Povezanost sastava tijela s rizikom prijeloma u postmenopauzalnih žena

Brešić, Ružica

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:171:538197

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ružica Brešić

POVEZANOST SASTAVA TIJELA S RIZIKOM PRIJELOMA U POSTMENOPAUZALNIH ŽENA

Diplomski rad

Akademska godina:

2020./2021.

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir

Split, srpanj 2021.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ružica Brešić

POVEZANOST SASTAVA TIJELA S RIZIKOM PRIJELOMA U POSTMENOPAUZALNIH ŽENA

Diplomski rad

Akademska godina:

2020./2021.

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir

Split, srpanj 2021.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Postmenopauza 2
1.1.1. Endokrinološke i metaboličke promjene postmenopauze 2
1.1.2. Klinička slika i terapija 4
1.1.3. Promjene sastava tijela u postmenopauzi 6
1.2. Osteoporoza 6
1.2.1. Epidemiologija 8
1.2.2. Etiopatogeneza 8
1.2.3. Postmenopauza i osteoporoza 9
1.2.4. Klinička slika 10
1.2.5. Dijagnostika 11
1.2.5.1. Denzitometrija 11
1.2.5.2. Procjena rizika za osteoporotični prijelom 14
1.2.5.3. Analiza trabekularne strukture kosti 16
1.2.5. Liječenje 17
1.2.6.1. Nefarmakološke mjere 17
1.2.6.2. Farmakološko liječenje 19
1.2.7. Povezanost udjela tjelesne masti i rizika osteoporotičnog prijeloma 21
1.2.8. Metode mjerenja sastava tijela 22
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 24
3. MATERIJALI I METODE 26
3.2. Opis istraživanja 27
3.3. Ispitanici 27
3.4. Anketiranje 27
3.5. Denzitometrijsko snimanje 28
3.6. Statistička obrada podataka 28
4. REZULTATI 29
4.2. Osnovna obilježja ispitanika 30
4.3. Denzitometrijski nalazi 30
4.4. Analiza rizika za prijelom 32
5. RASPRAVA 35
6. ZAKLJUČAK 39
7. LITERATURA 41

8. SAŽETAK 46
9. SUMMARY 48
10. ŽIVOTOPIS 50

ZAHVALA

Veliko hvala dragoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Tini Tičinović Kurir

na posvećenom vremenu, strpljenju, prijateljskom pristupu i stručnoj pomoći

u izradi diplomskog rada.

Također se zahvaljujem doc. dr. sc. Marinu Viloviću na izdvojenom vremenu i pomoći pri izradi statističkog dijela rada.

Veliko hvala mojim najbližima, bez kojih ne bi bila tu gdje jesam,

mojoj najdražoj obitelji, momku, prijateljima i kolegama

koji su mi bili podrška tijekom studiranja.

Posebno hvala mojoj Ines, mojoj velikoj podršci, kolegici, cimerici, prijateljici i sestri blizanki.

Hvala što si uvijek vjerovala u mene.

POPIS OZNAKA I KRATICA

AACE - Američko udruženje kliničkih endokrinologa (engl. *American Association of Clinical Endocrinologists*)

BIA - analiza bioelektrične impedancije (engl. *Bioelectrical impedance analysis*)

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

CSE - MRI - magnetska rezonancija kodirana kemijskim pomakom (engl. C*hemical Shift Encoding Magnetic Resonance Imaging*)

DHEA - dehidroepiandrosteron

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

FRAX - alat za procjenu rizika (engl. *Fracture Risk Assessement tool*)

FSH - folikulostimulirajući hormon

GnRH - hormon koji oslobađa gonadotropine (engl. *Gonadotropin releasing hormone)*

HNL - hormonsko nadomjesno liječenje

ITM - indeks tjelesne mase

LH - luteinizirajući hormon

NAMS - Sjevernoameričko društvo za menopauzu (engl. *The North American Menopause Society*)

NIH - Nacionalni institut za zdravlje (engl. *National Institutes of Health)*

PTHrP - sintetski analog proteina vezanog uz paratiroidni hormon

QCT - kvantitativna računalna tomografija (engl. *Quantitative Computed Tomography*)

QUS - kvantitativni ultrazvuk (engl. *Quantitative Ultrasound*)

RANK - receptor aktivatora nuklearnog faktora κB (engl. *receptor activator of nuclear factor-κB*)

RANKL - ligand receptora aktivatora nuklearnog čimbenika κB (engl. *receptor activator of nuclear factor-κB ligand*)

rPTH - rekombinantni fragment paratireoidnog hormona

SERM - selektivni modulatori estrogenskih receptora (engl. *Selective estrogen receptor modulator*)

SD - standardna devijacija

SKF - mjerenje nabora kože (engl. *Skinfold measurements)*

TBS - trabekularna struktura kosti (engl. *Trabecular Bone Score*)

WHO - Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health* Organization)

W-H omjer - omjer struk-bedra (engl. *Waist-Hip Ratio*)

1. UVOD

1.1. Postmenopauza

Postmenopauza je razdoblje u životu žene koje počinje nakon posljednje menstruacije koja se naziva menopauza. Dob početka menopauze je između 45 i 55 godina. Ukoliko retrogradno žena nije imala krvarenje godinu dana, može se zaključiti da je riječ o trajnome prestanku menstruacijskog ciklusa. Glavni uzrok menopauze je iscrpljenje funkcije jajnika tijekom reprodukcijskog doba. Genetski je predodređena te ne ovisi o čimbenicima kao što su primjerice broj porođaja, dojenje ili korištenje hormonske nadomjesne terapije (1).

Postmenopauza se dijeli se na ranu i kasnu. Rana postmenopauza obuhvaća period do osam godina nakon menopauze (1). Kasna postmenopauza, poznata i po nazivu senij, nastupa nakon sedamdesete godine života. Prijevremena menopauza (lat. *menopausis praecox*) je menopauza prije 40. godine života, a najčešće nastaje zbog genetskog poremećaja ili ranog iscrpljenja funkcije jajnika uzrokovanog autoimunom bolesti, primjenom zračenja, kirurškog zahvata ili različitih lijekova. Menopauza nakon 55. godine života naziva se kasna menopauza (lat. *menopausis tarda*) (2).

1.1.1. Endokrinološke i metaboličke promjene postmenopauze

Nastupom menopauze i prestankom folikulogeneze razina gonadotropnih hormona se značajno povisuje. Već prvi mjesec nakon menopauze razina FSH (folikulostimulirajućeg hormona) se povisuje 10 do 20 puta, a LH (luteinizirajućeg hormona) 3 do 5 puta. Razlike u visini ova dva hormona nastaju zbog niske razine inhibina i estradiola, ali i zbog osam puta bržeg izlučivanja LH iz krvotoka. Gonadotropini, posebno LH, potiču stromu jajnika na proizvodnju androgena (2).

Starenjem se vrijednosti hormona rasta smanjuju, a smanjenje je jače izraženo u postmenopauzi i povezano je s porastom razine somatostatina i opadanjem proizvodnje hormona koji oslobađa hormon rasta iz hipofize. Također dolazi do smanjenog lučenja melatonina i neurosteroida sa posljedičnim poremećajima sna (2).

Nedostatak estradiola u postmenopauzi smatra se glavnom patofiziološkom odrednicom kliničkih promjena u postmenopauzalnom sindromu. U postmenopauzi bilježi se blagi porast vrijednosti kortizola (2).

U pojedinim dijelovima mozga dolazi do promjene gustoće receptora za estrogen, progesteron i androgene. Vrijednosti neurotransmitora kao što su dopamin i neuropeptid Y, te neuromodulatora - prostaglandina se snižavaju, dok vrijednosti norepinefrina i somatostatina rastu (2). Neke od posljedica navedenih promjena su: poremećaj dnevnog ritma oslobađanja

hormona, promjena apetita i termoregulacije, inhibicija hormona rasta, promjena izlučivanja hormona koji oslobađa gonadotropine (engl. *Gonadotropin releasing hormone* - GnRH) i slabljenje funkcije hipokampusa.

Zbog hormonskih promjena, u razdoblju postmenopauze dolazi do ubrzanog povećanja tjelesne težine i preraspodjele masnog tkiva (2). Nakupljanje i preraspodjelu masti, uz nedostatak estrogena, pospješuje smanjena potrošnja energije, smanjena oksidacija masti, i povećana otpornost na inzulin (2, 3). Također, procesi lipolize su smanjeni zbog niže razine hormona rasta i dihidroepiandrostendion-sulfata, te porasta hormona koji potiču sintezu lipida kao što su inzulin i kortizol (2).

Smatra se da masne stanice imaju snažnu parakrinu i autokrinu funkciju te mogućnost proizvodnje mnogih hormona i citokina čija funkcija do kraja nije istražena. Još prije trideset godina utvrđeno je da masno tkivo ima mogućnost aromatizacije. U stromi masnog tkiva iz androstendiona nastaje estron. Pretvorba je povećana u postmenopauzi, te estron postaje glavni estrogen sa ukupnom dnevnom proizvodnjom od 50 do 70 μg. U pretilih žena dnevna proizvodnja estrona je veća i iznosi 75 do 100 μg dnevno (2). Proizvodnja estrona korelira s razinom androstendiona i količinom masnoga tkiva. Također, povećanje vrijednosti estrona dovodi do patoloških promjena endometrija i posljedičnih učestalijih krvarenja. Naime, mršavljenjem se bitno ne mijenja pretvorba u estron, jer stromalne stanice i dalje imaju jednaku hormonsku aktivnost. Kortizol također pozitivno utječe na aktivnost aromataze u masnom tkivu, a suviškom hormona štitnjače također se povisuje pretvorba u estron. U masnome tkivu postmenopauzalne žene, stvara se 50% ukupnoga testosterona koji najvećim dijelom nastaje iz androstendiona (2).

Promijenjeni metabolizam lipida i prekomjerna količina masnog tkiva imaju ključnu ulogu u sintezi viška masnih kiselina, adipocitokina, proupalnih citokina i reaktivnih kisikovih radikala. Navedeni poremećaji ključni su u etiopatogenezi inzulinske rezistencije, pretilosti i dislipidemije (3).

Jedan od najvažnijih hormona masnoga tkiva je polipeptid leptin (grč. *leptos* - tanak). Njegova razina je viša u pretilih žena. On obaviještava hipotalamus o količini masnoga tkiva, te se uključuje u regulaciju aktivnosti neuropeptida Y i somatostatina (2). Snižavajući njihovu aktivnost, leptin indirektno smanjuje apetit, povisuje potrošnju energije i razinu hormona rasta. Leptin je u pretilih žena visok zbog otpornosti perifernog tkiva na učinke leptina tzv. leptinska rezistencija (2).

1.1.2. Klinička slika i terapija

U razdoblju rane postmenopauze javljaju se vazomotorne tegobe kao što su valovi vrućine, noćno znojenje, glavobolje, palpitacije i nesanice. Najčešći od njih su valovi vrućine, koji se javljaju u 70 do 80% žena i mogu trajati i duže od 2 do 3 godine. Zbog trajno niske razine estradiola i skokovitog oslobađanja LH i FSH dolazi do poremećaja hipotalamusa i promjene termoregulacije. U koži nastaje periferna vazodilatacija, porast tjelesne temperature i znojenje. Valovi vrućine su češći noću i za vrijeme sna. Često im prethode višeminutni prodromi, a završavaju znojenjem i padom temperature (2, 4).

S vazomotornim tegobama često su udružene psihičke smetnje kao što su razdražljivost, tjeskoba, depresivnost, emocionalna nestabilnost, zaboravljivost i poremećaj spavanja (2, 5). U simptome kasne menopauze spada i genitourinarni sindrom. On se prezentira vaginalnom suhoćom i promjenama u mokraćnom sustavu, a razvija u više od 50% postmenopauzalnih žena (6, 7).

