanje odgovarajuće dnevne količine kalcija i vitamina D siguran je i jeftin način za smanjenje rizika za prijelom. Uravnotežena prehrana bogata mliječnim proizvodima s malo masnoća te voće i povrće osiguravaju potreban kalcij, no ako ga prehranom nije moguće optimalno unijeti, indiciran je dodatak prehrani do količine preporučenog dnevnog unosa (30). Preporučena dnevna doza kalcija za starije od 50 godina jest između 800 i 1200 mg. Vitamin D se preporuča nadomjestiti u količini od 800 IU/dan u obliku kolekalciferola, odnosno vitamina D3. Dakle, nadomjestak kalcija savjetuje se pacijentima čiji je unos kalcija prehranom manji od 800 mg/dan, a nadomjestak vitamina D razmatra se u onih kojima prijeti ili već pokazuju znakove nedostatka vitamina D (34, 38).

Redovita tjelesna aktivnost, a osobito vježbe s opterećenjem i vježbe za jačanje mišića, smanjuju rizik za pad na način da poboljšavaju snagu, okretnost, držanje i ravnotežu. Također, redovita se tjelovježba povezuje i s malim, ali značajnim povećanjem mineralne koštane gustoće. Meta-analiza 16 kliničkih pokusa, uključujući 699 ispitanika, pokazala je poboljšanje BMD-a lumbalnog dijela kralježnice za 2% u skupini koja je vježbala u usporedbi s onom koja nije (39). Smanjenje rizika za pad vjerojatno je važnije od učinaka vježbanja na BMD, s

obzirom na to da 95% prijeloma kuka nastane zbog pada. Nacionalna zaklada za osteoporozu snažno potiče cjeloživotnu tjelesnu aktivnost u svim dobnim skupinama, ne samo za prevenciju osteoporoze i padova, već i za cjelokupno zdravlje pojedinca jer je poznato da se blagodati vježbanja ubrzo izgube kada ljudi prestanu vježbati (30).

Farmakološko se liječenje u svrhu smanjenja rizika za osteoporotički prijelom prema AACE smjernicama preporučuje u sljedećim slučajevima (34):

1. Kada je T vrijednost između -1,0 i -2,5 za kralježnicu, vrat bedrene kosti, ukupno područje kuka ili distalnu trećinu palčane kosti, uz prethodni netraumatski prijelom kralježnice ili kuka
2. Kada je T vrijednost ≤ -2,5 za kralježnicu, vrat bedrene kosti, ukupno područje kuka ili distalnu trećinu palčane kosti
3. Kada je T vrijednost između -1,0 i -2,5 za kralježnicu, vrat bedrene kosti, ukupno područje kuka ili distalnu trećinu palčane kosti, a FRAX-om izračunati rizik ≥ 20% za veliki osteoporotički prijelom ili ≥ 3% za prijelom kuka

Ciljana farmakološka terapija provodi se lijekovima koji utječu na koštani metabolizam. Prema načinu djelovanja ti se lijekovi mogu podijeliti u dvije skupine: antiresorptivne lijekove (smanjuju resorpciju kosti) i anaboličke lijekove (povećavaju izgradnju kosti).

Antiresorptivni lijekovi sprječavaju razgradnju kosti prvenstveno djelujući na osteoklaste, odnosno ometajući njihovu proliferaciju i sazrijevanje, a samim time i koštanu pregradnju. U antiresorptivne lijekove ubrajaju se: bisfosfonati, selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM), hormonsko nadomjesno liječenje (HNL), denosumab i kalcitonin (2, 30). Bisfosfonati (alendronat, risedronat i ibandronat) mogu se u većini bolesnika koristiti kao početna farmakoterapija (1). Vežu se za hidroksiapatit u kosti, posebno na mjestima aktivne pregradnje te tako smanjuju aktivnost osteoklasta. Denosumab je humano monoklonsko protutijelo koje se veže na receptore na površini osteoklasta i njihovih prekursora. Sprječava vezanje RANKL na RANK i time priječi proces osteoklastogeneze, odnosno diferencijaciju stanica u zrele osteoklaste te smanjuje funkciju aktiviranih osteoklasta. Posljedično se smanjuje resorpcija kosti. Denosumab se primjenjuje u obliku supkutane injekcije jednom svakih šest mjeseci, a indiciran je u bolesnika koji ne podnose bisfosfonate ili imaju narušenu bubrežnu funkciju (34). Hormonska nadomjesna terapija može biti kombinirana, odnosno sastojati se od estrogena i progesterona ili može biti samo estrogenska. Iako se kombinirana hormonska terapija smatra učinkovitom u prevenciji osteoporotičkih prijeloma postmenopauzalnih žena, preporučuje se samo ženama sa značajnim rizikom za

prijelom (40). SERM su lijekovi koji djeluju na estrogenske receptore. Djeluju kao agonisti ili antagonisti, ovisno o vrsti estrogenskih receptora u ciljnim tkivima. Za prevenciju i liječenje osteoporoze odobren je raloksifen, čije nuspojave znaju biti ozbiljne, primjerice duboka venska tromboza ili cerebrovaskularni inzult. Također, nedostatak je ovoga lijeka što se prestankom uzimanja BMD jako brzo smanjuje pa bi zbog navedenih obilježja, a prije uvođenja raloksifena u terapiju, trebalo dobro razmisliti o njegovu uključenju u liječenje (41). Preporuka je AACE-a ograničiti upotrebu kalcitonina u dugoročnom liječenju osteoporoze jer su na raspolaganju učinkovitiji lijekovi za povećanje BMD-a i smanjenje rizika za prijelom. Međutim, budući da ima dobar analgetski učinak, kalcitonin se preporučuje dati pacijentima u slučaju akutnih, bolnih prijeloma kralježnice (34).

Anabolički lijekovi stvaraju novu kost i poboljšavaju njezinu kvalitetu, čime se posljedično povećava BMD. Trenutačno su u upotrebi tri anabolička lijeka: teriparatid (rekombinantni dio humanog paratireoidnog hormona – hPTH), abaloparatid (sintetski analog proteina vezanog uz paratireoidni hormon (PTHrP) i romosozumab (humanizirano monoklonalno protutijelo), koji je 2019. godine Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *The U.S. Food and Drug Administration* – FDA) odobrila kao novi lijek za liječenje osteoporoze (34).

Stroncijev ranelat jedinstven je lijek koji na kost ima dvojako djelovanje prema kojem pripada objema prethodno navedenim skupinama lijekova. Međutim, zbog određenih nuspojava u nekim europskim državama i u Sjedinjenim Američkim Državama nije odobren za liječenje osteoporoze (30).

U **Tablici 2** navedeni su lijekovi koje je FDA odobrila u prevenciji i liječenju postmenopauzalne osteoporoze te njihov način primjene (34).

**Tablica 2.** Lijekovi odobreni za prevenciju i liječenje postmenopauzalne osteoporoze

| Lijek | Način primjene |
|---|---|
| Abaloparatid | Subkutano |
| Alendronat | Peroralno |
| Kalcitonin | Intranazalno, subkutano |
| Denosumab | Subkutano |
| Ibandronat | Peroralno, intravenski |
| Raloksifen | Peroralno |
| Risedronat | Peroralno |
| Romosozumab | Subkutano |
| Teriparatid | Subkutano |
| Zoledronat | Intravenski |

Prije započinjanja liječenja, prikladno je raslojiti pacijente prema razini rizika za prijelom jer to može utjecati na vrstu početnog liječenja (34). Međunarodna zaklada za osteoporozu (engl. *International Osteoporosis Foundation* – IOF) i Europsko društvo za kliničku i ekonomsku procjenu osteoporoze (engl. *The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis* - ESCEO) objavili su 2020. godine algoritam za podjelu pacijenata visokog rizika za prijelom u visokorizičnu i vrlo visokorizičnu kategoriju (42).

Pacijenti s vrlo visokim rizikom uključuju one s prijelomom u posljednjih 12 mjeseci, one s prijelomima za vrijeme trajanja terapije osteoporoze, one s višestrukim prijelomima, s prijelomima koji se javljaju u vrijeme uzimanja terapije koja oštećuje kosti (primjerice dugotrajna terapija glukokortikoidima), one s vrlo niskom T vrijednosti ($\leq$ -3,0), pacijente s visokim rizikom za pad ili s poviješću padova praćenih ozljedama te one pacijente s visokim rizikom izračunatim FRAX-om ($\geq$ 30% za veliki osteoporotički prijelom i $\geq$ 3% za prijelom kuka) (34). Poticaj za stratifikaciju rizika proizašao je iz sve veće dostupnosti anaboličkih sredstava, uključujući nove lijekove kao što su abaloparatid i romosozumab ili ustaljene poput teriparatida koji imaju dokazano brže i veće smanjenje rizika za prijelom nego antiresorptivno liječenje (43, 44).

Algoritam koji su objavili IOF i ESCEO preporučuje započeti liječenje inhibitorom koštane resorpcije (bisfosfonatom ili denosumabom) u žena s visokim rizikom za prijelom. Suprotno tome, žene s vrlo visokim rizikom prikladnije bi bilo liječiti anaboličkom terapijom (teriparatidom ili romosozumabom) nakon koje bi uslijedila terapija antiresorptivnim lijekom (45). U žena s nedavnim velikim osteoporotičkim prijelomom, uporaba anaboličkog lijeka u kratkom razdoblju od 12 do 18 mjeseci praćena antiresorptivnim lijekom tijekom ukupnog trajanja terapije od deset godina, smanjila bi rizik za prijelome više nego uporaba antiresorptivnog lijeka nakon čega slijedi anabolički lijek (42). S obzirom na to da je liječenje anaboličkim sredstvima ograničeno na trajanje od 12 do 24 mjeseca i da će učinkovitost oslabjeti nakon prestanka liječenja, stvarna važnost ovakve terapije jest u tome da se njezin veći učinak na BMD i prijelome može održavati inhibitorima koštane resorpcije nakon što je anaboličko liječenje završeno (44, 46).

## 1.2 Patološki prijelomi

Patološki prijelomi nastaju padom sa stojeće visine ili ponavljajućim fiziološkim opterećenjima. Takvi prijelomi proizlaze iz mehaničkih sila koje ne rezultiraju prijelomom u zdrave mlade odrasle osobe (47).

### 1.2.1 Epidemiologija

Procjenjuje se da je incidencija patoloških prijeloma u svijetu devet milijuna slučajeva godišnje, od čega 73% čine nevertebralni prijelomi, odnosno prijelomi kuka, palčane i nadlaktične kosti (3).

Trenutne su procjene da je 12% svjetskog stanovništva starije od 60 godina, što predstavlja oko 901 milijun ljudi. Europa je kontinent s najvećim postotkom starog stanovništva (24%), međutim, zbog ubrzanog starenja i u drugim dijelovima svijeta, procjenjuje se da će do 2050. godine svi kontinenti osim Afrike, imati četvrtinu ili više stanovnika starijih od 60 godina. Tako će broj starijih ljudi na svijetu iznositi 1,4 milijarde do 2030. godine, odnosno 2,1 milijardu do 2050. godine. Starenje će svjetskog stanovništva bitno utjecati na broj patoloških prijeloma, čiji će se broj, prema procjenama, do 2050. godine povećati tri i pol puta (48). U državama Europske Unije svake se godine bilježi oko 2,7 milijuna novih patoloških prijeloma, odnosno 7332 dnevno. Dvostruko se više prijeloma javlja u žena (66%) u odnosu na muškarce. Procjenjuje se da će se ukupan broj patoloških prijeloma u Europskoj Uniji do 2030. godine povećati na 3,3 milijuna, što predstavlja porast od 23,3% (49).

