



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET  
DOKTORSKE STUDIJE

**Procena rizika za koštane prelome kod žena sa  
postmenopauznom osteoporozom**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: Prof dr Branka Kovačev-Zavišić

Kandidat: dr Olivera Rankov

Novi Sad, 2014 godina

**UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

|                                                 |                                                                               |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Redni broj:<br>RBR                              |                                                                               |
| Identifikacioni broj:<br>IBR                    |                                                                               |
| Tip dokumentacije:<br>TD                        | Monografska dokumentacija                                                     |
| Tip zapisa:<br>TZ                               | Tekstualni štampani materijal                                                 |
| Vrsta rada (dipl., mag., dokt.):<br>VR          | Doktorska disertacija                                                         |
| Ime i prezime autora:<br>AU                     | Olivera Rankov                                                                |
| Mentor (titula, ime, prezime,<br>zvanje):<br>MN | Prof dr Branka Kovačev-Zavišić                                                |
| Naslov rada:<br>NR                              | Procena rizika za koštane prelome kod žena sa<br>postmenopauznom osteoporozom |
| Jezik publikacije:<br>JP                        | Srpski (latinica)                                                             |
| Jezik izvoda:<br>JI                             | srpski / engleski                                                             |
| Zemlja publikovanja:<br>ZP                      | Srbija                                                                        |
| Uže geografsko područje:<br>UGP                 | Vojvodina                                                                     |
| Godina:<br>GO                                   | 2014.                                                                         |
| Izdavač:<br>IZ                                  | Autorski reprint                                                              |
| Mesto i adresa:<br>MA                           | Medicinski fakultet<br>Hajduk Veljkova 3<br>Novi Sad                          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fizički opis rada:<br>FO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | (8 poglavlja/ 222 stranica / 8 slika / 65 grafikona / 282 reference)                               |
| Naučna oblast:<br>NO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Medicina                                                                                           |
| Naučna disciplina:<br>ND                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Interna medicina; Endokrinologija                                                                  |
| Predmetna odrednica, ključne reči:<br>PO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Postmenopauzna osteoporozna; Faktori rizika za prelome; Gustina kosti; Metaboličke bolesti kostiju |
| UDK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 616.71-007.233:618.173                                                                             |
| Čuva se:<br>ČU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Biblioteka Medicinskog fakulteta<br>Hajduk Veljkova 3,<br>21000 Novi Sad                           |
| Važna napomena:<br>VN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                    |
| <p>Izvod: IZ</p> <p>Osteoporozna predstavlja sistemsko oboljenje skeleta koje se odlikuje smanjenom vrednošću koštane mase i promenama u mikroarhitektonici kosti što za posledicu ima povećanu sklonost ka koštanim frakturama. Od ispitivanja brojnih, u literaturi navedenih faktora rizika za osteoporotske prelome, SZO je nakon multicentričnih studija integrisala najznačajnije faktore rizika za frakture u FRAX upitnik, koji do sada nije testiran na populaciji žena u Srbiji. Iznalaženje najznačajnijih pojedinačnih faktora rizika za frakture u populaciji naših žena u postmenopauznom periodu, ali i kumulativni doprinos nekoliko najznačajnijih faktora rizika za nastanak fraktura doprinelo bi adekvatnom izboru postmenopauznih žena za lečenjem osteoporozne i prevencije fraktura.</p> <p>Cilj istraživanja je da se utvrdi da li postoji povezanosti između faktora rizika za nastanak fraktura sa pojavom fraktura u populaciji postmenopauznih žena; potom da se utvrdi koji su najznačajniji fraktorni faktori rizika za njihov nastanak i koja kombinacija faktora rizika ima najveći stepen povezanosti sa prisustvom osteoporotskih fraktura u ispitivanoj populaciji postmenopauznih žena. Sprovedena je studija preseka na 529 postmenopauznih žena sa dijagnostikovanom osteoporozom ili osteopenijom. Ispitivani su sledeći faktori rizika za nastanak fraktura: životna dob, vreme nastanak menarhe i menopauze, antropometrijski parametri (telesna visina, telesna težina i BMI), relativno smanjenje telesne visine, vrednost T skora merena na predilekcionim mestima, dužina laktacije, podaci o pušenju, primeni kortikosteroidne terapije, ranijim bolestima i ranijom prelomima kao i o porodičnoj anamnezi za prelome u ženskih srodnika i broju rođene dece. Rezultati govore da su životna dob, ranije bolesti uključujući i primenu kortikosteroidne terapije, T skor i pušenje vodeći faktori rizika za nastanak fraktura kod postmenopauznih žena. Prisustvom dva od pomenutih faktora može se smatrati značajno doprineti nastanku fraktura kod ispitivanih postmenopauznih žena. U našem istraživanju pokazano je da cut off vrednost T skora od <math>\leq -2,5</math> SD koja se koristi za dijagnozu osteoporozne prema SZO nije adekvatna u kontekstu procene fraktornog rizika te predlažemo da se u budućim istraživanjima testira vrednost <math>\leq -2,8</math> SD. Matematičkom obradom T skora</p> |                                                                                                    |

istovremeno na sve tri lokacije (L1-4, vrat femura i kuk-total) a u kontekstu procene frakturnog rizika, dolazi se do formule, nazvanom NS indeks, koja sa verovatnoćom od 61,24 % može predvideti pojavu fraktura u postmenopauznih žena, što je znatno veći procenat verovatnoće od do sada korištene jedne lokacije merenja.

|                                                                                               |                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Datum prihvatanja teme od strane<br>NN veća:<br>DP                                            |                                                 |
| Datum odbrane:<br>DO                                                                          |                                                 |
| Članovi komisije:<br>(ime i prezime / titula / zvanje /<br>naziv organizacije / status)<br>KO | predsednik:<br>član:<br>član:<br>član:<br>član: |

University of Novi Sad  
Faculty  
Key word documentation

|                                |                                                                                 |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Accession number:<br>ANO       |                                                                                 |
| Identification number:<br>INO  |                                                                                 |
| Document type:<br>DT           | Monograph documentation                                                         |
| Type of record:<br>TR          | Textual printed material                                                        |
| Contents code:<br>CC           | PhD thesis                                                                      |
| Author:<br>AU                  | Olivera Rankov                                                                  |
| Mentor:<br>MN                  | Prof dr Branka Kovačev-Zavišić                                                  |
| Title:<br>TI                   | Assessment of risk for bone fractures in women with postmenopausal osteoporosis |
| Language of text:<br>LT        | Serbian (Latin)                                                                 |
| Language of abstract:<br>LA    | English/Serbian                                                                 |
| Country of publication:<br>CP  | Serbia                                                                          |
| Locality of publication:<br>LP | Vojvodina                                                                       |
| Publication year:<br>PY        | 2014                                                                            |
| Publisher:<br>PU               | Author's reprint                                                                |
| Publication place:<br>PP       | Medical faculty<br>Hajduk Veljkova 3<br>Novi Sad                                |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Physical description:<br>PD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 8 chapters/ 222 pages/ 8 pictures/ 214 tables/ 65 figures/ 282 references                                 |
| Scientific field<br>SF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Medicine                                                                                                  |
| Scientific discipline<br>SD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Internal medicine; Endocrinology                                                                          |
| Subject, Key words<br>SKW                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Osteoporosis, postmenopausal; Risk factors; Bone density; Bone disease, metabolic; Osteoporotic fractures |
| UC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 616.71-007.233:618.173                                                                                    |
| Holding data:<br>HD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Library of Medical faculty<br>Hajduk Veljkova 3,<br>21000 Novi Sad                                        |
| Note:<br>N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                           |
| <p>Abstract: AB</p> <p>Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by low bone mass and changes in bone tissue microarchitecture with consequent susceptibility in bone fracture. In medical literature, many risk factors for fractures are described. WHO after many multicentric studies integrated most important risk factors for fracture in FRAX Questionnaire, which has not been tested so far in women's population in Serbia. Finding the most important singular risk factor for fracture in our population of postmenopausal women, and cumulative contribution of few most important risk factors for fractures, will contribute to adequate choice of curable postmenopausal osteoporosis and prevention from bone fractures. The aim of this study is to determine connection between risk factors for fractures and fractures in postmenopausal women's population; to determine which of those factors are the most important for osteoporotic fractures in examined postmenopausal women's population. Section study of 529 postmenopausal women diagnosed with osteoporosis or osteopenia was performed. Following fracture risk factors were examined: age, time of menarche and menopause, anthropometric parameters (body height, body weight, BMI), reduction of body height, value of T score measured at the predilection sites, lactation period, smoking, using corticosteroids, early diseases and early fractures, family history of fractures and parity. Results show that age, early disease including using corticosteroids, T score and smoking are leading risk factors for fractures at postmenopausal women. Two of examined risk factors can highly contribute to developing fractures in examined postmenopausal women's population. In this research it is shown that cut off T score from <math>\leq -2,5</math> SD, which is used for diagnosing osteoporosis, is not adequate to estimate risk factor for fracture; we suggest testing T score value of <math>\leq -2,8</math> SD in future. Mathematical processing of T score at three sites at the same time (L1-4, femur neck and femur-total) in order to estimate fracture risk factor, we find new formula that we called NS index, which can predict new fracture in postmenopausal women's population with probability of 61,24%, which is more percent probability than measuring T score at one site.</p> |                                                                                                           |

|                                        |                                                        |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Accepted on Scientific Board on:<br>AS |                                                        |
| Defended:<br>DE                        |                                                        |
| Thesis Defend Board:<br>DB             | president:<br>member:<br>member:<br>member:<br>member: |

## **Zahvalnica**

*Najiskrenije se zahvaljujem mentoru Prof dr Branki Kovačev-Zavišić na ukazanom poverenju, strpljenju, uloženom trudu i nesebično pruženoj stručnoj pomoći prilikom izrade doktorske disertacije. Takođe joj se zahvaljujem što mi je u ključnim momentima života pomogla i pružila priliku da se dalje stručno usavršavam i napredujem.*

*Zahvaljujem se Prof dr Milanu Simiću na pomoći u ključnom momentu mog života da se bavim ovim poslom.*

*Posebnu zahvalnost dugujem Prof dr Draganu Draškoviću, na ukazanom poverenju i pruženoj šansi za dalje usavršavanje i napredovanje u poslu kojeg neizmerno volim.*

*Zahvaljujem se svim kolegama sa Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma i Klinike za ginekologiju i akušerstvo na razumevanju i pruženoj pomoći prilikom izrade ovog rada.*

*Posebnu, najveću zahvalnost dugujem svojoj majci koja je tokom čitavog života i čitavog školovanja bila moj veliki oslonac i podrška ka mojim stremljenjima da postanem lekar i čovek. Takođe, veliku zahvalnost dugujem bratu Saši, u kome sve ovo što radim vidim smisao.*





## SADRŽAJ

|                                                                          |          |
|--------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>1. UVOD.....</b>                                                      | <b>3</b> |
| 1.1. Metabolizam kosti.....                                              | 3        |
| 1.1.1. Parametri metaboličke aktivnosti kosti .....                      | 6        |
| 1.1.2. Lokalni i sistemski faktori koji utiču na metabolizam kosti ..... | 8        |
| 1.2. Primarna osteoporoza.....                                           | 10       |
| 1.3. Faktori rizika za nastanak osteoporoze.....                         | 12       |
| 1.3.1. Starost.....                                                      | 13       |
| 1.3.2. Telesna uhranjenost.....                                          | 15       |
| 1.3.3. Pozitivna porodična anamneza za frakture .....                    | 16       |
| 1.3.4. Genetska predispozicija .....                                     | 17       |
| 1.3.5. Primena kortikosteroidne terapije.....                            | 18       |
| 1.3.6. Pušenje.....                                                      | 19       |
| 1.3.7. Konzumiranje alkohola .....                                       | 20       |
| 1.3.8. Dugotrajna laktacija i multiple trudnoće.....                     | 20       |
| 1.3.9. Nedovoljan unos kalcijuma i vitamina D .....                      | 22       |
| 1.4. Multifaktorijalnost rizika za nastanak osteoporoze.....             | 27       |
| 1.5. Posledice osteoporoze - frakture.....                               | 27       |
| 1.6. Faktori rizika za frakture.....                                     | 28       |
| 1.6.1. Starost.....                                                      | 28       |
| 1.6.2. Pol.....                                                          | 28       |
| 1.6.3. Nizak BMI (Body mass index < 19 kg/m <sup>2</sup> ) .....         | 29       |
| 1.6.4. Prethodne fracture .....                                          | 30       |
| 1.6.5. Prelom kuka u roditelja. ....                                     | 31       |
| 1.6.6. Terapija kortikosteroidima .....                                  | 31       |
| 1.6.7. Pušenje.....                                                      | 32       |

|                                                                                                         |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.6.8. Konzumiranje alkohola .....</b>                                                               | <b>32</b> |
| <b>1.6.9. Fizička aktivnost.....</b>                                                                    | <b>33</b> |
| <b>1.7. Faktori rizika za pad.....</b>                                                                  | <b>34</b> |
| <b>1.8. Multifaktorijalnost za fraktorni rizik.....</b>                                                 | <b>35</b> |
| <b>1.9. FRAX Upitnik.....</b>                                                                           | <b>36</b> |
| <b>1.10. Terapija osteoporoze.....</b>                                                                  | <b>39</b> |
| <b>2. CILJ RADA .....</b>                                                                               | <b>42</b> |
| <b>3. OSNOVNE HIPOTEZE .....</b>                                                                        | <b>43</b> |
| <b>4. MATERIJAL I METODE .....</b>                                                                      | <b>44</b> |
| <b>5. REZULTATI.....</b>                                                                                | <b>45</b> |
| <b>5.1. Analiza faktora rizika za nastanak fraktura u celom uzorku prema svim karakteristikama.....</b> | <b>46</b> |
| <b>5.1.1. Životna dob.....</b>                                                                          | <b>46</b> |
| <b>5.1.2. Menarha.....</b>                                                                              | <b>46</b> |
| <b>5.1.3. Menopauza.....</b>                                                                            | <b>46</b> |
| <b>5.1.4. Telesna visina .....</b>                                                                      | <b>47</b> |
| <b>5.1.5. Relativno smanjenje telesne visine.....</b>                                                   | <b>47</b> |
| <b>5.1.6. Telesna težina.....</b>                                                                       | <b>47</b> |
| <b>5.1.7. Body mass index .....</b>                                                                     | <b>47</b> |
| <b>5.1.8. Dužina laktacije.....</b>                                                                     | <b>48</b> |
| <b>5.1.9. Vrednost T skora na predilekcionim mestima.....</b>                                           | <b>48</b> |
| <b>5.1.10. Ranija kortikosteroidna terapija .....</b>                                                   | <b>49</b> |
| <b>5.1.11. Pušenje.....</b>                                                                             | <b>49</b> |
| <b>5.1.12. Ranije bolesti .....</b>                                                                     | <b>49</b> |
| <b>5.1.13. Raniji prelomi .....</b>                                                                     | <b>50</b> |
| <b>5.1.14. Porodična anamneza za prelome .....</b>                                                      | <b>50</b> |

|                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.1.15. Broj dece.....                                                                                                        | 50 |
| 5.2. Analiza faktora rizika za nastanak fraktura kod ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome .....                   | 51 |
| 5.2.1. Analiza životne dobi, vremena nastanka menopauze i menarhe u odnosu na ranije doživljene prelome .....                 | 52 |
| 5.2.2. Analiza telesne težine, BMI i dužine laktacije u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome .....                | 53 |
| 5.2.3. Analiza telesne visine i relativnog smanjenja telesne visine u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome.....   | 53 |
| 5.2.4. Analiza vrednost T skora na predilekcionim mestima u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome .....            | 53 |
| 5.2.5. Analiza ranije primenjene kortikosteroidne terapije i pušenja u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome ..... | 54 |
| 5.2.6. Analiza ranije preležanih bolesti u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome .....                             | 55 |
| 5.2.7. Analiza porodične anamneze za prelome u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome .....                         | 56 |
| 5.2.8. Analiza broj dece u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome.....                                              | 57 |
| 5.3. Analiza pojedinačnih faktora rizika za frakture u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome .....                 | 58 |
| 5.3.1. Životna dob .....                                                                                                      | 58 |
| 5.3.2. Menarha.....                                                                                                           | 60 |
| 5.3.3. Menopauza.....                                                                                                         | 61 |
| 5.3.4. Telesna visina .....                                                                                                   | 62 |
| 5.3.5. Relativno smanjene telesne visine .....                                                                                | 63 |
| 5.3.6. Telesna težina .....                                                                                                   | 64 |
| 5.3.7. Body mass index (BMI) .....                                                                                            | 65 |
| 5.3.8. Dužina laktacije .....                                                                                                 | 66 |
| 5.3.9. Vrednost T skora na predilekcionim mestima .....                                                                       | 67 |
| 5.3.10. Ranija kortikosteroidna terapija .....                                                                                | 69 |

|                                                                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.3.11. Pušenje.....                                                                                                                   | 71 |
| 5.3.12. Ranije bolesti .....                                                                                                           | 72 |
| 5.3.13. Porodična anamneza za prelome .....                                                                                            | 73 |
| 5.3.14. Broj dece .....                                                                                                                | 76 |
| 5.4. Analiza faktora rizika za frakture kod ispitanica sa postavljenom dijagnozom osteoporoze ili osteopenije .....                    | 77 |
| 5.4.1. Analiza životne dobi, vremena nastanka menopauze i menarhe u odnosu na postavljenu dijagnozu .....                              | 77 |
| 5.4.2. Analiza telesne težine, BMI i dužine laktacije u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu .....                             | 78 |
| 5.4.3. Analiza telesne visine i relativnog smanjenja telesne visine u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu .....               | 78 |
| 5.4.4. Analiza vrednosti T skora na predilekcionim mestima u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu .....                        | 79 |
| 5.4.5. Analiza ranije primenjene kortikosteroidne terapije i pušenja u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu .....              | 80 |
| 5.4.6. Analiza ranije preležanih bolesti u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu.....                                           | 81 |
| 5.4.7. Analiza porodične anamneze za prelome u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu .....                                      | 81 |
| 5.4.8. Analiza lokacije preloma u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu.....                                                    | 82 |
| 5.4.9. Analiza broja dece u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu.....                                                          | 83 |
| 5.5. Analiza pojedinačnih faktora rizika za nastanak fraktura u ispitanica sa postavljenom dijagnozom osteoporoze ili osteopenije..... | 84 |
| 5.5.1. Životna dob .....                                                                                                               | 84 |
| 5.5.2. Menarha.....                                                                                                                    | 85 |
| 5.5.3. Menopauza.....                                                                                                                  | 86 |
| 5.5.4. Telesna visina .....                                                                                                            | 88 |
| 5.5.5. Relativno smanjenje telesne visine .....                                                                                        | 88 |
| 5.5.6. Telesna težina .....                                                                                                            | 89 |

|                                                                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.5.7. Body mass index .....                                                                                              | 90  |
| 5.5.8. Dužina laktacije .....                                                                                             | 92  |
| 5.5.9. Vrednost T skora na predilekcionim mestima .....                                                                   | 93  |
| 5.5.10. Ranija kortikosteroidna terapija .....                                                                            | 95  |
| 5.5.11. Pušenje.....                                                                                                      | 96  |
| 5.5.12. Ranije bolesti .....                                                                                              | 97  |
| 5.5.13. Raniji prelomi .....                                                                                              | 98  |
| 5.5.14. Porodična anamneza za prelome .....                                                                               | 101 |
| 5.5.15. Broj dece .....                                                                                                   | 104 |
| 5.6. Analiza faktora rizika za nastanak fraktura u ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome ..... | 105 |
| 5.6.1. Životna dob .....                                                                                                  | 105 |
| 5.6.2. Menarha.....                                                                                                       | 106 |
| 5.6.3. Menopauza.....                                                                                                     | 107 |
| 5.6.4. Telesna visina .....                                                                                               | 108 |
| 5.6.5. Relativno smanjenje telesne visine .....                                                                           | 109 |
| 5.6.6. Telesna težina .....                                                                                               | 110 |
| 5.6.7. Body mass index (BMI) .....                                                                                        | 111 |
| 5.6.8. Dužinalaktacije.....                                                                                               | 112 |
| 5.6.9. Vrednost T skor na predilekcionim mestima .....                                                                    | 113 |
| 5.6.10. Ranija kortikosteroidna terapija .....                                                                            | 116 |
| 5.6.11. Pušenje.....                                                                                                      | 117 |
| 5.6.12. Ranije bolest .....                                                                                               | 118 |
| 5.6.13. Porodična anamneza za prelome .....                                                                               | 119 |
| 5.6.14. Broj dece .....                                                                                                   | 121 |
| 5.7. Analiza faktora rizika na nastanak fraktura u ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome ..... | 122 |

|                                                                                                                             |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.7.1. Životna dob .....                                                                                                    | 122        |
| 5.7.2. Menarha.....                                                                                                         | 123        |
| 5.7.3. Menopauza.....                                                                                                       | 124        |
| 5.7.4. Telesna visina .....                                                                                                 | 125        |
| 5.7.5. Relativno smanjenje telesne visine .....                                                                             | 126        |
| 5.7.6. Telesna težina .....                                                                                                 | 127        |
| 5.7.7. Body mass index (BMI) .....                                                                                          | 128        |
| 5.7.8. Dužina laktacije .....                                                                                               | 129        |
| 5.7.9. Vrednost T skora na predilekcionim mestima .....                                                                     | 130        |
| 5.7.10. Ranija kortikosteroidna terapija .....                                                                              | 133        |
| 5.7.11. Pušenje.....                                                                                                        | 134        |
| 5.7.12. Ranije bolesti .....                                                                                                | 135        |
| 5.7.13. Porodična anamneza .....                                                                                            | 136        |
| 5.7.14. Broj dece .....                                                                                                     | 138        |
| 5.8. Gradacija merenih parametara u odnosu na postojanje preloma.....                                                       | 139        |
| 5.8.1. Doprinos pojedinačnih faktora na postojanje redukcije koštane mase...139                                             |            |
| 5.8.2. Doprinos pojedinačnih faktora na nastanak preloma.....143                                                            |            |
| 5.8.3. Doprinos pojedinih faktora rizika kod ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome.....145       |            |
| 5.8.4. Doprinos pojedinih ispitivanih parametara u ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome.....147 |            |
| 5.9. Predviđanje ishoda.....                                                                                                | 149        |
| <b>6. DISKUSIJA.....</b>                                                                                                    | <b>150</b> |
| 6.1. Opšte karakteristike ispitivane populacije.....                                                                        | 151        |
| 6.2. Faktori rizika za frakture.....                                                                                        | 155        |
| 6.2.1. Životna dob.....                                                                                                     | 155        |
| 6.2.2. Menarha, menopauza i dužina generativnog perioda.....                                                                | 158        |

|                                                              |            |
|--------------------------------------------------------------|------------|
| <b>6.2.3. Telesna visina i smanjenje telesne visine.....</b> | <b>160</b> |
| <b>6.2.4. BMI i telesna težina.....</b>                      | <b>162</b> |
| <b>6.2.5. Laktacija.....</b>                                 | <b>164</b> |
| <b>6.2.6. T skor.....</b>                                    | <b>166</b> |
| <b>6.2.7. Kortikosteroidna terapija.....</b>                 | <b>170</b> |
| <b>6.2.8. Pušenje.....</b>                                   | <b>172</b> |
| <b>6.2.9. Raniji prelomi.....</b>                            | <b>174</b> |
| <b>6.2.10. Porodična anamneza za prelome.....</b>            | <b>175</b> |
| <b>6.2.11. Broj dece.....</b>                                | <b>176</b> |
| <b>7. ZAKLJUČCI.....</b>                                     | <b>178</b> |
| <b>8. LITERATURA.....</b>                                    | <b>179</b> |



# 1. UVOD

## 1.1 METABOLIZAM KOSTI

Koštano tkivo je visoko diferentovano, mineralizovano vezivno tkivo čiju jednu trećinu čini organski deo, sastavljen od koštanih ćelija (osteoblasta, osteocita i osteoklasta), kolagena (većinom tip 1 kolagena, i u tragovima prisutni tip II, III, IX) i nekolagenih proteina (osteopontin, sialoprotein, osteonektin, biglikan, dekorin, MGP (matrix GLA protein u koje spada i osteokalcin).

Nekolageni proteini svrstavaju se prema veličini u:

- Proteine ćelijske veze (fibronektin, trombospondin)
- Acidifikovane proteine (dekorin, biglikan, sialoproteini)
- Vitamin K zavisne proteine (osteokalcin, matrix Gla-protein)

Preostale dve trećine koštanog tkiva čini neorganski deo, sastavljen većinom od kristala hidroksiapatita, u čiji sastav ulaze kalcijum i fosfor; dok u tragovima sadrži magnezijum, natrijum, olovo, karbonate i gvoždje (1).

Koštano tkivo, iako naizgled mirno, predstavlja veoma dinamično tkivo, koje se tokom života konstantno menja. Godišnje oko 18% ukupnog skeletnog kalcijuma se godišnje deponuje i ukloni iz organizma. (1)

Proces modelovanja i oblikovanja kosti dominira tokom detinjstva i rane adolescencije. Modelovanje kosti, sastoji se iz dva procesa: formiranja i resorpcije kosti, sa predominacijom formiranja, što na kraju rezultira povećanjem unutrašnjeg i spoljašnjeg prečnika kosti i povećanjem koštane mase. (2)

Proces remodeliranja kosti, predstavlja sličan proces koji se zapaža kod odraslih osoba. Osnovna razlika je u tome što se ovaj proces zapaža na pojedinim kostima, preciznije, na pojedinim delovima jedne kosti u određenom vremenskom periodu. Količina novostvorene kosti je u najboljem slučaju ista, iako najčešće manja od količine prethodno razgrađene kosti. Cilj remodelovanja je popravka koštane mikroštete i adaptacija kosti na promene dejstva mehaničkih sila.

Proces formiranja i resorpcije kosti su dva međusobno zavisna, suprotna, veoma dinamična procesa, koja definišu metaboličku aktivnost kosti.

Na jasno ograničenom prostoru od okoline, u predelu BMU (basic multicellular unit) na površini kosti, pod uticajem brojnih sistemskih i lokalnih medijatora, dolazi do stimulacije

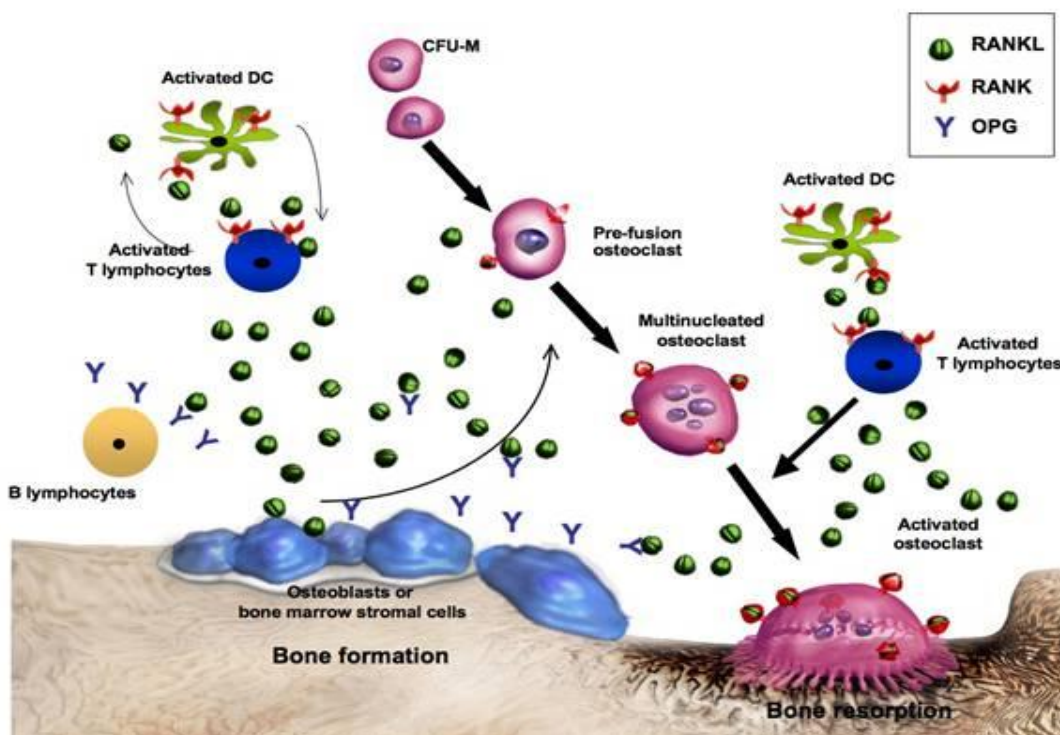
mirujućih osteoblasta koji počinju da luče proteolizne enzime kojim se razgrađuje nemineralizovana ovojnica kosti. Ogoljena mineralizovana kost privlači aktivne osteoklaste, koji se putem integrina  $\alpha\beta3$  vezuje za proteine matriksa kosti (osteopontin). Osteoklasti potom, na svojoj bazalnoj strani stvaraju podosome, kojim se uz prisustvo adhezionih kinaza kreću po površini kosti koju razgrađuju. Osteoklasti, lučeći karbo-anhidrazu, u kiseloj sredini, resorbuju i koštani matriks nakon lučenja proteaza (metaloproteinaze, katepsin K). Istovremeno vodonikovi joni izlučeni iz osteoklasta zamenjuju se jonima kalcijuma iz kristala hidroksiapatita (3). Ostaci proteina matriksa kosti uklanjaju se dejstvom mononuklearnih ćelija na granici ka zdravom koštanom tkivu, stvarajući glatku cementnu liniju sa dosta osteopontina. U sledećoj fazi aktiviraju se brojni osteoblasti, koji iz cirkulacije migriraju u oblast aktivnog formiranja kosti, gde ispinjavaju resorptivnu šupljinu osteoidom, nakon čega sledi mineralizacija kosti, počevši od dna resorptivne šupljine. Proces mineralizacije odvija se u dve faze – primarna mineralizacije tokom koje se nataloži oko 60-70% hidroksiapatita, dok će se u narednim mesecima, u sekundarnoj fazi, nataložiti ostatak minerala u osteoidu (4)

Deleći isti prostor, osteoblasti, porekla od matične mezenhimalne ćelije, i osteoklasti, ćelije porekla matične, hematopoezne, monocito-makrofagne opredeljene ćelije, dolaze u međusobni, interaktivni kontakt. Verovatno najvažniji mehanizam funkcionalne veze između osteoblasta i osteoklasta je sistem RANKL-OPG-RANK. RANKL (receptor activator of nuclear factor kB ligand), luče osteoblastni prekursori i fibroblasti strome; on predstavlja najbitniji stimulator stvaranja i aktivacije osteoklasta. RANKL se na površini prekursora osteoklasta, spaja sa RANK (receptor activator of nuclear factor kB), te stimuliše diferencijaciju i aktivaciju osteoklasta. Nakon veze RANKL-RANK, pokreće se čitav niz faktora, koji prenose informacije ka jedru osteoklasta; te do produžetka životnog veka osteoklasta, inhibiranja apoptoze osteoklasta, i stimulacije resorpcije kosti. (5)

OPG (osteoprotegerin) nekolageni protein matriksa kosti, luče ćelije osteoblastne loze. Njegov zadatak je vezivanje za RANKL, i sprečavanje stvaranja veze RANKL-RANK. Na ovaj način, OPG skraćuje vek osteoklasta i stimuliše apoptozu osteoklasta, te ispoljava svoje antiresorptivno dejstvo. Kod određivanja metaboličke aktivnosti kosti i određivanja osteoklastogeneze, presudnu ulogu ima odnos RANKL/OPG; uravnotežen odnos podrazumeva jednaku količinu stvorene i razgrađene kosti, dok je povišen odnos RANKL/OPG pokazatelj ubrzane razgradnje kosti, bilo da je uzrokovan povišenim vrednostima RANKL-a, ili sniženim vrednostima OPG. Povišen novi OPG, iako vrlo retko zapažen, ukazuje na smanjenje broja

osteoklasta i smanjen nivo resorpcije kosti. RANKL-OPG-RANK predstavlja glavni regulator svih faza razvoja i aktivacije osteoklasta, dok svi ostali mehanizmi mogu biti samo pomoćni sistemi regulacije osteoklastogeneze.

Mnogi sistemski (hormoni) i lokalni medijatori (IL-1, IL-6, IL-11, TNF $\alpha$ ,  $\gamma$ -INF) delovanjem na prekursore osteoblasta utiču na diferencijaciju i aktivnost osteoklasta (6). Hormoni mogu delovati direktno stimulatивно ili inhibitoryno, ili indirektno, preko lokalnih medijatora (IL-6, IL-1, TNF $\alpha$ ) na RANKL-OPG-RANK sistem.



Slika 1. Ciklus remodelovanja kosti

### 1.1.1. PARAMETRI METABOLIČKE AKTIVNOSTI KOSTI

U pokazatelje metaboličke aktivnosti kosti ubrajaju se:

- enzimi specifični za aktivnost osteoblasta i osteoklasta
- produkti razgradnje kosti
- supstance specifične za osteogene ćelije koje se luče u cirkulaciju u skladu sa aktuelnom aktivnošću kosti.

Međusobni odnos parametara metaboličke aktivnosti kosti može ukazati na predominaciju koštanog formiranja ili resorpcije, dok sama koncentracija pojedinih parametara ne može ukazati na stanje koštanog metabolizma, niti na određenu bolest.

Promene koštane strukture odvijaju se sporo, te je vizualizacija promena vidljiva tek nakon nekoliko godina. Parametri metaboličke aktivnosti kosti menjaju se, relativno brzo, te se za 1-2 meseca mogu uočiti metaboličke promene u kostima. Iz ovog razloga, parametri se koriste kao pomoćno sredstvo za postavljanje dijagnoze, ali su najbolji pokazatelji efekta lečenja koštanih oboljenja.

U parametre koštanog formiranja ubrajaju se:

- alkalna fosfataza (ALP)
- kost specifična alkalna fosfataza
- osteokalcin
- prokolageni peptidi;

**Alkalna fosfataza** (ALP) je enzim, koji se, pored kostiju, nalaz i u jetri, bubrezima, placenti i crevima. Specifičniji pokazatelj koštanog formiranja predstavlja kost specifična ALP. Od ukupne količine u krvi cirkulišuće ALP, oko 50% je koštanog porekla, i oko 45 % je prekla iz jetre.

**Kost specifičnu AP** luče osteoblasti, i oslobađaju je u cirkulaciju u dva oblika: solubilni i nesolubilni. Solubilni oblik dominira i predstavlja oko 35-40% ukupne AP u cirkulaciji kod zdravi osoba. (7) Pretpostavlja se da je osnovna uloga AP u hidrosilaciji fosfatskih estara na površini osteoblasta čime se obezbeđuje visoka koncentracija fosfata neophodna za mineralizaciju kosti. U periodu formiranja i rasta kosti, raste koncentracija AP u cirkulaciji; ona je povišena tokom detinjstva i adolescencije, i u koštanim oboljenjima koje karakteriše pojačano koštano formiranje.

**Osteokalcin** je nekolageni protein kojeg sintetišu osteoblasti, hondrociti i odontoblasti, te se nalazi u kostima, hrskavici i dentinu. Predstavlja visoko specifičan marker koštanog formiranja. Nakon sekrecije iz osteoblasta, uz prisustvo dovoljne količine vitamina K i vitamina D, vrši se karboksilacija i njegovo vezivanje za hidroksiapatit. U slučaju nedostatka vitamina K ili vitamina D, osteokalcin se slabijim vezama vezuje za hidrokslapatit, te postoji povećana sklonost ka prelomima (povećan frakturni rizik kod starijih usled nedostatka vitamina K). Iz navedenih razloga, preporučuje se nadoknada ovih vitamina u cilju smanjenja koštanih preloma kod osoba sa njihovim deficitom. Nivo osteokalcina ima cirkadijalni ritam; koncentracija osteokalcina od jutra do popodneva ima tendencu pada, nakon čega se ona povećava i dostižu pik oko ponoći. Razlike između najniže i najviše vrednosti su oko 10-20%. (7). Vrednosti osteokalcina kod žena variraju i tokom menstrualnog ciklusa; najviše su u lutealnoj fazi. Promene koncentracija osteokalcina i AP nisu paralelne iako oba predstavljaju markere koštanog formiranja. Osteokalcin predstavlja najbolji pokazatelj koštanog formiranja, povišene vrednosti govore u prilog visokog stepena koštanog prometa. Kod osoba na glukokortikoidnoj terapiji, prati se nivo osteokalcina, koji govori o supresiji koštanog formiranja. Jedino je u Padžetovoj bolesti, AP specifičniji pokazatelj nego osteokalcin.

Najefikasniji parametri koštane resorpcije:

- piridinijske poprečne veze
- $\beta$ -Cross Laps
- tartarat rezistentna kisela fosfataza (TRAP)

**Piridinijske veze**, koje se nalaze u kolagenu tipa I, predstavljaju pokazatelje koštane resorpcije. Ovu grupu čine: piridinolin (PYD) i deokipiridinolin (DPD). Služe za kovalentno vezivanje molekule kolagena na samom kraju formiranja kolagenih fibrila, čineći kolagen stabilnijim. Nivo piridinijskih veza, ukazuje na nivo degradacije zrelog, funkcionalnog kolagena, dok ne utiče na novoformirani kolagen. Pored koštanog tkiva, PYD se nalazi u ligamentima i u kardiovaskularnom tkivu.

**CrossLaps** nastaje iz C terminalnog segmenta kolagena(8).  $\alpha$ CrossLaps se nalazi u novoformiranoj kosti, dok se  $\beta$ CrossLaps nalazi samo u starijim kostima. Predstavlja najbolji i najspecifičniji marker koštane resorpcije. Koncentracija  $\beta$ CrossLaps varira u toku dana, najniža je u popodnevnim satima (između 12 i 15h), a najviša u ranim jutarnjim satima (između 14 i 18h).

**TRAP (tartarat rezistentna kiselna fosfataza)** u serumu procenjuje nivo osteoklastne aktivnosti. Tačan mehanizam i njegovo dejstvo još uvek se ispituje; za sad se zna da su nekolageni proteini matriksa kosti (osteopontin i sijaloprotein) efikasniji uz prisustvo TRAP-a, te da se vezuju za osteoklaste i vrše njegovu fosforilaciju. Bez prisustva TRAP-a, ovi proteini se praktično ne mogu vezati za osteoklaste. Nakon ove veze, pretpostavlja se da započinje migracija osteoklasta i resorpcija kosti.

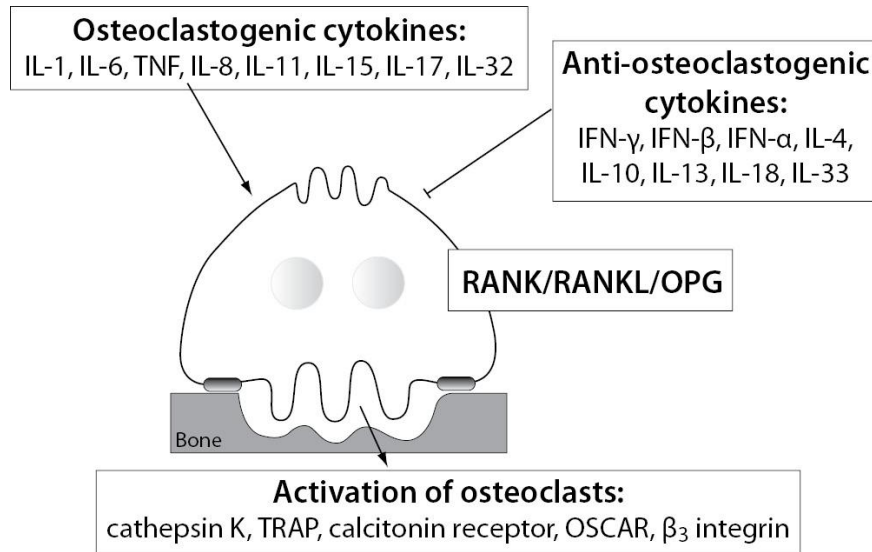
### **1.1.3. LOKALNI I SISTEMSKI FAKTORI KOJI UTIČU NA METABOLIZAM KOSTI**

#### ***1.1.3.1. LOKALNI FAKTORI***

Lokalni medijatori svojim autokrinim ili parakrinim dejstvom, utiču na koštane ćelije, modulirajući njihovo dejstvo. Svoje dejstvo ostvaruju vezujući se za receptore na membrani koštanih ćelija. Na koji način i u kojoj meri će se postići efekat zavisi od broja, vrste i količine lokalnih medijatora koji deluju na koštane ćelije, broja i aktivnosti receptora za koje se vežu ovi faktori i od ćelijske aktivnosti kao odgovora na sinergističko ili antagonističko dejstvo faktora koji deluju na koštane ćelije.

**Citokini** koji u najvećoj meri utiču na metabolizam kosti su:  $TNF\alpha$ , IL-1 ( $\alpha$  i  $\beta$ ) i IL-6, a potom, u manjoj meri i manje ispitani citokini: IL-4, IL-8, IL-11, IL-12, IL-18,  $INF\alpha$  i  $INF\gamma$ . Neke od njih, proinflamatorni citokini: IL-1, IL-6, IL-11 i  $TNF-\alpha$  luče prekursori osteoblasta u BMU, nakon čega utiče na prekursore osteoklasta, stimulišući u prvom redu stvaranje RANKL-a, i na taj način stimulišu resorpciju kosti. (9,10) Proresorptivno delovanje ispoljavaju i IL-7, IL-8, IL-11 (11,12,13). dok antiresorptivno dejstvo imaju IL-4, IL-12 (14), kao i  $INF-\alpha$  i  $INF-\gamma$  (15)

**IGF-1 i IGF-2** su faktori rasta koji se luče u osteoblastima, ili u kosti dospeva putem cirkulacije (luče ga i druge ćelije poput hepatocita). Vezuju se za ćelije prekursore osteoblasta, u kojima stimulišu proliferaciju i diferencijaciju ćelija osteoblastne loze, kao i na zrele osteoblaste, kada stimulišu lučenje kolagena. (16) Manja količina IGF-1 nalazi se u koštanom matriksu, gde će biti iskorištena u narednom ciklusu remodelovanja kosti.



**Slika 2. Uticaj lokalnih faktora na metabolizam kosti**

**FGFs** (fibroblast growth factors), **TGF- $\beta$**  (transforming growth factor), **VEGF** (vascular endothelial growth factor), **PDGF** (platelet-derived growth factor) i **EGF** (endothelial growth factor) samo su neki od faktora rasta koji utiču na aktuelni metabolizam kost.

**Prostaglandini** predstavljaju medijatore putem kojih sistemski faktori (hormoni) ispoljavaju svoje delovanje. Luče ih skoro sve ćelije u organizmu, a delovanje im je veoma kratkotrajno. **PGE2** (prostaglandin E2) luče osteoblasti, izlučen vezuje se za prekursore osteoklasta, stimuliše sintezu IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$ , te na taj način stimuliše resorpciju kosti. (17)

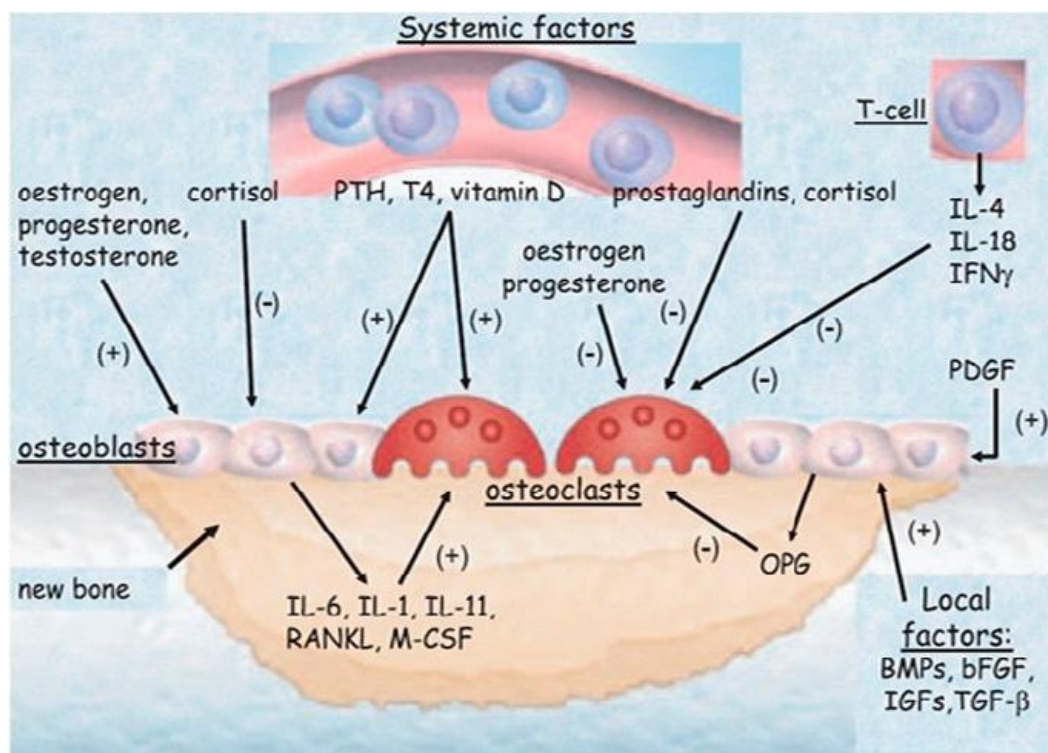
### 1.1.3.2. SISTEMSKI FAKTORI

Od sistemskih medijatora koji imaju značajnog uticaja na koštani metabolizma najbitniji su: **PTH** (paratireoidni hormon), vitamin D, kalcitonin, estrogeni, glukokortikosteroidi, hormon rasta, tireoidni hormoni i insulin.

**PTH** kontroliše metabolizam kalcijuma u organizmu, prvenstveno ispoljavajući svoje delovanje na kostima i bubrezima. Nizak nivo cirkulišućeg kalcijuma je najjači stimulator lučenja PTH iz paratireoidnih hormona. PTH povećava renalnu sintezu 1,25(OH) $_2$ D $_3$ , što povećava reapsorpciju kalcijuma iz bubrežnih tubula. U kostima se vezuje za receptore na osteoblastima gde podstiče razvoj osteoblasta na stvaranje osteokalcina, ALP, kolagena tipa 1, IGF-1 i IGF-2 (18) PTH postiže stvaranje RANKL-a i smanjuje stvaranje OPG, što ubrzava resorpciju kosti i dovodi do oslabljanja kalcijuma u cirkulaciju. Pretpostavlja se da svoje

dejstvo PTH ispoljava preko IGF-1. Suprotno prethodnom, intermitentno povečanje PTH stimulira osteoblaste i ubrzava koštano formiranje.

Vitamin D ispoljava svoje dejstvo preko osteoblasta.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  reaguje sa vitamin D-receptorom na površini osteoblasta, kada stimulira ekspresiju RANKL-a, koji zatim reaguje sa RANKL-om na nezrelim monocitima, te stimulira njihovu diferencijaciju ka zrelim osteoklastima, koji će resorbovati koštani matriks i mobilisati Ca i ostale minerale iz kosti. Proresorptivno dejstvo ispoljava i preko citokina (19).



**Slika 3. Uticaj lokalnih faktora na metabolizam kosti**

**Kalcitonin** u hiperkalcemiji smanjuje resorpciju kalcijuma u tankom crevu i povećava njegovu eliminaciju kalcijuma putem bubrega. Svoje dejstvo ispoljava vezujući se za osteoklaste, gde inhibira njihovu diferencijaciju i sazrevanje i ubrzava njihovu apoptozu (20,21). Smanjen nivo serumskog kalcitonina dovodi do ubrzanje razgradnje kosti, smanjenja koštane mase i povećanog frakturnog rizika. Pored usporavanja progresije resorpcije kosti, značajno mesto zauzima u terapiji osteoporoze i Paget-ove bolesti zbog svog analgetskog delovanja.

**Estrogeni** svoje delovanje ispoljavaju direktno vezujući se za estrogenske receptore ( $\text{ER}\alpha$  i  $\text{ER}\beta$ ) na osteoblastima i indirektno suprimirajući stvaranje lokalnih medijatora IL-1, IL-6 i  $\text{TNF-}\alpha$ . Osteoblaste stimulišu na lučenje osteokalcina, ALP, a stimulišu stvaranje i IGF-1.



Estrogeni svoje dejstvo na osteoklaste ispoljavaju direktno preko RANK-a, skraćujući vek i stimulišući apoptozu osteoklasta. (22) Ukupan efekat estrogena na koštani metabolizam je stimulacija koštanog formiranja. Kod postmeopauznih žena ili kod slabije uhranjenih žena kod kojih je smanjena količina estrogena, skraćen je vek osteoblastima, povećana je količina lokalnih medijatora i citokina, produžen je vek osteoklastima, što za posledicu ima povećanu resorpciju kosti.

**Glukokortikoidi** ispoljavaju svoje direktno i indirektno delovanje na koštani metabolizam. Direktno, putem receptora na prekursorima osteoblasta, inhibirajući njihovu proliferaciju i diferencijaciju, i stimulišući apoptozu. Smanjuju lučenje osteoklacina, koštane ALP i IGF-1. (23, ). Indirektno, glukokortikosteroidi stimulišu RANKL/RANK sistem, suprimirajući lučenje OPG, (24) i istovremeno sprečavajući apoptozu osteoklasta. U crevima, preciznije u duodenumu i početnom delu tankog creva glukokortikosteroidi smanjuju apsorpciju kalcijuma, a u bubrežnim tubulima povećavaju eliminaciju kalcijuma.

**Insulin** u organizmu stimuliše sintezu kolagena u osteoblastima, dok u visokim koncentracijama ispoljava veoma slično dejstvo IGF-1.

**Hormon rasta** povećava stvaranje i aktivnost IGF-1, te ima anabolični efekat na kosti.

**Tireoidni hormoni** preko delovanja na osteoblaste stimulišu proliferaciju i diferencijaciju osteoklasta, a indirektno stimulišu lučenje citokina (Il-6, Il-8).

## 1.2. PRIMARNA OSTEOPOROZA

Osteoporozna predstavlja sistemsko oboljenje skeleta koje se odlikuje smanjenjem koštanog denziteta i promenama u mikroarhitektonici kosti, što sve ima za posledicu povećanu sklonost ka prelomima. Najčešće se javlja kod žena nakon 50-te godine i predstavlja veliki javnozdravstveni problem i najčešći je uzrok fraktura kuka, kičmenih pršljenova i podlaktice. Na razvoj osteoporoze imaju uticaja: regulatorni hormoni (estrogeni, PTH, kalcitonin, vitamin D), nutritivni elementi (nizak unos kalcijuma, nedostatak mikroelemenata i vitamina), smanjena fizička aktivnost, etnički i genetski faktori, starost i pol (25,26,27) . Prema načinu nastanka, osteoporozna se može podeliti na:

|                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I Primarna osteoporoza</b>                                                                                                                                                      |
| • Juvenilna                                                                                                                                                                        |
| • Idiopatska                                                                                                                                                                       |
| • Involutivna – tip 1 (postmenopauzna, presenilna) ili tip 2 (senilna)                                                                                                             |
| <b>II Sekundarna osteoporoza</b>                                                                                                                                                   |
| <i>A – Endokrinopatije</i>                                                                                                                                                         |
| • Deficit estrogena: postmenopauza, ovariectomija, gonadodisgeneza, hiperprolaktinemija                                                                                            |
| • Deficit androgena                                                                                                                                                                |
| • Hiperkortizolemija                                                                                                                                                               |
| • Hipertireoidizam                                                                                                                                                                 |
| • Diabetes mellitus tip 1                                                                                                                                                          |
| <i>B - Gastrointestinalna oboljenja</i>                                                                                                                                            |
| • Bolesti jetre: primarna bilijarna ciroza jetre, alkoholna bolest jetre                                                                                                           |
| • Bolesti želuca i creva: stanja nakon resekcije, malabsorptivni sindrom, inflamatorne bolesti creva                                                                               |
| <i>C-Hematološka oboljenja:</i>                                                                                                                                                    |
| • Imunoproliferativne bolesti – myeloma multiplex                                                                                                                                  |
| • Thalassemia                                                                                                                                                                      |
| • Mastocytosis                                                                                                                                                                     |
| <i>D-Bolesti bubrega</i>                                                                                                                                                           |
| • Hronična bubrežna insuficijencija                                                                                                                                                |
| • Hiperkalciuria                                                                                                                                                                   |
| <i>E- Sistemske bolesti – Rheumatoid arthritis</i>                                                                                                                                 |
| <i>F- Lekovi:</i><br>kortikosteroidi, tiroxin, inhibitori aromataze, tizolidindioni, citostatici, antikonvulzivi, heparin, kumarin, teofilin, diuretici Henlejeve petlje, antacidi |

Najčešći oblik koji se sreće u kliničkoj praksi je primarna-involutivna osteoporoza tip 1. Nastaje najčešće kod žena u peri i postmenopauznom periodu. Rana postmenopauza definiše se kao prekid menstrualnog ciklusa pre 45-te starost.

