Trabekularna struktura kosti i procjena rizika za patološke prijelome u bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja

Ujević, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:171:372644

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

Iva Ujević

TRABEKULARNA STRUKTURA KOSTI I PROCJENA RIZIKA ZA PATOLOŠKE PRIJELOME U BOLESNIKA S OPSTRUKCIJSKOM APNEJOM TIJEKOM SPAVANJA

Diplomski rad

Akademska godina:
2019./2020.

Mentor:
dr. sc. Marino Vilović, dr. med.

Split, srpanj 2020.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Iva Ujević

TRABEKULARNA STRUKTURA KOSTI I PROCJENA RIZIKA ZA PATOLOŠKE PRIJELOME U BOLESNIKA S OPSTRUKCIJSKOM APNEJOM TIJEKOM SPAVANJA

Diplomski rad

Akademska godina:
2019./2020.

Mentor:
dr. sc. Marino Vilović, dr. med.

Split, srpanj 2020.

Sadržaj

1. UVOD 1
   1.1. Poremećaji disanja tijekom spavanja 2
   1.2. Opstrukcijska apneja tijekom spavanja 3
      1.2.1. Definicija i dijagnostika 3
      1.2.2. Rizični čimbenici 4
      1.2.3. Epidemiologija 4
      1.2.4. Patofiziologija 4
      1.2.5. Liječenje 6
      1.2.6. Komplikacije 7
   1.3. Koštani metabolizam i osteoporoza 8
      1.3.1. Građa i fiziologija kosti 8
      1.3.2. Osteoporoza 10
      1.3.3. OSA i osteoporoza 11
      1.3.4. Procjena rizika za prijelome i trabekularna struktura kosti 12
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 14
3. ISPITANICI I POSTUPCI 16
   3.1. Ispitanici 17
   3.2. Postupci 17
      3.2.1. Antropometrijska mjerenja i dnevne navike 17
      3.2.2. Polisomnografsko ispitivanje 18
      3.2.3. Parametri koštane strukture 18
      3.2.4. Procjena rizika za prijelom 18
   3.3. Statistička analiza podataka 19
4. REZULTATI 20
5. RASPRAVA 29
6. ZAKLJUČCI 33
7. POPIS CITIRANE LITERATURE 35
8. SAŽETAK 42
9. SUMMARY 44
10. ŽIVOTOPIS 46

Dragom mentoru, dr. sc. Marinu Viloviću, od srca veliko hvala na prijateljskom pristupu, neizmjernoj susretljivosti i strpljenju te vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.

Uz Vašu pomoć, ni ovaj zadnji studentski zadatak nije bilo teško ispuniti. 😊

Također, hvala mojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnom razumijevanju i podršci tijekom svih godina studiranja.

1. UVOD

1.1. Poremećaji disanja tijekom spavanja

Poremećaji disanja tijekom spavanja heterogena su skupina stanja koja mogu biti povezana s promjenama strukture sna, kvalitete spavanja te izmjene plinova tijekom spavanja (1). Možemo ih podijeliti u 4 skupine: centralnu apneju tijekom spavanja (CSA), opstrukcijsku apneju tijekom spavanja (OSA), hipoventilacijske poremećaje te hipoksemijske poremećaje tijekom spavanja (Tablica 1) (2).

Tablica 1. Poremećaji disanja tijekom spavanja prema podjeli Američke akademije za medicinu spavanja (AASM) iz 2014. godine.

Centralna apneja tijekom spavanja	CSA sa Cheyne-Stokesovim disanjem
	CSA bez Cheyne-Stokesovog disanja
	CSA uslijed periodičnog disanja na velikim visinama
	CSA inducirana lijekovima
	Primarna CSA
	Primarna CSA u nedonoščadi
	Primarna CSA u dojenčadi
	Terapijom uzrokovana CSA
Opstrukcijska apneja tijekom spavanja	OSA kod odraslih
	OSA kod djece
Hipoventilacijski poremećaji tijekom spavanja	Sindrom hipoventilacije u pretilih osoba
	Kongenitalni centralni alveolarni hipoventilacijski sindrom
	Kasno nastala centralna hipoventilacija sa hipotalamičkom disfunkcijom
	Hipoventilacija inducirana lijekovima
	Idiopatska centralna alveolarna hipoventilacija
	Bolešću uzrokovan hipoventilacijski poremećaj tijekom spavanja
Hipoksemijski poremećaji tijekom spavanja	

1.2. Opstrukcijska apneja tijekom spavanja

1.2.1. Definicija i dijagnostika

Opstrukcijska apneja tijekom spavanja je stanje karakterizirano ponavljajućim epizodama djelomične ili potpune opstrukcije dišnih puteva tijekom spavanja (4). Potpuna opstrukcija ili apneja definirana je kao prestanak disanja u trajanju većem od 10 sekundi dok je parcijalna opstrukcija ili hipopneja smanjenje protoka zraka za više od 50% uz desaturaciju i prekid spavanja (3). Odgovor tijela na opstrukciju vodi u aktivaciju simpatičkog sustava i desaturaciju kisika u krvi, a ponavljajuće epizode mogu dovesti do fragmentacije normalnog tijeka spavanja (4).

Kriteriji za dijagnozu OSA-e u odraslih su 5 ili više dominantno opstruktivnih respiracijskih događaja po satu spavanja uz prisutnost karakterističnih simptoma ili komorbiditeta, ali definirati OSA-u može se i prisustvom 15 ili više dominantno opstruktivnih respiracijskih događaja po satu spavanja, neovisno o prisustvu ostalih znakova. Broj respiracijskih događaja izražava se apneja-hipopneja indeksom (AHI). AHI označava broj apneja i hipopneja po satu tijekom spavanja. OSA-u tako dijelimo u tri kategorije: blagu koju označava ≥ 5 respiracijskih događaja, srednje tešku u kojoj AHI broji ≥ 15 događaja te tešku u kojoj taj broj prelazi 30 po satu spavanja (2,5). U procjenama ozbiljnosti OSA-e koriste se i drugi parametri, a jedan od njih je i desaturacijski indeks kisika (ODI). ODI je definiran kao broj desaturacija kisikom $\geq 3\%$ od početne vrijednosti, na sat (6).

Opstrukcijska apneja tijekom spavanja klinički se prezentira nizom noćnih, ali posljedično i dnevnih simptoma. Noćni simptomi poput hrkanja, epizoda prestanka disanja, nesanice i nemira dovode i do onih dnevnih koje čine jutarnja glavobolja, pospanost, manjak koncentracije, promjene u ponašanju te seksualna disfunkcija (7,8). Najčešći simptom kojim se OSA prezentira je prekomjerna pospanost, iako je ovaj simptom prijavljen od svega 15% do 50% ljudi s OSA-om u općoj populaciji (9).

Zlatni standard dijagnostike OSA-e je polisomnografija koja tijekom jedne noći prati više parametara: elektroencefalogram i elektrookulogram za određivanje stadija spavanja, elektromiogram, elektrokardiogram te respiraciju i zasićenost kisikom (5). Zbog velikog troška, potrošnje vremena i nepristupačnosti polisomnografije od velike pomoći u dijagnostici, točnije u probiru i ranom otkrivanju osoba s povećanim rizikom za OSA-u mogu poslužiti i različiti upitnici poput Berlinskog upitnika, STOP-Bang upitnika i STOP upitnika te Epworthove ljestvice pospanosti (ESS) (10).

1.2.2. Rizični čimbenici

Rizični čimbenici za opstrukcijsku apneju tijekom spavanja mogu se podijeliti na promjenjive i nepromjenjive. Nepromjenjivi su oni na koje ne možemo utjecati, a tu ubrajamo spol, godine, rasu te genetsko nasljeđe i pozitivnu obiteljsku anamnezu apneje. Muškarci imaju veći rizik za OSA-u, ali s početkom menopauze te razlike se gube i žene nose jednak rizik (11). Iako se OSA može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, prevalencija je veća s godinama, a nešto malo je veći rizik i kod crne rase u odnosu na bijelu (11). Većina drugih rizičnih čimbenika posljedica su načina života te su kao takvi podložni promjenama i prevenciji. U promjenjive rizične čimbenike ubrajamo tjelesnu težinu (pretilost), lijekove koji uzrokuju relaksaciju mišića i posljedično suženje dišnih puteva (opijati, benzodiazepini, alkohol), endokrine poremećaje (hipotireoidizam, sindrom policističnih jajnika), pušenje, nosnu kongestiju i opstrukciju (11).

1.2.3. Epidemiologija

Istraživanja vezana uz prevalenciju OSA-e dosta su heterogena i pokazuju određene varijacije. Kod AHI indeksa ≥5 događaja/sat ukupna prevalencija u populaciji bila je u rasponu od 9% do 38% i bila je veća kod muškaraca (4). Prevalencija se pokazala većom kod starije populacije te je u nekim skupinama dosezala 90% u muškaraca i 78% u žena (4). Kod AHI indeksa ≥15 događaja/sat prevalencija je bila u rasponu od 6% do 17%, a u starijoj populaciji do najviše 49% (4). Prevalencija OSA-e također je bila veća kod pretilih muškaraca i žena (4). Prema novijim istraživanjima, OSA pogađa oko 17% žena i 34% muškaraca u SAD-u, a slična je rasprostranjenost OSA-e i u drugim zemljama (9).

1.2.4. Patofiziologija

Patogeneza OSA-e je multifaktorijalna, ali određen stupanj anatomskog oštećenja gornjih dišnih puteva je gotovo uvijek prisutan (12). Predisponirajući anatomski i mehanički čimbenici za OSA-u su kraniofacialne abnormalnosti poput kratke donje čeljusti, anomalija položaja gornje čeljusti, makroglosije, široke baze lubanje i nisko položene jezične kosti, kratkog i debelog vrata, povećanih masnih naslaga u području gornjih dišnih puteva te tonzilarne i adenoidne hipertrofije (13). Također, edem u stijenkama dišnih puteva, kao posljedica noćnog pomaka tekućine iz donjih ekstremiteta, potencijalno je važan čimbenik u bolesnika s komorbiditetima (14).

Anatomski čimbenici u kombinaciji s različitim funkcionalnim i neurogenim oštećenjima koja dovode do hipotonije mišića uzrokom su kolapsa gornjih dišnih puteva. Opstrukcija je najčešća u retropalatalnoj regiji, ali nerijetko se javlja i u hipofarinksu te u retroglosalnoj regiji. Povećana mišićna aktivnost, kojom oboljeli od OSA-e kompenziraju suženje dišnih puteva u budnom stanju, gubi se tijekom spavanja i posljedično vodi u kolaps. Pad mišićne aktivnosti uz porast otpora u gornjim dišnim putevima najizraženiji je u REM fazi spavanja i dovodi do ponavljajućih epizoda hipopneje i apneje (15). Opstrukcijska apneja i hipopneja rezultiraju velikim promjenama intratorakalnog tlaka, povremenom hipoksemijom te fragmentacijom spavanja koja je glavni uzrok prekomjerne pospanosti u oboljelih od OSA-e (9).

Isprekidana hipoksemija, osobito s istodobnom hiperkapnijom, aktivira simpatički živčani sustav i najviše je zaslužna za akutno, ali i kronično povišenje arterijskog tlaka (9). Također, novija istraživanja su pokazala i da razine serumskog katestatina, novijeg biomarkera kardiovaskularne funkcije i arterijskog tlaka, značajno koreliraju s težinom OSA-e te su se pokazale višima u oboljelih od OSA-e u odnosu na zdrave ispitanike (16).