Razlike se među stopama prijeloma u cijelom svijetu djelomično mogu pripisati etničkim razlikama u otpornosti kostiju na prijelome. Istraživanja su pokazala da se najviše prijeloma kuka opaža u pripadnika bijele, a najmanje u pripadnika crne rase. Pokazalo se da je stopa patoloških prijeloma 4,7 puta veća u žena bjelkinja te 2,7 puta veća u muškaraca bijelaca nego u crnaca. Razlike su među rasama brojne i objašnjavaju prethodne podatke. Pripadnici crne rase imaju veći BMD, veću površinu kostiju, povećanu debljinu trabekula, veću površinu i debljinu korteksa te smanjenu kortikalnu poroznost u usporedbi s bijelcima. Sve navedene karakteristike vode k većoj čvrstoći kostiju i otpornosti na prijelome (48).

Između zemalja Europske Unije, postoji značajna razlika u riziku za prijelom. Zemlje sjeverne Europe bilježe najveće stope prijeloma u svijetu, a razlozi se ne mogu objasniti razlikama u gustoći kostiju. Vjerojatni čimbenici uključuju razlike u indeksu tjelesne mase (ITM), nizak unos kalcija, smanjenu izloženost sunčevoj svjetlosti i, možda najvažniji čimbenik, visok socioekonomski status, što zauzvrat može biti povezano s niskom razinom

tjelesne aktivnosti. Bez obzira na razlike u rizicima za prijelom, očekuje se da će se broj prijeloma povećati u svim zemljama zbog ubrzanog starenja stanovništva (49).

### 1.2.2 Kliničke manifestacije prijeloma

Prijelomi kuka najčešće su povezani s nepovoljnim posljedicama, uključujući funkcionalnu ovisnost, smrtnost i društveni teret, iako predstavljaju manji dio patoloških prijeloma. Najčešće su manifestacije lomljivosti zapravo prijelomi kralježaka, ali je većina asimptomatska i stoga ostaje dugo skrivena liječniku (50).

Prijelom kuka nedvojbeno prednjači u morbiditetu u odnosu na druge patološke prijelome. Sama operacija nosi ukupan mortalitet od 4%, a u roku od godine dana približno 20% pacijenata umre. Primijećeno je da je doživotni rizik za smrt zbog prijeloma kuka usporediv s rizikom povezanim s rakom dojke. Uz rizik smrtnosti, prijelomi kuka često dovode do gubitka funkcije i pokretljivosti, što dovodi do pojave ovisnosti o drugima. Na taj način trećina pojedinaca koji su ranije živjeli u zajednici zahtijeva dugotrajnu njegu u staračkim domovima. Vrlo se rano nakon prijeloma mogu javiti i psihičke posljedice prijeloma, kao što su depresija ili kognitivna oštećenja (51). Ishodi su prijeloma kuka prikazani u **Tablici 3**.

**Tablica 3.** Ishodi prijeloma kuka.

| |
|---|
| - Povećana smrtnost |
| - Gubitak funkcije |
| - Smanjena pokretljivost |
| - Povećana potreba za zdravstvenim uslugama |
| - Povećan rizik za prijem u staračk dom |
| - Depresija |
| - Pogoršanje kognitivne funkcije |
| - Povećan rizik za buduće prijelome |
| - Visok novčani izdatak |

Nadalje, značajan morbiditet mogu uzrokovati i drugi patološki prijelomi. Kifoza nastala kolapsom kralješka može dovesti do bolova u vratu, smanjene plućne funkcije, sindroma sraza rebara i krila zdjelične kosti te straha od pada. Primijećeno je također da je smrtnost nakon prijeloma kralješka slična onoj nakon prijeloma kuka (52).

Nakon operacije prijeloma, ozbiljan se poremećaj življenja nastavlja dugim razdobljem oporavka. Mortalitet je u tih pacijenata značajan te je prilikom jednog istraživanja 70,6%

pacijenata umrlo tijekom redovnog razdoblja praćenja, a 29,4% u prvoj godini nakon patološkog prijeloma. Prosječan je životni vijek nakon prijeloma iznosio 527 dana. Stoga je vrlo važno dijagnosticirati i liječiti čimbenike rizika, poglavito osteoporozu, kako bi se spriječila pojava patoloških prijeloma (47).

### 1.2.3 Čimbenici rizika

Budući da su patološki prijelomi česti i dovode do značajnog morbiditeta i smrtnosti, prepoznavanje osoba u riziku za prijelom pruža mogućnost za prevenciju i planiranje njege. Svi su čimbenici rizika za patološke prijelome prikazani u **Tablici 4**.

**Tablica 4.** Čimbenici rizika za patološke prijelome.

- Starija dob
- Ženski spol
- Bijela rasa
- Kognitivno oštećenje
- Patološki prijelom u roditelja
- Osteoporoza
- Padovi
- Manjak fizičke aktivnosti
- Nizak ITM
- Poremećaj hoda i ravnoteže
- Lijekovi
- Alkohol
- Duhan

Incidencija se patoloških prijeloma povećava u bolesnika s popratnim bolestima kao što su: bolesti štitnjače, šećerna bolest, hipertenzija i bolesti srca. Hipertireoza i liječena hipotireoza uzrokuju neravnotežu između aktivnosti osteoblasta i osteoklasta, što rezultira osteoporozom. Razina hormona koji stimulira štitnjaču (engl. *thyroid stimulating hormone* – TSH) manja od 0,1 povećava rizik za prijelom kralješka za četiri i pol puta. Osobe sa šećernom bolesti također imaju povećani rizik za patološke prijelome, što je između ostalog i posljedica oslabljene sposobnosti cijeljenja, osobito kostiju (47). Hipertenzija i osteoporoza dvije su bolesti koje se često javljaju u starijih osoba. Uobičajeni etiološki čimbenici za koje se vjeruje da ih uzrokuju su nizak unos kalcija, velika potrošnja soli te nedostatak vitamina D i K. Utvrđeno je da

hipertenzija liječena diureticima petlje negativno utječe na kosti i povećava rizik za razvoj osteoporoze. Jedini antihipertenzivni lijekovi koji čuvaju BMD i smanjuju rizik za prijelom su tiazidni diuretici (53). Na kraju, pretpostavlja se da postoji povezanost između bolesti koronarnih arterija i osteoporoze. Iako povezanost nije sasvim jasna, vjeruje se da su zajednički krivci oksidativni stres i upala (54).

Postoje dokazi o utjecaju pojedinih lijekova na kosti. Beta blokatori povećavaju rizik za prijelom, a statini štite kost, povećavaju BMD i smanjuju navedeni rizik inhibicijom osteoklastogeneze, odnosno stvaranja i sazrijevanja osteoklasta (55). Osim diuretika petlje i beta blokatora, učestalost patoloških prijeloma povećavaju i sljedeći lijekovi: inhalacijski i sustavni glukokortikoidi, inhibitori protonske pumpe (IPP), antagonisti histaminskih receptora i antikonvulzivi (47). Kronična terapija glukokortikoidima najčešći je uzrok sekundarne osteoporoze. Glukokortikoidi uvode osteoblaste i osteocite u apoptozu, posljedično povećavajući rizik za prijelom, čak i u osoba s višim vrijednostima BMD-a (56). Stoga u bolesnika na dugotrajnom liječenju glukokortikoidima treba aktivno tragati za osteoporozom, čak i kada je vrijednost BMD-a uredna. Inhibitori protonske pumpe jedni su od najpropisivanijih lijekova u svijetu. Smanjujući resorpciju kosti, povećavaju rizik za prijelom. Doduše, izloženost duljine trajanja od sedam godina ili manje ne povećava navedeni rizik (57). Način na koji antikonvulzivi djeluju na kost još nije u potpunosti poznat, ali se vjeruje da sve većim nedostatkom vitamina D u organizmu dolazi do pojačanog metabolizma kostiju. Apsorpcija se kalcija u crijevima također smanjuje korištenjem antikonvulziva. Karbamazepin, fenobarbital i fenitoin najčešće se od svih antikonvulziva povezuju sa smanjenjem BMD-a. Osteoporoza i patološki prijelomi u ovih se bolesnika mogu spriječiti dodatkom kalcija, vitamina D i risedronata. Pokazalo se da svi navedeni lijekovi poboljšavaju vrijednosti BMD-a za 69% (58).

Osim prethodno navedenih čimbenika rizika za prijelom te koštanih čimbenika rizika opisanih u odjeljku o osteoporozi, riziku za patološke prijelome pridonosi posebno i sklonost padu. Svake godine trećina osoba starijih od 65 godina padne, a učestalost pada kontinuirano raste do 80. godine. Otprilike 1% padova rezultira prijelomima kuka, a čak je više od 90% prijeloma kuka posljedica pada. Patogeneza je padova u starijih složena, a uključuje nekoliko čimbenika, kao što su oštećenje vidnog, proprioceptivnog i vestibularnog sustava, fiziološko smanjenje funkcije donjih ekstremiteta, sveopće lošije zdravstveno stanje i brojnost komorbiditeta, polimedikacija i čimbenici okoliša povezani s rizikom za pad (50).

Pojedinci koji su već pretrpjeli jedan patološki prijelom, u većem su riziku za daljnje prijelome na istom mjestu i drugdje. Ovaj je dodatni rizik za lom najveći neposredno nakon prijeloma. Visok rizik za prijelom primijećen tijekom prve dvije godine nakon prijeloma stoga je nazvan razdobljem neposrednog rizika. Postojanje razdoblja neposrednog rizika signalizira potrebu za optimizacijom programa prevencije prijeloma ako se pacijenti mogu prepoznati i liječiti što prije moguće nakon nastanka prijeloma (49).

### 1.2.4 Prevencija

Međunarodna zaklada za osteoporozu prije nekoliko je godina pokrenula globalnu kampanju za olakšavanje provedbe koordiniranih, multidisciplinarnih modela skrbi za sekundarnu prevenciju prijeloma. Inicijativa "Uhvati prijelom" pružila je smjernice o sekundarnoj prevenciji prijeloma, a također i globalnu kartu s anketom ocjene kvalitete pružanja usluga sekundarne prevencije. Ta je inicijativa usmjerila mnoge države k podizanju kvalitete ustanova za sekundarnu prevenciju osteoporoze i patoloških prijeloma (48).

Iako DXA pregled predstavlja standard te se koristi za probir rizičnih skupina, u većini se zemalja smatra neisplativim te se primarna prevencija provodi oportunističkim otkrivanjem slučajeva, potaknutim prisutnošću kliničkih čimbenika rizika (48).

Budući da je većina prijeloma, a osobito prijelomi kuka, uzrokovana padom, a čimbenici rizika za njih su često prilagodljivi, prevencija se prijeloma uvelike odvija prevencijom padova. Tjelesna aktivnost, personalizirane vježbe jačanja mišića, ravnoteže i rehabilitacije hoda, mogu smanjiti rizik za pad u starijih osoba. Pojedinačna procjena rizika za pad i s tim povezane preporuke za prevenciju, poput smanjenja uporabe psihotropnih lijekova, pozitivno utječu na prevenciju pada. Preporučuje se također educirati bolesnike o mogućim okolišnim rizicima za pad te poticati odgovarajući unos vitamina D i kalcija. Pacijentima se s vrlo visokim rizikom za pad preporučuje korištenje ortoze za kuk. Za kraj, potrebno je okolinu pacijenta prilagoditi i ukloniti bilo kakve prepreke ili opasnosti koje mogu biti neposrednim uzrokom pada, a samim time i prijeloma (59).

U osoba s prethodnim prijelomima (sekundarna prevencija), NICE smjernice savjetuju liječenje žena starijih od 75 godina bez potrebe za denzitometrijskim snimanjem, iako mnoge međunarodne smjernice proširuju indikacije na sve postmenopauzalne žene. FRAX alat i Nacionalna grupa za smjernice za osteoporozu (engl. *National Osteoporosis Guideline Group* – NOGG) u Velikoj Britaniji također savjetuju liječenje žena s prethodnim patološkim prijelomom. Iako pri sekundarnoj prevenciji primjena alata za procjenu rizika za prijelom ili

denzitometrije nije nužna, svejedno se smatra prikladnom prije početka dugotrajnog liječenja. U slučaju primarne prevencije, odnosno kada ne postoji podatak o prethodnom patološkom prijelomu, NICE podupire liječenje žena starijih od 75 godina bez DXA ako imaju kliničke čimbenike rizika za prijelom i/ili niski BMD (60).