Osteoporozu postaje sve veći globalni javno zdravstveni problem, obzirom na starenje stanovništva, i porast broja postmenopauzalnih žena, a osteoporotski prelomi za posledicu imaju povećan mortalitet i morbiditet. Prema procenama SZO, osteoporozu je drugi vodeći javno-zdravstveni problem zemalja u razvoju, prvenstveno usled starenja stanovništva. Prema podacima NHANES III oko 13-18% žena starijih od 50 godina bele rase u Americi ima osteoporozu kuka, dok čak 37-50% ima osteopeniju. (28) Prevalenca osteoporozu raste od 4% kod žena sa 50-59 godina, do 52% kod žena preko 80 godina (29). Tokom života mogućnost nastanka svih osteoporotskih fraktura kod žena iznosi 50%, dok kod muškaraca iznosi 25%, i ima trend rasta. (30) Fragilnost i osteoporotski prelomi smanjuju kvalitet života, i povećavaju mortalitet. Mortalitet u prvoj godini nakon prelom kuka se povećava za 10-20% dok za 2,5 puta povećavaju rizik od nove frakture. Vertebralni prelomi povećavaju mortalitet za 10%.(31). Procenjuje se da danas u svetu od osteoporozu boluje oko 200 miliona osoba; incidenca se povećava sa godinama života: u 60-tim desetina žena, dok u 80-tim dve petine žena boluje od osteoporozu. SZO procenjuje (Svetska zdravstvena organizacija) da će se do 2025 godine povećati incidenca fraktura kuka i fraktura ostalih lokalizacija kod starijih za oko 50%. (32) U periodu od 60 godina (1990-2050) procenjuje se povećanje broja fraktura kuka sa 1,7 na 6,3 miliona širom sveta.

### **1.3. FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK OSTEOPOROZE**

Faktori rizika za nastanak osteoporozu su:

1. starost
2. telesna uhranjenost (BMI manji od 20 kg/m<sup>2</sup>)
3. pozitivna porodična anamneza za frakture
4. genetska predispozicija
5. dugotrajna primena kortikosteroidna terapija

Faktori koji doprinosi nastanku osteoporozu su:

1. pušenje
2. konzumiranje alkohola
3. amenoreja u generativnom periodu (duže od 6 meseci)
4. dugotrajna laktacija i multiple trudnoće
5. nedovoljan unos kalcijuma i vitamina D

**Modifiable**

Cigarette smoking  
Low body weight (< 127 lb.)  
Estrogen or androgen deficiency  
Low calcium intake  
Excessive alcohol intake  
Inadequate physical activity  
or falls risks  
Medications (e.g., steroids, anti-seizure  
medications, depot medroxyprogesterone  
acetate, hormone suppressants, vitamin A)  
Chronic conditions (e.g., thyroid, liver,  
or renal disease; cystic fibrosis; diabetes)

**Nonmodifiable**

White race  
Advanced age  
Female sex  
Dementia  
Poor health/frailty  
History of fracture in first-degree  
relative  
Personal history of fracture as an  
adult

**Slika 4. Faktori rizika za osteoporozu**

Precizan mehanizam nastanka osteoporoze je nepoznat; samo neki od mogućih mehanizama njenog nastanka su poznati. Naime, kod žena u generativnom periodu estrogeni u velikoj meri utiču na metaboličku aktivnost kosti. Oni direktno, preko svojih estrogenskih receptora ( $ER\alpha$  i  $ER\beta$ ) na osteoblastima, i indirektno-supresijom stvaranja i delovanja citokina, kao i preko RANK-a, skraćuju vek osteoklasta, stimulišu apoptozu osteoklasta, što sve rezultira smanjenjem koštane resorpcije. Tokom menopauze, i u postmenopauznom periodu, znatno se smanjuje ovarijalna funkcija, smanjuje se lučenje estrogena, što u velikom meri smanjuje njegovo protektivno delovanje na koštani metabolizam. Brzo, progresivno smanjenje i gubitak BMD (bone mineral density) traje oko 5-6 godina, tokom čega se gubi oko 2-3% koštane mase godišnje, što u predelu kičmenog stuba znači smanjenje T skora za 1-1,5%, a u predelu kuka smanjenje je još značajnije. (33) Deficit estrogena dovodi do povećane renalne ekskrecije kalcijuma, što takođe kompromituje koštani metabolizam.

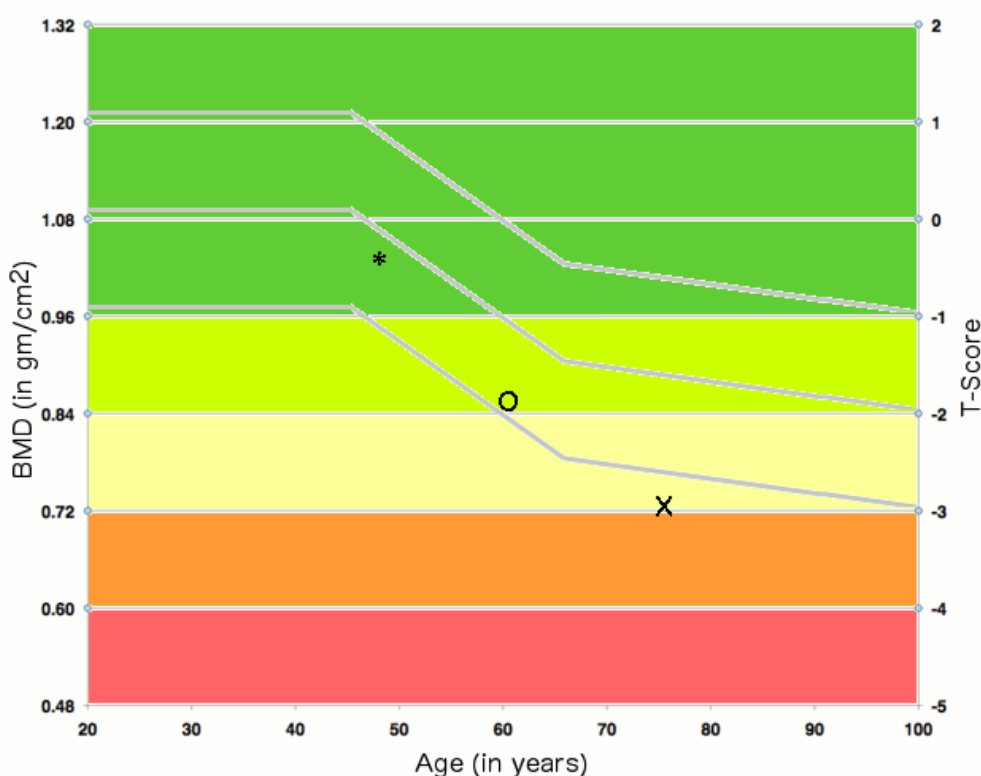
**1.3.1. Starost**

Starost predstavlja nezavisni faktor rizika za nastanak osteoporoze.

Tokom detinjstva i rane adolescencije, u periodu intenzivnog rasta i oblikovanja kosti dominira proces modeliranja kosti - proces koji se u isto vreme dešava na skoro svim kostima u organizmu; paralelno se odvija i proces formiranja kosti i proces resorpcije kosti, što na kraju rezultira povećanjem koštane mase.

Na dugim kostima u toku modeliranja kosti na periostalnoj površini osteoblasti stvaraju novu kost, dok osteoklasti na unutrašnjoj površini kosti resorbuju kost. Rezultat modeliranja kosti

je povećanje i unutrašnjeg i spoljašnjeg prečnika kosti. Proces formiranja kosti je intenzivnije od resorpcije kosti, što rezultira povećanjem koštane mase(34). Fizička aktivnost u dečijem i adolescentnom periodu i adekvatna ishrana neophodni su za postizanje maksimalne gustine i mase kosti. Kod žena koje ne postignu adekvatnu maksimalnu gustinu kosti u mladosti, moguće je da u postmenopauzi imaju malu gustinu kosti, bez postojanja osteoporoze, nastale zbog prosečnog stagniranja i blagog smanjenja koštane gustine u postmenopauznom periodu, ali zbog inicijalno male postignute maksimalne gustine kosti u ranijem životnom periodu. (35)



**Slika 5** Preuzeto iz: El Maghraoui A, Roux C. DXA scanning in clinical practice. QJM. 2008;101:605-617

Oko 25-te starost kost dostiže svoju maksimalnu gustinu (peak bone mass). Nakon toga gustina kosti stagnira a od menopauze počinje da se smanjuje. Godišnje se prosečno gustina kosti smanjuje za oko 2% kod žena u perimenopauzi (2-3 godine pre menopauze do 3-4 godine o početka menopauze), dok je znatno manje smanjenje kod muškaraca. Tokom navedenog perioda žene mogu izgubiti i do 10,5% u kičmi i 5,3% u predelu vrata femura, odnosno oko 7,7% ukupne koštane gustine. U postmenopauzi smanjenje gustine kosti je ujednačeno kod oba pola i iznosi oko 1-1,5% (36).

Iz grafikona koji je naveden u radu Roux i saradnika, može se zapaziti da ista vrednost T skora ne predstavlja isti faktor rizika kod osobe sa 45 i 70 godina. Naime, ista vrednost T skora izmerena kod osoba sa 70 ili 80 godina praćenja je znatno većim faktorom rizika za osteoporozu i za prelom u odnosu na osobe sa 50 godina (37).

Deficit vitamin D kod starijih se smatra jednim od ključnih faktora za progresivno smanjenje koštane gustine (38). 2010 godine u studiji gde je praćena koštana gustina tokom 4 godine kod osoba starijih od 75 godine, uočen je ujednačen gubitak kosti na svim mestima dostupnim za merenje BMD, i to za 0,31 % u predelu vrata femura, 0,35% u predelu trohantera i 0,34 % u predelu kuka. Navedena smanjenja uočena su kod 35% ispitivanih žena u predelu vrata femura, 36% u predelu trohantera i kod 35% u predelu kuka. Kroger je u svojoj velikoj studiji izračunao da svaki kilogram povećanja telesne težine povećava BMD za 0,004 g/cm<sup>2</sup> u lumbalnoj kičmi i za 0,005 g/cm<sup>2</sup> u predelu vrata femura. (39) U osmoj deceniji žene imaju za oko 30% manju gustinu kosti nego trećoj deceniji života (40).

### ***1.3.2. Telesna uhranjenost***

Mala telesna težina predstavlja faktor rizika za nastanak osteoporoze. Osobe sa težinom manjom od 63,5 kg imaju veći rizik za nastanak osteoporoze (41).

Na metaboličku aktivnost kosti mogu uticati dva faktora vezana za stanje uhranjenosti: sila gravitacije, odnosno mehaničko opterećenje kosti i masno tkivo kao „metabolički i endokrini organ.“ Kod žena, masno tkivo predstavlja jedno od glavnih mesta za skladištenje estrogena, koji ima antiresorptivno dejstvo na kost(42). Iz navedenog se zaključuje da gojazne ili osobe sa prekomernom težinom imaju protektivno delovanje na kost. Pored estrogena, masno tkivo luči i leptin, adiponektin, vestfalin, rezistin koji u manjoj meri imaju uticaja na koštani metabolizam.

Poznato je da mehaničko opterećenje predstavlja jedan od pokretača formiranja kosti. Mehanička sila stimuliše protok ekstraselularne tečnosti kroz kanalikule i lakune kosti, koji prenose mehanohemijske signale do koštanih ćelija, prvenstveno do osteocita(43). Pretpostavka je da osteociti stvaraju signal proporcionalan mehaničkom opterećenju. Malo mehaničko opterećenje podstiče kost na resorpciju, dok znatno jače mehaničko opterećenje postiče formiranje kosti. Kod osoba sa povećanom telesnom težinom postoji povećano mehaničko opterećenje kosti, te je i koštano formiranje znatno izraženije.

BMD je u direktnoj korelaciji sa telesnom težinom; osobe sa većom telesnom težinom imaju veći BMD i smanjenu mogućnost nastanka osteoporoze. Telesnom težinom objašnjava se 30% razlike BMD, što je čini jednom od najbitnijih determinanti BMD(44).

Blain u svom radu pokazuje da metaboličke promene predominantno utiču na gubitak trabekularne kosti, dok promene telesne težine utiču na promene kortikalne kosti(45).

Telesna težina sastoji se iz: masnog tkiva i bezmasnog tkiva. O uticaju ova dva kompartmana na gustinu kosti postoje različiti, suprotni dokazi. Dok jedni autori uočavaju dobru pozitivno korelaciju između masnog tkiva i gustine kosti(46), drugi pronalaze pozitivnu korelaciju između bezmasnog tkiva i kosti (47). Ovi radovi potvrđuju da oba kompartmana utiču na metaboličku aktivnost kosti i gustinu kosti, samo različitim intenzitetom, verovatno zbog uticaja drugih faktora. Nezavisno od godina života, povećanje bezmasnog masnog tkiva za 5 kg dovodi do povećanja BMD za 0,034g/cm<sup>2</sup>, u predelu kičme, 0,031 g/cm<sup>2</sup> u predelu vrata femura i za g/cm<sup>2</sup> u predelu čitavog tela. U istoj studiji masno tkivo se povećava za 0,022 g/cm<sup>2</sup>, 0,017 g/cm<sup>2</sup>, 0,001 g/cm<sup>2</sup> na istim mestima.

Dokazano je da promene bezmasnog tkiva kod starijih osoba ne utiču, dok promene masnog tkiva proporcionalno utiču na promene BMD vrata femura, tako da smanjenje masnog tkiva dovodi do smanjenja BMD (48).

Compston na 57555 postmenopauzalnih žena pokazuje da gojaznost nije protektivni faktor za nastanak osteoporoze. Iako je prevalenca preloma podjednaka kod gojaznih i normalno uhranjenih, gojazne, postmenopauzalne žene češće zadobiju prelome: nadlaktice, skočnog zgloba, natkolenice i potkolenice. Gojazne žene, su u ovoj studiji imale statistički ređe prelome u predelu: ručja, kuka i karličnih kostiju u poređenju sa normalno uhranjenim. Incidenca preloma kod gojaznih ispitanica znatno je češća kod osoba koje su uzimale kortikosteroidnu terapiju, koje su rano ušle u menopauzu, kojima je neophodna pomoć pri ustajanju (48).

### ***1.3.3. Pozitivna porodična anamneza za frakture***

Najveći uticaj na dostizanje maksimalne gustine kosti imaju genetski faktori; prema nekim izvorima i do 80% dostignute maksimalne gustine kosti zavisi od genetskih faktora(49,50) Meta analize uočavaju da samo postojanje fraktura kod žena prvog stepena srodnosti nakon 35 starost povećavaju rizik za osteoporozu kičmenog stuba ali ne i kuka i vrata femura (51) Grainge svrstava podatak o frakturi na malu traumu kod majke ili sestre u jedan od 6 faktora rizika za osteoporozu (52). Čerke majki koje imaju osteoporotske frakture imaju niži BMD u

odnosu na očekivane vrednosti za uzrast(53). U studiji Ohta pokazuje da su gestacijska starost i menarha značajno koreliraju u poređenju tri generacije (baka, majka i ćerka), dok BMD korelira između majke i unuke (prvi stepen srodnosti), dok se ne uočava značajnost između BMD bake i majke, kao i bake i unuke. U istoj studiji pokazano je da nivo fizičke aktivnosti, unos kalcijuma i vitamina D značajno koreliraju majki i ćerki, što se može objasniti vaspitnim merama o adekvatnom unosu kalcijuma i vitamina D kao i nivo u fizičke aktivnosti u porodicama(54). BMD majki mogao bi poslužiti kao prediktor BMD ćerki, na čega bi se moglo uticati još u detinjstvu povećanjem fizičke aktivnosti i adekvatnim unosom vitamina D i kalcijuma.

#### ***1.3.4. Genetska predispozicija***

Geni koji determinišu receptore za vitamina D (VDR), estrogen i za tip 1 kolagena smatra se da imaju uticaja na koštani metabolizam, nastanak osteoporoze i da njihov polimorfizam povećava fraktorni rizik. VDR polimorfizam (FokI, BsmI, ApaI, TaqI) rezultira povećanim rizikom za prelome kuka i pršljenova; polimorfizam alfa receptora za estrogen (PvuII, XbaI) i gena za kolagen tipa 1 predstavljaju povećanu predispoziciju za nastanak fraktura(55). Geni koji determinišu TGF-beta, IL-6 i ApoE imaju delimičnog uticaja na BMD i za nastanak fraktura na malu traumu.

Deca majki sa nižom BMD imaju niže vrednosti BMD u poređenju sa opštom populacijom. (56,57) , dok su brojne studije pokazale da genetski faktori utiču i do 80% na koštanu gustinu(58). Norveški istraživači su dokazali da 4 gena imaju pozitivnu korelaciju sa BMD: C1ORF61 (chromosome 1 open reading frame 61), DKK1 (Dickkopf homolog 1), SOST (sclerostin) i gen iz grupe AFFX-M27830\_5; dok 4 gena imaju negativnu korelaciju: ACSL3 (acyl-CoA syntetase long chain family member 3), NIPS-NAP3B (nipsnap homolog 3B), ABCA8 (ATP-binding cassette, subfamily A, member 8), DLEU2 (deleted in lymphocytic leukemia 2) (59). U narednom periodu genetskim ispitivanjima očekuje se mapiranje gena koji determinišu smanjenu koštanu gustinu. Blagovremena i adekvatna suplementacija nutritivnih elemenata, kao i adekvatna fizička aktivnost kod dece i adolescenata sa genetskim promenama mogla bi rezultirati povećanju koštane gustine i dostizanju veće maksimalne koštane gustine, kao i prevenciju nastanka osteoporoze kod vulnerabilne kategorije dece i adolescenata.

Polimorfizam estrogenskog receptora predstavlja jedan od ključnih medijatora smanjenog delovanja estrogena na kosti. Deficit ESR1 (estrogen receptor alpha gene), slično deficitu

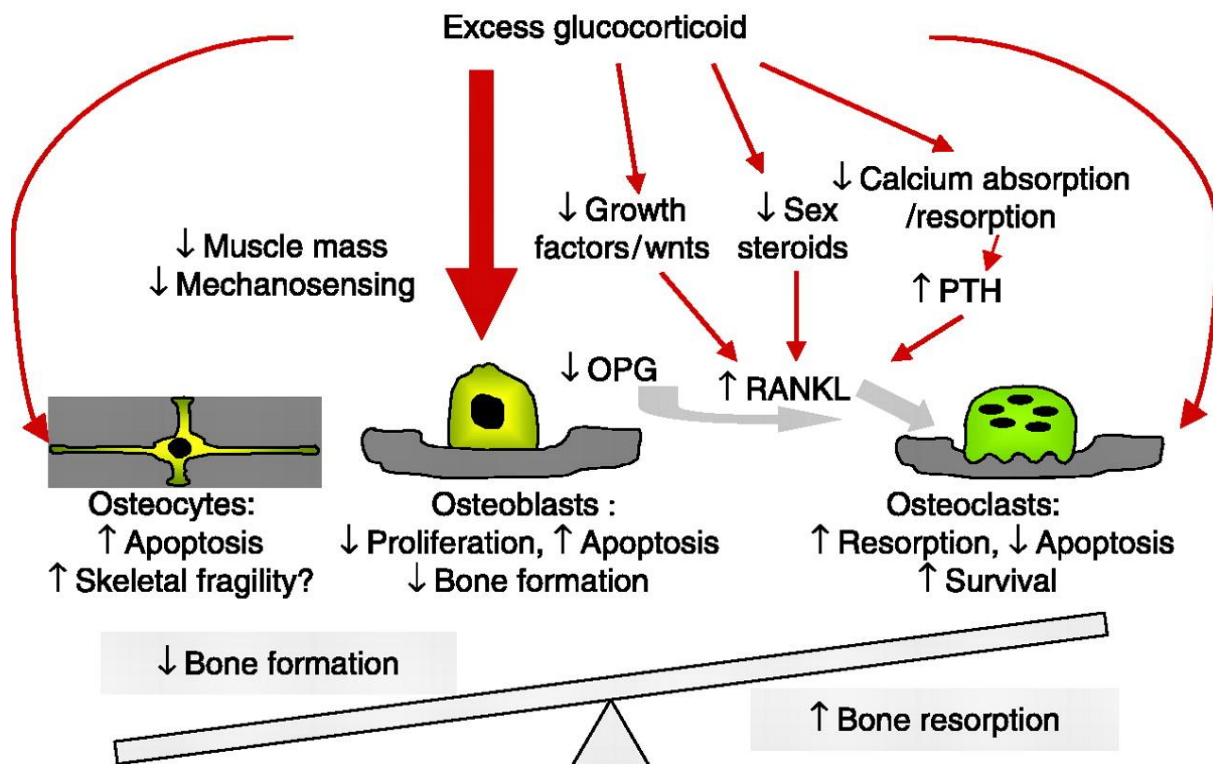


estrogena utiče na smanjenje koštane gustine, na nastanak osteoporoze i povećan fraktorni rizik kod postmenopauzalnih žena. Deficit ESR1 nije zapažen kod žena u regenerativnom periodu(60). Mlade ženske osobe sa mutacijom ESR1, zbog estrogenske rezistencije imaju malu kočtanu gustinu i odloženu maturaciju skeleta(61).

### ***1.3.5. Primena kortikosteroidne terapije***

Starija populacija, za koju je karakteristična pojava osteoporoze i osteoporotske frakture, često boluje i od hroničnih imunoloških i degenerativnih bolesti koji zahtevaju dugotrajno lečenje i čestu primenu kortikosteroidne terapije. Podudarnost je i što se češće degenerativna i imunološka oboljenja javljaju kod žena, baš kao i osteoporoza. U USA se godišnje za 1% poveća broj osoba na kortikosteroidnoj terapiji (62). Kortikosteroidi ubrzavaju resorpciju kosti smanjujući apsorpciju kalcijuma u tankom crevu i povećavajući osteoklastogenezu. Ovi mehanizmi aktiviraju sistem RANKL-RANK i smanjuju nivo osteoprotegerina. Uporedo, kortikosteroidi odlažu maturaciju stromalnih ćelija ka osteoblastima, te usporavaju koštano formiranje. 7,5 mg dnevno prednizolona ili njegovih ekvivalenata u cilju lečenja hroničnih degenerativnih i imunoloških oboljenja utiče na nastanka steroidima indukovanu osteoporozu (GIO – glucocorticoid induced osteoporosis). GIO predstavlja najčešći oblik sekundarne osteoporoze. Nezavisno od dejstva na kosti, kortikosteroidi izazivaju atrofiju mišića i mišićnu slabost, te povećavaju fraktorni rizik. Kortikosteroidi inhibiraju oslobađanje LH/FSH, i inhibiraju gonadalnu produkciju; kod muškaraca je zabeležen pad koncentracije testosterona nakon primene kortikosteroida. Takođe inhibiraju hipotalamo-hipofizno-adrenalnu osovinu, te se smanjuje produkcija androgena, i estrogena kod postmenopauzalnih žena koje su na kortikosteroidnoj terapiji.

Koštani gubitak zavisi od doze kortikosteroidne terapije. Najznačajniji gubitak zapaža se na početku primene terapije, sve do 6 meseci, nakon čega postepeno on opada. Slično primarnoj osteoporozi, trabekularna kost je najviše zahvaćena. Dugotrajna primena može prouzrokovati smanjenje gubitka kortikalnog segmenta kosti i aseptičnu nekrozu kuka.



Slika 6. Dejstvo kortikosteroida na koštani metabolizam

American College of Rheumatologist identifikovao je faktore rizika za nastanak GIO:

- Mala telesna težina
- Porodična anamneza za prelome kuka
- Pušenje
- $\geq 3$  alkoholna pića dnevno
- Visoke doze kortikosteroida
- Visoka kumulacija kortikosteroida
- Intravenski pulsevi kortikosteroida
- Smanjenje BMD u predelu kuka i pršljenova

### 1.3.6. Pušenje

Pušenje predstavlja faktor rizika za nastanak osteoporoze. Ne postoje uniformna mišljenja o uticaju pušenja na nizak BMD. Prema nekim radovima pušenje smanjuje dostizanje maksimalne gustine kosti i smanjuje BMD u postmenopauznom periodu(63). Iako je nivo cirkulišućeg estrogena uredan, kod pušača, je poremećen metabolizam estradiola. Dok se smanjuje novi 16(OH) estradiola, stvara se manje aktivan oblik 2(OH) estradiola. Takođe, povećava se nivo SHBG (sex hormone binding globulin) uzrokujući smanjenje slobodnog,

biološki aktivnog estradiola. Smanjenje estradiola ima za posledicu smanjenu intestinalnu apsorpciju kalcijuma (64).

Pojedine studije pokazuju da samo aktuelni pušači imaju snižen BMD, dok drugi autori ne uočavaju bilo kakav uticaj pušenja na BMD. Na smanjenje BMD utiče broj cigareta dnevno i dužina pušačkog staža. Povećan rizik primećen je samo kod konzumiranja više od 20 cigareta dnevno(65). Pušenjem se objašnjava <1,2% varijabilnosti koštane gustine (66) Pušači imaju 8% manju BMD lumbalne kičme i kuka u odnosu na nepušače (67). Multifaktorijalno, starost, mala BMI i pušenje utiču na 30-38% varijabilnosti BMD u predelu vrata femura i lumbalne kičme(67). Uočeno je da postmenopauzne žene pušači iz ruralnog u odnosu na urbano područje imaju veću BMD i manji fraktorni rizik, što se objašnjava povećanim fizičkim radom od ranog detinjstva osoba iz ruralnih sredina, te dostižu i veću maksimalnu gustinu kosti(68). Tačan mehanizam uticaja pušenja na gustinu kosti se ne zna. Dokazano je da pušenje, odnosno nikotin smanjuje apsorpciju kalcijuma za 13%, direktnim toksičnim efektom na intestinalne vili zbog mezenterijalne vazokonstrukcije. Egzogeno unet vitamin D manje se apsorbuje u tankom crevu pušača, te se inhibira koštano formiranje(65). BMI pušača je niži u odnosu na nepušače(69). Sekundarno, u serumu se povećava koncentracija PTH, koji povećava koštano resorpciju i smanjuje BMD. Ova osovina kalcitrol-PTH je reverzibilna, i prekida se brzo nakon prestanka pušenja(70). Pušenje dovodi do ranijeg nastajanja menopauze, te će raniji nastanak smanjene koncentracije estrogena smanjiti koštano formiranje. Toksični efekat pušenja smanjuje aktivnost i funkciju osteoblasta, što rezultira smanjenjem BMD i povećanjem frakturnog rizika. SHBG (sex-binding globulin) premenopauznih žena pušača je viši nego kod nepušača, i smanjuje se nakon prestanka pušenja; viši nivo SHBG utiče na smanjenu maksimalnu gustinu kosti, jer umanjuje efekat estradiola na koštane ćelije. Trabekularna kost ima  $\alpha$  i  $\beta$  estrogenske receptore, dok kortikalna kost ima samo  $\alpha$  receptore, koji su osetljiviji na delovanje estrogena u odnosu na  $\beta$  receptore. Veći odnos količina-zapremina trabekularne kosti može biti ključ povećane resorpcije trabekularne kosti kod pušača(71). Prekid pušenja u trajanju od 1 godine dovodi do povećanja koštane alkalne fosfataze, markera koštanog formiranja, povećava se BMD i smanjuje se fraktorni rizik za frakture vrata femura i kuku. Nakon prestanka pušenja uočeno je i povećanje BMI, čime se može dodatno objasniti pozitivan uticaj prestanka pušenja na kosti(72).

### ***1.3.7. Konzumiranje alkohola***

Alkohol ima dvojakो dejstvo na BMD: u malim dozama deluje stimulatивно na koštani metabolizam, dok dugotrajno konzumiranje alkohola dovodi do smanjenja BMD. Objašnjava se time što male doze alkohola podstiču sintezu estrodiola, koji stimulatивно deluje na kost (73). Dugogodišnje konzumiranje veće količine alkohola predstavlja faktora rizika za smanjenju koštanu gustinu: nizak unos kalcijuma i ostalih nutrijenata, mala telesna težina, pušenje i visok unos kofeina(74). U Hrvatskoj studiji, uočeno je da umereno konzumiranje alkohola pozitivno korelira sa BMD kuka i femura. Ista studija pokazuje da osobe koje nemaju postmenopauznu osteoporozu konzumiraju vino u umerenim količinama, dok osobama sa osteoporozom ne konzumiraju vino(75). Trabekularna kost je znatno metabolički aktivnija, te je i efekat alkohola znatno više ispoljen(76).

### ***1.3.8. Dugotrajna laktacija i multiple trudnoće***

Tokom trudnoće i laktacije mnogi faktori poput pušenja, nivoa fizičke aktivnosti, konzumiranja alkohola, telesna težina, sastav mekog tkiva i hormonski status mogu uticati na količinu koštanog tkiva i njegov gubitak tokom trudnoće i laktacije. Prema navedenom, mogu se možda predvideti promene u kostima. Longitudinalne studije procenjuju reverzibilni gubitak koštanog tkiva za od oko 5% tokom trudnoće i laktacije. Višerotke ili žene sa dugotrajnom laktacijom imaju sličan ili čak viši BMD ili sledstveno niži fraktorni rizik u poređenju sa nuliparama. U dostupnoj literaturi nije rađena duplo-slepa, randomizirana studija o uticaju trudnoće i laktacije na gustinu kosti, te se samo hipotetički može raspravljati o tome. Promena telesne težine i masnog tkiva, povećana količina ekstracelularne tečnosti, hormonske promene samo su neki od faktora koji otežavaju objašnjenje promena koštanog tkiva tokom trudnoće i laktacije.

Potreba fetusa za kalcijumom je 50 mg/dan do 20 nedelje gestacije (NG), zatim raste do 330 mg/dan u 35 NG. Povećane potrebe za kalcijumom nadoknađuju se povećanjem apsorpcije kalcijuma u tankom crevu i smanjenom bubrežnom ekskrecijom majke. Trudnicama sa adekvatnom koncentracijom i količinom kalcijuma na početku trudnoće, ne savetuje se suplementacija(77). Kod žena sa niskim inicijalnim koncentracijama kalcijuma postoji benefit suplementacije tokom trudnoće(78). Za izbalansiran koštani metabolizam tokom trudnoće i laktacije neophodan je i adekvatan unos proteina, magnezijuma, zinka, bakra, gvožđa, florida, i vitamina D, A, C i K, kao i smanjeno unošenje ili prestanak unosa kofeina i alkohola.

Tokom trudnoće i laktacije zbog povećanja telesne težine, povećava se mehaničko opterećenje koje ima stimulatívno dejstvo na osteoblaste i rezultira povećanju koštane gustine; dok povećana količina masnog tkiva dovodi do povećanog lučenja estrogena. Placenta luči estriol, estrogen i estron, što doprinosi povećanoj koncentraciji ukupnog estrogena.

Nekoliko studija rađenih na trudnicama pokazuju smanjenje koštane gustine tokom trudnoće za maksimalno 5%; navedeno smanjenje je reverzibilno i za 6-18 meseci se vraća na prekonceptijsku vrednost(79).

Tokom laktacije dete uzima oko 200 mg majčinog kalcijuma dnevno, što u periodu laktacije od 3-6 meseci predstavlja veću količinu gubitka majčinom kalcijuma nego tokom 9 meseci trudnoće (78). Obzirom da je apsorpcija kalcijuma povećana, nije neophodna suplementacija ukoliko je koncentracija kalcijum prekonceptualno u referentnim vrednostima. Tokom perioda laktacije smanjuje se telesna težina, i smanjuje se periferna produkcija estrogena, što smanjuje njihov pozitivan efekat na kosti. Najveći pad koštane gustine zapaža se upravo u ovom periodu. Povećana koncentracija prolaktina, supresija hipotalamo-hipofizne osovine i ovarijalna disfunkcija u prvih nekoliko (3-4) meseci laktacije utiču na smanjenje koštane gustine(80).

Affinito u svom radu opisuje da žene sa malim razmakom između 2 trudnoće, kao i višerotke imaju povećan rizik za nastanak osteoporoze tokom daljeg života, obzirom da se koštana gustina ne vrati na prvobitne vrednosti, već nastavlja sa ubrzanom resorpcijom kosti tokom naredne trudnoće(81). Gubitak kosti tokom nekoliko uzastopnih trudnoća može izazvati trudnoćom izazvanu osteoporozu, koja se najčešće lokalizuje samo u predelu kuka(82). Ova promena se najčešće zapaža kod gracilnih primipara koje doje minimum tri meseca. Tokom narednih trudnoća ne mora se ponavljati ili progredirati ovo oboljenje.

Trudnoća i laktacija, hipotetički, mogu predstavljati period života žene sa povećanim rizikom za frakture; ovaj rizik je najveći u prvih 6 meseci laktacije. Ukoliko prođe više od 2 godine između 2 trudnoće, fraktorni rizik se znatno smanjuje.

Tokom trudnoće i laktacije savetuje se uzimanje iste količine vitamina D kao i za vršnjakinje van trudnoće.

### ***1.3.9. Nedovoljan unos kalcijuma i vitamina D***

#### ***Kalcijum***

Prosečan unos kalcijuma smatra se konzumiranje jedne šolje mleka svakodnevno tokom većine života.

Uočeno je da žene u postmenopauzi imaju smanjen unos kalcijuma zbog:

- starije životne dobi
- intolerancija na laktulozu
- loše navike u ishrani

Kod starijih od 60 godina oko 80% kalcijuma se obezbeđuje iz mlečnih proizvoda, zbog visokog nivoa kalcijuma i visokog stepena apsorpcije. Ovako visok unos mlečnih proizvoda, kao nuspojavu ima visok unos mlečnih masti i holesterola, što povećava rizik od ateroskleroze i kardiovaskularni rizik.

Adekvatan unos kalcijuma i vitamina D su verovatno najbitniji za umeren koštani metabolizam i savetuju se kao dodatak većini medikamenata, ili kao prva terapijska linija u lečenju osteoporoze. Pojedine studije pokazuju smanjenje fraktura kuka za 26% do 54% nakon suplementacije kalcijuma i vitamina D(83,84,85), dok druge studije ne pokazuju pozitivnu korelaciju između unosa kalcijuma i vitamina D i frakturnog rizika među ženama između 50-85 godina(86).

Tokom modelovanja kosti, kalcijum je neophodan za dostizanje adekvatne maksimalne gustine kosti, a u kasnijoj životnoj dobi za sprečavanje ili usporavanje gubitka kosti. Neophodan je za proces rane i kasne mineralizacije kosti. Prosečne dnevne doze suplementacije kalcijuma zavise od uzrasta, apsorptivne moći tankog creva i aktuelne koncentracije kalcijuma u krvi. Starenjem se smanjuje apsorptivna moć tankog creva, te je potrebna veća količina unešenog kalcijuma za održavanja njegove homeostaze. Nedostatak estrogena kod postmenopauznih žena povećava ekskreciju kalcijuma. Iz navedenih razloga, nekoliko svetskih organizacija izdalo je 2008 godine preporuke za adekvatan unos kalcijuma:

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| <i>National Osteoporosis Foundation</i>                             | Mg   |
| Women age 50 and over                                               | 1200 |
| <i>National Institutes of Health</i>                                |      |
| Premenopausal women ages 25-50                                      | 1000 |
| Postmenopausal women younger than age 65 and using estrogen therapy | 1000 |
| Postmenopausal women not using estrogen therapy                     | 1500 |
| All women age 65 and older                                          | 1500 |
| <i>National Academy of Sciences</i>                                 |      |
| Age 31-50                                                           | 1000 |
| Age 51 and older                                                    | 1200 |
| <i>Osteoporosis Canada</i>                                          |      |
| Women over age 50                                                   | 1500 |

**Slika 7. Adapted from National Osteoporosis Foundation 2008, National Institutes of Health, National Academy of Sciences 1997, and Osteoporosis Canada**

Ne postoje laboratorijski testovi specifični za dokazivanje deficita kalcijuma. Vrednost 24h-ekskrecije kalcijuma manje od 50 mg ukazuje na insuficijenciju ili lošu apsorpciju kalcijuma. Meta analizom dokazana je samo u jednoj studiji veza između niskog unosa kalcijuma tokom adolescencije i niskog BMD, dok nije uočena veza između niskog BMD i unosa kalcijuma tokom ranog detinjstva(87).

Kod postmenopauzних žena na apsorpciju kalcijuma utiču starost, broj godina nakon menopauze, početna koncentracija kalcijuma, izloženost suncu, postmenopauzalna hormonska supstituciona terapija i fizička aktivnost. Efekat kalcijuma je veći u kostima koje sadrže veću količinu kortikalne kosti(88). Većina postmenopauzних žena usled starosti, intolerancije laktuloze, vegetarijanske ishrane i loših navika u ishrani nemaju adekvatan dnevni unos kalcijuma. Mlečni proizvodi predstavljaju dobar izvor unosa kalcijuma u postmenopauznom periodu, zbog visokog sadržaja elementarnog kalcijuma i visokog stepena apsorpcije. Međutim, savremenici zbog prisustva mlečnih masti i holesterola u mlečnim proizvodima, što povećava mogućnosti nastanka ateromatoznih plakova, i povećanja kardiovaskularnog rizika, ne preporučuju unošenje kalcijum dominantno iz mleka i mlečnih prerađevina. Kalcijum-karbonat ili kalcijum-citrat najčešće se koriste kao suplementi kalcijuma. 1250 mg kalcijum

karbonata ekvivalent je 500 mg elementarnog kalcijuma. Kalcijum citrat ima bolju bioraspoloživost, te se preporučuje i osobama sa gastrointestinalnim smetanjama koje su istovremeno na terapiji H<sub>2</sub>-blokatorima, i inhibitorima protonske pumpe(89). Zbog bolje resorpcije kalcijuma, najbolje ga uzimati više puta dnevno, kalcijum karbonat uz obrok, a kalcijum acetat van obroka. Uzimanje > 1500 mg kalcijuma se ne preporučuje zbog povećane mogućnosti stvaranja kalcijumskih konkremenata u bubrezima.

Suplementacija kalcijuma smanjuje radiološki verifikovane vertebralne frakture za 28% i kliničke frakture za čak 70% u poređenju sa placebo (90).

| Starost                                                                 | Dnevne potrebe           | Th doza ukoliko je <30 ng/ml | Th za deficit vit D                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0-1                                                                     | 400 IJ/dan               | 1000 IJ/dan                  | 2000 IJ/dan vit D2 ili D3, ili 50000 IJ/ nedeljno nedelja, a potom 400-1000 Ij/dan za > 30 ng/ml vit D |
| >1                                                                      | 600 IJ/dan               | 1500-2000 IJ/dan             | 50000 IJ/ dan 8 nedelja ili 6000 IJ/dan do > 30 ng/ml, potom 1500-2000 IJ/dan                          |
| 19-50                                                                   | 600 IJ/dan               | 1500-2000 IJ/dan             |                                                                                                        |
| 50-70                                                                   | 600 IJ/dan               | 1500-2000 IJ/dan             |                                                                                                        |
| >70                                                                     | 800 IJ/dan               | 1500-2000 IJ/dan             |                                                                                                        |
| Trudnoća i laktacija                                                    | 600 IJ/dan               | 1500-2000 IJ/dan             |                                                                                                        |
| Gojazni, na th kortikosteroidima, antikonvulzivima i ketokonazolu, AIDS | 2-3 x više nego vršnjaci |                              | 2-3 x više doze 6000-10000 IJ do 30 ng/ml, potom 3000-6000 IJ/dan                                      |
| 1-18                                                                    |                          |                              | 2000 IJ/dan ili 50000 IJ/nedeljno 6 nedelja, potom 600-1000 IJ/dan                                     |

**Slika 8. Dnevne potrebe i terapija vitamina D kod pojedinih grupa ljudi**

### **Vitamin D**

Aktivan oblik vitamina D, omogućava absorpciju kalcijuma iz tankog creva i reapsorpciju kalcijuma iz bubrega. U nedostatku vitamina D, svega oko 10-15 % hranom unetog kalcijuma se absorbuje, dok vitamin D u suficitu absorbuje 30-40% više kalcijuma i za 80 % više fosfora. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> reaguje sa vitamin D-receptorom na površini osteoblasta, stimulišući eksresiju RANK-a koji zatim stimuliše RANKL-om na nezrelim monocitima. Aktivirani monociti diferentuju se ka zrelih osteoklastima, koji resorbuju koštani matriks i mobilišu



kalcijum i ostale minerale iz kosti. U bubrezima, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> stimuliše reapsorpciju kalcijuma nakon glomerularne filtracije(91).

20-80% starijih osoba ima deficit vitamina D. Osnovni uzrok je nedovoljno izlaganje suncu. Zaštitni faktor 30 smanjuje za 95% sintezu vitamina D. Tamnoputim osobama za sintezu iste količine vitamina D treba 3-5 duže izlaganje suncu nego osobama sa svetlom kožom. Istraživanje koje je sprovedeno u Italiji pokazuje da 34% postmenopauzalnih žena ima niske vrednosti vitamina D, što je skoro dva puta veća incidencija u odnosu na populaciju SAD; uzrok je najverovatnije fortifikacija hrane koja je redovna u SAD; dok se u Italiji retko sprovodi (92).

Postoji inverzna povezanost između količine vitamina D i BMI preko 30 kg/m<sup>2</sup>:

- Osobe sa malapsorpcijom masti, ili osobe nakon barijatrijske hirurgije, ne mogu da apsorbuju dovoljno masti i vitamin D
- Kod gojaznih postoji sekvestracija liposolubilnih vitamina (ordiniranjem iste doze per os vitamina D gojaznima i mršavima, kod gojaznih se apsorbuje samo oko 50%)
- Osobe sa nefrotskim sindromom gube 25(OH)D vezan za vitamin D-binding protein mokraćom
- Terapija AIDS i antikonvulzivi povećavaju katabolizam 25(OH) i 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>
- Granulomatozna oboljenja (limfomi) i primarni hiperparatiroidizam, koji povećavaju metabolizam 25(OH)D u 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, dovode do deficita vitamina D

Nedostatak vitamina D uzrokuje smanjenu apsorpciju kalcijuma i fosfora što povećava lučenje paratiroidnog hormona (PTH). Sekundarni hiperparatiroidizam normalizuje nivo kalcijuma i fosfora u serumu, na uštrb povećane mobilizacije iz kosti i povećanjem ekskrecije fosfora bubrezima. Posledica je smanjena mineralizacija kosti (smanjen BMD), te pojava osteopenije ili osteoporoze. Ostali simptomi nedostatka vitamina D su: slabost mišića, nestabilnost, povećana sklonost ka padu i povećan frakturni rizik.

Faktori koji smanjuju produkciju vitamina D u koži su:

- Pigmentacija kože
- Starenje (koža starenjem smanjuje kapacitet stvaranja vitamina D)
- Zaštitni faktori

Najvažniji cirkulišući oblik vitamina D je 25(OH)D<sub>3</sub>, sa cirkulišućim poluvremenom 2-3 nedelje, i on je najbolji indikator monitorisanja koncentracije vitamina D(93). Poluvreme u cirkulaciji vitamina 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> je 4 h. Njegova koncentracija je 1000 puta manja od

koncentracije 25(OH)2D3, i njegov nivo je pod najvećim uticajem PTH, kalcijuma i fosfora. 1,25(OH)2D3, ne pokazuje rezerve vitamina D. 1,25(OH)2D3, je nerealan pokazatelj za monitorisanje, usled podložnosti promenama koncentracije dejstvom PTH.

1,25(OH)2D3 je pogodan za merenje samo kod urođenih ili stečenih poremećaja metabolizma 25(OH)D i fosfata (bubrežna oboljenja, urođene bolesti kod kojih se gube fosfati, onkogenska osteomalacija, pseudovitamin D-deficijencija (rahitis), vitamin D rezistentni rahitis, hronične granulomatozne bolesti (sarkoidoza, limfomi).

Povećanje koncentracije vitamina D kod postmenopauznih žena sa 20 ng/ml na 32 ng/ml dovodi do povećanja apsorpcije kalcijuma za čak 47-65%. Optimalna cirkulišuća količina vitamina D neophodna je za postizanje maksimalnog odgovora postmenopauznih žena na terapiju antiresorptivnim lekovima u postizanju što značajnijeg povećanja BMD i smanjenja frakturnog rizika(94).Optimalna količina vitamina D poboljšava koordinaciju pokreta, povećava mišićnu snagu, što smanjuje incidencu fraktura žena (93).

Monitoring koncentracije vitamin D i njegova suplementacija kod osoba sa deficitom, mogla bi da smanji za 30% opterećenje populacije frakturama(95).

Zbog sekvestracije vitamina D u masnom tkivu, razmatrala se mogućnost toksičnog delovanja vitamina D ukoliko se daje u visokim dozama, međutim nije dokazana toksičnost kod dece kojima je od rođenja od godinu dana ordinirano vitamin D u dozi od 2000 IU/dan.

Vitamin D smatra se da poseduje antikancerogeno dejstvo (inhibira angiogenezu, inhibira proliferaciju ćelija i stimuliše diferencijaciju ćelija), te deficit vitamina D može uticati prokancerogeno izazivajući:

- Malignitete kolona, prostate, dojke ili pankreasa
- Autoimune bolesti: reumatoidni artritis, dijabetes mellitus tip 1 i 2, Chron-ovu bolest i multiplu sklerozu
- Infektivne bolesti
- Kardiovaskularne bolesti (hipertenzija, akutni koronarni događaj i kalcifikacije koronarnih krvnih sudova)

Prema literaturi uzimanje vitamina D više od 1100 mg/dan kod postmenopauznih žena sprečava rizik od maligniteta za oko 60%.

Preporuke SZO za nadoknadu vitamina D date su u prethodnom tekstu u tabeli (96).

#### **1.4. MULTIFAKTORIJALNOST RIZIKA ZA NASTANAK OSTEOPOROZE**

Prema istraživanjima kod osoba koje imaju više faktora rizika za nastanka osteoporoze verovatnoća nastanka osteoporoze se povećava. Ukoliko osoba ima 2 napred navedena faktora rizika za 30% se povećava verovatnoća nastanka osteoporoze, nezavisno od godina života (97).

Cilj kliničkih i radioloških ispitivanja osteoporoze je:

- Isključiti bolesti koje maskiraju osteoporozu (osteomalacija, multipli mijelom)
- Identifikovati uzroke osteoporoze i dodatne faktore rizika
- Izabrati najadekvatniji vid lečenja

Prevenција osteoporoze podrazumeva:

- Merenje BMD kod preporučene populacije
- Adekvatan unos kalcijuma i vitamina D
- Redovna fizička aktivnost
- Prestanak pušenja
- Prestanak konzumiranja alkohola
- Uticati (smanjiti inenzitet ili ukloniti) na ostale faktore rizika: poboljšati vid, koordinaciju hoda i pokreta u cilju smanjenja mogućnosti pada

#### **1.5. POSLEDICE OSTEOPOROZE – FRAKTURE**

Posledice nelečene osteoporoze su frakture različitih lokalizacija, najčešće distalnog dela radijusa, kičmenog stuba i kuka, koje mogu nastati i na malu traumu; bol, nesposobnost obavljanja pojedinih fizičkih aktivnosti, zavisnost od druge osobe, depresivnost, anksioznost, izolovanost, pa čak i povećan mortalitet u poređenju sa osobama iste životne dobi. Incidenca fraktura raste sa starenjem svetske populacije. Incidencija osteoporotskih fraktura u svetu se procenjuje na 9 miliona, a godišnje se izgubi 5,8 miliona DALY-a (disability-adjusted life years) zbog osteoporoze(98). Širom sveta procenjuje se da će 50% postmenopauzних žena i 25% muškaraca doživeti osteoporotske frakture do kraja života(99). Mogućnost preciznog merenje fraktornog rizika je osnovno za identifikovanje ekonomski isplativog lečenja osteoporoze(100). Fraktorni rizik se povećava za 1,5-3 puta nakon smanjenja BMD za 1 SD (standardna devijacija) (101). Dokazano je da svako smanjenje BMD za 1 SD povećava

fraktorni rizik za 18% kod postmenopauznih žena, dok smanjenje za 1 SD lumbalne kičme povećava rizik za 24% (102). Mortalitet nakon preloma kuka je između 15-30%, a nakon vertebralnih preloma oko 10%.(103).

2000 godine u Evropi je registrovano 3,8 miliona osteoporotskih preloma kuka, od kojih je 20% osoba umrlo u prvoj godini nakon preloma. Cena hospitalnog lečenja ovih pacijenata procenjuje se u Evropi na 3976 miliona dolara, i na 5700 američkih dolara u SAD. Rizik morfometrijskih vertebralnih fraktura je 19,2% u prvoj godini nakon prve morfometrijske frakture (104).

## **1.6. Faktori rizika za frakture:**

### **1.6.1. Starost**

Starost predstavlja značajni fraktorni rizik za nove kliničke frakture. Starenjem se povećava fraktorni rizik za prve, kao i za ponovne kliničke i morfometrijske frakture. Sa povećanjem godina života kod žena, povećava se fraktorni rizik. Osobe starije od 65 godina imaju 1,5-2 puta veći fraktorni rizik nego mlađe od 65 godina. Čak i kod osoba bez ijednog dodatnog fraktornog rizika, osobe starije od 65 godina imaju povećan 10-godišnji fraktorni rizik za 7,5%. Relativni fraktorni rizik se povećava za 6% sa svakom godinom života. Rizik za osteoporotske frakture duplira se svakih 7-8 godina nakon 50-te starost žena. Prosečne godine za nastanak fraktura kuka je 82, a za vertebralne frakture oko 70 godina (105). Godine su jedan od najbitnijih faktora rizika za nastanak fraktura kuka. U odnosu na BMD, fraktorni rizik za prelom kuka povećava se četverostruko između 55 i 85 godina. Povećanje godina je čak za desetstruko značajniji fraktorni faktor rizika od smanjenja BMD(106). U literaturi se navode podaci da kod starijih žena od 80 godina, BMD ima minoran uticaj na fraktorni rizik, te da čak nije uvek ni neophodno kontrilisati ga(108).

### **1.6.2. Pol**

Žene u postmenopauzalnom periodu imaju najveći fraktorni rizik. Tokom detinjstva i adolescencije muškarci dostižu veću maksimalnu gustinu kosti u odnosu na žene, i tokom čitavog života, do duboke starosti je ravnomerno gube. Za razliku od njih žene tokom peri i u postmenopauznom periodu koji traje ukupno oko 5-7 godine, izgube u proseku 2% BMD godišnje, što je ukupno maksimalno do 10,5%. U kasnijem postmenopauznom periodu ovaj stepen gubitka se smanjuje, i tada povećanje godina života najznačajnije povećava fraktorni rizik. Tek u devetoj deceniji ujednačava se fraktorni rizik u oba pola. Tremollieres u svom radu pokazuje da paritet predstavlja značajan i nezavistan prediktor fraktura. U poređenju sa

nuliparama, žene sa troje ili više dece imaju 48%-56 % manji rizik za nastanak većine fraktura, nezavisno od BMD i ostalih frakturnih rizika (108). Ovaj podatak se objašnjava činjenicom da se tokom trudnoće luči veća količina estrogena, koja ima protektivno dejstvo na kosti. Višerotke bi, prema ovim premisama imale proporcionalno veću BMD i manji frakturni rizik.