Hipoksemija također rezultira i povišenim brojem slobodnih radikala kisika. Oksidativni stres i povećana aktivnost simpatikusa, izuzev povišenja tlaka, vode i u metaboličku disregulaciju, sistemsku upalu i endotelnu disfunkciju (9). Višestruki dokazi podržavaju složen odnos OSA-e i šećerne bolesti. OSA je neovisno povezana s većim rizikom od razvoja šećerne bolesti, dok je tip šećerne bolesti ovisan o inzulinu neovisno povezan s povećanim rizikom od OSA-e, posebice kod žena (17). OSA-u se također povezuje s lošijom kontrolom glikemije i vaskularnim bolestima u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 (18). Mogući mehanizam kojim se OSA-u povezuje sa šećernom bolesti tipa 2 leži u povećanoj razini katekolamina koji smanjuju osjetljivost na inzulin te potiču apoptozu beta stanica gušterače (9). Isprekidana hipoksemija i fragmentacija spavanja u oboljelih od OSA-e povezuju se i s promjenama u aktivnosti hipotalamo-hipofizarno-adrenalne osi (HPA os), posebice s pojačanim pulsatilnim oslobađanjem kortizola, međutim raspoloživa ispitivanja ne pružaju jasne dokaze o njihovoj povezanosti te utjecaj poremećaja disanja na hipotalamo-hipofizarno-adrenalnu os ostaje još uvijek kontroverzan. Navedene promjene u aktivnosti HPA osi te povećanje pulsatilnog lučenja kortizola očekivano bi vodile u više razine kortizola u plazmi kod oboljelih od OSA-e, ali empririjski podaci ne podržavaju uvijek ovu hipotezu, pa je tako i jedno novije istraživanje prikazalo značajno niže razine kortizola u bolesnika s teškim oblikom

OSA-e u odnosu na one s umjerenom OSA-om i kontrolnom skupinom. Jutarnja razina kortizola pokazala je negativnu korelaciju s AHI indeksom te indeksom zasićenja kisikom (19).

Novija istraživanja pokazala su i potencijalno važnu ulogu adropina u složenoj patofiziologiji OSA-e. Adropin je hormon uključen u homeostazu energije uglavnom kroz interakciju s metabolizmom glukoze i lipida, a njegov je manjak povezan s većom učestalošću pretilosti te s inzulinskom rezistencijom. Rezultati su pokazali povezanost koncentracije plazmatskog adropina i OSA-e. Prosječne razine adropina bile su najniže u bolesnika s teškom OSA-om, zatim u bolesnika s umjerenom OSA-om, a najviša razina adropina izmjerena je u zdravih dobrovoljaca (20). Objašnjenje patogeneze OSA-e prošlo je kroz brojne izmjene od kada je prvi put opisana 1978.godine. Identificirana su brojna obilježja potencijalno pogodna farmakološkoj terapiji, a i istraživanja se i dalje provode kako bi se utvrdili temeljni faktori odgovorni za razlike u simptomima i komplikacijama ovog učestalog poremećaja (21).

1.2.5. Liječenje

Terapija kontinuiranim pozitivnim tlakom zraka (engl. *Continuous Positive Airway Pressure, CPAP*) je standard liječenja srednje teške do teške opstrukcijske apneje tijekom spavanja (22). CPAP je stroj koji djeluje poput kompresora za upuhivanje zraka u masku koja se nosi preko nosa i/ili usta za vrijeme spavanja (23). Međutim, velik broj pacijenata ima blaže oblike OSA-e te stoga nisu idealni kandidati za CPAP. Za blaže do srednje teške oblike OSA-e odličan izbor su i oralna pomagala, kao što su zubne udlage, koja održavaju mandibulu ili jezik u podignutom, protrudiranom položaju te na taj način preveniraju kolabiranje gornjih dišnih puteva tijekom spavanja. Također, odličan su drugi izbor za one pacijente koji teže podnose korištenje CPAP uređaja (22). Neke studije pokazale su značajna poboljšanja simptoma blage do umjerene OSA-e, kognitivnih i psihomotornih performansi oboljelih te kvalitete života uporabom mandibularnih uređaja (24).

Isto tako, nekoliko novijih studija pokazuje i dobar utjecaj orofaringealnih vježbi na težinu OSA-e, s obzirom da mišićni dilatatori igraju bitnu ulogu u održavanju gornjih dišnih puteva otvorenima (22). Nosni EPAP (ekspiracijski pozitivni tlak zraka) je još jedan oblik terapije kod kojeg u odnosu na CPAP uređaj može doći do kolapsa dišnih puteva u inspiriju (22). Nadalje, u pojedinih pacijenata s blažim oblicima OSA-e promjene životnih navika poput izbjegavanja alkohola i sedativa prije spavanja i spavanja na leđima te reduciranja tjelesne

težine mogu biti od velike koristi (22). Redovita tjelovježba i dijeta pomažu i kod težih oblika OSA-e smanjenjem AHI indeksa i ozbiljnosti kliničke slike (25).

Kirurška modifikacija gornjih dišnih puteva također je jedan od oblika liječenja, pogodan za odabrane pacijente. Često se preporučuje simptomatskim pacijentima koji ne podnose CPAP terapiju. Iako nekad korištena u terapiji kod težih oblika OSA-e, traheotomija se danas u tu svrhu rijetko izvodi (9). Kirurški zahvati danas su najčešće bazirani na modifikaciji mekog tkiva gornjih dišnih puteva, uključujući nepce, bazu jezika i bočne stijenke ždrijela. Jedan od tih zahvata, najopširnije proučavan, je uvulopalatofaringoplastika koja uključuje resekciju uvule i dijela mekog nepca (9). Najbolje proučen postupak je maksilomandibularne osteotomije koja uključuje Le Fort I maksilarne i dvostrane mandibularne osteotomije s fiksacijom kostura lica prema naprijed (9). Noviji kirurški zahvat je stimulacija hipoglosalnog živca implatacijom elektorda, kako bi se poboljšala protruzija jezika i stabilizirao gornji dišni put tijekom inspiracije (9).

1.2.6. Komplikacije

OSA je kaskadom patofizioloških mehanizama povezana s cijelim nizom sustavnih poremećaja. Istraživanja su pokazala kako 50% bolesnika s OSA-om ima hipertenziju te da 30% hipertoničara boluje od OSA-e koja je često nedijagnosticirana. Postotak pridružene OSA-e je još veći kod terapijski rezistentne hipertenzije kod koje iznosi 70-80% (8). Povezanost s hipertenzijom najizraženija je u noćnoj hipertenziji zbog izostanka fiziološkog sniženja tlaka tijekom spavanja (8).

U bolesnika s OSA-om nastaju i brojne aritmije. Kod težih oblika bolesti i teže hipoksemije učestalost aritmija je do 50%, a najčešće se javljaju recidivirajuća fibrilacija atrija (FA), nepostojana ventrikulska tahikardija (VT), sinusni zastoj, atrioventrikulski (AV) blok 2.stupnja te ventrikulska ekstrasistola (VES). Zbog pojačanog vagalnog tonusa i posljedičnih bradiaritmija čak je 59% bolesnika s OSA-om i implantiranim elektrostimulatorom srca (8). Vidljiva je i dvostruko veća pojavnost apneje u bolesnika s koronarnom bolešću (8). Pretpostavlja se da su neki od mogućih uzroka teška intermitentna hipoksemija, acidoza, hipertenzija i simpatička vazokonstrikcija te promjene u intratorakalnim tlakovima koje su prisutne u OSA bolesnika. OSA je prepoznata i kao jedan od čimbenika rizika za ishemijski moždani udar. Teži stupanj OSA-e ujedno nosi i veći rizik od samog moždanog udara (8).

Nadalje, OSA se povezuje i s disfunkcijom metaboličko-endokrinog sustava. Tako pacijenti s OSA-om imaju povećan rizik od razvoja šećerne bolesti tipa 2, a više od 50% osoba koje boluju od šećerne bolesti ujedno boluje i od OSA-e (3,26). Osim povećanog rizika za razvoj šećerne bolesti te lošije kontrole glikemijskih vrijednosti, OSA-u se povezuje i s hipertenzijom te dislipidemijom, ostalim komponentama metaboličkog sindroma. Kako bi se što bolje prikazala bliska povezanost OSA-e i komponenata metaboličkog sindroma predložen je i naziv, „sindrom Z“, za kombinaciju metaboličkog sindroma (sindrom X) i OSA-e (27).

Zbog pojačanog negativnog tlaka i hiperventilacija tijekom apneja dolazi i do noćne regurgitacije želučane kiseline pa je tako kod OSA-e učestaliji i GERB (8).

OSA-u se sve više povezuje i sa sekundarnim oblikom osteoporoze zbog narušavanja dnevnog ritma koštanog prometa noćnom hipoksijom te remećenjem kvalitete spavanja (28). Iz svega je vidljivo kako opstrukcijska apneja tijekom spavanja bitno narušava kvalitetu svakodnevnog života (3).

1.3. Koštani metabolizam i osteoporoza

1.3.1. Građa i fiziologija kosti

Kost je dinamičan i aktivan organ koji igra bitnu ulogu u koordinaciji metaboličkih, endokrinih i hematoloških procesa. Sastavni je dio homeostaze minerala kao što su kalcij i fosfati, rezervoar je faktora rasta i izvorište hematopoeze (29). Tijekom procesa formacije tkiva vidljive su dvije vrste kosti: primarna kost koja se pojavljuje tijekom embrionalnog razvoja i kod popravljanja lomova. Riječ je o prolaznoj strukturi sastavljenoj od osteoida i kolagenih vlakana sa slučajnim rasporedom ćelija koju kasnije zamjenjuje zrela lamelarna kost, sekundarna kost koja čini kostur odraslih.

Lamelarna kost, sastavljena od visoko organiziranog mineraliziranog osteona, strukturom je jača i rigidnija te manje elastična od primarne. Sastoji se od kortikalne/kompaktne i trabekularne/spužvaste kosti (30). Iako makroskopski i mikroskopski različite, kortikalna i trabekularna kost su po svom kemijskom sastavu identične. Kortikalna kost čini 80% kostura, a građom je gusta i kompaktna te visoke otpornosti na savijanje i torziju. Trabekularna kost predstavlja 20% koštane mase, a 80% njene koštane površine nalazi se na okrajcima dugih kostiju, u kralješcima, unutarnjim dijelovima zdjelice i drugim plosnatim

kostima. Manje je gustoće od kortikalne kosti, elastičnija je te ima viši stupanj koštane pregradnje i veću metaboličku funkciju (31).

Koštano tkivo sastavljeno je od oko 65% anorganskog matriksa (minerali, uglavnom kristali kalcijevog hidroksiapatita) te od oko 35% organskog matriksa (kolagen tipa I, proteoglikani, vezana voda) (32). Stanice koje čine koštano tkivo su osteoblasti, osteociti te osteoklasti. Osteoblasti čine 4-6% ukupnih koštanih stanica. Smješteni su duž koštane površine i zaslužni za formaciju kosti. Sinteza koštanog matriksa odvija se u dva glavna koraka: taloženje koštanog matriksa i njegova naknadna mineralizacija. Osteoklasti su stanice odgovorne za koštanu razgradnju, ali i izvor su citokina koji utječu na aktivnost ostalih stanica. Osteociti čine 90-95% ukupnih koštanih stanica. Djeluju kao mehanoreceptori pomažući u prilagodbi kosti na dnevne promjene mehaničkih sila te tako reguliraju aktivnost osteoblasta i osteoklasta (33).