Sekundarna prevencija patoloških prijeloma, usmjerena na sprječavanje ponovnog prijeloma, vrlo je složena te se nedovoljno dobro provodi u svijetu (59). Primijećeno je da je terapijski jaz, odnosno postotak osoba koje ispunjavaju uvjete, a ne primaju liječenje lijekovima za osteoporozu, previsok. On je u 2017. godini iznosio 73% za žene i 63% za muškarce, što u odnosu na podatke iz 2010. godine (56% za žene i 47% za muškarce) predstavlja značajan porast. Gotovo 80% bolesnika ostaje neliječeno u prvoj godini nakon nastalog prijeloma, a samo 50% njih nakon godinu dana koristi ispravnu terapiju (49). Sve ukazuje na to da je model prevencije nedovoljno dobro organiziran i da postoje velike potrebe za njegovom optimizacijom. Važno je razviti nove integrirane i multidisciplinarne modele te poboljšati komunikaciju između različitih zdravstvenih stručnjaka i liječnika opće medicine koji su uključeni u liječenje bolesnika s patološkim prijelomima (59).

### 1.2.5 Trajanje farmakološke terapije

Optimalno trajanje liječenja nije jasno, ali bisfosfonati mogu održavati gustoću kostiju najmanje dvije godine nakon prestanka liječenja. Učinci drugih lijekova, kao što su denosumab, raloksifen i stroncijev ranelat, gube se ubrzo nakon prestanka liječenja. Pauza nakon pet godina oralne primjene aledronata ili tri godine parenteralnog zoledronata danas je prepoznata strategija liječenja, koja također pomaže u izbjegavanju značajnijih, iako vrlo rijetkih komplikacija osteonekroze čeljusti i netipičnih prijeloma bedrene kosti.

U slučaju postojanja prijeloma kralježaka, bilo kakvog novog prijeloma, niskog BMD-a i visokog rizika za prijelome, savjetuje se kontinuirano liječenje istim ili alternativnim sredstvom, bez pauze od liječenja. Uglavnom je riječ o starijim ljudima, u kojih prednosti aktivne terapije uvelike nadmašuju malen rizik rijetkih komplikacija.

Ponovna se procjena radi tri do pet godina od početka liječenja ili ranije u slučaju novog patološkog prijeloma, unatoč odgovarajućem pridržavanju terapije i osiguranom dnevnom unosu vitamina D i kalcija. Tada treba procijeniti rizik za pad i razmotriti alternativnu terapiju (60). Strategija i trajanje liječenja u starijih ljudi prikazani su u **Tablici 5**.

**Tablica 5.** Strategija i trajanje liječenja u starijih ljudi.

| Bisfosfonati | Denosumab, teriparatid, raloksifen, stroncij ranelat |
|---|---|
| - Razmotriti nakon 5 godina p.o. ili 3 godine i.v. terapije<br>- Nastaviti još 5 godina ako postoji:<br>o Povijest prijeloma kralješka<br>o Novi patološki prijelom<br>o T vrijednost < -2,5<br>o Aktivna uporaba glukokortikoida<br>o Trajni visoki rizik za prijelom<br>- Razmotriti pauzu od lijekova u trajanju do tri godine ako ne postoje prethodno navedeni čimbenici | - Učinci nakon prestanka ubrzo slabe; razmotriti alternativni lijek, ne raditi pauzu od liječenja |

### 1.2.6 Ekonomski trošak i teret bolesti

Ako se nastave trenutačni načini zbrinjavanja i prevencije prijeloma, starenjem će se stanovništva bolnički i društveni troškovi patoloških prijeloma i dalje povećavati. Troškovi povezani s prijelomima u državama Europske Unije iznosili su 37,5 milijardi eura u 2017. godini. Prijelomi kuka činili su većinu ukupnih troškova (57%), a predstavljali su 20% svih patoloških prijeloma. U odnosu na troškove u 2010. godini, troškovi su porasli za 27%, a jednak se porast predviđa do 2030. godine, kada se očekuje da će oni iznositi 47,4 milijarde eura (49).

DALY, odnosno godina života prilagođena invaliditetu (engl. *disability-adjusted life year*) predstavlja standardnu metodu mjerenja opterećenja nekom bolesti, koju koristi Svjetska zdravstvena organizacija. Pojedinačni se DALY može smatrati izgubljenom godinom zdravog života. Tako su ukupni DALY-ji povezani s patološkim prijelomima u 2016. godini za države Europske Unije iznosili više od 2,6 milijuna DALY-ja. Usporedbom s mjerenjima za druge bolesti, uočeno je da su patološki prijelomi četvrti po opterećenju stanovništva te ih nadmašuju samo ishemijska bolest srca, demencija i rak pluća (61).

Većina se patoloških prijeloma događa u starijih umirovljenih pacijenata. Međutim, pojavom prijeloma u još uvijek zaposlene osobe, javlja se odsustvo s posla što posljedično utječe na dohodak pacijenta i stvara društveni trošak zbog gubitka produktivnosti (3). Najveći

se broj dana bolovanja uzima za prijelome kuka (42 dana), zatim kralježaka (20 dana), a potom i ostale patološke prijelome (12 dana). Sveukupno su neumirovljeni bolesnici u Europskoj Uniji 2017. godine uzeli 7 615 719 dana bolovanja (49). Značajan teret patoloških prijeloma pada i na članove obitelji. Kontinuirana briga za bližnjeg kod kuće može fizički, emocionalno i financijski opteretiti rodbinu koja brine za bolesnika s patološkim prijelomom (5). Na kraju, jedno je od glavnih opterećenja patoloških prijeloma dugoročni utjecaj na vlastitu neovisnost. Prijelom može dovesti do gubitka pokretljivosti i sposobnosti brige o samome sebi te može zahtijevati posebne usluge dugotrajne njege i ovisnost o drugima (49).

### 1.2.7 Računanje rizika za prijelom

Alat za procjenu rizika prijeloma (engl. *Fracture Risk Assessment tool* – FRAX®) jest računalni algoritam koji Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje koristiti za procjenu navedenog rizika. Njime se procjenjuje desetogodišnja mogućnost za prijelom kuka i veliki osteoporotički prijelom (kralježnica, kuk, nadlaktičnu ili podlaktičnu kost) u osoba u dobi od 40 do 90 godina (30). Alat je dostupan na internetskim stranicama Sveučilišta u Sheffieldu. Prije unosa podataka odabire se država prebivališta, a potom se unose sljedeći podaci: dob, spol, tjelesna masa i visina, koje algoritam iskorištava za izračunavanje indeksa tjelesne mase. Zatim je potrebno označiti prisutnost čimbenika rizika: prethodnog prijeloma, prijeloma kuka u roditelja, pušenja, prekomjernog unosa alkohola (tri ili više jedinica na dan), sustavnog unosa glukokortikoida, reumatoidnog artritisa i drugih uzroka sekundarne osteoporoze. Na koncu se, ako je taj podatak poznat, može unijeti i mineralna gustoća vrata bedrene kosti (62). Čimbenici rizika za prijelom uključeni u FRAX® izračun prikazani su u **Tablici 6**. Liječenje se preporuča kada je vrijednost rizika dobivena FRAX® alatom veća ili jednaka od 3% za prijelom kuka i veća ili jednaka od 20% za veliki osteoporotički prijelom (30).

FRAX® ima nekoliko ograničenja. Prvo, ne postoje podaci dobiveni randomiziranim kliničkim pokusima koji pokazuju korist farmakoterapije u prevenciji prijeloma u pacijenata kojima se FRAX®-om stvorila indikacija za terapiju. Potom, izračun uključuje samo BMD vrata bedrene kosti, a podcjenjuje rizik za prijelom među pojedincima čiji je BMD kralježnice mnogo manji od BMD-a vrata bedrene kosti. Konačno, za neke čimbenike rizika postoji odgovor ovisan o dozi, koji FRAX® ne uzima u obzir. Primjerice, prethodni prijelom spada u čimbenike rizika, ali algoritam ne uzima u obzir broj, učestalost, ozbiljnost i mjesto prethodnih prijeloma, iako svi navedeni parametri utječu na naknadni rizik (63, 64).

**Tablica 6**. Čimbenici rizika za prijelom uključeni u FRAX® izračun

| |
|---|
| Zemlja prebivališta |
| Dob (između 40 i 90) |
| Spol |
| Tjelesna masa (kg) i visina (cm), odnosno BMI |
| Prethodni netraumatski prijelom |
| Prijelom kuka u roditelja |
| Pušenje |
| Konzumacija alkohola (3 ili više jedinica na dan) |
| Terapija glukokortikoidima ( ≥ 5 mg prednizona dnevno ≥ 3 mjeseca) |
| Reumatoidni artritis |
| Sekundarni uzroci osteoporoze (šećerna bolest tip 1, osteogenesis imperfecta, neliječena i dugotrajna hipertireoza, dugotrajna pothranjenost, kronična jetrena bolest, hipogonadizam ili prijevremena menopauza; < 40 godina |
| BMD vrata bedrene kosti |

Osim mineralne koštane gustoće, procjeni rizika za prijelom uvelike doprinosi i određivanje trabekularne strukture kosti, odnosno neizravno mjerenje koštane mikroarhitekture. Riječ je o programskoj nadopuni na denzitometrijskim uređajima koja procjenjuje kvalitetu trabekularne kosti na slabinskom dijelu kralježnice (L1-L4). Navedena metoda analizira standardne denzitometrijske snimke i pruža skeletne informacije koje nisu prepoznate standardnim mjerenjem mineralne gustoće kostiju. Rezultat se izražava kao indeks trabekularne strukture kosti (engl. *trabecular bone score* – TBS), a računa se na temelju razlike u količini sive boje između piksela na standardnoj denzitometrijskoj snimci. Visoke vrijednosti TBS-a ukazuju na homogenu zdravu strukturu kosti, dok su niže vrijednosti povezane sa slabijom koštanom mikrostrukturom, odnosno lošije raspoređenim trabekulama kosti. Rezultati se analiziraju na sljedeći način: vrijednost ≥ 1,35 smatra se urednim nalazom, vrijednost između 1,2 i 1,35 označava djelomično narušenu mikroarhitekturu, a vrijednost ≤ 1,2 potpuno narušenu mikroarhitekturu kosti. Raspon urednih vrijednosti TBS-a za muškarce još nije predložen (65).

Značaj je određivanja trabekularne strukture kosti u tome što razlikuje kvalitetu koštane mikroarhitekture pri istim vrijednostima BMD-a. Brojna su istraživanja pokazala da TBS

predviđa mogućnost prijeloma neovisno o BMD-u te poboljšava mogućnost predviđanja rizika FRAX®-om. Niske vrijednosti TBS-a povećavaju procijenjeni FRAX® rizik, dok ga visoke vrijednosti smanjuju (66). Starost osobe bitno utječe na rizik za prijelom kada se TBS uključi u izračun. Učinak je TBS-a na navedeni rizik mnogo veći za mlađe žene te nizak TBS puno više povećava rizik u mladih žena, nego što to čini u starijih. Nejasno je zašto je tome tako, ali je mogući uzrok povećanje učestalosti padova tijekom starenja koji potom imaju veći utjecaj na mogućnost prijeloma, dok je u mlađih žena važniji čimbenik rizika koštana snaga. FRAX® izračun s uključenjem TBS-a osobito je koristan u osoba koje su na granici kriterija za početak liječenja. U bolesnika s osteopenijom ponekad je odlučujući čimbenik u donošenju odluke o liječenju. Također može biti jako koristan u kliničkim situacijama, kao što su šećerna bolest tip 2 i primarni hiperparatireoidizam, gdje FRAX® bez TBS-a može uvelike podcijeniti rizik za prijelom (34).

