

# Koštani učinci androgen deprivirajuće terapije u bolesnika s nemetastatskim karcinomom prostate

---

Čatipović, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:554808>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-29**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Matea Čatipović**

**KOŠTANI UČINCI ANDROGEN DEPRIVIRAJUĆE TERAPIJE U BOLESNIKA S  
NEMETASTATSKIM KARCINOMOM PROSTATE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Anela Novak**

**Split, srpanj 2021.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Matea Čatipović**

**KOŠTANI UČINCI ANDROGEN DEPRIVIRAJUĆE TERAPIJE U BOLESNIKA S  
NEMETASTATSKIM KARCINOMOM PROSTATE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Anela Novak**

**Split, srpanj 2021.**

## SADRŽAJ

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| 1. UVOD .....                                           | 1  |
| 1.1. Karcinom prostate.....                             | 2  |
| 1.1.1. Anatomija i fiziologija prostate .....           | 2  |
| 1.1.2. Epidemiologija.....                              | 2  |
| 1.1.3. Rizični čimbenici .....                          | 3  |
| 1.1.4. Patologija .....                                 | 4  |
| 1.1.5. Klinička slika .....                             | 4  |
| 1.1.6. Dijagnoza .....                                  | 5  |
| 1.1.7. Liječenje lokaliziranog Karcinoma prostate ..... | 5  |
| 1.2. Androgen deprivirajuća terapija .....              | 6  |
| 1.3. Koštani metabolizam i osteoporoza.....             | 7  |
| 1.3.1. Građa i fiziologija kosti.....                   | 7  |
| 1.3.2. Osteoporoza .....                                | 8  |
| 1.3.3. Osteoporoza u muškaraca .....                    | 11 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....                              | 15 |
| 3. ISPITANICI I POSTUPCI .....                          | 17 |
| 3.1. Ispitanici .....                                   | 18 |
| 3.2. Postupci .....                                     | 18 |
| 3.2.1. Antropometrijska mjerenja .....                  | 18 |
| 3.2.2. Koštani parametri.....                           | 18 |
| 3.2.3. Procjena rizika za prijelom .....                | 19 |
| 3.3. Statistička analiza podataka.....                  | 19 |
| 4. REZULTATI.....                                       | 20 |
| 5. RASPRAVA.....                                        | 36 |
| 6. ZAKLJUČCI .....                                      | 40 |
| 7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....                       | 42 |
| 8. SAŽETAK.....                                         | 47 |
| 9. SUMMARY .....                                        | 49 |
| 10. ŽIVOTOPIS .....                                     | 51 |

## **1. UVOD**

## 1.1. Karcinom prostate

### 1.1.1. Anatomija i fiziologija prostate

Prostata je muška spolna žlijezda smještena u maloj zdjelici ispod mokraćnog mjehura, ispred rektuma i iza simfize. Proksimalnim dijelom opkoljava vrat mokraćnog mjehura, a distalnim prostatičnu uretru (1). Prosječni volumen prostate odraslog muškarca je 25ml (2). Baza prostate okrenuta je prema mokraćnome mjehuru, dok vrh prostate leži na mišiću *m.sphincter uretrae*. Izvana prostatu obavlja vezivna ovojnica, *capsula prostatica*. Krvne žile koje daju ogranke za prostatu su *a.vesicalis inferior* i *a.rectalis media*, grane unutarnje ilijačne arterije. Venska krv slijeva se u prostatični splet pa u unutarnju ilijačnu venu, dok se limfa iz prostate drenira u unutarnje ilijačne i sakralne limfne čvorove. Simpatička inervacija odgovorna je za istiskivanje žljezdanog sekreta u uretru, a dolazi iz donjeg hipogastričnog spleta (3).

Funkcija prostate je izlučivanje blago alkalne tekućine koja daje otprilike petinu volumena ejakulata. Sadrži kalcij, citratne ione, fosfatne ione, koagulacijski enzim te profibrinolizin. Lužnatost prostatične tekućine ima važnu ulogu u oplodnji. Smatra se da alkalična prostatična tekućina pridonosi neutraliziranju kiselosti tijekom ejakulacije te pojačava pokretljivost i fertilnost spermija (4).

### 1.1.2. Epidemiologija

Karcinom prostate predstavlja značajan javnozdravstveni problem u Hrvatskoj i u drugim razvijenim zemljama. Incidencija karcinoma prostate u Hrvatskoj se ubrzano povećavala od sredine devedesetih, a najnoviji podaci pokazuju smanjenje incidencije zadnjih godina. Nažalost, Hrvatska je još uvijek u prvim deset zemalja po smrtnosti od karcinoma prostate u Europi. Petogodišnja prevalencija u 2012. procijenjena je na 7.592 slučaja (426,7 / 100.000), a petogodišnje preživljenje u Hrvatskoj u razdoblju 2005. - 2009. iznosilo je 75,1%, što je niže nego u sličnim europskim zemljama (5).

Karcinom prostate najčešći je zloćudni tumor u muškaraca. Rijedak je u muškaraca koji su mlađi od 50 godina, a pojavnost raste nakon 60. godine (6). U 2020. godini karcinom prostate u Hrvatskoj je dijagnosticiran u 2478 muškaraca (Slika 1) (7).



**Slika 1.** Najčešća sijela karcinoma u Hrvatskoj u muškaraca

Preuzeto i prilagođeno prema: Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: HZJZ; 2020. Incidencija i mortalitet od karcinoma u EU-27 zemljama za 2020. godinu. [citirano 3. rujna 2020]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/incidencija-i-mortalitet-od-karcinoma-u-eu-27-zemljama-za-2020-godinu/>.

### 1.1.3. Rizični čimbenici

Nisu poznati svi čimbenici rizika za nastanak karcinoma prostate, ali među najvažnije možemo izdvojiti dob, rasu, etničku pripadnost, obiteljsko naslijeđe, hormone, prehranu i kroničnu upalu. Incidencija karcinoma prostate raste sa životnom dobi te se životna doba ističe kao najveći čimbenik rizika za pojavu karcinoma prostate. Nadalje, karcinom prostate učestaliji je u crne rase, a razlog većoj incidenciji smatra se viša koncentracija testosterona i veći afinitet vezanja testosterona za androgeni receptor. Također, pozitivna obiteljska anamneza povisuje rizik za nastanak karcinoma prostate. Manji rizik za pojavu karcinoma prostate imaju osobe koje imaju duže telomere, odnosno veći broj ponavljanja CAG-a u promotorskoj regiji androgenog receptora. Smatra se da i vitamin D i likopen djeluju preventivno (8).

#### **1.1.4. Patologija**

Adenokarcinomi čine više od 95% karcinoma prostate. Karcinom prostate dijelimo na indolentni i klinički značajni. Za indolentni karcinom prostate karakteristično je da se javlja u starijoj životnoj dobi i da ima mali rizik progresije i stvaranja metastaza, a s druge strane klinički značajni karcinom prostate pojavljuje se u mlađih osoba i ima veliki rizik progresije i metastaziranja. Periferni dio zahvaćen je u 70% slučajeva (8). Gleasonov sustav koristi se za određivanje stupnja zloćudnosti karcinoma prostate te se procjenjuju dvije najčešće histološke slike te određuje njihov zbroj (8-10). Karcinom prostate može se širiti lokalno, limfogenim putem u zdjelične limfne čvorove, dok su udaljene metastaze najčešće koštane (8).

#### **1.1.5. Klinička slika**

Karcinom prostate rijedak je prije pedesete godine, a poslije incidencija raste s dobi. U ranoj fazi većina bolesnika je bez simptoma, a rastom u okolinu i metastaziranjem, znakovi bolesti postaju vidljivi. Iritativne tegobe mokrenja (nikturija, polakisurija, urgencija, urgentna inkontinencija) u starijoj dobi mogu biti posljedica subvezikalne opstrukcije, ali mogu postojati i bez opstruktivnog čimbenika. Ukoliko se radi o opstrukciji, simptomi će biti jednaki radi li se o karcinomu prostate, benignoj hipertrofiji prostate ili strikturi uretre (10). Opstruktivne tegobe mokrenja (naprezanje, tanki mlaz mokraće, produljeno mokrenje, odgođeni početak mokrenja, osjećaj nedovoljnog pražnjenja mjehura) očekuju se prilikom rasta karcinoma prema uretri i vratu mokraćnog mjehura (10, 11). Tad se može pojaviti i makrohematurija. Ako su zahvaćeni sjemeni mjehurići, može doći i do hematospermije. Svojim rastom ekstrakapsularno tumorska masa može pritiskati i /ili infiltrirati zdjelične strukture u neposrednoj blizini. Pritiskom na rektum mogu nastati poteškoće s defekacijom što bi upućivalo na lokalno uznapredovalu bolest. Također, posljedica lokalno uznapredovale bolesti može biti razvoj tromboze zdjeličnih vena ili limfe noge. Promjene na donjim ekstremitetima su obično unilateralne (10). Sustavno diseminiran tumor prezentira se koštanim metastazama (10, 12). Najčešće sjelo takvih promjena su kosti zdjelice, kralježnica i metafize dugih kostiju. Uznapredovala faza bolesti popraćena je općim simptomima poput zamora, gubitka tjelesne težine, anoreksije i povremene povišene tjelesne temperature (10).

### 1.1.6. Dijagnoza

Metode ranog otkrivanja karcinoma prostate uključuju digitorektalni pregled i transrektalnim ultrazvukom vođenu biopsiju. Veliki broj karcinoma nalazi se u perifernom dijelu, koji je dostupan digitorektalnom pregledu, kojim se mogu palpirati čvorovi već od 2 cm<sup>3</sup>. Ukoliko se palpira čvor u prostati, idući korak je TRUS-biopsija neovisno o PSA vrijednosti (8, 13). PSA, za prostatu specifični antigen, također ima važnu ulogu u dijagnostici karcinoma prostate (8, 14). Serinska je proteaza koju luče epitelne stanice prostate, a održava sjemenu tekućinu u tekućem obliku. Važan je biljeg u ranoj dijagnostici unatoč činjenici da je koncentracija PSA i do milijun puta viša u sjemenskoj tekućini nego u krvi. Predstavlja organ specifičan biljeg (8).

Normalne vrijednosti u serumu su 0-4 ng/ml. Biopsija prostate bit će indicirana u osoba koje nemaju digitorektalno palpabilan čvor, a vrijednost PSA im je viša od 4 ng /ml (8, 13). Nadalje, može se odrediti i slobodni PSA te omjer između slobodnog i ukupnog PSA. Viši omjer između slobodnog i ukupnog PSA predstavlja manji rizik za dijagnosticiranje karcinoma prostate. Taj omjer posebno je vrijedan u slučajevima kad je vrijednost PSA između 4 i 10 ng/ ml (8, 15, 16).

### 1.1.7. Liječenje lokaliziranog karcinoma prostate

Aktivno praćenje (*watchful waiting*) indicirano je u starijih bolesnika s dobro diferenciranim i lokaliziranim tumorom i niskim vrijednostima PSA u kojih je očekivano trajanje života kraće od 10 godina ili imaju pridružene bolesti drugih organskih sustava. *Watchful waiting* podrazumijeva redovito kontroliranje, koje se odnosi na mjerenje PSA svakih 3-6 mjeseci, digitorektalni pregled svakih 6-12 mjeseci te ukoliko bude potrebe ponavlja se biopsija prostate. Ako bolest progredira započinje se s aktivnim liječenjem (6, 17). U bolesnika s lokaliziranim tumorom prostate koji je mlađi od 70 godina preporučena je radikalna prostatektomija (6, 8). Moguće komplikacije operacije su erektilna disfunkcija i inkontinencija mokraće (18, 19). Primarna radioterapija više je rezervirana za starije bolesnike te za bolesnike koji odbijaju kirurški zahvat (6, 8). Prednosti radioterapije pred radikalnom prostatektomijom su rjeđe neželjene pojave kao što u inkontinencija urina i impotencija. Ipak, radioterapija ima i nedostatke u vidu njezinog trajanja (8-9 tjedana) te je moguć nastanak

akutne toksičnosti vezane uz mokraćni mjehur (radijacijski cistitis s otežanim i bolnim mokrenjem) i završno crijevo (radijacijski proktitis praćen sluzavo-krvavim stolicama) (6, 20). Nakon nekoliko godina provedene radioterapije također postoji predispozicija za nastanak protražiranog proktitisa i cistitisa te erektilne disfunkcije (6).

U bolesnika s lokalno uznapredovalom bolešću terapija izbora je kombinirano liječenje hormonskom terapijom LHRH agonistima ili bikalutamidom u visokoj dozi zajedno sa primarnom radioterapijom (6, 21). Hormonsko liječenje trebalo bi trajati barem dvije godine, a može se primijeniti prije, tijekom ili nakon radioterapije (6).

Hormonsko liječenje primjenjuje se i u bolesnika s metastaskom bolešću. Mehanizam djelovanja hormonske terapije je blokada učinka androgena na stanice karcinoma prostate. To se postiže kirurškom (bilateralna orhidektomija) ili medikamentnom kastracijom (6).