Ciklus remodeliranja kosti započinje fazom inicijacije koja se sastoji od resorpcije kosti od strane osteoklasta, nakon čega slijedi faza stvaranja kosti od strane osteoblasta, a između ove dvije faze postoji i prijelazna faza. Dokazano je da i osteociti imaju važnu ulogu u ciklusu remodeliranja djelujući kao koordinatori procesa pregradnje kostiju, stvarajući čimbenike koji utječu na aktivnost osteoklasta i osteoblasta (33). Mnogo je čimbenika koji su uključeni u reguliranje preciznog remodeliranja kostiju. Glavni hormonski regulatori osteoklastične resorpcije kosti su kalcitonin, paratiroidni hormon (PTH), vitamin D3 i estrogen. Uz sistemsku hormonsku regulaciju i brojni čimbenici rasta poput faktora rasta sličnog inzulinu (IGF-a), transformirajućeg čimbenika rasta beta (TGF-β), faktora rasta fibroblasta (FGF-a), epidermalnog faktora rasta (EGF-a), Wnt proteina, koštanog morfogenetskog proteina (BMP-a) igraju značajnu ulogu u regulaciji fiziološke pregradnje kostiju (34).

PTH i vitamin D3 dva su glavna regulatora metabolizma minerala čija je glavna funkcija održavanje homeostaze kalcija i fosfata. PTH je glavni stimulator sinteze vitamina D u bubrezima, dok vitamin D djeluje negativno na povratnu sekreciju PTH. Učinci PTH-a na crijeva, bubrege i kosti služe održavanju visokih serumskih vrijednosti kalcija uz istodobno recipročan učinak na metabolizam fosfata. Suprotno tome, vitamin D3 ima stimulativan učinak i na homeostazu kalcija i fosfata (35). Estrogeni moduliraju aktivnost osteoblasta i osteoklasta čime dovode do inhibicije preuređenja kostiju, smanjenja resorpcije i održavanja stvaranja kostiju. Androgeni također imaju nekoliko povoljnih učinaka na razvoj i održavanje koštane mase kod muškaraca, ali i kod žena. Manjak androgena rezultira pojačanom pregradnjom

kostiju (34). Ključnu ulogu u homeostazi minerala, normalnom rastu skeleta i održavanju koštane mase imaju i tiroidni hormoni. Također, i glukokortikoidi izravno, signalizacijom u kostima mogu utjecati na smanjenje koštane mase jednako kao i neizravnim putem utječući na sistemske regulatore. Bitno je spomenuti i pozitivan utjecaj hormona rasta na kosti koji povećava rast i stvaranje kostiju, smanjuje resorpciju te djeluje na povećanje koštane gustoće i mase (34).

Klasične funkcije koštanog tkiva, osim pokretanja, uključuju potporu i zaštitu mekih tkiva, skladištenje kalcija i fosfata, te endokrini utjecaj na druge organe. Pokazalo se da osteokalcin, koji proizvode osteoblasti, djeluje na druge organe kao što su gušterača, masno tkivo, testisi te živčani sustav (33). U gušterači djeluje kao pozitivni regulator lučenja i osjetljivosti gušterače te proliferacije β stanica, a u masnom tkivu potiče ekspresiju adiponektina čime povećava osjetljivost na inzulin. Nadalje, u testisima se može vezati na specifični receptor u Leydigovim stanicama i povećati sintezu testosterona, dok u hipokampusu potiče sintezu monoaminskih neurotransmitora, inhibira sintezu GABA-e te na takav način poboljšava vještine učenja i pamćenja (33).

1.3.2. Osteoporoza

Osteoporoza je jedna od najučestalijih koštanih bolesti koja pogađa preko 200 milijuna ljudi u cijelom svijetu (36). Karakterizirana je mikroarhitektonskim koštanim nepravilnostima koje posljedično rezultiraju izmijenjenom kvalitetom kostiju i njihovom smanjenom čvrstoćom što vodi u veći rizik od fraktura. Prijelomi, kojih godišnje bude i oko 9 milijuna, uzrokuju značajan morbiditet i mortalitet, a smatra se da su prijelomi kuka, sami, povezani s više od 700 000 smrti (36). Većina smrtnih ishoda, u slučaju prijeloma kuka, se dogodi u prvih 3-6 mjeseci od prijeloma te ih je 20-30% povezano izravno s frakturom, a prijelom kuka se pokazao kao češći uzrok smrtnosti od raka gušterače ili želudca (37). Brojni su faktori rizika za razvoj osteoporoze od kojih su neki promjenjivi i vezani uz prehranu i način života dok su drugi nepromjenjivi. Glavni faktori rizika na koje se može utjecati su: neadekvatna prehrana, nedostatak fizičke aktivnosti, pušenje, konzumacija alkohola, zagađenje zraka i stres. Neki od nepromjenjivih faktora rizika su: starija životna dob, spol, prethodni prijelomi te genetski faktori i obiteljska anamneza osteoporoze. Kronična upotreba nekih lijekova poput kortikosteroida, hipogonadizam, hiperparatireoidizam, kronična bolest jetre, manjak vitamina

D, šećerna bolest i mnoge druge također nose veći rizik od razvoja sekundarnog oblika osteoporoze (38).

Dva su osnovna oblika osteoporoze: postmenopauzalna koja nastaje kao rezultat manjka estrogena i koja zahvaća prvenstveno trabekularnu kost. Karakterizirana je prijelomima kralježaka i prijelomom kuka (39). Drugi oblik osteoporoze zahvaća pretežito kortikalnu kost i javlja se uglavnom u starijoj populaciji kod koje često dovodi do lomova kuka (39). Osteoporoza kod muškaraca može biti i sekundarna kao posljedica hipogonadizma, kortikosteroidne terapije ili pretjerane konzumacije alkohola, a često ostaje i neprepoznata i neliječena (39).

U dijagnostici osteoporoze i pridruženih komplikacija koriste se detaljna anamneza, fizikalni pregled, radiološki pregled za dijagnozu fraktura, te FRAX® alat koji se koristi za izračunavanje 10-godišnje procjene rizika od frakture (39). Ipak, za konačnu dijagnozu osteoporoze potrebno je mjerenje mineralne gustoće kosti (engl. *Bone Mineral Density, BMD*), a najčešće korištena i široko rasprostranjena metoda u procjeni BMD-a je denzitometrijsko snimanje putem dvo-energetske apsorpciometrijske tehnike (engl. *Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA*).

Mineralizirana koštana masa izražava se T ocjenom (*T-score*), a granična vrijednost za osteoporozu je T-score od 2,5 standardne devijacije (SD) ispod srednje vrijednosti BMD-a kralježnice ili kuka zdrave populacije u dobi od 30 godina (40). Primarni cilj liječenja osteoporoze je smanjiti rizik kliničkih prijeloma, osobito prijeloma kuka i kralježaka, a promjena samog BMD-a tijekom liječenja je manje bitna od učinka liječenja na rizik od prijeloma (41).

1.3.3. OSA i osteoporoza

Neka istraživanja pokazuju kako bi OSA mogla biti neprepoznati uzrok sekundarne osteoporoze. Dnevni ritam koštanog prometa je veoma bitan za normalnu pregradnju kosti, a OSA remećenjem kvalitete spavanja i noćnom hipoksijom može narušiti taj ritam. Tako se može oštetiti i koštani metabolizam, što potencijalno može voditi u povećanje rizika od smanjenja koštane mase, poremećaja mikroarhitekture kosti i fraktura kao komplikacija (28,43). OSA je prepoznata kao jedan od glavnih faktora sekundarne hipertenzije uslijed visoke simpatičke aktivnosti inducirane povremenom hipoksemijom te fragmentacijom spavanja, a smatra se da simpatička stimulacija može izazvati resorpciju kosti posredovanu aktivacijom

osteoklasta i osteoklastogeneze. Studija Hamade i sur. je tako pokazala pogoršan metabolizam kostiju kod muškaraca s OSA-om te niže vrijednosti BMD-a, utvrđene CT slikama, u onih bolesnika s ozbiljnom OSA-om u odnosu na zdrave ispitanike (42). Nadalje, kombinacija OSA-e i šećerne bolesti tipa 2 može dodatno pogoršati kvalitetu kostiju te povećati rizik od frakture kod muškaraca (44). Kombinacijom rezultata kliničkih studija, sustavni pregled i meta-analiza Upale i sur. sugerira da su izgledi za osteoporozu veći u OSA ispitanika u odnosu na zdravu populaciju. Međutim, značajna povezanost osteoporoze i OSA-e vidljiva je samo u kohortnim studijama, dok u presječnim studijama povezanost nije utvrđena (45).

1.3.4. Procjena rizika za prijelome i trabekularna struktura kosti

Iako se dijagnoza bolesti oslanja na kvantitativnu procjenu koštane mineralne gustoće, jedne od glavnih odrednica čvrstoće kosti, klinički značaj osteoporoze leži u lomovima koji nastaju. Međutim, uzroci prijeloma su multifaktorijalni i ne ovise samo o BMD-u, već i o koštanoj kvaliteti u koju se ubraja, između ostalog, i koštana mikroarhitektura, geometrija kosti i stupanj mineralizacije matriksa (46). Nadalje, postoje i ostali identificirani čimbenici rizika za prijelome, a jedan od najvažnijih je dob, te je više studija zabilježilo značajan utjecaj starije dobi na povišenje rizika za prijelome (47). Izuzev dobi, na povišenje rizika utječu i spol, indeks tjelesne mase, prethodni prijelomi, roditeljska anamneza prijeloma kuka, liječenje glukokortikoidima, trenutno pušenje, unos alkohola veći od 3 jedinice dnevno te sekundarna osteoporoza (48).

U dijagnozi osteoporoze, a posebice i u procjenama rizika od prijeloma sve se više koristi indeks trabekularne kosti (engl. *Trabecular Bone Score*, *TBS*) koji pokazuje niz različitosti u odnosu na BMD. TBS je alat sposoban prepoznati razlike trodimenzionalne (3D) mikroarhitekture između dvije različite 2D DXA slike koje daju gotovo identične rezultate BMD-a. TBS ima dodatne praktične vrijednosti u tome da se može primijeniti na nekoliko različitih vrsta slike, uključujući DXA, uobičajene radiografske slike (RTG), kompjutoriziranu tomografiju (CT) i kvantitativni CT te se može koristiti na svim mjestima skeleta koja zadovoljavaju specifičnu razlučivost i kriterije omjera signal-šum (49). Ipak, TBS se uglavnom eksploatira iz DXA snimki lumbalne kralježnice, vršeći nova mjerenja teksture nivoa sive boje, čime bilježi podatke koji se odnose na trabekularnu mikroarhitekturu (50). Dodatna prednost TBS-a je da za razliku od BMD-a nije pod utjecajem prisutnosti viška kalcifikacija uzrokovanih degenerativnim promjenama karakterističnim za osteoartritis i druga artritična stanja te je

osjetljiv je na manje promjene kvalitete kosti u odnosu na BMD, bilo da su promjene rezultat učinkovite terapije ili nedostatka terapije.

Ulogu TBS-a u razvoju prijeloma, na velikoj populaciji od 29.407 postmenopauzalnih žena, u Kanadskoj provinciji Manitobi, proučavali su Hans i sur. Rezultati su pokazali da su BMD i TBS bili jednako dobri alati za predviđanje prijeloma, a da je najbolja predikcijska vrijednost dobivena njihovom međusobnom kombinacijom (51). Jednako tako je i meta-analiza koja je obuhvaćala ukupno 14 prospektivnih kohortnih studija dokazala kako TBS predstavlja čimbenik rizika od prijeloma neovisan o BMD-u i FRAX®-u, a da u kombinaciji s navedenima daje najpreciznije procjene (52). TBS ima mogućnost pravilne klasifikacije onih pacijenata s rezultatima BMD-a blizu praga intervencije čime pomaže u odluci opravdanosti uvođenja terapije (49).

