

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Barbara Kovačević

**USPOREDBA PARAMETARA KOŠTANE SNAGE I RIZIKA PRIJELOMA U
POSTMENOPAUZALNIH ŽENA I BOLESNICA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIPA 2**

Diplomski rad

Akadska godina:

2019./2020.

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir

Split, srpanj 2020.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Barbara Kovačević

**USPOREDBA PARAMETARA KOŠTANE SNAGE I RIZIKA PRIJELOMA U
POSTMENOPAUZALNIH ŽENA I BOLESNICA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIPA 2**

Diplomski rad

Akadska godina:

2019./2020.

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir

Split, srpanj 2020.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Osteoporoza	2
1.1.1. Epidemiologija	2
1.1.2. Etiologija	2
1.1.2.1. Čimbenici rizika	3
1.1.3. Patogeneza.....	5
1.1.3.1. Struktura i pregradnja kosti, koštana snaga	5
1.1.3.2. Promjene uzrokovane postmenopauzalnim razdobljem i starenjem	7
1.1.4. Klinička slika.....	8
1.1.5. Dijagnoza	9
1.1.5.1. DXA	10
1.1.5.2. Analiza trabekularne strukture kosti.....	12
1.1.5.3. Ostale dijagnostičke metode	13
1.1.6. Liječenje	13
1.2. Šećerna bolest	15
1.2.1. Epidemiologija	16
1.2.2. Etiopatogeneza	17
1.2.3. Klinička slika.....	18
1.2.4. Dijagnoza	18
1.2.5. Komplikacije	19
1.2.6. Utjecaj šećerne bolesti tipa 2 na metabolizam kosti.....	20
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	22
3. ISPITANICI I METODE	24
3.1. Organizacija i opis istraživanja	25
3.2. Ispitanici	25
3.3. Anketni upitnik	25
3.4. Densitometrijsko snimanje	25
3.5. Računanje rizika za prijelom	26
3.6. Statistički postupci	26
4. REZULTATI	27
4.1. Osnovna obilježja ispitanika.....	28
4.2. Densitometrijski nalazi.....	29
4.3. Nalazi analize trabekularne strukture kosti	30

4.4. Rizik za prijelom.....	31
5. RASPRAVA.....	32
6. ZAKLJUČCI	36
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	38
8. SAŽETAK.....	44
9. SUMMARY	46
10. ŽIVOTOPIS.....	48

*Hvala dragoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Tini Tičinović Kurir najprije na prijateljskom pristupu, a naravno i na stručnoj pomoći, korisnim savjetima i strpljenju.
Hvala iskrenim prijateljima, dragim kolegama i članovima obitelji koji su mi u brižnim i bezbrižnim danima pružali podršku.*

*A ipak najviše dugujem
mom Mati, čija je nesebična ljubav uvijek bila uz mene,
mojim roditeljima, Ivu i Tanji, koji su svoj život posvetili meni,
mojoj Doni,
i Onom Najvećem.*

POPIS NAJČEŠĆE KORIŠTENIH OZNAKA I KRATICA:

AGEs = završni produkti glikacije proteina

BMD = mineralna koštana gustoća

DM = šećerna bolest

DM1 = šećerna bolest tipa 1

DM2 = šećerna bolest tipa 2

DXA = dvoenergetska apsorpcijometrija X-zraka

FRAX = Alat za procjenu rizika za prijelom

ITM = indeks tjelesne mase

TBS = indeks trabekularne strukture kosti

1. UVOD

1.1. Osteoporoza

Osteoporoza je bolest koštanog sustava koja je karakterizirana smanjenom masom i poremećenom mikroarhitekturom koštanog tkiva s posljedičnim povećanjem krhkosti i lomljivosti kostiju (1).

Bolest zahvaća stariju populaciju, većinom žene u postmenopauzalnom periodu. Posljedice se očituju u visokoj prevalenciji koštanih prijeloma, što predstavlja značajan javnozdravstveni i ekonomski problem.

Dijagnoza se postavlja procjenom koštane mase na temelju mjerenja mineralne koštane gustoće (engl. – *bone mineral density* - BMD) čija se vrijednost osim u dijagnostici, koristi i za predviđanje rizika za nastanak prijeloma te praćenje liječenja. Postoje različite pretrage kojima se može odrediti BMD, međutim preporučeno je provoditi mjerenje na proksimalnom kraju bedrene kosti koristeći metodu dvoenergetske apsorpcionometrije X-zraka (DXA) (2).

Osteoporozi je moguće prevenirati i liječiti, no problem svakako predstavlja što bolest ne pokazuje simptome sve do pojave prijeloma. Tipična mjesta na kojima se najčešće događaju prijelomi su kralježnica, proksimalni dio bedrene kosti i distalni dio podlaktice.

Unatoč dostupnosti različitih vrsta liječenja, morbiditet i mortalitet uzrokovan osteoporotičnim prijelomima je značajan. Toj činjenici pridonosi visok udio bolesnika u kojih bolest ostaje neprepoznata (3).

1.1.1. Epidemiologija

Prevalencija osteoporoze se povećava s dobi, a u žena starijih od 50 godina je tri do četiri puta veća nego u muškaraca iste dobi. Prema podacima iz 2010. godine, procijenjeno je da 22 milijuna žena i 5,5 milijuna muškaraca u Europskoj Uniji u dobi od 50 do 84 godine boluje od osteoporoze. Pretpostavlja se da će se broj oboljelih do 2025. godine povećati za 23%.

Broj novih osteoporotičnih prijeloma u 2010.-oj godini iznosio je 3,5 milijuna, a najveći dio se odnosi na prijelome bedrene kosti. Dvije trećine svih prijeloma su bili prijelomi u ženskoj populaciji, a od posljedica istih je umrlo 43 000 ljudi (4).

1.1.2. Etiologija

Osteoporoza se na temelju etiologije klasificira u dvije skupine: primarnu i sekundarnu.

Primarna osteoporozna se dijagnosticira u odsutnosti drugih bolesti i stanja koja bi dokazano mogla utjecati na njenu pojavnost. Najčešći je oblik bolesti, a uglavnom je povezana sa starenjem. Pojavljuje se kao postmenopauzalna osteoporozna ili tip 1 te senilna osteoporozna ili tip 2.

Tip 1 ili postmenopauzalna osteoporozna se pojavljuje u žena 15 do 20 godina nakon menopauze i povezan je s niskom razinom estrogena u krvi. Poremećena ravnoteža koštane pregradnje uzrokovana povećanom aktivnošću osteoklasta dovodi do gubitka koštane mase i posljedično do prijeloma koji su najčešći u području distalne podlaktice i kralježaka.

Tip 2 ili senilna osteoporozna se pojavljuje u oba spola iznad 70. godine života, a glavni uzrok je smanjena aktivnost osteoblasta, odnosno smanjena sposobnost matične stromalne stanice da se diferencira u osteoblaste. Prijelomi se obično događaju u području vrata bedrene kosti, proksimalnog dijela nadlaktične kosti i zdjelice (5).

Sekundarna osteoporozna je oblik bolesti koji nastaje u prisutnosti drugih bolesti, stanja ili oblika liječenja koji imaju utjecaj na koštanu masu i strukturu. Smatra se da se u čak 30% žena i više od 50% muškaraca osteoporozna pojavljuje uz neke čimbenike koji doprinose pojavi bolesti, stoga ih je vrlo važno isključiti s obzirom da se način liječenja može znatno razlikovati (6). Budući da često pogađa žene prije menopauze i mlađe muškarce, odnosno populaciju u kojoj se ne primjenjuje rutinski probir na osteoporozu, svakako predstavlja izazov u otkrivanju bolesti i liječenju (7). Sekundarna osteoporozna najčešće nastaje kao posljedica uzimanja glukokortikoida, lijekova koji se primjenjuju u velikom broju različitih bolesti. Imaju direktne i indirektne učinke na metabolizam kosti, odnosno djeluju nepovoljno na koštanu pregradnju, metabolizam kalcija i mišićnu snagu (8). Šećerna bolest također može uzrokovati sekundarnu osteoporozu, a time i povećan rizik za prijelome koji se tipično događaju pri višem BMD-u nego u osoba koje ne boluju od te bolesti. Osim navedenih, česti uzroci sekundarne osteoporoze su endokrine, gastroenterološke, hematološke, bubrežne i autoimunosne bolesti te uzimanje lijekova kao što su oni koji djeluju na središnji živčani i imunski sustav, antikoagulansi, inhibitori protonske pumpe i hormoni štitnjače (7).

1.1.2.1. Čimbenici rizika

Najveća klinička važnost osteoporoze je činjenica da povećava rizik za prijelom. Na temelju vrijednosti BMD-a taj se rizik može dobro procijeniti, no iako mjerenje BMD-a ima

visoku specifičnost, osjetljivost mu je niska. Dakle, značajan dio prijeloma će se dogoditi pri vrijednostima BMD-a koje niti ne spadaju u kategoriju osteoporoze (4).

Svim ženama u postmenopauzalnom razdoblju i muškarcima starijim od 50 godina treba procijeniti rizik za osteoporozu te ih uputiti na denzitometrijsko snimanje ako je isti povećan.

Dosada su opisana brojna stanja, bolesti i lijekovi koji povećavaju rizik za prijelom, no najvažniji su: starija dob, nizak indeks tjelesne mase (engl. *body mass index* – BMI), postmenopauzalno razdoblje, pozitivna obiteljska anamneza, prethodni prijelomi, pušenje i konzumacija alkohola. S obzirom da se većina prijeloma događa nakon pada, važno je procijeniti i rizik za pad, a isti povećavaju neurološki poremećaji, manjkavi okolišni uvjeti, upotreba psihoaktivnih lijekova, oštećen vid, mišićna slabost i mnogi drugi.

Alat za procjenu rizika prijeloma (engl. *Fracture Risk Assessment tool* - FRAX) je računalni algoritam koji Svjetska zdravstvena organizacija preporuča koristiti za procjenu navedenog rizika. Dostupan je na internetskim stranicama Sveučilišta u Sheffieldu, a računa desetogodišnji rizik za prijelom kuka i velikog osteoporotičnog prijeloma (kralježnice, kuka, nadlaktične kosti ili podlaktice) u osoba u dobi od 40 do 90 godina (3). Za izračun je potrebno odabrati državu prebivališta, unijeti sljedeće podatke: dob, spol, tjelesnu visinu i težinu (na temelju kojih program izračuna BMI) te BMD vrata bedrene kosti (ako je taj podatak dostupan), a zatim označiti prisutnost čimbenika rizika: prethodnog prijeloma, prijeloma kuka u roditelja, pušenja, pijenja alkohola u količini od tri ili više jedinica na dan, uzimanja glukokortikoida, reumatoidnog artritisa i sekundarne osteoporoze (8). Vrijednost veća ili jednaka od 3% za prijelom kuka i veća ili jednaka od 20% za veliki osteoporotični prijelom zahtijeva liječenje (3).