## **1.2. Androgen deprivirajuća terapija**

Androgen deprivirajuća terapija (ADT) koristi se u bolesnika sa visokim rizikom recidiviranja karcinoma prostate nakon primarne terapije. Visoki rizik podrazumijeva pozitivni rub, ekstraprostatičko širenje, zahvaćenost limfnih čvorova, visoki PSA ili visoki Gleason score. U takvih bolesnika androgen deprivirajuća terapija može se primijeniti neoadjuvantno, odnosno prije primarne terapije radi smanjenja tumora i smanjenja pozitivne margine (22). Radioterapija, ADT ili njihova kombinacija također se mogu primijeniti kao adjuvantna terapija nakon primarne terapije kako bi se smanjio rizik od recidiva (23). Cilj androgen deprivirajuće terapije je iscrpiti razinu androgena, a to se postiže suzbijanjem sekrecije androgena testisa ili inhibiranjem cirkulirajućih androgena blokiranjem receptora androgena. Obostranom subkapsularnom orhidektomijom ili obostranom orhiepididimektomijom postiže se kirurška kastracija, dok se isti terapijski učinak može postići i lijekovima, pa se govori o medikamentnoj kastraciji (8). ADT smanjuje razinu testosterona i estradiola u serumu, te je postala najčešći suvremeni uzrok teškog muškog hipogonadizma (24). Šira uporaba ADT-a u nepalijativnom liječenju zahtijeva pravilnu multidisciplinarnu procjenu rizika i koristi. Štetni učinci ADT-a posljedica su inducirano hipogonadizma i uključuju umor, seksualnu disfunkciju, valove vrućine i anemiju (25). Kratkoročna primjena ADT-a (3–6 mjeseci) povezana je s povećanom masom masti, smanjenom mišićnom masom i povećanom rezistencijom na inzulin. Dugotrajna primjena

ADT-a (> 12 mjeseci) povezana je s povećanom incidencijom dijabetesa tipa 2, dok muškarci s već postojećim dijabetesom mogu zahtijevati intenzivnije liječenje dijabetesa. ADT primijenjena 6 do 12 mjeseci povezana je s povećanim kardiovaskularnim morbiditetom (26). Iako monoterapija ADT-om nije prikladna za klinički lokalizirani karcinom prostate, pokazalo se da dodavanje ADT-a primarnoj terapiji značajno poboljšava ishode kod određenih muškaraca s karcinomom prostate srednjeg ili visokog rizika (22).

### **1.3. Koštani metabolizam i osteoporoza**

#### **1.3.1. Građa i fiziologija kosti**

Kosti se razvijaju iz mezenhima (27). Kost se sastoji od čvrstog organskog matriksa u kojem su istaložene kalcijeve soli. Kolagenska vlakna čine 90 do 95% organskog matriksa, dok ostatak čine proteoglikani i izvanstanična tekućina, koji se zajedno nazivaju osnovna tvar. Kristalne soli koje se odlažu u matriks sastoje se od kalcija i fosfata, a glavna kristalna sol je hidroksiapatit. Smatra se da se ioni magnezija, natrija, kalija i karbonata vežu za kristale hidroksiapatita. Kolagenska vlakna kosti vrlo su otporna prema vlaku, a kalcijeve soli su otporne prema tlaku (28).

U početnoj fazi stvaranja kosti bitnu ulogu imaju osteoblasti koji luče kolagenske monomere i osnovnu tvar. Kolagenski monomeri brzo polimeriziraju i tvore kolagenska vlakna. Nastaje osteoid te neki osteoblasti ostaju zarobljeni u njemu i postaju neaktivni, a nazivaju se osteociti. Nekoliko dana nakon stvaranja osteoida, na površini kolagenih vlakana talože se kalcijeve soli. Kortikalna kost čini 80% kostura, a trabekularna 20% (28, 29). Kortikalna kost čini gusti, kompaktni vanjski dio te prevladava u dugim cjevastim kostima, dok trabekularna čini unutrašnjost kosti te se nalazi u kralješcima, epifizama dugih kostiju i kristi ilijaki. Trabekularna kost s velikom površinom metabolički je aktivnija te podložnija čimbenicima koji dovode do osteoporoze. U kostima se stalno odvija pregradnja, odnosno dio se kosti razgrađuje, dok se drugi dio stvara (27). Osteoklasti sudjeluju u razgradnji, a osteoblasti u izgradnji kosti (28-30). Osteoblasti se nalaze na vanjskim površinama kosti i u koštanim šuplinama. U manjoj mjeri su neprestano aktivni u svim živim kostima. Osteoklasti su velike multinuklearne stanice koje imaju sposobnost fagocitoze, a potječu od monocita ili stanica sličnih monocitima koje nastaju u koštanoj srži (28-31). Normalno su aktivni na manje od 1% površina u odraslih. Mehanizam apsorpcije kosti odvija se tako što osteoklasti pružaju u kost resičaste nastavke koji luče proteolitičke enzime iz lizosoma te limunsku i mliječnu

kiselinu, koje se otpuštaju iz mitohondrija i sekrecijskih zrnaca. Organski se matriks otapa zahvaljujući enzimima, a kiseline su zaslužne za otapanje koštanih soli. Odlaganje i apsorpcija kosti normalno su u ravnoteži, odnosno podjednake, osim kad kosti rastu. Ta neprekidna pregradnja vrlo je važna. Čvrstoća kosti prilagođava se razmjerno stupnju opterećenja, tako da kosti koje su podvrgnute velikim opterećenjima zadebljaju. Kako bi kost mogla bolje podnijeti mehaničko opterećenje, može se i oblik kosti promijeniti. Budući da stara kost postane razmjerno slaba i krhka, potreban je novi organski matriks da zamijeni stari matriks koji degenerira. Kost se također odlaže razmjerno teretu koji mora nositi, tako da su kosti sportaša teže od kostiju koje se ne bave sportom (28).

Najvažniji hormoni u metabolizmu kosti su estrogeni, parathormon, vitamin D, kalcitonin i glukokortikoidi. Uloga parathormona je mobiliziranje kalcija iz kosti, povećavanje reapsorpcije kalcija u bubregu i stimuliranje sinteze kalcitriola koji povećava apsorpciju kalcija iz crijeva. Estrogeni inhibiraju koštanu razgradnju i njihov manjak ima centralnu ulogu u nastanku postmenopauzalne osteoporoze te dovodi do povećanja koštane resorpcije uzrokovane povećanim lučenjem osteoklastogenih citokina. Vitamin D djeluje tako što potiče apsorpciju kalcija u crijevima, mobilizirajući ga iz kosti i smanjujući njegovo izlučivanje bubrezima. Kalcitonin inhibira resorpciju kosti vezanjem na specifični receptor osteoklasta i smanjuje reapsorpciju kalcija i fosfata u bubregu. Glukokortikoidi inhibiraju funkciju osteoblasta i stimuliraju osteoklastogenezu. Osim toga glukokortikoidi smanjuju reapsorpciju kalcija u tubulima bubrega i apsorpciju u tankom crijevu što uzrokuje sekundarni hiperparatireoidizam, a također uzrokuju sekundarni hipogonadizam. I androgeni sudjeluju u metabolizmu kosti tako što stimuliraju izgradnju kosti (27).

### **1.3.2. Osteoporoza**

Osteoporoza je sistemska, metabolička bolest koštanog sustava koja predstavlja jedan od najvažnijih javnozdravstvenih i društveno-ekonomskih problema razvijenog svijeta. Karakterizira je smanjena mineralna gustoća i poremećena mikroarhitektura kosti, što uzrokuje povećanu lomljivost i smanjenje koštane mase (32). Genetika, ženski spol, visoka dob i prethodni prijelomi u odrasloj dobi predisponirajući su čimbenici za nastanak osteoporoze na koje se ne može utjecati. Dugotrajni nedovoljni unos kalcija, vitamina D i bjelancevina, pušenje cigareta, prekomjerno uživanje alkohola i kave, indeks tjelesne mase <19, nedostatak estrogena i nedostatna tjelesna aktivnost ubrajaju se među predisponirajuće

faktore na koje se može utjecati (30, 33). Osteoporoza se prema uzroku nastanka može podijeliti na dva tipa: primarnu i sekundarnu. Primarna se osteoporoza dijagnosticira u odsutnosti svih drugih stanja koja utječu na metabolizam i pregradnju kosti i dijeli se na tip 1 i 2. Tip 1 ili postmenopauzalna osteoporoza se pojavljuje u žena dvadesetak godina nakon menopauze i praćena je sniženim vrijednostima estrogena u krvi. Tip 2 ili senilna osteoporoza se pojavljuje u žena i muškaraca iznad 70. godine života i praćena je smanjenom aktivnosti osteoblasta u starijoj dobi (34). Sekundarna je osteoporoza gubitak mineralne gustoće kosti zbog neke druge poznate bolesti, a njeni uzroci su prikazani u Tablici 1 (35).

**Tablica 1.** Uzroci sekundarne osteoporoze u odraslih

| <b>UZROCI SEKUNDARNE OSTEOPOROZE U ODRASLIH</b> |                                            |                                                  |                                        |                            |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|
| <b>ENDOKRINE BOLESTI ILI METABOLIČKI UZROCI</b> | <b>MALAPSORPCIJSKI SINDROMI</b>            | <b>LIJEKOVI</b>                                  | <b>POREMEĆAJI METABOLIZMA KOLAGENA</b> | <b>DRUGO</b>               |
| Hipogonadizam                                   | Malapsorpcijski sindromi (npr. celijakija) | Glukokortikoidi                                  | Osteogenesis imperfecta                | KOPB                       |
| Cushingov sindrom                               | Malnutricija                               | Medroksiprogesteron                              | Homocistinurija                        | Reumatoidni artritis       |
| Hipertireoidizam                                | Kronična kolestatska jetrena bolest        | Višak hormona štitnjače                          | Ehlers - Danlosov sindrom              | Mijelom, leukemija, limfom |
| Hiperparatireoidizam                            | Nedostatak vitamina D                      | Heparin                                          | Marfanov sindrom                       | Imobilizacija              |
| Anorexia nervosa                                | Nedostatak kalcija                         | Antiepileptici                                   |                                        | Renalna tubularna acidoza  |
| Hiperprolaktinemija                             | Alkoholizam                                | Agonisti GnRH                                    |                                        | Transplantacija            |
| Porfirija                                       | Hiperkalcijurija                           | Inhibitori aromataze                             |                                        | Mastocitoza                |
| Hipofosfatazija                                 |                                            | Tiazolidindioni                                  |                                        | Talasemija                 |
| Diabetes mellitus                               |                                            | Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina |                                        |                            |
| Akromegalija                                    |                                            | Inhibitori protonske pumpe                       |                                        |                            |

Preuzeto i prilagođeno prema: Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. Mayo Clin Proc. 2002;77:453-68.

Osteoporoza je u početku asimptomatska te se najčešće otkrije kad se dogodi prijelom koji dovodi do boli i smanjenja kvalitete života. Kako bi spriječili nepovoljne ishode, poželjno bi bilo dijagnosticirati osteoporozu prije prijeloma te započeti njeno liječenje. Gubitak tjelesne visine, deformiteti kralježnice, bol i otežana pokretljivost također mogu biti posljedica osteoporoze (35, 37).

Denzitometrijom se procjenjuje mineralna gustoća kosti. T score predstavlja odstupanje izmjerene vrijednosti BMD (engl. *bone mineral density*) od vršne koštane mase mladih osoba izraženo u standardnim devijacijama. Ukoliko je koštana gustoća manja za više od 2.5 standardnih devijacija vršne koštane mase populacije iste rase i spola postavlja se dijagnoza osteoporoze, a o osteopeniji se govori ako je gubitak koštane mase od -1 do -2.5 (32). Zlatni standard mjerenja koštane gustoće je dvofotonska apsorpciometrija X-zraka (DXA). Standardne regije mjerenja u denzitometriji su bedrena kost (regija vrata bedrene kosti tzv. „neck“ i total T-score), lumbalna kralježnica (total T-score za područje L1-L4) i distalna trećina podlaktice (38). Zahvaljujući denzitometrijskoj snimci lumbalne kralježnice možemo dobiti TBS (engl. *Trabecular Bone Score*), parametar koji nam govori o mikroarhitekturi kosti (39). FRAX® alat nam također može poslužiti u dijagnostici te uz pomoć njega možemo izračunati rizik za prijelom u pacijenata. Prilikom računanja, u obzir se uzimaju klinički rizični faktori i BMD vrata bedrene kosti (40).

Liječenje osteoporoze uključuje nefarmakološko i farmakološko liječenje. Općim mjerama nastoji se postići zdrav način života poboljšanjem prehrane i uvođenjem tjelesne aktivnosti. Farmakološko liječenje odnosi se na uvođenje antiresorptivnih ili osteoanaboličkih lijekova (32).

### **1.3.3. Osteoporoza u muškaraca**

Žene u svakoj dobi imaju nižu mineralnu gustoću kosti u usporedbi s muškarcima (41) te ubrzano gube koštanu masu u prvim godinama nakon menopauze (41, 42). Posljedično imaju viši rizik prijeloma kosti. Ipak, svaki treći prijelom kuka zabilježen je kod muškaraca, a više od 11 % muškaraca starijih od 50 godina doživi ovaj prijelom (41) te je smrtnost nakon prijeloma kuka u muškaraca dvostruko veća nego u žena (41, 42). Kada su u pitanju i drugi osteoporotični prijelomi kod muškaraca, veća je stopa smrtnosti s iznimkom kod prijeloma kralježaka. NHANES (engl. *National Health and Nutrition Examination Survey*) provela je istraživanje čiji je cilj bio odrediti učestalost osteoporoze u muškaraca bijele rase starijih od

50 godina. Podatci su dobiveni mjerenjem BMD-a bedrene kosti te je procijenjeno da 7% muškaraca bijele rase starijih od 50 godina ima osteoporozu kada se primijene kriteriji izrađeni za muškarce (gustoća kosti  $\leq 2,5$  SD u odnosu na prosječnu vrijednost mlade populacije muškaraca). Iako u hrvatskoj populaciji ne postoje podatci o prevalenciji osteoporoze u muškaraca na osnovi mjerenja BMD-a dvoenergetskom apsorpciometrijom x-zraka (DXA), ipak postoje podatci dobiveni kvantitativnim ultrazvukom petne kosti u sklopu studije ECUM (engl. *Epidemiology of Calcaneus Ultrasound*) koji nam daju uvid u učestalost osteoporoze u muškaraca u Hrvatskoj. Dakle, u sklopu te studije procijenjeno je da u Hrvatskoj 16,2 % muškaraca starijih od 50 godina ima osteoporozu, a kriterij za dijagnozu osteoporoze bila je vrijednost T indeksa kvantitativnog ultrazvuka (engl. *quantitative ultrasound indeks*)  $\leq -1,8$  (41).