U postmenopauzi zbog nedostatka estrogena, dolazi i do promjena na koži koje uključuju degenerativne promjene, te smanjenje sinteze kolagena i elastičnih vlakana. Nadalje, starenjem dolazi do smanjenja potkožnog tkiva i njegove prokrvljenosti te koža postaje tanka, neelastična, naborana i suha (2).

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) postmenopauzalnih žena se definira kao liječenje estrogenom ili kombinacijom estrogena i gestagena. Dodatak gestagena estrogenu, usmjeren je na sprečavanje povećanja rizika od raka endometrija koji je povezan s primjenom estrogenske terapije (9). Estrogeni povisuju kvalitetu života žena čak za 70 do 100% (2).

Indikacije za HNL prema smjernicama Sjevernoameričkoga društva za menopauzu (engl. *The North American Menopause Society* - NAMS) iz 2017. godine su (8):

- simptomi nedostatka estrogena u postmenopauzalnom razdoblju žene;
- prevencija osteoporoze u postmenopauzalnih žena koje ne podnose ili su im kontraindicirani drugi lijekovi za prevenciju osteoporoze;
- prijevremena menopauza;
- urogenitalna atrofija.

Primjenom HNL-a mogu se ublažiti poremećaji autonomnoga živčanog sustava kao što su valovi vrućine, znojenje, nesanica i palpitacije. Estrogeni sprečavaju gubitak koštane mase u postmenopauzi i smanjuju rizik za prijelome. Pripravci estrogena za lokalnu primjenu

poboljšavaju atrofične promjene urogenitalnoga trakta i njihove posljedice kao što su suhoća rodnice, dispareunija i učestalo mokrenje (9).

Međutim, postoje dokazi da duže uzimanje HNL-a povećava rizik za razvoj raka dojke i endometrija, koji se povećava ako uzimanje HNL-a duže traje. Dodavanjem progestagena se povećava rizik za razvoj raka dojke, dok raka endometrija smanjuje. Estrogen se u HNL-u koristi samo kada žena nema maternicu, u svim drugim slučajevima se daje kombinacija estrogena i gestagena (2). Uz to, u žena koje su uzimale kombinirano HNL se povećao rizik od venske tromboembolije, moždanog udara i akutnog infarkta miokarda tijekom prve godine primjene. Za započinjanje i nastavak liječenja treba koristiti minimalnu učinkovitu dozu u najkraćem vremenskom periodu (8).

Androgeni se danas sve češće primjenjuju sami ili u kombinaciji, a najčešće se rabe oblici koji oslobađaju testosteron ili dehidroepiandrosteron (DHEA). Iz skupine selektivnih modulatora estrogenskih receptora (engl. *Selective estrogen receptor modulator* - SERM) najčešće korišteni su tamoksifen i raloksifen (2). Odobreni su za liječenje osteoporoze kralježnice postmenopauzalnih žena. U žena u ranoj postmenopauzi, SERM-ovi ne mogu ublažiti simptome, štoviše, mogu ih i pogoršati. Oni smanjuju rizik od karcinoma dojke (9).

Kontraindikacije za Hormonsko nadomjesno liječenje prema NAMS-u iz 2017 godine su (8):

- dijagnosticirani karcinom dojke ili sumnja na njega;
- poznati maligni tumori ovisni o estrogenu ili sumnja na njih (npr. karcinom endometrija);
- nerazjašnjeno genitalno krvarenje;
- neliječena hiperplazija endometrija;
- prethodna idiopatska ili aktualna venska tromboembolija (tromboza dubokih vena, plućna embolija);
- aktivna ili nedavna arterijska tromboembolijska bolest (npr. angina pektoris, infarkt miokarda);
- neliječena hipertenzija;
- aktivna bolest jetre;
- poznata preosjetljivost na aktivne sastojke odnosno na neke od pomoćnih tvari;
- porfirija kutanea tarda (apsolutna kontraindikacija).

1.1.3. Promjene sastava tijela u postmenopauzi

Zbog promjene razine estrogena, testosterona i hormona rasta u postmenopauzi dolazi do bitnih promjena u sastavu tijela (2, 3). Gubitak koštane mase iznosi 20% od početne vrijednosti, mišićne 20 do 50%, dok se udio masnog tkiva povećava za 100% od početne vrijednosti (2).

Estrogeni povećavaju skladištenje tjelesne masti u glutealnoj i femoralnoj potkožnoj regiji. Androgeni, prvenstveno testosteron, povećavaju nakupljanje visceralne trbušne masti. Glavni čimbenik koji uzrokuje debljanje i preraspodjelu tjelesne masti postmenopauzalnih žena je smanjenje razine estrogena uz relativni suvišak androgena (3). Tjelesna mast se raspodjeljuje iz gluteofemoralnog područja tzv. ginoidni tip pretilosti, u područje abdomena - androidna pretilost (2).

Petogodišnja studija o zdravlju žena širom svijeta (engl. *Study of Women's Health Across the Nation* - SWAN) je pokazala da su žene u postmenopauzi imale dvostruko veći udio visceralne abdominalne masti i potkožnog masnog tkiva od predmenopauzalnih žena. Međutim, kod njih je razina testosterona bila je slična u razdoblju predmenopauze i postmenopauze. Dakle, preraspodjela masti u postmenopauzalnom razdoblju je najviše ovisna o smanjenju razine estrogena (3).

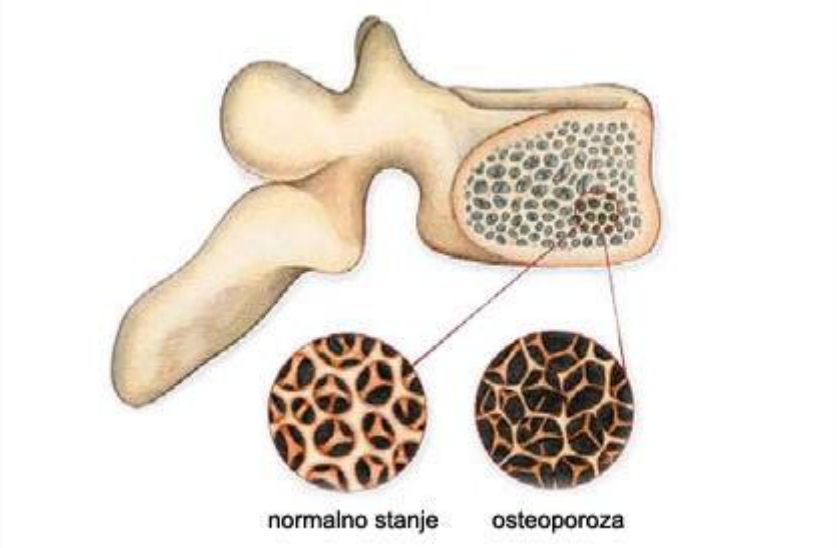
Indeks tjelesne mase (ITM) postmenopauzalnih žena uobičajno je veći od 28 kg/m^2 i omjer opsega stuk-bedra (engl. *Waist Hip ratio* - W-H omjer) iznosi 0,85 (2). Procjenjuje se da je 60% postmenopauzalnih žena pretilo, a više od polovine ima obilježja androidnog tipa pretilosti. U prve tri godine postmenopauze, ženama se u prosjeku tjelesna težina povisi za 1,5 kg. Ako kroz isto vrijeme koriste hormonsku nadomjesnu terapiju, taj će porast iznositi 0,6 kg. U pretilih žena su slabije izražene posljedice manjka estrogena jer masno tkivo proizvodi veću količinu estrona (2).

1.2. Osteoporoza

Osteoporoza je sistemska koštana bolest koju karakterizira smanjenje koštane mase i gustoće kosti, stanjenje korteksa i poremećaj mikrostrukture kosti. Navedene promjene dovode do povećane krhkosti kosti čineći je osjetljivijom na prijelom (Slika 1) (1, 2, 4).

Osteoporoza je najčešća metabolička bolest kostiju koja zahvaća svaku treću ženu postmenopauzalnog razdoblja. (13) Jedan je od glavnih uzroka prijeloma u osoba starijih od

50 godina, s potencijalno ozbiljnim i složenim posljedicama i povećanim rizikom od smrtnosti (14).



Slika 1. Izgled osteoporozom zahvaćene kosti. Dostupno i preuzeto s: https://sites.google.com/site/kosti10606/bolesti-kostiju

Osteoporoza se dijeli u dvije skupine: lokaliziranu i generaliziranu (sistemsku). Lokalizirana osteoporoza se najčešće pojavljuje zbog imobilizacije nakon prijeloma kosti, zatim u području oko zglobova zahvaćenih reumatoidnim artritisom i uz brojne tumore kao što je multipli mijelom. Generalizirana osteoporoza se dijeli u dvije podskupine - primarnu i sekundarnu (15). Primarna se dijeli u dva oblika: tip 1 - postmenopauzalna osteoporoza i tip 2 - senilna ili involucijska osteporoza. Juvenilnu i ranu osteoporozu odrasle dobi također svrstavamo u ovu skupinu, međutim one su rijetke (15, 16).

Tip 1, postmenopauzalna osteoporoza nastaje uglavnom u žena u dobi od 50. do 70. godine (16). Prijelomi se pojavljuju u području spužvastih kostiju, obično na distalnoj podlaktici i kralješcima (15, 17).

Tip 2, senilna osteoporoza pojavljuje se u oba spola, kod osoba starijih od 60 godina (17). Javlja se primarno zbog procesa starenja kojeg prati smanjenje gustoće kostiju zbog oslabljene funkcije osteoblasta. (10, 17). Smanjena je sposobnost matične stromalne stanice za diferencijaciju u osteoblaste (15, 16).

Osteoporoza u muškaraca mnogo je rjeđa nego u žena. Može biti senilna primarna ili sekundarna kojoj su uzroci slični onima u žena. Kortikalna kost se počinje stanjivati nakon 50. godine života, ali sporije nego u žena, dok je brzina gubljenja spužvaste kosti podjednaka

u oba spola. Zbog sniženih koncentracija testosterona i estrogena, oslabljena je funkcija osteoblasta i poremećena pregradnja kosti. Smanjena mišićna masa i fizička aktivnost pridonose poremećenoj pregradnji kosti. Nastanku osteoporoze također pridonose smanjeni unos i apsorpcija kalcija te poremećaj u stvaranju $1,25(OH)_2 D_3$ oblika vitamina D (16).

Prije puberteta može nastati juvenilna osteoporoza koja se dijeli na primarnu - idiopatsku i sekundarnu. Najčešće se otkrije pregledom retgenske snimke, a često je praćena poteškoćama pri hodu i bolovima u kostima. Izlječenje najčešće nastane spontano osim u vrlo rijetkim slučajevima kad nastanu deformacije kostiju (16).

1.2.1. Epidemiologija

Osteoporoza je jedan je od najvažnijih javnozdravstvenih i društveno - ekonomskih problema razvijenog svijeta (17). U svijetu približno 200 milijuna žena ima osteoporozu (18). Vjerojatnost razvoja osteoporoze je najveća u Sjevernoj Americi i Europi, a ona će se povećavati u zemljama u razvoju kako dugovječnost stanovništa bude rasla (18).

Učestalost osteoporotičnih prijeloma premašuje 1,5 milijuna godišnje u Sjedinjenim Američkim Državama (18). Broj novih prijeloma u EU procijenjen je na 3,5 milijuna, što obuhvaća približno 610 000 prijeloma kuka, 520 000 prijeloma kralješaka, 560 000 prijeloma podlaktice i 1 800 000 ostalih prijeloma kao što su prijelomi zdjelice, rebra, nadlaktične kosti, potkoljenične kosti, fibule, ključne kosti, lopatice i prsne kosti (19). Procjenjeno je da svaka peta osoba umire tijekom prve godine nakon prijeloma kuka, a predviđa se da će se prijelomi kuka povećati s procijenjenih 1,7 milijuna u 1990. na 6,3 milijuna do 2050. godine (18).