### **1.6.3. Nizak BMI (body mass index $\leq 19$ kg/m<sup>2</sup>)**

Iako je povećan BMI faktor rizika za brojna kardiovaskularna oboljenja, on predstavlja protektivni faktor za osteoporozu i osteoporotske frakture. BMI ispod 21 kg/m<sup>2</sup> predstavlja faktor rizika za nizak BMD, kao i povećan frakturni rizik, pre svega kod starijih žena (109). Iako se frakturni rizik smanjuje povećanjem BMI, ova korelacija nije linearna. Nivo rizika je znatno viši kod nižeg BMI, najviše pri BMI ispod 20 kg/m<sup>2</sup>. Između BMI od 25 kg/m<sup>2</sup> do 35 kg/m<sup>2</sup>, razlika frakturnog rizika je minorna(110). BMI je nezavistan prediktor vertebralnih fraktura(111). Vrednost BMI u različitim životnim dobima ima različit uticaj na gustinu kosti - normalno uhranjene osobe između 20-30 godina imaju prosečan BMI je 22 kg/m<sup>2</sup>, dok u periodu iznad 65 godina on iznosi 27 kg/m<sup>2</sup>. Pretpostavlja se da je povećanje telesne težine tokom života za 5-10 kg normalno, te novije studije pokazuju da promene BMI ili broj kilograma dobijenih tokom života ima značajniji uticaj na frakturni rizik od aktuelne telesne težine(112).

Pozitivnu korelaciju BMI i BMD objašnjavaju dva mehanizma: mehaničko opterećenje i hormonski status. Veća telesna težina podrazumeva veće mehaničko opterećenje na kosti, što deluje stimulatивно na povećano koštano formiranje. Kod osoba koje imaju genetski loš kvalitet kosti, povećanje mehaničkog opterećenja može povećati koštanu masu i na taj način kompenzovati ovaj genetski nedostatak(113). Navedeni kompenzatorni mehanizam objašnjava pozitivnu korelaciju između BMI i BMD u predelu lumbalne kičme i femura. Međutim, postavlja se hipoteza da li povećanje BMI I BMD kod postmenopauznih žena dovodi do smanjenja kvaliteta kosti, a zatim posledično do kompenzatornog povećanja koštane mase, što za krajni rezultat ima povećanje BMD(114). Pirro u svom radu daje zanimljivo objašnjenje o povezanosti BMI i BMD: dok masno tkivo povećava BMD putem povećanja mehaničkog opterećenja i oslobađanja hormona (estrogen, leptin, adiponektin) koji deluju anabolično na kost, povećanje BMI utiče na povećanje padova i povreda, što je jedna od glavnih precipitirajućih faktora za nastanak fraktura. Iz navedenog proističe da kod postmenopauzalnih žena sa osteoporozom, smanjenje snage kosti je rezultat prevage

povećanog BMI-vezanih padova i povreda u odnosu na anabolički efekat hormona i BMI. Posturalne promene kičmenog stuba kod gojaznih žena mogu povećati mehaničko opterećenje na kičmeni stub što povećava fraktorni rizik.

Ukoliko ne postoje uslovi za merenje BMD, BMI može poslužiti za identifikaciju osoba sa malim BMD i povećanim fraktornim rizikom. U FRAX upitniku BMI se koristi u slučaju kada merenje BMD nije dostupno.

#### **1.6.4. Prethodne frakture (prelomi kuka, ručnog zgloba i kičmenih pršljenova) uključujući i neme (morfometrijske) prelome kičmenih pršljenova**

Postojanje fraktura nezavisno od lokacije ili fraktura kuka su jedan od najvažnijih faktora rizika za početak lečenja osteoporoze, nezavisno od vrednosti BMD. Prethodno doživljeni prelomi, visok stepen gubitka koštanog tkiva i niske vrednosti BMD (bone mineral density) predstavljaju najvažnije fraktorne faktore rizika. Prema literaturi, 50% postmenopauzних žena sa pozitivnom anamnezom o prethodnoj frakturi doživeće ponovnu frakturu unutar 5 godina, nezavisno od vrednosti BMD(115). Perimenopauzalni gubitak kosti znatno je izraženiji u lumbalnim kičmenim pršljenovima nego u predelu vrata femura, te se i prelomi ranije dešavaju na vertebralnim pršljenovima(116). Fraktura proksimalnog dela femura predstavlja najtežu komplikaciju osteoporoze, koja uzrokuje 20-30% mortaliteta, a prema nekim autorima i do 50% tokom prve, posttraumatske godine(117). Osteoporoza vtrebralne kičme javlja se znatno ranije; povećana je incidencija nakon 60-te godine kod žena, dok se prelom kuka dešava znatno kasnije. Vertebralne frakture su česta manifestacija osteoporoze, i uzrokuju povećan morbiditet i mortalitet. Kod žena, nezavisno od starosti, postojanje vertebralnih fraktura za 4 puta povećava rizik od narednih fraktura bilo koje lokalizacije, i ovaj postotak se povećava povećanjem broja prethodnih vertebralnih fraktura (118). Druge studije pokazuju da se u peri i postmenopauzних žena duplira rizik kod žena sa prethodnim frakturama bilo koje lokalizacije, u odnosu na žene bez njih(118). Van Geel u desetogodišnjoj studiji pokazuje da se rizik povećava za 66% kod žena sa prethodnim frakturama(102). Tokom 5-godišnjeg praćenja, Pasco je uočio da se prelomi na malu traumu zapažaju kod 44,4% žena sa osteoporozom, 25,2% sa osteopenijom i 19,0% sa normalnim BMD(119). Van Geel takođe navodi značajnost momenta nastanka fraktura: kod žena starosti 70 godina sa T skoro od -2,5 SD, fraktorni rizik je 31.7% ako se fraktura desila više od 5 godina pre testiranja, i čak 47,0% ako je prošlo manje od 5 godina od frakture. Morfometrijske frakture su čest uzgredan nalaz na rentgenskom snimku. Karakteriše ih smanjena visina kičmenog pršljena u antero-

posteriornom pravcu za 20% (ili 2 mm). Prema stepenu smanjenja kičmenih pršljenova, postoji: blago (20-25%), umereno (25-40%) i teško smanjenje (>40%). Klinički faktori rizika za nastanak vertebralnih fraktura su: gubitak telesne visine i prethodne vertebralne frakture, dok su podatak o bolu u leđima i starost klinički riziko-faktori(120). Rizik morfometrijskih vertebralnih fraktura je 19,2% u prvoj godini nakon prve morfometrijske frakture(121). Kanis čak navodi da je 10-godišnji rizik od morfometrijskih vertebralnih fraktura veći od rizika za kliničke frakture, i da morfometrijske frakture značajno povećavaju rizik za nove kliničke frakture(121). Neinvazivne procedure kojima se može postaviti sumnja na vertebralne frakture su: merenje distance između rebra i karličnih kostiju, izračunavanje Margolis-ovog skora za bol u leđima, i gubitak telesne visine u odnosu na visinu u 25-oj godini života. Najznačajniji faktor rizika za prelom kuka je nemogućnost samostalnog ustajanja sa stolice bez pomoći ruku; dok su za prelom podlaktice: mala telesna težina (ispod 57kg), prethodno doživljene frakture do 50-te starost; a za prelom rebra: prelom kuka majke, i prethodne frakture posle 50 godine (122).

BMD se smatra najboljim prediktorom fraktura pre nastanka prve vertebralne i nevertebralne frakture, dok su prethodno doživljene frakture najbolji fraktorni rizik za naredne frakture. Fraktura podlaktice dvostruko povećava mogućnost nastanka nove frakture. Verovatnoća ponovne frakture značajno se povećava sa brojem prethodnih fraktura.

#### **1.6.5. Prelom kuka u roditelja**

Prvi stepen rođaka (majka, sestra) postmenopauzних žena sa osteoporozom imaju manji BMD nego rođaci bez pozitivne porodične anamneze za osteoporozu(123). Prvi stepen rođaka, takođe ima povećan fraktorni rizik. Meta analiza pokazuje da pozitivna porodična anamneza za frakture najbližih rođaka pozitivno korelira sa frakturama bilo koje lokalizacije. Rizik za frakture kuka je za 127% veći kod osobe čiji su roditelji imali prelom kuka. Rizik za frakturu kuka je nešto veći kod pozitivne porodične anamneze nego za frakture ostalih lokacija. Ovo se objašnjava naslednim kvalitetom kosti, volumenom koštanog tkiva, strukturom i oblikom kosti, koji mogu imati uticaja na fraktorni rizik.

#### **1.6.6. Terapija glukokortikosteroidima (oralno 3 meseca ili duže, nezavisno od visine doze)**

Pod terapijom kortikosteroida podrazumeva se konzumiranje:

Kortizon acetata, hidrokortizona, metilprednizona, prednizolona, prednizolon acetata, prednizolon acetata i natrijum fosfata, prednizona i triamcinolona.

Epidemiološke studije pokazuju da se rizik za frakture kuka, podlaktice i ramena povećava za dva puta kod pacijenta koji uzimaju kortikosteroidnu terapiju; rizik od vertebralnih fraktura je još i veći. Rizik je doznno zavistan, i odnosi se na dozu od 7,5 mg/dan prednizolona ili njegovih ekvivalenata. Uzimanje 5-7,5 mg/dan prednizolona nosi sa sobom znatno manji fraktorni rizik(124). Kortikosteroidna terapija u bilo kom životnom dobu povećava fraktorni rizik, u odnosu na osobe koje nisu bile na ovoj terapiji (125).

GIO (glikokortikosteroidima indukovana osteoporoza) najčešće zahvata trabekularne kosti pršljenjskih tela, te je i incidencija morfometrijskih fraktura pršljenova znatno češća. Svega 30% vertebralnih fraktura je simptomatsko, te se GIO retko uočava u momentu nastanka. Najčešći morfometrijski prelomi su u nivou Th 7 i Th 11.

#### **1.6.7. Pušenje**

U poređenju sa nepušačima, žene pušači gube znatno više koštanu masu, imaju povećan fraktorni rizik, i u proseku ulaze u menopauzu oko 2 godine ranije(126). Rana menopauza, iako statistički nesignifikantno, utiče na nastanka osteoporoze i raniju pojavu fraktura kod osoba starijih od 65 godina. Indirektno, ovo objašnjava jedan od mogućih mehanizama uticaja pušenja na pojavu fraktura(107). Nađena je linearna korelacija između godina života kada se počelo sa pušenjem i godine početka menopauze. Devojčice koje su počele sa pušenjem između 10 i 15 godina ulaze u menopauzu sa 45 godina, dok one koje su počele sa pušenjem u 45 godini, ulaze u menopauzu sa prosečno 51 godinom (107). Pušenje smanjuje apsorpciju kalcijuma u tankom crevu i smanjuje nivo  $17\beta$ -estradiol (127). Veći broj cigareta dnevno takođe dovodi do prevremene menopauze i do povećanog frakturnog rizika; 40% žena koje koriste preko 20 cigareta/dan ulaze ranije u menopauzu za razliku od 27% žena sa manje od 10 cigareta/dan (107). Fraktorni rizik se povećava sa dužinom pušačkog staža. Aktuelni pušači imaju povećan rizik za nastanak fraktura uopšte, osteoporotskih fraktura i fraktura kuka kod postmenopauznih žena(128). Tačan mehanizam uticaja pušenja na nastanak fraktura nije detaljno razjašnjen, ali se pretpostavlja da dovodi do smanjenja aktivnosti kosti, povećanog morbiditeta, rizika od pada, i do promena u mikroarhitekturi kosti(128).

#### **1.6.8. Konzumiranje alkohola (3 ili više jedinica dnevno)**

Podatak o konzumiranju alkohola u prethodnih 5 godina, ali ne i broj alkoholnih pića tokom dana dobar je prediktor frakturnog rizika.

Alkohol na metabolizam kosti ima dvojako dejstvo: umerena konzumacija dovodi do povećanja BMD, dok konzumiranje veće količine ima direktan toksični efekat na ćelije kosti



što rezultira smanjenjem koštane gustine(129). Količina konzumiranog alkohola povezana je i sa povećanim rizikom od pada, što predstavlja indirektno, zbog povećane sklonosti padu, faktor rizika za frakture. Dve ili više jedinice alkohola konzumiranih unutar 6 h, povećava za 20% rizik od pada kod radno aktivnog stanovništva. (130) Alkohol suprimuje koštano formiranje(131). Alkohol menja arhitektoniku kosti, smanjuje formiranje kosti i smanjuje mineralizaciju na površini kosti kod alkoholičara(132).

### **1.6.9. Fizička aktivnost**

Iako se ne ubraja u fraktorne faktore rizika prema FRAX upitniku, fizička aktivnost predstavlja veoma bitnu determinantu koštane gustine. U Švedskoj je zapaženo povećanje incidencije preloma kuka za pet puta od 1950-te godine, što se delom objašnjava sedantnim načinom života. Delovanje fizičke aktivnosti na kosti objašnjava se prvenstveno povećanjem mehaničkog opterećenja na kosti. Drastično smanjenje fizičke aktivnosti dovodi do rapidnog i znatnog smanjenja koštane gustine i snage. Najbolji primer za navedeno su osobe sa tetraplegijom ili astronauti koji provedu nekoliko meseci u prostoru bez sile gravitacije(133). Fizička aktivnost povećava BMD, i smanjuje fraktorni rizik. Ovaj efekat se najviše ispoljava u detinjstvu i adolescenciji, dok se kod odraslih fizički aktivnih osoba ispoljava blaže povećanje BMD, ili stagniranje njegove vrednosti. Kod osoba sa niskom BMD i prethodnom frakturom podlaktice, godinu dana povećane fizičke aktivnosti dovodi do povećanja BMD za 1%, najviše zbog stimulacije koštanog formiranja(135). Ovaj, iako mali procenat, može imati značajan uticaj na smanjenje fraktornog rizika u populaciji. Pored merljivog povećanja gustine kosti, povećana fizička aktivnost utiče na povećanje mišićne snage, koordinacije i balansa, što takođe povoljno utiče na fraktorni rizik. Osteoblasti se nakon mehaničkog opterećenja stimulišu, ali posle izvesnog vremena, ukoliko se opterećenje ne povećava, smanjiće se ili čak nestati stimulacija osteoblasta. Zbog toga se preporučuje kontinuirano povećanje fizičke aktivnosti u cilju kontinuirane stimulacije osteoblasta(134). Maksimalan efekat na kosti se postiže stalnim povećavanjem opterećenja i promene pravca dejstva sile na kosti - tenis i squash su najidealniji sportovi za povećanje koštane gustine. Meta studija je pokazala da su najefikasnije za povećanje BMD vrata femura vežbe snage donjih ekstremiteta, dok je za lumbalni deo kičme – najveći uspeh postiže kombinovanim programom vežbi(135). Navedena meta analiza pokazuje da povećanje fizičke aktivnost umereno povećava BMD i nesignifikatno smanjuje fraktorni rizik. Kod postmenopauzalnih

žena koje vežbaju u proseku se uočava 0,85% manji gubitak BMD u predelu lumbalne kičme i 1,03% u predelu kuka u odnosu na postmenopauzne žene koje nisu fizički aktivne.

### **1.7. Faktori rizika za pad**

Padovi predstavljaju daleko najznačajniji faktori rizika za nastanak nevertebralnih fraktura(136, 137), čak se predpostavlja da je ovaj rizik značajniji i od činjenice da inividua boluje od osteoporoze (138).

Prema vodiču za prevenciju i lečenje osteoporoze NOF (National Osteoporosis Foundation), faktori rizika za pad su(139):

- podatak o padovima
- starost
- slabost mišića
- nestabilnost, loša koordinacija, drhtavica
- slabovidost
- artritis
- neuropatije donjih ekstremiteta
- uzimanje psihotropnih lekova
- dehidracija

Padovi su precipitirajući faktori za oko 90% svih fraktura, uključujući i frakture kuka(140). U SAD trećina žena preko 60 godina jednom godišnje doživi pad; u polovine njih pad se ponavlja. Incidencija pada raste sa godinama, dostižući stopu od 50% kod žena u 80-tim godinama. Starije žene znatno češće dožive pad od muškaraca istog doba. Teoretski, fraktorni rizik u velikom meri predstavlja rizik od pada, te bi se posebna pažnja trebala usmeriti na prevenciju pada. Prevencija pada podrazumeva: redovnu fizičku aktivnost u cilju jačanja muskulature donjih ekstremiteta, korekciju slabovidosti, dovoljnu hidraciju, adekvatno lečenje artritisa i neuropatije, smanjeno ili kontrolisano uzimanje psihotropnih medikamenata, smanjenje prepreka pri kretanju u kućnim uslovima i korišćenje pomagala za kretanje. Smanjenje ili prekid uzimanja psihotropnih lekova (benzodiazepina, neuroleptika i anitdepresiva) može smanjiti rizik od pada za čak 60% kod starijih osoba(141).

## 1.8. MULTIFAKTORIJALNOST ZA FRAKTURNI RIZIK

Rezultati prospektivnih studija pokazuju da opterećenje populacije frakturama više dolazi od žena sa osteopenijom ili normalnim BMD, nego od žena sa osteoporozom. Iako žene sa osteoporozom imaju najveći fraktorni rizik, one čine svega 20% populacije, i objašnjavaju svega jednu četvrtinu svih fraktura. Skoro duplo više fraktura desi se osobama sa osteopenijom koje čine oko 50% populacije pod rizikom.

Novi stavovi navode da merenje BMD nije dovoljno, i nije jedino merilo, za detekciju svih rizičnih individua za osteoporozu(143). SZO je, na osnovu dosadašnjeg saznanja zaključila da kod osoba koje imaju osteopeniju na BMD često nastaju frakture. Čak je opterećenje za fraktorni rizik veće kod osoba sa osteopenijom, iako te osobe ne ispunjavaju glavni dijagnostički kriterijum za osteoporozu - BMD vrednost za osteoporozu. Žene sa osteopenijom (T skor <-1,0) i sa prethodnim frakturama posle menopauze imaju apsolutni fraktorni rizik 19,6%, što je znatno viši postotak od 12,9% koliko iznosi kod osoba sa T skorom <-2,5 bez prethodnih fraktura. Čak žene sa T skorom 0,0 i prethodnim frakturama imaju fraktorni rizik od 17,1%. Iz ovog proističe da je veliki broj žena sa visokim fraktornim rizikom bez terapije. Savremene preporuke procenjuju 10-godišnji fraktorni rizik na osnovu prediktora osteoporotskih fraktura. William u svom radu na uzorku od preko 2000 postmenopauznih žena upoređuje raniji i savremeni način dokazivanja osteoporoze; rezultati ukazuju da novom metodologijom više starijih žena ima osteoporozu i povećan 10-godišnji rizik na frakture, dok mlađe žene imaju znatno manji rizik, i ne zahtevaju lečenje. Kung u svom radu pokazuje da su pomagala za kretanje i podatak o padu najznačajniji 10-godišnji prediktori fraktura, dok su manje značajni: unos kalcijuma ispod 400 mg/dan, stariji od 65 godina, prethodne frakture, BMI < 19 kg/m<sup>2</sup>, fizička aktivnost manja od 30 min/dan(143). Klinički faktori u ovom radu, koji su na granici signifikantnosti su: pozitivna porodična anamneza za frakture, pušenje, konzumiranje alkohola, kortikosteroidna terapija.

U odnosu na pojedinačne fraktorne rizike, kombinacije nekih od njih govore u prilog znatno većem stepenu verovatnoće za nastanak frakture. Kombinacija niske BMD i fraktura na malu traumu predstavljaju najznačajniji prediktor za nastanak novih fraktura(145). 10-godišnji fraktorni rizik postmenopauznih žena sa osteoporozom kuka bez ostalih faktora rizika je 6%, dok osobe bez osteoporoze kuka i bez faktora rizika imaju rizik od 3%. Žene starije od 65 godina sa osteoporozom kuka imaju 10-godišnji fraktorni rizik od 17% u poređenju sa 12%

kod osoba bez osteoporoze kuka. Žene sa multiplim faktorima rizika imaju veći rizik za frakture od osoba sa niskim BMD. Osobe sa tri ili više faktora rizika (od ukupno osam) i T skorom kuka  $>-1,0$  SD imaju veći 10-godišnji rizik za frakture od osoba sa T skorom kuka  $<-2,5$  SD bez kliničkih faktora rizika. Osobe sa 1 ili 2 faktora rizika i T skorom  $>-1,0$  SD imaju 10-godišnji fraktorni rizik 8,8%, dok osobe sa T skorom kuka  $<-2,5$  SD bez faktora rizika imaju rizik od 5,3%. Fraktorni rizik se povećava sa povećanjem broja pozitivnih faktora rizika. Tako osobe sa 3 pozitivna faktora rizika i niskim BMD imaju najveći 10-godišnji rizik od oko 30%.

### 1.9. FRAX upitnik

U svetu se zapaža trend rasta broja starijih osoba, te je i broj fraktura u znatnom porastu, što predstavlja sve značajniji javno-zdravstveni problem. Procenjuje se da će svaka druga žena starija od 50 godina do kraja života doživeti prelom, što će duplirati troškove lečenja do 2025 godine(146). Prema Kanisu incidencija fraktura kod žena 50-59 godina u Švedskoj je (na 1000 žena): 1,17-1,27 u predelu kičmenih pršljenova; 3,90-4,08 za distalni radijus; 0,53-0,55 za kuk(147).

Osteoporotske frakture su signali za moguće ponovne frakture.

Ova premisa bila je vodeća za SZO da osmisli jednostavan, lako primenljiv, jeftin način kojim će se kod velikog broja potencijalno rizičnih osoba moći proceniti fraktorni rizik. Prema epidemiološkim studijama sprovedenim u više zemalja sveta, pokazano je da 79,1% postmenopauznih žena nema povećan ukupni fraktorni rizik, dok 20,9% ima, te je cut-off u FRAX upitniku-20% postojanja fraktornog rizika, kada se preporučuje početak lečenja i kontrola osteoporoze.

Pokazano je takođe da 10,3% osoba bez fraktornog rizika imaju DXA nalaz, dok samo 36% žena sa tri ili više fraktornih rizika imaju ovakav nalaz. Žene koje su bliže zdravstvenim centrima u kojima postoji DXA aparat bolje su kontrolisane i lečene za razliku od žena iz unutrašnjosti. Danska studija je pokazala da 20,2% žena koja živi na udaljenosti do 10 km od DXA centara ima urađen ovaj pregled dok je svega 11,5% žena koje žive dalje od 40 km uradilo DXA pregled(147). U nekim, pevažodno nerazvijenim zemljama problem DXA pregleda odnosi se i na činjenicu da u nekim zemljama zdravstveni fond snosi troškove, pregleda, dok u drugim, pregled plaćaju sami pacijenti, te je i zbog ekonomskog statusa

pacijenata, onemogućeno ravnomeran skrining. Organizovanje mobilnih jedinica, ili transporta, naročito starije populacije do centara sa DXA aparatom, povećalo bi broj osoba kod kojih je neophodno uraditi ovaj pregled. Iz navedenih činjenica stručnjaci SZO osmislili su FRAX upitnik kako bi što veća populacija uradila screening i identifikovale se osobe sa najpreciznijim frakturnim rizikom, te na vreme počelo sa adekvatnom terapijom i monitoringom. Frakturni rizik, zasnovan na FRAX upitniku služi da prepozna osobe koje nemaju vrednosti BMD za osteoporozu, ali imaju povišen frakturni rizik.

Idealan prognostički model trebao bi biti specifičan za određenu populaciju, i da uzme u obzir promenu rizika tokom godina. Iako je do sada primenjen u nekolicini zemalja Evrope i u Australiji, uočavaju se demografske razlike u vrednostima BMD i stepenu uticaja pojedinih frakturnih faktora rizika. Niže vrednosti BMD zapažaju se u severnim zemljama, što se najverovatnije objašnjava manjom količinom sunčanih dana, odnosno manjom koncentracijom vitamina D u krvi i njegovim uticajem na kosti. Stanovništvo toplijih zemalja ima više sunčanih dana, prosečno veću koncentraciju vitamina D, kvalitetniji način ishrane i veću fizičku aktivnost, što doprinosi i povećanoj koštanoj gustini, manjoj prevalenci osteoporoze i manjem frakturnom riziku.

FRAX upitnik predstavlja sredstvo koje služi za sprovođenje nacionalnog programa svake države ponaosob, u cilju uočavanja dominantnih faktora rizika za frakture, na osnovu čega bi se kasnije temeljili nacionalni programi prevencije osteoporoze i osteoporotskih fraktura. U Francuskoj je na 494 žene starosti 45-60 godina pokazano da primena FRAX-a u tom periodu pokazuje da žene imaju nizak do umeren frakturni rizik (3-4%). 40% ispitanih žena nije imalo nijedan frakturni rizik što ukazuje na dobru genetsku osnovu, visok nivo fizičke aktivnosti i adekvatan unos kalcijuma i vitamina D(147). Poljska je primenila FRAX na 378 žena starosti 40-86 godina, te nakon sumacije rezultata pokazano da 33% žena starosti 50-59 godina i 17% žena starosti 60-79 godina koje su prema BMD imale osteoporozu, nemaju kriterijume prema FRAX upitniku za medikamentozno lečenje osteoporoze(148).

Ekonomska isplativost 10-to godišnje procene frakturnog rizika i lečenja osteoporoze u Velikoj Britaniji zapaža se kod vrednosti FRAX-a od 7,5% kod 50-godišnjakinja. Prema najnovijem NOF Clinician's Guide (149). jedna trećina muškaraca i 37% žena starijih od 50 godina u USA su potencijalni kandidati za farmakološku terapiju u cilju prevencije fraktura. Ova premisa nije obavezujuća, odluka o terapiji zasnovana je na inicijalnoj proceni kliničara.

Cost effective analyses pokazuju da je 10-godišnji fraktorni rizik od minimum 20% jedino isplativa intervencija, što je u manjoj meri specifično za svako područje(150).

Optimalno lečenje pacijenata sa osteoporozom i osteoporotskim prelomima ne može se postići bez adekvatno identifikovanih osoba sa osteoporozom i procenom njihovog frakturnog rizika. Procena frakturnog rizika može kod pacijenta izazvati bolju adherenciju i perzistentnost dugotrajnog uzimanja medikamenata. Merenje BMD ima dobru pozitivnu korelaciju sa frakturnim rizikom, ali je dostupnost merenje BMD često mala, a cena pregleda znatna, te je potrebno klasifikovati osobe kod kojih treba raditi. U cilju bolje procene osoba koje imaju povišen rizik za nastanak osteoporoze SZO (Svetska Zdravstvena Organizacija) napravila je FRAX upitnik. FRAX upitnikom se procenjuje 10-godišnji rizik od najčešćih fraktura (kuk, kičmeni stub, podlaktica i rame) i 10-godišnji rizik za frakture kuka. Kod osoba na terapiji osteoporoze, FRAX upitnik se ne koristi, jer nema prognostičku vrednost.

Cilj FRAX upitnika je da kod osoba sa malom koštanom gustom odredi da li su oni kandidati za farmakoterapiju ili ne, zasnovano na individualnom riziku za velike prelome (kičmenih pršljenova, podlaktice, kuka i ramena) ili za prelom kuka (151).

NOF preporuke za korišćenje FRAX upitnika:

- koristiti ga kod svih postmenopauzalnih žena i muškaraca starijih od 50 godina
- ne koristiti kod osoba koje već imaju i leče se od osteoporoze
- koristiti BMD kuka kao jedino merodavno mesto; merenje BMD na drugom mestu, ne može se koristiti u FRAX upitniku.

Nalik na FRAX upitnik Nguyen je pokušao da osmisli nov nomogram kojim procenjuje fraktorni rizik. Osnovna razlika između ova dva upitnika je u broju faktora rizika: Nguyen navodi samo 4 fraktorna faktora rizika: starost, broj prethodnih fraktura, broj padova i BMD (T skor) u predelu vrata femura. Poređenjem ova dva upitnika, rezultati pokazuju da Nguyen-ov nomogram pokazuje veći fraktorni rizik, koji je možda specifičniji za frakture kuka od FRAX upitnika. Ova premisa potiče najverovatnije iz činjenice da broj padova i broj fraktura kod starijih osoba imaju velikog uticaja na fraktorni rizik, te bi osnovači FRAX upitnika trebali razmisliti o uvođenju novih frakturnih pokazatelja (152).

## 1.10. TERAPIJA OSTEOPOROZE

Terapija osteoporoze podrazumeva nefarmakološki i farmakološki tretman:

1. Nefarmakološki tretman podrazumeva:
  - Umerenu ishranu
  - Adekvatnu količinu unosa kalcijuma i vitamina D
  - Adekvatnu fizičku aktivnost
  - Prestanak pušenja
  - Prestanak konzumacije alkohola
  - Prevencija pada
2. Farmakološki tretman:
  - Inhibitori resorpcije kosti
    - i. Kod ubrzanog metabolizma
      - Estrogeni (+ progestageni)
      - SERMSs
      - Modifikovani estrogeni
      - Kalcitonin
      - Bisfosfonati
      - Vitamin D
      - Kalcijum
  - Stimulatori formiranja kosti
    - i. Kod usporenog metabolizma
      - Fluoridi
      - Anabolni steroidi
      - PTH
  - Perspektiva
    - Stroncijum ranelat
    - Osteoporotegerin
    - Antagonisti IL-1
    - Antagonisti TNF- $\alpha$ , BP

- Antitela na sklerostin
- Inhibitori katepsina K

### ***Bisfosfonati***

Ova grupa medikamenata ima najširu primenu u lečenju osteoporoze. Bisfosfonati inhibicijom osteoklastne aktivnosti i stimulacijom njihove apoptoze, ispoljavaju snažan antiresorptivni učinak. U mnogim studijama, dokazano je dozno zavisno povećanje koštane gustine kičmenog stuba i kuka; oni smanjuju rizik od vertebralnih fraktura za 40-70%, i rizik od fraktura kuka za oko 30%. (153) Sem uticaja na kosti, bisfosfonati nemaju efekata na organizam. Nakon 5 godina od prekida sa lečenjem bisfosfonatima, BMD ostaje stabilan, kao i markeri koštane resorpcije (154). Novim generacijama bisfosfonata, i načinom aplikacije leka, prevazilazi se, ranije uočena smanjena komplijansa usled digestivnih tegoba tokom terapije.

### ***Stroncijum ranelat***

Stroncijum ranelat indikovani je u prevenciji i terapiji osteoporoze. Dokazano je da nakon 3 godine terapije povećava koštanu gustinu kičmenog stuba za 14% i kuka za 18%. Fraktorni vertebralni rizik smanjuje se za 40% u odnosu na placebo i za 41% u predelu vrata femura godinu dana nakon primene stroncijum ranelata (155).

### ***SERMs (selektivni estrogen-receptor modulatori) –Raloxifen***

Ovoj grupi pripadaju nesteroidne supstance različitog hemijskog sastava koji deluju kao agonisti i/ili antagonisti estrogena. Raloxifen je predstavnik ove grupe odobren za prevenciju i lečenje osteoporoze. Raloxifen smanjuje koštani turnover, povećava BMD i smanjuje fraktorni rizik za frakture kuka i kičmenog stuba. Dodatni povoljan efekat raloxifena je u tome što smanjuje incidencu maligniteta dojke. U poređenju sa bisfosfonatima, ispoljava manji pozitivan efekat na BMD(156).

### ***Teriparatid- paratiroid-hormon peptidi***

PTH ili njegovi analozi, ordinirani subkutanom injekcijom jednom dnevno anabolici su sa direktnim stimulativnim dejstvom na osteoblaste, povećavaju koštano formiranje i povećavaju gustinu trabekularne kosti. Preporučuje se u terapiji uznapredovale osteoporoze sa prisutnim frakturama. Terapija traje do 18 meseci, kada se beleži znatno povećanje koštane gustine i signifikantno se smanjuje rizik za frakture. Indikovani je i u terapiji glukokortikoidima indukovane osteoporoze.



### ***Kalcitonin***

Kalcitonin, inhibitor koštane resorpcije, indikovano je u terapiji, ali ne i u prevenciji osteoporoze. Smatra se terapijom drugog izbora u lečenju osteoporoze. Smanjenje koštanog turnover-a znatno je manje u tkovu i nakon lečenja kalcitoninom u odnosu na ostale antiresorptivne lekove. Kalcitonin smanjuje bol kod osteoporotskih vertebralnih fraktura. Intranazalno aplikovan sprej u dozi od 200 IU/dan tokom 5 godina smanjuje rizik od vertebralnih fraktura za oko 33% u poređenju sa placebo (157).

## 2. CILJ RADA

Cilj rada je da se odgovori na sledeća pitanja:

1. Dali postoji povezanost između faktora rizika ispitanica nastalih i fraktura u ispitivanoj populaciji postmenopauznih žena
2. Koji su pojedinačni „major“, a koji „minor“ faktori rizika za predikciju nastanka frakturnog rizika u ispitivanoj populaciji postmenopauznih žena sa osteoporozom
3. Koja kombinacija faktora rizika ima najveći stepen povezanosti sa prisustvom osteoporotskih fraktura u ispitivanoj populaciji postmenopauznih žena

### **3. OSNOVNE HIPOTEZE**

1. Ispitivani faktori rizika za nastanka fraktura u ispitivanoj populaciji postmenopauzних žena imaju značajnog uticaja na nastanak osteoporotskih fraktura
2. Starost, uhranjenost i BMD su „major“ faktori rizika za nastanak fraktura
3. Jedan „major“ i najmanje dva „minor“ frakturna rizika imaju najveći stepen povezanosti sa frakturama

#### **4. MATERIJAL I METODE**

Istraživanje je sprovedeno u vidu studije preseka. Na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma u Kliničkom centru Vojvodine u periodu od 2000 do 2011 godine. Ispitivanje je sprovedeno kod žena sa postavljenom dijagnozom postmenopauzne osteopenije ili osteoporoze. Anamnestički su iz anketa ispitanica dobijeni podaci o datumu rođenja, antropometrijskim merenjima (telesna visina i težina, indeks telesne težine (BMI)), podaci o menarhi, početku menopauze, podaci o prethodnim prelomima (kuka, kičmenog stuba, podlaktice ili preloma drugih lokacija), smanjenju telesne visine, broja dece, dužini laktacije, podatak o pušenju, porodična anamneza, postojanje preloma kod najbližih srodnika (majka, sestra, baka), ranije bolesti, uzimanje kortikosteroidne terapije, podaci o snimanju DEXA pregleda (lumbalna kičma, vrat femura, femur). Na osnovu rezultata ankete, popunjena je tabela u Windows Exel-u.

Statistička obrada podrazumevala je primenu ANOVA metode, MANOVA metode, deksriminativnu metode.

## 5. REZULTATI

Ispitivanjem je obuhvaćeno ukupno 529 postmenopauznih žena koje su ambulantno ili hospitalno lečene na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma u Kliničkom centru Vojvodine u periodu od 2000 do 2011 godine. Ispitivanje je sprovedeno kod žena sa postavljenom dijagnozom postmenopauzne osteoporoze ili osteopenije. Anamnestički su iz anketnih upitnika ispitanica dobijeni podaci o životnoj dobi, antropometrijskim parametrima (telesna visina i težina, indeks telesne težine (BMI)), vreme nastanka menarhe i menopauze, podaci o prethodnim prelomima (kuka, kičmenog stuba, podlaktice ili preloma drugih lokacija), smanjenju telesne visine tokom života, dužini laktacije, broju dece, pušenju, porodična anamneza o postojanju preloma kod najbližih ženskih srodnika (majka, sestra, baka), ranije doživljene bolesti, anamnestički podaci o uzimanju kortikosteroidne terapije, podaci o gustini kosti merene osteodenzitometrijom na predilekcionim mestima (lumbalna kičma, vrat femura, femur).

Tokom ispitivanja na našem uzorku prikazaće se vodeći faktori rizika za prelome kod ispitanica sa ranije doživljenim prelomima i kod ispitanica bez njih. Navedeni faktori rizika poređiće se među ispitanica sa osteoporozom i bez osteoporoze.

U toku ispitivanja dobijeni su sledeći rezultati:

## 5.1. ANALIZA FAKTORA RIZIKA ZA NASTANAK FRAKTURA U CELOM UZORKU PREMA SVIM KARAKTERISTIKAMA

Od ukupno 529 ispitanica obuhvaćeno ovim ispitivanjem, kod 442 (83,55%) ispitanice je postavljena dijagnoza osteoporoze, dok je kod 87 (16,45%) ispitanica postavljena dijagnoza osteopenije.

### 5.1.1. Životna dob

Tabela 1. Životna dob u ispitanica

|               | X (god) | SD   | Min  | Maks | CV    | Interv. pov |       | sk    | ku    | P     |
|---------------|---------|------|------|------|-------|-------------|-------|-------|-------|-------|
| Godine života | 64.08   | 9.20 | 41.0 | 85.0 | 14.35 | 63.29       | 64.86 | -0.08 | -0.71 | 0.124 |

Prosečna starost čitave grupe ispitanice je 64,08 +/- 9,2 godina. Najmlađa ispitanica imala je 41, a najstarija 85 godina.

### 5.1.2. Menarha

Tabela 2. Menarha u ispitanica

|         | X (god) | SD   | Min | Maks | CV    | Interv. pov |       | sk   | ku    | P     |
|---------|---------|------|-----|------|-------|-------------|-------|------|-------|-------|
| Menarha | 13.76   | 1.78 | 9.0 | 29.0 | 12.96 | 13.61       | 13.92 | 3.74 | 17.70 | 0.000 |

Prosečno vreme nastanka menarhe u čitavoj grupi ispitanica je 13,76 godina života; najmlađa ispitanica je u 9 godini života imala menarhu, a najstarija u 29-oj godini.

### 5.1.3. Menopauza

Tabela 3. Menopauza u ispitanica

|           | X (god) | SD   | Min  | Maks | CV    | Interv. pov |       | sk    | ku   | P     |
|-----------|---------|------|------|------|-------|-------------|-------|-------|------|-------|
| Menopauza | 48.22   | 5.09 | 34.0 | 59.0 | 10.55 | 47.78       | 48.65 | -2.89 | 7.70 | 0.001 |

Prosečno vreme nastanka menopauze je 48,22 godine, a raspon nastanka menopauze iznosi od 34 do 59 godina.

#### 5.1.4. Telesna visina

Tabela 4. Telesna visina u ispitanica

|                | X (cm) | SD   | Min   | Maks  | CV   | Interv. pov |        | sk    | ku    | P     |
|----------------|--------|------|-------|-------|------|-------------|--------|-------|-------|-------|
| Telesna visina | 161.03 | 7.31 | 133.0 | 181.0 | 4.54 | 16.40       | 161.65 | -3.77 | 12.60 | 0.107 |

Prosečna telesna visina ispitanica bila je 161,03 cm; najniža ispitanica bila je visine 133 cm, dok je najviša ispitanica bila visoka 181 cm.

#### 5.1.5. Relativno smanjenje telesne visine

Tabela 5. Relativno smanjenje telesne visine u ispitanica

|                                    | X (cm) | SD   | Min | Maks | CV    | Interv. pov |      | sk   | ku    | P     |
|------------------------------------|--------|------|-----|------|-------|-------------|------|------|-------|-------|
| Relativno smanjenje telesne visine | 2.02   | 2.59 | 0.0 | 10.0 | 128.5 | 1.79        | 2.24 | 4.01 | 14.04 | 0.000 |

Prosečno smanjenje telesne visine ispitivane grupe iznosi 2,02 cm, a kretao se u rasponu od 0 do 10 cm.

#### 5.1.6. Telesna težina

Tabela 6. Telesna težina u ispitanica

|                | X (kg) | SD    | Min  | Maks  | CV    | Interv. pov |       | sk   | ku   | P     |
|----------------|--------|-------|------|-------|-------|-------------|-------|------|------|-------|
| Telesna težina | 66.79  | 12.30 | 36.0 | 155.0 | 18.42 | 65.74       | 67.85 | 3.04 | 8.83 | 0.000 |

Prosečna telesna težina ispitanica iznosi 66,79 kg, najmanju telesnu težinu u naših ispitanica imala je ispitanica sa 36 kg, dok je najviše imala 155 kg.

#### 5.1.7 Body mass index

Tabela 7. Body mass index u ispitanica

|     | X (kg/m <sup>2</sup> ) | SD   | Min  | Maks | CV    | Interv. pov |       | sk   | ku    | P     |
|-----|------------------------|------|------|------|-------|-------------|-------|------|-------|-------|
| BMI | 25.77                  | 4.47 | 15.2 | 54.3 | 17.34 | 25.39       | 26.15 | 3.61 | 13.69 | 0.000 |

Prosečan BMI ispitanica iznosi 25,77 kg/m<sup>2</sup>, raspon BMI u ispitanica bio je od 15,2 kg/m<sup>2</sup> do 54,2 kg/m<sup>2</sup>.

### 5.1.8. Dužina laktacije

Tabela 8. Dužina laktacije u ispitanica

|                  | X (god) | SD    | Min | Maks | CV    | Interv. pov |       | sk   | ku   | P     |
|------------------|---------|-------|-----|------|-------|-------------|-------|------|------|-------|
| Dužina laktacije | 11.91   | 11.07 | 0.0 | 72.0 | 98.93 | 10.25       | 12.14 | 1.67 | 4.80 | 0.000 |

Prosečna dužina laktacije čitavog uzorka naših ispitanica iznosi 11,91 mesec, neke ispitanice nisu dojile, dok su pojedine dojile 72 meseca.

### 5.1.9. Vrednost T skora na predilekcionim mestima

#### 5.1.9.1. Vrednost T skora u predelu L1-L4 dela kičmenog stuba

Tabela 9. Vrednost T skora u predelu L1-L4 dela kičmenog u ispitanica

|       | X (SD) | SD   | Min  | Maks | CV    | Interv. pov |       | sk   | ku     | P     |
|-------|--------|------|------|------|-------|-------------|-------|------|--------|-------|
| L1-L4 | -2.66  | 1.01 | -5.7 | 4.4  | 38.10 | -2.74       | -2.57 | 9.93 | 126.29 | 0.000 |

Prosečna vrednost T skora u predelu L1-L4 delu kičmenog stuba iznosi -2,66 SD, dok se raspon vrednosti T skora iznosi od -5,7 do 4,4 SD.

#### 5.1.9.2. Vrednost T skora u predelu vrata femura

Tabela 10. Vrednost T skora u predelu vrata femura u ispitanica

|             | X (SD) | SD   | Min  | Maks | CV    | Interv. pov |       | sk    | ku   | P     |
|-------------|--------|------|------|------|-------|-------------|-------|-------|------|-------|
| Vrat femura | -1.91  | 0.89 | -4.6 | 0.9  | 46.41 | -1.99       | -1.84 | -0.06 | 0.23 | 0.051 |

Prosečna vrednost T skora u predelu vrata femura iznosi -1,99 SD, a raspon vrednosti T skora iznosi od -4,6 do 0,9 SD.

#### 5.1.9.3. Vrednost T skora u predelu femur total

Tabela 11. Vrednost T skora u predelu femur total u ispitanica

|             | X (SD) | SD   | Min  | Maks | CV    | Interv. pov |       | sk    | ku   | P     |
|-------------|--------|------|------|------|-------|-------------|-------|-------|------|-------|
| Femur total | -1.60  | 0.98 | -4.8 | 1.1  | 61.26 | -1.68       | -1.51 | -0.30 | 0.20 | 0.118 |

Prosečna vrednost T skora u predelu femura iznosi -1,60 SD, raspon vrednosti T skora u ispitanica iznosi od -4,8 do 1,1 SD.



### 5.1.10. Ranija kortikosteroidna terapija

Tabela 12. Ranija kortikosteroidna terapija u ispitanica

|                                          |                                               |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Ranije uzimale kortikosteroidnu terapiju | Ranije nisu uzimale kortikosteroidnu terapiju |
| 55                                       | 474                                           |

Od ukupno 529 ispitanica, 55 ispitanica je ranije koristilo kortikosteroidnu terapiju duže od 3 meseca, dok 474 ispitanice nije koristili ovu terapiju.

### 5.1.11. Pušenje

Tabela 13. Pušenje u ispitanica

|         |     |     |              |
|---------|-----|-----|--------------|
| Pušenje | Da  | Ne  | Bivši pušači |
|         | 130 | 341 | 58           |

Od ukupno 529 ispitanica 130 su aktivni pušači, 341 su nepušači, a 58 ispitanica su bivši pušači.

### 5.1.12. Ranije bolesti

Tabela 14. Ranije bolesti u ispitanica

|                  |                 |                       |                           |                   |            |                                   |
|------------------|-----------------|-----------------------|---------------------------|-------------------|------------|-----------------------------------|
| Ranija oboljenja | Maligne bolesti | Reumatoidni artiritis | Oboljenje štitaste žlezde | Sistemske bolesti | Celijakija | Hronična bubrežna insuficijencija |
|                  | 38              | 12                    | 55                        | 20                | 1          | 1                                 |

U grupi od 529 ispitanica, obuhvaćenih ovim ispitivanjem, 38 ispitanica je navelo podatak o preležanoj malignoj bolesti, 12 ispitanica ima reumatoidni artiritis, 55 ispitanica ima neko funkcionalno oboljenje štitaste žlezde, 20 ispitanica boluje od neke sistemske bolesti, 1 ispitanica ima celijakiju, a 1 ispitanica ima hroničnu bubrežnu insuficijenciju koja zahteva hemodijalizu.

### 5.1.13. Raniji prelomi

Tabela 15. Raniji prelomi u ispitanica

|                |     |     |
|----------------|-----|-----|
| Raniji prelomi | Da  | Ne  |
|                | 209 | 320 |

209 (39,51%) ispitanica je odgovorilo potvrdno na pitanje da li do momenta ispitivanja imale prelom, dok 320 (60,49 %) ispitanica je negativno odgovorilo.

Tabela 16. Lokacija ranijih preloma u ispitanica

|                |     |              |                        |                 |
|----------------|-----|--------------|------------------------|-----------------|
| Raniji prelomi | Kuk | Kičmeni stub | Podlaktica loco typico | Ostale lokacije |
|                | 18  | 43           | 113                    | 35              |

Od 529 ispitanica, od kojih je 209 navelo prethodno doživljene prelome, 18 je navelo prelom kuka, 43 je doživelo prelom nekog kičmenog pršljena, 113 je imalo prelom distalnog dela podlaktice na malu traumu, dok je ostalih 35 ispitanica doživelo prelome na nekim drugim lokacijama.

### 5.1.14. Porodična anamneza za prelome

Tabela 17. Porodična anamneza za prelome u porodici u ispitanica

|                    |     |     |
|--------------------|-----|-----|
| Prelomi u porodici | Da  | Ne  |
|                    | 162 | 367 |

162 (30,62%) ispitanice je dalo podatak o postojanju preloma u ženskom delu porodice (majka, sestra i baka), dok 367 (69,38%) ispitanice negira prelome u ženskom delu porodice.

### 5.1.15. Broj dece

Tabela 18. Broj dece u ispitanica

|           |           |        |        |        |        |        |        |
|-----------|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Broj dece | Nema dece | 1 dete | 2 dece | 3 dece | 4 dece | 5 dece | 6 dece |
|           | 68        | 140    | 266    | 46     | 6      | 2      | 1      |

68 (12,85%) ispitanica nije ostvarilo majčinstvo, 140 (26,47%) ispitanica ima jedno dete, 266 (50,28%) ima dvoje dece, 46 (8,7%) je majka troje dece, 6 (1,13%) ispitanice su četvororočke, 2 (0,38%) ispitanice imaju petoro dece i 1 (0,19%) je majka šestoro dece.

## 5.2. ANALIZA FAKTORA RIZIKA ZA NASTANAK FRAKTURA U ISPITANICA U ODNOSU NA RANIJE DOŽIVLJENJE PRELOME

### 5.2.1. Analiza životne dobi, vremena nastanka menopauze i menarhe u odnosu na ranije doživljene prelome

**Tabela 19. Životna dob, vreme nastanka menopauze i menarhe u ispitanica  
u odnosu na ranije doživljene prelome**

| Ispitanice<br>n = 529                    | FAKTORI RIZIKA    |              |                 |       |                |       |
|------------------------------------------|-------------------|--------------|-----------------|-------|----------------|-------|
|                                          | Životna dob (god) |              | Menopauza (god) |       | Menarha (god)  |       |
|                                          | x +/- SD          | p            | x +/- SD        | p     | x +/- SD       | p     |
| Sa<br>doživljenim<br>prelomom<br>n = 209 | 66,00 +/- 8,77    |              | 48,25 +/- 4,87  |       | 13,82 +/- 1,76 |       |
| Bez<br>doživljenog<br>preloma<br>n = 320 | 62,83 +/- 9,26    | <b>0,000</b> | 48,29 +/- 4,67  | 0,884 | 13,73 +/- 1,80 | 0,588 |

Prosečna životna dob ispitanica sa prelomom iznosi 66,00 +/- 8,77 (42,0-84,0) godina, dok su ispitanice bez preloma prosečne životne dobi 62,83 +/- 9,26 (41,0-85,0) godina. Ispitanice sa ranije doživljenim prelomima su statistički značajno starije od ispitanica bez preloma (p 0,000).

Prosečna životna dob ispitanica sa prelomima na početku menopauze iznosi 48,25 +/- 4,87 (31,0-59,0) godina, dok kod ispitanica bez preloma iznosi 48,29 +/- 4,67 (30,0-58,0) godina. Ne postoji statistički značajna razlika između dve grupe ispitanica u odnosu na vreme nastanka menopauze (p 0,884).

Prosečna životna dob ispitanica sa prelomom za nastanak menarhe iznosi 13,82 +/- 1,76 (9,0-25,0) godina, dok kod ispitanica bez preloma iznosi 13,73 +/- 1,80 (10,0-29,0) godina. Ne postoji statistički značajna razlika između ispitanica sa i bez doživljenog preloma u odnosu na vreme nastanka menarhe (p 0,588).

## 5.2.2. Analiza telesne težine, BMI i dužine laktacije u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

Tabela 20. Telesna težina, BMI i dužina laktacije u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

| Ispitanice<br>n = 529              | FAKTORI RIZIKA      |       |                          |       |                           |       |
|------------------------------------|---------------------|-------|--------------------------|-------|---------------------------|-------|
|                                    | Telesna težina (kg) |       | BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |       | Dužina laktacije (meseći) |       |
|                                    | x +/- SD            | p     | x +/- SD                 | p     | x +/- SD                  | p     |
| Sa doživljenim prelomom<br>n = 209 | 66,60 +/- 13,06     | -     | 25,74 +/- 4,43           | -     | 11,21 +/- 11,24           | -     |
| Bez doživljenog preloma<br>n = 320 | 66,93 +/- 11,80     | 0,757 | 25,79 +/- 4,50           | 0,865 | 11,19 +/- 10,98           | 0,933 |

Prosečna telesna težina ispitanica sa prelomom iznosi 66,60 +/- 13,06 (37,0-155,0) kg, dok je prosečna telesna težina ispitanica bez preloma 66,93 +/- 11,80 (36,0-124,0) kg. Ne postoji statistički značajna razlika u telesnoj težini među ispitanicama u odnosu na ranije doživljenje prelome (p= 0,757).

Prosečna vrednost BMI ispitanica sa prelomom iznosi 25,79 +/- 4,43 (15,2-54,3) kg, dok kod ispitanica bez preloma iznosi 25,79 +/- 4,50 (15,2-45,0) kg. Ispitanice sa ranije doživljenim prelomima nemaju statistički značajno manji BMI u poređenju sa ispitanicama bez ranije doživljenih preloma (p=0,865).

Prosečna dužina laktacije kod ispitanica sa prelomom iznosi 11,21 +/- 11,24 (0,0-72,0) meseci, dok kod ispitanica bez preloma iznosi 11,19 +/- 10,98 (0,0-72,0) cm. Dužina laktacije se ne razlikuje značajno između dve analizirane grupe ispitanica (p = 0,933).