Nekoliko prospektivnih epidemioloških istraživanja su pokazala da je odnos između BMD-a i rizika nastanka prijeloma u svakoj životnoj dobi za oba spola jednak. S obzirom na takve rezultate istraživanja, čini se da se postojeći kriteriji za dijagnozu osteoporoze u žena mogu primijeniti i na muškarce (41, 43). Već u doba puberteta događaju se važne razlike u fiziologiji kosti između spolova. Tada u dječaka dolazi do ubrzane periostalne apozicije kosti koja je posljedica djelovanja androgena i hormona rasta. Također je u dječaka smanjen endokortikalni rast kosti, što rezultira povećanjem vanjskog promjera kosti, povećanjem promjera medularnog kanala te zadebljanjem kortikalne kosti. U djevojaka u pubertetu zahvaljujući estrogenima odvija se razvoj kosti koji se razlikuje od onog u dječaka. Dakle, pod utjecajem estrogena dolazi do inhibicije periostalnog a stimulacije endokortikalnog rasta kosti, što ima za posljedicu suženje medularnog kanala. Upravo zbog navedenih zbivanja, kosti su u muškaraca nakon puberteta veće nego u žena (41, 44).

Iako je tijekom starenja podjednak gubitak spužvaste kosti u muškaraca i žena, postoje znatne razlike na razini mikroarhitekture kosti. Gubitak spužvaste kosti u muškaraca se očituje stanjenjem koštanih trabekula, a u žena prekidom njihova kontinuiteta. Posljedično se u muškaraca nalazi veći broj koštanih trabekula, a manji broj resorpcijskih udubina. Tijekom starenja u muškaraca je manji gubitak kortikalne kosti, što je rezultat veće periostalne apozicije kosti i podjednake endokortikalne resorpcije. S obzirom na navedeno, može se zaključiti da su u muškaraca čvršće kosti i manja učestalost prijeloma (41).

U oko 30% muškaraca osteoporoza je sekundarna, odnosno posljedica je neke druge bolesti ili uzimanja nekih lijekova. Među najčešće uzroke sekundarne osteoporoze ubrajaju se višak glukokortikoida (bila pritom riječ o endogenom višku ili, što je češće, egzogenom), hipogonadizam i abusus alkohola (41, 45, 46).

Dijagnoza idiopatske osteoporoze postavlja se u muškaraca mlađih od 60 godina ukoliko se ne nađe mogući uzrok ove bolesti. Uzrok niskog BMD-a u takvih bolesnika je niska vršna koštana masa. Smatra se da najveći utjecaj na vršnu koštanu masu imaju genetski polimorfizmi, a kao geni koji u tome imaju potencijalnu ulogu navode se gen za receptor vitamina D, gen alfa 1 za kolagen tipa 1, gen za aromatazu, gen za čimbenik rasta sličan inzulinu, gen za alfa receptor estrogena i gen za receptor androgena (41, 46). Tjelesna aktivnost, količina kalcija u prehrani te dob ulaska u pubertet čimbenici su koji također imaju važnu ulogu u postizanju koštane mase (41). Proveden je manji broj istraživanja vezan za učinkovitost antiresorptivnih i anaboličkih lijekova primijenjenih u muškaraca. Bifosfonati su terapija prvog izbora u liječenju osteoporoze u muškaraca (41, 47). Nakon primjene bifosfonata dolazi do značajnog povećanja BMD-a lumbalne kralježnice i vrata bedrene kosti te je smanjen rizik nastanka prijeloma kralježaka. Ipak, upitna je sigurnost dugotrajne primjene zbog mogućih spontanijih nevertebralnih prijeloma koji nastaju zbog supresije koštane pregradnje. Teriparatid (1-34 PTH) ubraja se u anaboličke lijekove za liječenje osteoporoze. Prilikom njegovog korištenja treba se obratiti pozornost na činjenicu da prethodna primjena bifosfonata može oslabiti anabolički učinak teriparatida na kost. U muškaraca s hipogonadizmom nadomjesna primjena androgena smanjuje resorpciju i potiče stvaranje kosti te posljedično dovodi do povećanja BMD-a lumbalne kralježnice i trohantera bedrene kosti. S druge strane, mišljenja se još uvijek razilaze kada se govori o primjeni androgena u eugonada zbog potencijalnih rizika koje nosi dugotrajna primjena androgena, ponajprije što se tiče prostate (41). Selektivni modulatori androgenih receptora (SARM) također je terapija koja se koristi u liječenju osteoporoze (41, 48). Nedostatak većine SARM-ova bila je nezadovoljavajuće razdvajanje njihova učinka na kost i prostatu, ali istraživanja su otkrila visokoselektivni SARM, LGD2226, koji inhibira resorpciju spužvaste kosti a potiče stvaranje kortikalne kosti, što rezultira povećanjem čvrstoće kosti. Testosteron ima izravan učinak na metabolizam kosti, ali većina njegovih učinaka se ipak ostvaruje putem aromatizacije u estradiol. Selektivni modulatori estrogenih receptora (SERM) ostvaruju svoj učinak na kost vežući se na  $\alpha$  i  $\beta$ -receptore estrogena, ali bez feminizirajućeg učinka (41).

#### **1.3.4. Koštani učinci androgen deprivirajuće terapije**

Primjena androgen deprivirajuće terapije ima utjecaj na koštani metabolizam. Nakon primjene ADT-a dolazi do pada BMD-a, što je odraz pada spolnih hormona koji dosežu

najniži nivo unutar 2 do 4 tjedna od početka terapije. Prospektivne studije pokazale su da je gubitak BMD maksimalan u prvoj godini od početka primjene ADT-a. Osteoporoza i veća učestalost prijeloma također su moguće posljedice primjene ADT-a. Osnovna procjena zdravlja kostiju na početku ADT-a trebala bi obuhvaćati mjerenje mineralne gustoće kostiju (BMD) dvostrukom energetsom apsorpciometrijom rendgenskih zraka (49, 50).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Ciljevi ovog istraživanja su usporediti denzitometrijske parametre koštane mineralne strukture i trabekularne strukture kosti pacijenata s nemetastatskim karcinomom prostate liječene androgen deprivirajućom terapijom s kontrolnom skupinom te procijeniti rizik za nastanak patoloških prijeloma u obje skupine.

**Hipoteze ovog istraživanja su:**

1. Pacijenti koji su primali androgen deprivirajuću terapiju imat će veći rizik za prijelom kosti u odnosu na kontrolnu skupinu.
2. BMD će biti niži u pacijenata koji su primali androgen deprivirajuću terapiju u odnosu na kontrolnu skupinu.
3. Pacijenti koji su primali androgen deprivirajuću terapiju imat će veći udio masti i manji udio mišićne mase i vode nakon tromjesečne primjene androgen deprivirajuće terapije

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. Ispitanici**

U istraživanje je uključeno 20 pacijenata s nemetastatskim karcinomom prostate, od toga je 10 ispitanika primalo androgen deprivirajuću terapiju, a 10 su kontrole. Istraživanje je provedeno na Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KBC-a Split te se praćenje pacijenata odvijalo tijekom 2020. godine kroz dvije vizite. Prva je vizita bila pri samom uključivanju pacijenata u istraživanje, a druga se vizita odradila nakon 3 mjeseca od uključivanja androgen deprivirajuće terapije u ispitanika, odnosno 3 mjeseca nakon prve vizite kod kontrole. Etičko povjerenstvo KBC-a Split odobrilo je istraživanje te su ispitanici prije uključivanja u istraživanje bili potpuno informirani o načinu provođenja istraživanja te su potpisali svoj pristanak.

Uvjet za uključivanje u studiju je nemetastatski karcinom prostate te su pacijenti u kojih je naknadno utvrđena metastatska bolest isključeni iz studije. Ispitanicima je uzeta anamneza te su prilikom svake vizite zabilježeni antropometrijski parametri uz pomoć Tanita vage i koštani parametri dobiveni denzitometrijom. Uz pomoć FRAX® alata procijenjen im je rizik za nastanak prijeloma.

### **3.2. Postupci**

#### **3.2.1. Antropometrijska mjerenja**

Uz pomoć Tanita vage (Tanita SC-240, Tokyo, Japan) dobili smo detaljno izmjerene antropometrijske parametre. Ispitanicima je izmjerena tjelesna masa i visina te im je izračunat indeks tjelesne mase (ITM) koji se dobiva tako što se masa u kilogramima podijeli s kvadratom visine u metrima kvadratnim. Također im je izmjeren opseg struka i bokova te izračunat WHR omjer. Dobili smo uvid u i potpuni sastav tijela, odnosno izmjeren je udio mišića, masti, vode i koštane mase.

#### **3.2.2. Koštani parametri**

Pretraga kojoj su bili podvrgnuti ispitanici bila je i dvoenergetska apsorpciometrija X-zraka (DXA), a korišten je denzitometar QDR 4500C (Hologic, Marlborough, SAD). Općeprihvaćena je zbog jednostavnosti i pouzdanosti mjerenja i male doze zračenja.

Ispitivanoj i kontrolnoj skupini snimljeni su lumbalni dio kralježnice, ukupno područje kuka i vrat bedrene kosti. Izmjerena im je koštana gustoća (BMD) te T-score koji predstavlja odstupanje izmjerene vrijednosti BMD-a od vršne koštane mase mladih osoba izraženo u standardnim devijacijama. Također je prikazan i TBS, parametar kojim se analizira trabekularna struktura kosti, koristeći TBS iNsight (verzija 3.0.2.0, Medimaps Group SA, Ženeva, Švicarska).

### **3.2.3. Procjena rizika za prijelom**

Pacijentima uključenima u istraživanje procijenjen je desetogodišnji rizik od prijeloma uz pomoć FRAX® alata kojeg je razvila Svjetska zdravstvena organizacija, a dostupan je na internetskoj stranici Sveučilišta u Sheffieldu. Izračun se vrši na način da se svakome pacijentu individualno pristupa, uzimajući u obzir rizične faktore pacijenta te BMD vrata bedrene kosti. Ispitivanoj i kontrolnoj skupini FRAX® modelom koji je prilagođen za hrvatsku populaciju izračunata je 10- godišnja vjerojatnost prijeloma kuka (engl. *hip fracture, HF*) te 10-godišnja vjerojatnost velikog osteoporotičnog prijeloma (engl. *major osteoporotic fracture, MOF*). Također su dobiveni podaci i o 10-godišnjoj procjeni rizika od prijeloma prilagođena s TBS-om.

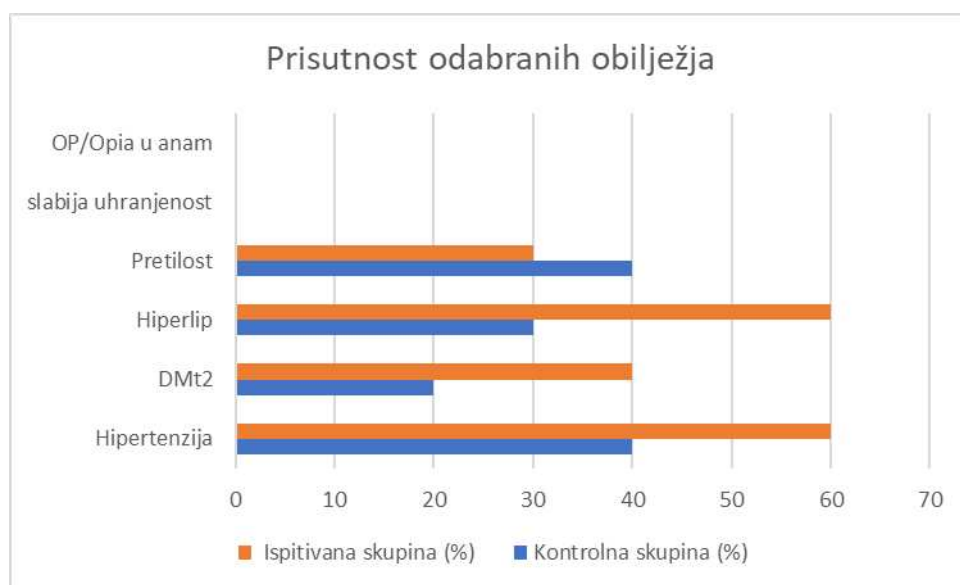
### **3.3. Statistička analiza podataka**

U radu se koriste metode deskriptivne statistike, i to medijan kao srednja vrijednost, te interkvartilni raspon kao pokazatelj odstupanja oko srednjih vrijednosti.

Ispitivanje razlike između ispitivane i kontrolne skupine provodi se upotrebom Mann-Whitney U test koji je primjereno koristiti kod malih uzoraka, dok se učinak terapije ispituje Wilcoxon testom za ponovljena mjerenja na malim uzorcima. Razlika u zastupljenosti među promatranim skupinama ispituje se Z testom za nezavisne uzorke, te je statistička značajnost postavljena na  $P < 0,05$ . Kategorijske varijable prikazane su kao cijeli brojevi i postotci. Analiza je rađena u statističkom softveru STATISTICA12 (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, Sjedinjene Američke države).