1.2.2. Etiopatogeneza

Poremećaj pregradnje kosti temeljni je uzrok nastanka osteoporoze. Procesom starenja sve je manji broj osteoblasta koji stvaraju koštani matriks i smanja količina novostvorene kosti u odnosu na prethodno razgrađenu staru kost. Uzrok postmenopauzalne osteoporoze je ubrzana pregradnja kosti. Ona nastaje i kod bolesti probavnog sustava, žlijezda s unutrašnjim izlučivanjem i uzimanja nekih lijekova (16).

Brojni su čimbenici povezani s nastankom osteoporoze. Genetski čimbenici obuhvaćaju osobitosti povezane s rasnom pripadnošću i spolom. Veću koštanu masu imaju muškarci u odnosu na žene, te crnci u odnosu na bijelce (16). Žene kojima su majke zadobile

prijelom kuka imaju približno dvostruko veću vjerojatnost da će ga i one doživjeti u odnosu na žene bez osteoporotičnih prijeloma u obiteljskoj anamnezi (18). Nekoliko čimbenika rizičnog ponašanja povećava mogućnost razvoja osteoporoze i prijeloma kao što su: pušenje cigareta, manjak tjelesne aktivnosti, unos alkohola od 207 ml ili više tjedno, te unos kofeina. U starijih osoba, nedostatak vitamina D je čimbenik rizika za osteoporotične prijelome zbog smanjene apsorpcije kalcija i gubitka koštane mase koji je posljedica sekundarnog hiperparatireoidizma. Dokazano je i da brojni lijekovi mogu pridonijeti smanjenju koštane gustoće ometajući apsorpciju kalcija kao što su diuretici, kortikosteroidi, antikonvulzivi, imunosupresivi i nesteroidni protuupalni lijekovi (18).

1.2.3. Postmenopauza i osteoporoza

Receptore za estrogene nalazimo u osteoblastima i osteoklastima te oni izravno djeluju na ravnotežu između razgradnje i izgradnje kosti. Procjenjuje se da godišnje oko 10% koštanog tkiva bude zamijenjeno novim, a glavnu ulogu u koštanoj pregradnji imaju paratireoidni hormon (PTH), hormon rasta, spolni hormoni, kalcitriol i glukokortikoidi (20). Dodatno estrogeni djeluju na osjetljivost kosti prema paratiroidnom hormonu, mogu povećati razinu kalcitonina kao i apsorpciju kalcija u crijevu. Zbog nedostaka estrogena povisuje se resorpcija kosti i to ranije i izraženije u spužvastim – trabekularnim kostima tj. kralješcima, a kasnije u zbitoj kortikalnoj kosti (2).

Gubitkom 15% mineralne gustoće kostiju (engl. *Bone Mineral Density* - BMD) uzrokuje visok rizik za prijelom kosti. Žena u dobi od 80 godina izgubi više od 50% svoje koštane mase, od toga 50% spužvaste i 35% kortikalne kosti. Žene s nižom tjelesnom masom i koje konzumiraju alkohol brže razviju težu osteoporozu (2).

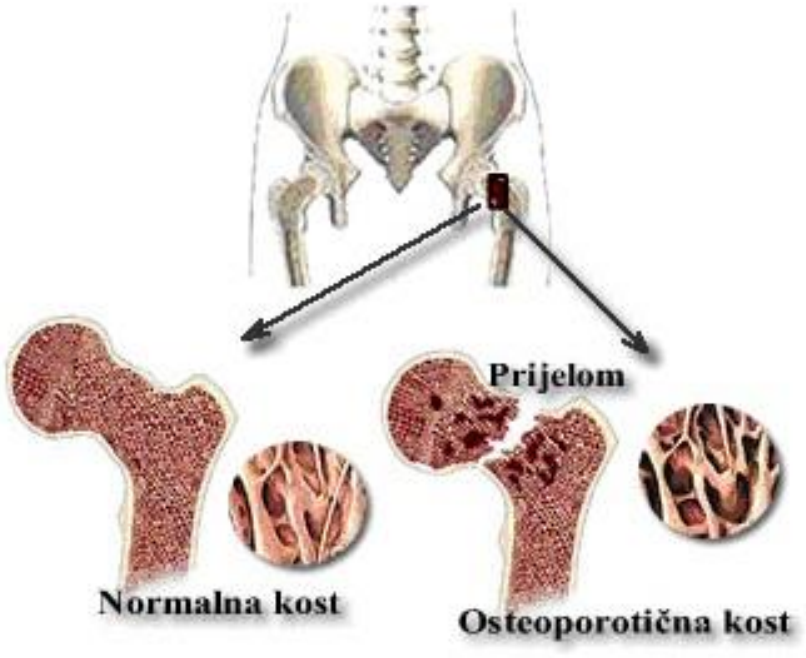
Najranije i najčešće manifestacije osteoporoze u postmenopauzi su kompresivni prijelomi kralježaka koji izazivaju kroničnu bol u leđima u 60 do 85% starijih žena (2). U žena u postmenopauzi 50% je vjerojatno da će doći do kompresivnog prijeloma kralješka. Nakon njih slijede prijelomi vrata bedrene kosti koji s javljaju u 16 do 18% i prijelomi palčane kosti s udjelom oko 16% u postmenopauzalnih žena.

BMD doseže najveću vrijednost u 25. godini života, a poslije blago opada. Svaki dugotrajniji nedostatak estrogena pospješuje njegov pad, kao što su primjerice amenoreja i dojenje. Gubitak koštane mase se svake godine povećava za 1 do 3% u odnosu na prethodnu godinu, stoga je bitna kvaliteta koštanog sustava kojom žena ulazi u postmenopauzu (2).

1.2.4. Klinička slika

Prije razvoja kliničkih simptoma osteoporoze često postoji dugo latentno razdoblje (10). Kompresivni prijelomi kralježaka se najčešće menifestiraju epizodom akutne boli u leđima, deformacijom kralježnice, nesigurnosti u hodu, ali se mogu javiti i bez ozbiljnih simptoma (10, 17). Bol se javlja u mirovanju ili tijekom uobičajenih aktivnosti poput sagibanja, ustajanja iz sjedećeg položaja i podizanja teškog tereta, pojačava se sjedenjem ili stajanjem, a ublažava je odmaranje u ležećem položaju. Kašalj, kihanje i naprezanje mogu pogoršati bol. (10). Kretanje kralježnice ozbiljno je ograničeno, fleksija je ograničena više od ekstenzije. Prijelomi prednjeg dijela prsne kralježnice mogu uzrokovati torakalnu kifozu (10). Višestruki prijelomi prsnog dijela kralježnice mogu rezultirati restriktivnim smetnjama ventilacije (8). Prijelom slabinskih kralježaka dovodi do progresivnog gubitka normalne lumbalne lordoze i visine (10).

Drugi po učestalosti osteoporotični prijelom je prijelom vrata bedrene kosti koji uzrokuje akutnu bol i gubitak funkcije (Slika 2) (10, 18). Fizikalnim pregledom uočava se skraćena noga u položaju vanjske rotacije (19). Prijelom vrata bedrene kosti gotovo uvijek zahtjeva kirurško zbrinjavanje nakon kojeg se provodi fizikalna terapija i rehabilitacija (17).



Slika 2. Prikaz zdrave i osteoporotične kosti s prijelomom. Preuzeto i dostupno na: https://www.zzjzpgz.hr/nzl/40/meno.htm

Prijelom distalnog dijela palčane kosti također dovodi do akutne boli i gubitka funkcije, ali je funkcionalni oporavak obično zadovoljavajući (19). Bol, tjelesna ograničenja i promjene izgleda tijela uzrokovane osteoporotičnim prijelomima mogu imati ozbiljne psihičke učinke, uključujući depresiju, gubitak samopoštovanja, tjeskobu, strah, bijes i druge (18).

1.2.5. Dijagnostika

Temeljito uzimanje anamneze i fizikalni pregled prvi su korak za utvrđivanje dijagnoze osteoporoze. Poželjno je od bolesnika saznati cjelokupnu dosadašnju povijest bolesti. Određeni fizikalni nalazi, poput nodularne štitnjače, povećane jetre, žutice, mogu otkriti uzroke sekundarne osteoporoze (18).

1.2.5.1. Denzitometrija

Dvoenergetska apsorciometrija X zraka (engl. *Dual energy X - ray absorptiometry* - DXA) se smatra zlatnom standardnom metodom za dijagnozu osteoporoze (21). Princip rada se temelji na propuštanju dvije X zrake različite energije kroz kost na mjestu mjerenja (18, 19). Mjeri se količina njihove apsorpcije na temelju koje softver denzitometrijskog uređaja izračunava BMD. Gustoća kosti je proporcionalna sa sadržajem minerala u kosti i apsorpcijom energije. S obzirom na navedeno, što je veća gustoća kosti, više se energije apsorbira, odnosno manje detektira (22, 23). Denzitometrijski uređaj je prikazan na Slici 3.



Slika 3. Denzitometrijski uređaj. Preuzeto i dostupno na: https://hsl.ie/products/radiology-equipment/dxa-scanners/hologic-horizon-dxa/

Obično se odrađuje na razini lumbalne kralježnice i proksimalnom femuru, rijeđe na distalnoj podlaktici (19). Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije BMD kuka je najpouzdaniji parametar za procjenu rizika za prijelom (24). On predstavlja količinu koštane mase u jedinici volumena (volumetrijska gustoća) mjerenu u g/cm^3 ili po jedinici površine (površinska gustoća) mjerenu u g/cm^2 (19).

Mjerenje mineralnog sastava kosti omogućuje postavljanje dijagnoze, praćenje stanja bolesnika koji su bili podvrgnuti liječenju, daje informacije o vjerojatnosti budućih prijeloma i odabiru terapijskog postupka (19). Prema posljednjim smjernicama za dijagnostiku i liječenje postmenopauzalne osteoporoze Američke udruge kliničkih endokrinologa (engl. *American Association of Clinical Endocrinologists* - AACE) iz 2020. godine indikacije za denzitometriju su:

- Sve žene starije od 65 godina;
- Sve postmenopauzalne žene koje imaju netraumatski prijelom u anamnezi, osteopeniju koja je dijagnosticirana radiološki ili one koje uzimaju dugotrajnu sistemsku terapiju glukokortikoidima (≥ 3 mjeseca);

- Druge žene u postmenopauzalnom ili perimenopauzalnom razdoblju koje su izložene čimbenicima rizika za osteoporozu, a voljne su razmotriti mogućnost uzimanja farmakološke terapije
- Sekundarna osteoporoza (19).

Rezultati mineralne gustoće kostiju najčešće se opisuju kao T vrijednosti ili Z vrijednost (engl. *T-score, Z-score*), a obje su jedinice standardne devijacije (SD). T vrijednost opisuje odstupanje BMD-a od srednje vrijednosti koja se očekuje u mladih i zdravih osoba. Z vrijednost opisuje odstupanje BMD-a kod pojedinca od srednje vrijednosti koja se očekuje u populaciji iste dobi i spola. Najviše se koristi kod djece i adolescenata. Definicija osteoporoze temelji se na T vrijednosti za BMD izmjerenom na vratu bedrene kosti (19). S obzirom na navedeno, T vrijednosti su raspoređene u četiri kategorije koje predstavljaju normalan nalaz, osteopeniju, osteoporozu i tešku osteoporozu (Tablica 1) (25).

Tablica 1. Klasifikacija osteoporoze i osteopenije na osnovi T vrijednosti, prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije

Klasifikacija	**T vrijednost**
Normalan nalaz	> -1
Osteopenija	od -1 do -2,5
Osteoporoza	≤ -2,5
Teška osteoporoza	≤ -2,5 uz netraumatski prijelom

Preuzeto i prilagođeno prema: Silva BC, Bilezikian JP. Trabecular bone score: perspectives of an imaging technology coming of age. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58:493 - 503.