### 5.2.3. Analiza telesne visine i relativnog smanjenja telesne visine u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

Tabela 21. Telesna visina i relativno smanjenje telesne visine u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

| Ispitanice<br>n = 529              | FAKTORI RIZIKA      |       |                              |              |
|------------------------------------|---------------------|-------|------------------------------|--------------|
|                                    | Telesna visina (cm) |       | Smanjene telesne visine (cm) |              |
|                                    | x +/- SD            | p     | x +/- SD                     | p            |
| Sa doživljenim prelomom<br>n = 209 | 160,75 +/- 7,45     |       | 2,87 +/- 2,87                |              |
| Bez doživljenog preloma<br>n = 320 | 161,21 +/- 7,22     | 0,481 | 1,46 +/- 2,22                | <b>0,000</b> |

Prosečna telesna visina ispitanica sa prelomom iznosi 160,75 +/- 7,45 (137,0-178,0) cm, dok je prosečna telesna visina ispitanica bez preloma 161,21 +/- 7,22 (133,0-181,0) cm. Razlika u telesnoj visini između dve grupe ispitanica nije statistički značajna (p = 0,481).

Prosečno smanjenje telesne visine kod ispitanica sa prelomom iznosi 2,87 +/- 2,87 (0,0-10,0) cm, dok je smanjenje telesne visine ispitanica bez preloma 1,46 +/- 2,22 (0,0-10,0) cm. Ispitanice sa ranije doživljenim prelomom su statistički značajno više smanjile telesnu visinu u poređenju sa ispitanicama bez ranije doživljenog preloma (p 0,000).

### 5.2.4. Analiza vrednost T skora na predilekcionim mestima u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

Tabela 22. T skor na predilekcionim mestima u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

| Ispitanice<br>n = 529              | FAKTORI RIZIKA |              |                 |              |                 |              |
|------------------------------------|----------------|--------------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|
|                                    | DXA L1-L4      |              | DXA vrat femura |              | DXA femur total |              |
|                                    | x +/- SD       | p            | x +/- SD        | p            | x +/- SD        | P            |
| Sa doživljenim prelomom<br>n = 209 | -2,82 +/- 0,92 |              | -2,13 +/- 0,86  |              | -1,82 +/- 0,98  |              |
| Bez doživljenog preloma<br>n = 320 | -2,55 +/- 1,05 | <b>0,002</b> | -1,77 +/- 0,88  | <b>0,000</b> | -1,45 +/- 0,95  | <b>0,000</b> |

Prosečna vrednost T skora u predelu L1-L4 ispitanica sa prelomom iznosi -2,82 +/- 0,92 (-5,6- 0,9) SD, dok je prosečna vrednost T skora u predelu L1-L4 ispitanica bez preloma -2,55-

1,05 +/- 1,05 (-5,7 – 4,4) SD. Ispitanice sa prethodno doživljenim prelomom imaju statistički značajno nižu vrednost T skora u predelu L1-L4 u odnosu na ispitanice bez prethodno doživljenog preloma (p=0,002).

Prosečna vrednost T skora u predelu vrata femura ispitanica sa prelomom iznosi -2,13 +/- 0,86 (-4,5- 0,8) SD, dok je prosečna vrednost T skora u predelu vrata femura ispitanica bez preloma -1,77 +/- 0,88 (-4,6 – 0,9) SD. Razlika između vrednosti T skora u predelu vrata femura kod ispitanica sa ranije doživljenim prelomom su statistički značajno niže u poređenju sa ispitanicama bez ranije doživljenih preloma (0,000).

Prosečna vrednost T skora u predelu total femura ispitanica sa prelomom iznosi -1,82 +/- 0,98 (-4,5- 1,1) SD, dok je prosečna vrednost T skora u predelu total femura ispitanica bez preloma -1,45 +/- 0,95 (-4,8 – 1,1) SD. Ispitanice sa ranije doživljenim prelomom imaju statistički značajno niže vrednosti T skora u predelu total femura (p=0,000).

### 5.2.5. Analiza ranije primenjene kortikosteroidne terapije i pušenja u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

Tabela 23. Ranije primenjena kortikosteroidna terapija i pušenje u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

|                                  |                                  | Sa doživljenim prelomom<br>n = 209 | Bez doživljenog preloma<br>n = 320 | $\chi^2$ |
|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------|
| <b>Kortikosteroidna terapija</b> | DA<br>n = 55<br>10,4 %           | 16<br>7,7                          | 39<br>12,2                         | 0,072    |
|                                  | NE<br>n = 474<br>89,6 %          | 193<br>92,3                        | 281<br>87,8                        |          |
| <b>Pušenje</b>                   | Pušači<br>n=130<br>24,6 %        | 54<br>25,8                         | 76<br>23,8                         | 0,781    |
|                                  | Nepušači<br>n = 341<br>64,4 %    | 134<br>64,1                        | 207<br>64,7                        |          |
|                                  | Bivši pušači<br>n = 58<br>11,0 % | 21<br>10,0                         | 37<br>11,6                         |          |

16 (7,7%) ispitanica sa ranije doživljenim prelomom je ranije uzimalo kortikosteroidnu terapiju duže od 3 meseca, dok 193 (92,3%) ispitanica sa ranijim prelomom ranije nije uzimalo kortikosteroidnu terapiju.

39 (12,2%) ispitanica koje ranije nisu imale prelome su uzimale kortikosteroidnu terapiju, dok 281 (87,8%) ispitanica bez preloma nisu uzimale kortikosteroidnu terapiju.

Ispitanice koje su doživele prelome podeljene su u tri grupe prema anamnestičkim podacima o konzumiranju cigareta: pušači (130 ispitanica, 24,6%), nepušači (341 ispitanica, 64,4%) i bivši pušači (58 ispitanica, 11,0%)

U grupi ispitanica bez preloma, broj ispitanica po grupama u odnosu na pušenje iznosi: pušači (76 ispitanica, 23,8%), nepušači (207 (64,7%) i bivši pušači (37 ispitanica, 11,6%).

### 5.2.6. Analiza ranije preležanih bolesti u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

Tabela 24. Ranije preležane bolesti u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

|                                   | Karcinom |     | Reumatoidni artritis |      | Oboljenja štitaste žlezde |      | Sistemske bolesti |     | Celijačna bolest |     | Dijaliza |     |
|-----------------------------------|----------|-----|----------------------|------|---------------------------|------|-------------------|-----|------------------|-----|----------|-----|
|                                   | n        | %   | n                    | %    | n                         | %    | N                 | %   | n                | %   | n        | %   |
| Sa doživljenim prelomom<br>n = 44 | 14       | 6.7 | 1                    | 0.5  | 20                        | 9.6  | 8                 | 3.8 | 0                | 0.0 | 1        | 0.5 |
| Bez doživljenih preloma<br>n = 83 | 24       | 7.5 | 11                   | 3.4* | 35                        | 10.9 | 12                | 3.8 | 1                | 0.3 | 0        | 0.0 |

U grupi ispitanica koje su ranije doživele prelom od ranijih bolesti navele su: 14 (6,7%) ispitanica navelo je podatak o ranije preležanim malignim bolestima, 1 (0,5%) ima reumatoidni artritis, 20 (9,6%) ima oboljenje štitaste žlezde, 8 (3,8%) ima neku sistemska bolest i 1 (0,5%) ispitanica je zbog terminalne hronične bubrežne insuficijencije na hroničnom programu hemodijalize. U ispitivanoj grupi nema ispitanica sa celijačnom bolešću.

U grupi ispitanica koje ranije nisu doživele prelom zabeležena su sledeća hronična oboljenja: 24 (7,5%) ispitanica je ranije preležalo malignu bolest, 11 (3,4%) ima reumatoidni artritis, 35 (10,9%) ima oboljenje štitaste žlezde, 12 (3,8%) ima neku sistemska bolest, 1 (0,3%) ima celijačnu bolesti, dok nijedna osoba nema hroničnu bubrežnu insuficijenciju.

Statistički značajno veći broj ispitanica bez ranije doživljenih preloma imaju ispitanice koje od ranije boluju od reumatoidnog artritisa. Ostale ispitivane ranije bolesti nemaju statistički značajnu povezanost sa nastankom preloma.

### 5.2.7. Analiza porodične anamneze za prelome u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

**Tabela 25. Porodična anamneza za prelome u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                    | Pozitivna porodična anamneza za prelome |      | Negativna porodična anamneza za prelome |      |
|------------------------------------|-----------------------------------------|------|-----------------------------------------|------|
|                                    | n                                       | %    | n                                       | %    |
| Sa doživljenim prelomom<br>n = 209 | 64                                      | 30.6 | 145                                     | 69.4 |
| Bez doživljenog preloma<br>n = 320 | 98                                      | 30.6 | 222                                     | 69.4 |

U grupi ispitanica sa prelomom ima 64 (30,6%) ispitanica sa pozitivnom porodičnom anamnezom za prelome u ženskih srodnika, dok 145(69,4%) nema preloma u ženkom delu porodice. U grupi ispitanica bez preloma ima 98 (30,6%) ispitanica sa pozitivnom porodičnom anamnezom za prelome u ženskih srodnika, dok 222 (69,4%) ispitanica nije navelo prelome u ženskih srodnika.

**Tabela 26. Porodična anamneza za prelome kod majke, sestre i bake u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome**

|        | Sa doživljenim prelomom | Bez doživljenog preloma | p     |
|--------|-------------------------|-------------------------|-------|
| Majka  | 49<br>23,4 %            | 70<br>21,9 %            | 0,676 |
| Sestra | 12<br>5,7 %             | 11<br>3,4%              | 0,201 |
| Baka   | 15<br>7,2%              | 21<br>6,6%              | 0,775 |

Kod 49 (23,4%) ispitanica sa doživljenim prelomom majke su imale prelom, dok kod 160 (76,6%) ispitanica sa doživljenim prelomom majke nisu imale prelom kosti. 70 (21,9%) ispitanica bez ranijih preloma navodi prelome kostiju kod majki, dok 250 (78,1%) ispitanica bez ranijih preloma negira ovaj podatak. Osobe sa prelomom imaju statistički nesigifikantno veću učestalost preloma majki u odnosu na osobe bez preloma.

12 (5,7%) ispitanica sa prelom navodi postojanje preloma kosti kod sestre, dok 197 (94,3%) ispitanica sa prelomima negira podatak o prelomu kosti kod sestre. 11 (3,4%) ispitanica bez preloma navodi da je sestra imala prelom kosti, dok 309 (96,6%) ispitanica bez preloma negira ovaj podatak.

15 (7,2%) ispitanica sa prelom navodi da prelom kosti kod bake, dok 194 (92,8%) ispitanica sa prelomima negira podatak o prelomu kosti bake. 21 (6,6%) ispitanica bez preloma navodi prelome kosti kod bake, dok 299 (93,4%) ispitanica bez preloma negira ovaj podatak.

Ispitanice sa ranijim prelomom imaju nesigifikantno veću učestalost preloma kod majke sestre i bake u odnosu na osobe bez doživljenog preloma.



### 5.2.8. Analiza broj dece u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

Tabela 27. Broj dece u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

|                                 | bez dece |      | 1 dete |      | 2 deteta |      | 2 deteta |     | 3 deteta |     | 5 dece |      | 6 dece |     |
|---------------------------------|----------|------|--------|------|----------|------|----------|-----|----------|-----|--------|------|--------|-----|
|                                 | n        | %    | n      | %    | n        | %    | n        | %   | n        | %   | n      | %    | n      | %   |
| Sa doživljenim prelomom (n=209) | 25       | 12.0 | 59     | 28.2 | 100      | 47.8 | 19       | 9.1 | 3        | 1.4 | 2      | 1.0* | 1      | .5  |
| Bez doživljenog preloma (n=320) | 43       | 13.4 | 81     | 25.3 | 166      | 51.9 | 27       | 8.4 | 3        | 0.9 | 0      | 0.0  | 0      | 0.0 |

Statistički značajno veći broj preloma zapažen je jedino među ispitanicama sa 5-oro dece, dok među ostalim grupama nije uočena statistički značajna razlika. Obzirom da je broj ispitanica sa 5-oro dece mali, nemoguće je doneti zaključak o uticaju broja dece na pojavu preloma.

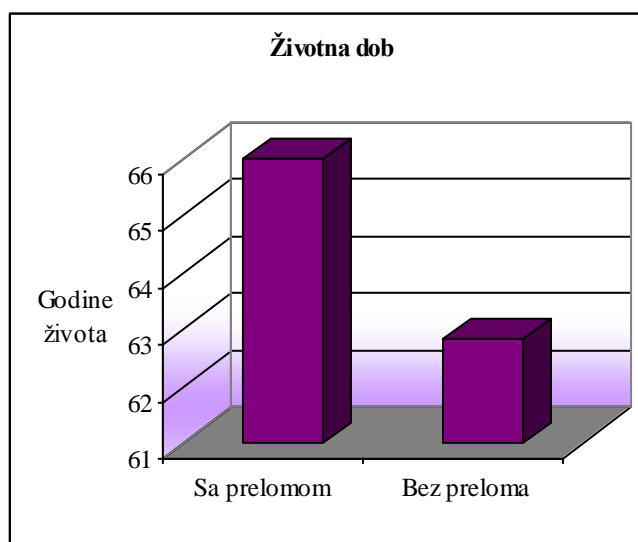
### 5.3. ANALIZA POJEDINAČNIH FAKTORA RIZIKA ZA FRAKTURE U ISPITANICA U ODNOSU NA RANIJE DOŽIVLJENJE PRELOME

#### 5.3.1. Životna dob

Tabela 28. Životna dob ispitanica u odnosu na već doživljene prelome

|                                    | X (god) | SD   | Min  | maks | CV    | interv.pov. | Sk    | ku    | P     |              |
|------------------------------------|---------|------|------|------|-------|-------------|-------|-------|-------|--------------|
| Sa doživljenim prelomom<br>N = 209 | 66.00   | 8.77 | 42.0 | 84.0 | 13.29 | 64.80       | 67.20 | -0.29 | -0.36 | -            |
| Bez doživljenog preloma<br>N = 320 | 62.83   | 9.26 | 41.0 | 85.0 | 14.74 | 61.81       | 63.84 | 0.07  | -0.79 | <b>0.000</b> |

Prosečna životna dob ispitanica sa prelomom iznosi 66,00 +/- 8,77 (42,0-84,0) godina, dok su ispitanice bez preloma prosečne životne dobi 62,83 +/-9,26 (41,0-85,0) godina. Ispitanice sa ranije doživljenim prelomom su statistički značajno starije od ispitanica bez doživljenih preloma (p = 0,000).



Grafikon 1. Životna dob ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

Tabela 29. Značajnost razlike između životne dobi ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

| Analiza         | n | F      | P            |
|-----------------|---|--------|--------------|
| MANOVA          | 1 | 15.486 | <b>0.000</b> |
| diskriminativna | 1 | 15.456 | <b>0.000</b> |

Tabela 30. Značajnost razlike između životne dobi ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

| Životna dob | F      | P            | Koeficijent diskriminacije |
|-------------|--------|--------------|----------------------------|
| Životna dob | 15.486 | <b>0.000</b> | 0.029                      |

**Tabela 31. Karakteristike i homogenost životne dobi ispitanica  
u odnosu na ranije doživljene prelome**

|             | Sa doživljenim prelomom | Bez doživljenog preloma | Doprinos % |
|-------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| Životna dob | veće* <sup>1</sup>      | Manje                   | 100.000    |
| n/m         | 115/209                 | 187/320                 |            |
| %           | 55.02                   | 58.44                   |            |

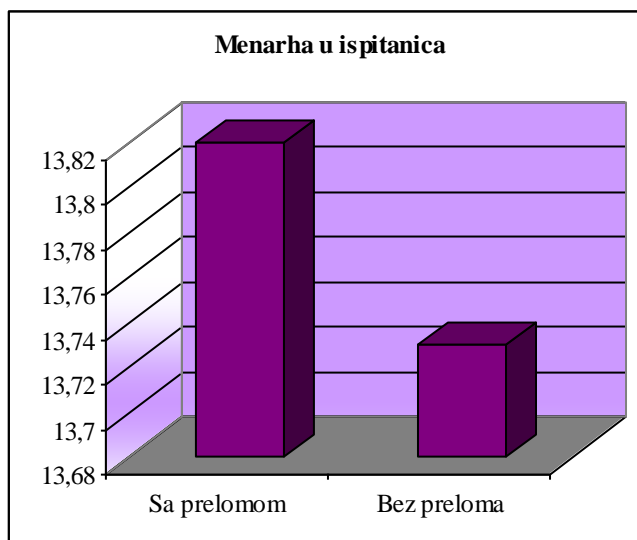
Navedenim statističkim metodama, utvrđeno je da su ispitanice sa prelomom statistički znatno starije od ispitanica bez preloma.

### 5.3.2. Menarha

Tabela 32. Menarha u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

|                                 | X (god) | SD   | min  | maks | CV    | interv.pov. |       | sk   | Ku    | P     |
|---------------------------------|---------|------|------|------|-------|-------------|-------|------|-------|-------|
| Sa doživljenim prelomom (n=209) | 13.82   | 1.76 | 9.0  | 19.0 | 12.77 | 13.57       | 14.06 | 0.25 | -0.02 | -     |
| Bez doživljenog preloma (n=320) | 13.73   | 1.80 | 10.0 | 29.0 | 13.10 | 13.53       | 13.93 | 2.00 | 14.98 | 0.558 |

Prosečno vreme nastanka menarhe kod ispitanica sa prelomom iznosi 13,82 +/- 1,76 (9,0-19,0) godina, dok vreme nastanka menarhe kod ispitanica bez preloma iznosi prosečno 13,73 +/- 1,80 (10,0-29,0) godina; navedena razlika nije statistički značajna ( p=0,558)



Grafikon 2. Menarha u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

### 5.3.3. Menopauza

Tabela 33. Menopauza u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

|                                 | X (god) | SD   | min  | maks | CV    | interv.pov. |       | sk    | Ku   | p     |
|---------------------------------|---------|------|------|------|-------|-------------|-------|-------|------|-------|
| Sa doživljenim prelomom (n=209) | 48.25   | 4.87 | 31.0 | 59.0 | 10.10 | 47.58       | 48.91 | -0.55 | 0.57 | -     |
| Bez doživljenog preloma (n=320) | 48.29   | 4.67 | 30.0 | 58.0 | 9.68  | 47.78       | 48.81 | -0.72 | 0.53 | 0.884 |

Prosečna životna dob ispitanica na početku menopauze kod ispitanica sa prelomom iznosi 48,25 +/- 4,87 (31,0-59,0) godina, dok kod ispitanica bez preloma iznosi 48,29 +/- 4,67 (30,0-58,0) godina. Vreme nastanka menopauze statistički se nesignifikantno razlikuje između dve ispitivane grupe (p=0,884).

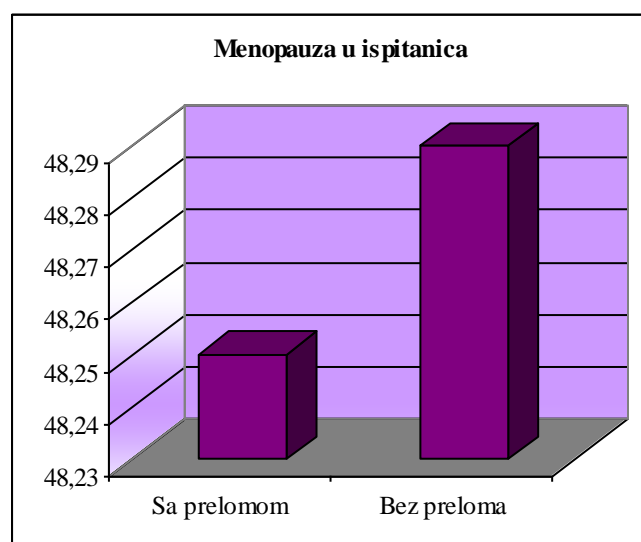
Tabela 34. Značajnost razlike između ispitanica u odnosu na početak menarhe i menopauze kod ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

| Analiza         | N | F     | P     |
|-----------------|---|-------|-------|
| MANOVA          | 2 | 0.158 | 0.854 |
| Diskriminativna | 2 | 0.158 | 0.854 |

Tabela 35. Značajnost razlike između ispitanica u odnosu na početak menarhe i menopauze kod ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

|           | F     | P     |
|-----------|-------|-------|
| Menarha   | 0.305 | 0.588 |
| Menopauza | 0.010 | 0.884 |

Iz tabela 34 i 35 uočava se da nema statistički značajne razlike između poređenih grupa ispitanica u odnosu na vreme nastanak menarhe i menopauze.



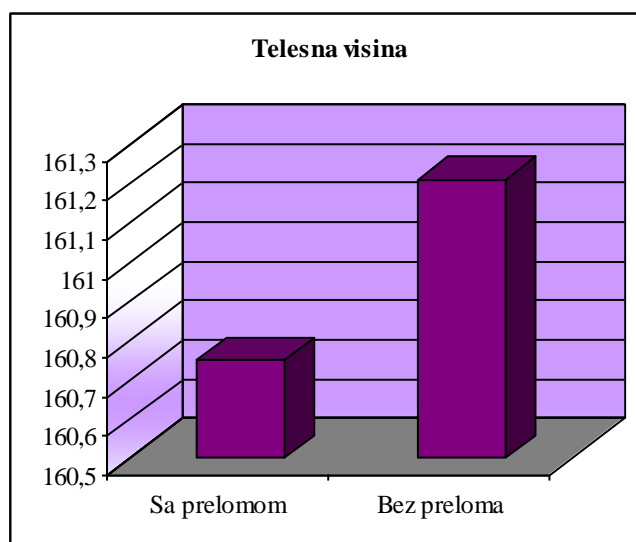
Grafikon 3 Menopauza u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

### 5.3.4. Telesna visina

Tabela 36. Telesna visina ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

|                                   | X (cm) | SD   | Min   | maks  | CV   | interv.pov. |        | Sk    | ku   | P     |
|-----------------------------------|--------|------|-------|-------|------|-------------|--------|-------|------|-------|
| Sa doživljenim prelomom (n = 209) | 160.75 | 7.45 | 137.0 | 178.0 | 4.64 | 159.73      | 161.76 | -0.26 | 0.12 | -     |
| Bez doživljenog preloma (n=320)   | 161.21 | 7.22 | 133.0 | 181.0 | 4.48 | 160.42      | 162.01 | -0.35 | 0.51 | 0.481 |

Prosečna telesna visina ispitanica sa prelomom iznosi 160,75 +/- 7,45 (137,0-178,0) cm, dok je prosečna telesna visina ispitanica bez preloma 161,21 +/-7,22(133,0-181,0) cm. Ne postoji statistički značajna razlika između dve grupe ispitanica u odnosu na telesnu visinu ( $p = 0,481$ ).



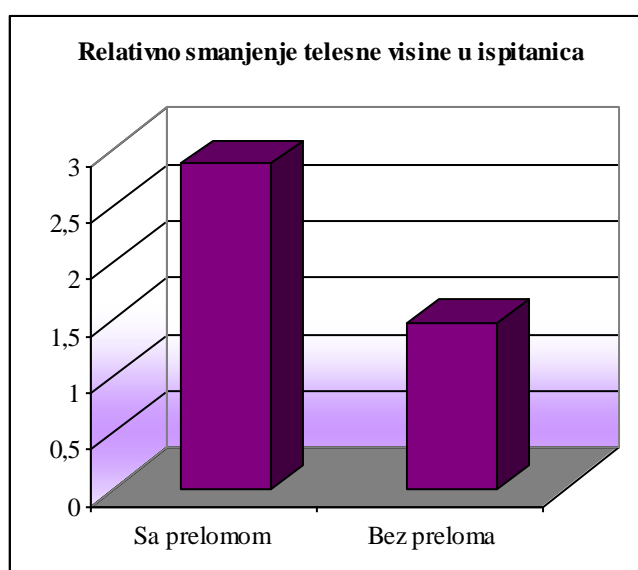
Grafikon 4. Telesna visina ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

### 5.3.5. Relativno smanjene telesne visine

**Tabela 37. Relativno smanjenje telesne visine (RTV) kod ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                 | X (cm) | SD   | min | Maks | CV     | interv.pov. |      | sk   | Ku    | P            |
|---------------------------------|--------|------|-----|------|--------|-------------|------|------|-------|--------------|
| Sa doživljenim prelomom (n=209) | 2.87   | 2.87 | 0.0 | 10.0 | 100.04 | 2.48        | 3.26 | 0.60 | -0.58 | -            |
| Bez doživljenog preloma (n=320) | 1.46   | 2.22 | 0.0 | 10.0 | 152.51 | 1.21        | 1.70 | 1.44 | 1.48  | <b>0.000</b> |

Prosečno relativno smanjenje telesne visine kod ispitanica sa prelomom iznosi 2,87 +/- 2,87 (0,0-10,0) cm, u poređenju sa ispitanicama bez preloma u kojih iznosi prosečno 1,46 +/- 2,22 (0,0-10,0) cm. Ispitanice sa ranije doživljenim prelomima su statistički značajno više smanjile telesnu visinu u poređenju sa ispitanicama bez ranije doživljenih preloma (p=0,000).



Grafikon 5. Relativno smanjenje telesne visine u ispitanica u odnosu na ranije doživljene

**Tabela 38. Značajnost razlike između ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome**

|     | F      | P            | Koeficijent diskriminacije |
|-----|--------|--------------|----------------------------|
| RTV | 40.536 | <b>0.000</b> | 0.078                      |

**Tabela 39. Karakteristike i homogenost ispitanica u odnosu na relativno smanjenje telesne visine**

|     | Sa prelomom              | Bez preloma  | Doprinos % |
|-----|--------------------------|--------------|------------|
| RTV | <b>Veće*<sup>1</sup></b> | <b>Manje</b> | 98.734     |
| n/m | 115/209                  | 220/320      |            |
| %   | 55.02                    | 68.75        |            |

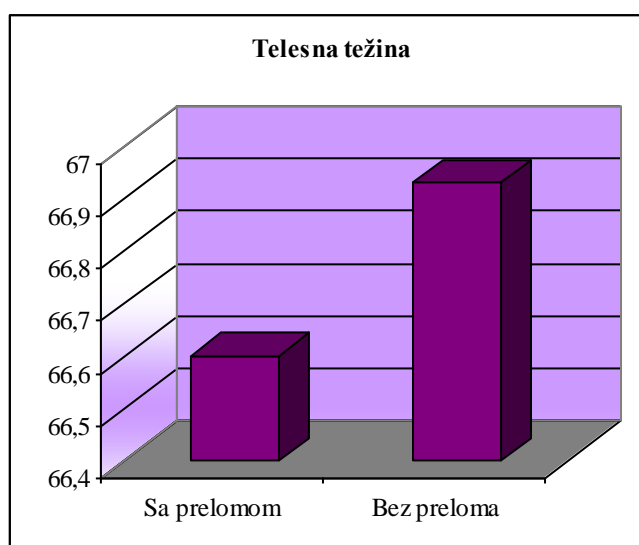
Navedenim statističkim metodama dokazano je da ispitanice sa ranije doživljenim prelomom imaju statistički značajna veća relativno smanjenje relativne telesne visine.

### 5.3.6. Telesna težina

Tabela 40. Telesna težina ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

|                                  | X (kg) | SD    | min  | maks  | CV    | interv.pov. |       | sk   | Ku   | P     |
|----------------------------------|--------|-------|------|-------|-------|-------------|-------|------|------|-------|
| Sa doživljenim prelomom (n= 209) | 66.60  | 13.06 | 37.0 | 155.0 | 19.61 | 64.82       | 68.38 | 1.75 | 9.07 | -     |
| Bez doživljenog preloma (n=320)  | 66.93  | 11.80 | 36.0 | 124.0 | 17.63 | 65.63       | 68.22 | .58  | 1.35 | 0.757 |

Prosečna telesna težina ispitanica sa prelomom iznosi 66,60 +/-13,06 (37,0-155,0) kg, a kod ispitanica bez preloma ona prosečno iznosi 66,93 +/- 11,80 (36,0-124,0) kg. Telesna težina se statistički nesigifikantno razlikuje između dve ispitivane grupe (p= 0,757).



Grafikon 6. Telesna težina ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

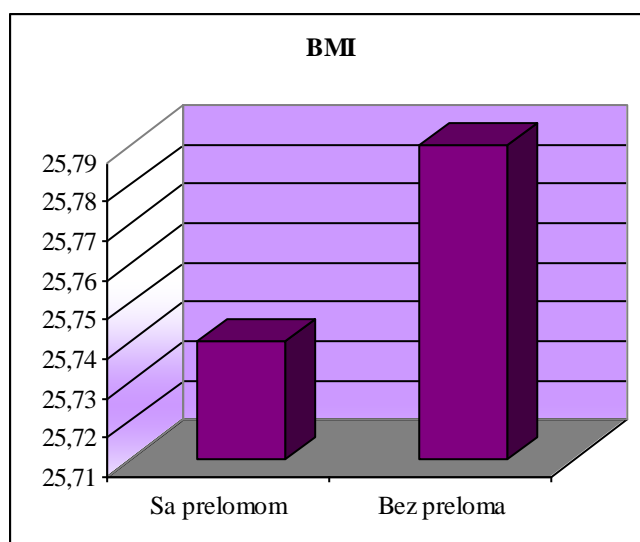


### 5.3.7. Body mass index (BMI)

**Tabela 41. BMI u ispitanica u odnosu na postojanje ranijih preloma**

|                                 | X (kg/m <sup>2</sup> ) | SD   | Min  | Maks | CV    | interv.pov. |       | Sk   | ku   | P     |
|---------------------------------|------------------------|------|------|------|-------|-------------|-------|------|------|-------|
| Sa doživljenim prelomom (n=209) | 25.74                  | 4.43 | 15.2 | 54.3 | 17.21 | 25.13       | 26.34 | 1.56 | 8.00 | -     |
| Bez doživljenog preloma (n=320) | 25.79                  | 4.50 | 15.2 | 45.0 | 17.46 | 25.29       | 26.28 | 0.70 | 1.17 | 0.865 |

Prosečna vrednost BMI ispitanica sa prelomom iznosi 25,79 +/- 4,43 (15,2-54,3) kg, dok u ispitanica bez preloma iznosi 25,79 +/- 4,50 (15,2-45,0) kg. Ispitanice sa ranije doživljenim prelomom imaju statistički nedignifikantno niži BMI (p=0,865).



Grafikon 6. BMI ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

**Tabela 42. Značajnost razlike između ispitanica u odnosu na postojanje ranijih preloma**

|                 | n | F     | P     |
|-----------------|---|-------|-------|
| MANOVA          | 3 | 1.450 | 0.226 |
| diskriminativna | 2 | 0.285 | 0.752 |

**Tabela 43. Značajnost razlike između ispitanica u odnosu na postojanje ranijih preloma**

|              | F     | P     |
|--------------|-------|-------|
| Telesna masa | 0.090 | 0.757 |
| BMI          | 0.017 | 0.865 |

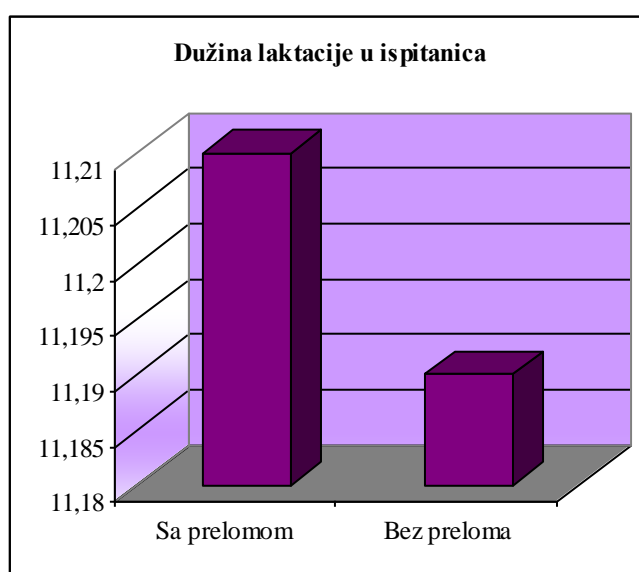
Nakon statističke obrade podataka u tabelama 42 i 43, nije uočena statistički značajna razlika između telesne težine i BMI između dve grupe ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome.

### 5.3.8. Dužina laktacije

Tabela 44. Dužina laktacije kod ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

|                                 | X (cm) | SD    | min | Maks | CV     | interv.pov. |       | sk   | Ku   | P     |
|---------------------------------|--------|-------|-----|------|--------|-------------|-------|------|------|-------|
| Sa doživljenim prelomom (n=209) | 11.21  | 11.24 | 0.0 | 72.0 | 100.29 | 9.67        | 12.74 | 2.26 | 8.14 | -     |
| Bez doživljenog preloma (n=320) | 11.19  | 10.98 | 0.0 | 72.0 | 98.19  | 9.98        | 12.40 | 1.68 | 4.16 | 0.933 |

Prosečna dužina laktacije kod ispitanica sa prelomom iznosi 11,21 +/-11,24 (0,0-72,0) meseci, dok kod ispitanica bez preloma iznosi prosečno 11,19 +/-10,98 (0,0-72,0) cm. Uočena razlika dužine laktacije među grupama ispitanica nije statistički značajna (p=0,933).



Grafikon 8. Dužina laktacije u ispitanica u odnosu na ranije doživljene

Tabela 45. Značajnost razlike između ispitanica u dužini trajanja laktacije u odnosu na ranije doživljene prelome

|                  | F     | P     | Koeficijent diskriminacije |
|------------------|-------|-------|----------------------------|
| Dužina laktacije | 0.000 | 0.933 | 0.001                      |

Tabela 46. Karakteristike i homogenost grupa ispitanica za dužinu laktacije u odnosu na ranije doživljene prelome

|                  | Sa doživljenim prelomom | Bez doživljenog preloma | Doprinos % |
|------------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| Dužina laktacije | veće                    | Manje                   | 1.266      |
| n/m              | 115/209                 | 220/320                 |            |
| %                | 55.02                   | 68.75                   |            |

U grupi ispitanica sa prelomima uočena je statistički nedignifikantno duža laktacija u odnosu na grupu ispitanica bez preloma (p=0,933).

### 5.3.9. Vrednost T skora na predilekcionim mestima

#### 5.3.9.1.Vrednost T skora u predelu L1-L4 dela kičmenog stuba u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

Tabela 47. Vrednost T skora u predelu L1-L4 u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

|                                 | X (T skor) | SD   | min  | maks | CV    | Interv.pov. |       | sk   | Ku   | p            |
|---------------------------------|------------|------|------|------|-------|-------------|-------|------|------|--------------|
| Sa doživljenim prelomom (n=209) | -2.82      | 0.92 | -5.6 | 0.9  | 32.70 | -2.95       | -2.70 | 0.62 | 1.59 | -            |
| Bez doživljenog preloma (n=320) | -2.55      | 1.05 | -5.7 | 4.4  | 41.34 | -2.66       | -2.43 | 1.15 | 6.22 | <b>0.002</b> |

Prosečna vrednost T skora u predelu L1-L4 ispitanica sa doživljenim prelomom iznosi -2,82 +/- 0,92 (-5,6 do -0,9) SD, dok je prosečna vrednost T skora statistički značajnije viša (p=0,002) u ispitanica bez doživljenih preloma i iznosi -2,55-1,05 +/- 1,05 (-5,7 do 4,4) SD.

#### 5.3.9.2.Vrednost T skora u predelu vrata femura u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

Tabela 48. Vrednost T skora u predelu vrata femura u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

|                                 | X (T skor) | SD   | min  | Maks | CV    | Interv.pov. |       | sk    | Ku   | p            |
|---------------------------------|------------|------|------|------|-------|-------------|-------|-------|------|--------------|
| Sa doživljenim prelomom (n=209) | -2,13      | 0.86 | -4.5 | 0.8  | 40.41 | -2.24       | -2.01 | 0.24  | 0.67 | -            |
| Bez doživljenog preloma (n=320) | -1.77      | 0.88 | -4.6 | 0.9  | 49.58 | -1.87       | -1.67 | -0.01 | 0.30 | <b>0.000</b> |

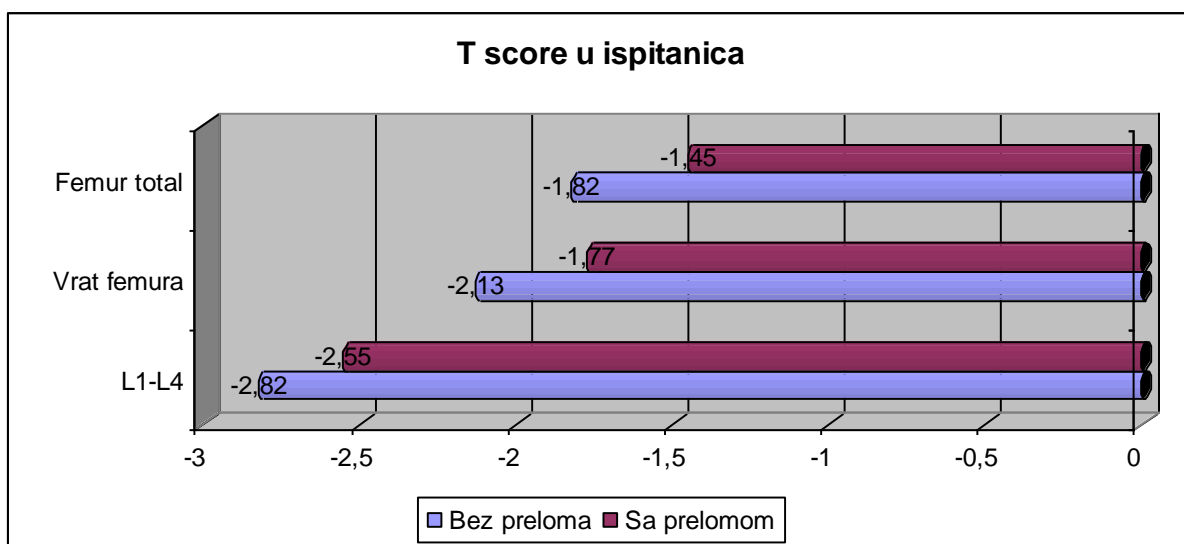
Prosečna vrednost T skora u predelu vrata femura ispitanica sa doživljenim prelom iznosi -2,13 +/- 0,86 (-4,5 do 0,8) SD, dok kod ispitanica bez doživljenog preloma iznosi -1,77 +/- 0,88 (-4,6 do 0,9) SD. Zapažena je sttistički značajna razlika vrednosti T skora u predelu vrata femura između dve ispitivane grupe (p=0,000).

### 5.3.9.3. Vrednost T skora u predelu total femura u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

Tabela 49. Vrednost T skora u predelu total femura u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

|                                 | X (T skor) | SD   | min  | Maks | CV    | Interv.pov. |       | sk    | Ku   | p            |
|---------------------------------|------------|------|------|------|-------|-------------|-------|-------|------|--------------|
| Sa doživljenim prelomom (n=209) | -1.82      | 0.98 | -4.5 | 1.1  | 53.84 | -1.96       | -1.69 | -0.16 | 0.05 | -            |
| Bez doživljenog preloma (320)   | -1.45      | 0.95 | -4.8 | 1.1  | 65.49 | -1.56       | -1.35 | -0.26 | 0.30 | <b>0.000</b> |

Prosečna vrednost T skora u predelu total femur ispitanica sa prelom iznosi -1,82 +/- 0,98 (-4,5 do 1,1) SD, dok u grupi ispitanica bez preloma prosečno iznosi -1,45 +/- 0,95 (-4,8 do 1,1) SD. Uočena razlika je statistički značajna (p=0,000).



Grafikon 9. Vrednost T skora u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

Tabela 50. Značajnost razlike T skora između ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

| Analiza         | n | F     | P            |
|-----------------|---|-------|--------------|
| MANOVA          | 3 | 7.953 | <b>0.000</b> |
| diskriminativna | 3 | 7.937 | <b>0.000</b> |

MANOVA i diskriminativna analiza pokazuju postojanje statistički značajne razlike vrednosti T skora u predelu lumbalnog dela kičmenog stuba, vrata femura i femur total u odnosu na podatak o ranije doživljenom prelomu kosti.

**Tabela 51. Značajnost razlike T skora između ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome**

| T skor      | F      | P     | Koeficijent diskriminacije |
|-------------|--------|-------|----------------------------|
| L1-L4       | 9.644  | 0.002 | 0.003                      |
| Vrat femura | 21.046 | 0.000 | 0.006                      |
| Femur total | 18.853 | 0.000 | 0.001                      |

Prethodna tabela pokazuje značajnu statističku razliku u vrednosti T skora na predilekcionim mestima između ispitanica u odnosu na ranije doživljene koštane prelome.

**Tabela 52. Karakteristike i homogenost T skora između ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome**

|             | Da      | Ne                 | Doprinos % |
|-------------|---------|--------------------|------------|
| vrat femura | Manje   | veće* <sup>1</sup> | 60.000     |
| L1-L4       | Manje   | veće* <sup>1</sup> | 30.000     |
| femur total | Manje   | veće* <sup>1</sup> | 10.000     |
| n/m         | 128/209 | 182/320            |            |
| %           | 61.24   | 56.88              |            |

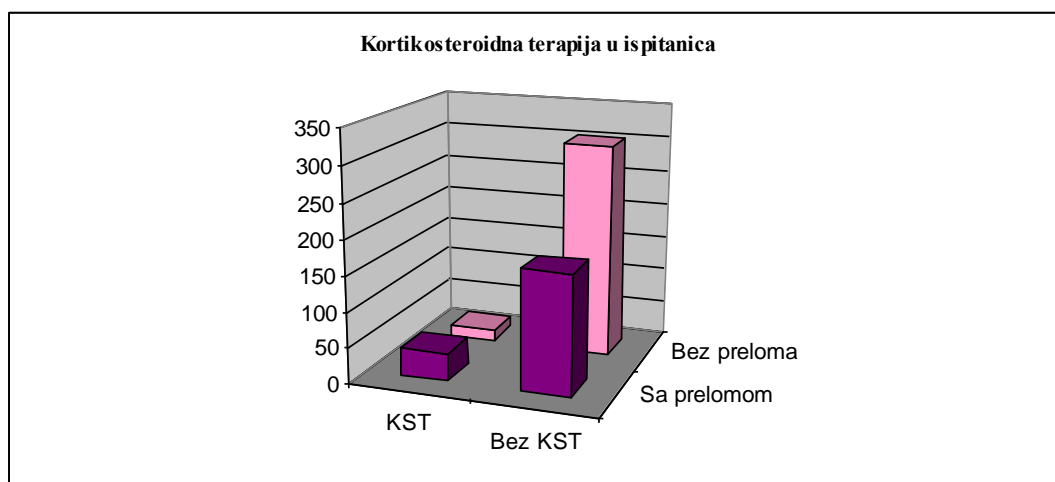
### 5.3.10. Ranija kortikosteroidna terapija

**Tabela 53. Ranija kortikosteroidna terapija u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                   | Ranije bez kortikosteroidne terapije |       | Ranije sa kortikosteroidnom terapijom |        |
|-----------------------------------|--------------------------------------|-------|---------------------------------------|--------|
|                                   | n                                    | %     | n                                     | %      |
| Sa doživljenim prelomom (n = 209) | 170                                  | 81.33 | 39                                    | 18,67* |
| Bez doživljenih preloma (n = 320) | 304                                  | 95.0* | 16                                    | 5.0    |

16 (7,7%) ispitanica sa doživljenim prelomom je ranije uzimalo kortikosteroidnu terapiju duže od 3 meseca, dok 193 (92,3%) ispitanica nije uzimalo navedenu terapiju.

39 (12,2%) ispitanica bez doživljenih preloma je uzimalo kortikosteroidnu terapiju, dok 281 (87,8%) ispitanica je nije uzimalo.



Grafikon 10. Ranije primenjena kortikosteroidna terapija u ispitanica u odnosu na ranije doživljene

**Tabela 54. Značajnost razlike između ispitanica sa i bez doživljenog preloma u odnosu na raniju primenu kortikosteroidne terapije**

|                           | $\chi$ | R     | F     | P            | Koeficijent diskriminacije |
|---------------------------|--------|-------|-------|--------------|----------------------------|
| Kortikosteroidna terapija | 0.072  | 0.073 | 2.765 | <b>0.093</b> | 0.000                      |

**Tabela 55. Karakteristike i homogenost ispitanice sa i bez ranije doživljenih preloma u odnosu na raniju primenu kortikosteroidne terapije**

|                           | Bez kortikosteroidne terapije | Sa kortikosteroidnom terapijom | Doprinos % |
|---------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------|
| Ranije doživljeni prelomi | ne*                           | da*                            | 0.000      |
| n/m                       | 160/209                       | 91/320                         |            |
| %                         | 76.56                         | 28.44                          |            |

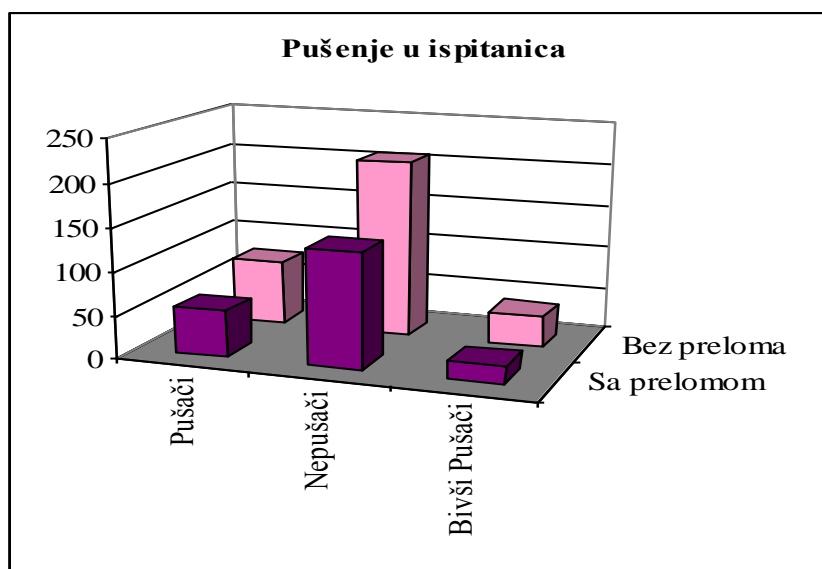
Statističkom obradom dobijeni podaci pokazuju da ispitanice koje su ranije uzimale kortikosteroidnu terapiju duže od 3 meseca doživljavaju signifikantno češće prelome u poređenju sa ispitanicama koje nisu uzimale kortikosteroidnu terapiju.

### 5.3.11. Pušenje

**Tabela 56. Zastupljenost pušača ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                 | Pušači |      | Nepušači |      | Bivši pušač |      |
|---------------------------------|--------|------|----------|------|-------------|------|
|                                 | n      | %    | n        | %    | n           | %    |
| Sa doživljenim prelomom (n=209) | 54     | 25.8 | 134      | 64.1 | 21          | 10.0 |
| Bez doživljenog preloma (n=320) | 76     | 23.8 | 207      | 64.7 | 37          | 11.6 |

U ispitanica sa ranije doživljenim prelomima ima: 54 (25,8%) pušača, 134 (64,1%) nepušača i 21 (10,0%) bivših pušača. Raspodela ispitanica u odnosu na pušenje u grupi bez ranijih preloma je sledeća: 76 (23,8%) pušača, 207 (64,7%) nepušača i 37 (11,6%) bivših pušača. Ne postoji statistički značajna razlika između grupa ispitanica u odnosu na pušenje ( $p=0,491$ ).



Grafikon 11. Pušenje u ispitanica u odnosu na ranije doživljene

**Tabela 57. Značajnost razlike između ispitanica u sa i bez preloma u odnosu na pušenje**

|       | $\chi$ | R     | F     | p     | Koeficijent diskriminacije |
|-------|--------|-------|-------|-------|----------------------------|
| Pušač | 0.031  | 0.031 | 0.490 | 0.491 | 0.001                      |

Nema statističke značajnosti između ispitanica sa i bez doživljenog preloma u odnosu na pušenje.

### 5.3.12. Ranije bolesti

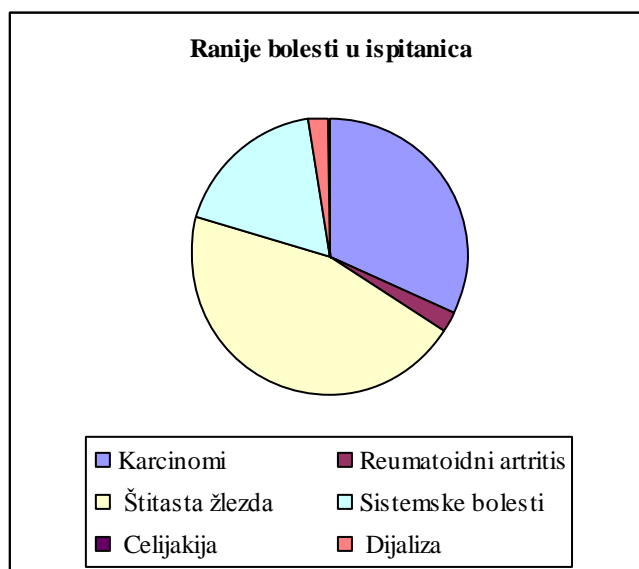
Tabela 58. Zastupljenost ranijih bolesti u odnosu na ranije doživljene prelome

|                                 | Karcinom |     | Reumatoidni artritis |      | Oboljenja štitaste žlezde |      | Sistemske bolesti |     | Celijačna bolest |     | Dijaliza |     |
|---------------------------------|----------|-----|----------------------|------|---------------------------|------|-------------------|-----|------------------|-----|----------|-----|
|                                 | n        | %   | n                    | %    | n                         | %    | n                 | %   | n                | %   | n        | %   |
| Sa doživljenim prelomom (n=209) | 14       | 6.7 | 1                    | 0.5  | 20                        | 9.6  | 8                 | 3.8 | 0                | 0.0 | 1        | 0.5 |
| Bez doživljenog preloma (n=320) | 24       | 7.5 | 11                   | 3.4* | 35                        | 10.9 | 12                | 3.8 | 1                | 0.3 | 0        | 0.0 |

Ispitanice sa ranije doživljenim prelomom navele su sedeće ranije preležane bolesti: 14 (6,7%) malignu bolest, 1 (0,5%) reumatoidni artritis, 20 (9,6%) oboljenje štitaste žlezde, 8 (3,8%) neku sistemsku bolesti, 1 (0,5%) hroničnu bubrežnu insuficijenciju koja zahteva hemodijalizu, dok u ispitivanoj grupi nema ispitanica sa celijačnom bolešću.

U grupi ispitanica bez preloma navedene su sledeće preležane bolesti: 24 (7,5%) maligna bolest, 11(3,4%) reumatoidni artritis, 35(10,9%) oboljenje štitaste žlezde, 12 (3,8%) neku sistemsku bolest, 1 (0,3%) celijačnu bolesti, dok nema ispitanica sa hroničnom terminalnom bubrežnom insuficijencijom koja zahteva hroničnu dijalizu.

Statistički značajno veći broj ispitanica bez preloma od ranije boluje od reumatoidnog artritisa. Ostale ispitivane ranije bolesti nemaju statistički značajnu povezanost sa doživljenim prelomom.



Grafikon 12. Ranije bolesti u ispitanica u odnosu na ranije doživljene

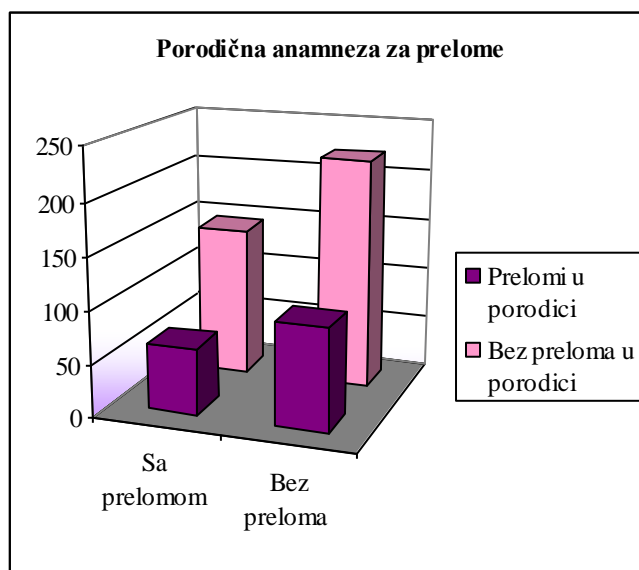


### 5.3.14. Porodična anamneza za prelome

**Tabela 59. Zastupljenost pozitivne porodične anamneze u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                 | Pozitivna porodična anamneza za prelome |      | Negativna porodična anamneza za prelome |      |
|---------------------------------|-----------------------------------------|------|-----------------------------------------|------|
|                                 | n                                       | %    | n                                       | %    |
| Sa doživljenim prelomom (n=209) | 64                                      | 30.6 | 145                                     | 69.4 |
| Bez doživljenih preloma (n=320) | 98                                      | 30.6 | 222                                     | 69.4 |

U grupi ispitanica sa prelomom ima 64 (30,6%) ispitanica sa pozitivnom porodičnom anamnezom za koštane prelome u porodici, dok 145(69,4%) negira koštane prelome u porodici. U grupi ispitanica bez preloma 98 (30,6%) ispitanica navodi koštane prelome u ženskih srodnika, dok 222 (69,4%) ispitanica negira koštane prelome u ženskih srodnika.