## **4. REZULTATI**

Prikupljeni su podaci o antropometrijskim parametrima i koštanim parametrima 20 pacijenata od čega je kod 10 primijenjena ADT, dok kod 10 nije primijenjena ADT. Kod svih pacijenata su rađena ponovljena mjerenja, odnosno ponovljena su mjerenja promatranih vrijednosti nakon 3 mjeseca. U kontrolnoj skupini hipertenzija je utvrđena kod 4 promatrana pacijenta (40%), dok je u ispitivanoj utvrđena kod 6 promatranih pacijenata (60%), dok ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike ( $P=0,371$ ). Šećerna bolest tip 2 i hiperlipidemija su učestalije zastupljeni kod ispitivane skupine u odnosu na kontrolnu, dok ispitivanjem razlike u zastupljenosti nije utvrđeno postojanje razlike ( $P=0,329$  /  $0,178$ ). Pretilost je učestalija za jednog pacijenta kontrolne skupine u odnosu na ispitivanu skupinu, dok ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike ( $P=0,639$ ). Slabija uhranjenost i osteoporoza/osteopenija u anamnezi nisu utvrđeni kod niti jedne promatrane skupine (Slika 2).



**Slika 2.** Prisutnost odabranih obilježja pacijenata

Pušenje je utvrđeno kod 7/10 promatranih pacijenata ispitivane skupine od čega su 2 aktualna pušača te 5 bivših, dok je u kontrolnoj skupini utvrđeno pušenje kod 7/10 promatranih pacijenata od čega su 2 aktualna pušača te 5 bivših pušača. Ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike u zastupljenosti pušačkog iskustva među skupinama ( $P>0,999$ ). Konzumiranje alkohola utvrđeno je kod 4/10 pacijenata kontrolne skupine, dok je kod ispitivane skupine konzumiranje alkohola utvrđeno kod 3 promatrana pacijenta, od čega 2

konzumiraju alkohol, te je jedan od prije konzumirao alkohol. Ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike u konzumaciji alkohola među ispitanicima ( $P=0,639$ ) (Tablica 2).

**Tablica 2.** Navike pacijenata

|         | Kontrolna skupina (N =10) |       |       |       | Ispitivana skupina (N =10) |       |       |       | <i>P*</i> |
|---------|---------------------------|-------|-------|-------|----------------------------|-------|-------|-------|-----------|
|         | Da                        |       | Bivši |       | Da                         |       | Bivši |       |           |
|         | N                         | %     | N     | %     | N                          | %     | N     | %     |           |
| Pušenje | 2                         | 20,00 | 5     | 50,00 | 2                          | 20,00 | 5     | 50,00 | >0,999    |
| Alkohol | 4                         | 40,00 | 0     | 0,00  | 2                          | 20,00 | 1     | 10,00 | 0,639     |

*\*Z test razlike u proporciji dva nezavisna skupa*

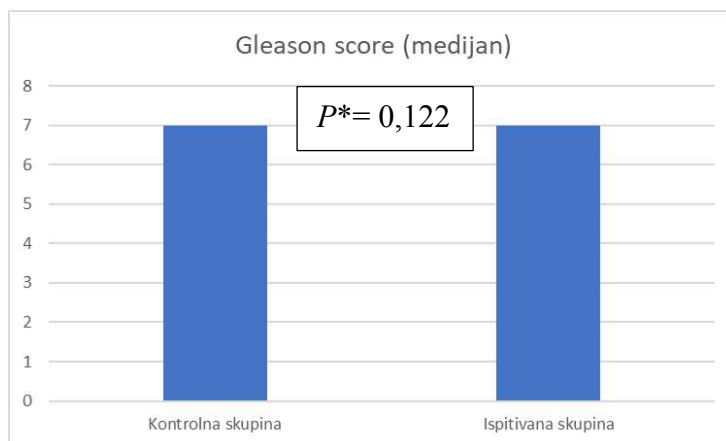
Radioterapija je primijenjena kod 5/10 promatranih pacijenata kontrolne skupine, dok je primijenjena među svim pacijentima ispitivane skupine. Ispitivanjem je utvrđeno postojanje razlike u zastupljenosti radioterapije među skupinama ( $P=0,010$ ). Operaciju je imalo 6/10 promatranih pacijenata kontrolne skupine, te 5/10 pacijenata ispitivane skupine. Ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike u primjeni operacije među skupinama ( $P=0,653$ ) (Tablica 3).

**Tablica 3.** Operacija i radioterapija

|               | Kontrolna skupina (N =10) |       | Ispitivana skupina (N =10) |        | <i>P*</i> |
|---------------|---------------------------|-------|----------------------------|--------|-----------|
|               | Ima                       |       | Ima                        |        |           |
|               | N                         | %     | N                          | %      |           |
| Radioterapija | 5                         | 50,00 | 10                         | 100,00 | 0,010     |
| Operacija     | 6                         | 60,00 | 5                          | 50,00  | 0,653     |

*\* Z test razlike u proporciji dva nezavisna skupa*

Gleason score je bilježio jednaku srednju vrijednost u kontrolnoj (7 (6,25-7)) i u ispitivanoj skupini (7 (7-8)) Ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike ( $P=0,122$ ) (Slika 3).



**Slika 3.** Gleason score u ispitivanoj i kontrolnoj skupini

*\*Mann-Whitney U test*

### Ispitivanje razlike u promatranim parametrima prije terapije

Usporedbom rezultata u antropometrijskim parametrima između ispitivane i kontrolne skupine prije terapije nije utvrđeno postojanje razlika ( $P > 0,050$ ) (Tablica 4).

**Tablica 4.** Antropometrijski parametri u ispitivanoj i kontrolnoj skupini prije terapije

| Skupina                   | Kontrolna skupina (N =10) |                 | Ispitivana skupina (N =10) |                 | P*    |
|---------------------------|---------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|-------|
|                           | Medijan                   | IQR             | Medijan                    | IQR             |       |
| Tjelesna masa (kg)        | 90,80                     | (78,83-104,70)  | 81,20                      | (77,85-97,60)   | 0,571 |
| Tjelesna visina (cm)      | 179,50                    | (174,25-184,50) | 175,50                     | (173,00-180,00) | 0,185 |
| Indeks tjelesne mase(ITM) | 29,00                     | (26,53-30,88)   | 26,20                      | (24,45-32,08)   | 0,734 |
| Omjer struka              | 106,00                    | (100,88-113,00) | 102,25                     | (93,50-114,50)  | 0,520 |
| Omjer bokova              | 109,50                    | (104,63-115,50) | 102,50                     | (100,50-109,75) | 0,130 |
| WHR                       | 0,97                      | (0,95-0,99)     | 0,99                       | (0,93-1,02)     | 0,734 |
| % masti                   | 25,60                     | (21,40-29,48)   | 23,00                      | (21,00-30,35)   | 0,677 |
| kg masti                  | 21,20                     | (17,20-28,30)   | 18,65                      | (16,25-29,48)   | 0,406 |
| % vode                    | 49,70                     | (48,40-52,80)   | 51,85                      | (48,55-53,73)   | 0,624 |
| kg vode                   | 47,70                     | (42,10-51,40)   | 43,25                      | (40,63-47,75)   | 0,348 |
| % mišićna masa            | 70,70                     | (67,05-74,70)   | 73,55                      | (72,65-75,73)   | 0,307 |
| kg mišić masa             | 63,05                     | (59,05-69,18)   | 60,50                      | (56,90-64,63)   | 0,384 |
| Koštana masa              | 3,30                      | (3,15-3,60)     | 3,20                       | (3,03-3,35)     | 0,361 |
| % visceralna mast         | 14,50                     | (13,25-16,50)   | 14,50                      | (13,25-16,50)   | 0,939 |

*\*Mann-Whitney U test*

BMD L1-L4 je za 0,14 bodova manji u ispitivanoj skupini u odnosu na kontrolnu, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje statistički značajne razlike ( $P=0,045$ ). T-score L1-L4 je imao manju vrijednost za 1,30 bodova u ispitivanoj skupini u odnosu na kontrolnu, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje statistički značajne razlike ( $P=0,028$ ). Razlika u ostalim parametrima nije utvrđena ( $P>0,050$ ) (Tablica 5).

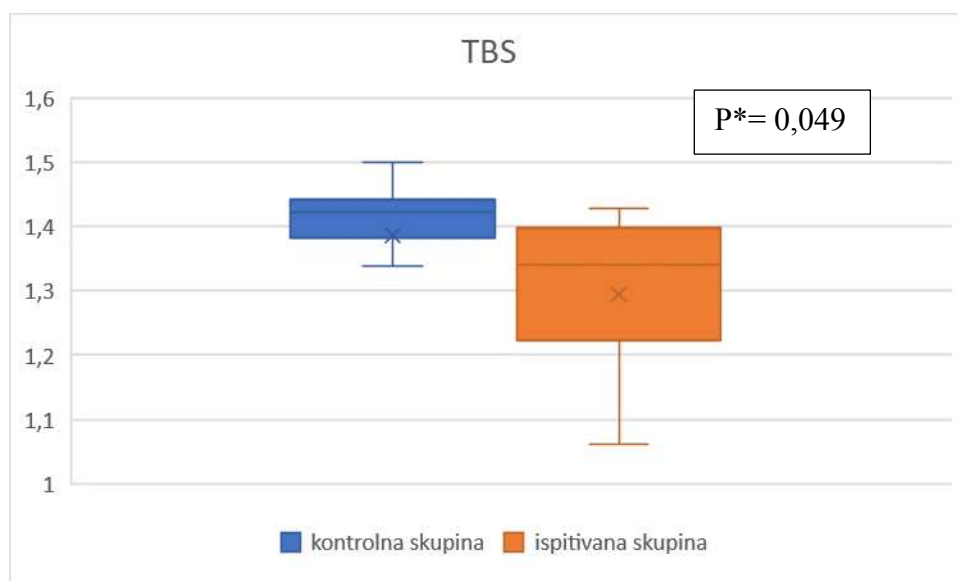
**Tablica 5.** Denzitometrijski i FRAX parametri u ispitivanoj i kontrolnoj skupini

| Skupina                       | Kontrolna skupina |              | Ispitivana skupina |              | P*           |
|-------------------------------|-------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------|
|                               | (N =10)           |              | (N =10)            |              |              |
|                               | Medijan           | IQR          | Medijan            | IQR          |              |
| DXA                           |                   |              |                    |              |              |
| BMD L1-L4                     | 1,26              | (1,15-1,52)  | 1,12               | (1,03-1,16)  | <b>0,045</b> |
| T-score L1-L4                 | 1,55              | (0,80-3,70)  | 0,25               | (-0,55-0,63) | <b>0,028</b> |
| BMD vrat femura               | 0,93              | (0,88-1,10)  | 0,86               | (0,76-0,93)  | 0,089        |
| T-score vrat femura           | 0,35              | (-0,38-1,28) | -0,5               | (-1,16-0,05) | 0,064        |
| BMD ukupnog područja kuka     | 1,08              | (1,03-1,25)  | 1,03               | (0,96-1,07)  | 0,130        |
| T-score ukupnog područja kuka | 0,55              | (-0,05-1,48) | 0                  | (-0,48-0,28) | 0,064        |
| FRAX                          |                   |              |                    |              |              |
| FRAX 10g MOF                  | 2,15              | (1,83-2,38)  | 2,45               | (2,08-2,83)  | 0,081        |
| FRAX - 10g HF                 | 0,2               | (0,13-0,50)  | 0,55               | (0,20-0,98)  | 0,125        |
| FRAX + TBS - 10g HF           | 0,25              | (0,10-0,40)  | 0,55               | (0,25-1,00)  | 0,080        |
| FRAX bez BMD MOF              | 3                 | (2,75-3,98)  | 3,35               | (2,65-3,98)  | 0,880        |
| FRAX bez BMD HF               | 0,9               | (0,55-1,65)  | 1,3                | (0,63-1,60)  | 0,649        |

\*Mann-Whitney U test

**BMD**- koštana mineralna gustoća; **FRAX**- engl. *Fracture Risk Assessment Tool*; **MOF**- ozbiljni osteoporotični prijelom; **HF**- prijelom kuka; **TBS**- indeks trabekularne kosti

TBS je za 0,08 bodova imao manju vrijednost kod promatranih pacijenata ispitivane skupine u odnosu na kontrolnu, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje razlike ( $P=0,049$ ) (Slika 4).

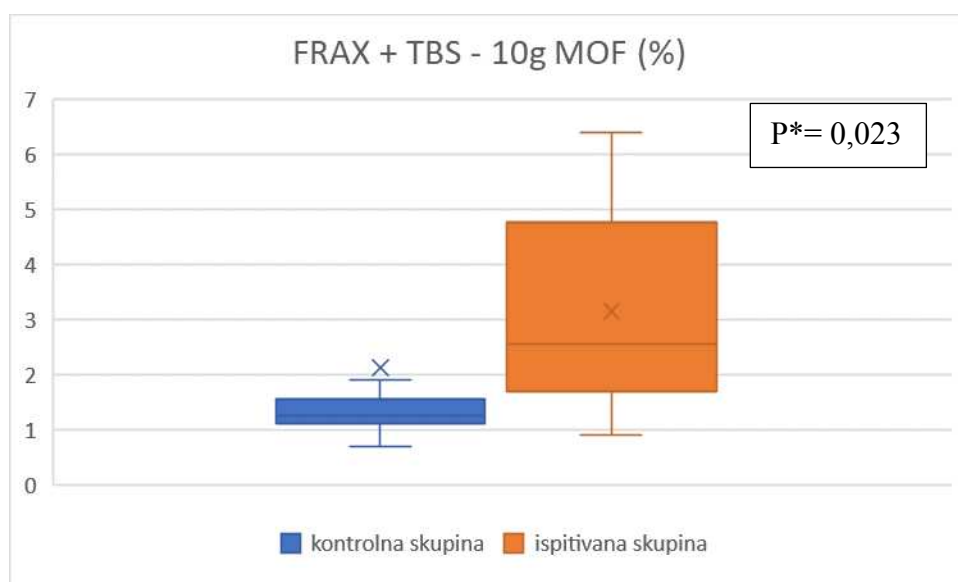


**Slika 4.** TBS u kontrolnoj i ispitivanoj skupini prije terapije

*\*Mann-Whitney U test*

**TBS-** indeks trabekularne kosti

10-godišnja vjerojatnost ozbiljnog prijeloma izračunata putem FRAX® alata prilagođenim za TBS je kod pacijenata u ispitivanoj skupini prije terapije imala za 1,35 veću vrijednost u odnosu na promatrane pacijente u kontrolnoj skupini, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje razlike ( $P=0,023$ ) (Slika 5).