Osteoporoza se prema AACE smjernicama dijagnosticira u slučaju (26):

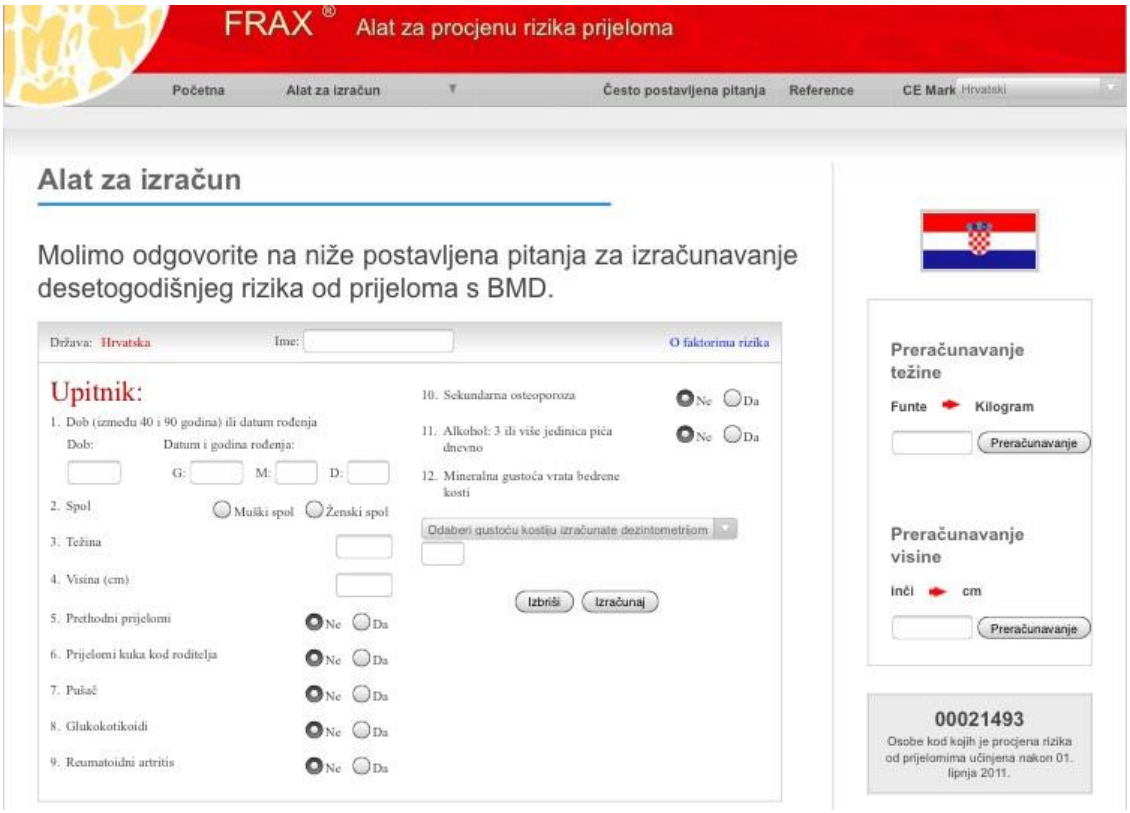
- T vrijednosti ≤ -2,5 za kralježnicu, vrat bedrene kosti, kuk ili distalnu trećinu palčane kosti;
- Prijeloma kralježnice ili kuka uz minimalnu traumu bez obzira na BMD;
- T vrijednosti između -1 i -2,5 uz netraumatski prijelom proksimalnog dijela nadlaktične kosti, zdjelice ili distalne podlaktice;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

Glavna prednost DXA-e je u tome što je pacijent izložen znatno manjim dozama zračenja, otprilike 90% manjim u odnosu na standardnu radiografiju prsnog koša (18, 19). Postoje brojna ograničenja primjene DXA-e kao dijagnostičke metode. Osteomalacija i smanjena mineralizacija kosti u pothranjenih osoba mogu podcijeniti vrijednosti ukupne gustoće kosti. Promjeni koštane gustoće također pridonose osteoartroza, osteoartritis, prethodni prijelom i skoliza. Neki od njih mogu biti detektirani kontrolom kvalitete slike i pomoću denzitometrijskog uređaja isključeni iz analize (26).

Neke od neinvazivnih tehnika koje također mjere mineralnu gustoću kosti su kvantitativni ultrazvuk (engl. *Quantitative Ultrasound* - QUS), kvantitativna računalna tomografija (engl. *Quantitative Computed Tomography* - QCT), periferna DXA i digitalni rendgen (26).

1.2.5.2. Procjena rizika za osteoporotični prijelom

Alat za procjenu rizika prijeloma (engl. *Fracture Risk Assessment tool* - FRAX) je računalni algoritam preporučen od Svjetske zdravstvene organizacije za procjenu rizika prijeloma na bazi osteoporoze. Nalazi se na internetskim stranicama Sveučilišta u Sheffieldu (19). Omogućava izračun desetogodišnjeg rizika za prijelom kuka i veliki osteoporotični prijelom u osoba od 40. do 90. godine života. Veliki prijelom podrazumijeva prijelom kralježnice, kuka, nadlaktične kosti ili podlaktice (27).



Slika 4. Grafičko sučelje Alata za procjenu rizika prijeloma (engl. *Fracture Risk Assessement tool* - FRAX). Preuzeto i dostupno na: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=60.

Za izračun, u izborniku *Alat za izračun* porebno je odabrati državu prebivališta, zatim unijeti informacije o bolesnici kao što su dob, spol, težina, visina, vrijednost BMD-a i u izborniku označiti čimbenike rizika kao što su prethodni prijelomi, prijelom kuka kod roditelja, pušenje, uzimanje glukokortikoida, konzumiranje alkohola, dijagnoza reumatoidnog artritisa ili sekundarne osteoporoze. Kao rezultat, dobije se vrijednost 10-godišnje vjerojatnosti prijeloma kuka i ozbiljnog prijeloma uzrokovanog osteoporozom koja je izražena u postotcima (28). Farmakološko liječenje se preporučava kada su vrijednosti za prijelom kuka veće ili jednake od 3%, a za ozbiljni osteoporotični prijelom veće ili jednake od 20%. U Tablici 2 navedeni su čimbenici rizika koji se koriste u FRAX kalkulatoru za procjenu rizika prijeloma (27).

Tablica 2. Klinički čimbenici rizika koji se koriste za procjenu rizika prijeloma uključeni u FRAX

Zemlja prebivališta
Godine (između 40 i 90)
Spol
Tjelesna masa (kg) i visina (cm), odnosno indeks tjelesne mase (ITM)
Prethodni netraumatski prijelom (uključujući asimptomatski prijelom kralješka)
Prijelom kuka u roditelja
Pušenje
Konzumiranje alkohola (3 ili više jedinica na dan)
Terapija glukokortikoidima (≥ 5 mg prednizona dnevno 3 mjeseca i dulje)
Reumatoidni arthritis
BMD vrata bedrene kosti
Sekundarni uzroci osteoporoze: šećerna bolest tip 1, osteogenesis imperfekta u odraslih, neliječena i dugotrajna hipertireoza, hipogonadizam ili prijevremena menopauza (<40 godina), kronična malnutricija ili malapsorpcija i kronična jetrena bolest

Preuzeto i prilagođeno prema: Sveučilište u Sheffieldu. Alat za procjenu rizika prijeloma - FRAX. Sheffield.ac.uk [Internet]. 2020 [citirano 21.6.2020.]. Dostupno na: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=60.

1.2.5.3. Analiza trabekularne strukture kosti

TBS (engl. *Trabecular Bone Score*) je neizravni indeks trabekularne mikroarhitekture kosti zasnovan na procjeni varijacija razine sive boje u pikselima na DXA slici (21). Nedavno je razvijeni softverski analitički alat koji kao nadopuna denzitometrijskom snimanju procjenjuje kvalitetu trabekularne kosti na lumbalnom dijelu kralježnice (L1-L4) (19, 29). Niska vrijednost TBS-a povezana je sa slabije povezanim i široko rasprostranjenim trabekulima, dok visoke vrijednosti TBS koreliraju s boljom trabekularnom strukturom kosti (21). S obzirom na navedeno, pri interpretaciji rezultata, niska vrijednost TBS-a je povezana s porastom prijeloma, dok više vrijednosti TBS-a predstavljaju kost koja je jača i otpornija na lom. TBS lumbalne kralježnice u kombinaciji s varijablama FRAX alata bolje predviđa rizik prijeloma u osteoporotičnih žena (19). Referentne vrijednosti TBS-a za populaciju žena prikazane su u Tablici 3 (21).

Presječne studije su pokazale da su smanjene vrijednosti TBS-a izmjerene u osoba s prethodnim velikim prijelomom, reumatoidnim artritisom, kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, korištenjem glukokortikoida, zlouporabom alkohola i višim ITM (21).

Tablica 3. Referentne vrijednosti trabekularne strukture kosti

Dijagnoza	TBS
Očuvana mikroarhitektura kosti	TBS ≥ 1,350
Narušena mikroarhitektura kosti	1,200 < TBS > 1,350
Potpuno narušena mikroarhitektura kosti	TBS ≤ 1,200

Preuzeto i prilagođeno prema: Silva BC, Bilezikian JP. Trabecular bone score: perspectives of an imaging technology coming of age. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58:493–503.

TBS analiza ima svoje nedostatke. Kako se TBS izračunava iz DXA slika, bilo koja nepravilnost na denzitometrijskoj slici može utjecati na njegovu procjenu. Zbog različitosti denzitomerijskih uređaja vrijednosti TBS-a se mogu razlikovati, što otežava usporedbu podataka. Prekomjernim nakupljanjem masti na području koje se snima može otežati procjenu TBS-a, stoga se njegov izračun prilagođava za vrijednosti ITM između 15 i 35 kg/m² (21).

1.2.5. Liječenje

Prema AACE smjernicama liječenje osteoporoze se provodi općim mjerama i uvođenjem farmakološke terapije (19). Cilj liječenja je prevencija prijeloma, uklanjanje simptoma, smanjenje deformiteta kosti, održanje i povećanje koštane mase (43).

1.2.5.1. Nefarmakološke mjere

Opće mjere za očuvanje zdravlja kostiju uključuju zdravu prehranu s uravnoteženim hranjivim sastojcima, redovitu tjelesnu aktivnost, prestanak pušenja i konzumacije alkohola (2).

Dodatak kalcija usporava gubitak koštane mase, povoljno utječe na mineralnu gustoću kosti i smanjuje učestalost prijeloma kralježaka (17, 31). Kalcij ima antiresorptivni učinak na kost, a njegov dnevni unos bi trebao iznositi između 800 i 1200 mg. Dodatak kalcija je

prikladan kada je njegov unos prehranom ispod 800 mg/dan (19). Kalcijev karbonat se uzima tijekom obroka jer je za njegovu topljivost potreban kiseli medij, dok se kalcijev citrat uzima bez obzira na vrijeme obroka (17).

Bolland i suradnici su u svojoj studiji zamijetili porast rizika od infarkta miokarda za 31% među bolesnicama koje su uzimale dodatak kalcija od 500 mg dnevno. Međutim, velika prospektivna kohortna studija, praćena 24 godine, u kojoj je sudjelovalo 74 245 žena, u svojim rezultatima nije pronašla povezanost između upotrebe dodataka kalcija i povećanog rizika od kardiovaskularnih bolesti. Zapravo su žene koje su uzimale dodatke kalcija imale manju učestalost ishemijske bolesti srca. Odluka o preporuci dodataka kalcija bi se trebala donijeti pojedinačno, uzimajući u obzir prehrambene navike pojedinca (31).