FRAX ima određene nedostatke. Podcjenjuje rizik za nastanak prijeloma u budućnosti jer računa samo rizik za prijelom kuka i velikih osteoporotičnih prijeloma koji čine samo polovicu svih osteoporotičnih prijeloma. Također, ne uzima u obzir broj prethodnih osteoporotičnih prijeloma, nedavne prijelome, BMD kralježnice niti rizik za pad (8). Grafičko sučelje FRAX-a prikazuje Slika 1.

Slika 1. Grafičko sučelje Alata za procjenu rizika prijeloma (engl. *Fracture Risk Assessment tool* – FRAX). Dostupno na <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=cr>.

1.1.3. Patogeneza

U podlozi osteoporozе nalazi se nekoliko složenih patofizioloških mehanizama, a za razumijevanje istih potrebno je poznavati strukturu kosti, osnovna obilježja koštanog metabolizma kao što je pregradnja i odrednice koštane snage.

1.1.3.1. Struktura i pregradnja kosti, koštana snaga

Koštano tkivo je najzastupljenije potporno tkivo u tijelu čovjeka. Odlikuju ga čvrstoća i elastičnost, a kako bi zadovoljilo svoje brojne uloge sastoji se manjim dijelom od stanica i većim dijelom od međustanične tvari ili matriksa.

Stanice koje se nalaze u koštanom tkivu su osteoblasti, osteociti, osteoklasti i pokrovne stanice. Osteoblasti proizvode koštani matriks i zajedno s ostalim stanicama održavaju homeostazu koštanog tkiva. Osteociti su terminalno diferencirane stanice, a nastaju iz osteoblasta od kojih su znatno manje metabolički aktivni. Registriraju promjene u kostima pa na taj način reguliraju aktivnost osteoblasta i osteoklasta u procesu koštane pregradnje.

Osteoklasti potječu iz stanica monocitno-makrofagne linije, a njihova uloga je razgradnja koštanog tkiva.

Matriks se sastoji od anorganskog odnosno mineralnog dijela i od nešto manje zastupljenog organskog dijela. Mineralni matriks je najvećim dijelom građen od kalcijevog fosfata, dok je organski dio nešto složenijeg proteinskog sastava u kojem je najzastupljeniji kolagen.

Dva su oblika zrelog koštanog tkiva u kojem su stanice i elementi međustanične tvari pravilno raspoređeni u strukture koje se nazivaju lamele. Međusobno se razlikuju upravo po rasporedu koštanih lamela koje čine osnovu koštane strukture. Jedan oblik je kompaktno ili kortikalno, a drugi spužvasto ili trabekularno koštano tkivo (10). Kortikalno koštano tkivo čini 80% ukupne koštane mase i gradi vanjski dio svih kostiju. Takvo tkivo je iznimno čvrsto jer sadrži visoki udio minerala pa podnosi najveći dio fiziološkog opterećenja. Trabekularno koštano tkivo čini 20% koštane mase i gradi unutarnji dio kostiju. Sadrži mnogo manji udio minerala i ima važniju ulogu kod opterećenja koja se pojavljuju naknadno, prilikom izvršavanja različitih radnji. Ipak, udio kortikalnog i trabekularnog koštanog tkiva nije isti u svim kostima, a upravo to je razlog što gubitak pojedine vrste koštanog tkiva dovodi do prijeloma različitih kostiju (11).

Za razliku od koštane izgradnje, procesa čija je svrha intenzivno oblikovanje kostiju u cilju postizanja njihove veličine i vršne koštane mase do trećeg desetljeća života, koštana pregradnja je cjeloživotno preoblikovanje koštanog tkiva kao odgovor na neprestane mehaničke i metaboličke zahtjeve organizma. S obzirom da su izgradnja i razgradnja kosti u procesu koštane pregradnje približno jednako zastupljene, njime se ukupna koštana masa ne mijenja, već se postojeća masa mijenja i pregrađuje, odnosno oštećena i stara kost se zamjenjuje novom (10). Trabekularno koštano tkivo je metabolički aktivnije, stoga je podložnije procesu koštane pregradnje nego kortikalno koštano tkivo. Svake godine oko 10% koštanog tkiva bude zamijenjeno novim, a to se odvija uravnoteženim djelovanjem osteoblasta i osteoklasta kroz tri faze – razgradnja, izgradnja i mirovanje. Ključni podražaj za koštanu pregradnju je pojavnost žarišnih mikrooštećenja kosti uzrokovanih mehaničkim opterećenjem, a osim uloge u popravku takvih oštećenja, ovaj proces ima nezamjenjivu ulogu u homeostazi kalcija. Reguliran je na više sistemskih i lokalnih razina, a glavnu ulogu u sistemske regulaciji imaju hormoni kao što su paratiroidni hormon (PTH), hormon rasta (HR), hormoni štitnjače i spolni hormoni, kalcitriol te glukokortikoidi. Za lokalnu regulaciju važni su citokini i različiti faktori rasta koji utječu na životni ciklus koštanih stanica (12).

Koštana snaga određena je kvantitetom i kvalitetom kosti. Kvantitetu kosti predstavlja BMD, dok je kvaliteta određena mikroarhitekturom, svojstvima kolagena, pregradnjom kostiju i pojavnosti mikroostećenja. Unatoč uvriježenom mišljenju da je BMD nezamjenjiv parametar u dijagnostici osteoporoze i procjeni rizika za prijelom, navedene odrednice koštane kvalitete također mogu utjecati na rizik za prijelom i to bez značajnije promjene u BMD-u (13). Rast koštanog tkiva se odvija pretežno u prva dva desetljeća života nakon čega koštana masa, a time i koštana snaga, dostižu vršne vrijednosti. Neko vrijeme te vrijednosti ostaju iste, a nastupom postmenopauzalnog razdoblja u žena i oko pedesete godine života u muškaraca, koštana snaga počinje slabjeti. Osim smanjenja kvantitete, odnosno BMD-a, značajan čimbenik opadanja koštane snage su promjene u debljini trabekula, njihovi mikroprijelomi, smanjena mineralizacija i ponavljana mikroostećenja kolagena. Dakle, značajna odrednica koštane snage je mikroarhitektura trabekularnog koštanog tkiva koje iako čini samo 20% koštane mase, obuhvaća čak 80% njezine ukupne površine zbog svoje karakteristične mrežaste strukture (14).

1.1.3.2. Promjene uzrokovane postmenopauzalnim razdobljem i starenjem

Promjene koje se događaju u razdoblju postmenopauze uvjetovane su prije svega sniženom razinom estrogena u krvi. Estrogeni utječu na aktivnost osteoklasta djelujući na kontrolu lučenja proresorptivnih citokina kao što su interleukin 1 i 6 (IL-1 i IL-6) te čimbenik nekroze tumora α (engl. *tumor necrosis factor α* - TNF α) iz osteoblasta, ali i djelovanjem na sustav RANKL-OPG-RANK (engl. *receptor activator of $\kappa\beta$ ligand* - *osteoprotegerin* - *receptor activator of $\kappa\beta$*) koji ima ulogu u sazrijevanju i aktivaciji nezrelih osteoklasta. Dakle, pri nedostatku estrogena, povećava se razina navedenih citokina koji posljedično povećavaju razgradnju kosti, a djelovanje sustava RANKL-OPG-RANK se pomiče u korist osteoklasta kojima na taj način poboljšava funkcija te ubrzava sazrijevanje. Estrogeni kontrolom apoptoze utječu i na osteoblaste kojima se pri nedostatku estrogena smanjuje životni vijek, a time se smanjuje izgradnja nove kosti. Sve navedeno rezultira neravnotežom između razgradnje i izgradnje kosti, odnosno povećanim brojem aktivnih jedinica kosti koje se pregrađuju što nedvojbeno pridonosi gubitku koštane mase (5).

Osim gubitka koštane mase, odnosno poremećaja u kvantiteti kosti, postmenopauzalno razdoblje također pridonosi nastanku poremećaja u koštanoj kvaliteti. Kortikalno koštano tkivo postaje poroznije zbog povećane razgradnje kosti, no promjene u trabekularnom koštanom tkivu su značajnije za populaciju žena u navedenom razdoblju. Ne samo da je za njih gubitak koštane mase veći u trabekularnom koštanom tkivu, već je narušena i mikroarhitektura koštanih

trabekula. U mladih žena, vodoravne i okomite trabekule su gusto raspoređene tako da tvore trodimenzionalnu mrežu, dok se u žena koje su u postmenopauzalnom razdoblju iste prorjeđuju pa dovode do pojave mikroprijeloma. Takve trabekule su međusobno slabije povezane, a to uzrokuje smanjenje koštane snage čime se povećava sklonost prijelomima. Navedena populacija posebno je sklona prijelomima kralježaka i distalnog dijela podlaktice zbog veće zastupljenosti trabekularnog koštanog tkiva u njima (15).

Promjene koje prate starenje nešto su drugačije nego one koje se događaju u postmenopauzalnom razdoblju. Najveći utjecaj na gubitak koštane mase ima aktivnost osteoblasta koja se u osoba starije dobi značajno smanjuje. Nadalje, smanjeno je i stvaranje kalcitriola, odnosno aktivnog oblika vitamina D, stoga je smanjena i apsorpcija kalcija, a pojavljuje se i sekundarni hiperparatireoidizam. Navedeni mehanizmi započinju već oko tridesete godine života pa je za količinu koštane mase u starosti ključna vršna koštana masa koja se postiže prije nego nastupi slabljenje procesa koji pridonose izgradnji kosti. Način života, prehrana, hormoni i genetički čimbenici također utječu na gubitak koštane mase. S obzirom da je u ovom tipu osteoporoze pretežno pogođeno kortikalno koštano tkivo, oboljeli su skloniji prijelomima kostiju s višim sadržajem istog, a to su vrat bedrene kosti, proksimalni dio nadlaktične kosti i zdjelica (5).

1.1.4. Klinička slika

Osteoporoza se često naziva "tihom epidemijom" jer je karakterizirana dugim latentnim razdobljem prije razvoja kliničkih simptoma. Simptomi nastaju zbog komplikacija osteoporoze, odnosno prijeloma, obično kralježaka, proksimalnog dijela bedrene kosti i distalnog dijela podlaktice (16).