Grafikon 13. Porodična anamneza za prelome u odnosu na ranije doživljene

**Tabela 60. Zastupljenost preloma majke kod ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                 | Majka je doživela prelom |      | Majka nije doživela prelom |      |
|---------------------------------|--------------------------|------|----------------------------|------|
|                                 | n                        | %    | n                          | %    |
| Sa doživljenim prelomom (n=209) | 49                       | 23.4 | 160                        | 76.6 |
| Bez doživljenog preloma (n=320) | 70                       | 21.9 | 250                        | 78.1 |

49 (23,4%) ispitanica sa prelomom navodi da su im majke imale koštane prelome, dok 160 (76,6%) ispitanica sa prelomom negira ovaj podatak. 70 (21,9%) ispitanica bez preloma navodi postojanje kštanih preloma majke, dok 250 (78,1%) ispitanica bez preloma negira ovaj podatak.

Ispitanice sa prelomom imaju statistički nesignifikantno veću učestalost preloma majki u odnosu na osobe bez preloma.

**Tabela 61. Zastupljenost preloma sestre u odnosu na ranije doživljen prelom**

|                                 | Sestra je doživela prelom |     | Sestra nije doživela prelom |      |
|---------------------------------|---------------------------|-----|-----------------------------|------|
|                                 | n                         | %   | n                           | %    |
| Sa doživljenim prelomom (n=209) | 12                        | 5.7 | 197                         | 94.3 |
| Bez doživljenog preloma (n=320) | 11                        | 3.4 | 309                         | 96.6 |

12 (5,7%) ispitanica sa prelomom navodi koštane prelome kod sestre, dok 197 (94,3%) ispitanica sa prelomom negira podatak o prelomu kod sestre. 11 (3,4%) ispitanica bez preloma navodi prelome sestre u porodičnoj anamnezi, dok 309 (96,6%) ispitanica bez preloma negira ovaj podatak.

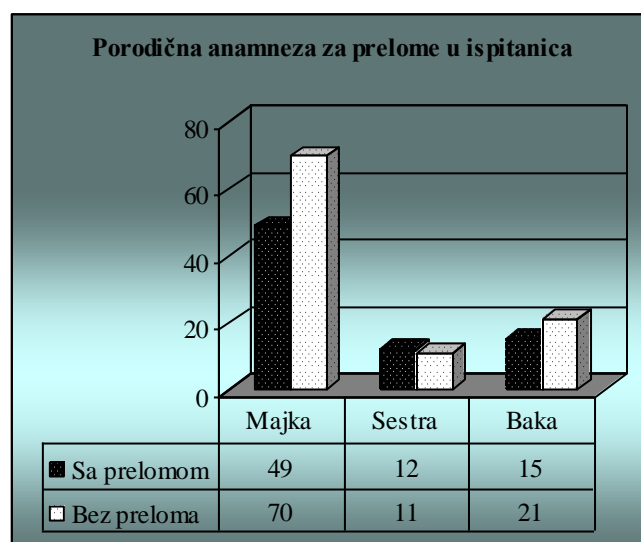
Ispitanice koje su doživele prelom imaju češći anamnestički podatak o prelomu kod sestre, koji je granici statističke značajnosti.

**Tabela 62. Zastupljenost preloma kod baka u odnosu na ranije doživljeni prelom**

|                                 | Baka je doživela prelom |     | Baka nije doživela prelom |      |
|---------------------------------|-------------------------|-----|---------------------------|------|
|                                 | n                       | %   | n                         | %    |
| Sa doživljenim prelomom (n=209) | 15                      | 7.2 | 194                       | 92.8 |
| Bez doživljenog preloma (n=320) | 21                      | 6.6 | 299                       | 93.4 |

15 (7,2%) ispitanica sa prelomom imaju pozitivnu porodičnu anamnezu o koštanom prelomu bake, dok 194 (92,8%) ispitanica sa prelomima negira podatak o prelomu bake. Baka u 21 (6,6%) ispitanice bez preloma imala je koštani prelom, dok kod 299 (93,4%) ispitanica nije bilo koštanog preloma kod bake.

Pozitivna porodična anamneza za koštane prelome bake dovodi do nesignifikatno povećanog rizika za nastanak preloma kod ispitanica koje su ranije doživele prelom.



Grafikon 14. Porodična anamneza za prelome u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

**Tabela 63. Značajnost razlike između pozitivne porodične anamneze za prelome u odnosu na doživljene prelome**

|           | F     | P     |
|-----------|-------|-------|
| Porodična | 0.000 | 0.946 |
| Majka     | 0.178 | 0.676 |
| Sestra    | 1.616 | 0.201 |
| Baka      | 0.075 | 0.775 |
| Ostali    | 1.507 | 0.218 |

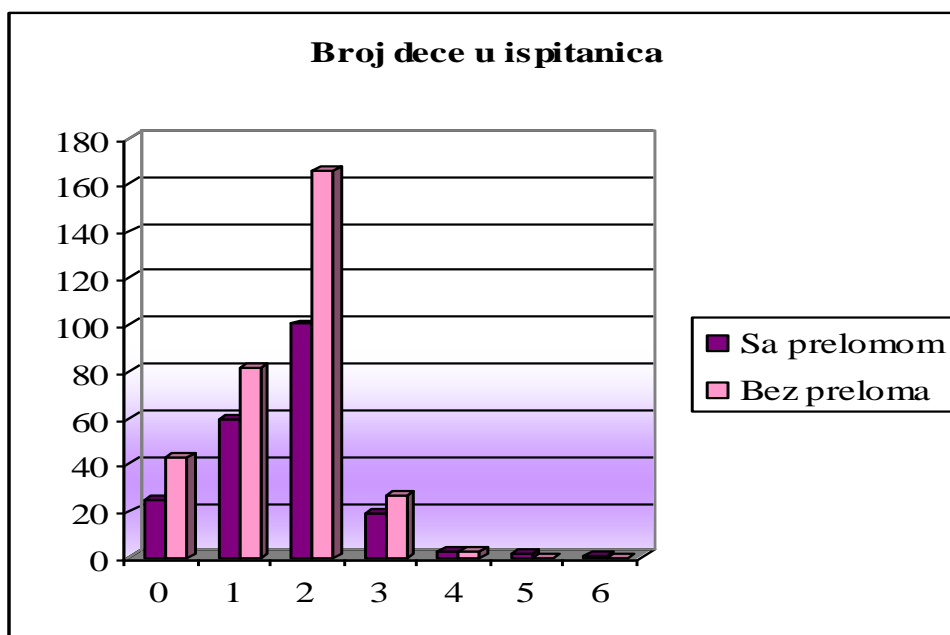
Iz navedenih statističkih metoda se zaključuje da ispitanice sa doživljenim prelomom imaju povećan rizik za nastanak novih preloma ukoliko imaju pozitivnu porodičnu anamnezu za prelome majki, sestara i baki, ali ova povezanost nije statistički značajna u našem uzorku ispitanica.

### 5.3.15. Broj dece

Tabela 64. Zastupljenost broja dece u ispitanica u odnosu na postojanje ranijih preloma

|                                 | bez dece |      | 1 dete |      | 2 deteta |      | 2 deteta |     | 3 deteta |     | 5 dece |      | 6 dece |     |
|---------------------------------|----------|------|--------|------|----------|------|----------|-----|----------|-----|--------|------|--------|-----|
|                                 | n        | %    | n      | %    | n        | %    | n        | %   | n        | %   | n      | %    | n      | %   |
| Sa doživljenim prelomom (n=209) | 25       | 12.0 | 59     | 28.2 | 100      | 47.8 | 19       | 9.1 | 3        | 1.4 | 2      | 1.0* | 1      | 0.5 |
| Bez doživljenih preloma (n=320) | 43       | 13.4 | 81     | 25.3 | 166      | 51.9 | 27       | 8.4 | 3        | 0.9 | 0      | 0.0  | 0      | 0.0 |

Statistički značajno veći broj preloma zapažen je jedino među ispitanicama sa 5-oro dece, dok među ostalim grupama nije uočena statistički značajna razlika. Obzirom da je broj ispitanica sa 5-oro dece mali u navedenom uzorku, nemoguće je doneti zaključak o uticaju dece na pojavu preloma.



Grafikon 14. Broj dece u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

## 5.4. ANALIZA FAKTORA RIZIKA ZA FRAKTURE KOD ISPITANICA SA POSTAVLJENOM DIJAGNOZOM OSTEOPOROZE ILI OSTEOPENIJE

### 5.4.1. Analiza životne dobi, vremena nastanka menopauze i menarhe u odnosu na postavljenu dijagnozu

Tabela 65. Životna dob, vreme nastanka menopauze i menarhe u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

| Ispitanice<br>n = 529  | FAKTORI RIZIKA    |              |                 |       |                |       |
|------------------------|-------------------|--------------|-----------------|-------|----------------|-------|
|                        | Životna dob (god) |              | Menopauza (god) |       | Menarha (god)  |       |
|                        | x +/- SD          | p            | x +/- SD        | p     | x +/- SD       | p     |
| Osteoporoza<br>(n=442) | 64,89 +/- 8,83    | -            | 48,28 +/- 4,57  | -     | 13,79 +/- 1,81 | -     |
| Osteopenija<br>(n=87)  | 59,99 +/- 9,94    | <b>0,000</b> | 48,26 +/- 5,59  | 0,912 | 13,60 +/- 1,67 | 0,366 |

Prosečna životna dob ispitanica sa osteoporozom iznosi 64,89+/-8,83 (42,0-85,0) kg, dok kod ispitanica sa osteopenijom iznosi 59,99+/-9,94 kg (41,0-83,0) kg. Ispitanice sa osteoporozom su statistički značajno starije od ispitanica sa osteopenijom (p=0,000).

Prosečno vreme nastanka menopauze ispitanica sa osteoporozom iznosi 48,28 +/- 4,57 (31,0-59,0) godina, dok u ispitanica sa osteopenijom iznosi 48,26 +/-5,59 (30,0- 58,0) godina. Period nastanka menopauze statistički se nesignifikantno razlikuje između dve ispitivane grupe žena (p=0,912).

Prosečno vreme nastanka menarhe u grupi sa osteoporozom iznosi 13,79 +/-1,81 (9,0-29,0) godina, dok grupi sa osteopenijom menarha nastaje sa 13,60 +/- 1,67 (10,0-18,0) godina. Period nastanka menarhe u dve grupe ispitanica statistički se nesignifikantno razlikuje (p=0,366).

### 5.4.2. Analiza telesne težine, BMI i dužine laktacije u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

Tabela 66. Telesna težina, BMI i dužina laktacije u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

| Ispitanice<br>n = 529  | FAKTORI RIZIKA      |       |                          |      |                           |      |
|------------------------|---------------------|-------|--------------------------|------|---------------------------|------|
|                        | Telesna težina (kg) |       | BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |      | Dužina laktacije (meseći) |      |
|                        | x +/- SD            | p     | x +/- SD                 | p    | x +/- SD                  | p    |
| Osteoporoza<br>(n=442) | 66,16 +/- 12,52     | -     | 25,71 +/- 4,64           | -    | 11,22 +/- 11,20           | -    |
| Osteopenija<br>(n=87)  | 70,00 +/- 10,60     | 0,087 | 26,06 +/- 3,45           | 0,51 | 11,08 +/- 10,45           | 0,88 |

Prosečna telesna težina ispitanica sa osteoporozom iznosi 66,16 +/-12,52 (36,0-155,0) kg dok u ispitanica sa osteopenijom iznosi 70,00 +/- 10,60 (51,0-109,0) kg. Ispitanice sa osteoporozom imaju statistički nesignifikantno manju telesnu težinu u poređenju sa ispitanicama sa osteopenijom (p=0,087).

Prosečna vrednosti BMI ispitanica sa osteoporozom iznosi 25,71 +/-4,64 (15,2-54,3) kg/m<sup>2</sup> dok u ispitanica sa osteopenijom iznosi 26,06 +/- 3,45 (19,9 - 36,0) kg/m<sup>2</sup>. Uočena razlika je statistički nesignifikatna (p=0,51).

Prosečna dužina laktacije u ispitanica sa osteoporozom iznosi 11,22 +/- 11,20 (0,00-72,0) meseci, dok u grupi sa osteopenijom iznosi 11,08 +/-10,45 (0,00-60,0) meseci. Ne postoji statistička značajnost između ispitivanih grupa u odnosu na dužinu laktacije (p=0,88).

### 5.4.3. Analiza telesne visine i relativnog smanjenja telesne visine u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

Tabela 67. Telesna visina i relativno smanjenje telesne visine u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

| Ispitanice<br>n = 529  | FAKTORI RIZIKA      |              |                               |             |
|------------------------|---------------------|--------------|-------------------------------|-------------|
|                        | Telesna visina (cm) |              | Smanjenje telesne visine (cm) |             |
|                        | x +/- SD            | p            | x +/- SD                      | p           |
| Osteoporoza<br>(n=442) | 160,48 +/- 7,40     | -            | 2,17 +/- 2,69                 | -           |
| Osteopenija<br>(n=87)  | 163,82 +/- 6,14     | <b>0,000</b> | 1,22 +/- 1,85                 | <b>0,02</b> |

Prosečna telesna visina ispitanica sa osteoporozom iznosi 160,48 +/- 7,40 (133,0-181,0) cm, dok u ispitanica sa osteopenijom iznosi 163,82 +/-6,14 (150,0-177,0) cm. Postoji statistički signifikantna razlika između dve grupe ispitanica u odnosu na telesnu visinu (p=0,000).

Prosečno relativno smanjenje telesne visine u grupi ispitanica sa osteoporozom iznosi 2,17 +/- 2,69 (0,00-10,0) cm, dok u grupi ispitanica sa osteopenijom iznosi 1,22 +/-1,85 (0,00-7,0) cm. Zabeleženo je statistički signifikantno veće relativno smanjenje telesne visine u ispitanica sa osteoporozom (p=0,002).

#### 5.4.4. Analiza vrednosti T skora na predilekcionim mestima u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

Tabela 68. Vrednost T skora na predilekcionim mestima u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

| Ispitanice<br>N = 529  | FAKTORI RIZIKA |             |                 |              |                 |       |
|------------------------|----------------|-------------|-----------------|--------------|-----------------|-------|
|                        | DXA L1-L4      |             | DXA vrat femura |              | DXA femur total |       |
|                        | x +/- SD       | p           | x +/- SD        | p            | x +/- SD        | p     |
| Osteoporoza<br>(n=442) | -2,88 +/- 0,92 | -           | -2,04 +/- 0,87  | -            | -1,75 +/- 0,95  | -     |
| Osteopenija<br>(n=87)  | -1,53 +/- 0,68 | <b>0,13</b> | -1,28 +/- 0,69  | <b>0,061</b> | -0,80 +/- 0,73  | 0,702 |

Prosečna vrednost T skor u predelu L1-L4 kod ispitanica sa osteoporozom iznosi -2,88 +/- 0,92 (-5,7 do 4,4) SD, dok kod ispitanica sa osteopenijom iznosi -1,53 +/- 0,68 (-3,1 do 1,4) SD.

Prosečna vrednost T skor u predelu vrata femura kod ispitanica sa osteoporozom iznosi -2,04 +/- 0,87 (-4,6 do 0,8) SD, dok kod ispitanica sa osteopenijom iznosi -1,28 +/- 0,69 (-2,7 do 0,9) SD.

Prosečna vrednost T skor u predelu femur total kod ispitanica sa osteoporozom iznosi -1,75 +/- 0,95 (-4,8 do 1,1) SD, dok kod ispitanica sa osteopenijom iznosi -0,80 +/- 0,73 (-2,2 do 1,1) SD.

Nakon statističke obrade podataka, zapaža se da postoji razlika u vrednosti T skora između ispitanih grupa, ali izračunata razlika nije statistički značajna.

#### 5.4.5. Analiza ranije primenjene kortikosteroidne terapije i pušenja u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

Tabela 69. Ranije primenjena kortikosteroidna terapija i pušenje u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

|                                  |                                  | Osteoporoz<br>n = 442 | Osteopenija<br>n = 87 | $\chi^2$ |
|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------|
| <b>Kortikosteroidna terapija</b> | DA<br>n = 55<br>10,4 %           | 47<br>10,6            | 8<br>9,2              | 0,692    |
|                                  | NE<br>n = 474<br>89,6 %          | 395<br>89,4           | 79<br>90,8            |          |
| <b>Pušenje</b>                   | Pušači<br>n=130<br>24,6 %        | 109<br>24,7           | 21<br>24,1            | 0,037    |
|                                  | Nepušači<br>n = 341<br>64,4 %    | 290<br>65,6           | 51<br>58,6            |          |
|                                  | Bivši pušači<br>n = 58<br>11,0 % | 43<br>9,7             | 15<br>17,2            |          |

47 (10,6%) ispitanica sa osteoporozom je ranije uzimalo kortikosteroidnu terapiju, dok 395 (89,4%) ispitanica sa osteoporozom ranije nije uzimalo kortikosteroidnu terapiju.

8 (9,2%) ispitanica sa osteopenijom su uzimale kortikosteroidnu terapiju, dok 79 (90,8%) ispitanica sa osteopenijom ranije nije uzimalo kortikosteroidnu terapiju.

Ispitanice sa osteoporozom podeljene su u tri grupe u odnosu na konzumiranje cigareta: pušači (109 ispitanica, 24,7%), nepušači (290 ispitanica, 65,6%) i bivši pušači (43 ispitanica, 9,7%)

U grupi ispitanica sa osteopenijom, broj ispitanica po grupama u odnosu na pušenje iznosi: pušači (21 ispitanica, 24,1 %), nepušači 51 (58,6%) i bivši pušači (15 ispitanica, 17,2%).

Nije uočena statistički značajnost u primeni kortikosteroidne terapije i konzumiranju cigareta u odnosu na postavljenu dijagnozu.



#### 5.4.6. Analiza ranije preležanih bolesti u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

Tabela 70. Zastupljenost ranije bolesti u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

|                         | Karcinom |     | Reumatoidni artritis |     | Oboljenje štitaste žlezde |      | Sistemske bolesti |     | Celijačna bolest |     | Dijaliza |     |
|-------------------------|----------|-----|----------------------|-----|---------------------------|------|-------------------|-----|------------------|-----|----------|-----|
|                         | N        | %   | n                    | %   | n                         | %    | n                 | %   | n                | %   | n        | %   |
| Osteoporozna<br>(n=442) | 32       | 7.2 | 8                    | 1.8 | 45                        | 10.2 | 16                | 3.6 | 1                | 0.2 | 1        | 0.2 |
| Osteopenija<br>(n=87)   | 6        | 6.9 | 4                    | 4.6 | 10                        | 11.5 | 4                 | 4.6 | 0                | 0   | 0        | 0   |

Osobe sa osteoporozom navele su sledeće ranije preležane bolesti: 32 (7,2%) maligna oboljenja, 8 (1,8%) reumatoidni artritis, 45 (10,2%) oboljenje štitaste žlezde, 16 (3,6%) neku sistemsku bolest, 1 (0,2%) celijačnu bolest i 1 (0,2%) ispitanica ima hroničnu bubrežnu insuficijenciju koja zahteva hemodijalizu.

U grupi ispitanica sa osteopenijom navedene su sledeća ranija oboljenja: 6 (76,9%) malignu bolest, 4 (4,6%) reumatoidni artritis, 10 (11,5%) oboljenje štitaste žlezde, 4 (4,6%) neku sistemsku bolest, dok u ovoj grupi ispitanica nema ispitanica sa celijačnom bolešću, niti ispitanica sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom.

#### 5.4.7. Analiza porodične anamneze za prelome u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

Tabela 71. Zastupljenost pozitivne porodične anamneze u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

|                         | Pozitivna porodična anamneza za prelome |       | Negativna porodična anamneza za prelome |       |
|-------------------------|-----------------------------------------|-------|-----------------------------------------|-------|
|                         | n                                       | %     | n                                       | %     |
| Osteoporozna<br>n = 442 | 123                                     | 27.8  | 319                                     | 72.2* |
| Osteopenija<br>n = 87   | 39                                      | 44.8* | 48                                      | 55.2  |

U grupi ispitanica sa osteoporozom ima 123 (27,8%) ispitanica sa pozitivnom porodičnom anamnezom za prelome u ženskih srodnika, dok 319 (72,2%) negira koštane prelome u ženskih srodnika. U grupi ispitanica sa osteopenijom 39 (44,8%) ispitanica je navelo koštane prelome u porodici, dok 48 (55,2%) ispitanica negira ovaj podatak.

**Tabela 72. Zastupljenost pozitivne porodične anamneze majke, sestre i bake u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu**

|                       | Majka        |               | Sestra      |               | Baka         |               |
|-----------------------|--------------|---------------|-------------|---------------|--------------|---------------|
|                       | Sa prelomom  | Bez preloma   | Sa prelomom | Bez preloma   | Sa prelomom  | Bez preloma   |
| Osteoporozna<br>n=442 | 91<br>20.6 % | 351<br>79.4 % | 23<br>5.2 % | 419<br>94.8   | 24<br>5.4 %  | 418<br>94.6 % |
| Osteopenija<br>n=87   | 28<br>32.2 % | 59<br>67.8 %  | 0<br>0      | 87<br>100.0 % | 12<br>13.8 % | 75<br>86.2 %  |
| $\chi^2$              |              |               |             |               |              |               |

91 (20,6%) ispitanica sa osteoporozom navela je postojanje koštanih preloma majke, dok 351 (79,4%) ispitanica sa osteoporozom negira prelome majki. 28 (32,2%) ispitanica sa osteopenijom navodi koštane prelome majke, dok majke 59 (67,8%) ispitanice nisu doživele koštane prelome.

23 (5,2%) ispitanice sa osteoporozom navodi koštane prelome kod sestre, dok 419 (94,8%) ispitanica sa osteoporozom negira prelome sestre. Nijedna od ispitanica sa osteopenijom ne navodi koštane prelome kod sestre.

24 (5,4%) ispitanica sa osteoporozom ima pozitivnu porodičnu anamnezu o prelomu bake, dok 418 (94,6%) ispitanica sa osteoporozom negira koštane prelome bake. 12 (13,8%) ispitanica sa osteopenijom navodi pozitivnu porodičnu anamnezu za prelom bake, dok 75 (86,2%) ispitanica sa osteopenijom negira ovaj podatak.

#### 5.4.8. Analiza lokacije preloma u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

**Tabela 73. Zastupljenost ranijih preloma različitih lokalizacija kod ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu**

| Dijagnoza    | Prelom kuka |     | Prelom kičmenih pršljenova |     | Prelom loco typico radii |      | Prelomi ostalih lokacija |      |
|--------------|-------------|-----|----------------------------|-----|--------------------------|------|--------------------------|------|
|              | n           | %   | n                          | %   | n                        | %    | n                        | %    |
| Osteoporozna | 16          | 3,6 | 41                         | 9,3 | 104                      | 23,5 | 77                       | 17,4 |
| Osteopenija  | 2           | 2,3 | 2                          | 2,3 | 9                        | 10,5 | 15                       | 17,2 |

Kod ispitanica sa osteoporozom zabeleženo je 16 (3,6%) preloma kuka, 41 (9,3%) preloma kičmenih pršljenova, 104 (23,5%) preloma podlaktice (loco typico) i 77 (17,4%) preloma ostalih lokalizacija. Kod ispitanica sa osteopenijom zabeleženo je 2 (2,3%) preloma kuka, 2(2,3%) preloma kičmenih pršljenova, 9 (10,5%) preloma podlaktice (loco typico) i 15 (17,2%) preloma ostalih lokalizacija.

**Tabela 74. Značajnost razlike između ispitanica sa osteoporozom i osteopenijom u odnosu na lokalizaciju ranijih preloma**

| Prelomi kosti                 | p            |
|-------------------------------|--------------|
| Prelomi svih lokacija         | <b>0.003</b> |
| Prelom kuka                   | 0.542        |
| Prelom kičmenih pršljenova    | <b>0.028</b> |
| Prelom ruke loco typico radii | <b>0.006</b> |
| Prelom ostalo                 | 0.919        |

Kod ispitanica sa postmenopauznom osteoporozom uočen je statistički značajno veći broj preloma svih lokalizacija, preloma kičmenih pršljenova i podlaktice u odnosu na ispitanice sa osteopenijom, dok je veći broj preloma kod ispitanica sa osteoporozom bez statističke značajnosti u predelu kuka i preloma ostalih lokacija u odnosu na ispitanice sa osteopenijom.

#### 5.4.9. Analiza broja dece u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

**Tabela 75. Broj dece u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu**

|    | bez dece |      | 1 dete |      | 2 deteta |      | 3 deteta |     | 4 deteta |     | 5 dece |     | 6 dece |     |
|----|----------|------|--------|------|----------|------|----------|-----|----------|-----|--------|-----|--------|-----|
|    | n        | %    | n      | %    | n        | %    | n        | %   | n        | %   | n      | %   | n      | %   |
| OP | 56       | 12.7 | 122    | 27.6 | 216      | 48.9 | 40       | 9.0 | 5        | 1.1 | 2      | 0.5 | 1      | 0.2 |
| Op | 12       | 13.8 | 18     | 20.7 | 50       | 57.5 | 6        | 6.9 | 1        | 1.1 | 0      | 0.0 | 0      | 0.0 |

U ispitanica sa osteoporozom 56 (12,7%) žena nema dece, 122 (27,6%) žena ima jedno dete, 216 (48,9%) ima dvoje dece, 40 (9,0%) ima troje dece, 5 (1,1%) ima četvero dece, 2 (5%) ima petoro dece i 1 (2%) ima šestoro dece. U grupi ispitanica sa osteopenijom 12 (13,8%) žena nema dece, 18 (20,7%) ima jedno dete, 50 (57,5%) ima dvoje dece, 6 (6,9%) ima troje dece, 1 (1,1%) ima četvero dece, dok nema ispitanica sa petoro i šestoro dece.

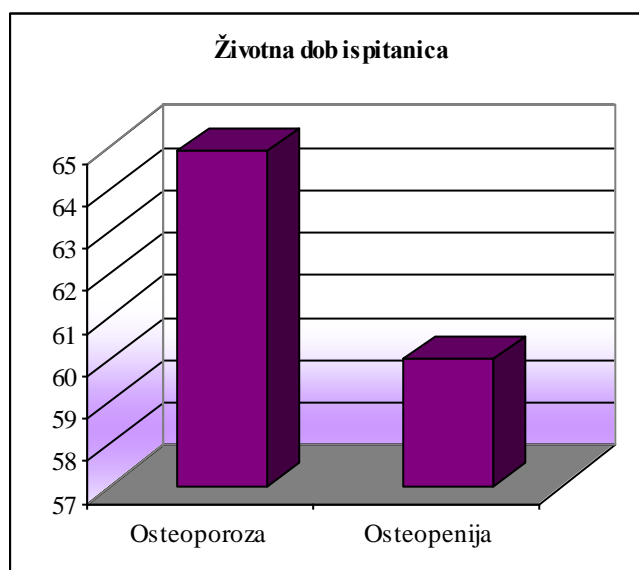
## 5.5. ANALIZA POJEDINIH FAKTORA RIZIKA ZA NASTANAK FRAKTURA U ISPITANICA SA POSTAVLJENOM DIJAGNOZOM OSTEOPOROZE I OSTEOPENIJE

### 5.5.1. Životna dob

**Tabela 76. Životna dob u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu**

|                       | X (godine) | SD   | min  | Maks | CV    | interv.pov. |       | sk    | Ku    | p            |
|-----------------------|------------|------|------|------|-------|-------------|-------|-------|-------|--------------|
| Osteoporoz<br>(n=442) | 64.89      | 8.83 | 42.0 | 85.0 | 13.61 | 64.06       | 65.71 | -0.13 | -0.61 | -            |
| Osteopenija<br>(n=87) | 59.99      | 9.94 | 41.0 | 83.0 | 16.57 | 57.87       | 62.11 | 0.39  | -0.74 | <b>0.000</b> |

Prosečna životna dob ispitanica sa osteoporozom iznosi 64,89+/-8,83 (42,0-85,0) godina, dok prosečna životna dob ispitanica sa osteopenijom iznosi 59,99+/-9,94 kg (41,0-83,0) godina. Ispitanice sa osteoporozom su statistički značajno starije od ispitanica sa osteopenijom (p=0,000).



Grafikon 16. Životna dob ispitanica u odnosu na postavljenu

**Tabela 77. Značajnost razlike životne dobi između ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu  
- MANOVA i diskriminativna analiza**

| Analiza         | N | F      | P            |
|-----------------|---|--------|--------------|
| MANOVA          | 1 | 21.404 | <b>0.000</b> |
| diskriminativna | 1 | 21.364 | <b>0.000</b> |

**Tabela 78. Značajnost razlike životne dobi između ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu**

|             |        |              |                            |
|-------------|--------|--------------|----------------------------|
|             | F      | P            | Koeficijent diskriminacije |
| Životna dob | 21.404 | <b>0.000</b> | 0.041                      |

**Tabela 79. Karakteristike i homogenost ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu**

|                        |                    |             |            |
|------------------------|--------------------|-------------|------------|
|                        | Osteoporoz         | Osteopenija | Doprinos % |
| Životna dob ispitanica | veće* <sup>1</sup> | Manje       | 100.000    |
| n/m                    | 256/442            | 55/87       |            |
| %                      | 57.92              | 63.22       |            |

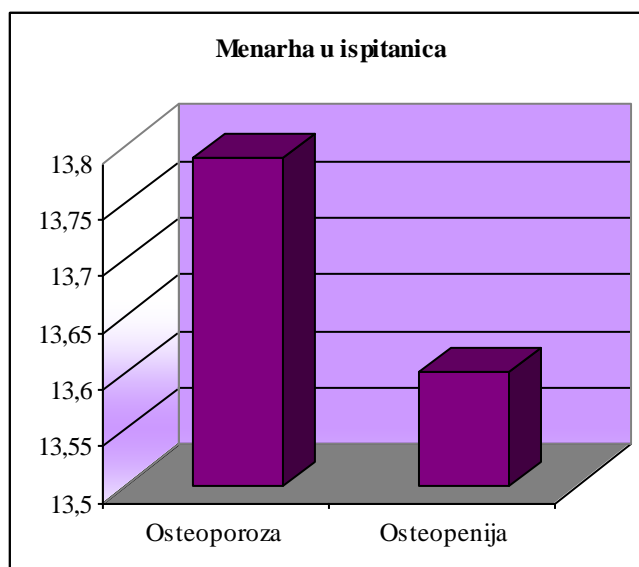
Iz prethodnih tabela zaključuje se da postoji statistički značajna razlika u godinama života između dve grupe ispitanica, odnosno da je grupa sa osteoporozom statistički značajno starija od grupe ispitanica sa osteopenozom.

### 5.5.2. Menarha

**Tabela 80. Menarha u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu**

|                       | X (god) | SD   | Min  | maks | CV    | Interv.pov. |       | Sk   | Ku    | p     |
|-----------------------|---------|------|------|------|-------|-------------|-------|------|-------|-------|
| Osteoporoz<br>(n=442) | 13.79   | 1.81 | 9.0  | 29.0 | 13.09 | 13.63       | 13.96 | 1.47 | 10.47 | -     |
| Osteopenija<br>(n=87) | 13.60   | 1.67 | 10.0 | 18.0 | 12.27 | 13.25       | 13.96 | .38  | -0.12 | 0.366 |

Prosečna životna dob ispitanica za menarhu u grupi sa osteoporozom iznosi 13,79 +/-1,81 (9,0-29,0) godina, dok prosečna životna dob ispitanica za menarhu u grupi sa osteopenijom iznosi 13,60 +/- 1,67 (10,0-18,0) godina. Ne postoji statistički značajna razlika među ispitivanim grupama u odnosu na vreme nastanka menarhe (p=0,366)



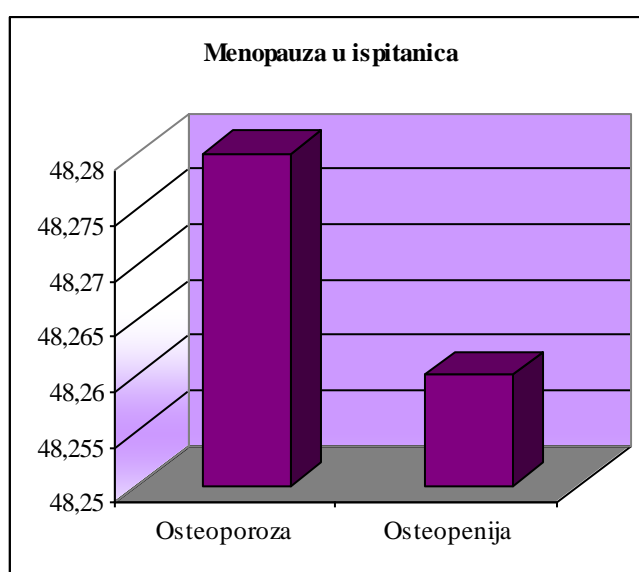
Grafikon 17. Menarha u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

### 5.5.3. Menopauza

**Tabela 81. Menopauza u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu**

|                        | X (god) | SD   | Min  | maks | CV    | Interv.pov. |       | Sk    | Ku   | P     |
|------------------------|---------|------|------|------|-------|-------------|-------|-------|------|-------|
| Osteoporoza<br>(n=442) | 48.28   | 4.57 | 31.0 | 59.0 | 9.48  | 47.85       | 48.70 | -0.61 | 0.42 | -     |
| Osteopenija<br>(n=87)  | 48.26   | 5.59 | 30.0 | 58.0 | 11.57 | 47.07       | 49.46 | -0.75 | 0.53 | 0.912 |

Prosečna životna dob ispitanica za početak menopauze u grupi sa osteoporozom iznosi 48,28 +/- 4,57 (31,0-59,0) godina, dok prosečna životna dob ispitanica u grupi sa osteopenijom iznosi 48,26 +/- 5,59 (30,0- 58,0) godina. Ne postoji statistički značajna razlika među ispitivanim grupama u odnosu na vreme nastanka menopauze (p=0,912)



Grafikon 18. Menopauza u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

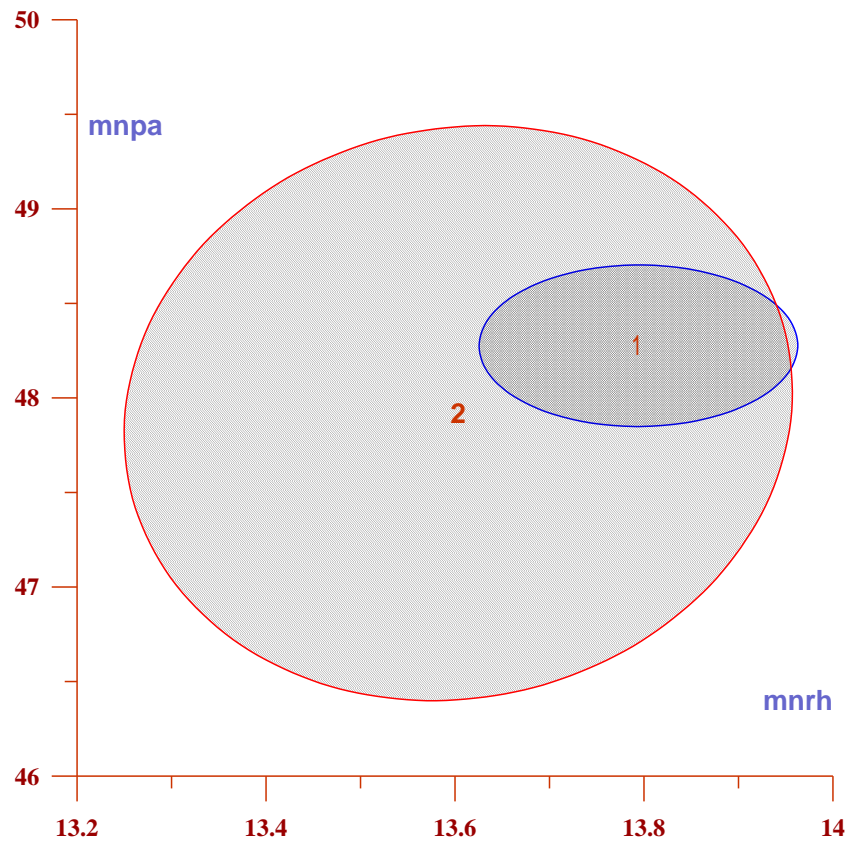
**Tabela 82. Značajnost razlike u menarhi i menopauzi između ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu – MANOVA i diskriminativna analiza**

| Analiza         | N | F     | P     |
|-----------------|---|-------|-------|
| MANOVA          | 2 | 0.414 | 0.661 |
| diskriminativna | 2 | 0.414 | 0.661 |

**Tabela 83. Značajnost razlike u menarhi i menopauzi između ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu**

|           | F     | P     |
|-----------|-------|-------|
| Menarha   | 0.830 | 0.366 |
| Menopauza | 0.000 | 0.912 |

Iz navedenih statističkih podataka kod ispitanica sa postmenopauznom osteoporozom i osteopenijom u našem ispitivanju ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na vreme nastanka menarhe i menopauze.



Grafikon 19. Interval poverenja za menarhu i menopauzu kod ispitanica sa osteoporozom i osteopenijom

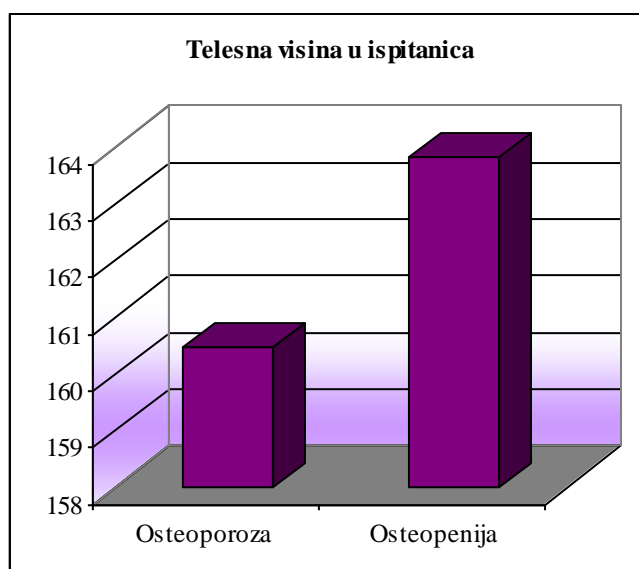
*Legenda: osteoporoza (1); osteopenija (2); menarha (mnrh); menopauza (mnpa)*  
Na grafikonu (2) apscisa je menarha, a ordinata je menopauza

### 5.5.4. Telesna visina

Tabela 84. Telesna visina ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

|                      | X (cm) | SD   | Min   | Maks  | CV   | interv.pov. |        | Sk    | Ku    | p            |
|----------------------|--------|------|-------|-------|------|-------------|--------|-------|-------|--------------|
| Osteoporozna (n=442) | 160.48 | 7.40 | 133.0 | 181.0 | 4.61 | 159.79      | 161.17 | -0.30 | 0.36  | -            |
| Osteopenija (n=87)   | 163.82 | 6.14 | 150.0 | 177.0 | 3.75 | 162.51      | 165.13 | -0.05 | -0.60 | <b>0.000</b> |

Prosečna telesna visina ispitanica sa osteoporozom iznosi 160,48 +/- 7,40 (133,0-181,0) cm, dok u ispitanica sa osteopenijom iznosi 163,82 +/-6,14 (150,0-177,0) cm. Ispitanice sa osteoporozom su statistički značajno niže od ispitanica sa osteopenijom (p=0,000)



Grafikon 20. Telesna visina ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

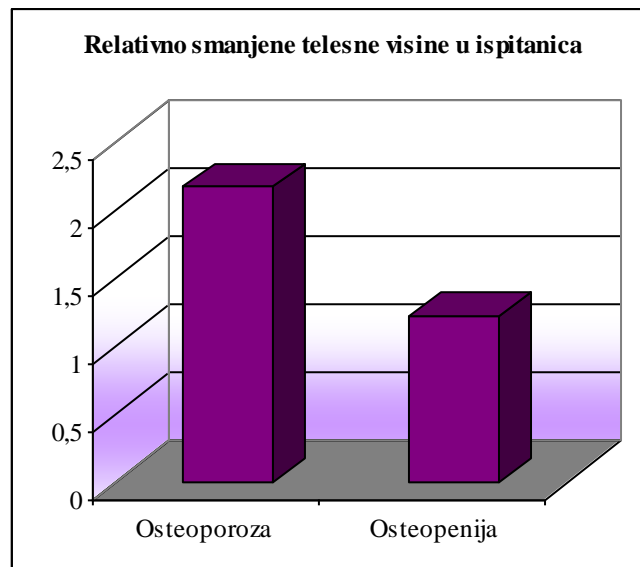
### 5.5.5. Relativno smanjenje telesne visine

Tabela 85. Relativno smanjenje telesne visine u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

|                      | X (cm) | SD   | Min | Maks | CV     | interv.pov. |      | sk   | Ku   | P           |
|----------------------|--------|------|-----|------|--------|-------------|------|------|------|-------------|
| Osteoporozna (n=442) | 2.17   | 2.69 | 0.0 | 10.0 | 123.69 | 1.92        | 2.42 | 0.98 | 0.05 |             |
| Osteopenija (n=87)   | 1.22   | 1.85 | 0.0 | 7.0  | 151.46 | .82         | 1.61 | 1.34 | 0.78 | <b>0,02</b> |

Prosečno relativno smanjenje telesne visine u grupi ispitanica sa osteoporozom iznosi 2,17 +/- 2,69 (0,00-10,0) cm, dok u grupi ispitanica sa osteopenijom iznosi 1,22 +/-1,85 (0,00-7,0) cm. Ispitanice sa osteoporozom su statistički značajno više smanjile telesnu visinu u odnosu na ispitanice sa osteopenijom (p=0,02).





Grafikon 24. Relativno smanjenje telesne visine u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

**Tabela 86. Značajnost razlike između RTV ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu**

|     | F      | P            | Koeficijent diskriminacije |
|-----|--------|--------------|----------------------------|
| RTV | 10.022 | <b>0.002</b> | 0.019                      |

**Tabela 87. Karakteristike i homogenost ispitanica u odnosu na RTV**

|     | Osteoporozna             | Osteopenija  | Doprinos %     |
|-----|--------------------------|--------------|----------------|
| RTV | <b>Veće*<sup>1</sup></b> | <b>Manje</b> | <b>100.000</b> |
| n/m | 205/442                  | 57/87        |                |
| %   | 46.38                    | 65.52        |                |

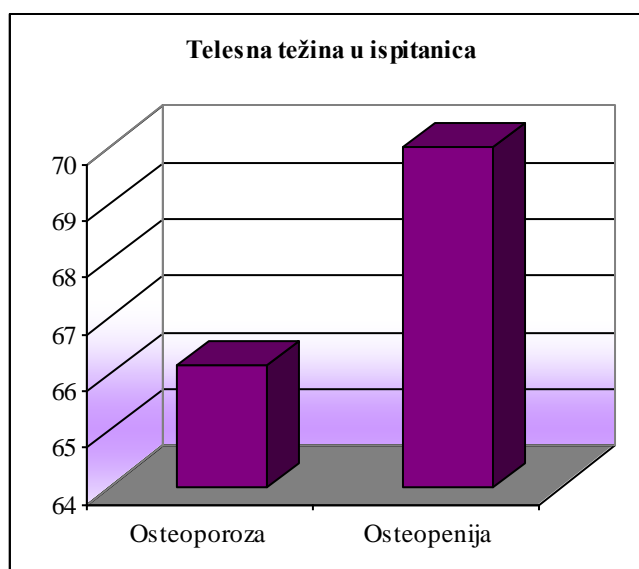
Relativno smanjenje telesne težine je statistički značajno veće u gupi ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ispitanice sa osteopenijom.

### 5.5.6. Telesna težina

Tabela 88. Telesna težina ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

|                       | X (kg) | SD    | Min  | Maks  | CV    | interv.pov. |       | Sk   | Ku   | P    |
|-----------------------|--------|-------|------|-------|-------|-------------|-------|------|------|------|
| Osteoporoz<br>(n=442) | 66.16  | 12.52 | 36.0 | 155.0 | 18.93 | 64.99       | 67.33 | 1.20 | 5.75 | -    |
| Osteopenija<br>(n=87) | 70.00  | 10.60 | 51.0 | 109.0 | 15.14 | 67.74       | 72.26 | 1.02 | 1.52 | 0.08 |

Prosečna telesna težina ispitanica sa osteoporozom iznosi 66,16 +/-12,52 (36,0-155,0) kg, dok u grupi sa osteopenijom iznosi 70,00 +/- 10,60 (51,0-109,0) kg. Razlika između dve ispitivane grupe u odnosu na telesnu težinu je na granici statističke signifikantnosti.



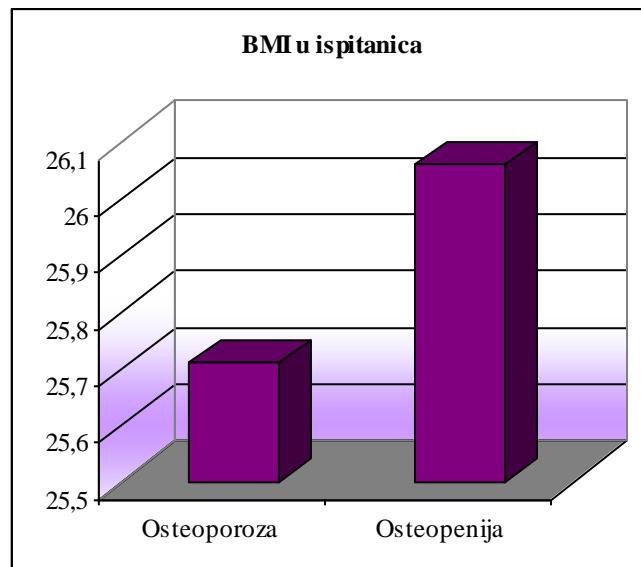
Grafikon 21. Telesna težina u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

### 5.5.7. Body mass index

Tabela 89. Body mass index (BMI) ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

|                       | X (kg/m <sup>2</sup> ) | SD   | Min  | maks | CV    | interv.pov. |       | Sk   | ku    | P    |
|-----------------------|------------------------|------|------|------|-------|-------------|-------|------|-------|------|
| Osteoporoz<br>(n=442) | 25.71                  | 4.64 | 15.2 | 54.3 | 18.06 | 25.28       | 26.15 | 1.08 | 3.81  | -    |
| Osteopenija<br>(n=87) | 26.06                  | 3.45 | 19.9 | 36.0 | 13.26 | 25.33       | 26.80 | 0.45 | -0.22 | 0.51 |

Prosečna vrednosti BMI ispitanica sa osteoporozom iznosi 25,71 +/-4,64 (15,2-54,3) kg/m<sup>2</sup>, dok u ispitanica sa osteopenijom iznosi 26,06 +/- 3,45 (19,9-36,0) kg/m<sup>2</sup>. Nije zapažena statistički značajna razlika između dve grupe ispitanica u odnosu na BMI (p=0,51).



Gafikon 22. BMI u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

**Tabela 90. Značajnost razlike antropometrijskih parametara između ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu**

| Analiza         | N | F     | P            |
|-----------------|---|-------|--------------|
| MANOVA          | 3 | 6.110 | <b>0.001</b> |
| diskriminativna | 3 | 6.098 | <b>0.001</b> |

**Tabela 91. Značajnost razlike antropometrijskih parametara između ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu**

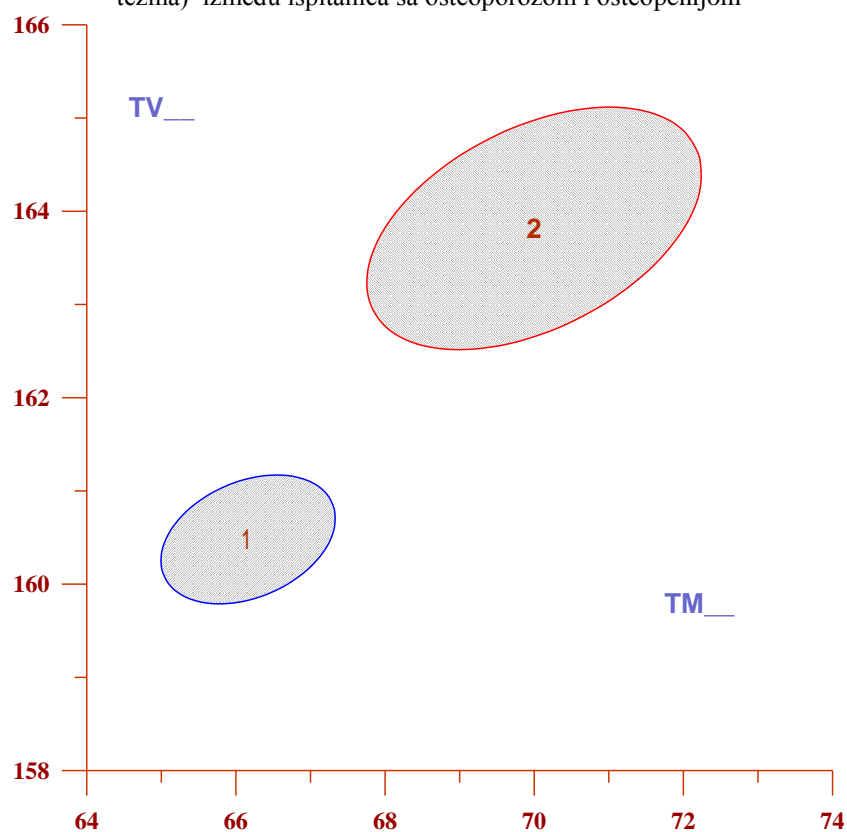
|                | F      | P     | Koeficijent diskriminacije |
|----------------|--------|-------|----------------------------|
| Telesna visina | 15.560 | 0.000 | 0.000                      |
| Telesna težina | 7.151  | 0.008 | 0.002                      |
| BMI            | .450   | 0.510 | 0.002                      |

**Tabela 92. Karakteristike i homogenost antropometrijskih parametara u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu**

|                | Osteoporozna | Osteopenija        | Doprinos % |
|----------------|--------------|--------------------|------------|
| Telesna težina | Manje        | Veće* <sup>1</sup> | 50.000     |
| BMI            | Manje        | Veće               | 50.000     |
| Telesna visina | Manje        | Veće* <sup>1</sup> | 0.000      |
| n/m            | 262/442      | 49/87              |            |
| %              | 59.28        | 56                 |            |

Iz tabela 90,91 i 92 zaključuje se da postoji statistički značajna razlika u antropometrijskim parametrima (telesna težina i telesna visina) između dve grupe ispitanica, odnosno da grupa sa osteoporozom ima statistički značajno niže vrednosti telesne visine i telesne težine. Između dve grupe ispitanica BMI je manji kod ispitanica sa osteoporozom, ali ova razlika nije statistički značajna.