Postmenopauzalnim ženama s povećanim rizikom od prijeloma se savjetuje uzimanje vitamina D. Preporučeo je unositi 800 IU/dan u obliku vitamina D3, a u slučajevima kada je on nedjelotvoran, nadomješta se u obliku kalcitriola (19, 31). Glavni problem kod upotrebe derivata vitamina D je rizik od hiperkalcijemije i hiperkalciurije. Stoga se u bolesnika zahtijeva česta provjera kalcija u mokraći zbog moguće nefrokalcinoze i oštećenja bubrežne funkcije (19).

U starijih osoba tjelesna aktivnost usporava ili zaustavlja gubitak koštane mase, poboljšava mišićnu koordinaciju te na taj način smanjuje rizik od pada i prijeloma. Vrstu tjelesne aktivnosti treba prilagoditi psihofizičkim sposobnostima osobe. Duge šetnje su prikladan oblik tjelesne aktivnosti za sve bolesnice (17) . Također se savjetuje izvođenje redovitih vježba, prilagođenih potrebama i sposobnostima pojedine bolesnice (19).

Bitno je poticanje zdravog načina života koji uključuje prestanak ili smanjenje konzumacije alkohola i pušenja cigareta. Većina prijeloma posljedica je pada, pa je prevencija pada važna mjera za smanjivanje rizika od prijeloma. U starijoj dobi nužno je oprezno propisivanje sedativa, anksiolitika, hipnotika, antihipertenziva i diuretika. Rizični su čimbenici za pad i skliski podovi, slabo svjetlo i druge arhitektonske barijere, pa pozornost valja posvetiti i uređenju bolesnikove okoline. Lijekove koji ubrzavaju gubitak koštane mase, kao što su glukokortikoidi, hormoni štitnjače i agonosti hormona koji oslobađaju gonadotropine, valja primjenjivati oprezno uz praćenje njihovog učinka na koštani sustav (17).

1.2.6.1. Farmakološko liječenje

Lijekovi za liječenje postmenopauzalne osteoporoze se dijele u dvije osnovne skupine - antiresorptivni i osteoanabolički lijekovi (17). Stroncijev ranelat objedinjuje osteoanaboličko i antiresorptivno djelovanje na kost. Međutim, zbog nuspojava nije odobren u nekim europskim državama i u Sjedinjenim Američkim Državama (17, 32). Prema Europskim smjernicama za dijagnozu i liječenje osteoporoze, najčešće korišteni lijekovi u Europi su raloksifen, alendronat, ibandronat, risedronat i zolendronatna kiselina, derivati paratiroidnog hormona i denosumab (Tablica 4). Dokazano je da svi oni smanjuju rizik od prijeloma (19).

Tablica 4. Prema Europskim smjernicama za dijagnozu i liječenje postmenopauzalne osteoporoze najčešće korišteni lijekovi

Lijek	Skupina
Alendronat	Bifosfonat
Risedronat	Bifosfonat
Ibandronat	Bifosfonat
Zolendronatna kiselina	Bifosfonat
Raloksifen	SERM
Teripamid	rPTH
Denosumab	Humano monoklonsko protutijelo

Kratice: SERM **-** selektivni modulatori estrogenskih receptora, rPTH - rekombinantni fragment humanog PTH

Preuzeto i prilagođeno prema: Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific advisory board of the european society for clinical and economic aspects of osteoporosis (ESCEO) and the committees of scientific advisors and national societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019;30:3-44.

Indikacije za farmakološko liječenje prema AACE smjernicama s ciljem smanjenja rizika nastanka osteoporotičnog prijeloma su (26):

- 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;

- T vrijednost ispod -2,5 za kralježnicu, vrat bedrene kosti, ukupnu vrijednost na kuku ili distalnu trećinu palčane kosti;
- 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.

Antiresorptivni lijekovi smanjuju koštanu resporpciju smanjenjem koštane pregradnje i ometanjem proliferacije i sazrijevanja osteoklasta i tako povećavaju koštanu masu. U navedenu skupinu spadaju: bisfosfonati, SERM, koji su danas sve manje u upotrebi, HNL, kalcitonin i denosumab (17, 20).

Bisfosfonati - alendronat, risedronat i ibandronat su u posljednjem stoljeću omogućili veliki napredak u liječenju osteoporoze (17). Oni smanjuju aktivnost osteoklasta vežući se na hidroksiapatit u kosti, posebno na mjestima aktivne pregradnje (26). U većini bolesnika se koriste kao početna farmakoterapija (19). Prospektivna klinička ispitivanja pokazala su smanjenje rizika prijeloma kralježaka za 40-50%. Ibandronat je odobren samo za prevenciju prijeloma kralježaka (17).

SERM - raloksifen, lasofoksifen su nesteroidni lijekovi koji se vežu za receptor estrogena i djeluju kao agonisti ili antagonisti, ovisno o ciljnom tkivu. Raloksifen je jedini SERM široko dostupan za prevenciju i liječenje postmenopauzalne osteoporoze. Spriječava gubitak kostiju i smanjuje rizik od prijeloma kralješaka za 30-50%, u postmenopauzalnih žena s niskom koštanom masom i dijagnosticiranom osteoporozom (19, 17). Raloksifen se preporučuje ponajprije ženama u postmenopauzi s blažim oblikom osteoporoze i ženama u menopauzi s dominantnom osteoporozom kralježnice. Kod primjene raloksifena, povećava se rizik za nastanak venske tromboze i pogoršavaju se postmenopauzalni valovi vrućine. Raloksifen ima povoljno djelovanje na sastav lipoproteina u serumu te smanjuje koncentraciju ukupnoga i LDL–kolesterola. Na tkivo dojke djeluje kao antiestrogen te smanjuje rizik od karcinoma dojke, što je osobito važno pri procjeni omjera rizika i koristi od primjene lijeka (17).

Dugotrajna primjena estrogena i gestagena smanjuje pojavu osteoporotičnih prijeloma. Međutim, povezana je s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti i karcinoma dojke. Korisni su u prevenciji osteoporoze ako se počnu uzimati na početku menopauze, s time da liječenje ne traje dulje od 5 godina (17).

Osteoanabolički lijekovi imaju ulogu ispravljanja neravnoteže između procesa pregradnje kosti i stvaranja nove kosti. Poboljšavaju kvalitetu kosti i povećavaju BMD. Iz ove skupine koriste se dva lijeka: teriparatid koji je rekombinantni fragment humanog PTH i abaloparatid , sintetski analog proteina vezanog uz paratiroidni hormon (PTHrP) (9, 17).

Zanimljivo, istraživanjima se došlo do podatka da čak manje od 20% bolesnica, u razdoblju od godine dana nakon prijeloma prima terapiju. Posebno loše stope liječenja odnose se na imobilizirane starije žene (14).

1.2.7. Povezanost udjela tjelesne masti i rizika osteoporotičnog prijeloma

Smatra se da pretilost ima zaštitni učinak na razvoj osteoporoze zbog periferne aromatizacije androgena u estrogene u masnom tkivu i jačanja kosti na mjestima koja nose težinu tijela. (36) Vrijednost BMD-a povećava se s masom tjelesne masti . Razine serumskog leptina usko su povezane s masom tjelesne masti. On ima estrogene učinke pojačavajući osteoblastičnu diferencijaciju i inhibirajući kasnu adipocitnu diferencijaciju (33).

Osteoporoza i pretilost imaju nekoliko zajedničkih obilježja. Najčešće se jaljaju u mlađoj životnoj dobi, povezane su sa značajnim morbiditetom i mortalitetom. Nastaju zbog disfunkcije u procesu diferencijacije iz zajedničke prekusorske stanice. Naime, adipociti i osteoblasti nastaju iz zajedničke mezehimske matične stanice (35).

U pretilih ljudi se u koštanoj srži povećava broj adipocita i aktivnost osteoklasta, a funkcija osteoblasta opada, što rezultira razvoju osteoporoze (35). Čimbenici koji inhibiraju adipogenezu stimuliraju diferencijaciju osteoblasta i obrnuto. Smanjena osteoblastogeneza koštane srži sa starenjem obično je popraćena povećanim stvaranjem adipocita u koštanoj srži. Kronična primjena glukokortikoida povezana je sa pretilošću i brzim gubitkom kostiju. Također, pretilost i osteoporoza povezani su s povišenim oksidativnim stresom i povećanom proizvodnjom proupalnih citokina (36).

Metabolizam masti u tijelu ima važnu ulogu u zdravlju kostiju, njihovoj kvaliteti i pregradnji. Američka studija iz 2020. godine je proučavala povezanost mase masnog tkiva koštane srži različitih kostiju i rizika od prijeloma. U istraživanju je korištena magnetska rezonancija kodirana kemijskim pomakom koja omogućava neinvazivnu i kvantitativnu procjenu masnog tkiva. Mjerilo se masno tkivo koštane srži kuka ili proksimalne bedrene kosti, bedrenog mišića i potkožno masno tkivo u 128 osteoporotičnih ispitanika koji su se podudarali prema dobi, BMD-u, težini i visini s različitim stupnjevima rizika od prijeloma

procijenjenim na temelju FRAX rezultata. Rezultati su pokazali da veći udio masnog tkiva koštane srži proksimalne bedrene kosti i bedrenih mišića imaju bolesnici s visokim rizikom za prijelom kosti (37).

Iako je povećanjem mase masti primjećen gubitak koštanog tkiva, može se reći da način na koji pretilost utječe na metabolizam kostiju još do danas nije dobro definiran niti u potpunosti razjašnjen (35, 36).

1.2.8. Metode mjerenja sastava tijela

Postoji više metoda za analizu sastava tijela (38). ITM statistički je indeks koji se izražava kao tjelesna masa osobe u kilogramima podijeljena s kvadratom visine u metrima. Mjerna jedinica mu je kg/m^2. Nacionalni institut za zdravlje (engl. *National Institutes of Health* - NIH) koristi ITM za definiranje osobe kao pretile, s prekomjernom i normalnom tjelesnom težinom. Vrijednosti ITM i stupanj uhranjenosti koji on predstavlja, navedeni su u Tablici 5 (39).

Tablica 5. Klasifikacija vrijednosti ITM prema NIH-u i WHO

Stupanj	Vrijednost ITM
Izrazita pothranjenost	$< 16.5\ kg/m^2$
Pothranjenost	$< 18.5\ kg/m^2$
Normalna težina	$18.5 - 24.9\ kg/m^2$
Prekomjerna težina	$25 - 29.9\ kg/m^2$
Pretilost	$\geq 30\ kg/m^2$
Stupanj I	$30 - 34.9\ kg/m^2$
Stupanj II	$35 - 39.9\ kg/m^2$
Stupanj II	$\geq 40\ kg/m^2$

Preuzeto i prilagođeno prema: Weir CB, Jan A. BMI classification percentile and Cut Off Points. StatPearls [Internet]. 2021. Dostupno na: https://https:www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/.

Za procjenu stupnja uhranjenosti ITM je nedovoljano precizana metoda. Kod osoba izraženije muskulature, povišeni ITM nije u izravnoj korelaciji s njihovim zdravstvenim statusom jer povećana mišićna masa i tjelesna težina lažno povećavaju vrijednosti ITM. Štoviše, u dječjoj populaciji ITM omogućuje usporedbu djece istog spola i dobi. Djeca s manjim ITM od petog percentila imaju premalu težinu, a iznad 95. percentila su pretila (39).

Omjer opsega struk-bedra (engl. *Waist-Hip Ratio* - W-H omjer) se koristi za procjenu centralne debljine. Za određivanje postotka masti koriste se i kaliperi, koji mjere debljinu kožnih nabora na tijelu (engl. *Skinfold measurements* - SKF*)* (40).