Prijelomi kralježaka su najčešći osteoporotični prijelomi, a nazivaju se i kompresivni prijelomi jer nastaju propadanjem tijela kralješka. Vodeći simptom je bol u leđima koja se često u starijih osoba pripisuje degenerativnim promjenama stoga nije neobično što ovo stanje nerijetko ostaje neprepoznato. Tome u prilog ide i činjenica da prijelomi u području kralježnice mogu nastati tijekom uobičajenih aktivnosti kao što su savijanje, hodanje ili podizanje relativno lakog tereta. Starije osobe nakon prijeloma često postaju nepokretne, a takvo stanje vodi drugim komplikacijama kao što su nastanak infekcija, gubitak mišićne mase i društvena izoliranost (17). Tipična prezentacija boli je akutna, intenzivna bol koja se pogoršava kretanjem, a smanjuje mirovanjem. Obično se širi prema rebrima ili nogama, ovisno o dijelu kralježnice koji je slomljen, a smanjuje se nakon 2 do 3 tjedna pa postupno nestaje tijekom 2 do 3 mjeseca.

Ponekad se kao posljedica strukturnih promjena u kralježnici razvije nestabilnost uz mišićnu kontrakciju paraspinalnog područja i napetost u ligamentima što vodi nastanku kronične boli. Međutim, gotovo dvije trećine prijeloma kralježaka su bez simptoma i mogu se dijagnosticirati samo radiološkim metodama (18, 19). Dugoročna posljedica je smanjenje tjelesne visine zbog gubitka visine tijela kralješka što u uznapredovalih slučajeva može biti toliko izraženo da rezultira uspostavljanjem bolnog kontakta između rebara i zdjelice. Pri ponavljanim prijelomima karakterističan je nastanak deformacija kralježnice u obliku torakalne kifoze, lumbalne lordoze i izbočenog trbuha (20).

Prijelom vrata bedrene kosti je najozbiljnija posljedica osteoporoze koja uzrokuje značajan morbiditet i mortalitet. Procjenjuje se da mortalitet unutar jednog mjeseca nakon prijeloma iznosi 5 do 10%, a unutar prve godine čak do 30%. Najčešće nastaje nakon pada. Prezentira se kao bolnost u području kuka i nemogućnost hodanja, a tipično je da se noga nalazi u položaju vanjske rotacije. Liječenje je većinom operativno nakon čega slijedi dugo razdoblje oporavka, a čak 10% preživjelih se nikad potpuno ne oporavi te im je potrebna posebna njega i skrb (21).

Prijelomi distalne podlaktice uglavnom nastaju padom na ispruženu ruku. Iako ne uzrokuju značajan morbiditet kao prijelom kuka, njihov značaj je često podcijenjen. Oporavak je dugotrajan, a čak polovica oboljelih smatra da ishod ni nakon šest mjeseci nakon prijeloma nije zadovoljavajući. Osim toga, rizik za druge osteoporotične prijelome nakon prijeloma distalne podlaktice je znatno povećan (4).

1.1.5. Dijagnoza

U dijagnostičkom pristupu osteoporozi neophodno je razmotriti čimbenike rizika za nastanak bolesti, kao i čimbenike rizika za prijelom. Glavni dijagnostički kriterij temelji se na mjerenju BMD-a, no postoje i druge metaboličke bolesti koje mogu utjecati na tu vrijednost, stoga je potrebno prije postavljanja konačne dijagnoze detaljno provesti klinički pregled i ispitati anamnezu (3). Dijagnoza se može postaviti i klinički, u slučaju pojave netraumatskog prijeloma bez obzira na vrijednost BMD-a. Dostupne su različite radiološke metode za mjerenje BMD-a, odnosno za denzitometriju, no dvoenergetska apsorpcijometrija X-zraka (DXA) prihvaćena je kao zlatni standard zbog jednostavnosti, praktičnosti i male doze zračenja (4).

1.1.5.1. DXA

DXA uređaj koristi nisku dozu X-zraka dvaju različitih energija koje isporučuje kroz ciljanu kost i meka tkiva, a zatim mjeri količinu njihove apsorpcije na temelju koje određuje BMD. Gustoća kosti je proporcionalna sa sadržajem minerala i apsorpcijom energije, stoga se što je veća gustoća kosti, više energije apsorbira, odnosno manje detektira (22).

Centralnim DXA uređajima se određuje BMD kralježnice i kuka te se takva mjerenja koriste za postavljanje dijagnoze osteoporozе, procjenu rizika za prijelom i praćenje učinaka liječenja. BMD kuka je dokazano najpouzdaniji parametar za procjenu rizika za prijelom, a BMD kralježnice za praćenje učinaka liječenja te se oba koriste za postavljanje dijagnoze osteoporozе prema kriterijima koji su definirani konsenzusom Svjetske zdravstvene organizacije. Osim navedenih, neke od važnih prednosti provođenja centralnih DXA mjerenja su kratko trajanje i jednostavnost pretrage, niska doza zračenja te dobra preciznost (23). Mjerenjem na proksimalnom dijelu bedrene kosti odnosno u području kuka 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 pojedinačnog kralješka kao i ukupni BMD za sve kralješke. S obzirom da se mjerenje na kralješcima provodi u anterioposteriornom smjeru, na izmjerene vrijednosti utječe i mineralni sastav okolnih struktura pa u prisutnosti degenerativnih promjena BMD može biti lažno povišen (24).

Periferni denzitometrijski uređaji koji koriste dvoenergetsku (pDXA) ili monoenergetsku (engl. *single energy X ray absorptiometry* - SXA) aporpciometriju X-zraka koriste se za mjerenje mineralne gustoće kostiju najčešće u području podlaktice ili pete. Služe za procjenu rizika za prijelom i probir pacijenata koji bi se trebali podvrgnuti centralnom denzitometrijskom mjerenju, no na osnovi znanstvenih istraživanja odlučeno je da se ne mogu koristiti za postavljanje dijagnoze osteoporozе ili praćenje učinaka liječenja unatoč svojoj dostupnosti i jeftinosti (25).

Indikacije za denzitometriju prema smjernicama za dijagnostiku i liječenje postmenopauzalne osteoporozе Američke udruge kliničkih endokrinologa (engl. *American Association of Clinical Endocrinologists – AACE*) za 2020. godinu su (26):

1. Sve žene starije od 65 godina
2. Sve postmenopauzalne žene ako imaju netraumatski prijelom u anamnezi, osteopeniju koja je dijagnosticirana radiološki ili uzimaju dugotrajnu sistemsku terapiju glukokortikoidima (≥ 3 mjeseca)

3. Druge žene u postmenopauzalnom ili perimenopauzalnom razdoblju koje imaju čimbenike rizika za osteoporozu, a voljne su razmotriti mogućnost uzimanja farmakološke terapije
4. Sekundarna osteoporozu.

DXA mjerenjem se BMD izražava kao masa minerala u gramima po jedinici površine u kvadratnim centimetrima (g/cm^2). Također, radi jednostavnije interpretacije nalaza i prepoznavanja odstupanja od referentnih vrijednosti, rezultati se prikazuju u obliku T (engl. *T-score*) i Z (engl. *Z-score*) vrijednosti. Obe vrijednosti se izražavaju u standardnim devijacijama (SD). T vrijednost opisuje odstupanje BMD-a od srednje vrijednosti očekivane u mladih i zdravih osoba, dok Z vrijednost opisuje odstupanje istoga od srednje vrijednosti u populacije iste dobi (2). T vrijednosti su raspoređene u četiri kategorije koje definiraju normalan nalaz, osteopeniju, osteoporozu i tešku osteoporozu (3). Prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1. Klasifikacija T vrijednosti prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije

Klasifikacija	T vrijednost
Normalan nalaz	> -1
Osteopenija	od -1 do $-2,5$
Osteoporozu	$\leq -2,5$
Teška osteoporozu	$\leq -2,5$ uz netraumatski prijelom

Osteoporozu se prema AACE smjernicama za dijagnosticira u slučaju (26):

1. T vrijednosti $\leq -2,5$ za kralježnicu, vrat bedrene kosti, kuk ili distalnu trećinu palčane kosti
2. Prijeloma kralježnice ili kuka uz minimalnu traumu bez obzira na BMD
3. T vrijednosti između -1 i $-2,5$ uz netraumatski prijelom proksimalnog dijela nadlaktične kosti, zdjelice ili distalne podlaktice
4. T vrijednosti između -1 i $-2,5$ uz visok rizik za prijelom koji je izračunat FRAX-om.

1.1.5.2. Analiza trabekularne strukture kosti

Važna odrednica koštane snage uz BMD je i mikroarhitekturna građa kosti. Budući da metode koje mogu procijeniti kakvoću mikroarhitekture kosti nisu široko dostupne kao one koje mjere BMD, osmišljena je nova programska podrška DXA uređaja koja procjenjuje kvalitetu trabekularne kosti na lumbalnom dijelu kralježnice (L1-L4). Rezultat se izražava kao indeks trabekularne strukture kosti (engl. *Trabecular bone score* - TBS), a računa se na temelju promjena intenziteta piksela pri standardnom DXA snimanju. Niske vrijednosti TBS-a su povezane s lošijim, šire raspoređenim trabekulama, dok su visoke vrijednosti TBS-a povezane s kvalitetnijom građom koštanih trabekula (27). Predložene referentne vrijednosti prikazane su u Tablici 2.

Tablica 2. Predložena klasifikacija vrijednosti indeksa trabekularne strukture kosti za postmenopauzalne žene (28)

Klasifikacija	TBS
Očuvana mikroarhitektura kosti	$\geq 1,35$
Narušena mikroarhitektura kosti	od 1,35 do 1,2
Potpuno narušena mikroarhitektura kosti	$\leq 1,2$

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

S obzirom da se čak trećina prijeloma dogodi u osoba čiji denzitometrijski nalaz po T vrijednosti odgovara osteopeniji, značaj TBS-a je u razlikovanju kvalitete mikroarhitekture kosti pri istim vrijednostima BMD-a. Dosadašnja istraživanja pokazala su da TBS ima veću ulogu u prepoznavanju osoba s prethodnim prijelomima od BMD-a te da se uz pomoć TBS-a može procijeniti rizik za prijelom neovisno o BMD-u (29). Sukladno tome, razvijena je nova inačica FRAX-a koja procjenjuje rizik za prijelom uzimajući u obzir i TBS. Dob značajno mijenja utjecaj TBS-a na rizik za prijelom tako što nizak TBS puno više povećava rizik za prijelom u mladih žena, nego što ga povećava u starijih žena. Uzrok bi moglo biti povećanje rizika za pad u starijoj dobi što povećava rizik za prijelom mnogo više nego nizak TBS, dok je u mlađoj populaciji važnija odrednica rizika za prijelom koštana snaga koju smanjuje nizak TBS. Procjena rizika za prijelom koristeći TBS je osobito korisna u osoba koje su na granici kriterija za početak liječenja ili u osoba s osteopenijom. Također, ovakva procjena bi mogla koristiti i u osoba koje boluju od šećerne bolesti u kojih bi FRAX bez TBS-a mogao podcijeniti rizik za prijelom (26).