**Slika 5.** 10-godišnja vjerojatnost ozbiljnog prijeloma izračunatog putem FRAX® alata prilagođenim za TBS u kontrolnoj i ispitivanoj skupini prije terapije

*\*Mann-Whitney U test*

**FRAX-** engl. *Fracture Risk Assessment Tool*; **TBS-** indeks trabekularne kosti; **MOF-** ozbiljni osteoporotični prijelom

## Ispitivanje razlike u promatranim parametrima nakon terapije

Usporedbom rezultata u osnovnim tjelesnim karakteristikama između ispitivane i kontrolne skupine nakon terapije nije utvrđeno postojanje razlika ( $P > 0,050$ ) (Tablica 6).

**Tablica 6.** Antropometrijski parametri u ispitivanoj i kontrolnoj skupini nakon terapije

| Skupina                    | Kontrolna skupina<br>(N =10) |                 | Ispitivana skupina<br>(N =10) |                 | P*    |
|----------------------------|------------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|-------|
|                            | Medijan                      | IQR             | Medijan                       | IQR             |       |
| Tjelesna masa (kg)         | 89,65                        | (79,68-102,68)  | 84,65                         | (76,80-97,25)   | 0,472 |
| Tjelesna visina (cm)       | 179,50                       | (174,25-184,50) | 176,50                        | (173,25-180,00) | 0,289 |
| Indeks tjelesne mase (ITM) | 28,90                        | (26,73-30,18)   | 26,20                         | (24,68-31,03)   | 0,705 |
| Omjer struka               | 103,50                       | (101,25-108,88) | 103,00                        | (94,00-111,75)  | 0,650 |
| Omjer bokova               | 107,25                       | (104,25-113,88) | 104,50                        | (99,75-107,50)  | 0,225 |
| WHR                        | 0,97                         | (0,95-0,98)     | 1,00                          | (0,96-1,05)     | 0,326 |
| % masti                    | 28,70                        | (22,90-32,93)   | 26,95                         | (23,43-30,30)   | 0,850 |
| kg masti                   | 24,90                        | (20,20-33,10)   | 22,60                         | (18,20-28,88)   | 0,850 |
| % vode                     | 48,30                        | (46,30-51,30)   | 48,90                         | (47,60-52,13)   | 0,653 |
| kg vode                    | 46,20                        | (43,70-49,30)   | 42,20                         | (40,70-47,45)   | 0,220 |
| % mišićna masa             | 67,80                        | (63,60-73,25)   | 69,45                         | (66,25-72,75)   | 0,850 |
| kg mišić masa              | 61,65                        | (60,03-65,43)   | 59,35                         | (56,95-62,80)   | 0,212 |
| Koštana masa               | 3,25                         | (3,10-3,40)     | 3,10                          | (3,00-3,25)     | 0,222 |
| % visceralna mast          | 14,50                        | (12,50-18,00)   | 15,50                         | (13,25-17,00)   | 0,543 |

\*Mann-Whitney U test

T-score ukupnog područja kuka je nakon provedene terapije kod ispitivane skupine imao za 1,15 manju vrijednost nakon terapije u odnosu na kontrolnu skupinu, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje razlike ( $P=0,005$ ). Razlike u ostalim promatranim vrijednostima koštanih parametara između ispitivane i kontrolne skupine nisu utvrđene ( $P>0,050$ ) (Tablica 7).

**Tablica 7.** Denzitometrijski i FRAX parametri u ispitivanoj i kontrolnoj skupini

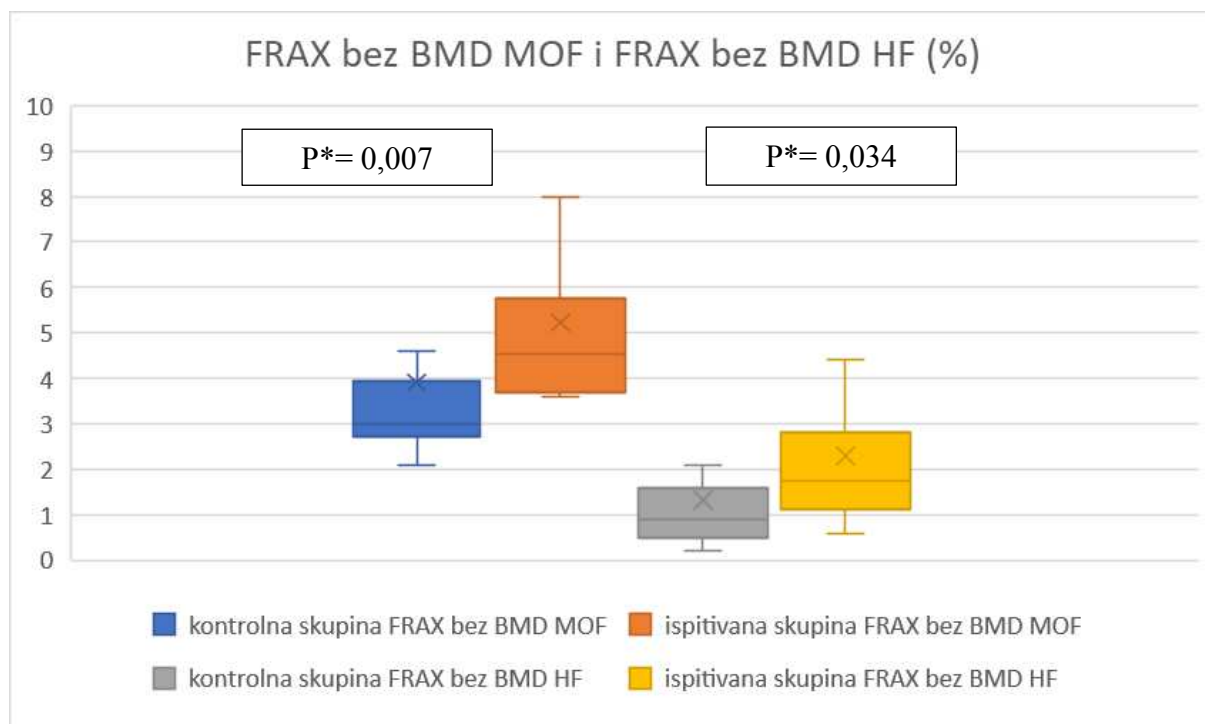
| Skupina                       | Kontrolna skupina |              | Ispitivana skupina |              | P*           |
|-------------------------------|-------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------|
|                               | (N =10)           |              | (N =10)            |              |              |
|                               | Medijan           | IQR          | Medijan            | IQR          |              |
| DXA                           |                   |              |                    |              |              |
| BMD L1-L4                     | 1,21              | (1,01-1,41)  | 1,08               | (1,01-1,17)  | 0,307        |
| T-score L1-L4                 | 1,2               | (-1,00-1,50) | -0,05              | (-0,68-0,73) | 0,327        |
| BMD vrat femura               | 0,93              | (0,86-1,28)  | 0,91               | (0,73-0,97)  | 0,212        |
| T-score vrat femura           | 0,15              | (-0,10-2,63) | -0,15              | (-1,45-0,30) | 0,14         |
| T-score ukupnog područja kuka | 0,85              | (0,15-2,38)  | -0,3               | (-0,68-0,03) | <b>0,005</b> |
| TBS                           | 1,37              | (1,34-1,39)  | 1,35               | (1,23-1,35)  | 0,212        |
| FRAX                          |                   |              |                    |              |              |
| FRAX 10g MOF                  | 2,2               | (1,43-2,40)  | 2,3                | (2,10-3,33)  | 0,225        |
| FRAX - 10g HF                 | 0,25              | (0,10-0,48)  | 0,4                | (0,13-1,33)  | 0,179        |
| FRAX + TBS - 10g MOF          | 1,6               | (1,23-2,15)  | 2                  | (1,90-3,68)  | 0,128        |
| FRAX + TBS - 10g HF           | 0,25              | (0,10-0,48)  | 0,45               | (0,23-1,18)  | 0,127        |

\*Mann-Whitney U test

**BMD**- koštana mineralna gustoća; **FRAX**- engl. *Fracture Risk Assessment Tool*; **MOF**- ozbiljni osteoporotični prijelom; **HF**- prijelom kuka; **TBS**- indeks trabekularne kosti

Nakon provedene terapije 10-godišnja vjerojatnost ozbiljnog prijeloma izračunata putem FRAX® alata ne uzimajući u obzir BMD je imala za 1,85 veću vrijednost u ispitivanoj skupini u odnosu na kontrolnu skupinu, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje razlike

( $P=0,007$ ). 10-godišnja vjerojatnost prijeloma kuka izračunata putem FRAX® alata ne uzimajući u obzir BMD imala je za 1,30 bodova veću vrijednost u ispitivanoj skupini u odnosu na kontrolnu skupinu, te je utvrđeno postojanje razlike ( $P=0,034$ ) (Slika 6).

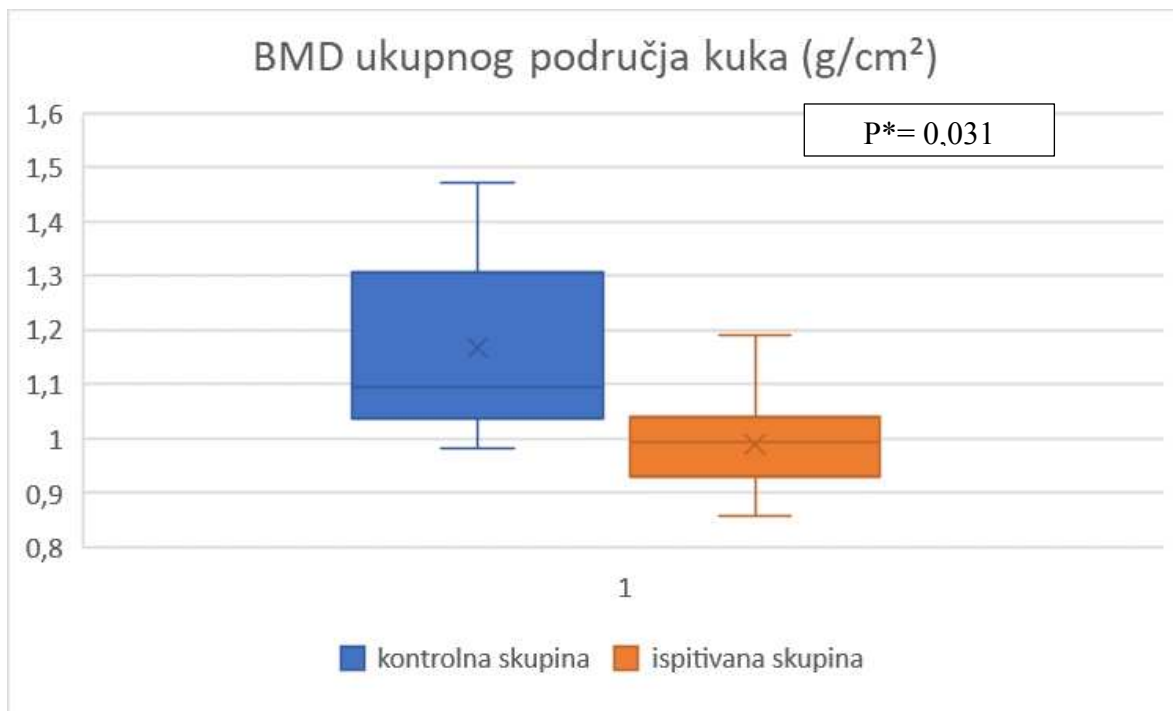


**Slika 6.** 10-godišnja vjerojatnost ozbiljnog prijeloma i prijeloma kuka izračunata putem FRAX® alata ne uzimajući u obzir BMD u kontrolnoj i ispitivanoj skupini nakon terapije

\*Mann-Whitney U test

**FRAX**- engl. *Fracture Risk Assessment Tool*; **BMD**- koštana mineralna gustoća; **MOF**- ozbiljni osteoporotični prijelom; **HF**- prijelom kuka

BMD ukupnog područja kuka je nakon provedene terapije imao za 0,11 bodova manju vrijednost kod ispitivane skupine u odnosu na kontrolnu skupinu, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje razlike ( $P=0,031$ ) (Slika 7).