Sustavni pregled istraživanja nad postmenopauzalnim ženama zaključio je da nijedan alat za procjenu rizika od prijeloma nije optimalan (67). Potrebno je nastaviti istraživati kako bi se unaprijedilo prepoznavanje visokorizičnih pacijenata, s posebnom pažnjom usmjerenom na jednostavnije modele koji se uklapaju u vremenska ograničenja i zahtjeve primarne zdravstvene zaštite (68).

# 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi su ovog istraživanja ispitati kliničko-demografska obilježja i razlike u denzitometrijskim parametrima koštane mineralne strukture i trabekularne strukture kosti među pacijenticama s osteoporozom i osteopenijom u odnosu na kontrolnu skupinu, te procijeniti 10-godišnji rizik za nastanak patoloških prijeloma u sve tri navedene skupine.

**Hipoteze su ovog istraživanja sljedeće:**

1. Vrijednosti BMD-a i TBS-a bit će manje u skupini s osteoporozom i osteopenijom u odnosu na kontrolnu skupinu.
2. Pacijentice s osteoporozom imat će veći 10-godišnji rizik za prijelom u odnosu na skupinu s osteopenijom i kontrolnu skupinu, bez obzira na uključenje BMD-a i TBS-a u izračun.
3. U svim istraživanim skupinama, FRAX®-om izračunat rizik za prijelom bit će veći s uključenjem BMD-a i TBS-a u izračun, u odnosu na računanje bez BMD-a i TBS-a.
4. Neće biti značajnih razlika u izračunatom riziku za prijelom s obzirom na uključivanje BMD i TBS vrijednosti u skupini pacijentica s niskom vjerojatnosti za ozbiljan osteoporotički prijelom.
5. Neće biti značajnih razlika u izračunatom riziku za prijelom s obzirom na uključivanje BMD i TBS vrijednosti u skupini pacijentica s umjerenom vjerojatnosti za ozbiljan osteoporotički prijelom.
6. Neće biti značajnih razlika u izračunatom riziku za prijelom s obzirom na uključivanje BMD i TBS vrijednosti u skupini pacijentica s visokom vjerojatnosti za ozbiljan osteoporotički prijelom.

# 3. ISPITANICI I POSTUPCI

## 3.1 Ispitanici

U ovo je istraživanje uključeno 90 postmenopauzalnih žena podijeljenih u tri skupine. Prvu je skupinu činilo 30 žena s osteoporozom, drugu 30 žena s osteopenijom, a treću skupinu 30 kontrolnih ispitanica s urednim denzitometrijskim nalazima. Ispitanice su se uključivale u istraživanje u KBC-u Split u razdoblju od rujna do studenog 2019. godine tijekom redovitih pregleda na Zavodu za endokrinologiju, dijabetologiju i poremećaje metabolizma. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Splitu te je napravljeno prema smjernicama Helsinške deklaracije. Svrha istraživanja objašnjena je prije izvođenja postupaka, nakon čega su sve uključene ispitanice potpisale informirani pristanak. Osnovni su kriteriji uključenja u istraživanje bili upućivanje na denzitometrijsko snimanje, ženski spol i postmenopauzalno razdoblje života.

## 3.2 Postupci

### 3.2.1 Antropometrijska mjerenja

Nakon uzimanja medicinske anamneze, koristeći baždarenu vagu s ugrađenim visinomjerom (Seca, Birmingham, UK), izmjerene su tjelesna masa i visina. Potom je dijeljenjem mase (kg) s visinom na kvadrat ($m^2$) izračunat ITM, dok je opseg struka i bokova izmjeren je prema standardnim smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (69).

### 3.2.2 Parametri koštane strukture

Za potrebe DXA snimanja kostiju korišten je denzitometar QDR 4500C (Hologic, Marlborough, SAD) kojim su snimljeni lumbalna kralježnica (L1-L4), ukupno područje kuka i vrat nedominantne bedrene kosti. Rezultati snimanja prikazani su kao BMD vrijednost ($g/cm^2$) i T vrijednost (odstupanje od prosjeka zdravih, mladih odraslih osoba). TBS indeks kojim je procijenjena trabekularna kost lumbalne kralježnice izračunat je pomoću softverske aplikacije TBS iNsight (verzija 3.0.2.0, Medimaps Group SA, Ženeva, Švicarska). Izračun je baziran na analizi intenziteta sive boje piksela na DXA snimci lumbalne kralježnice (L1-L4).

### 3.2.3 Procjena rizika za prijelom

Svim je trima skupinama izračunata 10-godišnja procjena rizika za prijelom pomoću FRAX® kalkulatora prisutnog na internetskim stranicama Sveučilišta u Sheffieldu. U navedeni su kalkulator uneseni podaci o godinama, visini i masi ispitanica, prethodnim prijelomima te prijelomima kuka u roditelja, podaci o pušenju i prekomjernom unosu alkohola, dugotrajnom ($\geq$ 3 mjeseca) korištenju glukokortikoida, reumatoidnom artritisu i sekundarnoj osteoporozi te

BMD vrata bedrene kosti. FRAX® modelom, prilagođenim za stanovništvo Hrvatske, dobiveni su podaci o 10-godišnjoj vjerojatnosti za prijelom kuka i veliki osteoporotski prijelom (klinički prijelom kralježnice, kostiju podlaktice, ramena ili kuka). Početno je napravljen izračun bez uključenja BMD-a vrata bedrene kosti, potom je izračun prilagođen vrijednosti BMD-a, a konačno je uključen i TBS, čime su dobivene tri različite vrijednosti procjene rizika za prijelom.

## 3.3 Statistička analiza

Podaci su se statistički analizirali paketom MedCalc za sučelje Windows (MedCalc Software, Ostend, Belgija). Kategorijske varijable prikazivane su cijelim brojevima i postotcima, dok se hi-kvadrat test koristio za ispitivanje međusobnih razlika među njima. Normalnost distribucije podataka analizirala se D'Agostino-Pearson testom. Prema rezultatima testa, kvantitativne varijable prikazane su kao srednja vrijednost i standardna devijacija ili kao medijan i interkvartilni raspon. Sukladno tome, razlike među nezavisnim skupinama analizirale su se jednosmjerna ANOVA testom s *post hoc* Scheffé testom i Kruskal-Wallis testom s *post hoc* Conover testom. Nadalje, razlike unutar pojedine skupine u vrijednostima različitih modela FRAX® rizika za prijelome analizirane su Friedman testom. Statistička značajnost u ovom je istraživanju postavljena na $P<0,05$.

# 4. REZULTATI

Ovo istraživanje uključilo je ukupno 90 ispitanika ženskog spola, od toga 30 s osteoporozom, 30 s osteopenijom i 30 kontrolnih ispitanica. Ispitanice se nisu statistički značajno razlikovale po dobi (P=0,457), godini nastupa menarhe (P=0,773) i menopauze (P=0,560). Doduše, statistički je značajna razlika postojala pri usporedbi pojavnosti patoloških prijeloma među skupinama (10 ispitanika u skupini s osteoporozom (33,3%), 5 u skupini s osteopenijom (16,7%) i 3 (10%) u kontrolnoj skupini; P=0,024). Ispitanice su se značajno razlikovale i prema uzimanju terapije vezane uz koštani metabolizam (P=0,010), gdje je u skupini žena s osteoporozom njih 50% uzimalo vitamin D / kalcij, a najveći je broj ispitanica u skupini s osteopenijom (46,7%) i kontrolnoj skupini (56,7%) bilo bez ikakve terapije. Detaljan prikaz osnovnih obilježja ispitanica vidljiv je u **Tablici 1**.

**Tablica 1.** Osnovna obilježja ispitivane populacije

| **Parametar** | **OP skupina (N=30)** | **OPIA skupina (N=30)** | **Kontrolna skupina (N=30)** | **P*** |
|---|---|---|---|---|
| Dob (godine) | 65,6 ± 8,5 | 66,6 ± 8,9 | 63,8 ± 8,4 | 0,457 |
| Menarha (godine) | 13,5 ± 1,3 | 13,8 ± 1,6 | 13.6 ± 1,5 | 0,773 |
| Menopauza (godine) | 49,6 ± 4,8 | 49,8 ± 6,7 | 48,2 ± 7,2 | 0,560 |
| Pušenje | 8 (26,7) | 3 (10,0) | 6 (20,0) | 0,505 |
| Patološki prijelom | 10 (33,3) | 5 (16,7) | 3 (10,0) | 0,024 |
| Izobrazba | | | | |
| Niža stručna sprema | 6 (20,0) | 4 (13,3) | 5 (16,7) | |
| Srednja stručna sprema | 17 (56,7) | 21 (70,0) | 18 (60,0) | 0,863 |
| Visoka stručna sprema | 7 (23,3) | 5 (16,7) | 7 (23,3) | |
| Terapija vezana uz koštani metabolizam | | | | |
| Ne uzima terapiju | 7 (23,3) | 14 (46,7) | 17 (56,7) | |
| Vitamin D / Kalcij | 15 (50,0) | 7 (23,3) | 12 (40,0) | 0,010 |
| Ostala terapija | 8 (26,7) | 9 (30,0) | 1 (3,3) | |

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ili cijeli broj (postotak).

**OP-** osteoporoza; **OPIA-** osteopenija

* jednosmjerna ANOVA ili hi-kvadrat test

Najveći je broj ispitanica na denzitometrijsko mjerenje upućeno od strane liječnika obiteljske medicine (N=31; 34,4%), dok je ostale uputio specijalist onkolog (N=12; 13,3%) ili endokrinolog (N=10; 11,1%), a neke su došle na vlastiti zahtjev (N=9; 10,0%). Druge su upućene od strane specijalista fizikalne medicine (N=5; 5,6%) ili drugih liječnika (N=23; 25,6%).

Pri antropometrijskim mjerenjima, kontrolne ispitanice su imale značajno više vrijednosti svih ispitivanih parametara (P<0,05), osim opsega nadlaktice (P=0,121). Daljnja *post hoc* analiza je pokazala značajnu razliku između skupine žena s osteoporozom i kontrolne skupine te između skupine s osteopenijom i kontrolne skupine, dok značajne razlike između skupina s osteopenijom i osteoporozom nije bilo. Detaljan je prikaz antropometrijskih mjerenja vidljiv u **Tablici 2**.

**Tablica 2.** Antropometrijske karakteristike ispitivane populacije

| **Parametar** | **OP skupina (N=30)** | **OPIA skupina (N=30)** | **Kontrolna skupina (N=30)** | **P*** |
|---|---|---|---|---|
| Masa (kg) | 67,6 ± 12,1[a] | 70,8 ± 10,5[a] | 84,1 ± 13,6 | <0,001 |
| Visina (cm) | 164,1 ± 7,4[a] | 163,9 ± 4,8[a] | 168,5 ± 6,9 | 0,011 |
| ITM (kg/m$^2$) | 25,0 ± 4,4[a] | 26,3 ± 3,7[a] | 29,7 ± 5,2 | <0,001 |
| Opseg struka (cm) | 84,4 ± 13,1[a] | 86,5 ± 12,5[a] | 97,3 ± 14,7 | 0,001 |
| Opseg bokova (cm) | 100,2 ± 8,2[a] | 103,2 ± 8,6[a] | 110,5 ± 10,6 | <0,001 |
| Opseg nadlaktice (cm) | 27,4 ± 2,8 | 29,7 ± 10,1 | 30,8 ± 3,8 | 0,121 |

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

**OP-** osteoporoza; **OPIA-** osteopenija; **ITM**-indeks tjelesne mase

* jednosmjerna ANOVA s *post hoc* Scheffé testom

[a] usporedba s kontrolnom skupinom (P<0,05)

Ispitanice u skupini s osteoporozom i osteopenijom te kontrolna skupina značajno su se razlikovali u DXA rezultatima, uključujući lumbalni (L1-L4) BMD (0,71 ± 0,08 vs. 0,90 ± 0,1 vs. 1,09 ± 0,11 g/cm$^2$; P<0,001), BMD područja kuka (0,69 ± 0,11 vs. 0,78 ± 0,07 vs. 0,97 ± 0,08 g/cm$^2$; P<0,001) te BMD vrata bedrene kosti (0,63 ± 0,09 vs. 0,70 ± 0,05 vs. 0,89 ± 0,11 g/cm$^2$; P<0,001). Pri analizi rezultata, vidljivo je da su se skupina ispitanica s osteoporozom i skupina s osteopenijom razlikovale značajno ne samo u odnosu na kontrolnu skupinu, već i međusobno. Ipak, statistički značajna razlika nije pronađena pri usporedbi indeksa trabekularne kosti među skupinama (1,25 ± 0,07 vs. 1,28 ± 0,09 vs. 1,29 ± 0,13; P=0,250). Svi su parametri DXA mjerenja detaljno prikazani u **Tablici 3**.