1.1.5.3. Ostale dijagnostičke metode

Kvantitativna kompjuterizirana tomografija (engl. *quantitative computed tomography* - QCT) jedinstvena je metoda jer se može koristiti za mjerenje trodimenzionalne mineralne gustoće kostiju. Moguće je odrediti BMD ukupne kosti te posebno 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 kao što su koljeno, potkoljenica i peta pa se također može koristiti za grubu procjenu rizika za prijelom kada druge metode nisu dostupne (3).

Rendgenogram torako-lumbalne kralježnice je standardna metoda za dijagnosticiranje prijeloma kralježaka. Od koristi je u asimptomatskim slučajevima kada pronalazak dotad neprepoznatog prijeloma može znatno utjecati na odluke u liječenju, ali i u postavljanju dijagnoze unatoč vrijednosti BMD-a (30). Prema AACE smjernicama rendgenogram torako-lumbalne kralježnice treba učiniti kada je T vrijednost niža od -1, a zadovoljen je i barem jedan od navedenih kriterija (26):

1. Žena u dobi ≥ 70 godina ili muškarac u dobi ≥ 80 godina
2. Gubitak visine > 4 cm
3. Prethodni prijelom kralježnice
4. Uzimanje glukokortikoida u dozi od 5 mg ili više na dan, tijekom barem 3 mjeseca.

Laboratorijska testiranja se provode kako bi se isključili sekundarni uzroci osteoporoze. Potrebno ih je učiniti u svih žena s osteoporozom jer je prevalencija sekundarne osteoporoze visoka čak i u naizgled zdravih, postmenopauzalnih žena (31). Dakle, preporučeno je iz krvi učiniti kompletnu krvnu sliku (KKS), 25-hidroksivitamin D, PTH i fosfate, a iz urina kalcij, natrij i kreatinin (26).

1.1.6. Liječenje

Liječenje osteoporoze se provodi općim mjerama i ciljanom farmakološkom terapijom čime se nastoji prevenirati prijelome, stabilizirati i povećati koštanu mineralnu gustoću, ukloniti simptome prijeloma i deformiteta kosti te unaprijediti i očuvati funkcionalne sposobnosti.

Opće mjere

Opće mjere za očuvanje koštane snage uključuju prije svega primjeren unos kalcija i vitamina D, zatim poticanje zdravog načina života koji obuhvaća prestanak pušenja i konzumacije alkohola te redovitu tjelesnu aktivnost uz smanjivanje čimbenika rizika za pad (26).

Optimalan unos kalcija i vitamina D je siguran i jeftin način kojim se smanjuje rizik za nastanak prijeloma (32). Dnevna doza kalcija koju je preporučeno unositi je od 800 do 1200 mg, a tek kada to nije moguće postići uobičajenom prehranom, savjetuje se koristiti dodatke prehrani. Vitamin D se preporuča nadomjestiti u količini od 800 IU/dan u obliku vitamina D3, a u slučajevima kada je taj oblik nedjelotvoran, nadomješta se u obliku kalcitriola (26, 33).

Redovita tjelesna aktivnost, pogotovo vježbe s opterećenjem koje imaju povoljan utjecaj na mišićnu snagu, smanjuju rizik za pad i prijelom. Osim što poboljšavaju okretnost, snagu, držanje i ravnotežu, umjereno povećavaju i mineralnu koštanu gustoću.

Budući da prijelomi najčešće nastaju nakon pada, potrebno je smanjiti rizične čimbenike koji do toga dovode. Savjetuje se opreznije propisivati psihotropne lijekove, procijeniti sigurnost u životnom prostoru te redovito kontrolirati vid (3).

Ciljana farmakološka terapija

Indikacije za farmakološko liječenje u svrhu smanjenja rizika nastanka osteoporotičnog prijeloma prema AACE-i su (26):

1. T vrijednost između -1 i -2,5 za kralježnicu, vrat bedrene kosti, ukupnu vrijednost na kuku ili distalnu trećinu palčane kosti uz prethodni netraumatski prijelom kralježnice ili kuka
2. T vrijednost ispod -2,5 za kralježnicu, vrat bedrene kosti, ukupnu vrijednost na kuku ili distalnu trećinu palčane kosti
3. T vrijednost između -1 i -2,5 za kralježnicu, vrat bedrene kosti, ukupnu vrijednost na kuku ili distalnu trećinu palčane kosti ako je FRAX-om procijenjen rizik barem 20% za veliki osteoporotični prijelom ili barem 3% za prijelom kuka.

Ciljana farmakološka terapija provodi se lijekovima koji utječu na koštani metabolizam, a prema mehanizmu djelovanja mogu se podijeliti u dvije osnovne skupine: antiresorptivni lijekovi (smanjuju resorpciju kosti) i anabolički lijekovi (povećavaju izgradnju kosti). Antiresorptivni lijekovi inhibiraju resorpciju kosti smanjenjem koštane pregradnje i ometanjem proliferacije te sazrijevanja osteoklasta, a u upotrebi je nekoliko vrsta takvih lijekova:

bifosfonati, selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM), hormonsko nadomjesno liječenje (HNL), denosumab (humano monoklonalno protutijelo) i kalcitonin. Anabolički lijekovi su namijenjeni za ispravljanje neravnoteže u procesu pregradnje kosti i stvaranje nove kosti čime posljedično povećavaju BMD, a u upotrebi su dva takva lijeka: teriparatid – rekombinantni fragment humanog PTH i abaloparatid – sintetski analog proteina vezanog uz paratiroidni hormon (PTHrP) (34). Također, postoji jedinstven lijek po imenu stroncij ranelat koji po mehanizmu djelovanja pripada obama skupinama, no zbog nekih nuspojava nije odobren u Sjedinjenim Američkim Državama, kao ni u nekim europskim državama (3). Popis lijekova koje je odobrila Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država nalazi se u Tablici 3 (26).

Tablica 3. Lijekovi za prevenciju i liječenje postmenopauzalne osteoporoze koje je odobrila Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država

Lijek	Način primjene
Abaloparatid	subkutano
Alendronat	peroralno
Kalcitonin	intranazalno, subkutano
Denosumab	subkutano
Ibandronat	peroralno, intravenski
Raloksifen	peroralno
Risedronat	peroralno
Romozozumab	subkutano
Teriparatid	subkutano
Zolendronat	intravenski

1.2. Šećerna bolest

Šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus* – DM) je skupina metaboličkih poremećaja koji su karakterizirani hiperglikemijom nastalom uslijed nedostatnog lučenja inzulina ili nemogućnošću njegovog djelovanja na ciljane tkiva (35). Zbog kroničnih komplikacija koje

uzrokuje i činjenice da od nje boluju milijuni ljudi diljem svijeta, ova bolest predstavlja značajan javnozdravstveni problem (35, 36).

Prema Američkom udruženju za dijabetes (engl. *American Diabetes Association* – ADA) šećerna bolest se klasificira u 4 osnovna tipa bolesti:

- DM tip jedan (DM1) koji je uzrokovan imunosno posredovanim ili idiopatskim uništenjem β -stanica gušterače što dovodi do smanjenog izlučivanja inzulina
- DM tip dva (DM2) koji je najčešće uzrokovan rezistencijom djelovanja inzulina na ciljna tkiva i relativnim nedostatkom inzulina
- gestacijski DM (engl. *gestational diabetes mellitus* – GDM) koji se odlikuje poremećenom tolerancijom glukoze u drugom ili trećem tromjesečju trudnoće
- posebni tipovi šećerne bolesti koji mogu biti posljedica raznih uzroka kao što su monogeniski defekti β -stanica gušterače (engl. *maturity-onset diabetes of the young* – MODY), različitih patoloških stanja gušterače, virusnih ili drugih infekcija, lijekova i drugih kemijskih tvari te u sklopu nekih genetskih sindroma.

Najčešći tipovi su DM1 od kojeg boluje 5-10% bolesnika s dijabetesom i DM2 koji zahvaća preko 90% oboljelih. Šećerna bolest je povezana s oštećenjem brojnih organa, posebice bubrega, očiju, živčanog sustava, srca i krvnih žila, stoga bi mogla postati vodeći uzrok smrtnosti u budućnosti (35).

1.2.1. Epidemiologija

Prema posljednjim podacima Međunarodne dijabetičke organizacije (engl. *International Diabetes Federation* – IDF) za 2019. godinu, 463 milijuna ljudi dobi od 20 do 79 godina u svijetu živi sa šećernom bolešću, a očekuje se da će se taj broj povećati na 700 milijuna do 2045. godine. Prevalencija je osjetno veća u razvijenim zemljama. Poražavajuće je da čak polovici oboljelih nije postavljena dijagnoza što neupitno pridonosi činjenici da je šećerna bolest četvrti vodeći uzrok smrtnosti u svijetu za 2018. godinu i da godišnje odnese više od 4 milijuna života (37).

Ni Republika Hrvatska, nažalost, ne zaostaje za svjetskim standardima. Broj oboljelih od šećerne bolesti se iz godine u godinu povećava, a prema podacima iz CroDiab registra za 2019. godinu iznosi 315 298. Ako uzmemo u obzir nedijagnosticirane slučajeve, broj oboljelih se procjenjuje na 500 000 što nas navodi na zaključak da zapravo svaka deseta osoba u Republici Hrvatskoj boluje od šećerne bolesti (36).

1.2.2. Etiopatogeneza

Neovisno o uzrocima zbog kojih nastaje, šećerna bolest svakako utječe na metabolizam ugljikohidrata, masti i proteina pa za sobom povlači čitav niz složenih patofizioloških mehanizama čiji je temelj hiperglikemija (38).

Etiopatogeneza šećerne bolesti tipa 1

Različiti genetski, imunosni i okolišni čimbenici uvjetuju nastanak DM1 koji se prije nazivao juvenilni oblik bolesti ili oblik ovisan o inzulinu. Smatra se da ovaj tip bolesti nastaje u genetski predisponiranih pojedinaca u kojih virusi ili neki drugi okolišni čimbenici dovode do početka autoimunog procesa kojem su izložene β -stanice gušterače, njihove manje komponente i sam inzulin. Rezultat je kontinuirano uništavanje β -stanica gušterače, no tek kada ih se uništi više od 80% dolazi do razvoja simptoma (39). Nastup bolesti se obično događa u djetinjstvu ili adolescenciji (40).