**Slika 7.** BMD ukupnog područja kuka u kontrolnoj i ispitivanoj skupini nakon terapije

*\*Mann-Whitney U test*

**BMD-** koštana mineralna gustoća

## Učinak terapije na ispitivanoj i kontrolnoj skupini

### Kontrolna skupina

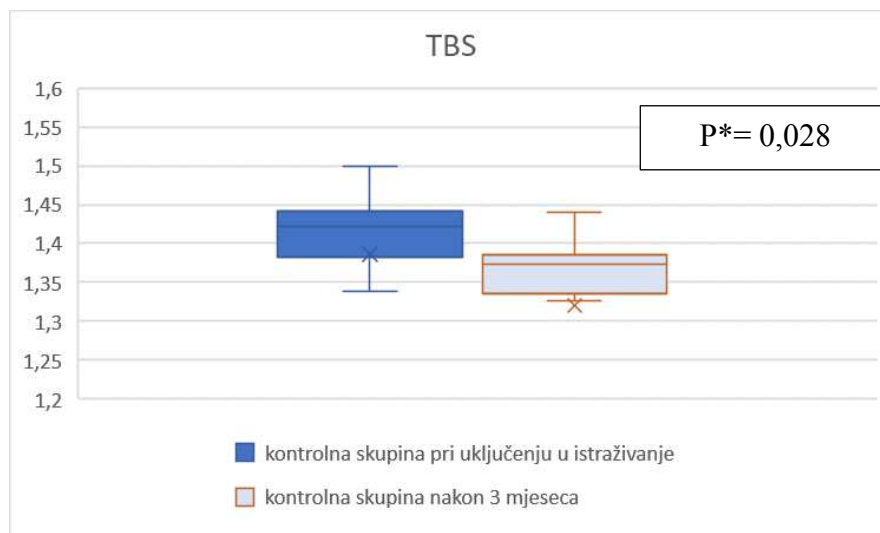
Usporedbom rezultata u osnovnim tjelesnim karakteristikama kontrolne skupine prije i nakon terapije nije utvrđeno postojanje razlika ( $P > 0,050$ ) (Tablica 8).

**Tablica 8.** Antropometrijski parametri u kontrolnoj skupini

| Skupina                    | Kontrolna skupina<br>(N =10)<br>Prvo mjerenje |                 | Kontrolna skupina<br>(N =10)<br>Ponovljeno mjerenje |                 | P*    |
|----------------------------|-----------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------|-----------------|-------|
|                            | Medijan                                       | IQR             | Medijan                                             | IQR             |       |
| Tjelesna masa (kg)         | 90,80                                         | (78,83-104,70)  | 89,65                                               | (79,68-102,68)  | 0,721 |
| Tjelesna visina (cm)       | 179,50                                        | (174,25-184,50) | 179,50                                              | (174,25-184,50) | /     |
| Indeks tjelesne mase (ITM) | 29,00                                         | (26,53-30,88)   | 28,90                                               | (26,73-30,18)   | 0,476 |
| Omjer struka               | 106,00                                        | (100,88-113,00) | 103,50                                              | (101,25-108,88) | 0,401 |
| Omjer bokova               | 109,50                                        | (104,63-115,50) | 107,25                                              | (104,25-113,88) | 0,310 |
| WHR                        | 0,97                                          | (0,95-0,99)     | 0,97                                                | (0,95-0,98)     | 0,484 |
| % masti                    | 25,60                                         | (21,40-29,48)   | 28,70                                               | (22,90-32,93)   | 0,508 |
| kg masti                   | 21,20                                         | (17,20-28,30)   | 24,90                                               | (20,20-33,10)   | 0,767 |
| % vode                     | 49,70                                         | (48,40-52,80)   | 48,30                                               | (46,30-51,30)   | 0,515 |
| kg vode                    | 47,70                                         | (42,10-51,40)   | 46,20                                               | (43,70-49,30)   | 0,678 |
| % mišićna masa             | 70,70                                         | (67,05-74,70)   | 67,80                                               | (63,60-73,25)   | 0,575 |
| kg mišić masa              | 63,05                                         | (59,05-69,18)   | 61,65                                               | (60,03-65,43)   | 0,721 |
| Koštana masa               | 3,30                                          | (3,15-3,60)     | 3,25                                                | (3,10-3,40)     | 0,529 |
| % visceralna mast          | 14,50                                         | (13,25-16,50)   | 14,50                                               | (12,50-18,00)   | 0,953 |

\*Wilcoxon test za ponovljena mjerenja

TBS je bilježio smanjenje vrijednosti za 0,05 bodova nakon 3 mjeseca od uključenja u istraživanje, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje razlike (P=0,028) (Slika 8).



**Slika 8.** TBS u kontrolnoj skupini prije i nakon terapije

*\*Wilcoxon test za ponovljena mjerenja*

**TBS-** indeks trabekularne kosti

Razlike u vrijednostima ostalih koštanih parametra kod kontrolne skupine u odnosu na ispitivanu skupinu nisu utvrđene ( $P > 0,050$ ) (Tablica 9).

**Tablica 9.** Denzitometrijski i FRAX parametri u kontrolnoj skupini

| Skupina                       | Kontrolna skupina<br>(N =10) |              | Kontrolna skupina<br>(N =10) |              | P*    |
|-------------------------------|------------------------------|--------------|------------------------------|--------------|-------|
|                               | Prvo mjerenje                |              | Ponovljeno mjerenje          |              |       |
|                               | Medijan                      | IQR          | Medijan                      | IQR          |       |
|                               |                              |              |                              |              |       |
| DXA                           |                              |              |                              |              |       |
| BMD L1-L4                     | 1,26                         | (1,15-1,52)  | 1,21                         | (1,01-1,41)  | 0,241 |
| T-score L1-L4                 | 1,55                         | (0,80-3,70)  | 1,2                          | (-1,00-1,50) | 0,236 |
| BMD vrat femura               | 0,93                         | (0,88-1,10)  | 0,93                         | (0,86-1,28)  | 0,169 |
| T-score vrat femura           | 0,35                         | (-0,38-1,28) | 0,15                         | (-0,10-2,63) | 0,076 |
| BMD ukupnog područja kuka     | 1,08                         | (1,03-1,25)  | 1,1                          | (1,04-1,31)  | 0,386 |
| T-score ukupnog područja kuka | 0,55                         | (-0,05-1,48) | 0,85                         | (0,15-2,38)  | 0,285 |
| FRAX                          |                              |              |                              |              |       |
| FRAX 10g MOF                  | 2,15                         | (1,83-2,38)  | 2,2                          | (1,43-2,40)  | 0,499 |
| FRAX - 10g HF                 | 0,2                          | (0,13-0,50)  | 0,25                         | (0,10-0,48)  | 0,529 |
| FRAX + TBS - 10g MOF          | 1,2                          | (1,13-1,38)  | 1,6                          | (1,23-2,15)  | 0,051 |
| FRAX + TBS - 10g HF           | 0,25                         | (0,10-0,40)  | 0,25                         | (0,10-0,48)  | 0,593 |
| FRAX bez BMD MOF              | 3                            | (2,75-3,98)  | 3                            | (2,80-3,95)  | 0,447 |
| FRAX bez BMD HF               | 0,9                          | (0,55-1,65)  | 0,9                          | (0,55-1,60)  | 0,655 |

*\*Wilcoxon test za ponovljena mjerenja*

**BMD-** koštana mineralna gustoća; **FRAX-** engl. *Fracture Risk Assessment Tool*; **MOF-** ozbiljni osteoporotični prijelom; **HF-** prijelom kuka; **TBS-** indeks trabekularne kosti

## Ispitivana skupina

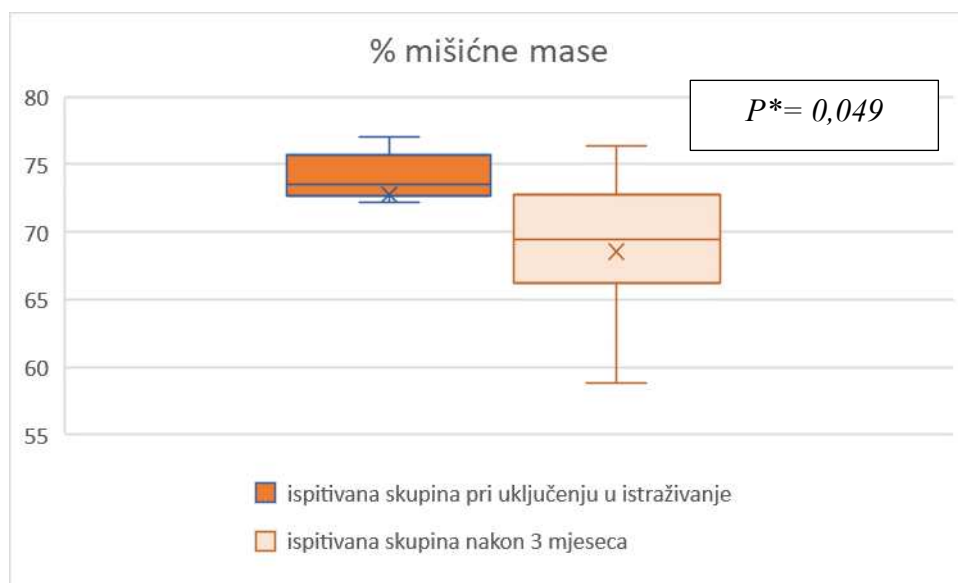
Udio masti u ispitivanoj skupini se povećao za 3,95 postotnih bodova nakon terapije u odnosu na vrijednosti prije terapije, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje značajne razlike ( $P=0,047$ ). Udio tjelesne vode se smanjio za 2,95 postotnih bodova nakon terapije u odnosu na vrijednosti prije terapije, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje značajne razlike ( $P=0,037$ ). Masa tjelesne vode se smanjila za 1,15 kg nakon terapije u odnosu na masu prije terapije, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje razlike ( $P=0,038$ ) (Tablica 10).

**Tablica 10.** Antropometrijski parametri u ispitivanoj skupini

| Skupina              | Ispitivana skupina<br>(N =10)<br>Prvo mjerenje |                 | Ispitivana skupina<br>(N =10)<br>Ponovljeno mjerenje |                 | <i>P*</i>    |
|----------------------|------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------|-----------------|--------------|
|                      | Medijan                                        | IQR             | Medijan                                              | IQR             |              |
| Tjelesna masa (kg)   | 81,20                                          | (77,85-97,60)   | 84,65                                                | (76,80-97,25)   | 0,646        |
| Tjelesna visina (cm) | 175,50                                         | (173,00-180,00) | 176,50                                               | (173,25-180,00) | 0,285        |
| Indeks tjelesne mase | 26,20                                          | (24,45-32,08)   | 26,20                                                | (24,68-31,03)   | 0,878        |
| Omjer struka         | 102,25                                         | (93,50-114,50)  | 103,00                                               | (94,00-111,75)  | 0,722        |
| Omjer bokova         | 102,50                                         | (100,50-109,75) | 104,50                                               | (99,75-107,50)  | 0,263        |
| WHR                  | 0,99                                           | (0,93-1,02)     | 1,00                                                 | (0,96-1,05)     | 0,374        |
| % masti              | 23,00                                          | (21,00-30,35)   | 26,95                                                | (23,43-30,30)   | <b>0,047</b> |
| kg masti             | 18,65                                          | (16,25-29,48)   | 22,60                                                | (18,20-28,88)   | 0,059        |
| % vode               | 51,85                                          | (48,55-53,73)   | 48,90                                                | (47,60-52,13)   | <b>0,037</b> |
| kg vode              | 43,25                                          | (40,63-47,75)   | 42,20                                                | (40,70-47,45)   | <b>0,038</b> |
| kg mišićna masa      | 60,50                                          | (56,90-64,63)   | 59,35                                                | (56,95-62,80)   | 0,059        |
| Koštana masa         | 3,20                                           | (3,03-3,35)     | 3,10                                                 | (3,00-3,25)     | 0,093        |
| % visceralna mast    | 14,50                                          | (13,25-16,50)   | 15,50                                                | (13,25-17,00)   | 0,093        |

\* *Wilcoxon test za ponovljena mjerenja*

Udio mišićne mase je smanjen za 4,1 postotni bod nakon provedene terapije u odnosu na udio prije provedene terapije, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje razlika ( $P=0,049$ ) (Slika 9).



**Slika 9.** % mišićne mase u ispitivanoj skupini prije i nakon terapije

\* Wilcoxon test za ponovljena mjerenja

10-godišnja vjerojatnost ozbiljnog prijeloma izračunata putem FRAX® alata ne uzimajući u obzir BMD-a je bilježila povećanje vrijednosti za 1,50 nakon provedene terapije u odnosu na vrijednost prije provedene terapije, te je utvrđen statistički značajan porast ( $P=0,005$ ). 10-godišnja vjerojatnost prijeloma kuka izračunata putem FRAX® alata ne uzimajući u obzir BMD je bilježila povećanje vrijednosti za 0,90 nakon provedene terapije u odnosu na vrijednost prije provedene terapije, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje razlike ( $P=0,005$ ) (Slika 10).