Najvažnije sredstvo za procjenu rizika od frakture je FRAX® alat koji je razvijen u centru na Sveučilištu u Sheffieldu. FRAX® alat integrira rizik od prijeloma zajedno s rizikom smrti kako bi se procijenila 10-godišnja vjerojatnost prijeloma kuka te velikog osteoporotskog prijeloma (kralježnice, distalnog dijela podlaktice, proksimalnog dijela humerusa te prijeloma kuka). Vjerojatnost loma i smrti značajno se razlikuje u različitim dijelovima svijeta te su stoga FRAX® modeli kalibrirani u skladu s poznatom epidemiologijom lomova i smrti određenih zemalja (53).

Podatci koje FRAX® alat analizira za izračun rizika su osim BMD-a vrata bedrene kosti i ostali navedeni faktori rizika: dob, spol, indeks tjelesne mase, anamneza ranijih lomova, uporaba glukokortikoida ≥3 mjeseca, sekundarna osteoporoza, reumatoidni artritis, prijelom kuka kod roditelja, pušenje te unos alkohola ≥3 jedinice dnevno (54). Isto tako, izračun rizika od fraktura FRAX® alatom može biti još precizniji uključenjem TBS-a u kalkulaciju (49).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su ispitati razlike u denzitometrijskim parametrima koštane mineralne strukture i trabekularne strukture kosti u pacijenata s OSA-om u odnosu na kontrolne ispitanike, te procijeniti 10-godišnji rizik za nastanak patoloških prijeloma u obje navedene skupine.

Hipoteze ovog istraživanja su:

1. Vrijednosti TBS-a bit će manje u OSA ispitanika u odnosu na kontrolnu skupinu
2. Vrijednosti TBS-a bit će manje u teških OSA ispitanika u odnosu na umjerene OSA ispitanike
3. Pacijenti s OSA-om imati će veći 10-godišnji rizik od ozbiljnog prijeloma u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika
4. U pacijenata s OSA-om, 10-godišnji rizik od ozbiljnog prijeloma će biti veći u izračunu prilagođenim s TBS indeksom, u odnosu na računanje bez TBS-a

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ispitanici

U ovo istraživanje uključeno je 30 odraslih OSA bolesnika i 30 kontrolnih ispitanika. OSA pacijenti su se uključivali u istraživanje u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Splitu i KBC-a Split tijekom siječnja, veljače i ožujka 2018. godine. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Splitu, te je napravljeno prema smjernicama Helsinške deklaracije. Svrha istraživanja je objašnjena prije izvođenja postupaka, te je potom potpisan informirani pristanak od strane svih uključenih ispitanika.

Glavni kriteriji uključenja bili su polisomnografski dijagnosticirana OSA, muški spol te dob od 20 do 65 godina. Iz istraživanja su isključeni ispitanici sa šećernom bolesti, teškom plućnom ili bubrežnom bolesti, malignom bolesti, bolesti koštanog sustava, akutnom i kroničnom upalnom bolesti, ispitanici koji su uzimali lijekove koji imaju moguće interakcije s koštanim metabolizmom, te redovito korištenje kalcija ili vitamina D. Kriteriji isključenja bili su i zloupotreba alkohola i droga, indeks tjelesne mase (ITM) > 37 kg/m^2 te terapija OSA-e prije uključenja u istraživanje.

Kontrolni ispitanici, usklađeni po dobi, antropometrijskim mjerama i životnim navikama s OSA pacijentima, ispunili su dva upitnika validirana na hrvatskom jeziku u svrhu procjene rizika za nastanak OSA-e, budući da nisu podvrgnuti polisomnografskim ispitivanjima. Ispunjen je ESS upitnik od 8 pitanja kojim se subjektivno procjenjuje razina dnevne pospanosti u uobičajenim životnim situacijama. Odgovori se boduju ocjenama od 0 do 3 te tako najveći mogući broj bodova može biti 24, a zbroj veći od 9 predstavlja povećanu dnevnu pospanost (55). Stoga su oni ispitanici s ukupnim ESS zbrojem > 9 isključeni iz istraživanja. Osim ESS upitnika ispunjen je i STOP-BANG upitnik, kratki test od 8 pitanja za probir pojedinaca s visokim rizikom razvoja OSA-e (56). Potvrdan odgovor nosi jedan bod, a ispitanici s rezultatima testa ≥ 3 nisu uključeni u istraživanje zbog povećanog rizika za razvoj OSA-e.

3.2. Postupci

3.2.1. Antropometrijska mjerenja i dnevne navike

Koristeći kalibriranu vagu i visinomjer (Seca, Birmingham, UK) izmjerene su tjelesna masa i visina. ITM je izračunat dijeljenjem tjelesne mase (kg) s visinom na kvadrat (m^2). Opseg vrata, struka i bokova je izmjeren prateći standardne smjernice (57,58).

Detaljne informacije o fizičkoj aktivnosti, pušenju te dnevnom unosu alkohola uzete su od svih uključenih ispitanika. Fizička aktivnost definirana je kao minimalno 30 minuta

kontinuirane tjelesne aktivnosti koja rezultira znojenjem i/ili umjerenim umorom. Unos alkohola (piva, vino, žestoka pića) prikazan je brojem alkoholnih jedinica u danu pri čemu je 1 alkoholna jedinica ekvivalentna 8 g etanola (59).

3.2.2. Polisomnografsko ispitivanje

Ispitivana skupina podvrgnuta je cjelonoćnom PSG ispitivanju (Alice 5LE, Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska) u Centru za medicinu spavanja u Splitu tijekom kojeg se bilježilo više parametara: elektroencefalogafija, elektrookulografija, elektromiografija, nosni protok zraka, pulsna oksimetrija, respiracijski napori te jačina i trajanje hrkanja. Prikupljeni podatci analizirani su prema međunarodno prihvaćenim smjernicama Europskog društva za istraživanje spavanja (engl. *European Sleep Research Society, ESRS*) i Američke akademije za medicinu spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine, AASM*). Dijagnoza OSA-e, prema tim smjernicama, odnosila se na AHI indeks ≥5 epizoda/sat (2), a AHI indeks je definiran kao zbroj epizoda apneje i hipopneje tijekom spavanja, podijeljenih po satu spavanja.

3.2.3. Parametri koštane strukture

DXA snimanje kostiju se radilo na Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KBC-a Split. Korišten je denzitometar QDR 4500C (Hologic, Marlborough, SAD) kojim je snimljena lumbalna kralježnica (L1-L4), ukupno područje kuka te vrat ne-dominantne bedrene kosti. Rezultati snimanja prikazani su kao BMD vrijednost (g/cm^2) i T-score (odstupanje od prosjeka zdravih, mladih odraslih osoba). TBS indeks kojim je procijenjena trabekularna kost lumbalne kralježnice izračunat je uz pomoć softverske aplikacije TBS iNsight (verzija 3.0.2.0, Medimaps Group SA, Ženeva, Švicarska). Izračun se bazirao na analiziranju sivih varijacija piksela DXA snimke lumbalne kralježnice (L1-L4).

3.2.4. Procjena rizika za prijelom

Ispitivanoj i kontrolnoj skupini izračunata je 10-godišnja procjena rizika od prijeloma uz pomoć FRAX® kalkulatora prisutnog na internetskim stranicama sveučilišta u Sheffieldu. U spomenuti kalkulator uneseni su podatci o godinama, visini i težini ispitanika, prethodnim prijelomima te prijelomima kuka kod roditelja, podatci o pušenju i unosu alkohola, korištenju glukokortikoida, reumatoidnom artritisu i sekundarnoj osteoporozi te BMD vrata bedrene

kosti. FRAX® modelom, prilagođenim za populaciju Hrvatske, dobiveni su podatci o 10-godišnjoj vjerojatnosti prijeloma kuka te 10-godišnjoj vjerojatnosti velikog osteoporotskog prijeloma (klinički prijelom kralježnice, podlaktice, ramena ili kuka). U kalkulaciju je zatim uključen i TBS te su na takav način dobivene i 10-godišnje procjene rizika od prijeloma prilagođene TBS-om.

3.3. Statistička analiza podataka

Prikupljeni podatci su statistički analizirani putem statističkog paketa MedCalc za Windows (verzija 19.1.2, MedCalc Software, Ostend, Belgija). Normalnost distribucije kontinuiranih podataka je procijenjena Kolmogorov-Smirnov testom, te su varijable ovisno o rezultatu prikazane kao srednja vrijednost ± standardna devijacija i medijan (interkvartilni raspon). Kategorijske varijable su prikazane kao cijeli brojevi i postotci, a za procjenu značajnosti među skupinama se koristio hi-kvadrat test. Razlike između osnovnih antropometrijskih obilježja, kao i parametara koštane strukture između ispitivane i kontrolne supine su analizirane t testom za nezavisne uzorke. Nadalje, Mann-Whitney test se koristio za analizu razlika u vjerojatnosti prijeloma dobivenih putem FRAX® alata između ispitivane i kontrolne skupine, kao i između teških i umjerenih OSA ispitanika, dok su razlike unutar pojedinih skupina analizirane Wilcoxon testom. Korelacija AHI indeksa i TBS indeksa je procijenjena Pearsonovim koeficijentom korelacije, a za procjenu povezanosti AHI indeksa i rezultata FRAX® alata je korišten Spearmanov koeficijent korelacije. Razina statističke značajnost je postavljena na vrijednost od $P<0,05$.

4. REZULTATI

Ovo istraživanje uključilo je ukupno 60 ispitanika muškog spola, 30 OSA pacijenata i 30 kontrolnih ispitanika. Ispitanici se nisu statistički značajno razlikovali prema dobi (P=0,186), ITM-u (P=0,087) niti u ostalim promatranim antropometrijskim značajkama osim u opsegu vrata (40,8 ± 3,1 u OSA pacijenata vs. 38,4 ± 2,4 u kontrolnih ispitanika; P=0,001). Također, nisu pronađene značajne razlike među skupinama ni u varijablama koje su bile uključene u procjenu dnevnih navika, kao što su unos alkohola (P=0,530) i tjelesna aktivnost (P=0,204). Detaljan prikaz antropometrijskih mjerenja i informacija o dnevnim navikama ispitanika vidljiv je u **Tablici 1.**

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitivane i kontrolne skupine

Parametar	**OSA skupina (N=30)**	**Kontrolna skupina (N=30)**	***P****
Dob (godine)	51,9 ± 8,4	49,1 ± 8,1	0,186
Tjelesna visina (cm)	183,8 ± 6,1	183,6 ± 6,7	0,899
Tjelesna masa (kg)	106,2 ± 13,8	101,4 ± 10,9	0,143
ITM (kg/m^2)	31,4 ± 3,5	30,0 ± 2,5	0,087
Opseg vrata (cm)	40,8 ± 3,1	38,4 ± 2,4	0,001
Opseg struka (cm)	110,2 ± 13,3	105,6 ± 10,8	0,151
Alkoholno piće > 1 x / tjedan	13 (43,3)	14 (46,7)	0,999
Broj alkoholnih jedinica / dan	2,09 ± 3,2	1,64 ± 2,3	0,530
Tjelesna aktivnost			
Nisam tjelesno aktivan	11 (36,7)	5 (16,7)	
1-4 x / mjesec	7 (23,3)	8 (26,7)	0,204
> 4 x / mjesec	12 (40,0)	17 (56,7)	

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ili cijeli broj (postotak).
ITM-indeks tjelesne mase
t-test za nezavisne uzorke ili hi-kvadrat test

Analiza PSG nalaza u OSA ispitanika je pokazala srednju vrijednost AHI indeksa od 41,3 ± 21,1 epizoda/sat, dok je vrijednost ODI indeksa iznosila 38,4 ± 21,3 epizoda/sat. Srednja vrijednost ukupnog vremena spavanja iznosila je 6,25 ± 1,02 sati (Tablica 2).