Grafikon 23 Interval poverenja između antropometrijskih parametara (telesna visina i telesna težina) između ispitanica sa osteoporozom i osteopenijom



Legenda: osteoporoz (1); osteopenija (2); telesna težina(TM); telesna visina (TV)  
Na grafikonu (1) apscisa predstavlja telesnu težinu (TM), a ordinata telesnu visinu (TV)

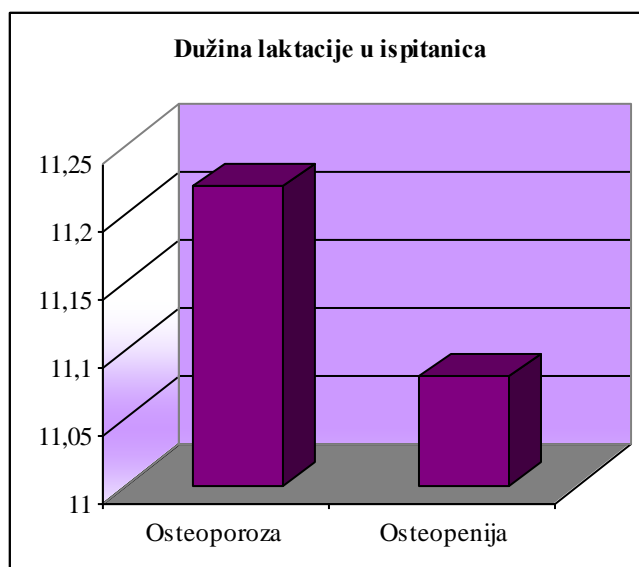
Iz grafikona se jasno uočava da su telesna težina i telesna visina manje u ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ispitanice sa osteopenijom.

### 5.5.8. Dužina laktacije

Tabela 93. Dužina laktacije u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

|                         | X (meseći) | SD    | Min | Maks | CV    | Interv.pov. |       | Sk   | Ku   | P    |
|-------------------------|------------|-------|-----|------|-------|-------------|-------|------|------|------|
| Osteoporozna<br>(n=442) | 11.22      | 11.20 | 0.0 | 72.0 | 99.89 | 10.17       | 12.27 | 1.96 | 6.01 | -    |
| Osteopenija<br>(n=87)   | 11.08      | 10.45 | 0.0 | 60.0 | 94.33 | 8.85        | 13.31 | 1.63 | 4.34 | 0,88 |

Prosečna dužina laktacije u ispitanica sa osteoporozom iznosi 11,22 +/- 11,20 (0,00-72,0) meseci, dok u grupi sa osteopenijom iznosi 11,08 +/-10,45 (0,00-60,0) meseci. Ne postoji statistička značajnost u razlici dužine trajanja laktacije među grupama ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu (p=0,88).



Grafikon 25. Dužina laktacije u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

Tabela 94. Značajnost razlike u dužini laktacije između ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

|           | F     | P     | Koeficijent diskriminacije |
|-----------|-------|-------|----------------------------|
| Laktacija | 0.011 | 0.880 | 0.000                      |

Tabela 95. Karakteristike i homogenost grupa ispitanica u dužini laktacije u odnosu na postavljenu dijagnozu

|                  | Osteoporozna | Osteopenija  | Doprinos % |
|------------------|--------------|--------------|------------|
| Dužina laktacije | <b>Veće</b>  | <b>Manje</b> | 0.000      |
| n/m              | 205/442      | 57/87        |            |
| %                | 46.38        | 65.52        |            |

Laktacija prosečno duže traje kod ispitanica sa osteoporozom, ali ova razlika nije statistički značajna.

## 5.5.9. Vrednost T skora na predilekcionim mestima

### 5.5.9.1. Vrednost t skora u predelu L1-L4 dela kičmenog stba kod ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

Tabela 96. Vrednost T skora u predelu L1-L4 kod ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

| L1-L4 T skor            | X (T skor) | SD   | min  | Maks | CV    | Interv.pov. |       | Sk   | Ku    | P     |
|-------------------------|------------|------|------|------|-------|-------------|-------|------|-------|-------|
| Osteoporozna<br>(n=442) | -2.88      | 0.92 | -5.7 | 4.4  | 31.80 | -2.96       | -2.79 | 1.53 | 10.35 | -     |
| Osteopenija<br>(n=87)   | -1.53      | 0.68 | -3.1 | 1.4  | 44.47 | -1.68       | -1.39 | 1.16 | 3.15  | 0.130 |

Prosečna vrednost T skora u predelu L1-L4 kod ispitanica sa osteoporozom iznosi -2,88 +/- 0,92 (od -5,7 do 4,4) SD, dok kod ispitanica sa osteopenijom iznosi -1,53 +/- 0,68 (od -3,1 do 1,4) SD, što statistički nije značajna razlika (p=0,13).

### 5.5.9.2. Vrednost T skora u predelu vrata femura kod ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

Tabela 97. Vrednost T skora u predelu vrata femura kod ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

| Vrat femura             | X (T skor) | SD   | min  | Maks | CV    | Interv.pov. |       | Sk   | Ku   | P     |
|-------------------------|------------|------|------|------|-------|-------------|-------|------|------|-------|
| Osteoporozna<br>(n=442) | -2.04      | 0.87 | -4.6 | 0.8  | 42.69 | -2.12       | -1.96 | 0.12 | 0.25 | -     |
| Osteopenija<br>(n=87)   | -1.28      | 0.69 | -2.7 | 0.9  | 54.10 | -1.43       | -1.14 | 0.87 | 0.96 | 0.061 |

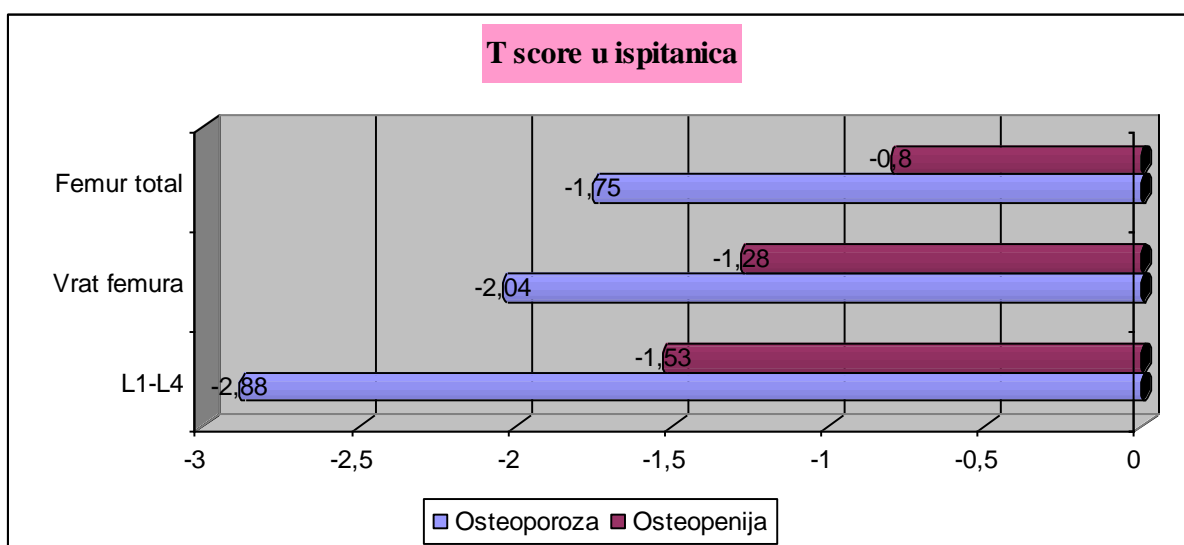
Prosečna vrednost T skora u predelu vrata femura kod ispitanica sa osteoporozom iznosi -2,04 +/- 0,87 (od -4,6 do 0,8) SD, dok kod ispitanica sa osteopenijom iznosi -1,28 +/- 0,69 (od -2,7 do 0,9) SD. Dobijena razlika nije statistički značajna (p=0,061).

### 5.5.9.3. Vrednost T skora u predelu femur total kod ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

Tabela 98. Vrednost T skora u predelu femur total kod ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

| Femur total             | X (T core) | SD   | min  | Maks | CV    | Interv.pov. |       | Sk    | Ku    | P     |
|-------------------------|------------|------|------|------|-------|-------------|-------|-------|-------|-------|
| Osteoporozna<br>(n=442) | -1.75      | 0.95 | -4.8 | 1.1  | 53.92 | -1.84       | -1.67 | -0.23 | 0.19  |       |
| Osteopenija<br>(n=87)   | -0.80      | 0.73 | -2.3 | 1.1  | 90.50 | -.96        | -.65  | 0.21  | -0.45 | 0.702 |

Prosečna vrednost T skora u predelu femur total kod ispitanica sa osteoporozom iznosi -1,75 +/- 0,95 (od -4,8 do 1,1) SD, dok kod ispitanica sa osteopenijom iznosi -0,80 +/- 0,73 (od -2,2 do 1,1) SD. Navedena razlika nije statistički značajna (p=0,702).



Grafikon 26. T score u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

**Tabela 99. Značajnost razlike između vrednosti T skora na predilekcionim mestima u odnosu na postavljenu dijagnozu**

| Analiza         | N | F      | P            |
|-----------------|---|--------|--------------|
| MANOVA          | 3 | 64.339 | <b>0.000</b> |
| diskriminativna | 3 | 64.217 | <b>0.000</b> |

Koristeći MANOVA i diskriminativnu metodu, uočena je statistički značajna razlika između vrednosti T skora na merenim predilekcionim mestima u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu.

**Tabela 100. Značajnost razlike između vrednosti T skora na predilekcionim mestima u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu**

| T skor      | F       | P            | Koeficijent diskriminacije |
|-------------|---------|--------------|----------------------------|
| L1-L4       | 169.328 | <b>0.000</b> | 0.217                      |
| vrat femura | 57.824  | <b>0.000</b> | 0.001                      |
| femur total | 78.754  | <b>0.000</b> | 0.011                      |

**Tabela 101. Karakteristike i homogenost grupa u odnosu na vrednost T skor ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu**

| T skor      | Osteoporozna | osteopenija        | Doprinos % |
|-------------|--------------|--------------------|------------|
| L1-L4       | Manje        | veće* <sup>1</sup> | 97.924     |
| Femur total | Manje        | veće* <sup>1</sup> | 1.384      |
| Vrat femura | Manje        | veće* <sup>1</sup> | 0.692      |
| n/m         | 374/442      | 76/87              |            |
| %           | 84.62        | 87.36              |            |

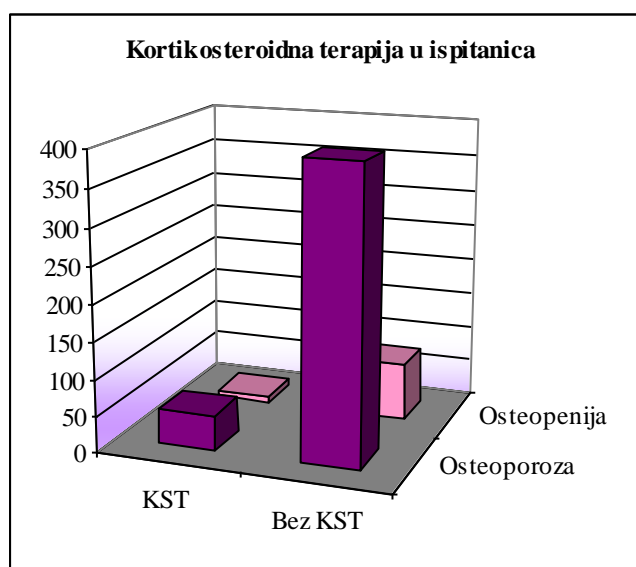
Koristeći navedene statističke metode uočava se statistički značajna razlika u poređenju vrednosti T skora kod ispitanica u odnosu na postavljene dijagnoze.

### 5.5.10. Ranija kortikosteroidna terapija

Tabela 102. Zastupljenost ranije kortikosteroidne terapije između ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

|                        | Da |      | Ne  |      |
|------------------------|----|------|-----|------|
|                        | n  | %    | n   | %    |
| Osteoporoza<br>(n=442) | 47 | 10.6 | 395 | 89.4 |
| Osteopenija<br>(n=87)  | 8  | 9.2  | 79  | 90.8 |

U grupi ispitanica sa osteoporozom 47 (10,6%) ispitanica je ranije koristilo kortikosteroidnu terapiju, dok je 395 (89,4%) nije ranije koristilo. 8 (9,2%) ispitanica sa osteopenijom je ranije koristilo kortikosteroidnu terapiju, dok 79 (90,8%) ispitanica sa osteopenijom nije savetovana kortikosteroidna terapija.



Grafikon 27. Ranije primenjena kortikosteroidna terapija u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu



### 5.5.11. Pušenje

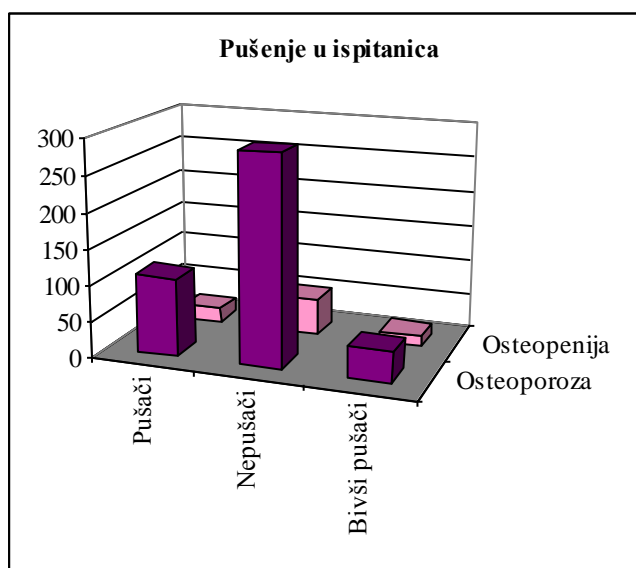
Tabela 103. Zastupljenost pušača kod ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

|                        | Pušači |      | Nepušači |      | Bivši pušač |       |
|------------------------|--------|------|----------|------|-------------|-------|
|                        | n      | %    | n        | %    | n           | %     |
| Osteoporoza<br>(n=442) | 109    | 24.7 | 290      | 65.6 | 43          | 9.7   |
| Osteopenija<br>(n=87)  | 21     | 24.1 | 51       | 58.6 | 15          | 17.2* |

U ispitanica sa osteoporozom: 109 (24,7%) ispitanica su pušači, 290 (65,6%) su nepušači i 43(9,7%) su bivši pušači.

U ispitanica sa osteopenijom 21(24,1%) su pušači, 51(58,6%) su nepušači i 15 (17,2%) su bivši pušači.

Procenat pušača je podjednak kod ispitanica sa osteoporozom i osteopenijom. U grupi sa osteoporozom statistički nesignifikantan veći broj žena su nepušači, dok statistički znatno veći broj bivših pušača ima osteopeniju.



Grafikon 28. Pušenje u ispitanica u odnosu na postavljenu

### 5.5.12. Ranije bolesti

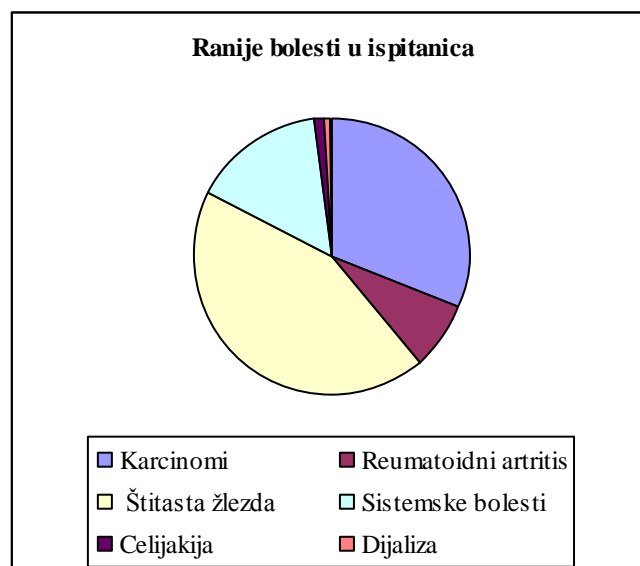
Tabela 104. Zastupljenost ranijih bolesti kod ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

|                          | Karcinom |     | Reumatoidni artritis |     | Oboljenje štitaste žlezde |      | Sistemske bolesti |     | Celijačna bolest |     | Dijaliza |     |
|--------------------------|----------|-----|----------------------|-----|---------------------------|------|-------------------|-----|------------------|-----|----------|-----|
|                          | N        | %   | n                    | %   | n                         | %    | n                 | %   | n                | %   | n        | %   |
| Osteoporozna<br>(n= 442) | 32       | 7.2 | 8                    | 1.8 | 45                        | 10.2 | 16                | 3.6 | 1                | 0.2 | 1        | 0.2 |
| Osteopenija<br>(n= 87)   | 6        | 6.9 | 4                    | 4.6 | 10                        | 11.5 | 4                 | 4.6 | 0                | 0.0 | 0        | 0.0 |

U ispitanica sa osteoporozom navedene su sledeće ranije preležane bolesti: 32 (7,2%) maligne bolesti, 8 (1,8%) imalo artritis, 45 (10,2%) oboljenja štitaste žlezde, 16 (3,6%) neku sistemska bolest, 1(0,2%) celijačnu bolest, i 1 (0,2%) hroničnu bubrežnu insuficijenciju koja zahteva hronični program dijalize.

U grupi ispitanica sa osteopenijom ispitanice su navele sledeća oboljenja: 6 (6,9%) malignu bolest, 4 (4,6%) reumatoidni artritis, 10 (11,5%) oboljenje štitaste žlezde, 4 (4,6%) neku sistemska bolest, dok nije bilo ispitanica sa celijačnom bolešću i hroničnom bubrežnom insuficijencijom.

Postoji samo statistički nesignifikatna razlika između pojave reumatoidnog artritisa kod ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ispitanice sa osteoporozom.



Grafikon 29. Ranije bolesti u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

### 5.5.13. Raniji prelomi

**Tabela 105. Zastupljenost preloma različitih lokalizacija kod ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu**

|             | Prelomi različitih lokacija-da |       |
|-------------|--------------------------------|-------|
|             | n                              | %     |
| Osteoporoza | 187                            | 42.3* |
| Osteopenija | 22                             | 25.3  |

Ukupan broj preloma svih lokalizacija u ispitanica sa osteoporozom iznosi 187 (42,3%), dok broj preloma svih lokalizacija kod ispitanica sa osteopenijom iznosi 22 (25,3%). Kod ispitanica sa postmenopauznom osteoporozom statistički značajno veći broj ispitanica je imao prethodne prelome različitih lokacija u odnosu na ispitanice sa osteopenijom.



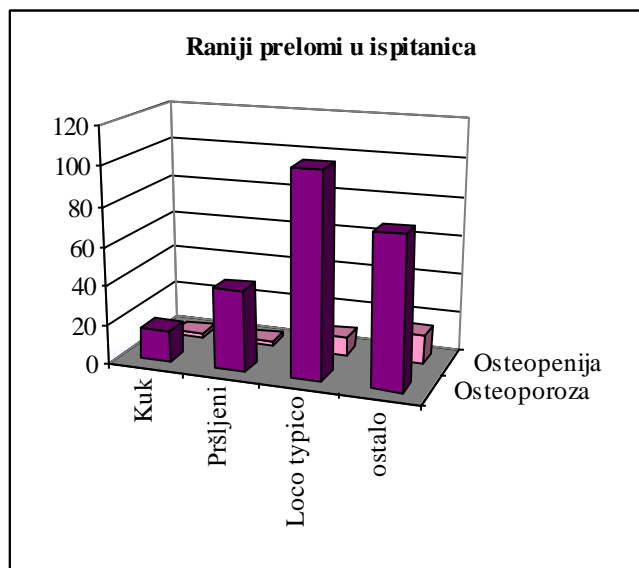
Grafikon 30. Raniji prelomi u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

**Tabela 106. Zastupljenost ranijih preloma različitih lokalizacija kod ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu**

| Dijagnoza   | Prelom kuka |     | Prelom kičmenih pršljenova |     | Prelom loco typico radii |      | Prelomi ostalih lokacija |      |
|-------------|-------------|-----|----------------------------|-----|--------------------------|------|--------------------------|------|
|             | n           | %   | n                          | %   | n                        | %    | n                        | %    |
| Osteoporoza | 16          | 3.6 | 41                         | 9.3 | 104                      | 23.5 | 77                       | 17.4 |
| Osteopenija | 2           | 2.3 | 2                          | 2.3 | 9                        | 10.5 | 15                       | 17.2 |

Kod ispitanica sa osteoporozom zabeleženo je 16 (3,6%) preloma kuka, 41 (9,3%) preloma kičmenih pršljenova, 104 (23,5%) preloma podlaktice (loco typico) i 77 (17,4%) preloma

ostalnih lokalizacija. Kod ispitanica sa osteopenijom zabeleženo su 2 (2,3%) preloma kuka, 2 (2,3%) preloma kičmenih pršljenova, 9 (10,5%) preloma podlaktice (loco typico) i 15 (17,2%) preloma ostalih lokalizacija.



Grafikon 31. Raniji prelomi u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

**Tabela 107. Značajnost razlike između ranijih preloma različitih lokalizacija kod ispitanica u odnosu na postavljene dijagnoze**

| Analiza         | N | F     | P            |
|-----------------|---|-------|--------------|
| MANOVA          | 5 | 2.924 | <b>0.013</b> |
| diskriminativna | 5 | 2.915 | <b>0.013</b> |

Na osnovu diskriminativne i MANOVA statističke metode, zapaža se statistički značajna razlika između preloma različitih lokalizacija između ispitanica sa osteoporozom i osteopenijom.

**Tabela 108. Značajnost razlike između ranijih preloma ispitanica različitih lokacija u odnosu na postavljenu dijagnozu**

| Prelomi različitih lokacija   | P            |
|-------------------------------|--------------|
| Prelomi svih lokacija         | <b>0.003</b> |
| Prelom kuka                   | 0.542        |
| Prelom kičmenih pršljenova    | <b>0.028</b> |
| Prelom ruke loco typico radii | <b>0.006</b> |
| Prelom ostalo                 | 0.919        |

**Tabela 109. Karakteristike i homogenost ranijih preloma ispitanica u odnosu na postavljene dijagnoze**

|                               | Osteoporoza | Osteopenija | Doprinos % |
|-------------------------------|-------------|-------------|------------|
| Prelom svih lokacija          | da*         | ne*         | 30.000     |
| Prelom ostalo                 | -           | -           | 30.000     |
| Prelom kičmenih pršljenova    | da*         | ne*         | 30.000     |
| Prelom ruke loco typico radii | da*         | ne*         | 10.000     |
| Prelom kuka                   | -           | -           | 0.000      |
| n/m                           | 146/442     | 75/87       |            |
| %                             | 33.03       | 86.21       |            |

Kod ispitanica sa postmenopauznom osteoporozom uočen je statistički značajno veći broj preloma svih lokalizacija, preloma kičmenih pršljenova i podlaktice u odnosu na ispitanice sa osteopenijom, dok je veći broj preloma kod ispitanica sa osteoporozom bez statističke značajnosti u predelu kuka i preloma ostalih lokacija u odnosu na ispitanice sa osteopenijom.

#### 5.5.14. Porodična anamneza za prelome

**Tabela 110. Zastupljenost porodične anamneze kod ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu**

|                        | Pozitivna porodična anamneza za prelome |       | Negativna porodična anamneza za prelome |       |
|------------------------|-----------------------------------------|-------|-----------------------------------------|-------|
|                        | n                                       | %     | n                                       | %     |
| Osteoporoza<br>(n=442) | 123                                     | 27.8  | 319                                     | 72.2* |
| Osteopenija<br>(n=87)  | 39                                      | 44.8* | 48                                      | 55.2  |

U grupi ispitanica sa osteoporozom 123 (27,8%) ispitanice navele su postojanje koštanih preloma u bliskih ženskih srodnika, dok je 319 (72,2%) ispitanica negativno odgovorilo na ovo pitanje. U grupi ispitanica sa osteopenijom 39 (44,8%) ispitanica je navelo koštane prelome u ženskih srodnika, dok 48 (55,2%) ispitanica nije imalo koštane prelome u porodici.

Prema prethodnim podacima osobe sa osteopenijom imaju u znatno većem procentu pozitivnu porodičnu anamnezu za koštane prelome u odnosu na ispitanice sa osteoporozom.

**Tabela 111. Zastupljenost pozitivne porodične anamneza za prelome kod majki ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu**

|                       | Da |       | Ne  |       |
|-----------------------|----|-------|-----|-------|
|                       | n  | %     | n   | %     |
| Osteoporoz<br>(n=442) | 91 | 20.6  | 351 | 79.4* |
| Osteopenija<br>(n=87) | 28 | 32.2* | 59  | 67.8  |

91 (20,6%) postmenopauzne ispitanice sa osteoporozom u našem uzorku navodi pozitivnu porodičnu anamnezu o koštanom prelomu kod majke, dok 351 (79,4%) ispitanica daje negativne podatke na ovo pitanje.

U grupi ispitanica sa osteopenijom 28 (32,2%) ispitanica je navelo prelome majke, dok je 59 (67,8%) ispitanica negativno odgovorilo na ovo pitanje.

Iz navedenog proističe da u grupi ispitanica sa osteopenijom ima statistički znatno više žena čije su majke imale prelom u poređenju sa ispitanicama sa osteoporozom.

**Tabela 112. Zastupljenost pozitivne porodične anamneze za prelome sestre kod ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu**

|                       | Da |      | Ne  |        |
|-----------------------|----|------|-----|--------|
|                       | n  | %    | n   | %      |
| Osteoporoz<br>(n=442) | 23 | 5.2* | 419 | 94.8   |
| Osteopenija<br>(n=87) | 0  | 0.0  | 87  | 100.0* |

U našem uzorku, 23 (5,2%) ispitanice navele su pozitivnu porodičnu anamnezu o prelomu kod sestara, dok kod 419 (94,8%) ispitanica nije bilo koštanih preloma kod sestre.

U grupi ispitanica sa osteopenijom nijedna ispitanica ne navodi prelome kod sestara.

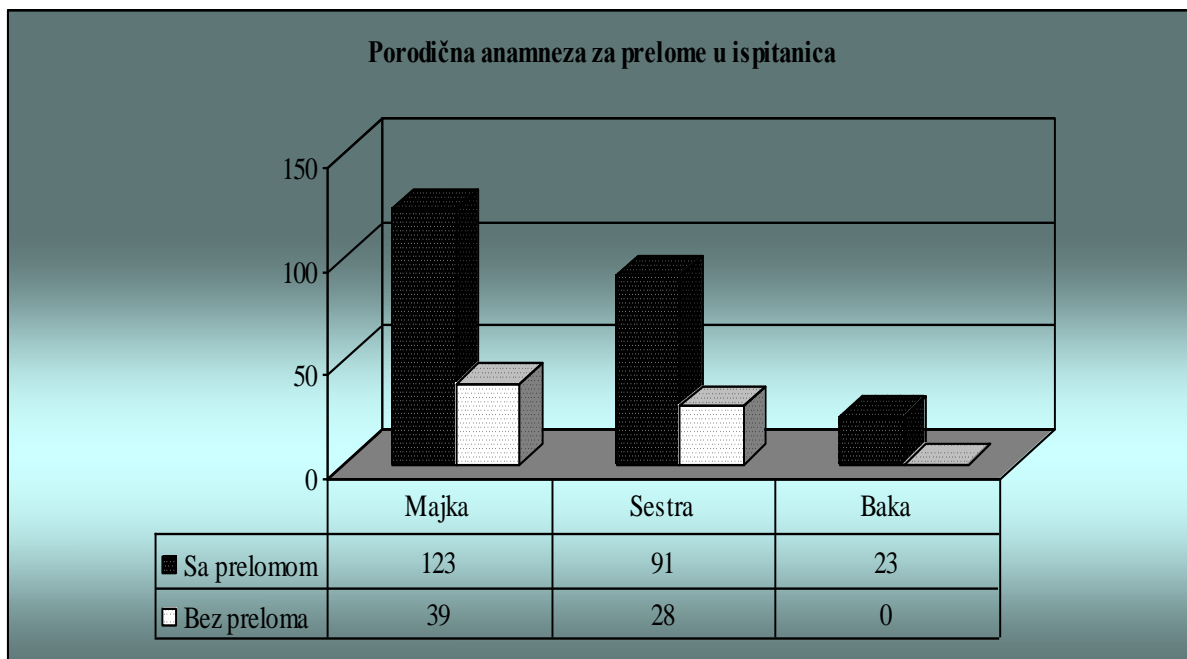
Ispitanice sa osteoporozom imaju statistički značajno veći broj koštanih preloma kod sestre u odnosu na ispitanice sa osteopenijom.

**Tabela 113. Zastupljenost pozitivne porodične anamneze za prelome bake kod ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu**

|                       | Da |       | Ne  |       |
|-----------------------|----|-------|-----|-------|
|                       | n  | %     | n   | %     |
| Osteoporoz<br>(n=442) | 24 | 5.4   | 418 | 94.6* |
| Osteopenija<br>(n=87) | 12 | 13.8* | 75  | 86.2  |

Postmenopauzne ispitanice našeg uzorka navele su u 24(5,4%) slučaja pozitivnu porodičnu anamnezu o koštnom prelomu kod baki, dok 418 (94,6%) negira ovaj podatak.

U grupi ispitanica sa osteopenijom 12 (13,8%) daje pozitivne podatke o koštnom prelomu bake, dok 75 (86,2%) žena sa osteoporozom negira prelome kod baka.



Grafikon 32. Porodična anamneza za prelome u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

**Tabela 114. Karakteristike i homogenost ispitanica u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu u odnosu na postavljenu dijagnozu**

|                | Osteoporoza | Osteopenija | Doprinos % |
|----------------|-------------|-------------|------------|
| Sestra         | Da*         | Ne          | 75.000     |
| Baka           | Ne          | Da*         | 12.500     |
| Ostala rodbina | Ne          | Da*         | 12.500     |
| Majka          | Ne          | Da*         | 0.000      |
| n/m            | 342/442     | 39/87       | 0.000      |
| %              | 77.38       | 44.83       |            |

Iz navedenih tabela proizilazi činjenica da je pozitivna porodična anamneza za prelome statistički značajna kod osoba sa osteopenijom kada su u pitanju majka i baka, dok je statistički značajna pozitivna porodična anamneza za prelom kod sestre za nastanak osteoporoze.

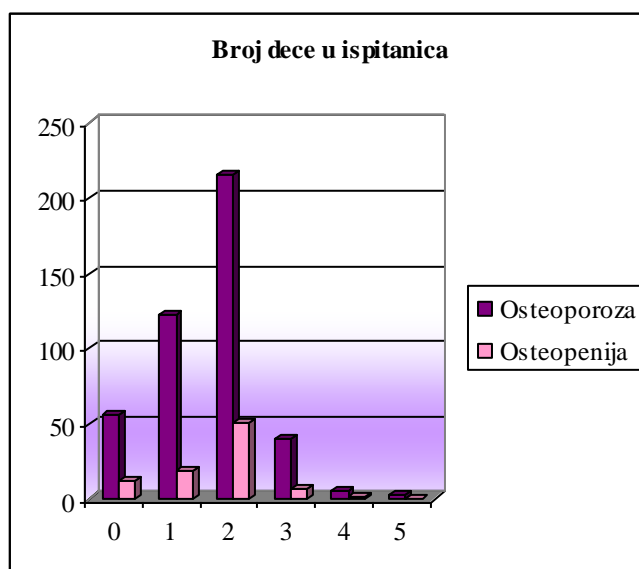
### 5.5.15. Broj dece

Tabela 115. Zastupljenost broja dece u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu

|    | bez dece |      | 1 dete |      | 2 deteta |      | 3 deteta |     | 4 deteta |     | 5 dece |     | 6 dece |     |
|----|----------|------|--------|------|----------|------|----------|-----|----------|-----|--------|-----|--------|-----|
|    | n        | %    | n      | %    | n        | %    | n        | %   | n        | %   | n      | %   | n      | %   |
| OP | 56       | 12.7 | 122    | 27.6 | 216      | 48.9 | 40       | 9.0 | 5        | 1.1 | 2      | 0.5 | 1      | 0.2 |
| Op | 12       | 13.8 | 18     | 20.7 | 50       | 57.5 | 6        | 6.9 | 1        | 1.1 | 0      | 0.0 | 0      | 0.0 |

U ispitanica sa osteoporozom 56 (12,7%) žena nema dece, 122 (27,6%) žena ima jedno dete, 216 (48,9%) ima dvoje dece, 40 (9,0%) ima troje dece, 5 (1,1%) ima četvero dece, 2 (5%) ima petoro dece i 1 (2%) ima šestoro dece.

U grupi ispitanica sa osteopenijom 12 (13,8%) žena nema dece, 18 (20,7%) ima jedno dete, 50 (57,5%) ima dvoje dece, 6 (6,9%) ima troje dece, 1 (1,1%) ima četvero dece, dok nema ispitanica sa petoro i šestoro dece.



Grafikon 33. Broj dece u ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu



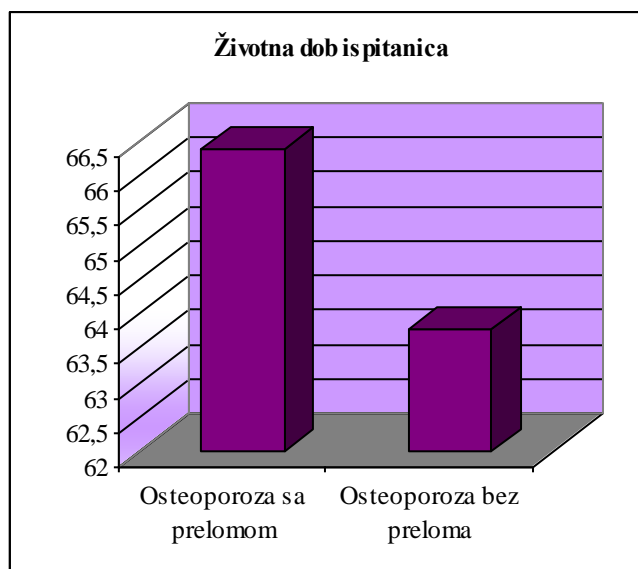
## 5.6. ANALIZA FAKTORA RIZIKA ZA NASTANAK FRAKTURA U ISPITANICA SA OSTEOPOROZOM U ODNOSU NA RANIJE DOŽIVLJENE PRELOME

### 5.6.1. Životna dob

Tabela 116. Životna dob ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome

|                                  | X (god) | SD   | Min  | maks | CV    | Interv.pov. |       | Sk    | Ku    | P            |
|----------------------------------|---------|------|------|------|-------|-------------|-------|-------|-------|--------------|
| Osteoporoza sa prelomom (n=187)  | 66.39   | 8.59 | 42.0 | 84.0 | 12.93 | 65.15       | 67.62 | -0.33 | -0.20 | -            |
| Osteoporoza bez prelomom (n=255) | 63.78   | 8.87 | 42.0 | 85.0 | 13.90 | 62.69       | 64.88 | 0.02  | -0.76 | <b>0.002</b> |

Prosečna životna dob ispitanica sa osteoporozom i prelomom iznosi 66,39 +/- 8,59 (42,0-84,0) godina, dok kod ispitanica sa osteoporozom bez preloma iznosi 63,78 +/- 8,87 (42,0-85,0) godina. Ispitanice sa osteoporozom i prelomom su statistički značajno starije (p=0,002).



Grafikon 34. Životna dob ispitanica sa osteoporozom sa/bez preloma

Tabela 117. Značajnost razlike životne dobi ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome

| Analiza         | N | F     | P            |
|-----------------|---|-------|--------------|
| MANOVA          | 1 | 9.533 | <b>0.002</b> |
| diskriminativna | 1 | 9.533 | <b>0.002</b> |

**Tabela 118. Karakteristike i homogenost životne dobi ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|             | Osteoporoza sa prelomom | Osteoporoza bez preloma |
|-------------|-------------------------|-------------------------|
| Životna dob | veće* <sup>1</sup>      | Manje                   |
| n/m         | 103/187                 | 148/255                 |
| %           | 55.08                   | 58.04                   |

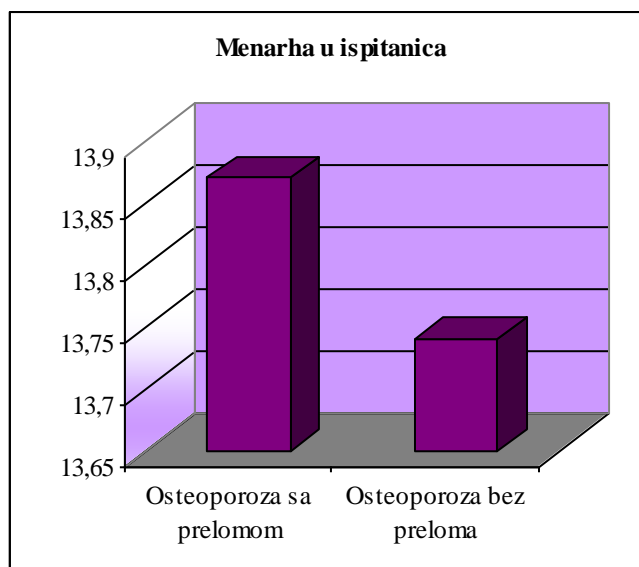
Ispitanice sa osteoporozom i ranije doživljenim prelomom su statistički značajno starije od ispitanica sa osteoporozom bez preloma.

### 5.6.2. Menarha

**Tabela 119. Menarha u ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                 | X (god) | SD   | min  | maks | CV    | interv.pov. | Sk   | Ku    | P     |
|---------------------------------|---------|------|------|------|-------|-------------|------|-------|-------|
| Osteoporoza sa prelomom (n=187) | 13.87   | 1.74 | 9.0  | 19.0 | 12.53 | 13.62 14.12 | 0.23 | -0.00 | -     |
| Osteoporoza bez preloma (n=255) | 13.74   | 1.86 | 10.0 | 29.0 | 13.51 | 13.51 13.97 | 2.22 | 16.53 | 0.479 |

Prosečno vreme nastanka menarhe ispitanica sa osteoporozom i prelomom iznosi 13,87 +/- 1,74 (9,0-19,0) godina, dok kod ispitanica sa osteoporozom bez preloma iznosi 13,74 +/- 1,86 (10,0-29,0) godina. Ne postoji statistički značajna razlika u vremenu nastanka menarhe između ispitivanih postmenopauzalnih ispitanica (p=0,479).



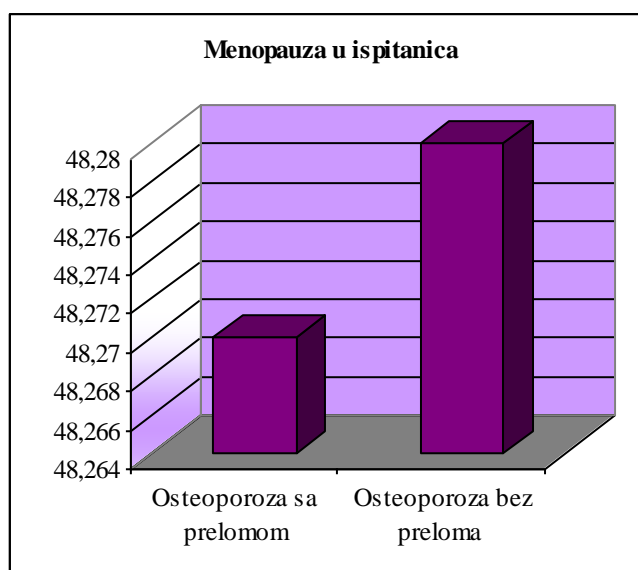
Grafikon 35. Menarha u ispitanica sa osteoporozom sa/bez preloma

### 5.6.3. Menopauza

**Tabela 120. Menopauza u ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                 | X (god) | SD   | min  | maks | CV    | interv.pov. |       | Sk    | Ku   | P     |
|---------------------------------|---------|------|------|------|-------|-------------|-------|-------|------|-------|
| Osteoporoza sa prelomom (n=187) | 48.27   | 4.91 | 31.0 | 59.0 | 10.18 | 47.56       | 48.98 | -0.61 | 0.65 | -     |
| Osteoporoza bez preloma (n=255) | 48.28   | 4.32 | 34.0 | 57.0 | 8.94  | 47.75       | 48.81 | -0.59 | 0.02 | 0.937 |

Prosečno vreme nastanka menopauze ispitanica sa osteoporozom i prelomom iznosi 48,27 +/- 4,91 (31,0-59,0) godina, dok kod ispitanica sa osteoporozom bez preloma 48,28 +/- 4,32 (34,0-57,0) godina; navedena razlika nije statistički značajna (p=0,937).



Grafikon 36. Menopauza u ispitanica sa osteoporozom sa/bez preloma

**Tabela 121. Značajnost razlike između ispitanica sa osteoporozom u odnosu na menarhu i menopauzu**

| Analiza         | n | F     | P     |
|-----------------|---|-------|-------|
| MANOVA          | 2 | 0.414 | 0.661 |
| diskriminativna | 2 | 0.414 | 0.661 |

**Tabela 122. Značajnost razlike između ispitanica sa osteoporozom u odnosu na menarhu i menopauzu**

|           | F     | P     |
|-----------|-------|-------|
| Menarha   | 0.830 | 0.366 |
| Menopauza | 0.000 | 0.932 |

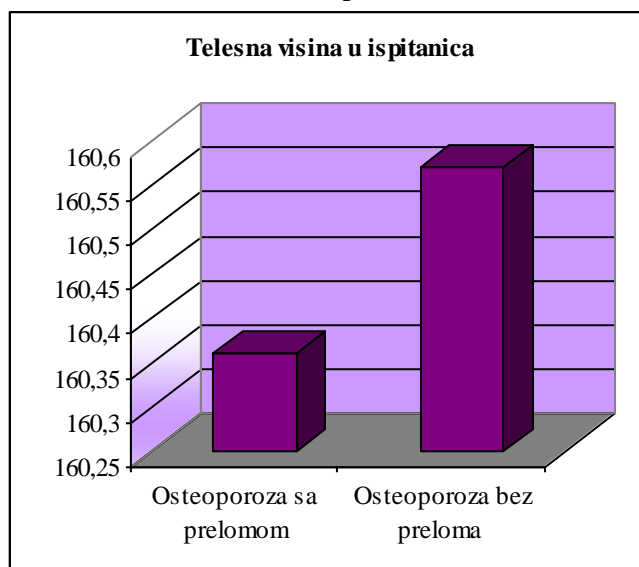
Ne postoji statistički signifikantna razlika u vremenu nastanka menarhe i menopauze između ispitanica sa osteoporozom u odnosu na postojanje ranijih preloma.

#### 5.6.4. Telesna visina

Tabela 123. Telesna visina u ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome

|                                  | X (god) | SD   | min   | maks  | CV   | interv.pov. | sk     | ku    | P    |       |
|----------------------------------|---------|------|-------|-------|------|-------------|--------|-------|------|-------|
| Osteoporoza sa prelomom (n= 187) | 160.36  | 7.43 | 137.0 | 178.0 | 4.63 | 159.29      | 161.43 | -0.26 | 0.21 | -     |
| Osteoporoza bez preloma (n=255)  | 160.57  | 7.40 | 133.0 | 181.0 | 4.61 | 159.66      | 161.48 | -0.32 | 0.47 | 0.761 |

Prosečna telesna visina ispitanica sa osteoporozom i ranije doživljenim prelomom iznosi 160,36 +/- 7,43 (137,0-178,0) cm, dok kod ispitanica sa osteoporozom bez preloma iznosi 160,57 +/- 7,40 (133,0-181,0) cm. Nije zapažena statistička značajnost među navedenim grupama ispitanica u odnosu na telesnu visinu (p=0,761).



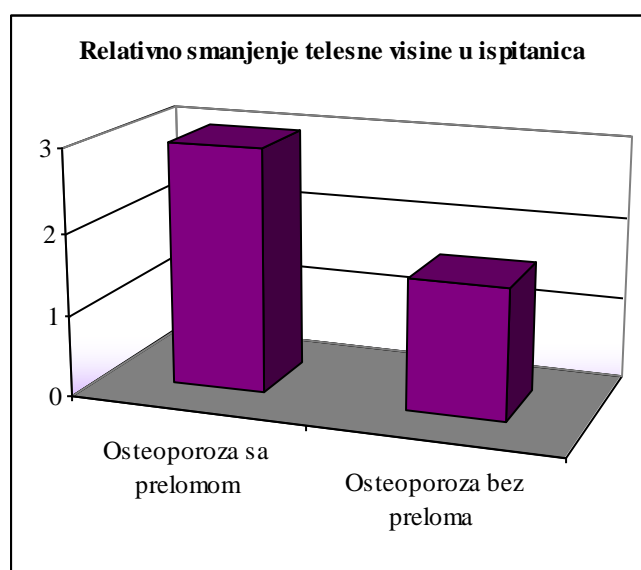
Grafikon 37. Telesna visina ispitanica sa osteoporozom sa/bez preloma

### 5.6.5. Relativno smanjenje telesne visine

Tabela 124. RTV ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome

|                                 | X (cm) | SD   | min | maks | CV     | interv.pov. | sk   | ku   | p     |
|---------------------------------|--------|------|-----|------|--------|-------------|------|------|-------|
| Osteoporoza sa prelomom (n=187) | 2.97   | 2.93 | 0.0 | 10.0 | 98.49  | 2.55        | 3.40 | 0.56 | -0.66 |
| Osteoporoza bez preloma (n=255) | 1.58   | 2.33 | 0.0 | 10.0 | 147.12 | 1.30        | 1.87 | 1.34 | 1.11  |

Prosečno relativno smanjenje telesne visine u ispitanica sa osteoporozom i ranije doživljene prelome iznosi 2,97 +/- 2,93 (0,0-10,0)cm, dok je prosečno relativno smanjenje telesne visine u ispitanica sa osteoporozom i prelomom 1,58 +/- 2,33 (0,0-10,0) cm. Ispitanice sa osteoporozom i prelomom su statistički značajno više smanjile telesnu visinu u odnosu na ispitanice sa osteoporozom bez preloma (p=0,000)



Grafikon 40. Relativno smanjenje telesne visine u ispitanica sa osteoporozom sa/bez preloma

Tabela 125. Značajnost RTV između ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome

|     | F      | P            | Koeficijent diskriminacije |
|-----|--------|--------------|----------------------------|
| RTV | 30.784 | <b>0.000</b> | 0.070                      |

Tabela 126. Karakteristike i homogenost RTV kod ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome

|     | Osteoporoza sa prelomom  | Osteoporoza bez preloma | Doprinos % |
|-----|--------------------------|-------------------------|------------|
| RTV | <b>veće*<sup>1</sup></b> | <b>Manje</b>            | 100.000    |
| n/m | 102/187                  | 171/255                 |            |
| %   | 54.55                    | 67.06                   |            |

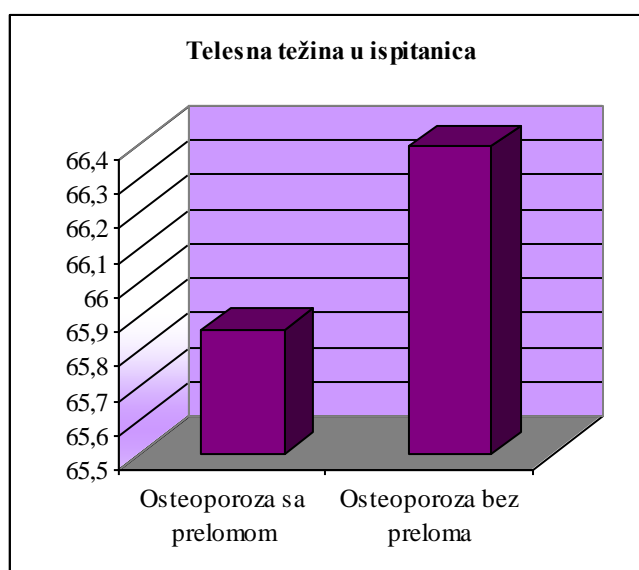
Kod ispitanica sa osteoporozom i prelomom postoji statistički značajno veće smanjenje RTV u odnosu na ispitanice sa osteoporozom bez preloma.

### 5.6.6. Telesna težina

Tabela 127. Telesna težina u ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome

|                                 | Sr.vr | std.d | min  | maks  | k.var | interv.pov. |       | Sk   | Ku   | P     |
|---------------------------------|-------|-------|------|-------|-------|-------------|-------|------|------|-------|
| Osteoporoza sa prelomom (n=187) | 65.86 | 13.23 | 37.0 | 155.0 | 20.09 | 63.95       | 67.77 | 1.91 | 9.96 | -     |
| Osteoporoza bez preloma (n=255) | 66.39 | 12.00 | 36.0 | 124.0 | 18.08 | 64.91       | 67.87 | .51  | 1.19 | 0,665 |

Prosečna telesna težina ispitanica sa osteoporozom i ranije doživljenim prelomom iznosi 65,86 +/- 13,23 (37,0-155,0) kg, dok kod ispitanica sa osteoporozom bez preloma iznosi 66,39 +/- 12,00 (36,0-124,0) kg, što statistički nije značajna razlika (p=0,665).



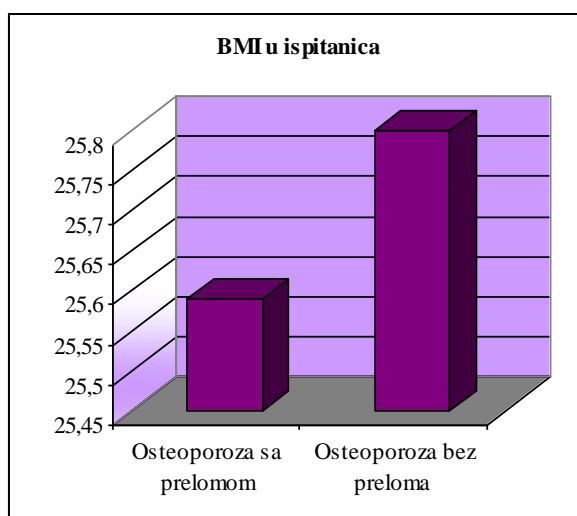
Grafikon 38. Telesna težina u ispitanica sa osteoporozom sa ili bez preloma

### 5.6.7. Body mass index (BMI)

**Tabela 128. BMI u ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                 | Sr.vr | std.d | min  | maks | k.var | interv.pov. |       | Sk   | Ku   | P     |
|---------------------------------|-------|-------|------|------|-------|-------------|-------|------|------|-------|
| Osteoporoza sa prelomom (n=187) | 25.59 | 4.59  | 15.2 | 54.3 | 17.94 | 24.93       | 26.25 | 1.63 | 7.81 | -     |
| Osteoporoza bez preloma (n=255) | 25.80 | 4.69  | 15.2 | 45.0 | 18.17 | 25.22       | 26.38 | .71  | 1.19 | 0,641 |

Prosečna vrednost BMI ispitanica sa osteoporozom i prelomom iznosi 25,59 +/- 4,59 (15,2-54,3) kg/cm<sup>2</sup>, dok kod ispitanica sa osteoporozom bez preloma iznosi 25,80 +/- 4,69 (15,2-45,0) kg/cm<sup>2</sup>. Ne postoji statistička značajnost između dve ispitivane grupe u odnosu na BMI (n=0,641).



Grafikon 39. BMI u ispitanica sa osteoporozom sa/bez preloma

**Tabela 129. Značajnost razlike antropometrijskih parametara kod ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

| Analiza         | N | F     | P     |
|-----------------|---|-------|-------|
| MANOVA          | 3 | 1.072 | 0.361 |
| diskriminativna | 2 | 0.183 | 0.833 |

**Tabela 130. Značajnost razlike antropometrijskih parametara između ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                | F     | P     |
|----------------|-------|-------|
| Telesna visina | 0.087 | 0.761 |
| Telesna težina | 0.193 | 0.665 |
| BMI            | 0.224 | 0.641 |

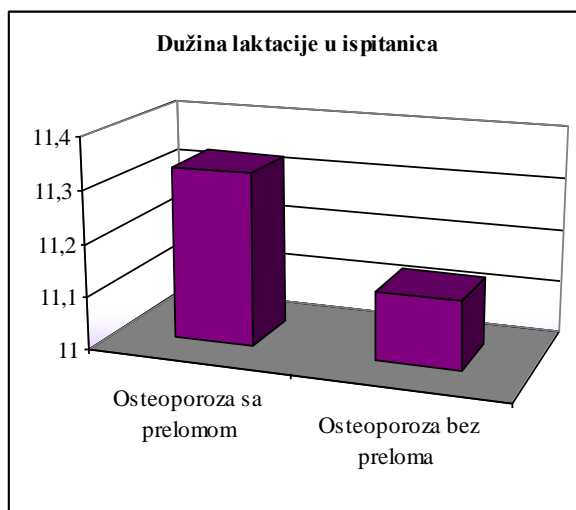
Ispitanice sa osteoporozom i prelomom imaju statistički nesigifikantno manju telesnu visinu, telesnu težinu i BMI u odnosu na ispitanice sa osteoporozom bez preloma.