Analiza bioelektrične impedancije (engl. *Bioelectrical impedance analysis* - BIA) je metoda koja omogućuje utvrđivanje sastava tijela temeljem različitog električnog otpora tkiva (51). Ispitanik treba biti u kontaktu s metalnim elektrodama koje se nalaze na površini vage ili prislonjene na tijelo ispitanika. Tijekom kontakta elektrode odašilju električne signale od 800 μA koji prolaze kroz masno, mišićno tkivo i vodeni medij. Sposobnost razlikovanja tkiva temelji se na koncentraciji vode u pojedinom tkivu. Masno tkivo ima mali udio vode te stoga djeluje kao otpornik protoku električne struje, dok mišićno tkivo ima velik udio vode te se ponaša kao električni vodič. Prije mjerenja, u uređaj se unose obilježja ispitanika kao što su visina, masa, dob i spol. Instalirani programski softver izračunava udio masti, nemasne mase i vode u organizmu. Pri određivanju sastava tijela, obično se mjere masa i udio masti, visceralna mast, masa i udio mišića te koštana masa i udio vode. Napredniji uređaji imaju sposobnost izračuna vrijednosti bazalnog metabolizama osobe. Dosadašnja ispitivanja potvrdila su superiornost BIA metode u usporedbi s antropometrijskim mjerenjima (41).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja jest usporediti rizik za prijelom u postmenopauzalnih žena s većim udjelom tjelesne masti u odnosu na postmenopauzalne žene s manjim udjelom tjelesne masti.

Hipoteze istraživanja su:

1. BMD i T vrijednosti su više u postmenopauzalnih žena s većim postotkom tjelesne masti u odnosu na postmenopauzalne žene s manjim postotkom tjelesne masti.
2. TBS je viši u postmenopauzalnih žena s većim postotkom tjelesne masti u odnosu na postmenopauzalne žene s manjim postotkom tjelesne masti.
3. Desetogodišnji rizik prijeloma kuka i velikih osteoporotičnih prijeloma izračunat pomoću FRAX-a je manji u postmenopauzalnih žena s većim postotkom masnog tkiva u odnosu na postmenopauzalne žene s manjim postotkom tjelesne masti.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Opis istraživanja

Istraživanje je provedeno u razdoblju od 11. siječnja do 8. ožujka 2021. godine u Regionalnom centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra u Splitu. Istraživanje je odobrilo je Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Podaci su prikupljeni anketiranjem ispitanica koje su došle na denzitometrijsko snimanje te su bile su obaviještene o postupcima, o načinu provođenja istraživanja i potpisale suglasnost za sudjelovanje. Svaka ispitanica je izvagana na analizatoru sastava tjelesne mase. Za prikupljanje podataka o ispitanicima koristili su se anketni upitnik i nalazi denzitometrije na osnovu kojih se izračunao FRAX.

3.2. Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo 50 postmenopauzalnih žena od 55. do 78. godine starosti. Ispitanicama je metodom BIA izmjeren sastava tijela pomoću uređaja za analizu sastava tijela (Body compossition analyzer; TANITA model SC-240MA). Iz istraživanja su isključene žene koje nisu u postmenopauzi, koje uzimaju terapiju za osteoporozu, kojima je dijagnosticirana druga kronična bolest koja ima utjecaj na koštani metabolizami i koje imaju ugrađen srčani elektrostimulator.

Ispitanice su podijeljene u dvije skupine ovisno o postotku tjelesne masti. Prvu skupinu je činilo njih 38 ispitanica koje su imale postotak tjelesne masti veći od 32 % a kontrolnu skupinu 12 ispitanica s postotkom tjelesne masti manjim od 32 %.

3.3. Anketiranje

Anketni upitnik se sastojao od pitanja koja su uključivala opće podatke o ispitanici, dobi menopauze te pitanja o rizičnim čimbenicima za prijelom. Iz ankete se saznalo postojanje prethodnih prijeloma, postojanje prijeloma kuka u roditelja, navike pušenja i konzumacije alkohola, uzimanje kortikosteroidne terapije te prisutnost reumatoidnog artritisa i/ili sekundarne osteoporoze.

3.4. Denzitometrijsko snimanje

Podaci su uzeti uvidom u medicinsku dokumentaciju iz nalaza denzitometrijskog snimanja provedenog DXA uređajem. Analizirane su slijedeće vrijednosti: BMD vrata bedrene kosti, BMD kuka, BMD za lumbalne kralješke od L1 do L4, T vrijednost vrata bedrene kosti, 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. Koristio se DXA uređaj (Hologic QDR 4500 C, SAD) s programskom podrškom za izračunavanje TBS-a (TBS iNsight software, verzija 3.0.2.0, Medimaps Groups, Ženeva, Švicarska).

3.5. Statistička obrada podataka

Za statističku analizu korišten je program MEDCALC (MedCalc Software, Ostend, Belgija, 2019). Dobiveni podatci su analizirani pomoću deskriptivne i inferencijalne statistike. Za analizu FRAX vrijednosti za prijelom kuka i FRAX za velike prijelome korišten je Mann Whitney U-test za nezavisne uzorke. Za ostale učinjene analize korišten je T-test za nezavisne uzorke. Normalnost distribucije podataka analizirala se D'Agostino-Pearson testom. Podaci su izraženi kao srednja vrijednost ± standardna devijacija i medijan (interkvartilni raspon). Na kraju statističke obrade prikazana je korelacija podjedinih varijabli. Razina statističke značajnosti je postavljena na $P<0,05$.

4. REZULTATI

4.1. Osnovna obilježja ispitanika

Ispitanice su podijeljene u dvije skupine ovisno o postotku tjelesne masti. Prvu skupinu je činilo 38 ispitanica koje su imale postotak tjelesne masti veći od 32 % a kontrolnu skupinu 12 ispitanica s postotkom tjelesne masti manjim od 32%.

Skupina ispitanica s većim postotkom tjelesne masti u odnosu na kontrolnu skupinu se nije statistički značajno razlikovala u dobi (*P*=0,905), tjelesnoj visini (*P*=0,127) i koštanoj masi (*P*= 0,235).

Skupina ispitanica s većim postotkom tjelesne masti u odnosu na kontrolnu skupinu se statistički značajno razlikovala u ITM (*P*=0,001) i masi tjelesne masti (*P*=0,001) (Tablica 6).

Tablica 6. Osnovna obilježja ispitanika

Parametar	**Ispitanice s većim postotkom tjelesne masti (N=38)**	**Kontrolna skupina (N=12)**	***P****
Dob (godine)	65,1 ± 9,1	64,6 ± 9,3	0,905
Tjelesna visina (cm)	165,5 ± 5,7	162,6 ± 5,2	0,127
Tjelesna masa (kg)	78,2 ± 14,8	59,7 ± 8,4	<0,001
ITM (kg/m^2)	28,8 ± 5,3	22,6 ± 3,3	<0,001
Masa masti (kg)	32,9 ± 10,1	20,5 ± 10,9	<0,001
Koštana masa (kg)	2,3 ± 0,4	2,2 ± 0,3	0,235

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

* t-test za nezavisne uzorke ili hi-kvadrat test

Kratice: ITM - indeks tjelesne masti

4.2. Denzitometrijski nalazi

Nisu pronađene statistički značajne razlike između kontrolne i skupine ispitanica s većim postotkom tjelesne masti u prosječnoj vrijednosti BMD-a kuka (*P*=0,201). BMD vrata bedrene kosti (*P*=0,013) i BMD za kralješke od L1 do L4 je bio značajno veći u skupini bolesnica sa povećanim postotkom tjelesne masti (*P*=0,002) (Tablica 7).

Tablica 7. Usporedba vrijednosti mineralne koštane gustoće u ispitanica s većim postotkom tjelesne masti i kontrolne skupine

Parametar	**Ispitanice s većim postotkom tjelesne masti (N=38)**	**Kontrolna skupina (N=12)**	***P****
BMD kuka (g/cm^2)	0,81 ± 0,22	0,73 ± 0,08	0,201
BMD vrata bedrene kosti (g/cm^2)	0,72 ± 0,09	0,64 ± 0,08	0,013
BMD za kralješke L1-L4 (g/cm^2)	0,94 ± 0,17	0,79 ± 0,08	0,002

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

* t-test za nezavisne uzorke

Kratice: BMD – mineralna koštana gustoća (engl. *bone mineral density)*

Usporedbom prosječnih T vrijednosti pronađene su statistički značajne više vrijednosti u skupini ispitanica s većim postotkom tjelesne masti u odnosu na kontrolnu skupinu za T vrijednost kuka (*P*=0,004), vrat bedrene kosti (*P*=0,014) te za T vrijednosti za kralješke od L1 do L4 (*P*=0,006). (Tablica 8).

Tablica 8. Usporedba T vrijednosti u ispitanica s većim postotkom masnog tkiva u odnosu na kontrolnu skupinu

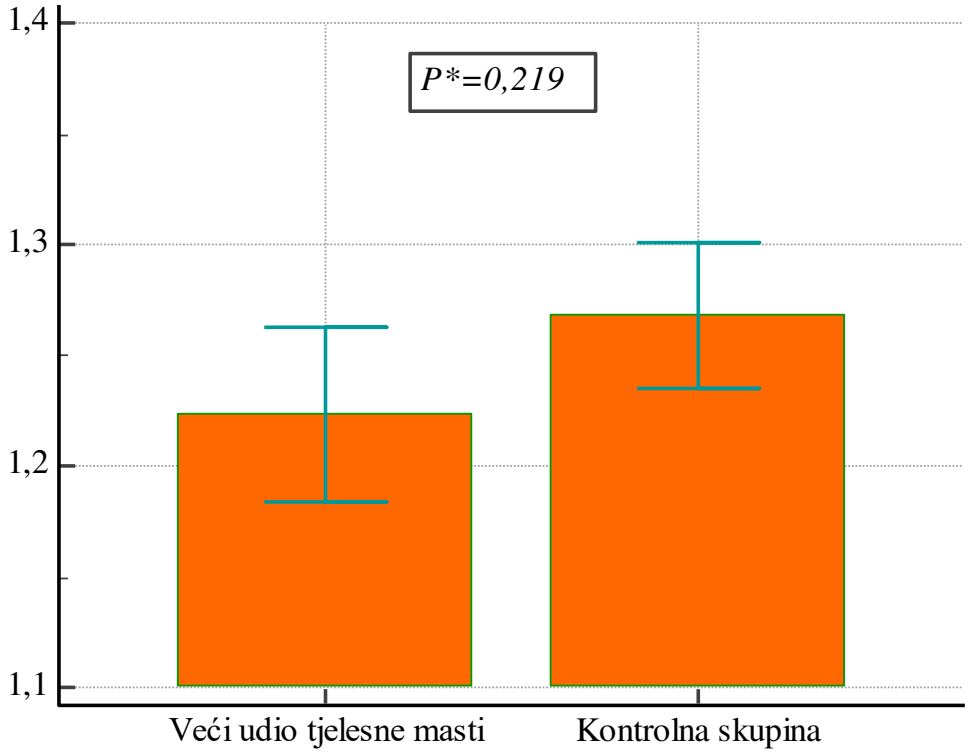
Parametar	**Ispitanice s većim postotkom tjelesne masti (N=38)**	**Kontrolna skupina (N=12)**	***P****
T vrijednost kuka	-0,81 ± 1,05	-1,79 ± 0,73	0,004
T vrijednost vrata bedrene kosti	-1,14 ± 0,95	-1,89 ± 0,72	0,014
T vrijednost za kralješke L1-L4	-1,01 ± 1,36	-2,34 ± 0,73	0,006

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

* t-test za nezavisne uzorke

Nalazi analize trabekularne strukture kosti su pokazali da su prema vrijednostima TBS-a za kralješke L1-L4 ispitanice s većim postotkom tjelesne masti imale niže vrijednosti u

odnosu na kontrolnu skupinu (1,22 ± 0,12 vs. 1,24 ± 0,05). Međutim, pronađena razlika nije bila statistički značajna (*P*=0,219) (Slika 5).