Etiopatogeneza šećerne bolesti tipa 2

DM2 se prije nazivao adultnim oblikom bolesti ili oblikom neovisnim o inzulinu. Smatra se da također nastaje zbog genetskih čimbenika koji su čak i izraženiji nego u DM1 te okolišnih čimbenika. Oboljeli su obično stariji od 40 godina života, a većina ih ima neki oblik pretilosti koji značajno pridonosi nastanku ovog tipa bolesti (38). Pozadinu patofizioloških mehanizama čine periferna inzulinska rezistencija i smanjeno lučenje inzulina iz β -stanica gušterače. Teško je reći koji poremećaj je prethodio drugome, no trenutno se smatra da se inzulinska rezistencija razvija prije poremećaja izlučivanja inzulina, ali se DM2 razvija tek kada ono postane nedostatno. Uz navedeno, povećava se proizvodnja glukoze u jetri i pojavljuje se poremećaj u metabolizmu masti (41).

Inzulinska rezistencija se definira kao oslabljen odgovor perifernih tkiva na utjecaj inzulina što za posljedicu ima hiperinzulinemiju koja se pojavljuje kako bi nadomjestila takav poremećaj. Povećana koncentracija inzulina samo prividno pridonosi iskorištavanju glukoze u perifernim tkivima, no zapravo dovodi do smanjivanja količine receptora za inzulin čime zapravo još više pogoršava inzulinsku rezistenciju. Neuravnotežena prehrana i sjedilački način života su čimbenici koji najviše utječu na njezinu pojavu, a značajan rizik nose i metabolički sindrom te sindrom policističnih jajnika (42).

1.2.3. Klinička slika

Polidipsija, poliurija i polifagija su klasični trijas simptoma karakterističan za šećernu bolest. Uvjetovani su hiperglikemijom i manjkom inzulina. Slijede ih gubitak na težini i kroničan umor. Iako su u oba tipa bolesti simptomi vrlo slični, njihov nastup je brži i karakterističniji u DM1 pa se tako bolesnici koji boluju od DM1 mogu prezentirati akutnom komplikacijom koja se naziva dijabetička ketoacidoza (38).

U bolesnika koji boluju od DM2, najčešće postoji duža faza bez simptoma koja prethodi dijagnosticiranju bolesti. Uz već navedeno, mogu se uočiti potamnjena područja kože pod pazuhom i na vratu, usporeno zacjeljivanje rana i česte infekcije (43). Tipična akutna komplikacija je hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje koje može nastati zbog izrazito visoke koncentracije glukoze koja narušava osmotsku ravnotežu u središnjem živčanom sustavu (38).

1.2.4. Dijagnoza

Dijagnoza DM1 i DM2 najčešće se postavlja na temelju mjerenja glukoze u krvi (GUK) natašte ili 2 sata nakon oralnog testa opterećenja glukozom (OGTT). Prema preporukama ADA-e, dijagnozu je moguće postaviti i na temelju vrijednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA1c), no takva metoda se ne preporuča u slučaju DM1 (35). Tablica 4 prikazuje kriterije ADA-e za postavljanje dijagnoze DM.

Tablica 4. Kriteriji za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti i poremećene regulacije glukoze na temelju izmjerenih vrijednosti glukoze u krvi. Prilagođeno prema ADA-i (35).

	Predijabetes	Dijabetes
HbA1c (%)	5,7 – 6,5	≥ 6,5
GUK natašte (mmol/L)	5,6 – 6,9	≥ 7,0
GUK/OGTT (mmol/L)	7,8 – 11,0	≥ 11,1 ☒
GUK (mmol/L)	-	≥ 11,1

*ako postoje klasični simptomi hiperglikemije

Kratice: HbA1c – glikozilirani hemoglobin; GUK – vrijednosti glukoze u krvi; GUK/OGTT – vrijednosti glukoze u krvi nakon oralnog testa opterećenja sa 75 g glukoze

1.2.5. Komplikacije

Komplikacije povezane sa šećernom bolešću dijele se na akutne i kronične. Akutne komplikacije su hipoglikemija, dijabetička ketoacidoza i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje, dok su kronične komplikacije poremećaji u radu i funkciji različitih organa (38).

Akutne komplikacije šećerne bolesti

Hipoglikemija je po život opasna komplikacija šećerne bolesti. Definira se kao "svaka epizoda nenormalno niske koncentracije glukoze koja izlaže organizam potencijalnom oštećenju". Vrijednost koncentracije glukoze pri kojoj se ova komplikacija pojavljuje nije moguće jednoznačno odrediti zbog individualnih razlika u bolesnika, no sugerira se koristiti vrijednost $<3,9$ mmol/L kao potencijalno opasnu. Faktori rizika uključuju liječenje inzulinom, preskakanje obroka i opsežnu tjelesnu aktivnost. Rani simptomi su drhtavica, vrtoglavica, slabost, razdražljivost i glavobolja, a ako se ne liječi, ovo stanje vodi do nastanka konvulzija i gubitka svijesti. (44).

Dijabetička ketoacidoza je tipična akutna komplikacija koja se češće pojavljuje u bolesnika s DM1. Nastupa zbog apsolutnog ili relativnog nedostatka inzulina koji vodi ka teškoj hiperglikemiji, a zatim i osmotskoj diurezi te dehidraciji. S druge strane, isti uzrok dovodi do opsežne lipolize i povećane koncentracije ketonskih tijela koja uzrokuju metaboličku acidozu. Simptomi uključuju mučninu, povraćanje, bol u abdomenu, brzo i duboko disanje (Kussmaulovo disanje), poliuriju, polidipsiju, a prisutni su i znakovi dehidracije.

Hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje je akutna komplikacija koja se pojavljuje u bolesnika s DM2. U podlozi poremećaja je manjak inzulina kojeg ima dovoljno da spriječi lipolizu, no nedovoljno da omogući iskorištavanje glukoze u tkivima koja su ovisna o inzulinu. Tijekom nekoliko dana razvija se izrazita hiperglikemija s osmotskim poremećajima koji se očituju simptomima poput mučnine, povraćanja, slabosti, razdražljivosti, boli u prsima, tahikardije, hipotenzije ili čak kome i konvulzija (45).

Kronične komplikacije šećerne bolesti

Kronične komplikacije šećerne bolesti uzrokovane su ponajprije hiperglikemijom, a dva su osnovna patofiziološka čimbenika odgovorna za to. Jedan je višak glukoze u stanicama neovisnima o inzulinu, a drugi je neenzimska glikacija proteina. Komplikacije nastaju uslijed oštećenja velikih arterija (makroangiopatija) i kapilara (mikroangiopatija) u različitim organima, a pojavljuju se pri dugotrajnoj i loše reguliranoj bolesti (38).

Makroangiopatske promjene se očituju u nastanku ateroskleroze koja povećava rizik za nastanak infarkta miokarda, moždanog udara i gangrene ekstremiteta (dijabetičko stopalo). Mikroangiopatske promjene pogađaju mrežnicu, bubrege i periferne živce što se redom naziva dijabetičkom retinopatijom, nefropatijom i neuropatijom.

Dijabetička retinopatija je progresivno oštećenje mrežnice s posljedičnim gubitkom vida. Vodeći je uzrok sljepoće u razvijenim zemljama.

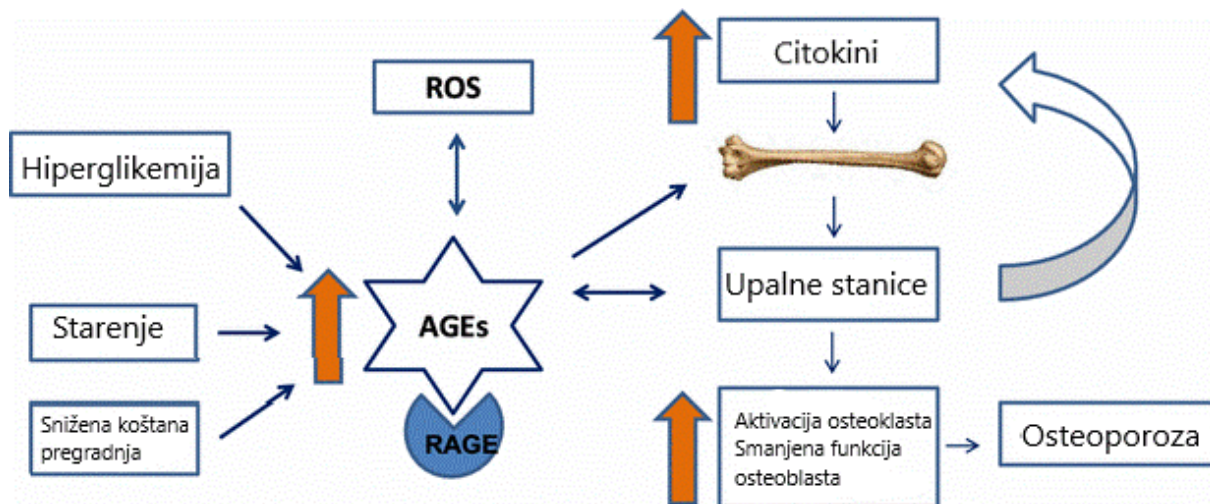
Dijabetička nefropatija je oštećenje bubrega s progresivnim padom glomerularne filtracije. Vodeći je uzrok kroničnog bubrežnog zatajenja također u razvijenim zemljama.

Dijabetička neuropatija je kasna komplikacija koja dovodi do gubitka osjeta na zahvaćenom području. Takav ispad pogoduje kontinuiranoj traumi što stvara rizik za razvoj ulceracije stopala koja često završava amputacijom (46).

1.2.6. Utjecaj šećerne bolesti tipa 2 na metabolizam kosti

Prevalencija šećerne bolesti, pogotovo DM2, povećava se iz godine u godinu, a to za sobom povlači i značajan porast troškova u zdravstvu. Većina komplikacija ove bolesti već je odavno vrlo dobro proučena, no u posljednje vrijeme intrigiraju saznanja o utjecaju šećerne bolesti na metabolizam kosti, a time i na rizik za prijelom (47).

DM2 izravno i neizravno utječe na kosti. Nekoliko istraživanja pokazalo je da smanjuje izgradnju i pregradnju kosti putem negativnih učinaka koje ima na osjetnu komponentu osteocita, dok učinci na resorpciju kosti nisu do kraja razjašnjeni (48). Također, pokazano je da završni produkti glikacije proteina (engl. *Advanced glycation end products* – AGEs) koji se nakupljaju u bolesnika s DM2, utječu na strukturu kolagena pa time povisuju poroznost kosti i posljedično smanjuju koštanu snagu (49). Osim toga, i starenje pridonosi stvaranju AGEs-a te uzrokuje slabljenje imunskog sustava pri čemu se stvaraju visoke razine reaktivnih kisikovih radikala (engl. *Reactive oxygen species* – ROS). Dakle, kao što prikazuje Slika 2, DM2 i starenje imaju kumulativan učinak na nakupljanje AGEs-a, a pritom i na razvoj osteoporoze (50). Nadalje, smatra se da bi otprije poznate mikroangiopatske promjene mogle biti prisutne i u koštanom tkivu te na taj način doprinijeti većoj učestalosti prijeloma i njihovom sporijem zacjeljivanju (49).