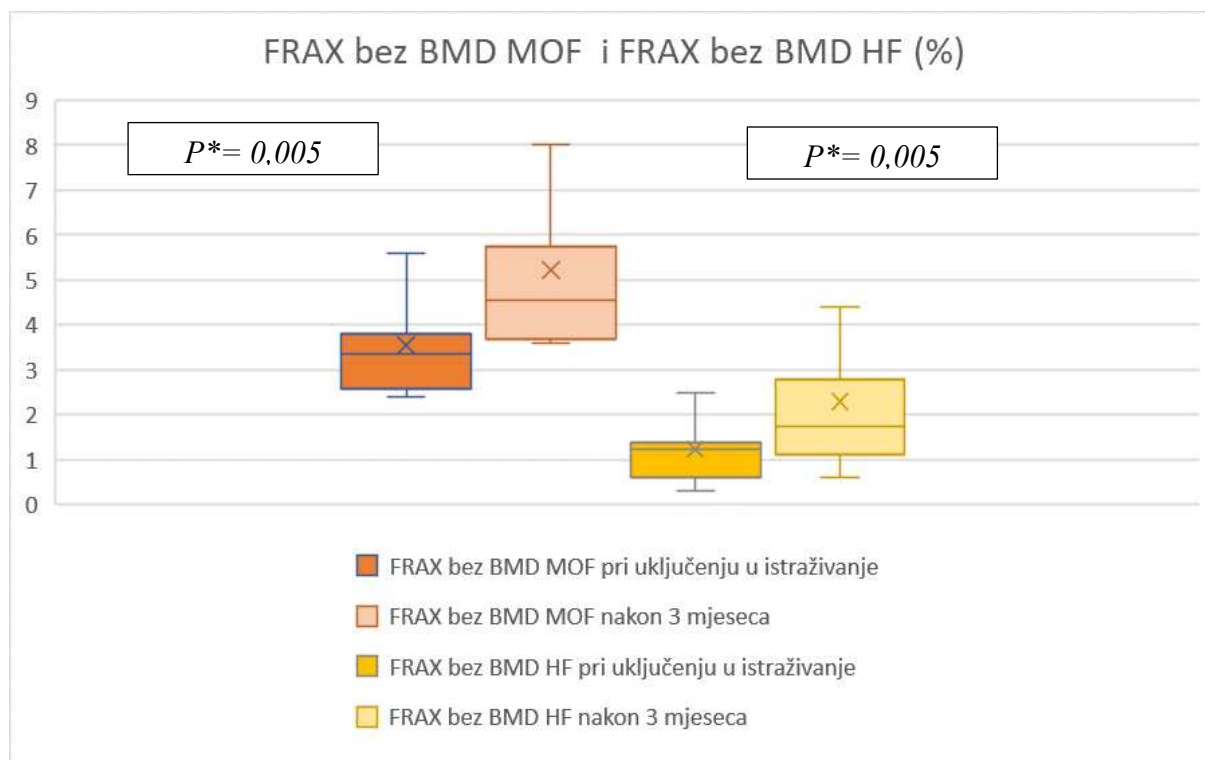
Razlika u ostalim promatranim parametrima nakon provedene terapije u odnosu na vrijednosti prije provedene terapije nije utvrđena ( $P>0,050$ ) (Tablica 11).

**Tablica 11.** Denzitometrijski i FRAX parametri u ispitivanoj skupini

| Skupina                             | Ispitivana skupina |              | Ispitivana skupina  |              | P*    |
|-------------------------------------|--------------------|--------------|---------------------|--------------|-------|
|                                     | (N =10)            |              | (N =10)             |              |       |
|                                     | Prvo mjerenje      |              | Ponovljeno mjerenje |              |       |
|                                     | Medijan            | IQR          | Medijan             | IQR          |       |
| DXA                                 |                    |              |                     |              |       |
| BMD L1-L4                           | 1,12               | (1,03-1,16)  | 1,08                | (1,01-1,17)  | 0,953 |
| T-score L1-L4                       | 0,25               | (-0,55-0,63) | -0,05               | (-0,68-0,73) | 0,944 |
| BMD vrat femura                     | 0,86               | (0,76-0,93)  | 0,91                | (0,73-0,97)  | 0,799 |
| T-score vrat femura                 | -0,5               | (-1,16-0,05) | -0,15               | (-1,45-0,30) | 0,767 |
| BMD ukupnog područja kuka           | 1,03               | (0,96-1,07)  | 0,99                | (0,93-1,04)  | 0,203 |
| T-score ukupnog područja kuka       | 0                  | (-0,48-0,28) | -0,3                | (-0,68-0,03) | 0,234 |
| TBS                                 | 1,34               | (1,22-1,40)  | 1,35                | (1,23-1,35)  | 0,878 |
| FRAX                                |                    |              |                     |              |       |
| FRAX 10g MOF                        | 2,45               | (2,08-2,83)  | 2,3                 | (2,10-3,33)  | 0,678 |
| FRAX - 10g HF                       | 0,55               | (0,20-0,98)  | 0,4                 | (0,13-1,33)  | 0,237 |
| FRAX + TBS - 10g MF<br>osteoporotic | 2,55               | (1,73-4,68)  | 2                   | (1,90-3,68)  | 0,859 |
| FRAX + TBS - 10g HF                 | 0,55               | (0,25-1,00)  | 0,45                | (0,23-1,18)  | 0,363 |

\* *Wilcoxon test za ponovljena mjerenja*

**BMD**- koštana mineralna gustoća; **FRAX**- engl. *Fracture Risk Assessment Tool*; **MOF**- ozbiljni osteoporotični prijelom; **HF**- prijelom kuka; **TBS**- indeks trabekularne kosti



**Slika 10.** 10-godišnja vjerojatnost ozbiljnog prijeloma i prijeloma kuka izračunatog putem FRAX® alata ne uzimajući u obzir BMD u ispitivanoj skupini prije i nakon terapije

\* Wilcoxon test za ponovljena mjerenja

**FRAX-** engl. *Fracture Risk Assessment Tool*; **BMD-** koštana mineralna gustoća; **MOF-** ozbiljni osteoporotični prijelom; **HF-** prijelom kuka

## **5. RASPRAVA**

Nakon 3 mjeseca od uključenja u istraživanje uočene su određene razlike uspoređujući ispitivanu i kontrolnu skupinu. Rezultati su pokazali da je BMD ukupnog područja kuka u ispitivanoj skupini nižih vrijednosti nakon 3 mjeseca u odnosu na kontrolnu skupinu. Rizik za prijelom kosti povišen je u ispitivanoj skupini, a to nam potvrđuju povišene vrijednosti 10-godišnje vjerojatnosti ozbiljnog osteoporotičnog prijeloma i prijeloma kuka izračunate FRAX® alatom ne uzimajući u obzir BMD. Nadalje, prilikom uspoređivanja ispitivane i kontrolne skupine, uočene su niže vrijednosti T-scorea ukupnog područja kuka. Sve navedeno govorilo bi u prilog činjenici da je androgen deprivirajuća terapija ipak ostavila određen trag na koštani metabolizam.

Uzimajući u obzir samo ispitivanu skupinu, došlo je do promjena u rezultatima nakon 3 mjeseca primjene androgen deprivirajuće terapije. Ustanovljene su razlike u antropometrijskim parametrima, odnosno udio masti se povećao, a udio vode, masa vode i udio mišićne mase su se smanjili. Rizik za prijelom kosti se povisio, a tome svjedoče povišene vrijednosti 10-godišnje vjerojatnosti ozbiljnog osteoporotičnog prijeloma i prijeloma kuka izračunate FRAX® alatom ne uzimajući u obzir BMD.

Postoji više istraživanja u čijem je središtu androgen deprivirajuća terapija. Među takva istraživanja ubrajaju se i istraživanja čiji je cilj bio utvrditi rizik od prijeloma u pacijenata s nemetastatskim karcinomom prostate na androgen deprivirajućoj terapiji (51-53). Izvedeno je retrospektivno kohortno istraživanje koje je obuhvatilo pacijente s nemetastatskim karcinomom prostate na androgen deprivirajućoj terapiji i kontrolnu skupinu. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je veći broj pacijenata s prijelomima u skupini koja je primala androgen deprivirajuću terapiju, a s obzirom da je naše istraživanje rezultiralo povišenim vrijednostima FRAX-a možemo reći da je gore navedeno istraživanje poduprlo naše rezultate. Također je pokazano da je androgen deprivirajuća terapija povezana s četverostrukim povećanjem stope incidencije perifernih i vertebralnih prijeloma. Iako je apsolutna incidencija i dalje niska, ovo istraživanje naglašava da treba razmotriti preventivne mjere za visokorizične pacijente (51). Veliko kohortno istraživanje provedeno u Švedskoj također je rezultiralo povišenim rizikom od prijeloma u pacijenata s nemetastatskim karcinomom prostate. Zaključili su da je rizik od prijeloma viši kod pacijenata s nemetastatskim karcinomom prostate u odnosu na zdravu populaciju i pacijente s nemetastatskim karcinomom prostate koji ne primaju androgen deprivirajuću terapiju (52).

Veliki broj istraživanja koji obrađuju pacijente s nemetastatskim karcinomom prostate na androgen deprivirajućoj terapiji pokazao je da je u tih pacijenata niži BMD, što se zapravo poklapa i s rezultatima našeg istraživanja (53-56). Rezultati jednog istraživanja pokazali su da

je pad BMD-a najznačajniji tijekom prve godine primjene androgen deprivirajuće terapije te je zabilježen do 4,6% ukupnog gubitka BMD kuka, bedrene kosti i lumbalne kralježnice u bolesnika s nemetastatskim karcinomom prostate (54). U Japanu je također provedeno istraživanje u kojem su se uspoređivale vrijednosti BMD-a pacijenata s nemetastatskim karcinomom koji su primali androgen deprivirajuću terapiju te pacijenata koji nisu primili tu terapiju. Denzitometrija je pokazala da se dužom primjenom androgen deprivirajuće terapije BMD lumbalne kralježnice i vrata bedrene kosti postupno smanjivao. Također je dokazan progresivan porast prevalencije osteoporoze u japanskih pacijenata s nemetastatskim karcinomom prostate koji primaju androgen deprivirajuću terapiju (55).

Utjecaj androgen deprivirajuće terapije na antropometrijske parametre također je tema pojedinih prethodnih istraživanja u literaturi. Dva istraživanja provedena u SAD-u među pacijentima s nemetastatskim karcinomom prostate na androgen deprivirajućoj terapiji utvrdila su promjene u tjelesnom sastavu. Težina i udio masti znatno su porasli, dok se LBM (*lean body mass*), koji označava razliku ukupne mase i mase masti, smanjio, što je utvrđeno i u našem istraživanju. Posljedično, takve promjene u sastavu tijela mogu utjecati na kvalitetu života pacijenata (56, 57). Jedno istraživanje u Italiji provedeno je među pacijentima s nemetastatskim karcinomom prostate koji primaju androgen deprivirajuću terapiju. Pacijenti su bili podvrgnuti pregledima nakon prve i druge godine od uključenja u istraživanje. To istraživanje ukazalo je na važnost promjena u tjelesnom sastavu. Došli su do zaključka da je povišen morbiditet i mortalitet ukoliko dođe do ranog porasta udjela masti u pacijenata s nemetastatskim karcinomom prostate koji primaju androgen deprivirajuću terapiju. Ovi podaci sugeriraju da usvajanje ranih preventivnih mjera s ciljem smanjenja povećanja masnoće može potencijalno smanjiti rizik od morbiditeta i smrtnosti (58).

Ograničenje ovog istraživanja je mali broj ispitanika, a povećanjem uzorka ispitanika istraživanje bi dobilo novu dimenziju jer bi rezultati bili vjerodostojniji. Također, mana istraživanja je što je ono provedeno samo u jednoj instituciji. Kako bi dobili bolji uvid u dinamiku promjena, produljenje vremenskog trajanja istraživanja, odnosno da su pacijenti praćeni i dulje od 3 mjeseca, podiglo bi ovo istraživanje na viši nivo.

Pretražujući literaturu te uspoređujući rezultate prethodnih istraživanja s našim rezultatima, možemo doći do zaključka da u pacijenata s nemetastatskim karcinomom prostate na androgen deprivirajućoj terapiji očekujemo pad BMD-a te povišeni rizik od prijeloma u odnosu na kontrolnu skupinu. Također, androgen deprivirajuća terapija ima tendenciju za nastanak promjena u tjelesnom sastavu, tako da tijekom njene primjene možemo očekivati promjene u vidu smanjenja udjela mišića i vode te porasta udjela masti.

Stoga prije uvođenja androgen deprivirajuće terapije, treba imati na umu navedene potencijalne promjene do kojih može doći, procijeniti omjer koristi i štete te pokušati prevenirati komplikacije.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Pacijenti s nemetastatskim karcinomom prostate koji primaju androgen deprivirajuću terapiju imaju niži BMD u odnosu na pacijente s nemetastatskim karcinomom prostate koji ne primaju androgen deprivirajuću terapiju.
2. Pacijenti s nemetastatskim karcinomom prostate koji primaju androgen deprivirajuću terapiju imaju veći rizik za prijelom u odnosu na pacijente s nemetastatskim karcinomom prostate koji ne primaju androgen deprivirajuću terapiju.
3. U pacijenata s nemetastatskim karcinomom prostate dolazi do promjena u tjelesnom sastavu u vidu povećanja udjela masti te smanjenja udjela vode i mišića nakon primjene androgen deprivirajuće terapije u trajanju od 3 mjeseca.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Šitum M, Gotovac J i sur. Urologija. 2.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 17.
2. Mitterberger M, Horninger W, Aigner F, Pinggera G M, Steppan I, Rehder P i sur. Ultrasound of the prostate. Cancer imaging. 2010;10:40-8.
3. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 383.
4. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 12.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 976.
5. Reljić A, Čukelj P, Tomašković I, Ružić B, Šekerija M. Epidemiology of prostate cancer in Croatia-situation and perspectives. Acta Clin Croat. 2018;57:27-34.
6. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Tumori muškog spolnog sustava. U: Vrdoljak E, Belac-Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A, urednici. Klinička onkologija. 3.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 189-96.
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: HZJZ; 2020. Incidencija i mortalitet od Karcinoma u EU-27 zemljama za 2020. godinu. [citirano 3. rujna 2020] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/incidencija-i-mortalitet-od-Karcinoma-u-eu-27-zemljama-za-2020-godinu/>.
8. Šitum M, Gotovac J i sur. Novotvorine urogenitalnog sustava. U: Šitum M, Gotovac J, urednici. Urologija. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 131-7.
9. Kirby RS, Christmas TJ, Brawer MK. Prostate cancer. 2.izdanje. London: Mosby; 2001 str. 15-6.
10. Schatten H. Brief overview of prostate cancer statistics, grading, diagnosis and treatment strategies. Adv Exp Med Biol. 2018;1095:1-14.
10. Šamija M, Orešić V, Solarić M i sur. Dijagnostika karcinoma prostate. U: Šamija M, Orešić V, Solarić M, urednici. 1. izdanje. Karcinom prostate. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. str. 39-43.
11. Dunn MW, Kazer MW. Prostate cancer overview. Semin Oncol Nurs. 2011;27:241-50.
12. Hiraga T. Bone metastasis: interaction between cancer cells and bone microenvironment. J Oral Biosci. 2019;61:95-8.
13. Bracarda S, de Cobelli O, Greco C, Prayer-Galetti T, Valdagni R, Gatta G i sur. Cancer of the prostate. Crit Rev Oncol Hematol. 2005;56:379-96.
14. Pontes JE. Issues on early diagnosis and treatment of localized prostate cancer. Urol Int. 1996;56:1-5.