**Tablica 3.** Parametri denzitometrijskih mjerenja u ispitivanoj populaciji

| **Parametar** | **OP skupina (N=30)** | **OPIA skupina (N=30)** | **Kontrolna skupina (N=30)** | **P*** |
|---|---|---|---|---|
| Lumbalni (L1-L4) BMD (g/cm$^2$) | 0,71 ± 0,08 [a] | 0,90 ± 0,1 [a,b] | 1,09 ± 0,11 | <0,001 |
| Lumbalni (L1-L4) T-*score* | -2,99 ± 0,79 [a] | -1,31 ± 0,93 [a,b] | 0,42 ± 0,99 | <0,001 |
| Lumbalni (L1-L4) Z-*score* | -1,23 ± 1,02 [a] | 0,53 ± 1,25 [a,b] | 2,09 ± 1,12 | <0,001 |
| BMD područja kuka (g/cm$^2$) | 0,69 ± 0,11[a] | 0,78 ± 0,07 [a,b] | 0,97 ± 0,08 | <0,001 |
| T-*score* područja kuka | -2,08 ± 0,94 [a] | -1,24 ± 0,62 [a,b] | 0,32 ± 0,69 | <0,001 |
| Z-*score* područja kuka | -0,81 ± 1,07 [a] | 0,08 ± 0,8 [a,b] | 1,5 ± 0,81 | <0,001 |
| BMD vrata femura (g/cm$^2$) | 0,63 ± 0,09 [a] | 0,70 ± 0,05 [a,b] | 0,89 ± 0,11 | <0,001 |
| T-*score* vrata femura | -1,97 ± 0,88 [a] | -1,32 ± 0,46 [a,b] | 0,37 ± 0,88 | <0,001 |
| Z-*score* vrata femura | -0,42 ± 0,99 [a] | 0,27 ± 0,51 [a,b] | 1,83 ± 0,86 | <0,001 |
| Indeks trabekularne kosti (TBS) | 1,25 ± 0,07 | 1,28 ± 0,09 | 1,29 ± 0,13 | 0,250 |

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

**OP-** osteoporoza; **OPIA-** osteopenija; **BMD**-koštana mineralna gustoća

* jednosmjerna ANOVA s *post hoc* Scheffé testom

[a] usporedba s kontrolnom skupinom (P<0,05)

[b] usporedba s OP skupinom (P<0,05)

Procjena desetogodišnje vjerojatnosti za prijelom koristeći FRAX® alat (bez BMD parametra) pokazala je značajno veći rizik za ozbiljan prijelom u pacijentica s osteoporozom u odnosu na kontrolnu skupinu (8,0 (6,4-14,0) vs. 7,1 (4,9-12,0) vs. 6,1 (4,5-7,6) %; P=0,013), međutim daljnja analiza je pokazala da nema značajne razlike u usporedbi skupine ispitanica s osteoporozom i osteopenijom (P>0,05). Slični su rezultati dobiveni u slučaju procjene 10-godišnje vjerojatnosti za prijelom kuka (P=0,015) (**Tablica 4**).

Nadalje, uključenjem BMD-a vrata bedrene kosti u FRAX® izračun, rezultati su pokazali značajno višu vjerojatnost ozbiljnog prijeloma u skupini pacijentica s osteoporozom u odnosu na skupinu s osteopenijom i kontrolnu skupinu (9,5 (5,8-14,0) vs. 6,3 (4,9-9,8) vs. 3,8 (3,3-4,4) %; P<0,001), kao i prijeloma kuka (P<0,001). Konačno, kada se u FRAX® izračun za vjerojatnost ozbiljnog prijeloma uključe i BMD vrata bedrene kosti i TBS, također se vidi značajna razlika između sve tri ispitivane skupine (11 (6,6-14.0) vs. 7,1 (6,0-10,0) vs. 4,3 (3,4-5,7) %; P<0,001). Detaljan prikaz 10-godišnje vjerojatnosti različitih tipova prijeloma je vidljiv u **Tablici 4**.

**Tablica 4.** Procjena 10-godišnje vjerojatnosti različitih tipova prijeloma putem FRAX alata u ispitivanoj populaciji s obzirom na uključenje BMD-a vrata femura i TBS-a u izračun

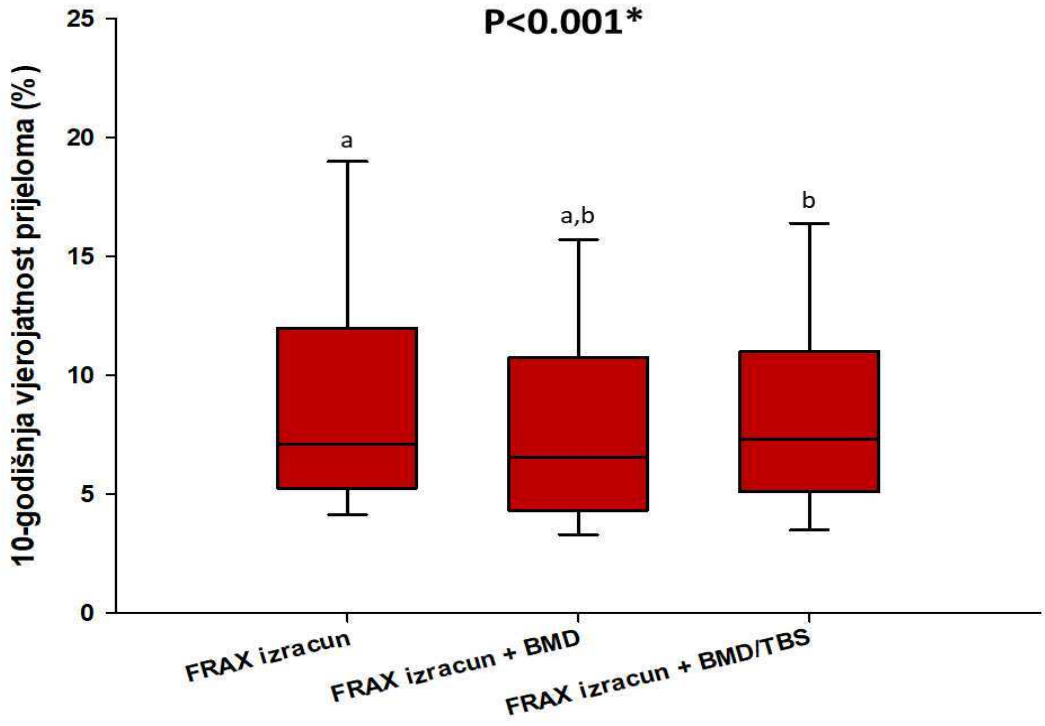
| **Parametar** | **OP skupina (N=30)** | **OPIA skupina (N=30)** | **Kontrolna skupina (N=30)** | **P*** |
|---|---|---|---|---|
| Ozbiljan prijelom bez BMD (%) | 8,0 (6,4-14,0) [a] | 7,1 (4,9-12,0) [a] | 6,1 (4,5-7,6) | 0,013 |
| Prijelom kuka bez BMD (%) | 2,0 (1,5-4,8) [a] | 1,9 (1,0-4,2) [a] | 1,4 (0,7-1,9) | 0,015 |
| Ozbiljan prijelom + BMD (%) | 9,5 (5,8-14,0) [a] | 6,3 (4,9-9,8) [a,b] | 3,8 (3,3-4,4) | <0,001 |
| Prijelom kuka + BMD (%) | 2,7 (1,1-5,2) [a] | 1,1 (0,8-2,3) [a,b] | 0,2 (0,1-0,4) | <0,001 |
| Ozbiljan prijelom + BMD/TBS (%) | 11 (6,6-14.0) [a] | 7,1 (6,0-10,0) [a,b] | 4,3 (3,4-5,7) | <0,001 |
| Prijelom kuka + BMD/TBS (%) | 2,5 (1,4-5,2) [a] | 1,3 (0,8-2,4) [a,b] | 0,2 (0,1-0,5) | <0,001 |

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)
**OP-** osteoporoza; **OPIA-** osteopenija; **FRAX-** engl. *Fracture Risk Assessment Tool*; **TBS-** indeks trabekularne kosti; **BMD**-koštana mineralna gustoća
* Kruskal-Wallis test s *post hoc* Conover testom

[a] usporedba s kontrolnom skupinom (P<0,05)

[b] usporedba s OP skupinom (P<0,05)

Računanjem vjerojatnosti za ozbiljan osteoporotički prijelom različitim modelima FRAX® alata u ukupnoj ispitivanoj populaciji, pokazalo se da je razlika među modelima ispitivanja statistički značajna (P<0,001). FRAX® izračunom desetogodišnja je vjerojatnost ozbiljnog prijeloma iznosila 6,8 (5,0-11,0) %, dodatkom BMD-a u izračun 5,7 (4,1-10,0) %, a dodatkom BMD-a i TBS-a 6,6 (4,8-11,0) % **(Slika 1)**.




**Slika 1.** Vjerojatnost ozbiljnog osteoporotičkog prijeloma izračunatog putem različitih modela FRAX® alata u ukupnoj ispitivanoj populaciji (N=90)

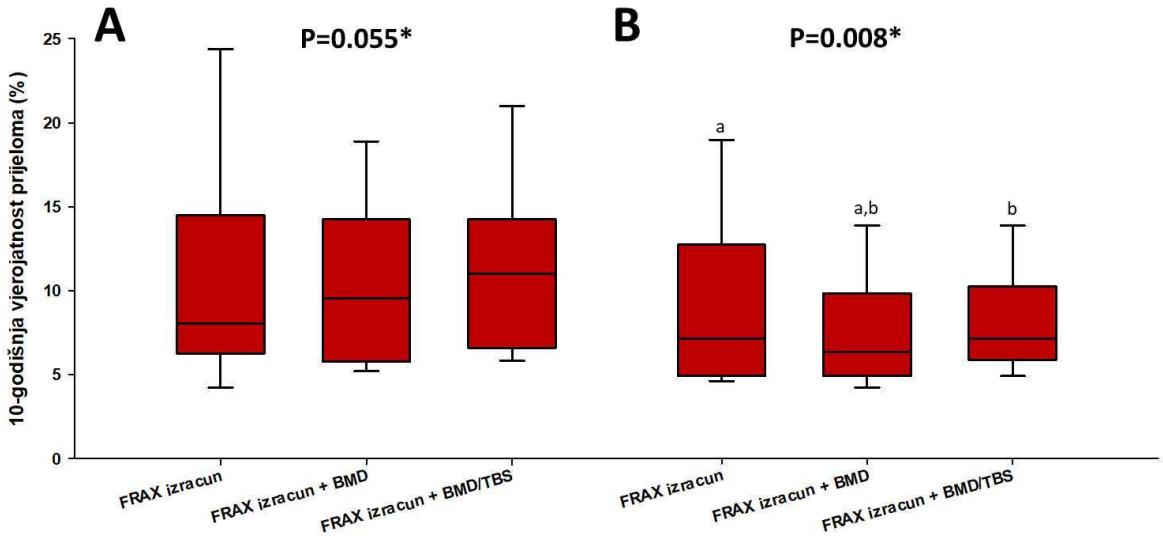
**FRAX-** engl. *Fracture Risk Assessment Tool*; **TBS-** indeks trabekularne kosti; **BMD-** koštana mineralna gustoća

* Friedman test

[a] P<0,05 između FRAX izračuna i FRAX izračuna prilagođenog za BMD vrijednost

[b] P<0,05 između FRAX izračuna prilagođenog za BMD i FRAX izračuna prilagođenog za BMD i TBS

Pri usporedbi različitih modela FRAX® alata pokazalo se da je rizik za ozbiljni prijelom u skupini ispitanika s osteoporozom iznosio 8 (6,4-14,0) %, prilagođavanjem za BMD vrijednost je bila 9,5 (5,8-14,0) %, a prilagođavanjem za BMD i TBS 11.0 (6,6-14,0) %. Pritom razlika među različitim modelima FRAX® alata nije bila statistički značajna (P=0,055) (**Slika 2A**). U skupini ispitanica s osteopenijom, vjerojatnost je ozbiljnog osteoporotičkog prijeloma dobivena FRAX® izračunom iznosila 7,1 (4,9-12,0) %, prilagođavanjem za BMD 6,3 (4,9-9,8) %, a prilagođavanjem za BMD i TBS 7,1 (6,0-10,0) %. Razlika je među navedenim FRAX® modelima izračuna u ovoj skupini bila statistički značajna (P=0,008) **(Slika 2B)**.