Tablica 2. Polisomnografski parametri OSA bolesnika

Parametar	**OSA bolesnici (N=30)**
AHI (epizoda/sat)	41,3 ± 21,1
ODI (epizoda/sat)	38,4 ± 21,3
Prosječna SpO_2 (%)	92,6 ± 4,0
Minimalna SpO_2 (%)	74,3 ± 12,4
Ukupno vrijeme spavanja (sati)	6,25 ± 1,02

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

AHI-apneja-hipopneja indeks; **ODI**-desaturacijski indeks; **SpO_2**-saturacija arterijske krvi kisikom

OSA ispitanici te kontrolna skupina nisu se statistički značajno razlikovali u DXA rezultatima, uključujući lumbalni (L1-L4) BMD (1,10 ± 0,26 vs. 1,13 ± 0,13 g/cm2; P=0,709), BMD ukupnog područja kuka (1,07 ± 0,26 vs. 1,14 ± 0,18 g/cm2; P=0,258) te BMD vrata bedrene kosti (0,99 ± 0,15 vs. 1,05 ± 0,17 g/cm2; P=0,288) **(Tablica 3)**. Međutim, TBS indeks je pokazao značajno niže vrijednosti u OSA skupini u odnosu na kontrolnu (1,20 ± 0,19 vs. 1,39 ± 0,12; P<0,001), a jednako tako i između pacijenata s umjerenom OSA-om te onih s teškim oblikom OSA-e (1,33 ± 0,15 vs. 1,15 ± 0,18; P=0,022). Ipak, nije pronađena statistički značajna razlika između pacijenata s umjerenom OSA-om i kontrolnih ispitanika (1,33 ± 0,15 vs. 1,39 ± 0,12; P=0,206) **(Slika 1)**.

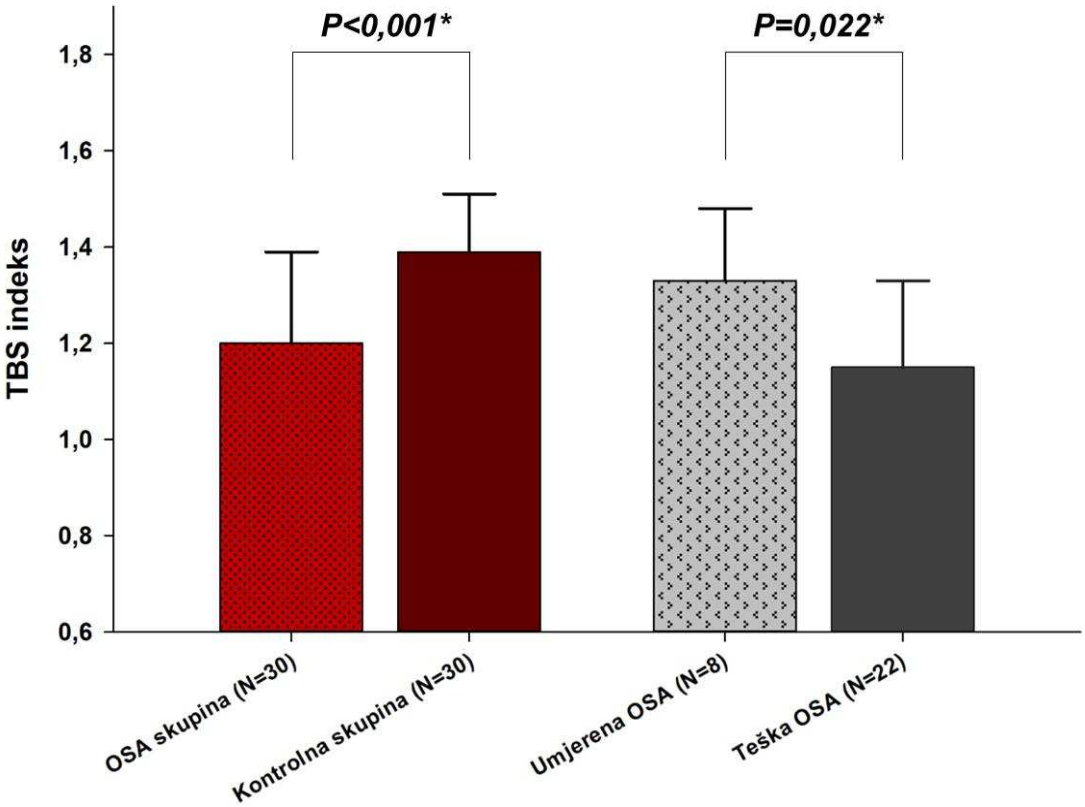
Tablica 3. Parametri denzitometrijskih mjerenja u ispitivanoj populaciji

Parametar	OSA skupina (N=30)	Kontrolna skupina (N=30)	*P**
Lumbalni (L_1-L_4) BMD (g/cm^2)	1,10 ± 0,26	1,13 ± 0,13	0,709
Lumbalni (L_1-L_4) T-score	0,34 ± 1,24	0,46 ± 1,55	0,756
BMD ukupnog područja kuka (g/cm^2)	1,07 ± 0,26	1,14 ± 0,18	0,258
T-score ukupnog područja kuka	0,46 ± 1,16	0,71 ± 1,12	0,815
BMD vrata bedrene kosti (g/cm^2)	0,99 ± 0,15	1,05 ± 0,17	0,288
T-score vrata bedrene kosti	0,47 ± 1,15	0,82 ± 1,27	0,269

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

BMD- koštana mineralna gustoća

* t-test za nezavisne uzorke



Slika 1. Indeks trabekularne kosti (TBS) u skupini OSA ispitanika i kontrolnoj skupini, te u umjerenih i teških OSA bolesnika

* t-test za nezavisne uzorke

Nije pronađena statistički značajne razlike između OSA pacijenata i kontrolne skupine kod procjene 10-godišnjeg rizika od ozbiljnog prijeloma (P=0,166) kao ni kod prijeloma kuka (P=0,149). Međutim, uključenjem TBS indeksa u izračun, vidljiv je značajno veći rizik od ozbiljnog prijeloma (2,85 (1,3-6,1) vs. 0,65 (0,3-1,1) %; P<0,001) i prijeloma kuka (0,1 (0,0-0,2) vs. 0,0 (0,0-0,1) %; P=0,007) u OSA skupini u odnosu na kontrolnu **(Tablica 5)**.

Također, uspoređujući pacijente s umjerenim oblikom OSA-e i onih s teškim, nije bilo značajne razlike u procjeni 10-godišnjeg rizika od ozbiljnog prijeloma (P=0,639) te prijeloma kuka (P=0,477). Ipak, razlika je vidljiva uz prilagodbu FRAX® izračuna TBS-om. Značajno veći rizik od ozbiljnog prijeloma bio je u ispitanika s teškim oblikom OSA-e u odnosu na one s umjerenim (1,3 (0,6-2,7) vs. 4,65 (1,6-7,6) %; P=0,027). Međutim, statistički značajna razlika između navedenih skupina nije vidljiva u procjenama rizika od prijeloma kuka (P=0,923) **(Tablica 6)**.

Tablica 5. Procjena 10-godišnje vjerojatnosti različitih tipova prijeloma putem FRAX® alata u ispitivanoj populaciji

Parametar	**OSA skupina (N=30)**	**Kontrolna skupina (N=30)**	***P****
Ozbiljan prijelom (%)	1,9 (1,4-2,2)	1,65 (0,9-2,0)	0,166
Prijelom kuka (%)	0,1 (0,0-0,1)	0,0 (0,0-0,1)	0,149
Ozbiljan prijelom prilagođen s TBS (%)	2,85 (1,3-6,1)	0,65 (0,3-1,1)	<0,001
Prijelom kuka prilagođen s TBS (%)	0,1 (0,0-0,2)	0,0 (0,0-0,1)	0,007

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

FRAX- engl. *Fracture Risk Assessment Tool*; **TBS-** indeks trabekularne kosti

* Mann-Whitney test

Tablica 6. Procjena 10-godišnje vjerojatnosti različitih tipova prijeloma putem FRAX® algoritma u umjerenih i teških OSA bolesnika

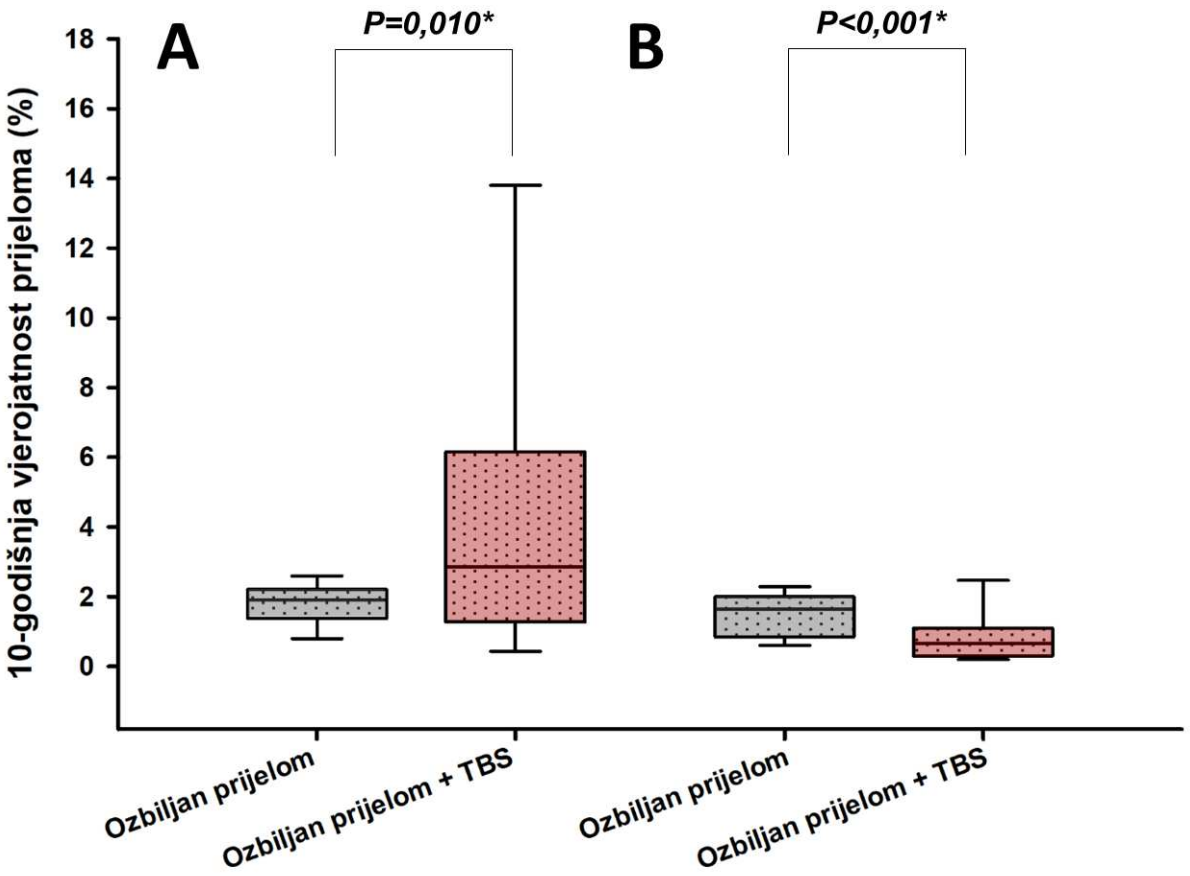
Parametar	**Umjerena OSA (N=8)**	**Teška OSA (N=22)**	***P****
Ozbiljan prijelom (%)	1,6 (0,8-2,35)	1,9 (1,5-2,2)	0,639
Prijelom kuka (%)	0,1 (0,0-0,25)	0,1 (0,0-0,1)	0,477
Ozbiljan prijelom prilagođen s TBS (%)	1,3 (0,6-2,7)	4,65 (1,6-7,6)	0,027
Prijelom kuka prilagođen s TBS (%)	0,1 (0,0-0,3)	0,1 (0,0-0,2)	0,923