Slika 2. Utjecaj šećerne bolesti tipa 2 na metabolizam kosti. Prilagođeno prema (50).

Kratice: ROS – reaktivni kisikovi radikali (engl. *Reactive oxygen species*); AGEs – završni produkti glikacije proteina (engl. *Advanced glycation end products*); RAGE – receptor završnih produkata glikacije proteina (engl. *Receptor for Advanced glycation end products*)

Bolesnici koji boluju od DM2 imaju povećan rizik za prijelom kuka i ostalih zglobova, a taj rizik se povećava s trajanjem bolesti i njenom lošom kontrolom. Dok se u bolesnica s osteoporozom uzrok povećanog rizika nalazi u niskom BMD-u, u populaciji bolesnika s DM2, BMD je paradoksalno viši u usporedbi s kontrolnom skupinom (51).

Nedavna istraživanja su naglasila važnost utjecaja šećerne bolesti na kosti i uvela u upotrebu novi entitet vezan za komplikacije ove bolesti – dijabetička bolest kostiju. Potrebna su dodatna istraživanja koja će razjasniti navedeno stanje i uvesti novosti u liječenje istog (47).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja jest usporediti parametre koštane snage i rizika za prijelom u postmenopauzalnih žena koje boluju od DM2 i kontrolnih ispitanica.

Hipoteze ovog istraživanja su:

1. BMD je viši u žena koje boluju od DM2 u usporedbi s kontrolnim ispitanicama.
2. TBS je niži u žena koje boluju od DM2 u usporedbi s kontrolnim ispitanicama.
3. Desetogodišnji rizik za prijelom procijenjen FRAX-om se ne razlikuje u žena koje boluju od DM2 u usporedbi s kontrolnim ispitanicama.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Organizacija i opis istraživanja

Provedeno je istraživanje slučajeva i kontrola. Svi podaci prikupljeni su u Regionalnom centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju između 15. siječnja 2019. i 15. ožujka 2020. godine. Podaci su prikupljeni anketiranjem i uvidom u medicinsku dokumentaciju ispitanica koje su došle na denzitometrijsko snimanje. Na početku istraživanja bile su obaviještene o postupcima i ciljevima istraživanja te su potpisale informirani pristanak. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

3.2. Ispitanici

U ovo istraživanje uključeno je ukupno 26 postmenopauzalnih žena. Glavnu skupinu čine 12 ispitanica koje boluju od DM2, a kontrolnu skupinu 14 zdravih ispitanica. Kriteriji uključivanja bili su ženski spol, dijagnosticiran DM2 i postmenopauzalno razdoblje života. Kriterij isključenja bila je dijagnosticirana bilo kakva druga bolest za koju postoje dokazi da utječe na koštani metabolizam.

3.3. Anketni upitnik

Anketni upitnik se sastojao od pitanja o općim podacima ispitanica (ime i prezime, spol, datum rođenja, stručna sprema) i od pitanja o nastupu menopauze te o rizičnim čimbenicima za prijelom na temelju kojih je izračunat rizik prijeloma pomoću FRAX-a. Potonja pitanja ispitala su jesu li ispitanice u razdoblju postmenopauze, postojanje prijeloma kuka u roditelja nakon 50. godine života, postojanje prijeloma uz minimalnu traumu nakon 45. godine života, navike pušenja i konzumacije alkohola, uzimanje glukokortikoida te postojanje drugih kroničnih bolesti.

3.4. Denzitometrijsko snimanje

Uvidom u medicinsku dokumentaciju uzeti su podaci iz nalaza denzitometrijskog snimanja provedenog DXA uređajem (Hologic QDR 4500 C, SAD) s programskom podrškom za izračunavanje TBS-a (TBS iNsiht software, verzija 3.0.2.0, Medimaps Groups, Ženeva, Švicarska). Analizirane vrijednosti su: BMD kuka, BMD vrata bedrene kosti, ukupan BMD za

kralješke od L1 do L4, T vrijednost za kuk, T vrijednost za vrat bedrene kosti, ukupna T vrijednost za kralješke od L1 do L4 i TBS za kralješke od L1 do L4. Referentne vrijednosti su postavljene prema NHANES III kriterijima.

3.5. Računanje rizika za prijelom

Desetogodišnji rizik za prijelom kuka i veliki osteoporotični prijelom izračunat je pomoću FRAX-a koristeći podatke iz anketnog upitnika i podatke iz nalaza denzitometrije. FRAX-u je pristupljeno putem internetske stranice Sveučilišta u Sheffieldu, a za izračun je korišten BMD kuka.

3.6. Statistički postupci

Podaci su analizirani pomoću deskriptivne i inferencijalne statistike koristeći program MedCalc (2019). Za analizu rizika za prijelom kuka korišten je Mann-Whitney test za nezavisne uzorke. Za sve ostale analize korišten je t-test za nezavisne uzorke. Razina statističke značajnosti je postavljena na $P < 0,05$.

4. REZULTATI

4.1. Osnovna obilježja ispitanika

U istraživanje je uključeno ukupno 26 ispitanica usklađenih prema dobi i indeksu tjelesne težine (ITM). U skupinu s DM2 uključeno je 12 ispitanica, a u kontrolnu skupinu uključeno je 14 ispitanica. Ispitanice se nisu statistički značajno razlikovale u promatranim osnovnim značajkama (dob, tjelesna visina, tjelesna težina, ITM) (Tablica 5).

Tablica 5. Osnovna obilježja ispitanika

Varijable	Kontrolna skupina (n=14)	DM2 skupina (n=12)	<i>P</i> *
Dob (godine)	64,1±9,7	70±9,5	0,129
Tjelesna masa (kg)	76,7±11,1	71,2±13,6	0,262
Tjelesna visina (m)	1,65±0,06	1,67±0,06	0,229
ITM (kg/m ²)	27,3±5,1	26±4,9	0,511

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

*t-test za nezavisne uzorke

Kratice: ITM – indeks tjelesne mase, DM2 – šećerna bolest tipa 2

4.2. Densitometrijski nalazi

Nisu pronađene statistički značajne razlike između kontrolne i DM2 skupine u prosječnoj vrijednosti BMD-a kuka ($P=0,723$), BMD-a vrata bedrene kosti ($P=0,411$) niti BMD-a za kralješke od L1 do L4 ($P=0,760$) (Tablica 6).

Tablica 6. Usporedba vrijednosti mineralne koštane gustoće u kontrolnih i DM2 ispitanica

Varijable	Kontrolna skupina (n=14)	DM2 skupina (n=12)	P^*
BMD kuka	0,86±0,14	0,79±0,15	0,217
BMD vrata bedrene kosti	0,72±0,13	0,73±0,14	0,816
BMD za kralješke L1-L4	0,97±0,2	0,86±0,09	0,102

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

*t-test za nezavisne uzorke

Kratice: DM2 – šećerna bolest tipa 2, BMD – mineralna koštana gustoća (engl. *bone mineral density*)

Nisu pronađene statistički značajne razlike između kontrolne i DM2 skupine u T vrijednostima za kuk ($P=0,210$), vrat bedrene kosti ($P=0,809$) niti u T vrijednosti za kralješke od L1 do L4 ($P=0,107$) (Tablica 7).

Tablica 7. Usporedba T vrijednosti u kontrolnih i DM2 ispitanica

Varijable	Kontrolna skupina (n=14)	DM2 skupina (n=12)	P^*
T vrijednost kuka	-0,66±0,17	-1,27±1,24	0,210
T vrijednost vrata bedrene kosti	-1,19±1,18	-1,08±1,28	0,809
T vrijednost za kralješke L1-L4	-0,72±1,78	-1,67±0,87	0,107

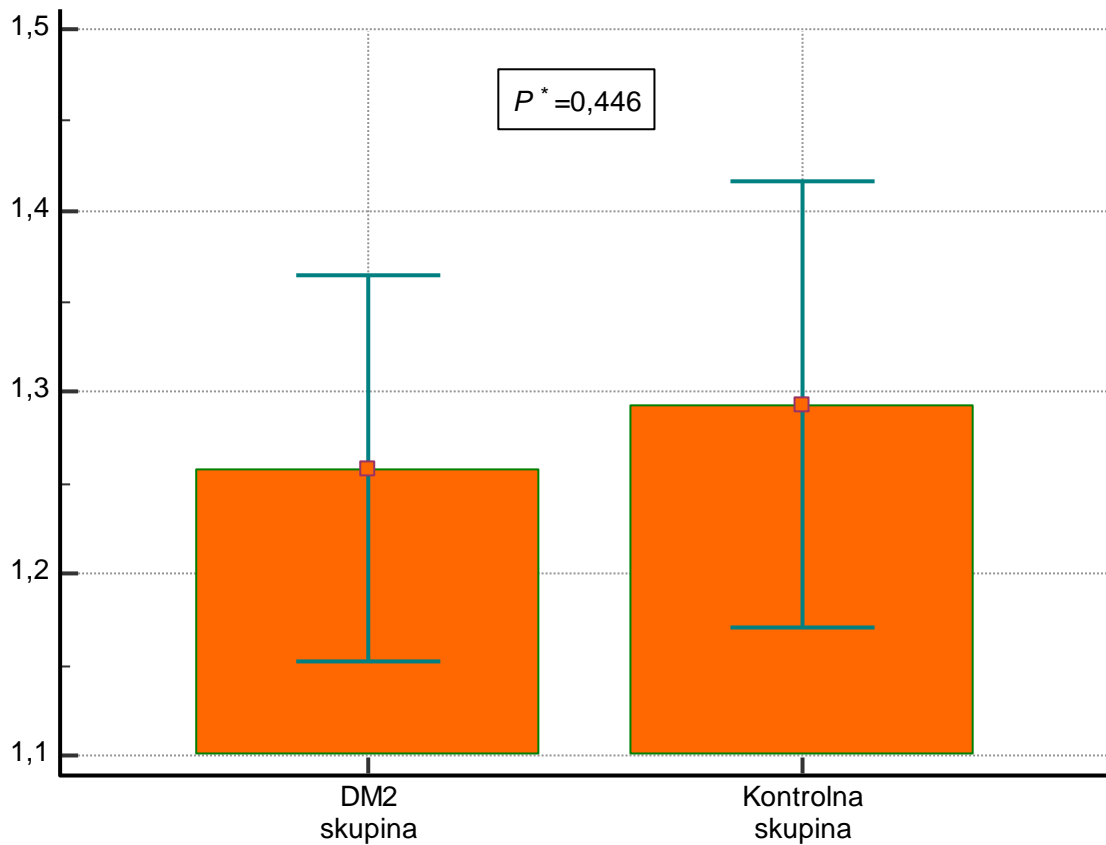
Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

*t-test za nezavisne uzorke

Kratice: DM2 – šećerna bolest tipa 2

4.3. Nalazi analize trabekularne strukture kosti

Iako su prema vrijednostima TBS-a za kralješke L1-L4 ispitanice u DM2 skupini imale narušenu mikroarhitekturu kosti ($1,26 \pm 0,11$), nije pronađena statistički značajna razlika u usporedbi s kontrolnom skupinom ($1,29 \pm 0,12$, $P=0,446$) (Slika 3).