### 5.6.8. Dužina laktacije

**Tabela 131. Dužina laktacije u ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                 | X (meseci) | SD    | min | maks | CV     | interv.pov. |       | sk   | ku   | P     |
|---------------------------------|------------|-------|-----|------|--------|-------------|-------|------|------|-------|
| Osteoporoza sa prelomom (n=187) | 11.33      | 11.60 | 0.0 | 72.0 | 102.35 | 9.66        | 13.01 | 2.26 | 7.85 | -     |
| Osteoporoza bez preloma (n=255) | 11.13      | 10.93 | 0.0 | 72.0 | 98.17  | 9.78        | 12.48 | 1.69 | 4.21 | 0.833 |

Prosečna dužina laktacije kod ispitanica sa osteoporozom i ranijim prelomom iznosi 11,33 +/- 11,60 (0,0-72,0) meseci, dok kod ispitanica sa osteoporozom bez preloma iznosi 11,13 +/- 10,93 (0,0-72,0) meseci, što statistički ne predstavlja značajnu razliku (p=0,833).



Grafikon 41. Dužina laktacije u ispitanica sa osteoporozom sa/bez preloma

**Tabela 132. Značajnost razlike u dužini laktacije između ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|           | F     | P     | Koeficijent diskriminacije |
|-----------|-------|-------|----------------------------|
| Laktacija | 0.034 | 0.833 | 0.000                      |

**Tabela 133. Karakteristike i homogenost grupa za dužinu laktacije u ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                  | Osteoporoza sa prelomom | Osteoporoza bez preloma | Doprinos % |
|------------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| Dužina laktacije | veće                    | Manje                   | 0.000      |
| n/m              | 102/187                 | 171/255                 |            |
| %                | 54.55                   | 67.06                   |            |



Ispitanice sa osteoporozom i prelomom imaju statistički nesigifikantno dužu laktaciju u odnosu na ispitanice sa osteoporozom bez preloma.

### 5.6.9. Vrednost T skor na predilekcionim mestima

#### 5.6.9.1. Vrednost T skora u predelu L1-L4 dela kičmenog stuba kod ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome

**Tabela 134. Vrednost T skora u predelu L1-L4 u ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                 | X (T skor) | SD   | min  | maks | CV    | Interv.pov. |       | sk   | Ku    | p            |
|---------------------------------|------------|------|------|------|-------|-------------|-------|------|-------|--------------|
| Osteoporoza sa prelomom (n=187) | -2.98      | 0.82 | -5.6 | 0.9  | 27.48 | -3.10       | -2.86 | 0.69 | 3.45  | -            |
| Osteoporoza bez preloma (n=255) | -2.80      | 0.98 | -5.7 | 4.4  | 34.78 | -2.92       | -2.68 | 1.83 | 12.18 | <b>0.043</b> |

Prosečna vrednost T skora u predelu L1-L4 kod ispitanica sa osteoporozom i prelomom iznosi -2,98 +/- 0,82 (od -5,6 do 0,9) SD, dok kod ispitanica sa osteoporozom bez preloma iznosi -2,80 +/- 0,98 (od -5,7 do 4,4) SD. Ispitanice sa osteoporozom i prelomom imaju statistički značajno niže vrednosti T skora u predelu L1-L4 (p=0,043).

#### 5.6.9.2. Vrednost T skora u predelu vrata femura u ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome

**Tabela 135. Vrednost T skora u predelu vrata femura u ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                 | X (T skor) | SD   | min  | maks | CV    | interv.pov. |       | sk    | ku    | p            |
|---------------------------------|------------|------|------|------|-------|-------------|-------|-------|-------|--------------|
| Osteoporoza sa prelomom (n=187) | -2.21      | 0.86 | -4.5 | 0.8  | 38.86 | -2.33       | -2.08 | 0.41  | 1.04  |              |
| Osteoporoza bez preloma (n=255) | -1.91      | 0.86 | -4.6 | 0.2  | 44.90 | -2.02       | -1.80 | -0.09 | -0.01 | <b>0.000</b> |

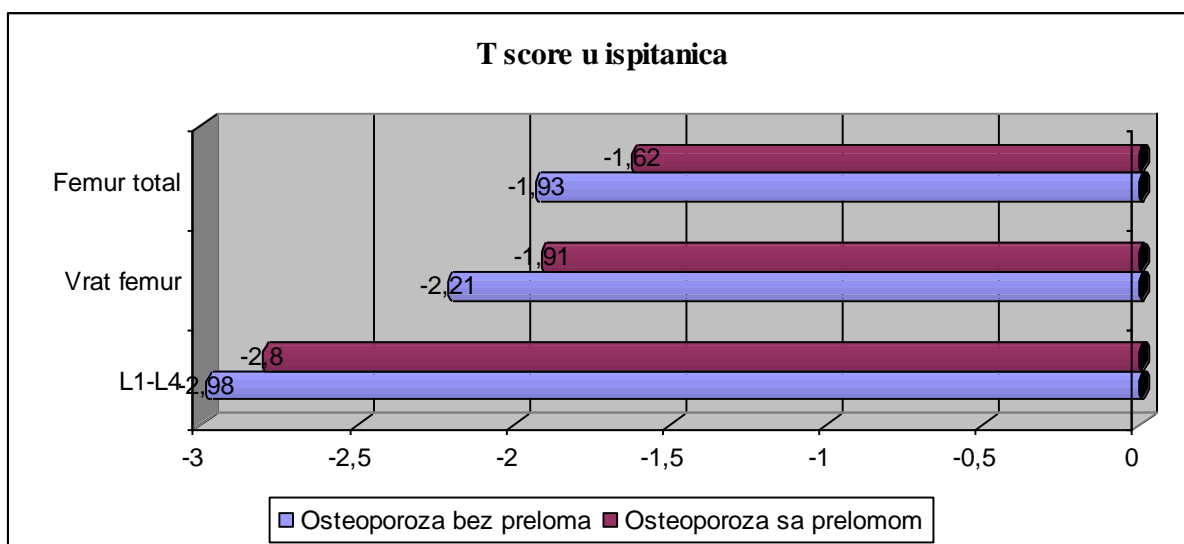
Prosečna vrednost T skora u predelu vrata femura kod ispitanica sa osteoporozom i prelomom iznosi -2,21 +/- 0,86 (od -4,5 do 0,8) SD, dok kod ispitanica sa osteoporozom bez preloma iznosi -1,90 +/- 0,86 (od -4,6 do 0,2) SD. Ispitanice sa osteoporozom i prelomom imaju statistički značajno niže vrednosti T skora u predelu vrata femura (p=0,000).

### 5.6.9.3. Vrednost T skora u predelu femur total u ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome

Tabela 136. Vrednost T skora u predelu femur total u ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome

|                                  | X (T skor) | SD   | min  | maks | CV    | interv.pov. | sk    | ku    | p    |
|----------------------------------|------------|------|------|------|-------|-------------|-------|-------|------|
| Osteoporozna sa prelomom (n=187) | -1.93      | 0.95 | -4.5 | 1.1  | 49.20 | -2.07       | -1.80 | -0.12 | 0.21 |
| Osteoporozna bez preloma (n=255) | -1.62      | 0.92 | -4.8 | 0.4  | 56.80 | -1.74       | -1.51 | -0.30 | 0.29 |

Prosečna vrednost T skora u predelu femur total kod ispitanica sa osteoporozom i prelomom iznosi -1,93 +/- 0,95 (od -4,5 do 1,1) SD, dok kod ispitanica sa osteoporozom bez preloma iznosi -1,62 +/- 0,92 (od -4,8 do 0,4) SD. Navedena razlika je statistički značajna (p=0,001)



Grafikon 42. T skor na predikcionim mestima u ispitanica sa osteoporozom sa /bez preloma

Tabela 137. Značajnost razlike u vrednosti T skora na predikcionim mestima između ispitanice sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome

| Analiza         | n | F     | P     |
|-----------------|---|-------|-------|
| MANOVA          | 3 | 4.846 | 0.003 |
| diskriminativna | 3 | 4.846 | 0.003 |

Tabela 138. Značajnost razlike u vrednosti T skora na predilekcionim mestima između ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome

| T skor      | F      | P     | Koeficient diskiminacije |
|-------------|--------|-------|--------------------------|
| L1-L4       | 4.031  | 0.043 | 0.002                    |
| vrat femura | 12.878 | 0.000 | 0.004                    |
| femur total | 12.063 | 0.001 | 0.001                    |

**Tabela 139. Karakteristike i homogenost ispitanica za vrednost Tskora na predilekcionim mestima kod ispitanica sasa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|             | Osteoporoza sa prelomom | Osteoporoza bez preloma | Doprinos % |
|-------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| Vrat femura | manje                   | veće* <sup>1</sup>      | 57.143     |
| L1-L4       | manje                   | veće* <sup>1</sup>      | 28.571     |
| Femut total | manje                   | veće* <sup>1</sup>      | 14.286     |
| n/m         | 108/187                 | 137/255                 |            |
| %           | 57.75                   | 53.73                   |            |

**Tabela 140. Distanca (Mahalanobisova) između prelom T skora u ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|    | Da   | Ne   |
|----|------|------|
| Da | 0.00 | 0.37 |
| Ne | 0.37 | 0.00 |

Ispitanice sa osteoporozom i prelomom imaju statistički značajno manje vrednosti T skora u predelu lumbalnog dela kičmenih pršljenova, vrata femura i femura total u odnosu na ispitanice sa osteoporozom bez preloma.

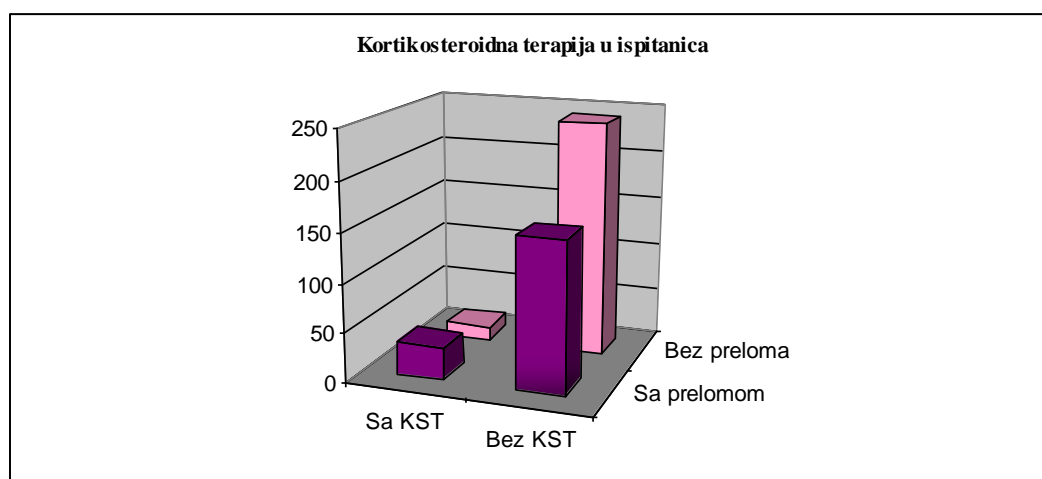
### 5.6.10. Ranija kortikosteroidna terapija

**Tabela 141. Zastupljenost korišćenja kortikosteroidne terapije u ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                    | Nisu ranije uzimale kortikosteroidnu terapiju |       | Ranije su uzimale kortikosteroidnu terapiju |       |
|------------------------------------|-----------------------------------------------|-------|---------------------------------------------|-------|
|                                    | n                                             | %     | n                                           | %     |
| Osteoporoza sa prelomom<br>(n=187) | 154                                           | 82.4  | 33                                          | 17.6* |
| Osteoporoza bez preloma<br>(n=255) | 241                                           | 94.5* | 14                                          | 5.5   |

33 (17,6%) ispitanica pripadaju grupi ispitanica sa osteoporozom sa prelomom koje su uzimale ranije kortikosteroidnu terapiju duže od 3 meseca, dok 154 (82,4%) ispitanica sa osteoporozom sa prelomom nije ranije uzimalo kortikosteroidnu terapiju.

14 (5,5%) ispitanica sa osteoporozom bez preloma je uzimalo ranije kortikosteroidnu terapiju, dok 241 (94,5%) ispitanica sa osteoporozom bez preloma ranije nije koristilo kortikosteroidnu terapiju.



Grafikon 43. Ranija kortikosteroidna terapija u ispitanica sa osteoporozom sa /bez preloma

**Tabela 142. Značajnost razlike u korišćenju kortikosteroidne terapije između ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                           | $\chi$ | R     | F     | P            | Koeficient diskiminacije |
|---------------------------|--------|-------|-------|--------------|--------------------------|
| kortikosteroidna terapija | 0.087  | 0.087 | 3.350 | <b>0.064</b> | 0.002                    |

**Tabela 143. Karakteristike i homogenost ispitanica sa osteoporozom u odnosu na raniju kortikosteroidnu terapiju**

|                           | Osteoporoza bez preloma | Osteoporoza sa preloma |
|---------------------------|-------------------------|------------------------|
| Kortikosteroidna terapija | ne*                     | da*                    |
| n/m                       | 144/187                 | 73/255                 |
| %                         | 77.01                   | 28.63                  |

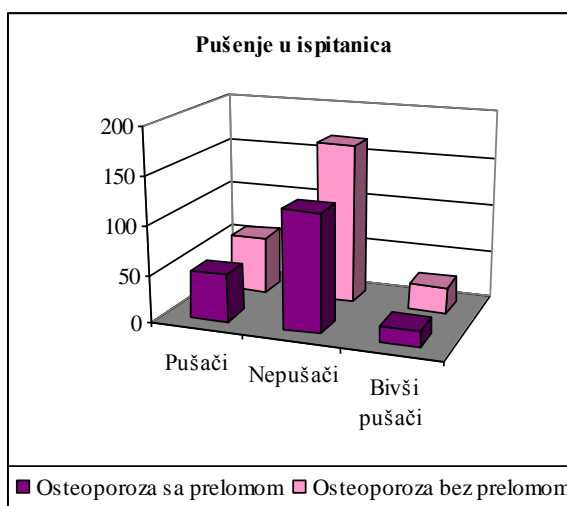
Ispitanice sa osteoporozom sa prelomom statistički su češće lečene kortikosteroidnom terapijom u poređenju sa ispitanicama sa osteoporozom bez preloma.

### 5.6.11. Pušenje

**Tabela 144. Pušenje u ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                 | Pušači |      | Nepušači |      | Bivši pušač |      |
|---------------------------------|--------|------|----------|------|-------------|------|
|                                 | n      | %    | n        | %    | n           | %    |
| Osteoporoza sa prelomom (n=187) | 49     | 26.2 | 122      | 65.2 | 16          | 8.6  |
| Osteoporoza bez preloma (n=255) | 60     | 23.5 | 168      | 65.9 | 27          | 10.6 |

U grupi ispitanica sa osteoporozom i sa prelomom ima 49 (26,2%) pušača, 122 (65,2%) nepušača i 16 (8,6%) bivših pušača. U ispitanica sa osteoporozom bez preloma ima: 60 (23,5%) pušača, 168 (65,9%) i 27 (10,6%) bivših pušača.



Grafikon 44. Pušenje u ispitanica sa osteoporozom sa/bez preloma

**Tabela 145. Značajnost razlike u pušenju između ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|       | F     | P     | Koeficijent diskriminacije |
|-------|-------|-------|----------------------------|
| Pušač | 0.768 | 0.385 | 0.002                      |

Ne postoji statistički značajna razlika između pušača, nepušača i bivših pušača kod ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome.

### 5.6.12. Ranije bolesti

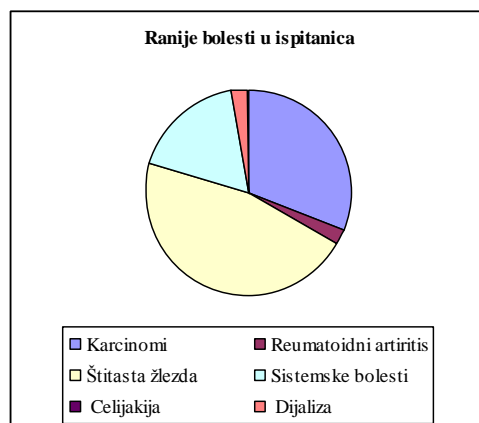
**Tabela 146. Zastupljenost ranijih bolesti kod ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                 | karcinom |     | reumatoidni artritis |      | oboljenje štitaste žl. |      | Sistemske bolesti |     | celijačna bolest |     | dijaliza |     |
|---------------------------------|----------|-----|----------------------|------|------------------------|------|-------------------|-----|------------------|-----|----------|-----|
|                                 | n        | %   | n                    | %    | n                      | %    | n                 | %   | n                | %   | n        | %   |
| Osteoporoza sa prelomom (n=187) | 12       | 6.4 | 1                    | 0.5  | 18                     | 9.6  | 7                 | 3.7 | 0.0              | 0.0 | 1        | 0.5 |
| Osteoporoza bez preloma (n=255) | 20       | 7.8 | 7                    | 2.7* | 27                     | 10.6 | 9                 | 3.5 | 1                | 0.4 | 0.0      | 0.0 |

U grupi ispitanica sa osteoporozom i prelomom uočene su sledeće ranije bolesti: 12 (6,4%) maligne bolesti, 1 (0,5%) reumatoidni artritis, 18 (9,6%) oboljenje štitaste žlezde, 7(3,7%) neku sistemsku bolest, 1(0,5%) hroničnu bubrežnu insuficijenciju zavisnu od hemodijalize, dok nijedna ispitanica ne boluje od celijačne bolesti.

U grupi ispitanica sa osteoporozom bez preloma zapažene se navedene ranije bolesti: 20 (7,8%) maligne bolesti, 7 (2,7%) reumatoidni artritis, 27 (10,6%) oboljenje štitaste žlezde i 1 (0,4%) celijačnu bolest.

Ispitanice sa osteoporozom i bez preloma imale su statistički značajno češće reumatoidni artritis u poređenju sa ispitanicama sa osteoporozom bez preloma.



Grafikon 46. Ranije bolesti u ispitanica sa osteoporozom sa/bez preloma

### 5.6.13. Porodična anamneza za prelome

**Tabela 147. Pozitivna porodična anamneza za prelome u ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                         | Pozitivna porodična anamneza |      | Negativna porodična anamneza |      |
|-------------------------|------------------------------|------|------------------------------|------|
|                         | n                            | %    | N                            | %    |
| Osteoporoza sa prelomom | 57                           | 30.5 | 130                          | 69.5 |
| Osteoporoza bez preloma | 66                           | 25.9 | 189                          | 74.1 |

Kod ispitanica sa osteoporozom i prelomom u porodici je znatno češće zabeležen koštani prelom u bliskih ženskih srodnika u odnosu na ispitanice sa osteoporozom bez preloma.

**Tabela 148. Zastupljenost pozitivne anamneze za prelom majke u odnosu na ispitanice sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                         | Pozitivna porodična anamneza |      | Negativna porodična anamneza |      |
|-------------------------|------------------------------|------|------------------------------|------|
|                         | n                            | %    | N                            | %    |
| Osteoporoza sa prelomom | 44                           | 23.5 | 143                          | 76.5 |
| Osteoporoza bez preloma | 47                           | 18.4 | 208                          | 81.6 |

Kod ispitanica sa osteoporozom i prelomom postoji veća učestalost pojave koštanih preloma majke u odnosu na ispitanice sa osteoporozom bez preloma.

**Tabela 149. Zastupljenost pozitivne anamneze za prelom kod sestra kod ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

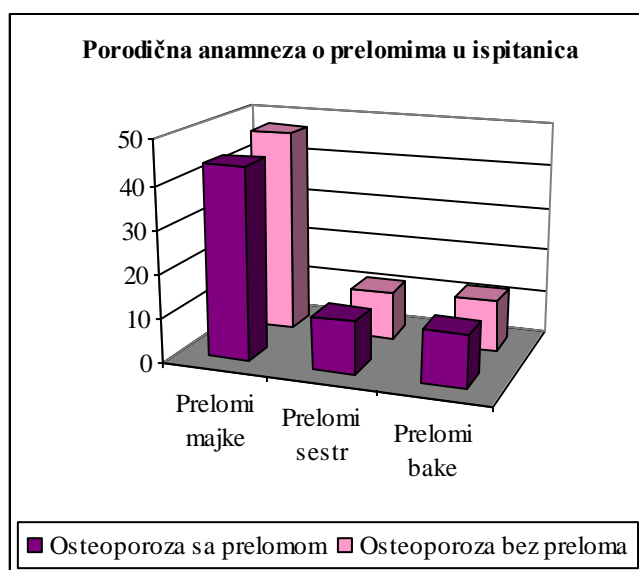
|                         | Pozitivna porodična anamneza |     | Negativna porodična anamneza |      |
|-------------------------|------------------------------|-----|------------------------------|------|
|                         | n                            | %   | n                            | %    |
| Osteoporoza sa prelomom | 12                           | 6.4 | 175                          | 93.6 |
| Osteoporoza bez preloma | 11                           | 4.3 | 244                          | 95.7 |

Kod ispitanica sa osteoporozom ne postoji značajna razlika između ispitanica sa i bez preloma u odnosu na postojanje koštanih preloma sestre.

**Tabela 150. Zastupljenost pozitivne porodične anamneze za prelom kod bake kod ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                         | Pozitivna porodična anamneza |     | Negativna porodična anamneza |      |
|-------------------------|------------------------------|-----|------------------------------|------|
|                         | n                            | %   | n                            | %    |
| Osteoporoza sa prelomom | 12                           | 6.4 | 175                          | 93.6 |
| Osteoporoza bez preloma | 12                           | 4.7 | 243                          | 95.3 |

Nije uočena statistički značajna razlika između ispitanica sa osteoporozom sa ili bez preloma u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu o koštanom prelomu kod bake.



Grafikon 46. Porodična anamneza o prelomima u ispitanica sa osteoporozom sa/bez preloma

**Tabela 151. Značajnost razlike u porodičnoj anamnezu za prelome između ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

| Analiza         | n | F     | P     |
|-----------------|---|-------|-------|
| MANOVA          | 5 | 0.761 | 0.580 |
| diskriminativna | 2 | 1.135 | 0.323 |

Navedene statističke metode ne uzakuju na statističku značajnost između grupa ispitanica.

**Tabela 152. Značajnost razlike u porodičnoj anamnezi za prelome između ispitanice sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|           | F     | P     |
|-----------|-------|-------|
| Porodična | 1.136 | 0.287 |
| Majka     | 1.718 | 0.187 |
| Sestra    | 0.968 | 0.328 |



Iz navedenog se uočava da postoji povezanost između pozitivne porodične anamneze i nastanka preloma kod ispitanica sa osteoporozom, ali ova značajnost nije statistički značajna. Postoji statistički nesignifikantna pozitivna korelacija između pojave preloma majke i nastanka preloma kod ispitanica sa osteoporozom, dok ne postoji značajnost između pojave koštanih preloma ostalih članova porodice (sestra, baka, ostali) i pojave preloma kod ispitanica sa osteoporozom.

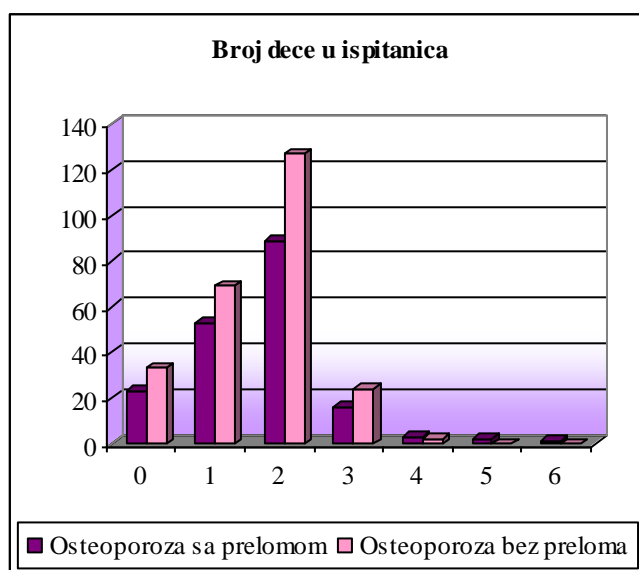
#### 5.6.14. Broj dece

**Tabela 153. Zastupljenost broja deca kod ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                 | Bez dece |      | 1 dete |      | 2 deteta |      | 3 deteta |     | 4 deteta |     | 5 dece |      | 6 dece |     |
|---------------------------------|----------|------|--------|------|----------|------|----------|-----|----------|-----|--------|------|--------|-----|
|                                 | n        | %    | n      | %    | n        | %    | n        | %   | n        | %   | n      | %    | n      | %   |
| Osteoporoza sa prelomom (n=187) | 23       | 12.3 | 53     | 28.3 | 89       | 47.6 | 16       | 8.6 | 3        | 1.6 | 2      | 1.1* | 1      | 0.5 |
| Osteoporoza bez preloma (n=255) | 33       | 12.9 | 69     | 27.1 | 127      | 49.8 | 24       | 9.4 | 2        | 0.8 | 0      | 0.0  | 0      | 0.0 |

Od ukupnog broja ispitanica sa osteoporozom i prelomom 23(12,3%) nemaju dece, 53 (28,3%) ima jedno dete, 89 (47,6%) ima dvoje dece, 16 (8,6%) ima troje dece, 3 (1,6%) ima četvero dece, 2 (1,1%) ima petoro dece i 1 (0,5%) ima šestoro dece. Od ukupnog broja ispitanica sa osteoporozom bez preloma 33 (12,9%) nema dece, 69 (27,1%) ima jedno dete, 127 (49,8%) ima dvoje dece, 24 (9,4%) ima troje dece, 2 (0,8%) ima četvero dece, dok nema ispitanica iz ove grupe sa petoro i šestoro dece.

Statistička značajnost uočena je samo između ispitanica sa petoro dece, ali je zbog malog broja ispitanica sa petoro dece nemoguće je tumačiti ovu razliku.



Grafikon 47. Broj dece u ispitanica sa osteoporozom sa/bez preloma

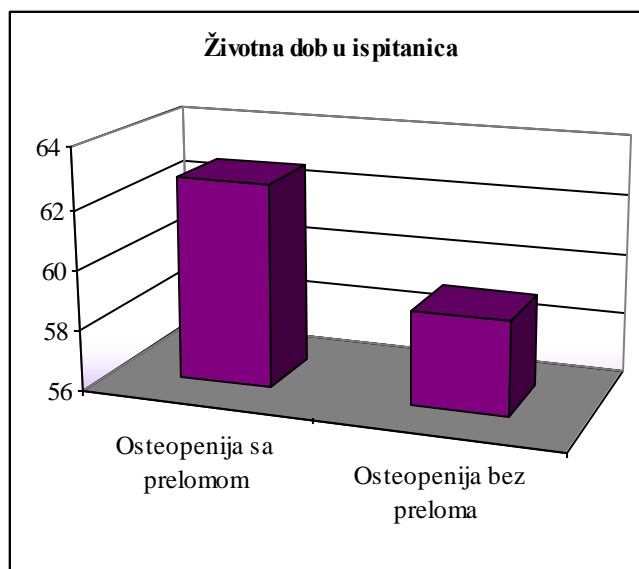
## 5.7. ANALIZA FAKTORA RIZIKA NA NASTANAK FRAKTURA U ISPITANICA SA OSTEOPENIJOM U ODNOSU NA RANIJE DOŽIVLJENE PRELOME

### 5.7.1. Životna dob

Tabela 154. Životna dob ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome

|                                | X (god) | SD   | min  | maks | CV    | interv.pov. |       | sk   | Ku    | P     |
|--------------------------------|---------|------|------|------|-------|-------------|-------|------|-------|-------|
| Osteopenija sa prelomom (n=22) | 62.73   | 9.83 | 47.0 | 79.0 | 15.68 | 58.37       | 67.09 | 0.15 | -1.01 | -     |
| Osteopenija bez preloma (n=65) | 59.06   | 9.88 | 41.0 | 83.0 | 16.72 | 56.61       | 61.51 | 0.49 | -0.57 | 0.136 |

Prosečna životna dob ispitanica sa osteopenijom sa prelomom iznosi 62,73 +/- 9,83 (47,0-79,0) godina, dok kod ispitanica sa osteopenijom bez preloma iznosi 59,06 +/- 9,88 (41,0-83,0) godina. Ne postoji statistički značajna razlika između ove dve grupe ispitanica u odnosu na godine života (p=0,136)



Grafikon 48. Životna dob u ispitanica sa osteopenijom sa/bez preloma

Tabela 155. Značajnost razlike životne dobi ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome

| analiza         | n | F     | P     |
|-----------------|---|-------|-------|
| MANOVA          | 1 | 2.269 | 0.136 |
| diskriminativna | 1 | 2.242 | 0.138 |

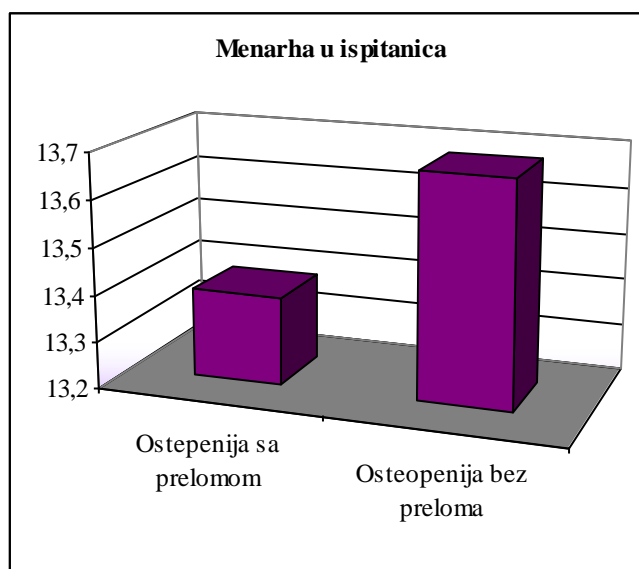
Razlika u godinama života među ispitivanim grupama ispitanica nije statistički značajna.

## 5.7.2. Menarha

Tabela 156. Menarha u ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome

|                                | X (god) | SD   | min  | maks | CV    | interv.pov. |       | sk   | ku    | P     |
|--------------------------------|---------|------|------|------|-------|-------------|-------|------|-------|-------|
| Osteopenija sa prelomom (n=22) | 13.39   | 1.98 | 10.0 | 18.0 | 14.76 | 12.51       | 14.26 | 0.54 | 0.05  | -     |
| Osteopenija bez preloma (n=65) | 13.68   | 1.56 | 11.0 | 18.0 | 11.42 | 13.29       | 14.06 | 0.35 | -0.36 | 0.484 |

Prosečno vreme nastanka menarhe ispitanica sa osteopenijom sa prelomom iznosi 13,39 +/- 1,98 (10,0-18,0) godina, dok kod ispitanica sa osteopenijom bez preloma počinje 13,68 +/- 1,56 (11,0-18,0) godina. Ne postoji statistički značajna razlika u vremenu nastanak menarhe između dve ispitivane grupe (p=0,484).



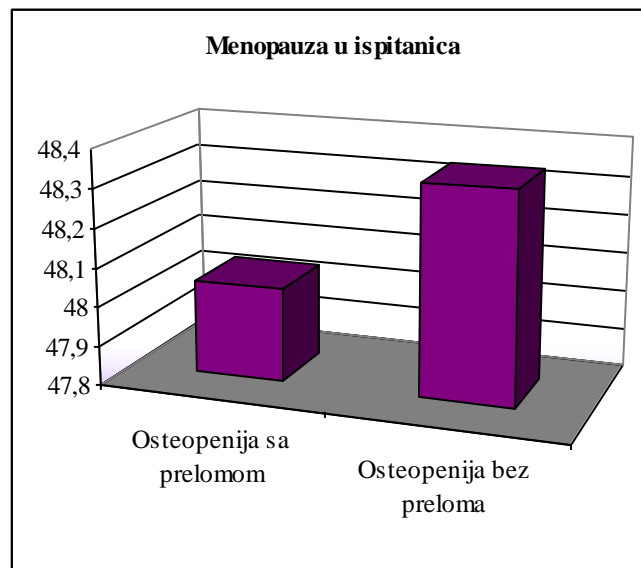
Grafikon 49. Menarha u ispitanica sa osteopenijom sa/ bez preloma

### 5.7.3. Menopauza

**Tabela 157. Menopauza u ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                         | X (god) | SD   | min  | maks | CV    | interv.pov. |       | sk    | ku    | P     |
|-------------------------|---------|------|------|------|-------|-------------|-------|-------|-------|-------|
| Osteopenija sa prelomom | 48.04   | 4.60 | 38.0 | 56.0 | 9.58  | 46.00       | 50.09 | 0.09  | -0.37 | -     |
| Osteopenija bez preloma | 48.34   | 5.91 | 30.0 | 58.0 | 12.23 | 46.87       | 49.80 | -0.89 | 0.54  | 0.833 |

Prosečno vreme nastanka menopauze ispitanica sa osteopenijom sa prelomom je 48,04 +/- 4,60 (38,0-56,0) godina, dok u ispitanica sa osteopenijom bez preloma iznosi 48,34 +/-5,91 (30,0-58,0) godina. Ne postoji statistički značajna razlika u vremenu nastanka menopauze između dve grupe ispitanica (p= 0,833).



Grafikon 50. Menopauza u ispitanica sa osteopenijom sa/bez preloma

**Tabela 158. Značajnost razlike u vremenu nastanka menarhe i menopauze između ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

| Analiza         | n | F     | P     |
|-----------------|---|-------|-------|
| MANOVA          | 2 | 0.257 | 0.774 |
| Diskriminativna | 2 | 0.257 | 0.774 |

**Tabela 159. Značajnost razlike za vreme nastanka menarhe i menopauze između ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|           | F     | P     |
|-----------|-------|-------|
| Menarha   | 0.495 | 0.484 |
| Menopauza | 0.045 | 0.833 |

**Tabela 160. Distanca (Mahalanobisova) za vreme nastanka menarhe i menopauze između ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|    |      |      |
|----|------|------|
|    | Da   | Ne   |
| da | 0.00 | 0.18 |
| ne | 0.18 | 0.00 |

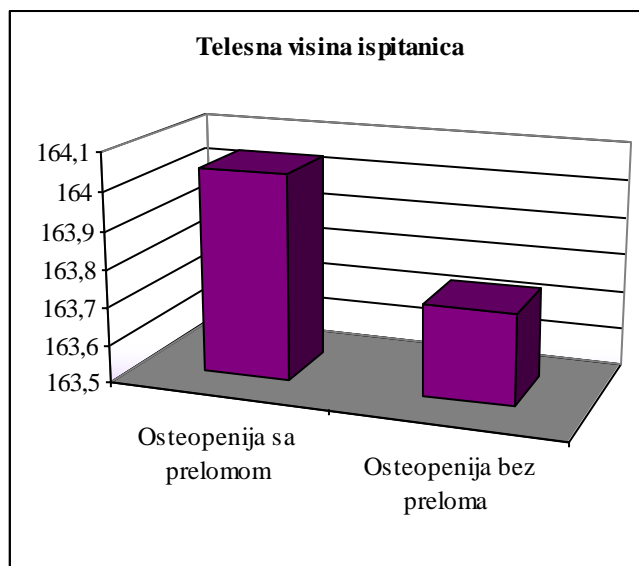
Navedenim statističkim metodama nije dokazana statistička značajna razlika između ispitanica sa osteopenijom sa i bez preloma u odnosu na vreme nastanka menarhe i menopauze.

#### 5.7.4. Telesna visina

**Tabela 161. Telesna visina u ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                | X (cm) | SD   | min   | maks  | CV   | interv.pov.   | sk    | ku    | P     |
|--------------------------------|--------|------|-------|-------|------|---------------|-------|-------|-------|
| Osteopenija sa prelomom (n=22) | 164.04 | 6.93 | 152.0 | 175.0 | 4.22 | 160.97 167.12 | -0.17 | -1.08 | -     |
| Osteopenija bez preloma (n=65) | 163.74 | 5.90 | 150.0 | 177.0 | 3.61 | 162.27 165.20 | -0.00 | -0.37 | 0.841 |

Prosečna telesna visina ispitanica sa osteopenijom sa prelomom iznosi 164,04 +/- 6,93 (152,0-175,0) cm, dok u ispitanica sa osteopenijom bez preloma iznosi 163,74 +/- 5,90 (150,0-177,0) cm. Ne postoji statistički značajna razlika u telesnoj visini između dve grupe ispitanica (p=0,841).



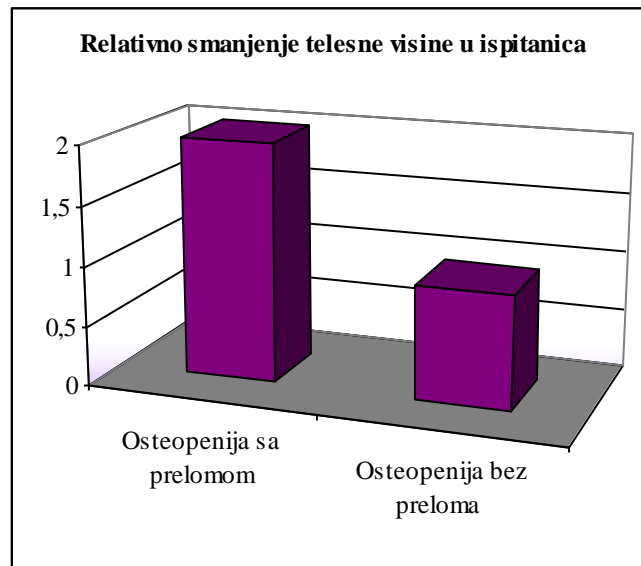
Grafikon 51. Telesna visina u ispitanica sa osteopenijom sa/bez preloma

### 5.7.5. Relativno smanjenje telesne visine

**Tabela 166. RTV u ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                | X (cm) | SD   | min | maks | CV     | interv.pov. |      | sk   | ku    | P            |
|--------------------------------|--------|------|-----|------|--------|-------------|------|------|-------|--------------|
| Osteopenija sa prelomom (n=22) | 2.00   | 2.20 | 0.0 | 7.0  | 110.19 | 1.02        | 2.98 | 0.66 | -0.75 |              |
| Osteopenija bez preloma (n=65) | 0.95   | 1.64 | 0.0 | 6.0  | 172.30 | .55         | 1.36 | 1.65 | 1.89  | <b>0.021</b> |

Prosečno relativno smanjenje telesne visine u ispitanica sa osteopenijom sa prelomom iznosi 2,00 +/- 2,20 (0,0-7,0) cm, dok u ispitanica sa osteopenijom bez preloma iznosi 0,95 +/- 1,64 (0,0-6,0) cm. Ispitanice sa osteopenijom i prelomom su statistički značajno više smanjile telesnu visinu (p=0,021).



Grafikon 54. Relativno smanjenje telesne visine u ispitanica sa osteopenijom sa/bez preloma

**Tabela 167. Značajnost razlike RTV između ispitanica sa osteopenijom sa/bez preloma u odnosu na ranije doživljene prelome**

|     | F     | P            |
|-----|-------|--------------|
| RTV | 5.563 | <b>0.021</b> |

**Tabela 168. Karakteristike i homogenost za RTV u ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|     | Osteopenija sa prelomom | Osteopenija bez preloma |
|-----|-------------------------|-------------------------|
| RTV | veće* <sup>1</sup>      | Manje                   |
| n/m | 11/22                   | 47/65                   |
| %   | 50.00                   | 72.31                   |

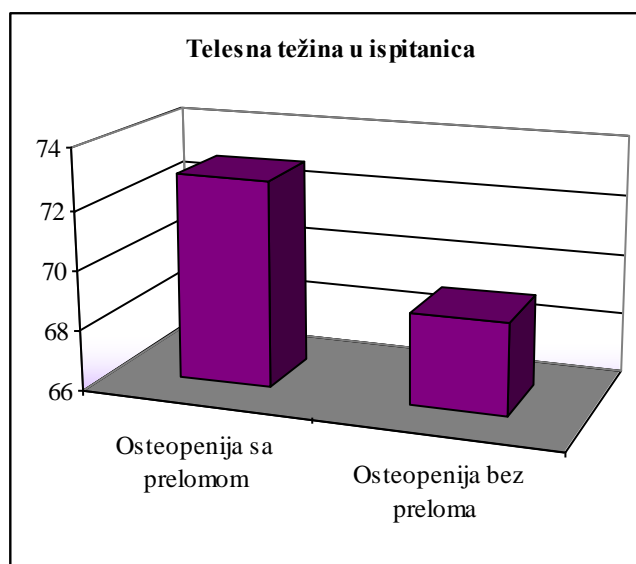
Relativno smanjenje telesne visine je statistički značajno veće u ispitanica sa osteopenijom i prelomima u odnosu na ispitanice sa osteopenijom bez preloma.

### 5.7.6. Telesna težina

**Tabela 169. Telesna težina u ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                | X (kg) | SD    | min  | maks  | CV    | interv.pov. |       | sk   | ku   | P     |
|--------------------------------|--------|-------|------|-------|-------|-------------|-------|------|------|-------|
| Osteopenija sa prelomom (n=22) | 72.86  | 9.62  | 59.0 | 97.0  | 13.20 | 68.60       | 77.13 | 0.94 | 0.37 | -     |
| Osteopenija bez preloma (n=65) | 69.03  | 10.81 | 51.0 | 109.0 | 15.65 | 66.35       | 71.71 | 1.13 | 1.99 | 0.143 |

Prosečna telesna težina ispitanica sa osteopenijom sa prelomom iznosi 72,86 +/- 9,62 (59,0-97,0) kg, dok je kod ispitanica sa osteopenijom bez preloma 69,03 +/- 10,81 (51,0-109,0) kg. Ne postoji statistički značajna razlika u telesnoj težini između dve grupe ispitanica (p=0,143).



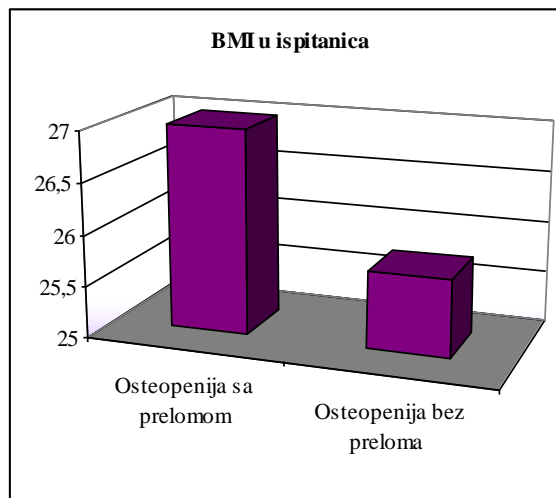
Grafikon 52. Telesna težina u ispitanica sa osteopenijom sa/bez preloma

### 5.7.7. Body mass index (BMI)

**Tabela 170. BMI u ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                | X<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | SD   | min  | maks | CV    | interv.pov. |       | sk   | ku    | P     |
|--------------------------------|---------------------------|------|------|------|-------|-------------|-------|------|-------|-------|
|                                |                           |      |      |      |       |             |       |      |       |       |
| Osteopenija sa prelomom (n=22) | 27.00                     | 2.40 | 23.5 | 33.2 | 8.88  | 25.94       | 28.06 | 0.70 | 0.16  | -     |
| Osteopenija bez preloma (n=65) | 25.75                     | 3.71 | 19.9 | 36.0 | 14.40 | 24.83       | 26.66 | 0.58 | -0.32 | 0.142 |

Prosečna vrednost BMI ispitanica sa osteopenijom sa prelomom iznosi 27,00 +/- 2,40 (23,5-33,2) kg/m<sup>2</sup>, dok u ispitanica sa osteopenijom bez preloma 25,75 +/- 3,71 (19,9-36,0) kg/m<sup>2</sup>. Ne postoji statistički značajna razlika u vrednosti BMI između dve grupe ispitanica (p=0,142).



Grafikon 53. BMI u ispitanica sa osteopenijom sa/bez preloma

**Tabela 171. Značajnost razlike između antropometrijskih parametara kod ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

| Analiza         | n | F     | P     |
|-----------------|---|-------|-------|
| MANOVA          | 3 | 0.913 | 0.438 |
| diskriminativna | 2 | 1.212 | 0.303 |

**Tabela 172. Značajnost razlike između antropometrijskih parametara kod ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                | F     | P     |
|----------------|-------|-------|
| Telesna visina | 0.041 | 0.841 |
| Telesna težina | 2.180 | 0.143 |
| BMI            | 2.200 | 0.142 |



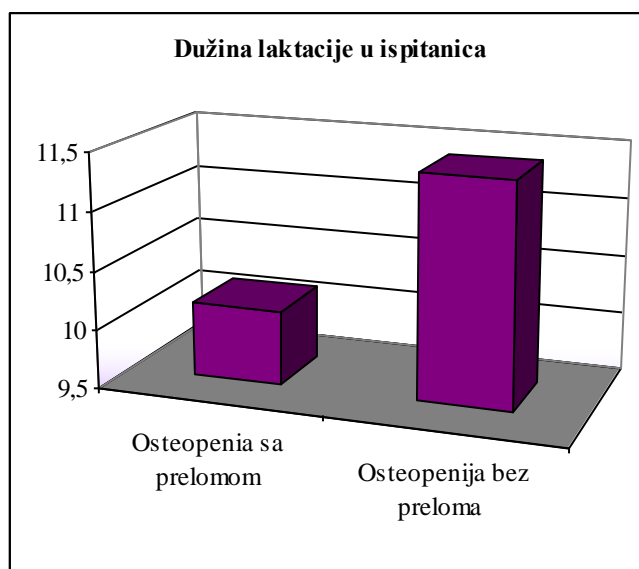
Ne postoji statistički značajna razlika između antropometrijskih parametara kod ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome.

### 5.7.8. Dužina laktacije

**Tabela 173. Dužina laktacije u ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                | X<br>(meseći) | SD    | min | maks | CV    | interv.pov. |       | sk   | ku    | P     |
|--------------------------------|---------------|-------|-----|------|-------|-------------|-------|------|-------|-------|
| Osteopenija sa prelomom (n=22) | 10.14         | 7.63  | 0.0 | 24.0 | 75.28 | 6.75        | 13.52 | 0.52 | -1.04 | -     |
| Osteopenija bez prelom (n=65)  | 11.40         | 11.28 | 0.0 | 60.0 | 98.97 | 8.60        | 14.20 | 1.65 | 3.98  | 0.627 |

Prosečna dužina laktacije u ispitanica sa osteopenijom sa prelomom iznosi 10,41 +/- 7,63 (0,0-24,0) meseci, dok ona u ispitanica sa osteopenijom bez preloma iznosi 11,40 +/- 11,28 (0,0-60,0) meseci. Ne postoji statistički značajna razlika u dužini laktacije između ispitivanih grupa (p=0,627).



Grafikon 55. Dužina laktacije u ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene

**Tabela 174. Značajnost razlike između dužine laktacije kod ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                  | F     | P     |
|------------------|-------|-------|
| Dužina laktacije | 0.238 | 0.627 |

**Tabela 175. Karakteristike i homogenost ispitanica za dužinu laktacije kod ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                  | Osteopenija sa prelomom | Osteopenija bez preloma |
|------------------|-------------------------|-------------------------|
| Dužina laktacije | manje                   | Veće                    |
| n/m              | 11/22                   | 47/65                   |
| %                | 50.00                   | 72.31                   |

Dužina laktacije je veća u ispitanica sa osteopenijom bez preloma, ali ova razlika nije statistički značajna.

### 5.7.9. Vrednost T skora na predilekcionim mestima

#### 5.7.9.1. Vrednost T skora u predelu L1-L4 kičmenog stuba kod ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome

**Tabela 176. Vrednost T skora u predelu L1-L4 u ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                | X (T skor) | SD   | min  | maks | CV    | interv.pov. |       | sk    | ku    | P     |
|--------------------------------|------------|------|------|------|-------|-------------|-------|-------|-------|-------|
| Osteopenija sa prelomom (n=22) | -1.50      | 0.69 | -3.1 | -0.3 | 45.84 | -1.81       | -1.20 | -0.08 | -0.17 | -     |
| Ostopenija bez preloma (n=65)  | -1.54      | 0.68 | -2.8 | 1.4  | 44.35 | -1.71       | -1.37 | 1.57  | 4.34  | 0.827 |

Prosečna vrednost T skora u predelu L1-L4 u ispitanica sa osteopenijom i prelomima iznosi -1,50 +/- 0,69 (od -3,1 do -0,3) SD, dok u ispitanica sa osteopenijom bez preloma iznosi -1,54 +/- 0,68 (od -2,8 do 1,4) SD.

### 5.7.9.2.Vrednost T skora u predelu vrata femura u ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome

**Tabela 177. Vrednost T skora u predelu vrata femura u ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                | X (T skor) | SD   | min  | maks | CV    | interv.pov. |       | sk    | ku    | P     |
|--------------------------------|------------|------|------|------|-------|-------------|-------|-------|-------|-------|
| Osteopenija sa prelomom (n=22) | -1.45      | 0.52 | -2.5 | -0.7 | 35.60 | -1.68       | -1.22 | -0.51 | -0.52 | -     |
| Ostopenija bez preloma (n=65)  | -1.23      | 0.74 | -2.7 | 0.9  | 60.31 | -1.41       | -1.04 | 0.90  | 0.54  | 0.196 |

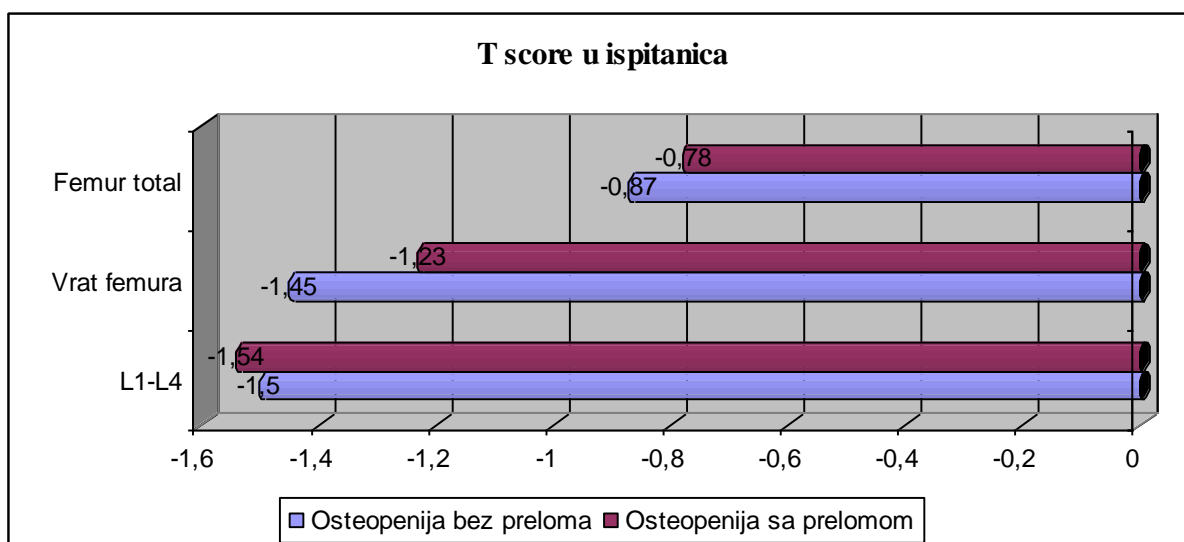
Prosečna vrednost T skora u predelu vrata femura u ispitanica sa osteopenijom i prelomima iznosi -1,45 +/- 0,52 (od -2,5 do -0,7) SD, dok u ispitanica sa osteopenijom bez prelomom iznosi -1,23 +/- 0,74 (od -2,7 do 0,9) SD.