15. Veltri RW, Miller MC. Free/total PSA ratio improves differentiation of benign and malignant disease of the prostate: critical analysis of two different test populations. *Urology*. 1999;53:736-45.
16. Milkovic B, Hadzi-Djokic J, Dzamic Z, Pejicic T. The significance of TPSA, free to total PSA ratio and PSA density in prostate carcinoma diagnostics. *Acta Chir Jugosl*. 2007;54:105-7.
17. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: overview and update. *Curr Treat Options Oncol*. 2013;14:97-108.
18. Frey AU, Sønksen J, Fode M. Neglected side effects after radical prostatectomy: a systematic review. *J Sex Med*. 2014;11:374-85.
19. Hugosson J, Stranne J, Carlsson SV. Radical retropubic prostatectomy: a review of outcomes and side-effects. *Acta Oncol*. 2011;50:92-7.
20. Matta R, Chapple CR, Fisch M, Heidenreich A, Herschorn S, Kodama RT i sur. Pelvic complications after prostate cancer radiation therapy and their management: an international collaborative narrative review. *Eur Urol*. 2019;75:464-76.
21. Schmidt-Hegemann NS, Li M, Eze C, Belka C, Ganswindt U. Radiation therapy of locally advanced prostate cancer. *Urologe A*. 2017;56:1402-9.
22. Fang D, Zhou L. Androgen deprivation therapy in nonmetastatic prostate cancer patients: indications, treatment effects, and new predictive biomarkers. *Asia Pac J Clin Onco* 2019;15:108-20.
23. Siddiqui ZA, Krauss DJ. Adjuvant androgen deprivation therapy for prostate cancer treated with radiation therapy. *Transl Androl Urol*. 2018;7:378-89.
24. Grossmann M, Zajac JD. Androgen deprivation therapy in men with prostate cancer: how should the side effects be monitored and treated? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74:289-93.
25. Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. *BJU Int*. 2013;111:543-8.
26. Basaria S. Androgen deprivation therapy, insulin resistance, and cardiovascular mortality: an inconvenient truth. *J Androl*. 2008;29:534-9.
27. Karelović D, Marković V, Vlak T, Vučinović Z. Patogeneza U: Karelović D, urednici. Osteoporoza. 1.izdanje Split: Klinička bolnica, Jedinica za znanstveni rad; 2008. str.12-4.
28. Guyton AC, Hall JE. Paratireoidni hormon, kalcitonin, metabolizam kalcija i fosfata, vitamin D, kosti i zubi. U: Kukolja Taradi S, Andreis I, urednici. Medicinska fiziologija. 12. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 955-69.

29. Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *Biomed Res Int*. 2015;2015:421746.
30. Tanaka Y, Nakayamada S, Okada Y. Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4:325-8.
31. Kylmaoja E, Nakamura M, Tuukkanen J. Osteoclasts and remodeling based bone formation. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2016;11:626-633.
32. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. 4. izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1330.
33. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:3-11.
34. Dobbs MB, Buckwalter J, Saltzman C. Osteoporosis. *Iowa Orthop J*. 1999;19:43-52.
35. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:453-68.
36. Cymet TC, Wood B, Orbach N. Osteoporosis. *J Am Osteopath Assoc*. 2000;100:9-15.
37. Karelović D, Marković V, Vlák T, Vućinović Z. *Klinička slika U: Karelović D, urednici. Osteoporoza*. 1.izdanje Split: Klinička bolnica, Jedinica za znanstveni rad 2008. str. 27-28.
38. Karelović D, Marković V., Vlák T., Vućinović Z. *Dijagnostika U: Karelović D, urednici. Osteoporoza*. 1.izdanje Split: Klinička bolnica, Jedinica za znanstveni rad; 2008. str. 15-26.
39. 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;78:216-24.
40. FRAX® Alat za procjenu rizika prijeloma [Internet]. Sheffield: University of Sheffield; 2008. Dobrodošli u FRAX. Dostupno na: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>.
41. Kaštelan D. Osteoporosis in men. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2007;58:25-32.
42. Alswat KA. Gender disparities in osteoporosis. *J Clin Med Res*. 2017;9:382-7.
43. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev*. 2008;29:441-64.
44. Orwoll SE, Bilezikian JP, Vanderschueren D. Osteoporosis in men: the effects of gender on skeletal health. 2. izdanje. London: Elsevier; 2010. 109. str.
45. Walsh JS, Eastell R. Osteoporosis in men. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9:637-45.
46. Gennari L, Bilezikian JP. Idiopathic osteoporosis in men. *Curr Osteoporos Rep*. 2013;11:286-98.
47. Alejandro P, Constantinescu F. A review of osteoporosis in the older adult. *Clin Geriatr Med*. 2017;33:27-40.
48. Yanase T. A potential of selective androgen receptor modulator (SARM) for the therapy of osteoporosis. *Clin Calcium*. 2016;26:1023-30.

49. Grossmann M, Hamilton EJ, Gilfillan C, Bolton D, Joon DL, Zajac JD. Bone and metabolic health in patients with non-metastatic prostate cancer who are receiving androgen deprivation therapy. *Med J Aust.* 2011;194:301-6.
50. Bienz M, Saad F. Androgen-deprivation therapy and bone loss in prostate cancer patients: a clinical review. *Bonekey Rep.* 2015;4:716.
51. López AM, Pena MA, Hernández R, Val F, Martín B, Riancho JA. Fracture risk in patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *Osteoporos Int.* 2005;16:707-11.
52. Wallander M, Axelsson KF, Lundh D, Lorentzon M. Patients with prostate cancer and androgen deprivation therapy have increased risk of fractures-a study from the fractures and fall injuries in the elderly cohort (FRAILCO). *Osteoporos Int.* 2019;30:115-25.
53. Higano CS. Androgen-deprivation-therapy-induced fractures in men with nonmetastatic prostate cancer: what do we really know? *Nat Clin Pract Urol.* 2008;5:24-34.
54. Israeli RS, Ryan CW, Jung LL. Managing bone loss in men with locally advanced prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *J Urol.* 2008;179:414-23.
55. Kato S, Kawase M, Kato D, Ishida T, Uno M, Fujimoto Y i sur. Decrease of bone mineral density in Japanese patients with non-metastatic prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *J Bone Miner Metab.* 2019;37:72-80.
56. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA i sur. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:599-603.
57. Smith MR. Changes in fat and lean body mass during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Urology.* 2004;63:742-5.
58. Buttiglierio C, Vana F, Bertaglia V, Vignani F, Fiori C, Osella G i sur. The fat body mass increase after adjuvant androgen deprivation therapy is predictive of prostate cancer outcome. *Endocrine.* 2015;50:223-30.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Ciljevi ovog istraživanja su usporediti denzitometrijske parametre koštane mineralne strukture i trabekularne strukture kosti pacijenata s nemetastatskim karcinomom prostate liječene androgen deprivirajućom terapijom s kontrolnom skupinom te procijeniti rizik za nastanak patoloških prijeloma u obje skupine.

**Ispitanici i postupci:** U istraživanje je bilo uključeno ukupno 20 ispitanika s nemetastatskim karcinomom prostate, od kojih je 10 primilo androgen deprivirajuću terapiju a drugih 10 su bile kontrole. Istraživanje se odvijalo kroz dvije vizite. Prva je vizita bila pri samom uključanju u istraživanje, a druga nakon 3 mjeseca. Uzeta im je anamneza te su prilikom svake vizite zabilježeni antropometrijski parametri uz pomoć Tanita vage te koštani parametri dobiveni denzitometrijom. Zahvaljujući FRAX® alatu procijenjen im je rizik za nastanak prijeloma.

**Rezultati:** Nakon 3 mjeseca od uključanja u istraživanje pronađene su statistički značajne razlike promatrajući ispitivanu i kontrolnu skupinu. U odnosu na kontrolnu skupinu, ispitivana je skupina imala snižene vrijednosti BMD-a ukupnog područja kuka ( $P=0,031$ ) i T-score ukupnog područja kuka ( $P=0,005$ ), dok su 10-godišnja vjerojatnost ozbiljnog osteoporotičnog prijeloma izračunata FRAX® alatom ne uzimajući u obzir BMD ( $P=0,007$ ) i 10-godišnja vjerojatnost prijeloma kuka izračunata FRAX® alatom ne uzimajući u obzir BMD ( $P=0,034$ ) bile povišene. Uzimajući u obzir samo ispitivanu skupinu, također nailazimo na statistički značajne razlike nakon 3 mjeseca od početka terapije. U ispitivanoj skupini smanjio se udio tjelesne vode ( $P=0,037$ ), masa tjelesne vode ( $P=0,038$ ) i udio mišićne mase ( $P=0,049$ ). S druge strane, porastao im je udio masti ( $P=0,047$ ). 10-godišnja vjerojatnost ozbiljnog osteoporotičnog prijeloma izračunata FRAX® alatom ne uzimajući u obzir BMD ( $P=0,005$ ) i 10-godišnja vjerojatnost prijeloma kuka izračunata FRAX® alatom ne uzimajući u obzir BMD ( $P=0,005$ ) također su bile povišenih vrijednosti.

**Zaključak:** U pacijenata s nemetastatskim karcinomom prostate nakon tromjesečne primjene androgen deprivirajuće terapije možemo očekivati smanjenu koštanu mineralnu gustoću, povišen rizik za prijelom kostiju te promjene u tjelesnom sastavu.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Bone effects of androgen deprivation therapy in patients with nonmetastatic prostate cancer.

**Objectives:** The aim of this study was to compare the densitometric parameters of patients with non-metastatic prostate cancer treated with androgen deprivation therapy in relation to the control group and to assess the risk of fractures in both groups.

**Subjects and Methods:** A total of 20 subjects with non-metastatic prostate cancer were included in the study, of whom 10 received androgen deprivation therapy and the other 10 were controls. The research took place through two visits. The first visit was at the time of inclusion in the study, and the second after 3 months. Their medical histories were taken and during each visit anthropometric parameters were recorded with Tanita scale for measuring body composition and bone parameters obtained by densitometry. Using the FRAX® calculator, their risk of fractures has been estimated.

**Results:** After 3 months of study inclusion, statistically significant differences were found observing the test and control groups. Compared to the control group, the test group had reduced BMD total hip ( $P = 0.031$ ) and T-score total hip ( $P = 0.005$ ), while the 10-year probability of a serious osteoporotic fracture calculated by the FRAX® calculator without taking into account BMD ( $P = 0.007$ ) and the 10-year probability of hip fracture calculated by the FRAX® calculator without taking into account BMD ( $P = 0.034$ ) were elevated. Taking into account only the test group, we also encounter statistically significant differences after 3 months from the start of therapy. In the test group, the body water content ( $P = 0.037$ ), body water mass ( $P = 0.038$ ) and the muscle content decreased ( $P = 0.049$ ). On the other hand, their fat content increased ( $P = 0.047$ ). The 10-year probability of a serious osteoporotic fracture calculated by the FRAX® calculator not taking into account BMD ( $P = 0.005$ ) and the 10-year probability of hip fracture calculated by the FRAX® calculator not taking into account BMD ( $P = 0.005$ ) were also elevated.

**Conclusions:** In patients with non-metastatic prostate cancer after three months of androgen deprivation therapy, we can expect reduced bone mineral density, an increased risk of bone fractures and changes in body composition.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNİ PODACI**

Ime i prezime: Matea Čatipović

Datum i mjesto rođenja: 20. lipnja 1996. godine, Split, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Šibenska 36, 21000 Split, Hrvatska

Mobitel: 091 929 17 24

E-adresa: [matea2006mm@gmail.com](mailto:matea2006mm@gmail.com)

## **OBRAZOVANJE**

2003. – 2011. Osnovna škola Kman-Kocunar, Split

2011. – 2015. IV. gimnazija Split

2015. – 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij Medicina

## **MATERINSKI JEZIK**

Hrvatski jezik

## **OSTALI JEZICI**

Engleski jezik (aktivno)

Talijanski jezik (pasivno)

## **AKTIVNOSTI**

Demonstratorica na Katedri za kliničke vještine Medicinskog fakulteta u Splitu (ak. god. 2020./2021.)

Obrada oboljelih od SARS CoV-2 infekcije i njihovih kontakata na NZJZ-u u Splitu (1.4.-31.5.2021.)

Članica tima za cijepljenje protiv SARS CoV-2 infekcije u Splitu (1.4.2021. - )