Slika 3. Srednje vrijednosti indeksa trabekularne strukture kosti u DM2 ispitanica i kontrolnih ispitanica

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija

*t-test za neovisne uzorke

4.4. Rizik za prijelom

Desetogodišnji rizik prijeloma za velike osteoporotične prijelome izračunat pomoću FRAX-a je nešto veći u ispitanica s DM2 ($9,32 \pm 5,05$) nego u kontrolnih ispitanica ($6,58 \pm 3,54$), no nije pronađena statistički značajna razlika između tih skupina ($P=0,118$). Također, nije pronađena statistički značajna razlika desetogodišnjeg rizika za prijelom kuka u ispitanica s DM2 i kontrolnih ispitanica ($1,7 (1,45-6,1)$ vs. $1,4 (1-2,4)$, $P=0,129$) (Tablica 8).

Tablica 8. Usporedba rizika za veliki osteoporotični prijelom i prijelom kuka u kontrolnih i DM2 ispitanica

Varijable	Kontrolna skupina (n=14)	DM2 skupina (n=12)	P
Vrijednost FRAX-a za veliki osteoporotični prijelom (%)	$6,58 \pm 3,54$	$9,32 \pm 5,05$	0,118*
Vrijednost FRAX-a za kuk (%)	1,4 (1-2,4)	1,7 (1,45-6,1)	0,129†

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija za vrijednost FRAX-a za veliki osteoporotični prijelom i kao medijan (interkvartilni raspon) za vrijednost FRAX-a za kuk

*t-test za nezavisne uzorke

† Mann-Whitney test za neovisne uzorke

Kratice: FRAX – Alat za procjenu rizika prijeloma (engl. *Fracture Risk Assessment Tool*), DM2 – šećerna bolest tipa 2

5. RASPRAVA

Ovim istraživanjem nije pronađena statistički značajna razlika u promatranim parametrima koštane snage niti desetogodišnjem riziku za veliki osteoporotični prijelom i prijelom kuka procijenjen FRAX-om između skupine u kojoj su ispitanice postmenopauzalne žene koje boluju od DM2 i kontrolne skupine.

Potvrđena je hipoteza da se rizici za prijelom procijenjeni FRAX-om ne razlikuju u promatranim skupinama. Druge dvije hipoteze, po kojima smo očekivali viši BMD i niži TBS u skupini s DM2, nisu potvrđene, iako su postavljene na temelju opsežnog pregleda istraživanja koja potvrđuju da postmenopauzalne žene s DM2 imaju više vrijednosti BMD-a za kuk, vrat bedrene kosti i kralješke od L1 do L4 (52-54) te niže vrijednosti TBS-a (55-57) u odnosu na zdrave postmenopauzalne žene.

Istraživanje je temeljeno na saznanjima o utjecaju šećerne bolesti na koštani metabolizam. Mnoga istraživanja su pokazala da šećerna bolest znatno povećava rizik za prijelom putem različitih patofizioloških mehanizama (47). Postoje razlike među tipovima šećerne bolesti pa tako bolesnice koji boluju od DM1 imaju niži BMD i šest do sedam puta veći rizik za prijelom u usporedbi s kontrolnom skupinom, dok bolesnice koji boluju od DM2 imaju viši BMD te tri puta veći rizik za prijelom u usporedbi s kontrolnom skupinom (58). Viši BMD u bolesnica s DM2 se objašnjava činjenicom da su takve bolesnice obično mlađe i imaju viši ITM (59). Ovo istraživanje nije pokazalo statistički značajnu razliku između promatranih skupina u BMD-u, no na takve rezultate je mogla utjecati usklađenost po dobi i ITM-u, a za napomenuti je i da postoji mali broj istraživanja čiji rezultati pokazuju da nema statistički značajne razlike u BMD-u između bolesnica s DM2 i kontrolnih ispitanica (47).

Unatoč uvriježenom mišljenju da je niži BMD povezan s povećanim rizikom za prijelom, pojavio se pojam "dijabetički paradoks" koji je pokazao da se i u odsutnosti promjena koje se mogu uočiti denzitometrijom, može naći povećan rizik za prijelom (53). Budući da su kohortna istraživanja utvrdila da bolesnici s DM2 realno imaju povećan rizik za prijelom, pokazalo se očitim da DM2 utječe na rizik drugim mehanizmima, a ne smanjenjem koštane mase (60). Objašnjenja se djelomično pronalaze u mehanizmima koji utječu na strukturu trabekularnog koštanog tkiva, drugu važnu odrednicu koštane snage. Meta-analiza Ho-Pham *i sur.* analizirala je 12 istraživanja provedenih od 2013. do 2019. godine na ukupno 35 546 žena, a rezultati su pokazali da bolesnice s DM2 imaju značajno niži TBS u usporedbi s kontrolnim ispitanicama (57). Uzrok tome je kontinuirana hiperglikemija koja pogoduje nakupljanju AGEs-a koji oštećuju trabekularno koštano tkivo. U ovom istraživanju nije pronađena statistički značajna razlika između vrijednosti TBS-a u ispitanica s DM2 i kontrolnih ispitanica

($P=0,446$), moguće zbog toga što se nismo osvrnuli na duljinu trajanja bolesti koja je bitan čimbenik u patofiziologiji oštećenja trabekularnog koštanog tkiva.

Povećan rizik za prijelom u bolesnica s DM2 objašnjava se, osim narušenom mikroarhitekturom kostiju, mikrovaskularnim oštećenjima, poremećenom koštanom pregradnjom, i povećanim rizikom za pad koji nastaje uslijed kroničnih komplikacija povezanih sa šećernom bolesti (47). Dytfeld *i sur.* proveli su meta-analizu koja je uključila 15 istraživanja (od kojih je 11 kohortnih) s ukupno 263 006 postmenopauzalnih žena s DM2 i 502 115 zdravih postmenopauzalnih žena te su rezultati pokazali da ispitanice s DM2 imaju znatno povećan rizik za prijelom kuka, ali ne i za prijelom kralježnice (61). Međutim, istraživanje Bonds *i sur.* (s velikim brojem ispitanica) koje je uključeno u navedenu meta-analizu, pokazalo je da postmenopauzalne žene s DM2 imaju povećan rizik i za prijelom kralježnice (62). Procjena rizika za prijelom FRAX-om ima određene manjkavosti pri korištenju u populaciji s DM2. Istraživanje Schwartz *i sur.* je utvrdilo da FRAX podcjenjuje rizik za prijelom u bolesnika s DM2 jer su ispitanici za istu vrijednost FRAX rizika u stvarnosti imali puno veći rizik za prijelom u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. Nadalje, u istom istraživanju su bolesnici s DM2 pri sličnom riziku za prijelom kao i u kontrolnih ispitanika, imali više T vrijednosti, odnosno prijelomi u bolesnika s DM2 su se događali pri višim T vrijednostima (60). FRAX uzima u obzir postojanje DM1 kao rizičnog čimbenika za prijelom, no ne i DM2, stoga stručnjaci predlažu uvođenje DM2 kao rizičnog čimbenika (61). Koristan je i odabir reumatoidnog artritisa kao čimbenika rizika pri FRAX izračunu ili unos T vrijednosti umanjene za 0,5 standardnih devijacija u bolesnika s DM2 kako bi procijenjeni rizik za prijelom bio točniji (63). S obzirom na sve manjkavosti FRAX-a, razvijena je njegova nova inačica koja je prilagođena TBS-u. Takva inačica, koja uzima u obzir i vrijednosti TBS-a, može točnije procijeniti rizik za prijelom u bolesnika s DM2. Premda mu još uvijek nedostaju stratifikacijski kriteriji, TBS se pokazao kao dobar i neovisan prognostički čimbenik za prijelom (64). Ovo istraživanje je potvrdilo da FRAX podcjenjuje rizik za prijelom kuka kao i za veliki osteoporotični prijelom u bolesnica s DM2 jer nisu pronađene statistički značajne razlike između promatranih skupina.

Potrebno je naglasiti ograničenja ovog istraživanja. Uzorak ($n=26$) je vrlo malen, stoga se ne može poopćiti na cijelu populaciju koja boluje od DM2. Za izračun rizika za prijelom pomoću FRAX-a korišteni su podaci iz anketnog upitnika pa postoji realna mogućnost od pogreške prisjećanja prilikom odgovaranja na pojedina pitanja. Nadalje, istraživanje nije ispitalo duljinu trajanja bolesti u ispitanica koje boluju od DM2 niti uzimanje terapije za

osteoporozu i šećernu bolest, a sve navedeno može utjecati na ispitivane parametre koštane snage i rizika za prijelom (47). Potrebna su daljnja klinička istraživanja na većem broju ispitanika kako bi se razjasnio kompleksni utjecaj šećerne bolesti na koštani metabolizam.

6. ZAKLJUČCI

Zaključci ovog istraživanja su:

1. Nije pronađena statistički značajna razlika u BMD-u između postmenopausalnih žena koje boluju od DM2 i kontrolnih ispitanica.
2. Nije pronađena statistički značajna razlika u TBS-u između postmenopausalnih žena koje boluju od DM2 i kontrolnih ispitanica.
3. Nema statistički značajne razlike u rizicima za prijelom koji su izračunati pomoću FRAX-a između postmenopausalnih žena koje boluju od DM2 i kontrolnih ispitanica.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94:646-50.
2. 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.
3. 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.
4. 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. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8:136.
5. Koršić M, Giljević Z. Osteoporoza. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner T, Vucelić B i sur. *Interna medicina.* 4.izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1330-36.
6. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:R131-51.
7. Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract.* 2006;12:436-45.
8. Sveučilište u Sheffieldu. Alat za procjenu rizika prijeloma - FRAX. [Sheffield.ac.uk](http://www.sheffield.ac.uk) [Internet]. 2020 [citirano 21.6.2020.]. Dostupno na: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=60>.
9. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18:1319-28.
10. Đudarić L, Zoričić Cvek S, Cvijanović O, Fužinac-Smojver A, Čelić T, Martinović D. Osnove biologije koštanog tkiva. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2014 [pristupljeno 07.07.2020.];50:21-38. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/118495>.
11. Ott SM. Cortical or Trabecular Bone: What's the Difference? *Am J Nephrol.* 2018;47:373-5.
12. 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.
13. Fonseca H, Moreira-Goncalves D, Coriolano HJ, Duarte JA. Bone quality: the determinants of bone strength and fragility. *Sports Med.* 2014;44:37-53.
14. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:S131-9.