**Slika 2.** Vjerojatnost ozbiljnog osteoporotičkog prijeloma izračunatog putem različitih modela FRAX® alata u skupini s osteoporozom (N=30) (A) i osteopenijom (N=30) (B)

**FRAX-** engl. *Fracture Risk Assessment Tool*; **TBS-** indeks trabekularne kosti; **BMD-** koštana mineralna gustoća

* Friedman test

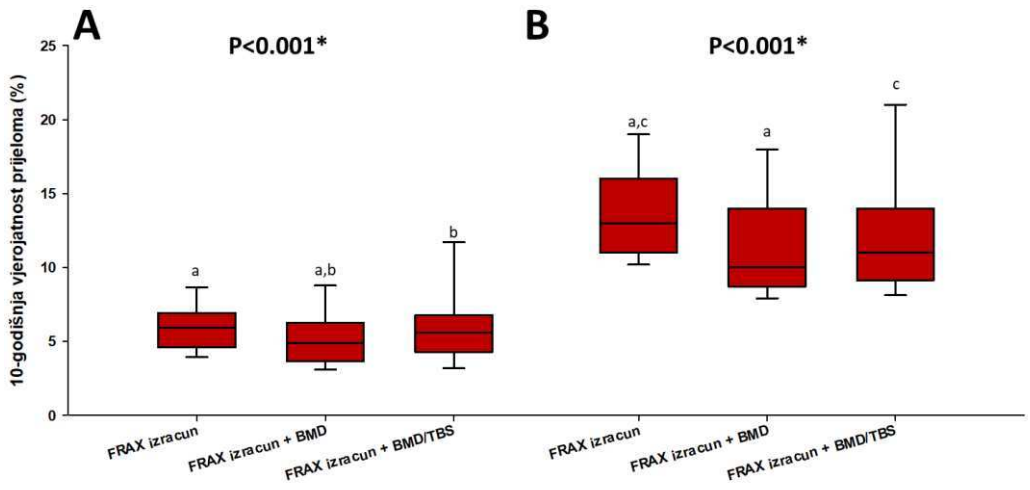
[a] P<0,05 između FRAX izračuna i FRAX izračuna prilagođenog za BMD vrijednost

[b] P<0,05 između FRAX izračuna prilagođenog za BMD i FRAX izračuna prilagođenog za BMD i TBS

Na temelju FRAX® izračuna bez prilagodbe za BMD, ispitanice smo podijelili u skupinu s niskom vjerojatnosti za ozbiljan osteoporotički prijelom (FRAX® <10%), skupinu s umjerenom vjerojatnosti (FRAX® 10-20%) te u skupinu s visokom vjerojatnosti (FRAX® >20%).

U sklopu istraživanja, 62 su ispitanice bile u skupini s niskom vjerojatnosti prijeloma te je FRAX® bez prilagodbe iznosio 5,9 (4,6-6,9) %, s prilagodbom za BMD 4,9 (3,7-6,2) %, a s prilagodbom za BMD i TBS 5,6 (4,3-6,7) %. U skupini s umjerenom vjerojatnosti za ozbiljan osteoporotički prijelom nalazila se 21 ispitanica, čiji je FRAX® bez prilagodbe iznosio 13,0 (11,0-16,0) %, s prilagodbom za BMD 10,0 (8,8-14,0) % i s prilagodbom za BMD i TBS 11,0 (9,2-14,0) %. U obje je skupine vidljiva statistički značajna razlika među ispitivanim modelima FRAX® izračuna **(Slika 3A i Slika 3B)**.

Preostalih je 7 ispitanica bilo u skupini s visokom vjerojatnosti za ozbiljan osteoporotički prijelom te je njihov FRAX® bez prilagodbe bio 28,0 (24,2-30,2) %, s prilagodbom za BMD 17,0 (13,2-21,2) % te s prilagodbom za BMD i TBS 18,0 (13,5-21,0) %. U toj je skupini također postojala statistički značajna razlika među modelima FRAX® izračuna (P<0,001).




**Slika 3.** Vjerojatnost ozbiljnog osteoporotičkog prijeloma izračunatog putem različitih modela FRAX® alata u skupini ispitanica s niskom vjerojatnosti za prijelom (FRAX® bez prilagodbe za BMD<10%; N=62) (A) i umjerenom vjerojatnosti za prijelom (FRAX® bez prilagodbe za BMD 10-20%; N=21) (B)

**FRAX-** engl. *Fracture Risk Assessment Tool*; **TBS-** indeks trabekularne kosti; **BMD-** koštana mineralna gustoća

* Friedman test

[a] P<0,05 između FRAX izračuna i FRAX izračuna prilagođenog za BMD vrijednost

[b] P<0,05 između FRAX izračuna prilagođenog za BMD i FRAX izračuna prilagođenog za BMD i TBS

[c] P<0,05 između FRAX izračuna i FRAX izračuna prilagođenog za BMD i TBS

# 5. RASPRAVA

Ovo je istraživanje pokazalo značajno niže vrijednosti BMD-a u ispitanica s osteoporozom u odnosu na skupinu s osteopenijom i kontrolnu skupinu. TBS indeks bio je niži u skupini ispitanica s osteoporozom u odnosu na ispitanice s osteopenijom i kontrolne ispitanice, ali bez statistički značajne razlike. FRAX®-om procijenjen desetogodišnji rizik za prijelome bez uključenja BMD-a bio je značajno veći u skupini s osteoporozom u odnosu na kontrolnu skupinu. Međutim, značajne razlike između skupine s osteoporozom i osteopenijom nije bilo. Uključenjem BMD-a te potom i TBS-a u izračun, dobivena je značajna razlika u procjeni rizika za prijelom između sve tri ispitivane skupine. U skupini ispitanica s osteoporozom, rizik za veliki osteoporotički prijelom bio je najviši pri FRAX® izračunu s prilagodbom za BMD i TBS. U skupini ispitanica s osteopenijom, rizik za veliki osteoporotički prijelom bio je sličan pri FRAX® izračunu s prilagodbom za BMD i TBS i bez njih, a najniži prilagodbom za BMD. Naposljetku, pri raslojavanju ispitanica u tri kategorije, ovisno o njihovoj vjerojatnosti za ozbiljan osteoporotički prijelom, najniže su vrijednosti rizika bile pri FRAX® izračunu s prilagodbom za BMD.

Usporedbom različitih modela FRAX® izračuna u našem se istraživanju pokazalo da je razlika među njima značajna te da je rizik za prijelome ukupne ispitivane populacije dodatkom BMD-a u izračun bio najmanji. Gledajući samo skupinu s osteoporozom i skupinu s osteopenijom, vidljivo je da se vjerojatnost ozbiljnog prijeloma prilagođavanjem BMD-om smanjila u skupini s osteopenijom (sa 7,1 na 6,3), a povećala u skupini s osteoporozom (sa 8 na 9,5).

Prijašnja su istraživanja također uspoređivala različite modele FRAX® alata. Simpkins i suradnici koristili su FRAX® bez i s uključenjem BMD-a te došli do zaključka da je rizik za prijelome jednak neovisno o BMD-u. Tako je FRAX® bez BMD-a prepoznao sve pacijente koji ispunjavaju kriterije liječenja temeljene na FRAX®-u s BMD-om, osim 14 od 119 (11,8%). Drugim riječima, > 88% ispitanika koji su zadovoljili kriterije liječenja prema FRAX®-u s BMD-om, također su ih zadovoljili i bez BMD-a. Pritom su svi ispitanici bili muškarci (70). Slične su rezultate dobili Gadam i sur., u čijem je istraživanju 84% ispitanika imalo jednak rizik za prijelome neovisno u uključenju BMD-a u izračun. Većinu su ispitanika pritom činile žene (96%) (71). U suprotnosti s tim istraživanjima, Ettinger i sur. u prospektivnom su istraživanju pokazali da dodatak BMD-a poboljšava izvedbu FRAX® alata ispravnijim prepoznavanjem većeg broja pacijenata koji su u idućih deset godina doživjeli patološki prijelom (72).

Trenutno većina smjernica preporučuje liječiti osteoporozu na temelju nalaza BMD-a, koji su uz kliničke čimbenike rizika, u svoje smjernice za donošenje odluka o liječenju uvrstili

i NOGG i NOF. Postavili su sljedeće pragove za liječenje žena s osteopenijom: 3% 10-godišnje vjerojatnosti za prijelom kuka i 20% 10-godišnje vjerojatnosti za veliki osteoporotički prijelom (34). Iako su mnoge zemlje to prihvatile kao intervencijski prag, sustavni pregled NOGG-a iz 2016. godine sugerira da bi prag intervencije trebao biti specifičan za pojedinu zemlju jer se epidemiologija prijeloma razlikuje u svakoj državi (73).

Korištenje FRAX®-a bez uključenja BMD-a predmet je rasprave u preglednom radu iz 2011. godine (74), prema kojem je predviđanje prijeloma uporabom samo kliničkih čimbenika rizika u FRAX®-u usporedivo s uporabom samo BMD-a te stoga prikladno u mnogim zemljama u kojima manjka mogućnost denzitometrije. U zemljama s većom dostupnosti računanja BMD-a, zaključeno je da se FRAX® i dalje većinom može koristiti bez BMD-a, koji se uključuje tek za pacijente blizu praga intervencije.

Istraživanje u Južnoj Koreji ispitivalo je učinkovitost kliničke uporabe FRAX® alata identificirajući bolesnike kojima prijeti patološki prijelom i procjenjujući razlike u riziku ovisno o korištenju BMD-a u izračunu. U skupini bolesnika s osteoporozom (N=445), FRAX® bez BMD-a prepoznao je 258 (58%; P=0,115) bolesnika kao visokorizične, a FRAX® s BMD-om njih 281 (63%). U skupini s osteopenijom, FRAX® bez BMD-a prepoznao je 39 (46,4%) bolesnika kao visokorizične, a FRAX® s BMD-om 19 bolesnika (22,6%; P=0,001). Istraživači su došli do zaključka da uporaba BMD-a u FRAX®-u ne povećava kliničku učinkovitost predviđanja prijeloma u bolesnika s osteopenijom, što se donekle podudara s rezultatima našeg istraživanja u kojem se pokazalo da izračun s uključenjem BMD-a u skupini pacijentica s osteopenijom pokazuje manje vrijednosti rizika za velike prijelome u usporedbi s izračunom bez BMD-a (75).