Slika 5. Srednje vrijednosti indeksa trabekularne strukture kosti u skupini ispitanica s većim udjelom tjelesne masti i kontrolnoj skupini
Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija
*t-test za neovisne uzorke

1.2. Analiza rizika za prijelom

Desetogodišnji rizik prijeloma za velike osteoporotične prijelome izračunat pomoću FRAX-a je niži u ispitanica s višim postotkom tjelesne masti u odnosu na kontrolnu skupinu, ali nije pronađena statistički značajna razlika između tih skupina (6,00 (4,5-9,2) *vs*. 9,30 (5,6-14,0); *P*=0,084). Ustanovljena je statistički značajna razlika desetogodišnjeg rizika za prijelom kuka u ispitanica s višim postotkom tjelesne masti i kontrolnih ispitanica (0,80 (0,4-2,4) *vs*. 2,20 (1,2-6,1; *P*=0,047).

Usporedbom FRAX vrijednosti prilagođenih s TBS-om, ispitanice s višim postotkom masnog tkiva u odnosu na kontrolnu skupinu, imale su niže vrijednosti desetogodišnjeg rizika za velike osteoporotične prijelome no nije pronađena statistički značajna razlika između ispitivanih skupina (7,70 (5,4-10,0) *vs*. 11,0 (6,2-13,5); *P*=0,195). Također, usporedbom

FRAX vrijednosti prilagođenih s TBS-om ispitanice s višim postotkom masnog tkiva u odnosu na one s nižim imale su niže vrijednosti desetogodišnjeg rizika za prijelome kuka ali nije bilo statistički značajnih razlika između skupina (1,15 (0,6-2,7) *vs*. 2,70 (1,2-5,1); *P*=0,119) (Tablica 9).

Tablica 9. Usporedba rizika za veliki osteoporotični prijelom i prijelom kuka u ispitanica s većim postotkom tjelesne masti u odnosu na kontrolnu skupinu

Parametar	**Ispitanice s većim postotkom tjelesne masti (N=38)**	**Kontrolna skupina (N=12)**	***P****
Vrijednost FRAX-a za veliki osteoporotični prijelom (%)	6,00 (4,5-9,2)	9,30 (5,6-14,0)	0,084
Vrijednost FRAX-a za prijelom kuka (%)	0,80 (0,4-2,4)	2,20 (1,2-6,1)	0,047
Vrijednost FRAX-a za veliki osteoporotični prijelom prilagođen s TBS (%)	7,70 (5,4-10,0)	11,0 (6,2-13,5)	0,195

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

* Mann-Whitney U test

Kratice: FRAX – Alat za procjenu rizika prijeloma (engl. *Fracture Risk Assessment Tool*), TBS - vrijednost trabekularne strukture kosti (engl. *Trabecular bone score)*

Analizom povezanosti postotka tjelesne masti sa parametrima koštane snage i rizika prijeloma u svih ispitanica, pozitivna korelacija je utvrđena između postotka masti i indeksa tjelesne mase (r=0,691; *P*<0,001), mase masti (r=0,796; *P*<0,001) i T vrijednosti kuka (r=0,396, *P*=0,004). Utvrđena je značajna negativna korelacija između postotka masti i vrijednosti TBS-a (r=-0,487, *P*=0,001) (Tablica 10).

Tablica 10. Korelacija postotka tjelesne masti s parametrima koštane snage i rizika prijeloma u ispitanika (N=50).

Parametar	**Postotak masti r (P*)**
ITM (kg/m^2)	0,691 (<0,001)
Masa masti (kg)	0,796 (<0,001)
TBS indeks	-0,487 (0,001)
BMD kuka (g/cm^2)	0,078 (0,591)
T vrijednost kuka	0,396 (0,004)
BMD vrata bedrene kosti (g/cm^2)	0,221 (0,123)
T vrijednost vrata bedrene kosti	0,220 (0,124)
Vrijednost FRAX-a za veliki osteoporotični prijelom (%)	0,001 (0,997)
Vrijednost FRAX-a za prijelom kuka (%)	-0,046 (0,752)

***** Spearmanov korelacijski koeficijent

Kratice: ITM - indeks tjelesne mase, BMD – mineralna koštana gustoća (engl. *bone mineral density,)* TBS - vrijednost trabekularne strukture kosti (engl. *Trabecular bone score)*

5. RASPRAVA

Ovim je istraživanjem pokazano da postmenopauzalne žene s većim udjelom tjelesne masti imaju bolje parametre koštane snage i manji desetogodišnji rizik za prijelom kuka, izračunat pomoću FRAX alata, u odnosu na postmenopauzalne žene s manjim udjelom tjelesne masti.

Leslie i suradnici su u studiji objavljenoj 2018. godine pokazali da je gubitak mineralne gustoće kosti u području lumbalne kralježnice manji u pretilih žena (22). Tjelesna težina se smatra snažnim prediktorom koštane mase. Povišena tjelesna težina ili ITM su pozitivno povezani s povećanjem mineralne gustoće kostiju i smanjenim rizikom od prijeloma kosti (44). Opsežne epidemiološke studije objašnjavaju da veća tjelesna masa izaziva veće mehaničko opterećenje kosti i posljedično povećanje vrijednosti BMD-a i smanjenje rizika od prijeloma kosti (44). Također, masno tkivo je važan izvor estrogena i može pridonijeti povećanju BMD-a (44). Našim je istraživanjem pokazan pozitivan utjecaj količine tjelesne masti na vrijednosti BMD-a. Postmenopauzalne žene s većim postotkom masnog tkiva imale su veće vrijednosti BMD-a lumbalnog dijela kralježnice, kuka i vrata bedrene kosti.

Usporedbom prosječnih T vrijednosti, veće vrijednosti su izmjerene u skupini ispitanica s većim postotkom tjelesne masti u odnosu na kontrolnu skupinu. Dobiveni rezultati su bili statistički značajni za T vrijednosti kuka, vrata bedrene kosti i kralješke od L1 do L4 (P=0,004, P=0,014, P=0,006). Nadalje, trabekularna struktura kosti, prema vrijednosti TBS-a, je niža u postmenopauzalnih žena s većim postotkom tjelesne masti u odnosu na postmenopauzalne žene s manjim postotkom tjelesne masti, iako među promatranim skupinama nije ustanovljena statistički značajna razlika.

Utvrđena je značajna pozitivna korelacija između postotka masti i T vrijednosti kuka (r=0,396, P=0,004), dok je za vrijednosti TBS-a utvrđena značajna negativna korelacija (r=-0,487, P=0,001). Također su Looker i suradnici u svojoj studiji potvrdili značajnu pozitivnu korelaciji između T vrijednosti i ITM, te značajnu negativnu korelaciju između vrijednosti TBS-a i ITM (45). Sličnom studijom iz 2020. godine provedenoj na iranskoj populaciji, pokazana je značajna pozitivna korelacija između ITM i T vrijednosti u postmenopauzalnih žena (45). Nadalje, utvrđena je negativna korelacija između ITM i TBS-a u sudionica mlađih od 75 godina s osteoporozom i niskom koštanom masom ali nije bilo značajne povezanosti između ITM i TBS-a u ispitanika s normalnim T vrijednostima (45). Neusklađene korelacije između ITM i TBS-a mogu se djelomično razjasniti različitim mehanizmima učinka ITM na mikroarhitekturu trabekularne kosti i BMD. Naime Kim i suradnici izvijestili su o značajnoj negativnoj korelaciji između TBS-a i ITM u bolesnika s niskom koštanom masom i osteoporozom (45). Zanimljivo, otkrivena je pozitivna korelacija između visine i TBS-a. U

studiji je navedeno da bi negativna korelacija između TBS-a i ITM mogla biti povezana s visinom osobe (45). Na temelju tih rezultata, viši ispitanici imaju viši TBS i niži ITM. Za prikupljanje podataka su korišteni DXA uređaji s različitim inačicama softvera što rezultira razlikama u dobivenim rezultatima. U studiji je navedeno da postoji ograničen broj radova koji istovremeno istražuju korelaciju TBS-a i težine tijela (45).

Rezultati studije provedene na 60 000 muškaraca i žena pokazali su da je učestalost ukupnih prijeloma, osteoporotičnih prijeloma i prijeloma kuka manja ako je ITM veći (44). Također, studija objavljena 2016. godin je pokazala pozitivnu povezanost pretilosti i rizika prijeloma u 4886 ispitanika (44). Utvrđeno je da postmenopauzalne pretile žene starije od 55 godina imaju manju učestalost prijeloma kuka. Smanjeni rizik prijeloma kuka osim protektivnim učinkom pretilosti na kost objašnjava se i sve većim propisivanjem profilaktičkih lijekova za osteoporozu (42). Našom studijom je pokazano da desetogodišnji rizik za veliki prijelom ili prijelom kuka izračunat pomoću FRAX alata je niži u postmenopauzalnih žena s većim postotkom masnog tkiva u odnosu na one s nižim. Značajan rezultat je onaj koji se odnosi na prijelom kuka (P=0,047), te se može zaključiti da povišeni udio tjelesne masti pozitivno utječe na smanjenje rizika od prijeloma kuka.

Jay J Cao je sustavnim pregledom literature prikazao da povećanje mase masti u tijelu različito utječe na rizik od prijeloma pojedine kosti (24). Prema istraživanju provedenom na 2235 postmenopauzalnih žena u Italiji, povećani ITM je povezan sa značajno većim rizikom od prijeloma nadlaktične kosti i manjim rizikom od prijeloma kuka (44). Rizik od prijeloma gležnja i natkoljenice bio je znatno veći kod pretilih nego kod žena koje nisu pretile (44). Također veći ITM bio je povezan s većom vjerojatnošću nastanka prijeloma kralježaka (24). Navedene rezultate opravdava činjenica da na rizik za prijelom kosti osim pretilosti utječu još i čimbenici kao što su dob, spol, pridružene bolesti i zahvaćenost kosti osteoporotičnim promjenama (42). Iako postoji mnogo objašnjenja o zaštitnom učinku pretilosti na kost, povećan rizik od padova u pretilih osoba, smanjene mišićne snage i pokretljivosti mogu negativno utjecati na rizik od prijeloma pojedine kosti. Međutim, u studiji je navedeno da nisu utvrđeni točni razlozi za razlike u mjestu prijeloma u pretilih osoba u usporedbi s osobama koje nisu pretile (44).

Na temelju navedenih rezultata možemo zaključiti da mast ima dvojak učinak na metabolizam kosti. U pretilosti, povećano mehaničko opterećenje kosti stimulira povećanje koštane mase. Također povećana masa masti je povezana s povećanom pretvorbom androgena u estrogen, što ima pozitivan utjecaj na metabolizam kosti (43). S druge strane, pretilost je

proupalno stanje povezano s lučenjem citokina IL-6 i TNF-α koji utječu na smanjenje koštane mase. U pretilog bolesnika se smanjuje razina vitamina D u cirkulaciji zbog njegovog preusmjerenja u masno tkivo, što utječe na proces formiranja kosti. Također, smanjena je apsorpcija kalcija zbog povećanog unosa masti (43). Razumijevanje odnosa između pretilosti i metabolizma kosti može pomoći u otkrivanju novih molekularnih ciljeva koji mogu povećati izgradnju, smanjiti razgradnju kosti i u konačnici spriječiti razvitak pretilosti i osteoporoze (24).

Rezultati ovog istraživanja, uspoređujući vrijednosti BMD-a, T vrijednost i vrijednosti FRAX-a, pokazuju da postmenopauzalne žene s većim udjelom tjelesne masti su imale bolje parametre koštane snage i manji rizik prijeloma kuka u odnosu na postmenopauzalne žene s manjim udjelom tjelesne masti. Bitno je naglasiti ograničenja naše studije. Uzorak ispitanika (N=50) je vrlo malen i ne može se primjeniti na cijelu populaciju postmenopauzalnih žena. Ograničenja ovog istraživanja je i nedostatak anamnestičkih podataka o duljini meopauze, niti uzimanje terapije za druge kronične bolesti koji bi mogli utjecati na parametre koštane snage. Također, podaci su prikupljeni iz aketnog upitnika stoga postoji mogućnost od pogreške prisjećanja tijekom odgovora na pojedina pitanja.Potrebna su daljnja prospektivna istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se razjasnila povezanost udjela tjelesne masti i koštanog metabolizma.