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

FRAX- engl. *Fracture Risk Assessment Tool*; **TBS-** indeks trabekularne kosti

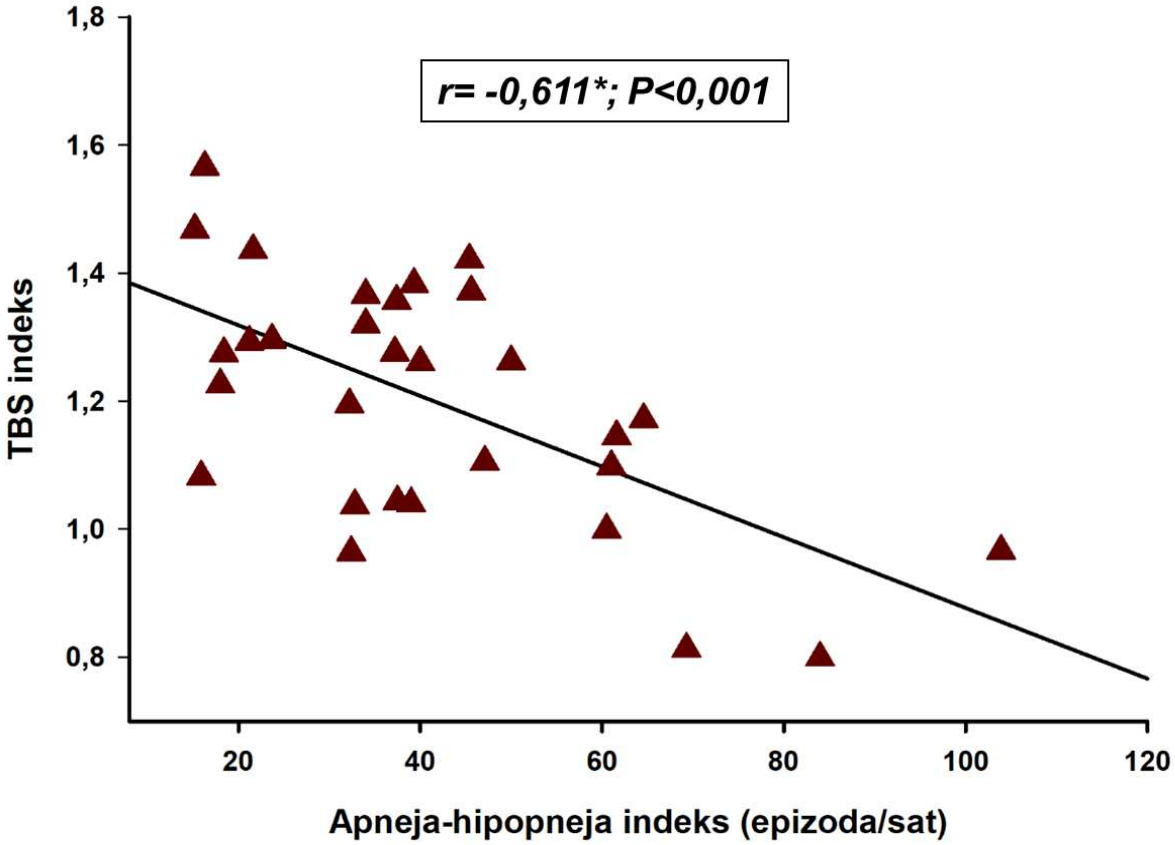
* Mann-Whitney test

Uvođenjem TBS-a u kalkulaciju pronađen je značajno veći 10-godišnji rizik prijeloma unutar OSA skupine u odnosu na uobičajeni FRAX® izračun (2,85 (1,3-6,1) vs. 1,9 (1,4-2,2) %; P=0,010), dok je kod kontrolne skupine taj rizik i značajno manji uz prilagodbu FRAX®-a TBS-om (0,65 (0,3-1,1) vs. 1,65 (0,9-2,0) %; P<0,001) **(Slika 2)**.



Slika 2. Vjerojatnost ozbiljnog prijeloma izračunatog putem FRAX® alata prilagođenim za TBS u OSA skupini (A) i kontrolnoj skupini (B)
* Wilcoxon test

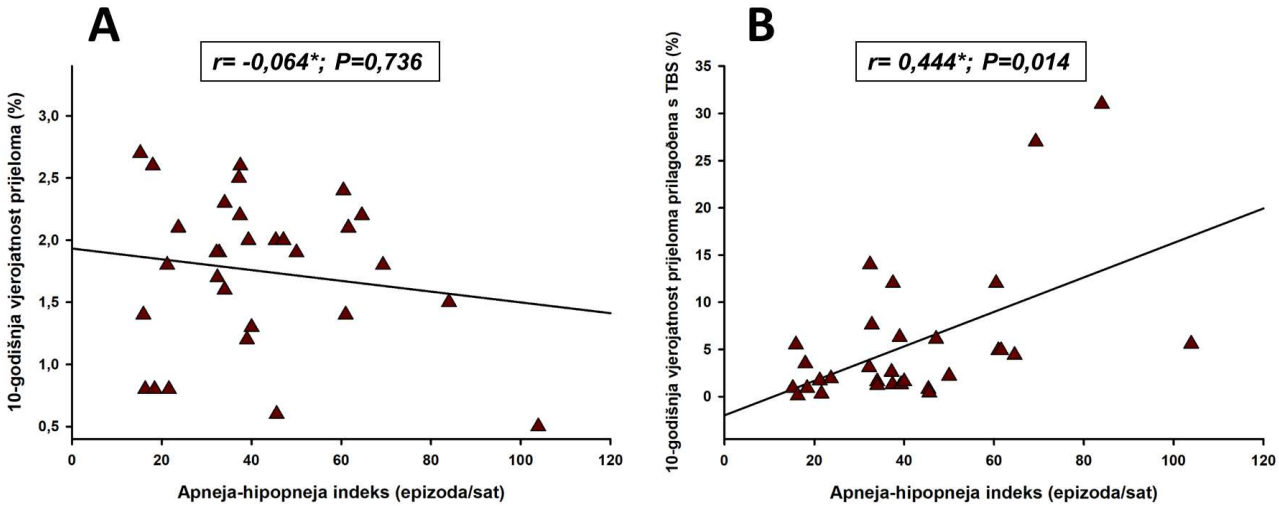
TBS vrijednosti su pokazale značajnu negativnu korelaciju s AHI indeksom (r= -0,611; P<0,001) **(Slika 3)**.



Slika 3. Povezanost apneja-hipopneja indeksa i indeksa trabekularne kosti (TBS) u OSA skupini ispitanika (N=30)

* Pearsonov korelacijski koeficijent

Analizom prikupljenih podataka, kod OSA skupine ispitanika, nije pronađena značajna povezanost AHI indeksa i 10-godišnjeg rizika od ozbiljnog prijeloma izračunatog prema FRAX® alatu (r=-0,064; P=0,736). Međutim, kod izračuna rizika FRAX® alatom prilagođenim za TBS vidljiva je značajna pozitivna korelacija između 10-godišnje vjerojatnosti prijeloma i apneja-hipopneja indeksa (r=0,444; P=0,014) **(Slika 4)**.



Slika 4. Povezanost apneja-hipopneja indeksa i 10-godišnje vjerojatnosti ozbiljnog prijeloma izračunatom prema FRAX® alatu (A) i izračunatom prema FRAX® alatu prilagođenim za indeks trabekularne kosti (TBS) (B) u OSA skupini ispitanika (N=30)

* Spearmanov korelacijski koeficijent

5. RASPRAVA

Ovo istraživanje je pokazalo značajno niže vrijednosti TBS-a u OSA ispitanika u odnosu na kontrolnu skupinu. Također, značajno je i veći rizik od prijeloma u oboljelih od OSA-e uključenjem TBS-a u FRAX® izračun. Nadalje, razine TBS-a negativno koreliraju s vrijednostima AHI indeksa što upućuje na utjecaj težine OSA-e na trabekularni sastav kosti. Navedeni rezultati potvrdili su moguću interakciju TBS-a i OSA-e, ali jednako tako i TBS-a i FRAX® izračuna 10-godišnjeg rizika prijeloma.

Prijašnja istraživanja su detaljno proučila brojne mehanizme kojima OSA može negativno utjecati na dnevni ritam koštanog prometa, ali time i na povećanje rizika od prijeloma (28). Niske vrijednosti TBS-a povezuju se s brojnim upalnim stanjima te posebice povišenim vrijednostima CRP-a i visoko osjetljivog CRP-a (hsCRP) koji se povezuju s većim rizikom prijeloma neovisno o BMD-u i drugim poznatim čimbenicima rizika (60,61). Nadalje, OSA se također povezuje s povišenim razinama navedenih upalnih parametara (20), čime dijelom možemo objasniti i niže vrijednosti TBS-a u oboljelih od OSA-e.

Pretraživanjem literature pronađeno je istraživanje koje je, također, promatralo trabekularnu mikroarhitekturu i BMD u OSA pacijenata, ali promatrana populacija je u tom slučaju imala i pridruženu šećernu bolest tipa 2 (44). Sukladno s našim rezultatima, i spomenuto je istraživanje pokazalo značajnu negativnu korelaciju težine OSA-e i TBS-a. Međutim, za razliku od nižih vrijednosti TBS-a u muškaraca oboljelih od OSA-e, analiza na postmenopauzalnim ženama pokazala je pozitivnu povezanost viših TBS vrijednosti s AHI indeksom. Ipak, budući da su ispitanici imali i šećernu bolest, moguće je da je to glavni razlog promjena na koštanom sustavu, neovisan o OSA-i. Jedno od novijih istraživanja, također je došlo do zaključaka o nižim vrijednostima TBS-a u bolesnika s OSA-om, te o negativnoj korelaciji TBS-a i težine OSA-e što je u skladu s našim rezultatima (43). Niže vrijednosti TBS-a pronađene su i kod drugih bolesti karakteriziranih povišenim razinama upalnih parametara. BMD i TBS vrijednosti bile su značajno niže u oboljelih od skleroderme te kod onih s reumatoidnim artritisom u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika (62). Sustavna upala u vidu povišenih vrijednosti hsCRP-a, može biti uključena i u pogoršanje trabekularne mikroarhitekture u osteoporozi povezanoj s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (KOPB) (61).

TBS se u prethodnim istraživanjima pokazao kao neovisan prediktor prijeloma, ali jednako tako najbolja predikcijska vrijednost leži u kombinaciji TBS-a s BMD-om i FRAX®-om (51,52). Izračun 10-godišnjeg rizika od prijeloma precizniji je prilagodbom FRAX® kalkulatora TBS-om (49), što se pokazalo i u našem istraživanju u kojem je 10-godišnji rizik u oboljelih od OSA-e veći u izračunima prilagođenim TBS-om. Također, značajne su

razlike OSA i kontrolne skupine vidljive tek uključenjem TBS-a u izračun 10-godišnjeg rizika, dok u FRAX® izračunima bez TBS-a značajne razlike nije bilo. Iz navedenog je vidljiva važnost trabekularne mikroarhitekture u procjenama rizika od prijeloma. Nadalje, uključenjem TBS-a u FRAX® izračun u kontrolnoj skupini ispitanika rizik od prijeloma se pokazao čak manjim u odnosu na uobičajeni izračun, što još jednom govori o dobroj trabekularnoj strukturi kosti kao zaštitnom čimbeniku koštane čvrstoće (52).