TBS se u istraživanjima pokazao kao neovisan predskazatelj prijeloma (76, 77), iako se njegova najbolja prediktivna vrijednost vidi u kombinaciji s BMD-om i FRAX®-om. Izračun desetogodišnjeg rizika za prijelom precizniji je prilagodbom FRAX® alata TBS-om (77, 78), što se pokazalo i u našem istraživanju, u kojem je desetogodišnji rizik za prijelome u skupinama s osteoporozom i osteopenijom veći u izračunima prilagođenim BMD-om i TBS-om, u odnosu na one prilagođene samo BMD-om. Napravljeno je nekoliko manjih istraživanja koja sugeriraju korisnost TBS-a u procjeni sekundarne osteoporoze, osobito u slučaju šećerne bolesti tipa 2, suviška glukokortikoida i primarnog hiperparatireoidizma. TBS reagira na liječenje osteoporoze, iako se povećava manje izraženo nego BMD, te nije pod utjecajem degenerativnih poremećaja kostiju (78, 79). Određivanje trabekularne strukture kosti još je uvijek nova i

nedovoljno primijenjena metoda. Povezanost između promjene u vrijednosti TBS-a i veličine smanjenja rizika za prijelom treba se još razjasniti u prospektivnim istraživanjima.

Korejsko kohortno istraživanje iz 2020. godine promatralo je 1165 žena u dobi od 45 do 76 godina i nije pronašlo značajnu razliku u procjenama 10-godišnjeg rizika za prijelom FRAX® izračunom bez TBS-a i onog prilagođenog TBS-om. Međutim, vrijeme je praćenja istraživanja od deset godina bilo kratko te je ispitivano na malom uzorku. Također, muškarci su isključeni iz istraživanja čime se rezultati ne mogu primijeniti na cijelo stanovništvo (80). Slično je istraživanje provedeno 2018. godine u Australiji na muškarcima te su dobiveni jednaki rezultati i zaključci o FRAX®-u prilagođenom TBS-om (81).

Rezultati ovog istraživanja, uspoređujući vrijednosti BMD-a, mikroarhitekture kosti procijenjene TBS-om i vrijednostima FRAX®-a, pokazuju da je u skupini s osteoporozom rizik za prijelome najviši pri FRAX® izračunu s prilagodbom za BMD i TBS. U skupini s osteopenijom, rizik je najniži prilagodbom za BMD, a raslojavanjem ispitanica u skupine s niskom, umjerenom i visokom vjerojatnosti za ozbiljan osteoporotički prijelom, rizik je također najniži pri FRAX® izračunu s prilagodbom za BMD. Važno je naglasiti ograničenja našeg istraživanja. Svi su podaci sakupljani u jednoj instituciji i od malog broja pacijenata. Istraživanje je presječno te se ne može potvrditi uzročnost u rezultatima. Nadalje, rezultati nisu primjenjivi na cijelu populaciju jer je muški spol bio isključen iz istraživanja. Također, ispitanice nisu razlikovane prema komorbiditetima, od kojih mnogi mogu imati utjecaj na koštani metabolizam, primjerice šećerna bolest. Istraživanja pokazuju da bolesnici sa šećernom bolesti imaju nižu vrijednost TBS-a u usporedbi s općom populacijom (82). Konačno, moguće je da je nečiji rizik za prijelom podcijenjen jer pacijenti nisu prilagali dokumentaciju o patološkom prijelomu u svojih roditelja te je informacija zabilježena isključivo usmenim putem.

Zaključno, budući da ne postoji velik broj istraživanja koja su uspoređivala različite modele FRAX® alata i njihovu procjenu rizika, potrebno je naglasiti potrebu za provođenjem daljnjih istraživanja s drugačijim ustrojem i većim brojem ispitanika kojima bi se dodatno razjasnila povezanost kliničkih čimbenika rizika, BMD-a, TBS-a i samog rizika za prijelome.

# 6. ZAKLJUČCI

1. BMD i T vrijednosti područja kuka, slabinske kralježnice i vrata bedrene kosti bili su značajno niži u skupini ispitanica s osteoporozom u odnosu na ispitanice s osteopenijom i kontrolne ispitanice.
2. TBS indeks bio je niži u skupini ispitanica s osteoporozom u odnosu na ispitanice s osteopenijom i kontrolne ispitanice, ali bez statistički značajne razlike.
3. FRAX®-om procijenjen desetogodišnji rizik za prijelome bez uključenja BMD-a bio je značajno veći u skupini s osteoporozom u odnosu na kontrolnu skupinu.
4. FRAX®-om procijenjen desetogodišnji rizik za prijelome uz uključenje BMD-a bio je značajno veći u skupini s osteoporozom u odnosu na skupinu s osteopenijom i kontrolnu skupinu.
5. FRAX®-om procijenjen desetogodišnji rizik za prijelome uz uključenje BMD-a i TBS-a bio je značajno veći u skupini s osteoporozom u odnosu na skupinu s osteopenijom i kontrolnu skupinu.
6. U ukupnoj ispitivanoj populaciji, rizik za veliki osteoporotički prijelom bio je najviši pri FRAX® izračunu bez prilagodbe za BMD i TBS.
7. U skupini ispitanica s osteoporozom, rizik za veliki osteoporotički prijelom bio je najviši pri FRAX® izračunu s prilagodbom za BMD i TBS.
8. U skupini ispitanica s niskom, umjerenom i visokom vjerojatnosti za ozbiljan osteoporotički prijelom, najniže su vrijednosti rizika bile pri FRAX® izračunu s prilagodbom za BMD.

# 7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, Scientific Advisory Board of the European Society for C, Economic Aspects of O i sur. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019;30:3-44.
2. Koršić M, Giljević Z. Osteoporoza. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner T, Vucelić B i sur. Interna medicina. Četvrto izdanje. Zagreb: Ljevak. 2008. 1330-6 str.
3. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2006;17:1726-33.
4. Kanis JA, Borgström F, Compston J, Dreinhöfer K, Nolte E, Jonsson L i sur. SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe. Arch Osteoporos. 2013;8:144.
5. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J i sur. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. Arch Osteoporos. 2013;8:136.
6. Al Taie W, Rasheed AM. The correlation of body mass index, age, gender with bone mineral density in osteopenia and osteoporosis: a study in the United Arab Emirates. Clin Med Diagn. 2014;4:42-54.
7. Al Anouti F, Taha Z, Shamim S, Khalaf K, Al Kaabi L, Alsafar H. An insight into the paradigms of osteoporosis: from genetics to biomechanics. Bone Rep. 2019;100216.
8. Ji MX, Yu Q. Primary osteoporosis in postmenopausal women. Chronic Dis Transl Med. 2015;1:9-13.
9. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: secondary osteoporosis: pathophysiology and management. Eur J Endocrinol. 2015;173:131-51.
10. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. Endocrine. 2018; 61:7-16.
11. Dede AD, Tournis S, Dontas I, Trovas G. Type 2 diabetes mellitus and fracture risk. Metabolism. 2014;63:1480-90.
12. Heinemann DF. Osteoporosis. An overview of the National Osteoporosis Foundation clinical practice guide. Geriatrics. 2000;55:31-6.
13. Gori F, Lerner U, Ohlsson C, Baron R. A new WNT on the bone: WNT16, cortical bone thickness, porosity and fractures. Bonekey Rep. 2015;4:669.
14. Đudarić L, Zoričić Cvek S, Cvijanović O, Fužinac-Smojver A, Ćelić T, Martinović D. Osnove biologije koštanog tkiva. Medicina Flum. 2014;50:21-38.
15. Arias CF, Herrero MA, Echeverri LF, Oleaga GE, Lopez JM. Bone remodeling: A tissue-level process emerging from cell-level molecular algorithms. PLoS One. 2018;13:e0204171.

16. Baron R, Hesse E. Update on bone anabolics in osteoporosis treatment: rationale, current status, and perspectives. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:311-25.
17. Burr DB. Cortical bone: a target for fracture prevention? Lancet. 2010;375:1672-3.
18. Seeman E. Age- and menopause-related bone loss compromise cortical and trabecular microstructure. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013;68:1218-25.
19. Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, Iuliano-Burns S, Mirams M, Price RI i sur. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a crosssectional study. Lancet. 2010;375:1729-36.
20. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. Lancet. 2002;359:2018-26.
21. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR i sur. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med.2009;361:756-65.
22. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. Bone. 2011;48:677-92.
23. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY i sur. Effect of parathyroid hormone on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001;344:1434-41.
24. Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis. Definition and clinical presentation. Spine (Phila Pa 1976). 1997;22:12-6.
25. Griffith JF. Identifying osteoporotic vertebral fracture. Quant Imaging Med Surg. 2015;5:592-602.
26. Cooper C, O'Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. European vertebral osteoporosis study group. Bone. 1993;14:89-97.
27. Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. Osteoporos Int. 2000;11:577-82.
28. Silverman SL. The clinical consequences of vertebral compression fracture. Bone. 1992;13:27-31.
29. Parker M, Johansen A. Hip fracture. BMJ. 2006;333:27-30.
30. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S i sur. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25:2359-81.
31. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. Postgrad Med J. 2007;83:509-17.
32. Steiger P, Cummings SR, Black DM, Spencer NE, Genant HK. Age-related decrements in bone mineral density in women over 65. J Bone Miner Res. 1992;7:625-32.

33. Eis SR, Lewiecki EM. Peripheral bone densitometry: Clinical applications. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006;50:596-602.
34. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A i sur. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2020 update. Endocr Pract. 2020;26:1-46.
35. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. Osteoporos Int. 1994;4:368-81.
36. Lenchik L, Rogers LF, Delmas PD, Genant HK. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. AJR Am J Roentgenol. 2004;183:949-58.
37. Gallagher JC, Sai AJ. Bone: Is screening for secondary causes of osteoporosis worthwhile? Nat Rev Endocrinol. 2010;6:360-2.
38. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, Scientific Advisory Board of ESCEO, Committees of Scientific Advisors and National Societies of the IOF. Executive summary of European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Aging Clin Exp Res. 2019;31:15-7.
39. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Exercise and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of individual patient data. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002;57:599-604.
40. Gambacciani M, Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. Prz Menopauzalny. 2014;13:213-20.
41. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M i sur. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med. 2006;355:125-37.
42. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M i sur. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2020;31:1-12. Erratum in: Osteoporos Int. 2020;31:797-8.
43. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V i sur. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet. 2018;391:230-40.

44. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T i sur. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. N Engl J Med. 2017;377:1417-27.
45. Kanis JA, Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY. Challenges for the development of bone-forming agents in Europe. Calcif Tissue Int. 2014;94:469-73.
46. Bone HG, Cosman F, Miller PD, Williams GC, Hattersley G, Hu MY i sur. ACTIVExtend: 24 months of alendronate after 18 months of abaloparatide or placebo for postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:2949-57.
47. Bledsoe L, Alessi K, Toro JB, Giordano B, Hanypsiak BT. Fragility fractures: diagnosis and treatment. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2018;47.
48. Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide. Bone. 2017;104:29-38.
49. Borgström F, Karlsson L, Ortsäter G, Norton N, Halbout P, Cooper C i sur. International Osteoporosis Foundation. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. Arch Osteoporos. 2020;15:59.
50. Ensrud KE. Epidemiology of fracture risk with advancing age. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013;68:1236-42.
51. Friedman SM, Mendelson DA. Epidemiology of fragility fractures. Clin Geriatr Med. 2014;30:175-81.
52. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. Osteoporos Int. 2000;11:556-61.
53. Ilic K, Obradovic N, Vujasinovic-Stupar N. The relationship among hypertension, antihypertensive medications, and osteoporosis: a narrative review. Calcif Tissue Int. 2013;92:217-27.
54. Sosa M, Saavedra P, Gómez de Tejada MJ, Mosquera J, Pérez-Cano R, Olmos JM i sur. Beta-blocker use is associated with fragility fractures in postmenopausal women with coronary heart disease. Aging Clin Exp Res. 2011;23:112-7.
55. An T, Hao J, Sun S, Li R, Yang M, Cheng G i sur. Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2017;28:47-57
56. Saag KG, Agnusdei D, Hans D, Kohlmeier LA, Krohn KD, Leib ES i sur. Trabecular bone score in patients with chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis treated with alendronate or teriparatide. Arthritis Rheumatol. 2016;68:2122-8.
57. Andersen BN, Johansen PB, Abrahamsen B. Proton pump inhibitors and osteoporosis. Curr Opin Rheumatol. 2016;28:420-5.