15. Mosekilde L. Vertebral structure and strength in vivo and in vitro. *Calcif Tissue Int.* 1993;53:S121-5; discussion S5-6.
16. Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis. Definition and clinical presentation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997;22:12S-6S.
17. Griffith JF. Identifying osteoporotic vertebral fracture. *Quant Imaging Med Surg.* 2015;5:592-602.
18. Cooper C, O'Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Bone.* 1993;14:S89-97.
19. 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.
20. Silverman SL. The clinical consequences of vertebral compression fracture. *Bone.* 1992;13:S27-31.
21. Parker M, Johansen A. Hip fracture. *BMJ.* 2006;333:27-30.
22. Berger A. Bone mineral density scans. *BMJ.* 2002;325:484.
23. 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.
24. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA.* 2002;288:1889-97.
25. Eis SR, Lewiecki EM. Peripheral bone densitometry: Clinical applications. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50:596-602.
26. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2020 update. *Endocr Pract.* 2020;26:1-46.
27. Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuau L, Winzenrieth R, Krieg MA. Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae. *J Clin Densitom.* 2011;14:302-12.
28. Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res.* 2014;29:518–530.
29. 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.

30. 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.
31. Gallagher JC, Sai AJ. Bone: is screening for secondary causes of osteoporosis worthwhile? *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:360-362.
32. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, i sur. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016;27:367-76.
33. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, Scientific Advisory Board of the European Society for C, Economic Aspects of O, et al. Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2019;104:235-8.
34. Fontalis A, Kenanidis E, Kotronias RA, Papachristou A, Anagnostis P, Potoupnis M, i sur. Current and emerging osteoporosis pharmacotherapy for women: state of the art therapies for preventing bone loss. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20:1123-34.
35. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37:S81-90.
36. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dijabetes. Hzzj.hr [Internet]. 2020 [citirano 21.6.2020.]. Dostupno na: <https://www.hzzj.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provodenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>.
37. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, i sur. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.
38. Gamulin S, Dusper B, Reiner Ž, Jonjić S, Lutkić A. Poremećaji metabolizma osnovnih tvari U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. *Patofiziologija.* 7.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 184-94.
39. Jameson JL. *Endocrinology and Metabolism.* U: Kasper DL, Fauci AS, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J i sur., ur. *Harrison's principles of internal medicine,* 19. izdanje. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2015. str. 2399-430
40. Atkinson MA. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2. doi:10.1101/cshperspect.a007641.

41. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005;365:1333-46.
42. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109:S135-48.
43. mayoclinic.org [Internet]. Type 2 diabetes - Symptoms and causes. [citirano 21.6.2019.]. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/type-2-diabetes/symptomscauses/syc-20351193>.
44. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, i sur. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36:1384-95.
45. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med Clin North Am*. 2017;101:587-606.
46. Kikkawa R. Chronic complications in diabetes mellitus. *Br J Nutr*. 2000;84:S183-5.
47. Picke AK, Campbell G, Napoli N, Hofbauer LC, Rauner M. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties. *Endocr Connect*. 2019;8:R55-R70.
48. Purnamasari D, Puspitasari MD, Setiyohadi B, Nugroho P, Isbagio H. Low bone turnover in premenopausal women with type 2 diabetes mellitus as an early process of diabetes-associated bone alterations: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2017;17:72.
49. Ma YH, Schwartz AV, Sigurdsson S, Hue TF, Lang TF, Harris TB, i sur. Circulating sclerostin associated with vertebral bone marrow fat in older men but not women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E2584-90.
50. Sanguineti R, Puddu A, Mach F, Montecucco F, Viviani GL. Advanced glycation end products play adverse proinflammatory activities in osteoporosis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:975872. doi:10.1155/2014/975872.
51. Napoli N, Schwartz AV, Black DM. Osteoporotic Fractures in Men Study Research G. Reply to: Indications of Increased Vertebral Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *J Bone Miner Res*. 2018;33:183.
52. Hadzibegovic I, Miskic B, Cosic V, Prvulovic D, Bistrovic D. Increased bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Ann Saudi Med*. 2008;28:102-104.
53. Botella Martínez S, Varo Cenarruzabeitia N, Escalada San Martín J, Calleja Canelas A. The diabetic paradox: Bone mineral density and fracture in type 2 diabetes. *La paradoja*

- diabética: densidad mineral ósea y fractura en la diabetes tipo 2. *Endocrinol Nutr.* 2016;63:495-501.
54. Han W, Zhang Y, Zhou W, i sur. Bone mineral density and bone metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes in a Chinese community: a cross-sectional study. *Research Square*; 2020. doi: 10.21203/rs.2.21731/v1.
 55. Bonaccorsi G, Fila E, Messina C, 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;29:951-957.
 56. Dumitru N, Carsote M, Cocolos A, i sur. Metabolic and bone profile in postmenopausal women with and without type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Rom J Intern Med.* 2019;57:61-67.
 57. Ho-Pham LT, Nguyen TV. Association between trabecular bone score and type 2 diabetes: a quantitative update of evidence. *Osteoporos Int.* 2019;30:2079-2085.
 58. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol.* 2007;166:495-505.
 59. de Luis Román D, A, Aller R, Perez Castrillon J, L, De Luis J, Gonzalez Sagrado M, Izaola O, i sur. Effects of Dietary Intake and Life Style on Bone Density in Patients with Diabetes mellitus Type 2. *Ann Nutr Metab* 2004;48:141-145.
 60. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, i sur. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA.* 2011;305:2184-2192.
 61. Dytfeld J, Michalak M. Type 2 diabetes and risk of low-energy fractures in postmenopausal women: meta-analysis of observational studies. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29:301-309.
 62. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, i sur. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3404-3410.
 63. Schacter GI, Leslie WD. DXA-Based Measurements in Diabetes: Can They Predict Fracture Risk?. *Calcif Tissue Int.* 2017;100:150-164.
 64. Poiana C, Capatina C. Osteoporosis and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019;15:231-236.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja bio je ispitati i usporediti parametre koštane snage i rizika za prijelom između postmenopauzalnih žena koje boluju od šećerne bolesti tipa 2 (DM2) i zdravih postmenopauzalnih žena.

Materijali i metode: U istraživanje je uključeno ukupno 26 postmenopauzalnih žena. Glavnu skupinu činilo je 12 postmenopauzalnih žena koje boluju od DM2, a kontrolnu skupinu 14 zdravih postmenopauzalnih žena. U istraživanje su uključene žene koje su došle na densitometrijsko snimanje u Regionalni centar za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma KBC-a Split u razdoblju od 15. siječnja 2019. do 15. ožujka 2020. godine. Ispitanice su ispunile anketni upitnik koji je obuhvatio osobne podatke i podatke potrebne za izračunavanje desetogodišnjeg rizika za prijelom pomoću Alata za procjenu rizika prijeloma (FRAX). Vrijednosti parametara koštane snage uzete su iz medicinske dokumentacije, a rizik za prijelom izračunat je pomoću FRAX-a koristeći podatke iz anketnog upitnika.

Rezultati: Nije pronađena statistički značajna razlika u mineralnoj koštanoj gustoći (BMD) kuka, vrata bedrene kosti niti kralježaka L1-L4 između promatranih skupina ($P=0,217$, $P=0,816$, $P=0,102$). Prosječna vrijednost indeksa trabekularne strukture kosti (TBS) u skupini ispitanica s DM2 iznosila je $1,26 \pm 0,11$ što znači da imaju narušenu mikroarhitekturu kosti, no nije pronađena statistički značajna razlika u usporedbi s kontrolnim ispitanicama ($P=0,446$). Desetogodišnji rizik za veliki osteoporotični prijelom i prijelom kuka u promatranim skupinama se također nisu statistički razlikovali ($P=0,118$, $P=0,129$).

Zaključak: Ovo istraživanje je pokazalo da su postmenopauzalne žene s DM2 imale podjednaku mineralnu gustoću kosti i trabekularnu strukturu kosti u odnosu na zdrave, postmenopauzalne žene. Rizik za prijelom u postmenopauzalnih žena s DM2 bio je jednak riziku za prijelom zdravih, postmenopauzalnih žena.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Comparison of bone strength parameters and fracture risk in postmenopausal women with type 2 diabetes and healthy postmenopausal women

Aim: The aim of the study was to examine and compare the parameters of bone strength and fracture risk between postmenopausal women with type 2 diabetes (DM2) and healthy postmenopausal women.

Patients and methods: A total of 26 postmenopausal women were included in the study. The main group consisted of 12 postmenopausal women with DM2, and the control group consisted of 14 healthy postmenopausal women. The study included women who came for densitometric imaging at the Regional Center for Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases of the Clinical Hospital Center Split in the period from January 15, 2019 and March 15, 2020. Respondents completed a questionnaire that included personal data and data needed to calculate a ten-year fracture risk using the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX). Values of bone strength parameters were taken from medical records, and fracture risk was calculated using FRAX and data from the survey questionnaire.

Results: No statistically significant difference was found in bone mineral density (BMD) of the hip, femoral neck, or lumbar spine between the observed groups ($P=0.217$, $P=0.816$, $P=0.102$). The average value of the trabecular bone score (TBS) in the group of subjects with DM2 was 1.26 ± 0.11 , which means that they have impaired bone microarchitecture, but no statistically significant difference was found compared to control subjects ($P=0.446$). The ten-year risk for major osteoporotic fracture and hip fracture in the observed groups also did not differ statistically ($P=0.118$, $P=0.129$).

Conclusion: This study showed that postmenopausal women with DM2 had equal bone mineral density and bone trabecular structure compared to healthy, postmenopausal women. The risk of fracture in postmenopausal women with DM2 was equal to the risk of fracture in healthy, postmenopausal women.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Ime i prezime: Barbara Kovačević

Datum i mjesto rođenja: 4. studeni 1995. godine, Split, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Cetinska 11, Stobreč

Mobitel: +385993158221

E-adresa: barbarakovacevic95@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2002.-2010. Osnovna škola „Stobreč“, Split

2010.-2014. III. gimnazija, Split

2014.-2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE:

Aktivno služenje engleskim jezikom, poznavanje njemačkog (B1) i španjolskog jezika (B1)

Posjedovanje organizacijskih, administrativnih i socijalnih vještina stečenih tijekom obavljanja studentskih poslova

Vozač B kategorije

OSTALE AKTIVNOSTI:

Aktivni član CroMSIC-a

Sudionica profesionalne studentske razmjene u Litvi (Vilnius, odjel gastroenterologije, kolovoz 2018. godine)

Volonter u Respiracijsko-intenzivističkom centru KBC-a Split tijekom pandemije bolesti COVID-19