6. ZAKLJUČAK

Zaključci istraživanja su:

1. T vrijednosti za kuk, vrat bedrene kosti i kralješke od L1-L4 te BMD za vrat bederne i za kralješke L1-L4 su statistički značajno veće u postmenopauzalnih žena s većim postotkom tjelesne masti u odnosu na postmenopauzalne žene s manjim postotkom tjelesne masti.
2. Nije pronađena statistički značajna razlika u TBS-u u ispitivanim skupinama.
3. Desetogodišnji rizik prijeloma kuka izračunat pomoću FRAX-a je značajno manji u postmenopauzalnih žena s većim postotkom masnog tkiva.
4. Nije pronađena statistički značajna razlika za rizik velikog osteoporotičnog prijeloma između ispitivanih skupina u vrijednostima FRAX-a i u vrijednosti FRAX-a prilagođenog s TBS-om.

7. LITERATURA

1. Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: Findings from the study of women's health across the nation. Obstet Gynecol Clin North Am. 2011;38:489-501.
2. Šimunić V. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. str. 368.-81.
3. Ko SH, Kim HS. Menopause-associated lipid metabolic disorders and foods beneficial for postmenopausal women. Nutrients. 2020;12:202.
4. Mohammadalizadeh Charandabi S, Rezaei N, Hakimi S, Montazeri A, Taheri S, Taghinejad H i sur. Quality of life of postmenopausal women and their spouses: A community-based study. Iran Red Crescent Med J. 2015;17:e21599.
5. Simbar M, Nazarpour S, Alavi Majd H, Dodel Andarvar K, Jafari Torkamani Z, Rahnemaie F. Is body image a predictor of women's depression and anxiety in postmenopausal women? BMC Psychiatry. 2020;20:202.
6. Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International society for the study of women's sexual health and the North american menopause society. Menopause. 2014;21:1063-8.
7. Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B i sur. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. Am J Obstet Gynecol. 2016;215:704-11.
8. The NAMS 2017 Hormone therapy position statement advisory panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2017; 24:728.
9. Burger H. Praktične preporuke za hormonsko nadomjerno liječenje u peri i postmenopauzi. Gynaecol Perinatol. 2004;13:132-7.
10. Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis. Definition and clinical presentation. Spine. 1997;22:12-6.
11. Lorentzon M, Cummings SR. Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. J Intern Med. 2015;277:650-61.
12. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, Foldes AJ, Adami S, Wahl DA i sur. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. Osteoporos Int 23. 2012;2735-48.
13. Hita-Contreras F, Martínez-Amat A, Cruz-Díaz D, Pérez-López FR. Fall prevention in postmenopausal women: the role of pilates exercise training. Climacteric. 2016;19:229-33.

14. Liu, J, Curtis EM, Cooper, C. State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment. J Endocrinol Invest. 2019;1149-64.
15. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4. Izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 735-6.
16. Gamulin S, Marušić Matko, Kovač Z i sur. Patofiziologija. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 811-2.
17. Koršić M, Giljević Z. Osteoporoza. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner T, Vucelić B. Interna medicina. 4.izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1330-6.
18. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. Am J Obstet Gynecol. 2006;194:3-11.
19. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific advisory board of the european society for clinical and economic aspects of osteoporosis (ESCEO) and the committees of scientific advisors and national societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019;30:3-44.
20. 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.
21. Silva BC, Bilezikian JP. Trabecular bone score: perspectives of an imaging technology coming of age. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58:493-503.
22. Leslie WD, Morin SN, Majumdar SR, Lix LM. Effects of obesity and diabetes on rate of bone density loss. Osteoporos Int. 2018;29:61-7.
23. Caffarelli C, Alessi C, Nuti R, Gonnelli S. Divergent effects of obesity on fragility fractures. Clin Interv Aging. 2014;9:1629-36.
24. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. J Orthop Surg Res. 2011;6:30.
25. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. 2.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 17-18, 135-8.
26. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A i sur. American Assiciation 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. Sveučilište u Sheffieldu. Alat za procjenu rizika prijeloma - FRAX. Sheffield.ac.uk [Internet]. 2020 [citirano 21.6.2020.]. Dostupno na: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=60.

28. 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.
29. Silva BC, Broy SB, Boutroy S i sur. Fracture risk prediction by non-BMD DXA measures: the 2015 ISCD official positions part 2: Trabecular bone score. J Clin Densitom. 2015;18:309.
30. Ishimi Y. Osteoporosis and lifestyle. J Nutri Sci Vitaminol. 2015;139-41.
31. Baccaro LF, Conde DM, Costa-Paiva L, Pinto-Neto AM. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. Clin Interv Aging. 2015;10:583-91.
32. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R; National osteoporosis foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25:2359-81.
33. Crepaldi G, Romanato G, Tonin P, Maggi S. Osteoporosis and body composition. J Endocrinol Invest. 2007;30:42-7.
34. Bottinelli R, Reggiani C. Human skeletal muscle fibres: molecular and functional diversity. Prog Biophys Mol Biol. 2000;73:195-262.
35. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? Nat Clin Pract Rheumatol. 2006;2:35-43.
36. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. J Orthop Surg Res. 2011;6:30.
37. Zhou SG, Chen W. Human body water composition measurement: methods and clinical application. 2018;40:603-9.
38. Nyun Kim T, Sik Park M, Il Lim K, Yoon Choi H, Jeong Yang S, Jin Yoo H i sur. Relationships between sarcopenic obesity and insulin resistance, inflammation, and vitamin D status: the Korean Sarcopenic Obesity Study. Clin Endocrinol. 2012; 78:525-32.
39. Weir CB, Jan A. BMI classification percentile and Cut Off Points. StatPearls [Internet]. 2021. Dostupno na: https://https:www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/.
40. Kuriyan R. Body composition techniques. Indian J Med Res. 2018;148:648-58.
41. Musulin J, Baretić M, Šimegi Đekić V. Procjena sastava tijela u bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti metodom bioelektrične impedancije. Liječ Vjesn. 2017;139:280-5.
42. Court-Brown CM, Duckworth AD, Ralston S, McQueen MM. The relationship between obesity and fractures. Injury. 2019:50:1423-8.
43. López-Gómez JJ, Pérez Castrillón JL, de Luis Román DA. Impact of obesity on bone metabolism. Endocrinol Nutr. 2016;63:551-9.

44. Gonnelli S, Caffarelli C, Nuti R. Obesity and fracture risk. Clin Cases Miner Bone Metab. 2014;11:9-14.
45. Shayganfar A, Farrokhi M, Shayganfar S, Ebrahimian S. Associations between bone mineral density, trabecular bone score, and body mass index in postmenopausal females. Osteoporos Sarcopenia. 2020;6:111-4.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja je usporediti parametre koštane snage i rizik za prijelom u postmenopauzalnih žena sa postotkom tjelesne masti većim od 32% u odnosu na postmenopauzalne žena sa postotkom tjelesne masti manjim od 32% .

Materijali i metode: Istraživanje je provedeno u Regionalnom centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra Split. Podatci su prikupljani u razdoblju od 11. siječnja do 8. ožujka 2021. godine. U istraživanju je sudjelovalo 50 postmenopauzalnih žena. Ispitanice su podijeljene u dvije skupine ovisno o postotku tjelesne masti. Prvu skupinu je činilo 38 ispitanica koje su imale postotak tjelesne masti veći od 32 %, a kontrolnu skupinu 12 ispitanica s postotkom tjelesne masti manjim od 32 %. Sve uključene ispitanice su anketirane za vrijeme redovnih pregleda, izmjeren je sastav tijela, te je korišten nalaz denzitometrije iz kojih je izračunat FRAX i nalaz TBS-a.

Rezultati: BMD za vrat bederne kosti i BMD za kralješke od L1 do L4 su bili statistički značajno veći u skupini bolesnica sa većim postotkom tjelesne masti u usporedbi s kontrolnom skupinom (P=0,013, P=0,002). Usporedbom prosječnih T vrijednosti pronađena je statistički značajna veća T vrijednost u skupini bolesnica s većim postotkom tjelesne masti za T vrijednost kuka (P=0,004), T vrijednost vrata bedrene kosti (P=0,014) i T vrijednost za kralješke od L1 do L4 (P=0,006). Nije pronađena statistički značajna razlika u mikroarhitekturi kosti procijenjenoj TBS-om između ispitivanih skupinama (P=0,218). Desetogodišnji rizik prijeloma kuka izračunat pomoću FRAX-a je značajno manji u postmenopauzalnih žena s većim postotkom masnog tkiva (P=0,047) dok nije nađena statistički značajna razlika za rizik velikog osteoporotičnog prijeloma između ispitivanih skupina (P=0,084) ni u vrijednostima dobivenim pomoću FRAX-a prilagođenog s TBS-om (P=0,195) .

Zaključak: Ovo istraživanje je pokazalo da postmenopauzalne žene sa postotkom tjelesne masti većim od 32 % imaju bolje parametare koštane snage i manji rizik prijeloma kuka u odnosu na postmenopauzalne žene sa postotkom tjelesne masti manjim od 32 %.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Relationship between body composition and fracture risk in postmenopausal women

Aim: The aim of the study was to compare bone strength and fracture risk parameters in postmenopausal women with a body fat percentage higher than 32% compared to postmenopausal women with a body fat percentage lower than 32%.

Materials and methods: The study was conducted at the Regional Center for Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases of the University Hospital of Split. Data were collected in the period from January 11 until March 8, 2021. Fifty postmenopausal women participated in the study. The subjects were divided into two groups depending on the body fat percentage. The first group consisted of 38 subjects whose body fat percentage was higher than 32%, and the control group consisted of 12 subjects whose body fat percentage was lower than 32%. All included subjects were interviewed during regular examinations, body composition was measured, and densitometry findings were used from which FRAX and TBS findings were calculated.

Results: BMD for femoral neck and BMD for vertebrae from L1 to L4 were statically significantly higher in the group of patients with higher percentage of body fat compared to the control group (P=0.013, P=0.002). Comparing the average T scores, a statistically significant higher T score was found in the group of patients with higher percentage of body fat in T score for hip (P=0.004), femoral neck (P=0.014) and T score for vertebrae from L1 to L4 (P = 0.006). No statistically significant difference was found in the bone microarchitecture estimated by TBS between the examined groups (P=0.219), statistically significant difference was not found for the risk of major osteoporotic fracture between the examined groups (P=0.084) nor in the values obtained by FRAX adjusted by TBS (P=0.195).

Conclusion: This study showed that postmenopausal women with a body fat percentage greater than 32% have better bone strength parameters and a lower risk of hip fracture compared to postmenopausal women with a body fat percentage less than 32%.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Ime i prezime: Ružica Brešić

Datum i mjesto rođenja: 26. studeni 1996. godine, Split, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Vezela 5, Livno, Bosna i Hercegovina

Mobitel: +385976104395

E-adresa: ruzuca.bresic@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2003.-2011. Osnovna škola „Ivan Goran Kovačić“, Livno

2005.-2011. Osnovna glazbena škola „Franjo Sarafin Vilhar“, Livno

2011.-2015. Gimnazija Livno, Livno

2015.-2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE:

Aktivno služenje engleskim jezikom, poznavanje osnova latinskog i njemačkog jezika

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

Vozač B kategorije

Sviranje glasovira

OSTALE AKTIVNOSTI:

Član sekcije Cardio Split

Administrator na cijepnom punktu u Spaladium areni i Dvorani Gripe tijekom provođenja masovnog cijepljenja protiv SARS-CoV-2 infekcije

Rad u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo SDŽ (obrada oboljelih od SARS-CoV-2 infekcije i njihovih kontakata)