Jedno od novijih istraživanja je otkrilo važnost TBS-a u prepoznavanju povećanog rizika od prijeloma i u bolesnika s primarnim hiperparatireodizmom. Također, istraživanje je pokazalo i kako je FRAX®model prilagođen TBS-om bolji alat za predviđanje osteoporotskih lomova u odnosu na uobičajene izračune te da je odlična pomoć u terapijskim odlukama kod ove populacije (63). S druge strane, jedna novija korejska, kohortna studija koja je promatrala 1,165 žena u dobi od 45 do 76 godina, nije pronašla razlike u procjenama 10-godišnjeg rizika putem uobičajenog FRAX® izračuna i onog prilagođenog TBS-om. Međutim, spomenuta studija je imala više ograničenja poput kratkog vremena praćenja od 10 godina, što je moglo imati utjecaja na FRAX® izračune koji procjenjuju rizik prijeloma u istom razdoblju, zatim malog broja ispitanika te isključenja muškaraca iz studije čime se rezultati ne mogu primijeniti na cijelu populaciju (64).

Izračun 10-godišnjeg rizika od prijeloma putem FRAX® alata proučavan je i u kineskoj populaciji pacijenata oboljelih od reumatoidnog artritisa (RA). Slično OSA-i, zbog aktivne sistemske upale, ali i upotrebe kortikosteroida, pacijenti s RA imaju veću učestalost smanjene koštane mase i veći rizik od osteoporoze, a posljedično i visoki rizik od fraktura. Rezultati ovog istraživanja su tako pokazali niže vrijednosti BMD-a i T-scorea te veći 10-godišnji rizik od prijeloma u oboljelih od RA u odnosu na zdrave ispitanike (65). Nadalje, veći rizik od osteoporotskih lomova te smanjene vrijednosti BMD-a pronađene su i u oboljelih od celijakije, autoimune bolesti karakterizirane upalom tankog crijeva (66). Iz navedenih studija vidljivo je da, kao i kod OSA-e, kronična upala ima veliki utjecaj na koštanu masu. Stoga je moguće da su i TBS vrijednosti u spomenutim bolestima snižene, međutim, to ovim istraživanjima nije ispitano.

Istraživanjem koje smo proveli nisu potvrđene značajne razlike u BMD i T-score vrijednostima između ispitivane i kontrolne skupine. Pronađeni su oprečni rezultati u prethodnim studijama o nalazima BMD-a te o riziku za razvoj osteoporoze u oboljelih od OSA-e. Povećan rizik od nastanka osteoporoze u OSA bolesnika prikazan je u dvjema

kohortnim studijama iz Taiwana (67,68). Međutim, druge studije, pretežito presječnog ustroja, govore u prilog zaštitnom utjecaju OSA-e na koštanu masu (69,70).

Cjelokupno gledajući, moguće je da OSA ima negativan utjecaj na kosti posredstvom brojnih ranije opisanih mehanizama. Trabekularna struktura kosti ima značajno veću metaboličku aktivnost u odnosu na kortikalnu, a aktivacija osteoklasta uz supresiju osteoblasta zbog toga ima najveći utjecaj na mikroarhitekturu trabekularne kosti. Stoga se i posljedično smanjenje TBS-a može promatrati kao raniji prediktor oštećenja kosti u odnosu na BMD, ali i kao najvažniji faktor destabilizacije koštane čvrstoće koja vodi u povišen rizik za prijelome.

Neki od rezultata dobivenih ovim istraživanjem, odnosno postotci i razlike u riziku za prijelome možda ne predstavljaju rezultate značajne kliničke važnosti, ali usprkos tome vjerojatno je da OSA ipak predstavlja dodatan rizik za prijelome koji se može kombinirati s ostalim čimbenicima rizika, poglavito utjecajući na trabekularnu strukturu kosti.

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja. Svi su podaci, o relativno malenom uzorku pacijenata, sakupljeni iz jedne institucije. Nadalje, istraživanje je organizirano kao presječno čime se ne može potvrditi kauzalnost u rezultatima. Također, budući da je ženski spol bio jedan od isključnih kriterija, zaključci nisu primjenjivi na cijelu populaciju. Jednako tako, kontrolni ispitanici nisu bili podvrgnuti polisomnografskom testiranju kojim bi se definitivno isključila dijagnoza OSA-e, već je rizik nastanka OSA-e procijenjen samo putem upitnika.

Zaključno, s obzirom da ne postoji veliki broj istraživanja koja su ispitivala utjecaj OSA-e na trabekularni sastav kosti, potrebno je naglasiti potrebu za provođenjem daljnjih studija s većim brojem ispitanika kojima bi se dodatno razjasnila povezanost OSA-e, TBS-a i rizika za prijelome.

6. ZAKLJUČCI

1. Nije bilo značajne razlike u BMD i T-score vrijednostima lumbalne kralježnice i područja kuka između OSA i kontrolnih ispitanika.

2. OSA ispitanici imaju značajno niže vrijednosti TBS indeksa u usporedbi s kontrolnom skupinom ispitanika.

3. OSA ispitanici teškog oblika bolesti imaju značajno niže TBS vrijednosti u odnosu na umjerenu OSA skupinu.

4. Vrijednosti TBS indeksa značajno negativno koreliraju s vrijednostima AHI indeksa u skupini OSA bolesnika.

5. Nije pronađena statistički značajna razlika u FRAX® izračunu za 10-godišnji rizik od prijeloma bez prilagodbe za TBS između OSA i kontrolne skupine ispitanika.

6. FRAX® 10-godišnji rizik od prijeloma prilagođen s TBS indeksom je bio značajno veći u OSA skupini ispitanika u odnosu na kontrolnu skupinu.

7. Vrijednosti AHI indeksa značajno pozitivno koreliraju s 10-godišnjim rizikom za prijelome prilagođenim za TBS u OSA bolesnika.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Iber C. Sleep-related breathing disorders. Neurol Clin. 2005;23(4):1045-57.
2. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest. 2014;146(5):1387-94.
3. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. Lancet. 2014;383(9918):736-47.
4. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, i sur. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. Sleep Med Rev. 2017;34:70-81.
5. Laratta CR, Ayas NT, Povitz M, Pendharkar SR. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. CMAJ. 2017;189(48):E1481-E8.
6. Suen C, Ryan CM, Mubashir T, Ayas NT, Abrahamyan L, Wong J, i sur. Sleep Study and Oximetry Parameters for Predicting Postoperative Complications in Patients With OSA. Chest. 2019;155(4):855-67.
7. Maspero C, Giannini L, Galbiati G, Rosso G, Farronato G. Obstructive sleep apnea syndrome: a literature review. Minerva Stomatol. 2015;64(2):97-109.
8. Opstruktivna apneja u spavanju. [Internet] [pristupljeno 09.07.2020.] Dostupno na: https://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2014/08/Pages-from-M109_110_188-193.pdf.
9. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. JAMA. 2020;323(14):1389-400.
10. Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH, Tu YK, Hsieh YJ, i sur. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. Sleep Med Rev. 2017;36:57-70.
11. Obstructive Sleep Apnea: Basics for Nonspecialists in Sleep Medicine. [Internet] [pristupljeno 09.07.2020.] Dostupno na: https://consultqd.clevelandclinic.org/obstructive-sleep-apnea-basics-for-nonspecialists-in-sleep-medicine/.
12. Osman AM, Carter SG, Carberry JC, Eckert DJ. Obstructive sleep apnea: current perspectives. Nat Sci Sleep. 2018;10:21-34.
13. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. JAMA. 2004;291(16):2013-6.

14. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, i sur. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. Circulation. 2010;121(14):1598-605.
15. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. Physiol Rev. 2010;90(1):47-112.
16. Borovac JA, Dogas Z, Supe-Domic D, Galic T, Bozic J. Catestatin serum levels are increased in male patients with obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2019;23(2):473-81.
17. Huang T, Lin BM, Stampfer MJ, Tworoger SS, Hu FB, Redline S. A Population-Based Study of the Bidirectional Association Between Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes in Three Prospective U.S. Cohorts. Diabetes Care. 2018;41(10):2111-9.
18. Tahrani AA, Ali A. Obstructive Sleep Apnoea and Type 2 Diabetes. Eur Endocrinol. 2014;10(1):43-50.
19. Bozic J, Galic T, Supe-Domic D, Ivkovic N, Ticinovic Kurir T, Valic Z, i sur. Morning cortisol levels and glucose metabolism parameters in moderate and severe obstructive sleep apnea patients. Endocrine. 2016;53(3):730-9.
20. Bozic J, Borovac JA, Galic T, Kurir TT, Supe-Domic D, Dogas Z. Adropin and Inflammation Biomarker Levels in Male Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Link With Glucose Metabolism and Sleep Parameters. J Clin Sleep Med. 2018;14(7):1109-18.
21. Younes M. Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea. Clin Chest Med. 2019;40(2):317-30.
22. Lorenzi-Filho G, Almeida FR, Strollo PJ. Treating OSA: Current and emerging therapies beyond CPAP. Respirology. 2017;22(8):1500-7.
23. Rowley JA, Lareau S, Fahy BF, Garvey C, Sockrider M. What Is Obstructive Sleep Apnea in Adults? AJRCCM. 2017;196(1):P1-P2.
24. Galic T, Bozic J, Pecotic R, Ivkovic N, Valic M, Dogas Z. Improvement of Cognitive and Psychomotor Performance in Patients with Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea Treated with Mandibular Advancement Device: A Prospective 1-Year Study. J Clin Sleep Med. 2016;12(2):177-86.
25. Edwards BA, Bristow C, O'Driscoll DM, Wong AM, Ghazi L, Davidson ZE, i sur. Assessing the impact of diet, exercise and the combination of the two as a treatment for OSA: A systematic review and meta-analysis. Respirology. 2019;24(8):740-51.

26. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. Chest. 2017;152(5):1070-86.
27. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. Thorax. 1998;53:25-8.
28. Swanson CM, Shea SA, Stone KL, Cauley JA, Rosen CJ, Redline S, i sur. Obstructive sleep apnea and metabolic bone disease: insights into the relationship between bone and sleep. J Bone Miner Res. 2015;30(2):199-211.
29. Singh S, Bray TJP, Hall-Craggs MA. Quantifying bone structure, micro-architecture, and pathophysiology with MRI. Clin Radiol. 2018;73(3):221-30.
30. Lopes D, Martins-Cruz C, Oliveira MB, Mano JF. Bone physiology as inspiration for tissue regenerative therapies. Biomaterials. 2018;185:240-75.
31. Hadjidakis DJ, Androulakis, II. Bone remodeling. Ann N Y Acad Sci. 2006;1092:385-96.
32. Chang G, Boone S, Martel D, Rajapakse CS, Hallyburton RS, Valko M, i sur. MRI assessment of bone structure and microarchitecture. J Magn Reson Imaging. 2017;46(2):323-37.
33. Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, Simoes MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. Biomed Res Int. 2015;2015:421746.
34. Siddiqui JA, Partridge NC. Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. Physiology (Bethesda). 2016;31(3):233-45.
35. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D. Compr Physiol. 2016;6(2):561-601.
36. Halupczok-Zyla J, Gojny L, Bolanowski M. Trabecular bone score (TBS) as a noninvasive and complementary tool for clinical diagnosis of bone structure in endocrine disorders. Endokrynol Pol. 2019;70(4):350-6.
37. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. Bone. 2003;32(5);468-73.
38. Pouresmaeili F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, Goh YM. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. Ther Clin Risk Manag. 2018;14:2029-49.
39. Alejandro P, Constantinescu F. A Review of Osteoporosis in the Older Adult. Clin Geriatr Med. 2017;33(1):27-40.