58. Lee RH, Lyles KW, Colón-Emeric C. A review of the effect of anticonvulsant medications on bone mineral density and fracture risk. Am J Geriatr Pharmacother. 2010;8:34-46.
59. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, Di Munno O, Dominguez L, Falaschi P i sur. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. Intern Emerg Med. 2019;14:85-102.
60. Coughlan T, Dockery F. Osteoporosis and fracture risk in older people. Clin Med (Lond). 2014;14:187-91.
61. Svedbom A, Borgström F, Hernlund E, Ström O, Alekna V, Bianchi ML i sur. Quality of life after hip, vertebral, and distal forearm fragility fractures measured using the EQ-5D-3L, EQ-VAS, and time-trade-off: results from the ICUROS. Qual Life Res. 2018;27:707-16.
62. Sveučilište u Sheffieldu. Alat za procjenu rizika prijeloma - FRAX [Internet]. Sheffield.ac.uk; 2021 [citirano 11. svibnja 2021.]. Dostupno na: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=60
63. Collins GS, Michaëlsson K. Fracture risk assessment: state of the art, methodologically unsound, or poorly reported? Curr Osteoporos Rep. 2012;10:199-207.
64. van den Bergh JP, van Geel TA, Lems WF, Geusens PP. Assessment of individual fracture risk: FRAX and beyond. Curr Osteoporos Rep. 2010;8:131-7.
65. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N i sur. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. J Bone Miner Res. 2014; 29:518-30.
66. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H i sur. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. J Bone Miner Res. 2016;31:940-8.
67. Rubin KH, Friis Holmberg T, Hermann AP, Abrahamsen B, Brixen K. Risk assessment tools to identify women with increased risk of osteoporotic fracture: complexity or simplicity? A systematic review. J Bone Miner Res. 2013;28:1701-17.
68. Ensrud KE, Crandall CJ. Osteoporosis. Ann Intern Med. 2017;167:17-32. Erratum in: Ann Intern Med. 2017;167:528.
69. World Health Organisation. Waist circumference and waisthip ratio: Report of a WHO expert consultation. Geneva: World Health Organization; 2008.
70. Simpkins RC, Downs TN, Lane MT. FRAX prediction with and without bone mineral density testing. Fed Pract. 2017;34:40-3.

71. Gadam RK, Schlauch K, Izuora KE. Frax prediction without BMD for assessment of osteoporotic fracture risk. Endocr Pract. 2013;19:780-4.
72. Ettinger B, Liu H, Blackwell T, Hoffman AR, Ensrud KE, Orwoll ES; MrOS Research Group. Validation of FRC, a fracture risk assessment tool, in a cohort of older men: MrOS Study. J Clin Densitom. 2012;15:334-42.
73. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, Johansson H, Odén A, McCloskey EV. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the NOGG and the IOF. Arch Osteoporos. 2016;11:25.
74. Kanis JA, McCloskey E, Johansson H, Oden A, Leslie WD. FRAX® with and without bone mineral density. Calcif Tissue Int. 2012;90:1-13.
75. Park JS, Lee J, Park YS. Is it possible to increase the clinical effectiveness of the fracture risk assessment tool in osteopenia patients by taking into account bone mineral density values? J Clin Densitom. 2016;19:340-5.
76. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. J Bone Miner Res. 2011;26:2762-9.
77. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H i sur. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. J Bone Miner Res. 2016;31:940-8.
78. Shevroja E, Lamy O, Kohlmeier L, Koromani F, Rivadeneira F, Hans D. Use of TBS as a complementary approach to DXA for fracture risk assessment in clinical practice. J Clin Densitom. 2017;20:334-45.
79. Hans D, Šteňová E, Lamy O. The TBS complements DXA and the FRAX as a fracture risk assessment tool in routine clinical practice. Curr Osteoporos Rep. 2017;15:521-31.
80. Kim H, Kim JH, Kim MJ, Hong AR, Choi H, Ku E i sur. Low predictive value of FRAX adjusted by trabecular bone score for osteoporotic fractures in korean women: a community-based cohort study. Endocrinol Metab (Seoul). 2020;35:359-66.
81. Holloway KL, Mohebbi M, Betson AG, Hans D, Hyde NK, Brennan-Olsen SL i sur. Prediction of major osteoporotic and hip fractures in Australian men using FRAX scores adjusted with trabecular bone score. Osteoporos Int. 2018;29:101-8.
82. Bonaccorsi G, Fila E, Messina C, Maietti E, Ulivieri FM, Caudarella R i sur. Comparison of trabecular bone score and hip structural analysis with FRAX® in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. Aging Clin Exp Res. 2017;29:951-7.

# 8. SAŽETAK

**Cilj:** Svrha je ovog istraživanja bila ispitati kliničko-demografske karakteristike žena koje dolaze na denzitometrijsko mjerenje u KBC Split te procijeniti njihov rizik za prijelome.

**Ispitanici i postupci:** Ovo je istraživanje provedeno u Regionalnom centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra Split. U istraživanju je sudjelovalo 30 postmenopauzalnih žena s osteoporozom, 30 s osteopenijom i 30 kontrolnih ispitanica. Za prikupljanje podataka o ispitanicama korištena je medicinska dokumentacija, nalaz denzitometrijskih parametara i rizik za prijelome izračunat putem FRAX® (engl. *Fracture Risk Assessment Tool*) aplikacije. Ispitanice su podijeljene u tri skupine, ovisno o nalazu T vrijednosti, odnosno koštane mineralne gustoće.

**Rezultati:** Statistički je značajna razlika postojala pri usporedbi pojavnosti patoloških prijeloma među skupinama (10 ispitanica u skupini s osteoporozom (33,3%), 5 u skupini s osteopenijom (16,7%) i 3 (10%) u kontrolnoj skupini; P=0,024). Nadalje, najveći je broj ispitanica na denzitometrijsko mjerenje upućen od strane liječnika obiteljske medicine (N=31; 34,4%) i specijalista onkologa (N=12; 13,3%). Statistički značajna razlika nije pronađena pri usporedbi indeksa trabekularne kosti među skupinama (1,25 ± 0,07 vs. 1,28 ± 0,09 vs. 1,29 ± 0,13; P=0,250). Prema rezultatima FRAX®-a bez uključenja BMD-a, skupina s osteoporozom imala je najveći rizik za ozbiljan prijelom u odnosu na ostale skupine (8,0 (6,4-14,0) vs. 7,1 (4,9-12,0) vs. 6,1 (4,5-7,6) %; P=0,013). Uključenjem koštane mineralne gustoće (BMD) u izračun, a potom i indeksa trabekularne kosti (TBS), ispitanice s osteoporozom imale su statistički značajno veći rizik za veliki prijelom u odnosu na skupinu s osteopenijom i kontrolnu skupinu u oba navedena slučaja (P<0,001). U ukupnoj ispitivanoj populaciji, FRAX® izračunom desetogodišnja je vjerojatnost ozbiljnog prijeloma iznosila 6,8 (5,0-11,0) %, dodatkom BMD-a u izračun 5,7 (4,1-10,0) %, a dodatkom BMD-a i TBS-a 6,6 (4,8-11,0) % (P<0,001). Nadalje, u skupini ispitanica s niskom vjerojatnosti prijeloma (N=62) rizik za prijelom iznosio je 5,9 (4,6-6,9) %, s prilagodbom za BMD 4,9 (3,7-6,2) %, a s prilagodbom za BMD i TBS 5,6 (4,3-6,7) % (P<0,001). U skupini s umjerenom vjerojatnosti za prijelom (N=21) rizik za prijelom iznosio je 13,0 (11,0-16,0) %, s prilagodbom za BMD 10,0 (8,8-14,0) %, a s prilagodbom za BMD i TBS 11,0 (9,2-14,0) % (P<0,001).

**Zaključak:** Ovo je istraživanje pokazalo da je rizik za prijelome veći u bolesnica s osteoporozom i osteopenijom u odnosu na zdrave postmenopauzalne žene. Također, rizik za prijelome pokazao je najviše vrijednosti u izračunu bez prilagodbe za BMD i TBS u ukupnoj ispitivanoj populaciji.

# 9. SUMMARY

**Diploma thesis title:** Clinical and Demographic Characteristics and Fracture Risk in Patients Directed to Densitometry

**Objectives:** The aim of this study was to examine the clinical and demographic characteristics of women who come for densitometric measurement at the University Hospital of Split and to assess their risk for fractures.

**Subjects and Methods:** This study was conducted at the Regional Center for Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases of the University Hospital of Split. The study included 30 postmenopausal women with osteoporosis, 30 with osteopenia, and 30 control subjects. Medical documentation, densitometric parameters and fracture risk calculated using the FRAX® tool were used to collect data on the subjects. Subjects were divided into three groups, depending on their T score, ie bone mineral density.

**Results:** There was a significant difference when comparing the incidence of pathological fractures between groups (10 subjects in the group with osteoporosis (33.3%), 5 in the group with osteopenia (16.7%) and 3 (10%) in the control group; P = 0.024). Furthermore, the largest number of respondents were referred to densitometric measurements by general practitioners (N=31; 34.4%) and oncologists (N=12; 13.3%). No statistically significant difference was found when comparing the trabecular bone score between the groups (1.25±0.07 vs. 1.28±0.09 vs. 1.29±0.13; P=0.250). According to the results of FRAX® without the inclusion of BMD, the group with osteoporosis had the highest risk of serious fracture compared to other groups (8.0 (6.4-14.0) vs. 7.1 (4.9-12.0) vs. 6.1 (4.5-7.6) %; P=0.013). By including BMD in the calculation and TBS afterwards, subjects with osteoporosis had a statistically significantly higher risk of major fracture compared to the osteopenia group and the control group in both cases (P<0.001). In the total study population, the ten-year probability of a serious fracture calculated by FRAX® was 6.8 (5.0-11.0) %, by adding BMD to the calculation 5.7 (4.1-10.0) %, and by adding BMD and TBS 6.6 (4.8-11.0) % (P<0.001). Moreover, in the group of subjects with low fracture probability (N=62), the fracture risk was 5.9 (4.6-6.9) %, by adding BMD 4.9 (3.7-6.2) %, and by adding BMD and TBS 5.6 (4.3-6.7) % (P<0.001). In the group with moderate fracture probability (N=21) the fracture risk was 13.0 (11.0-16.0) %, by adding BMD 10.0 (8.8-14.0) %, and by adding BMD and TBS 11.0 (9.2-14.0) % (P <0.001).

**Conclusions:** This study has shown that the fracture risk is higher in patients with osteoporosis and osteopenia compared to healthy postmenopausal women. Also, the fracture risk was the highest in the calculation without adjustment for BMD and TBS in the total population study.

# 10. ŽIVOTOPIS

**OSOBNI PODACI:**

**Ime i prezime:** Anđela Babić

**Datum i mjesto rođenja:** 8. kolovoza 1997. godine, Split, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Sv. Mihovila 6, 21 000 Split

**Mobitel:** +385 99 204 4990

**E-mail adresa:** andela.babic88@gmail.com

**OBRAZOVANJE:**

2003.-2011. Osnovna škola „Kamen-Šine“, Split

2011.-2015. Opća gimnazija „Marko Marulić“, Split

2015.-2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij medicine

**MATERINSKI JEZIK:**

Hrvatski jezik

**OSTALI JEZICI:**

Engleski jezik (aktivno)

Njemački jezik (aktivno)

Španjolski jezik (aktivno)

**AKTIVNOSTI I VJEŠTINE:**

Demonstratorica na Katedri za anatomiju Medicinskog fakulteta u Splitu (ak. god. 2016./2017.)

Vozačica B kategorije