40. Kerschan-Schindl K. Prevention and rehabilitation of osteoporosis. Wien Med Wochenschr. 2016;166:22-7.
41. Ensrud KE, Crandall CJ. Osteoporosis. Ann Intern Med. 2017;167(3):ITC17-ITC32.
42. Hamada S, Ikezoe K, Hirai T, Oguma T, Tanizawa K, Inouchi M, i sur. Evaluation of Bone Mineral Density by Computed Tomography in Patients with Obstructive Sleep Apnea. J Clin Sleep Med. 2016;12(1):25-34.
43. Vilovic M, Dogas Z, Ticinovic Kurir T, Borovac JA, Supe-Domic D, Vilovic T, i sur. Bone metabolism parameters and inactive matrix Gla protein in patients with obstructive sleep apnea. Sleep. 2020;43(3):zsz243.
44. Nimitphong H, Siwasaranond N, Sritara C, Saetung S, Chailurkit LO, Chirakalwasan N, i sur. The differences in the relationship between obstructive sleep apnea severity and trabecular bone score in men and women with type 2 diabetes. J Clin Transl Endocrinol. 2019;16:100193.
45. Upala S, Sanguankeo A, Congrete S. Association Between Obstructive Sleep Apnea and Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Endocrinol Metab. 2016;14(3):e36317.
46. Link TM, Heilmeier U. Bone Quality-Beyond Bone Mineral Density. Seminars in Musculoskeletal Radiology. 2016;20(3):269-78.
47. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Leslie WD. Overview of Fracture Prediction Tools. J Clin Densitom. 2017;20(3):444-50.
48. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. Am J Obstet Gynecol. 2006;194(2 Suppl):S3-11.
49. Hans D, Stenova E, Lamy O. The Trabecular Bone Score (TBS) Complements DXA and the FRAX as a Fracture Risk Assessment Tool in Routine Clinical Practice. Curr Osteoporos Rep. 2017;15(6):521-31.
50. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, i sur. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. Bone. 2015;78:216-224.
51. 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(11):2762-2769.
52. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, i sur. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. J Bone Miner Res. 2016;31(5):940-8.

53. Johansson H, Azizieh F, Al Ali N, Alessa T, Harvey NC, McCloskey E, i sur. FRAX- vs. T-score-based intervention thresholds for osteoporosis. Osteoporos Int. 2017;28(11):3099-105.
54. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. Lancet. 2019;393(10169):364-76.
55. Pecotić R, Dodig IP, Valić M, Ivković N, Đogas Z. The evaluation of the Croatian version of the Epworth sleepiness scale and STOP questionnaire as screening tools for obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Breath. 2012;16:793-802.
56. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. Chest. 2016;149(3):631-8.
57. World Health Organisation. Waist Circumference and Waisthip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization; 2011.
58. Preis SR, Massaro JM, Hoffmann U, D'Agostino RB, Levy D, Robins SJ, i sur. Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk: the Framingham Heart study. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(8):3701-10.
59. Goddard E. Estimating Alcohol Consumption from Survey Data: Updated Method of Converting Volumes to Units. 2007.
60. Oei L, Campos-Obando N, Dehghan A, Oei EH, Stolk L, van Meurs JB, i sur. Dissecting the relationship between high-sensitivity serum C-reactive protein and increased fracture risk: the Rotterdam Study. Osteoporos Int. 2014;25(4):1247-54.
61. Watanabe R, Tai N, Hirano J, Ban Y, Inoue D, Okazaki R. Independent association of bone mineral density and trabecular bone score to vertebral fracture in male subjects with chronic obstructive pulmonary disease. Osteoporos Int. 2018;29(3):615-23.
62. Ruaro B, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Alessandri E, Seriolo C, i sur. Correlation between bone quality and microvascular damage in systemic sclerosis patients. Rheumatology (Oxford). 2018;57(9):1548-54.
63. Muñoz-Torres M, Manzanares Córdova R, García-Martín A, Avilés-Pérez MD, Nieto Serrano R, Andújar-Vera F, i sur. Usefulness of Trabecular Bone Score (TBS) to Identify Bone Fragility in Patients with Primary Hyperparathyroidism. J Clin Densitom. 2019;22(2):162-170.
64. Kim H, Kim JH, Kim MJ, Kim MJ, Hong AR, Choi H, 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(2):359-66.

65. Meng J, Li Y, Yuan X, Lu Y. Evaluating osteoporotic fracture risk with the Fracture Risk Assessment Tool in Chinese patients with rheumatoid arthritis. Medicine (Baltimore). 2017;96(18):e6677.
66. Kamycheva E, Goto T, Camargo Jr CA. Celiac disease is associated with reduced bone mineral density and increased FRAX scores in the US National Health and Nutrition Examination Survey. Osteoporos Int. 2017;28(3):781-90.
67. Yen CM, Kuo CL, Lin MC, Lin MC, Lee CF, Lin KY, i sur. Sleep disorders increase the risk of osteoporosis: a nationwide population-based cohort study. Sleep Med. 2014;15(11):1339-44.
68. Chen YL, Weng SF, Shen YC, Chou CW, Yang CY, Wang JJ, i sur. Obstructive sleep apnea and risk of osteoporosis: a population-based cohort study in Taiwan. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(7):2441-7.
69. Tng HY, Thu WPP, Logan S, Aris IM, Cauley J, Yong EL. Sleep apnea and femoral neck BMD among Singaporean mid-life women. Arch Osteoporos. 2018;13:19.
70. Sforza E, Thomas T, Barthélémy JC, Collet P, Roche F. Obstructive sleep apnea is associated with preserved bone mineral density in healthy elderly subjects. Sleep. 2013;36:1509-15.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja bio je ispitati razlike denzitometrijskih parametara i TBS indeksa između OSA i kontrolne skupine ispitanika te procijeniti 10-godišnji rizik za nastanak patoloških prijeloma u navedenim skupinama.

Ispitanici i postupci: Istraživanje uključuje 30 odraslih OSA bolesnika te 30 kontrolnih ispitanika usklađenih po dobi i antropometrijskim mjerama s ispitivanom skupinom. Svim ispitanicima uzeta je detaljna anamneza, kao i informacije o dnevnim navikama. Također su bili podvrgnuti denzitometrijskom snimanju i procjeni TBS indeksa, te se za svakog uključenog ispitanika računao 10-godišnji rizik od prijeloma putem FRAX® kalkulatora.

Rezultati: Nisu pronađene statistički značajne razlike u denzitometrijskim rezultatima između ispitivanih skupina. Međutim, vrijednosti TBS-a bile su značajno niže u OSA skupini u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika (1,20 ± 0,19 vs. 1,39 ± 0,12; P<0,001) te su negativno korelirale s AHI indeksom u oboljelih od OSA-e (r= -0,611; P<0,001). Isto tako, teška OSA skupina je imala značajno niži TBS u odnosu na umjerenu OSA skupinu (1,33 ± 0,15 vs. 1,15 ± 0,18; P=0,022). Značajnih razlika u procjenama 10-godišnjeg rizika od ozbiljnog prijeloma u FRAX® izračunima bez prilagodbe za TBS između OSA i kontrolne skupine nije bilo. Ipak, rizik prilagođen s TBS-om je bio značajno veći u kategorijama ozbiljnog prijeloma (2,85 (1,3-6,1) vs. 0,65 (0,3-1,1) %; P<0,001) i prijeloma kuka (0,1 (0,0-0,2) vs. 0,0 (0,0-0,1) %; P=0,007) u OSA skupini ispitanika u odnosu na kontrolne ispitanike. Nadalje, kod OSA skupine ispitanika, nije pronađena značajna povezanost AHI indeksa i 10-godišnjeg rizika izračunatog uobičajenim FRAX® alatom (r=-0,064; P=0,736), dok je kod FRAX®-a prilagođenog TBS-om vidljiva značajna pozitivna korelacija s AHI indeksom (r=0,444; P=0,014).

Zaključci: Ovo istraživanje je pokazalo da OSA bolesnici imaju značajno niže vrijednosti TBS indeksa u odnosu na kontrolnu skupinu, koje negativno koreliraju s AHI indeksom. Također, značajnih razlika u FRAX® izračunima bez uključivanja TBS-a između ispitivanih skupina nije bilo, dok su u FRAX® izračunima prilagođenim TBS-om OSA ispitanici imali značajno veći rizik od prijeloma u odnosu na kontrolnu skupinu.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Trabecular bone structure and risk assessment for pathological fractures in patients with obstructive sleep apnea

Objectives: The aim of this study was to examine differences in densitometric parameters and trabecular bone score (TBS) between OSA patients and control group and to evaluate the 10-year probability of fractures in these groups.

Subjects and Methods: The study included 30 adult patients with OSA and 30 control subjects matched in age and anthropometric measures with the study group. All subjects underwent detailed anamnesis and daily habits questioning. They were also subjected to densitometric imaging and TBS calculation, and for each subject the 10-year probability of fracture was calculated using the FRAX® tool.

Results: No statistically significant differences in densitometric results were found between the examined groups. However, TBS scores were significantly lower in the OSA group compared to control group (1.20 ± 0.19 vs. 1.39 ± 0.12; P <0.001) and they were negatively correlated with AHI index in OSA patients (r = -0.611; P <0.001). Likewise, patients with severe OSA had significantly lower TBS compared to those with moderate OSA (1.33 ± 0.15 vs. 1.15 ± 0.18; P = 0.022). There were no significant differences in the evaluations of the 10-year probability of fracture using FRAX® tool without TBS adjustment between the OSA and the control group. However, the fracture risk in calculations adjusted with TBS was significantly higher in the categories of major osteoporotic fractures (2.85 (1.3-6.1) vs. 0.65 (0.3-1.1)%; P <0.001) and hip fractures (0.1 (0.0-0.2) vs. 0.0 (0.0-0.1)%; P = 0.007) in OSA patients compared to control subjects. Furthermore, in the OSA group, no significant correlation was found between AHI index and the 10-year fracture risk calculated by the usual FRAX® tool (r = -0.064; P = 0.736), while the FRAX® adjusted with TBS showed significant positive correlation with AHI index (r = 0.444; P = 0.014).

Conclusions: This study showed that OSA patients had significantly lower TBS scores compared to control group, which negatively correlated with AHI index. Also, there were no significant differences in FRAX® calculations without TBS between the study groups, while in FRAX® calculations adjusted with TBS, OSA subjects had a significantly higher risk of fracture compared to control group.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Iva Ujević

Datum i mjesto rođenja: 2. studenog 1995. godine, Split, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Kukuljevićeva 11, 21000 Split, Hrvatska

Mobitel: 099 593 98 52

E-adresa: ivavaa0211@gmail.com

OBRAZOVANJE

2002. – 2010. Osnovna škola Sućidar, Split

2010. – 2014. IV. gimnazija, Split

2014. – 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij Medicina

MATERINSKI JEZIK

Hrvatski jezik

OSTALI JEZICI

Engleski jezik (aktivno)

Njemački jezik (osnove)

AKTIVNOSTI

Demonstratorica na Katedri za kliničke vještine Medicinskog fakulteta u Splitu (ak. god. 2018./2019.)

Članica udruge CroMSIC

Profesionalna studentska razmjena u Marrakechu, Maroko (1. rujna 2019. – 1. listopada 2019)