### 5.7.9.3.Vrednost T skor u predelu femur total u ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome

**Tabela 178. Vrednost T skora u predelu femur total u ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelom**

|                                | X (T skor) | SD   | min  | maks | CV    | interv.pov. |       | sk    | ku    | P     |
|--------------------------------|------------|------|------|------|-------|-------------|-------|-------|-------|-------|
| Osteopenija sa prelomom (n=22) | -0.87      | 0.68 | -2.3 | 0.3  | 77.49 | -1.17       | -0.57 | -0.17 | -0.46 | -     |
| Ostopenija bez preloma (n=65)  | -0.78      | 0.75 | -2.3 | 1.1  | 95.79 | -0.96       | -0.60 | 0.28  | -0.52 | 0.608 |

Prosečna vrednost T skora u predelu femur total u ispitanica sa osteopenijom i prelomom iznosi -0,87 +/- 0,68 (od -2,3 do 0,3) SD, dok u ispitanica sa osteopenijom bez preloma iznosi -0,78 +/- 0,75 (od -2,3 do 1,1) SD.



Grafikon 56. Vrednost T skora na predilekcinim mestima u ispitanica sa osteopenijom sa/bez preloma

**Tabela 179. Značajnost razlike u vrednosti T skora na predilekcionim mestima u ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

| analiza         | n | F     | P     |
|-----------------|---|-------|-------|
| MANOVA          | 3 | 0.696 | 0.557 |
| diskriminativna | 2 | 1.037 | 0.359 |

**Tabela 180. Značajnost razlike u vrednosti T skora na predilekcionim mestima između ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|               | F     | P     |
|---------------|-------|-------|
| L1-L4 T skore | 0.048 | 0.827 |
| vrat femura   | 1.697 | 0.196 |
| femur total   | 0.265 | 0.608 |

**Tabela 181. Distanca (Mahalanobisova) za vrednost T skora na predilekcionim mestima između ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|    | Da   | Ne   |
|----|------|------|
| da | 0.00 | 0.36 |
| ne | 0.36 | 0.00 |

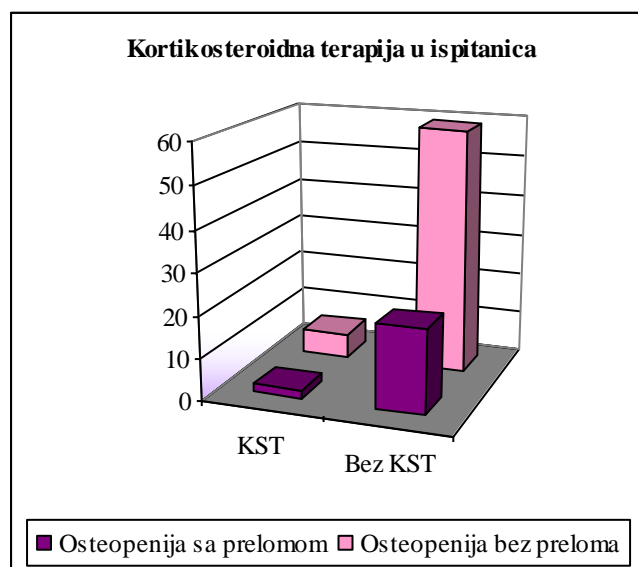
Nakon navedenih statističkih metoda, ne uočava se statistički značajna razlika između ispitanica sa osteopenijom sa/bez preloma u odnosu na T skor na predilekcionim mestima.

### 5.7.10. Ranija kortikosteroidna terapija

**Tabela 182. Zastupljenost ranije kortikosteroidne terapije kod ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                | Ranije primale kortikosteroidnu terapiju |     | Nisu primale kortikosteroidnu terapiju |      |
|--------------------------------|------------------------------------------|-----|----------------------------------------|------|
|                                | n                                        | %   | n                                      | %    |
| Osteopenija sa prelomom (n=22) | 2                                        | 9.1 | 20                                     | 90.9 |
| Osteopenija bez preloma (n=65) | 6                                        | 9.2 | 59                                     | 90.8 |

2 (9,1%) ispitanica sa osteopenijom i sa prelomom uzimalo je ranije kortikosteroidnu terapiju duže od 3 meseca, dok 20 (90,9%)v ispitanica iz ove grupe nije uzimalo. Iz grupe ispitanica sa osteopenijom bez preloma 6 (9,2%) ispitanica je uzimalo ranije kortikosteroidnu terapiju, dok 59 (90,8%) ispitanica nije na kortikosteroidnoj terapiji.



Grafikon 57. Kortikosterodna terapija u ispitanica sa osteopenijom sa/bez preloma

**Tabela 183. Značajnost razlike u primeni kortikosteroidne terapije između ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

| analiza         | n | F     | P     |
|-----------------|---|-------|-------|
| MANOVA          | 2 | 1.478 | 0.231 |
| diskriminativna | 2 | 1.491 | 0.231 |

**Tabela 184. Značajnost razlike u primeni kortikosteroidne terpaije između ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                           | $\chi$ | R     | F     | P     |
|---------------------------|--------|-------|-------|-------|
| Kortikosteroidna terapija | 0.002  | 0.002 | 0.000 | 0.985 |

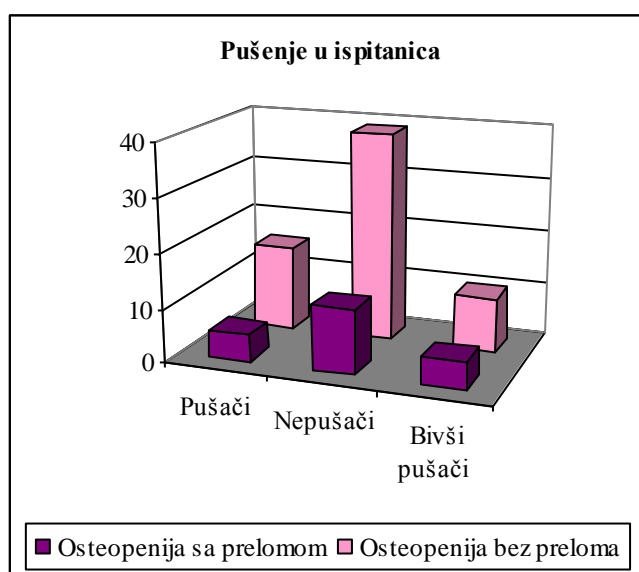
Ne postoji statistički značajna razlika između dve grupe ispitanica u odnosu na ranije uzimanje kortikosteroidne terapije.

### 5.7.11. Pušenje

**Tabela 185. Zastupljenost pušača u grupi ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                | Pušači |      | Nepušači |      | bivši pušač |      |
|--------------------------------|--------|------|----------|------|-------------|------|
|                                | n      | %    | N        | %    | n           | %    |
| Osteopenija sa prelomom (n=22) | 5      | 22.7 | 12       | 54.5 | 5           | 22.7 |
| Osteopenija bez preloma (n=65) | 16     | 24.6 | 39       | 60.0 | 10          | 15.4 |

U grupi ispitanica sa osteopenijom i prelomom ima: 5 (22,7%) pušača, 12 (54,5%) nepušača i 5 (22,7%) bivših pušača. U grupi ispitanica sa osteopenijom bez preloma ima: 16 (24,6%) pušača, 39 (60,0%) nepušača i 10 (15,4 %) bivših pušača.



Grafikon 58. Pušenje u ispitanica sa osteopenijom sa/bez preloma

**Tabela 186. Značajnost razlike u pušenju između ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|         | F     | P     |
|---------|-------|-------|
| Pušenje | 0.597 | 0.442 |

Ne postoji statistički značajna razlika kod ispitanica sa osteopenijom sa/bez preloma u odnosu na pušenje.

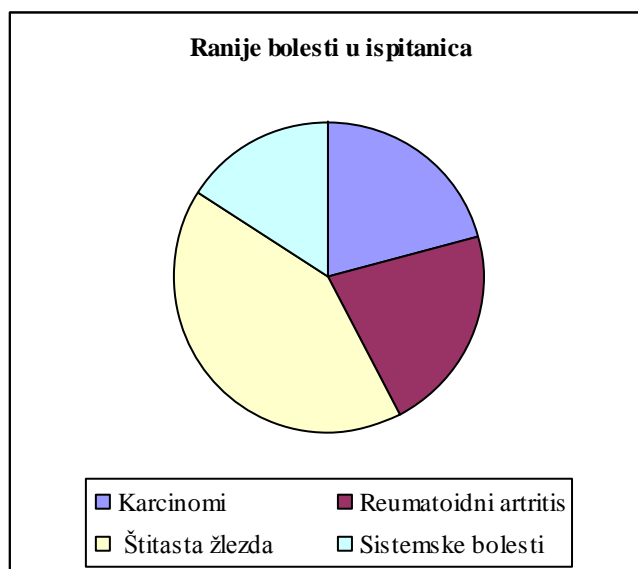
## 5.7.12. Ranije bolesti

**Tabela 187. Zastupljenost ranije bolesti kod ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                         | karcinom |     | reumatoidni artritis |     | oboljenja štitaste žlezde |      | sistemske bolesti |     |
|-------------------------|----------|-----|----------------------|-----|---------------------------|------|-------------------|-----|
|                         | n        | %   | n                    | %   | n                         | %    | n                 | %   |
| Osteopenija sa prelomom | 2        | 9.1 | 0                    | 0.0 | 2                         | 9.1  | 1                 | 4.5 |
| Osteopenija bez preloma | 4        | 6.2 | 4                    | 6.2 | 8                         | 12.3 | 3                 | 4.6 |

U grupi ispitanica sa osteopenijom i prelomom navedeni su sledeće ranije preležana oboljenja: 2 (9,1%) sa malignim bolestima, 2 (9,1%) sa oboljenjem štitaste žlezde i 1 (4,5%) ispitanica sa sistemskim bolestima.

U grupi ispitanica sa osteopenijom bez preloma ispitanice su navele sledeća ranije preležana oboljenja: 4 (6,2%) maligne bolesti, 4 (6,2%) reumatoidni artritis, 8 (12,3%) oboljenja štitaste žlezde i 3 (4,6%) ispitanice sa nekom sistemskom bolešću.



Grafikon 59. Ranije bolesti u ispitanica sa osteopenijom sa/bez preloma

### 5.7.13. Porodična anamneza

**Tabela 188. Zastupljenost pozitivne porodične anamneze u ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                | Pozitivna porodična anamneza |      | Negativna porodična anamneza |      |
|--------------------------------|------------------------------|------|------------------------------|------|
|                                | n                            | %    | n                            | %    |
| Osteopenija sa prelomom (n=22) | 7                            | 31.8 | 15                           | 68.2 |
| Osteopenija bez preloma (n=65) | 32                           | 49.2 | 33                           | 50.8 |

U posmatranoj grupi manji procenat ispitanica sa osteopenijom koje su imale prelome je imalo koštane prelome u bliskih ženskih srodnika u poređenju sa ispitanicama sa osteopenijom koje nisu imale prelome.

**Tabela 189. Zastupljenost pozitivne porodične anamneze majke kod ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                                | Pozitivna porodična anamneza |      | Negativna porodična anamneza |      |
|--------------------------------|------------------------------|------|------------------------------|------|
|                                | n                            | %    | n                            | %    |
| Osteopenija sa prelomom (n=22) | 5                            | 22.7 | 17                           | 77.3 |
| Osteopenija bez preloma (n=65) | 23                           | 35.4 | 42                           | 64.6 |

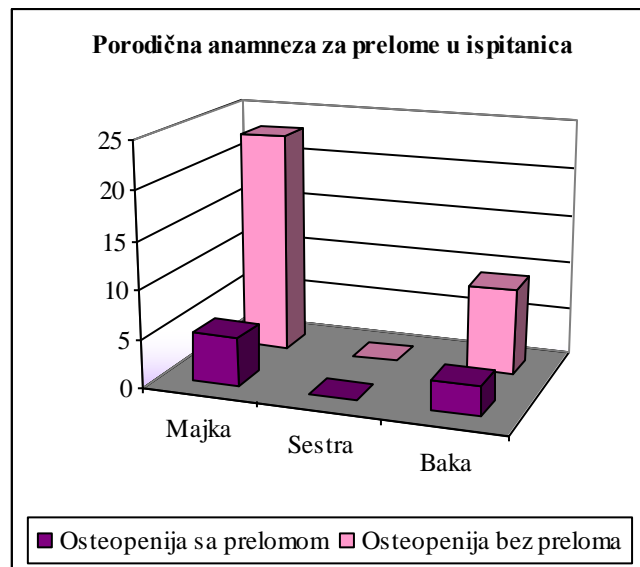
Ispitanice sa osteopenijom i prelomima su ređe navele podatak o koštanom prelomu majke u poređenju sa ispitanicama sa osteopenijom bez preloma. .

**Tabela 190. Zastupljenost pozitivne porodične anamneze bake kod ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome**

|                    | Pozitivna porodična anamneza |      | Negativna porodična anamneza |      |
|--------------------|------------------------------|------|------------------------------|------|
|                    | n                            | %    | n                            | %    |
| Sa prelomom (n=22) | 3                            | 13.6 | 19                           | 86.4 |
| Bez preloma (n=65) | 9                            | 13.8 | 56                           | 86.2 |

Ispitanice sa osteopenijom i prelomima su ređe navodile podatak o koštanom prelomu bake u poređenju sa ispitanicama sa osteopenijom bez ranije doživljenih preloma.





Grafikon 60. Porodična anamneza za prelome u ispitanica sa osteopenijom sa/bez preloma

**Tabela 191. Značajnost razlike u porodičnoj anamnezi za prelome između ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

| Analiza         | n | F     | P     |
|-----------------|---|-------|-------|
| MANOVA          | 4 | 0.736 | 0.570 |
| diskriminativna | 2 | 1.384 | 0.256 |

**Tabela 192. Značajnost razlike u porodičnoj anamnezi za prelome između ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

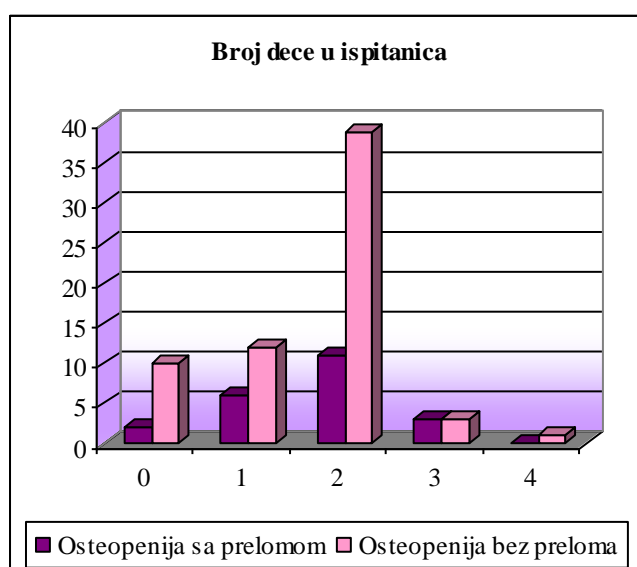
|           | $\chi$ | R     | F     | P     |
|-----------|--------|-------|-------|-------|
| Porodična | 0.150  | 0.152 | 2.039 | 0.157 |
| Majka     | 0.117  | 0.118 | 1.209 | 0.275 |
| Baka      | 0.003  | 0.003 | 0.001 | 0.980 |

Tabele 191 i 192 pokazuju da pozitivna porodična anamneza za koštane prelome kod bliskih ženskih srodnika kod ispitanica sa osteopenijom nema značajnog uticaja na nastanak preloma.

### 5.7.14. Broj dece

Tabela 193. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost broja dece kod ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome

|                                | bez dece |      | 1 dete |      | 2 deteta |      | 3 deteta |      | 4 deteta |     |
|--------------------------------|----------|------|--------|------|----------|------|----------|------|----------|-----|
|                                | n        | %    | n      | %    | n        | %    | n        | %    | n        | %   |
| Osteopenija sa prelomom (n=22) | 2        | 9.1  | 6      | 27.3 | 11       | 50.0 | 3        | 13.6 | 0        | 0.0 |
| Osteopenija bez preloma (n=65) | 10       | 15.4 | 12     | 18.5 | 39       | 60.0 | 3        | 4.6  | 1        | 1.5 |



Grafikon 61. Broj dece u ispitanica sa osteopenijom sa/bez preloma

Ispitanice sa osteopenijom i sa ranije doživljenim prelomom imale su: 2 (9,1%) ispitanice nemaju potomstvo, 6 (27,3%) ima jedno dete, 11 (50,0%) dvoje dece, 3 (13,6%) troje dece.

U grupi ispitanica sa osteopenijom bez preloma: 10 (15,4%) nema dece, 12 (18,5%) ima jedno dete, 39 (60%) ima dvoje dece, 3 (4,6%) ima troje dece i 1 (1,5%) ispitanica ima četvero dece.

## 5.8. GRADACIJA MERENIH PARAMETARA U ODNOSU NA POSTOJANJE PRELOMA

### 5.8.1. Doprinos pojedinačnih faktora na postojanje redukcije koštane mase

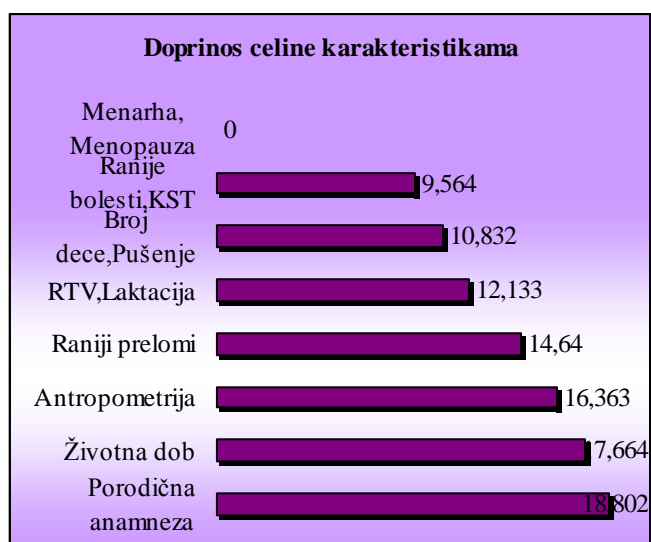
Pojedinačan procentalni uticaj ispitivanih parametara na postojanje redukcije koštane mase u ispitivanoj grupi ispitanica dato je u sledećoj tabeli:

**Tabela 194. Doprinos celine (prostora) karakteristikama**

| Doprinos % | Ispitivani parametri                             |
|------------|--------------------------------------------------|
| 18.802     | Porodična anamneza                               |
| 17.664     | Životna dob ispitanica                           |
| 16.363     | Antropometrijske karakteristike                  |
| 14.640     | Raniji prelomi                                   |
| 12.133     | RTV, dužina laktacije                            |
| 10.832     | Broj dece, pušenje                               |
| 9.564      | Ranije bolesti, ranija kortikosteroidna terapija |
| 0.000      | Menarha, menopauza                               |

Stepen uticaja frakturnih faktora rizika na redukcije koštane mase hronološki je: pozitivna porodična anamneza za prelome (18,802%), životna dob ispitanica (17,664%), antropometrijski parametri (16,363%), raniji prelomi ispitanica (14,640%), relativno smanjenje telesne visine (12,133%), podaci o broju dece i pušenje (10,832%) i ranije bolesti i ranija kortikosteroidna terapija (9,564%).

Vreme nastanka menarhe i menopauze nema uticaja na postavljanje dijagnoze u posmatranom uzorku.



Grafikon 62. Doprinos celine karakteristikama kod ispitanica u odnosu na postavljenu dijagnozu (osteoporoza ili osteopenija)

### 5.8.1.1. Doprinos porodične anamneze

Ukupan uticaj pozitivne porodične anamneze o prelomima u ispitivanoj grupi ispitanica iznosi 18,802 %.

**Tabela 195. Uticaj pozitivne porodične anamneze na postojanje redukcije koštane mase među ispitanicama**

|           | Osteoporoza | Osteopenija | Doprinos % |
|-----------|-------------|-------------|------------|
| Sestra    | Da*         | Ne          | 75.000     |
| Baka      | Ne          | Da*         | 12.500     |
| Porodična | Ne          | Da*         | 12.500     |
| Majka     | Ne          | Da*         | 0.000      |
| n/m       | 342/442     | 39/87       | 0.000      |
| %         | 77.38       | 44.83       |            |

Najznačajniji doprinos redukciji koštane mase ima pozitivna porodična anamneza o prelomu kod sestre ispitanica (75%), dok za postavljanje dijagnoze osteoporoze po 12,5% ima uticaj pozitivne porodične anamneze bake i ostalih članova porodice. Pozitivna porodična anamneza majke u ispitivanoj grupi nema uticaja na redukciju koštane mase.

### 5.8.1.2. Doprinos životne dobi

Uticaj životne dobi ispitanica na postojanje redukcije koštane mase iznosi 11,715%.

**Tabela 196. Uticaj životne dobi ispitanica na postavljanje dijagnoze među ispitanicima**

|                        | osteoporoza        | osteopenija | dpr %   |
|------------------------|--------------------|-------------|---------|
| Životna dob ispitanica | veće* <sup>1</sup> | manje       | 100.000 |
| n/m                    | 256/442            | 55/87       |         |
| %                      | 57.92              | 63.22       |         |

### 5.8.1.3. Doprinos antropometrijskih parametara

Ukupan doprinos antropometrijskih parametara na postojanje redukcije koštane mase među ispitanicima iznosi 16,363%.

**Tabela 197. Uticaj pojedinih antropometrijskih parametara na redukciju koštane mase među ispitanicima**

|                | Osteoporoza | Osteopenija        | Doprinos % |
|----------------|-------------|--------------------|------------|
| Telesna težina | Manje       | Veće* <sup>1</sup> | 50.000     |
| BMI            | Manje       | Veće               | 50.000     |
| Telesna visina | Manje       | Veće* <sup>1</sup> | 0.000      |
| n/m            | 262/442     | 49/87              |            |
| %              | 59.28       | 56.32              |            |

Među ispitivanim antropometrijskim parametrima podjednak (50 %) uticaj na redukciju koštane mase imaju telesna težina i BMI, dok telesna visina nema statistički značajnog uticaja.

### 5.8.1.4. Doprinos postojanja ranijih preloma

Ukupan doprinos postojanja ranijih preloma kod ispitanica u odnosu na steper redukcije koštane mase iznosi 14,640%.

**Tabela 198. Uticaj različitih lokacija ranijih preloma kod ispitanica na redukciju koštane mase**

|                               | osteoporoza | osteopenija | Doprinos % |
|-------------------------------|-------------|-------------|------------|
| Prelom svih lokacija          | da*         | ne*         | 30.000     |
| Prelom ostalo                 | -           | -           | 30.000     |
| Prelom kičmenih pršljenova    | da*         | ne*         | 30.000     |
| Prelom ruke loco typico radii | da*         | ne*         | 10.000     |
| Prelom kuka                   | -           | -           | 0.000      |
| n/m                           | 146/442     | 75/87       |            |
| %                             | 33.03       | 86.21       |            |

Postojanje ranijeg preloma na bilo kojoj lokaciji ili na prelom kičmenih pršljenova ili podlaktice utiče 30% na nastanak novog preloma, dok prelom podlaktice utiče 10% na

nastanak novog preloma u ispitanica. Prelom kuka nema uticaja na redukciju koštane mase u našem uzorku.

#### 5.8.1.5. Doprinos relativnog smanjena telesne visine i dužine laktacije

Ukupan doprinos grupe koju čine: relativno smanjenje telesne visine ispitanica i dužina laktacije na stepen redukcije koštane mase iznosi 12,133%.

**Tabela 199. Uticaj RTV i dužine laktacije kod ispitanica na postojanje redukcije koštane mase među ispitanicama**

|                  | osteoporozna       | osteopenija | Doprinos % |
|------------------|--------------------|-------------|------------|
| RTV              | veće* <sup>1</sup> | manje       | 100.000    |
| Dužina laktacije | veće               | manje       | 0.000      |
| n/m              | 205/442            | 57/87       |            |
| %                | 46.38              | 65.52       |            |

Iz tabele se uočava da na redukciju koštane mase relativno smanjenje telesne visine ispitanica ima dominantan uticaj (100%), dok dužina laktacije nema uticaja.

#### 5.8.1.6. Doprinos broja dece i pušenja

Ukupan doprinos anamnestičkih podataka o broju rođene dece i o pušenju na redukciju koštane mase iznosi 10,832%.

**Tabela 200. Uticaj broja rođene dece i pušenja kod ispitanica na redukciju koštane mase među ispitanicama**

|           | osteoporozna | osteopenija  | doprinos % |
|-----------|--------------|--------------|------------|
| Pušenje   | -            | bivši pušač* | 56.250     |
| Broj deca | -            | -            | 43.750     |
| n/m       | 183/442      | 60/87        |            |
| %         | 41.40        | 68.97        |            |

Od ukupno 10,832 % uticaja koju ova dva parametra imaju na redukciju koštane mase, 56,25% je uticaj pušenja na postavljanje dijagnoze, a broj dece utiče sa 43,75%.

### 5.8.1.7. Doprinos ranijih bolesti i ranije kortikosteroidne terapije

Ukupan doprinos ranijih oboljenja i ranije primenjene kortikosteroidne terapije na redukciju koštane mase iznosi 9,564%.

**Tabela 201. Uticaj ranije bolesti i ranije kortikosteroidne terapije kod ispitanica na redukciju koštane mase među ispitanicima**

|                                  | Osteoporoz | Osteopenija | Doprinos % |
|----------------------------------|------------|-------------|------------|
| Ranije bolesti                   | -          | -           | 75.000     |
| Ranija kortikosteroidna terapija | -          | -           | 25.000     |
| n/m                              | 390/442    | 15/87       | -          |
| %                                | 88.24      | 17.24       | -          |

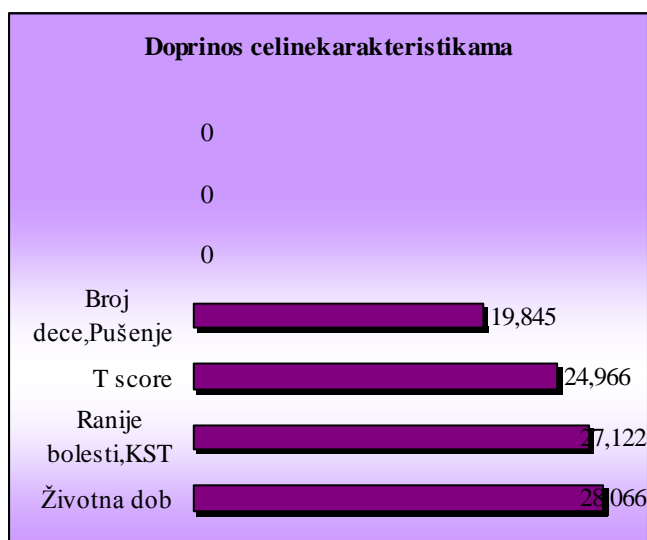
Od ukupno 9,564 % uticaja koju ova dva parametra imaju na redukciju koštane mase, 75% je uticaj ranijih bolesti, a 25% uticaj ranije primenjene kortikosteroidne terapije.

### 5.8.2. Doprinos pojedinačnih faktora na nastanak preloma

**Tabela 202. Uticaj pojedinih ispitivanih parametara na nastanak preloma**

| Doprinos % | Ispitivani parametri                             |
|------------|--------------------------------------------------|
| 28.066     | Životna dob ispitanica                           |
| 27.122     | Ranije bolesti, ranija kortikosteroidna terapija |
| 24.966     | T skor                                           |
| 19.845     | Broj dece, pušenje                               |
| 0.000      | Antropometrijski parametri                       |
| 0.000      | Menarha, menopauza                               |
| 0.000      | Porodična anamneza                               |

Doprinos pojedinih ispitivanih parametara na redukciju koštane mase u ispitivanoj grupi ispitanica iznosi: životna dobi ispitanica (28,066%), ranije bolesti i ranija kortikosteroidna terapija (27,122%), koštana gustina izražena putem vrednosti T skora na predilekcionim mestima (24,966%), broj dece i pušenje (19,845%). Parametri koji nemaju uticaja na nastanak preloma u ispitivanoj populaciji ispitanica su: antropometrijski parametri, vreme nastanka menarhe i menopauze i pozitivna porodična anamneza za prelome.



Grafikon 63. Doprinos celine karakteristika u ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome

### 5.8.2.1. Doprinos životne dobi

Životna dob ispitanica doprinosi 28,066 % nastanku preloma u posmatranoj populaciji.

**Tabela 203. Uticaj životne dobi ispitanica na nastanak preloma u ispitanica**

|             | da                 | ne      | Doprinos % |
|-------------|--------------------|---------|------------|
| Životna dob | veće* <sup>1</sup> | manje   | 100.000    |
| n/m         | 115/209            | 187/320 |            |
| %           | 55.02              | 58.44   |            |

### 5.8.2.2. Doprinos ranijih bolesti i ranije kortikosteroidne terapije

Ukupan doprinos ranijih bolesti i ranije kortikosteroidne terapije na nastanak preloma u ispitanica iznosi 27,122 %.

**Tabela 204. Uticaj ranijih bolesti i ranije kortikosteroidne terapije na nastanak preloma u ispitanica**

|                           | da       | ne                    | Doprinos % |
|---------------------------|----------|-----------------------|------------|
| Ranije bolesti            | prelomi* | reumatoidni artritis* | 100.000    |
| Kortikosteroidna terapija | ne*      | da*                   | 0.000      |
| n/m                       | 160/209  | 91/320                |            |
| %                         | 76.56    | 28.44                 |            |

Iz tabele se uočava da je doprinos od 27,122 % isključivo doprinos ranijih bolesti, dok ranija primena kortikosteroidne terapije nema uticaja na nastanak preloma u ispitivanoj grupi.

### 5.8.2.3. Doprinos vrednosti T skor na predilekcionim mestima

Ukupan doprinos vrednosti T skor u predelu lumbalnog dela kičmenog stuba, vrata femura i total femura na nastanak preloma u ispitanica iznosi 24,966 %.

**Tabela 205. Uticaj vrednosti T skor u predelu lumbalnog dela kičmenog stuba, vrata femura i total femura na nastanak preloma u ispitanica**

|               | Da      | Ne                 | Doprinos % |
|---------------|---------|--------------------|------------|
| Vrat femura   | Manje   | veće* <sup>1</sup> | 60.000     |
| L1-L4 T skore | Manje   | veće* <sup>1</sup> | 30.000     |
| Femur total   | Manje   | veće* <sup>1</sup> | 10.000     |
| n/m           | 128/209 | 182/320            |            |
| %             | 61.24   | 56.88              |            |

Od svih mernih mesta za merenje gustine kosti, vrednost T skora u predelu vrata femura ima najznačajniji doprinos na nastanak preloma (60%), dok je doprinos u predelu L1-L4 30%, a u predelu femur total 10%.



#### 5.8.2.4. Doprinos broja dece i pušenja

Ukupan doprinos broja dece i pušenja na nastanak preloma u ispitanica iznosi 11,1%.

Tabela 206. Uticaj broja dece i pušenje na nastanak preloma u ispitanica

|       | da      | ne      | Doprinos % |
|-------|---------|---------|------------|
| Deca  | 5 dece* | -       | 92.308     |
| Pušač | -       | -       | 7.692      |
| n/m   | 100/209 | 185/320 |            |
| %     | 47.85   | 57.81   |            |

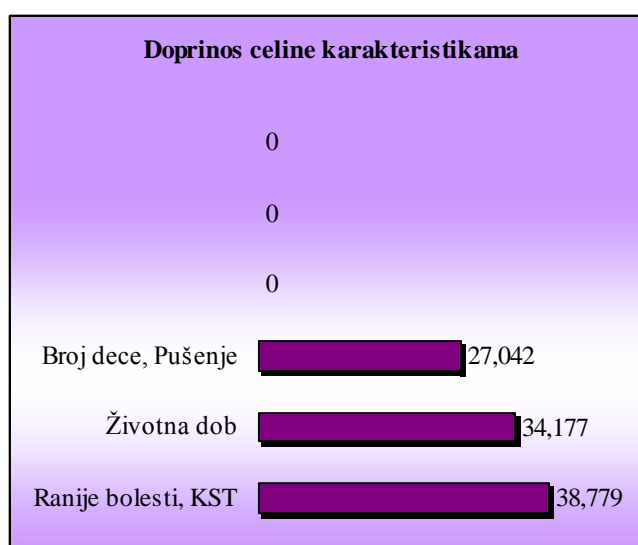
Ostali parametri (antropometrijski parametri, vreme nastanka menarhe i menopauze i pozitivna porodična anamneza) nemaju uticaja na nastanak preloma u ispitanica.

#### 5.8.3. Doprinos pojedinih faktora rizika kod ispitanica sa osteoporozom u odnosu na ranije doživljene prelome

Tabela 207. Doprinos celine (prostora) karakteristikama

| Doprinos % | Ispitivani parametri                             |
|------------|--------------------------------------------------|
| 38.779     | Ranije bolesti, ranija kortikosteroidna terapija |
| 34.177     | Životna dob ispitanica                           |
| 27.042     | Broj dece, pušenje                               |
| 0.000      | Antropometrijski parametri                       |
| 0.000      | Menarha, menopuza                                |
| 0.000      | Porodična anamneza                               |

Doprinos ispitivanih parametara na nastanak preloma kod ispitanica sa postavljenom dijagnozom osteoporoze, prema stepenu uticaja ima sledeći raspored: ranije bolesti i ranija kortikosteroidna terapija (38,779%), životna dob (34,177%), broj dece i pušenje (27,042%).



Grafikon 64. Doprinos celine karakteristikama u ispitanica sa osteoporozom sa/bez preloma prelome

U ispitanica sa osteoporozom na nastanak preloma u našem uzorku nemaju uticaja: antropometrijski parametri, vreme menarhe i menopauze i pozitivna porodična anamneza za prelome.

### 5.8.3.1. Doprinos ranijih bolesti i ranije kortikosteroidne terapije

Ukupan doprinos ranijih bolesti i ranije kortikosteroidne terapije na nastanak preloma u ispitanica sa osteoporozom iznosi 38,779%.

**Tabela 208. Uticaj ranijih bolesti i ranije kortikosteroidne terapije na nastanak preloma u ispitanica sa osteoporozom**

|                           | Osteoporoza sa prelomom | Osteoporoza bez preloma | Doprinos % |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| Ranije bolesti            | prelomi*                | reumatoidni artritis*   | 90.909     |
| Kortikosteroidna terapija | ne*                     | da*                     | 9.091      |
| n/m                       | 144/187                 | 73/255                  |            |
| %                         | 77.01                   | 28.63                   |            |

Iz tabele se uočava da doprinos ranijih bolesti na nastanak preloma u ispitanica sa osteoporozom iznosi 90,909%, dok je uticaj ranije primene kortikosteroidne terapije na nastanak preloma kod ispitanica sa osteoporozom svega 9,091%.

### 5.8.3.2. Doprinos životne dobi

Životna dob ispitanica doprinosi 34,177% nastanku preloma u naših ispitanica sa osteoporozom.

**Tabela 209. Uticaj životna dobi ispitanica na nastanak preloma u ispitanica sa osteoporozom**

|             | Osteoporoza sa prelomom | Osteoporoza bez preloma | Doprinos % |
|-------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| Životna dob | Veće* <sup>1</sup>      | manje                   | 100.000    |
| n/m         | 103/187                 | 148/255                 |            |
| %           | 55.08                   | 58.04                   |            |

### 5.8.3.3. Doprinos broja dece i pušenja

Ukupan doprinos broja dece i pušenja na nastanak preloma u ispitanica sa osteoporozom iznosi 27,042% .

**Tabela 210. Uticaj broja dece i pušenje na nastanak preloma u ispitanica**

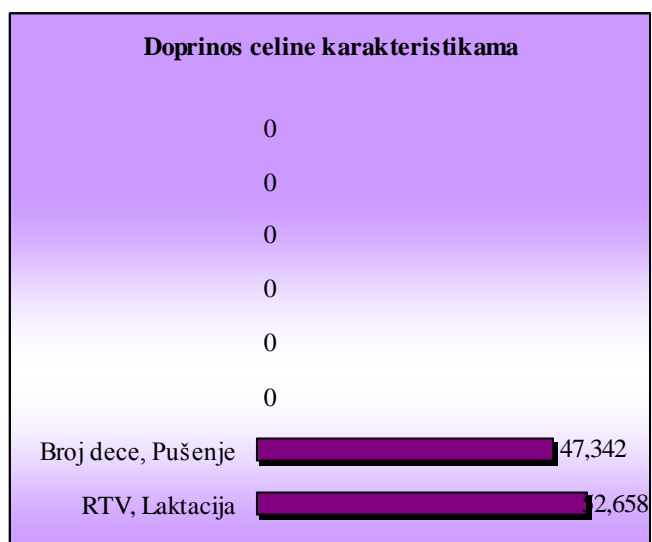
|       | da      | ne      | Doprinos % |
|-------|---------|---------|------------|
| Deca  | 5 dece* | -       | 92.308     |
| Pušač | -       | -       | 7.692      |
| n/m   | 100/209 | 185/320 |            |
| %     | 47.85   | 57.81   |            |

Ostali parametri (antropometrijski parametri, vreme menarhe i menopauze i pozitivna porodična anamneza) nemaju uticaja na nastanak preloma u ispitanica sa osteoporozom

**5.8.4. Doprinos pojedinih ispitivanih parametara u ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome**

**Tabela 211. Doprinos celine (prostora) karakteristikama**

| <b>Doprinos %</b> | <b>Ispitivani parametri</b>                      |
|-------------------|--------------------------------------------------|
| 52.658            | RTV, laktacija                                   |
| 47.342            | Broj dece, pušenje                               |
| 0.000             | Životna dob ispitanica                           |
| 0.000             | Antropometrijski parametri                       |
| 0.000             | Menarha, menopauza                               |
| 0.000             | Porodična anamneza                               |
| 0.000             | Ranije bolesti, ranija kortikosteroidna terapija |
| 0.000             | T skor                                           |



Grafikon 65. Doprinos celine karakteristikama u ispitanica sa osteopenijom u odnosu na ranije doživljene prelome

#### 5.8.4.1. Doprinos relativnog smanjenja telesne visine

Ukupan doprinos relativnog smanjenja telesne visine i dužine laktacije na nastanak preloma u ispitanica sa osteopenijom iznosi 52,658%.

**Tabela 212. Uticaj relativnog smanjenja telesne visine i dužine laktacije na nastanak preloma u ispitanica sa osteopenijom**

|                  | Osteopenija sa prelomom | Osteopenija bez preloma | Doprinos % |
|------------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| RTV              | veće* <sup>1</sup>      | manje                   | 87.952     |
| Dužina laktacije | manje                   | veće                    | 12.048     |
| n/m              | 11/22                   | 47/65                   |            |
| %                | 50.00                   | 72.31                   |            |

Od ukupno 52,658% zajedničkog uticaja RTV i dužine laktacije na nastanak preloma u ispitanica sa osteopenijom, pojedinačni doprinos relativnog smanjenja telesne visine na nastanak preloma u ispitanica sa osteopenijom iznosi 87,952%, dok doprinos dužine laktacije iznosi 12,048%.

#### 5.8.4.2. Doprinos broja dece i pušenja

Ukupan doprinos broja dece i pušenja na nastanak preloma u ispitanica sa osteopenijom iznosi 47,342% .

**Tabela 213. Uticaj broja dece i pušenja na nastanak preloma u ispitanica sa osteopenijom**

|       | Osteopenija sa prelomom | Osteopenija bez preloma | Doprinos % |
|-------|-------------------------|-------------------------|------------|
| Deca  | -                       | -                       | 76.056     |
| Pušač | -                       | -                       | 23.944     |
| n/m   | 13/22                   | 43/65                   | -          |
| %     | 59.09                   | 66.15                   | -          |

Od ukupno 47,342% zajedničkog uticaja broja dece i pušenja na nastanak preloma u ispitanica sa osteopenijom, pojedinačni doprinos broja dece na nastanak preloma u ispitanica sa osteopenijom iznosi 76,056%, dok doprinos pušenja iznosi 23,944%.

Ostali parametri (antropometrijski parametri, vreme menarhe i menopauze i pozitivna porodična anamneza, ranije bolest, ranija kortikosteroidna terapija, vrednost T skora na predilekcionim mestima) nemaju uticaja na nastanak preloma u ispitanica sa osteopenijom.

## 5.9. PREDVIĐANJE ISHODA

Granica između ispitanica koje su imale prelom i onih koje ranije nisu doživele prelom u odnosu na vrednosti T skora može se predvideti korišćenjem jednačine granice, odnosno frakturnog indeksa:

**Frakturni index = -0.316 (T skor vrata femura) -0.132 (T skor L1-L4) -0.109 (T skor femur total) -1.149**

**Tabela 214. Homogenost dobijenih podataka iz jednačine predviđanja ishoda**

|                         | n/m     | homogenost % |
|-------------------------|---------|--------------|
| Sa doživljenim prelomom | 128/209 | 61.24        |
| Bez doživljenog preloma | 182/320 | 56.88        |

Koristeći formulu frakturnog indeksa:

**Ukoliko je dobijena vrednost < 0 ispitanice osoba nema povećan rizik od nastanka preloma**

Ukoliko je dobijena vrednost frakturnog indeksa > 0 postoji individualna povećana sklonost ka prelomima ispitanica.

Navedene pretpostavke se predviđaju se verovatnoćom od 61,24%.

## 6. DISKUSIJA

Osteoporoza predstavlja bolest savremenog sveta i postaje sve veći javno-zdravstveni problem zauzimajući epidemijske razmere. Prema podacima Svetske Zdravstvene Organizacije 75 miliona osoba u SAD, Evropi i Japanu boluje od ove bolesti, i godišnje prouzrokuje 8,9 miliona preloma(1). Produžavanje životnog veka stanovništva, globalno smanjenje fizičke aktivnosti, konzumiranje manje kvalitetne, a više kalorijske ishrane doprinelo je povećanju broja obolelih od osteoporoze. Osteoporoza je nema, dugo vremena bezbolna bolest, čija dijagnoza se, ukoliko nema preloma, često postavlja kao uzgredan nalaz pri pregledu koštanog tkiva. Neretko su „nemi“ prelomi kičmenih pršljenova prvi znak osteoporoze. Rizik za nastanka preloma kuka, kičmenih pršljenova ili podlaktice u opštoj populaciji u razvijenim zemljama iznosi 30-40%, što je procentualno slično rizicima za nastanak koronarne bolesti kod hipertenzivnih osoba. Posledice osteoporotskih preloma su invaliditet, smanjenje radne sposobnosti, smanjenje kvaliteta života, ali i značaj individualni i globalni finansijski izdatak.

Osteoporoza je tri puta češća kod žena. Nastaje kao posledica neadekvatnog formiranja kosti i nedovoljno dostignute maksimalne gustine kosti tokom detinjstva i adolescencije, ali i usled povećane razgradnje kosti zbog prekida kontinuiteta protektivnog delovanja estrogena na kost u postmenopauznom periodu. Produžavanje životnog veka, kao i duži životni vek žena u odnosu na muškarce podrazumeva da žene danas trećinu svog života provedu u postmenopauznom periodu, te je i broj postmenopauznih žena u porastu.

Dijagnoza osteoporoze se postavlja na osnovu merenja koštane gustine (BMD – bone mineral density), odnosno putem vrednosti T skora koji predstavlja odstupanje koštane gustine ispitivane osobe od prosečne koštane gustine žene starosti između 20-29 godina godina, i izražava se u standardnim devijacijama (SD). Prema definiciji SZO vrednosti T skora između -1 i -2,5 SD definiše osteopeniju, dok vrednosti ispod -2,5 SD definiše osteoporozu (2,3). NOF (National Osteoporosis Foundation) navodi da vrednost T skor nije jedini pokazatelj osteoporoze(3), već ona predstavlja samo jedan od faktora rizika za njen nastanak(1). Brojne multicentrične studije pokušale su da identifikuju faktore rizika koji imaju dominantnu ulogu u nastanku osteoporoze, odnosno za nastanak preloma. Pojedini faktori rizika (4) delimično ili u potpunosti nezavisno od gustine kosti utiču na nastanak preloma (životna dob, pol, ranije doživljene frakture), te u slučajevima kada je merenje

gustine kosti nedostupno, može se orijentaciono proceniti individualni fraktorni rizik. Ispitivanjem faktora rizika za nastanak fraktura i stepen njihovog uticaja, kao i kombinacija najuticajnijih faktora rizika za nastanak fraktura neophodna je zbog optimizacije izbora osoba kojima se savetuju dalje preventivne i kurativne mere lečenja osteoporoze u cilju prevencije ili odlaganje nastanka fraktura.

Do sada, prema našim saznanjima, nisu sprovedenja opsežnija istraživanja u našoj zemlji o uticaju i stepenu uticaja pojedinih faktora rizika za nastanak preloma u postmenopauznih žena kod kojih je/nije postavljena dijagnoza osteoporoze na osnovu merenja gustine kosti. Mišljenja smo da postoji potreba da se osobe sa visokim fraktornim rizikom prepoznaju, da se „izmeri“ realan stepen njihovog rizika, kao i da se formira „grupa“ najuticajnih fraktornih faktora rizika u našoj sredini, na koje bi se moglo uticati i na taj način delovati na prevenciju ili odlaganje nastanka fraktura kod rizičnih kategorija.

## **6.1.OPŠTE KARAKTERISTIKE ISPITIVANE POPULACIJE**

U sprovedenom ispitivanju obuhvaćeno je 529 postmenopauznih žena sa postavljenom dijagnozom osteoporoze ili osteopenije potvrđenom DXA pregledom kičmenog stuba na predilekcionim mestima, koje su ambulantno ili hospitalno lečene na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Vojvodine u periodu od 2000 do 2011 godine.

Od brojnih faktora rizika za nastanak osteoporoze i preloma u našem ispitivanju ispitivani su: životna dob, životna dob nastanka menarhe i menopauze, antropometrijski parametri (telesna visina, telesna težina, indeks telesne mase (BMI)), relativno smanjenje telesne visine, dužina laktacije, koštanu gustinu izraženu putem T skora merena na predilekcionim mestima (L1-L4, vrat femur i femur), anamnestički podaci o ranije korištenoj kortikosteroidnoj terapiji, pušenju, o ranijim bolestima i o prethodnim prelomima (kuka, kičmenog stuba, podlaktice ili preloma drugih lokacija), porodična anamneza za nastanak preloma u ženskoj liniji do 2 stepena srodstva i o broju dece.

Prosečna životna dob čitave grupe ispitanica je 64 godine, menarha u našem uzorku je 14 godina, prosečan ulazak u menopauzu je sa 48 godina, a izračunata prosečna dužina generativnog perioda iznosila je 34 godina, što je u skladu sa podacima o vremenu menarhe,

menopauze i dužine generativnog perioda drugih autori u ispitivanjima sprovedenim na zdravim ženama (24, 25). Životna dob i trajanje generativnog perioda ispitanica obuhvaćenih ovim istraživanjem i vrednosti T skora odgovaraju primarnoj postmenopauznoj osteoporozii. Ukupan uzorak bio je homogen za životnu dob, vreme nastanka menarhe i menopauze.

Uvreženo je mišljenje da gojaznost ima protektivnu ulogu na koštano tkivo. Novija istraživanja pokazuju da gojaznost u sličnoj meri kao i pothranjenost imaju negativne reperkusije na mineralnu koštanu gustinu, koštani metabolizam i koštanu geometriju, što doprinosi nastanku i razvoju osteoporoze. Masno tkivo doprinosi pozitivnom efektu mehaničkog opterećenja, i povećanom konverzijom gonadnih steroida na koštano tkivo, dok istovremeno negativno utiče na koštano tkivo usled povećanog lučenja proinflammatoryh citokina i adiponektina, kao i povećanom količinom adipocita u koštanom tkivu (56). U odnosu na stepen uhranjenosti, naš uzorka je homogen, sa prosečnim BMI 25,77 kg/m<sup>2</sup>, što je u rangu normalne uhranjenosti i umerene gojaznosti. Prosečna telesna težina ispitanica iznosila je 66,79 kg, što je u skladu sa ispitivanjima drugih autora (2). Obzirom da su ispitanice našeg uzorka bile u rangu normalno uhranjenih, i da je mali broj ispitanica bio ili gojazan ili neuhranjen, nismo mogli dati preciznije objašnjenje o uticaju stepena uhranjenosti na koštanu gustinu, niti na uticaj stepena uhranjenosti na nastanak osteoporoze ili preloma.

Telesna visina i relativno smanjenje telesne visine predstavljaju ujedno i faktor rizika za nastanak preloma i posledicu nastanak preloma. Više osobe, nezavisno od pola, usled veće distance od podloge, imaju veću mogućnost da nakon pada zadobiju prelom kosti na malu traumu. Postmenopauzne žene više telesne visine, imaju veću sklonost ka prelomu na malu traumu nakon pada. Veće smanjenje telesne visine (RTV) kod postmenopauznih žena govori u prilog postojanja nemih preloma pršljenjskih tela, koja često ostaju nedijagnostikovana, ili se kompresivne frakture uoče kao uzgredan nalaz prilikom retnngenskog snimka kičmenog stuba. Prosečna telesna visina našeg uzorka iznosila je 161 cm, a RTV 2 cm. Iako je prosečna telesna visina našeg uzorka 161 cm, postoji velika razućedenost u telesnoj visini kod naših postmenopauznih žena. Naime, mali broj žena je niskog rasta (minimalna telesna visina je 133 cm), dok je takođe mali broj žena visok (maksimalna telesna visina je 181 cm). Obzirom da mali broj postmenopauznih žena našeg uzorka (26 žena telesne visine niže od 150 cm i 68 žena telesne visine iznad 170 cm) pripada ekstremima u telesnoj visini nije se razmatrao uticaj telesne visine na pojavu preloma u ispitanica. U našem uzorku nije uočena značajna povezanost telesne visine i osteoporoze i preloma, kao što navode i drugi autori (33,34).



Prosečna RTV iznosila je u našem uzorku 2cm, ali se raspon RTV kretao od 0 do 10 cm; statistički značajno veće RTV zabeleženo je kod ispitanica sa ranije doživljenim prelomima bilo da su imale osteoporozu ili ne. Navedeni podaci su u skladu sa literaturnim navodima da postojanje preloma značajno doprinosi RTV.

U našem uzorku prosečna dužina laktacije naših ispitanica iznosila je nešto manje od 12 meseci, što je u skladu sa literaturnim podacima (68). Slično rezultatima drugih studija, u našem uzorku nije uočen značajan uticaj dužine laktacije na nastanak osteoporoze niti na nastanak preloma. Period laktacije predstavlja period amenoree i smanjenja gonadalne funkcije sa posledičnim smanjenjem periferne produkcije estrogena, i povećanim lučenjem prolaktina, što sve ima za posledicu smanjene stimulacije osteoblasta za koštano formiranje. Takođe, tokom perioda laktacije, najčešće žene teže smanjenju telesne težine dobijene tokom trudnoće, te tako smanjuju povoljan efekat mehaničkog opterećenja na osteoblaste.

Dijagnoza osteoporoze postavljena je, u skladu sa najnovijim standardima, na osnovu vrednosti T skora izračunatim nakon osteodenzitometrije lumbalnog dela kičme ili kuka  $\leq -2,5$  SD. U većini grupe ispitanica vrednost T skora kičme je bila u zoni osteoporoze a u predelu kuka i femura u zoni osteopenije. U odnosu na mineralnu gustinu kosti na predilekcinom mestima, uzorak je bio homogen sa većim vrednostima za mineralnu gustinu kosti kuka i femura, i ka nižim vrednostima za mineralnu koštanu gustinu kičme. Frakture predstavljaju posledicu male koštane gustine i pada individue. Frakture na malu traumu podrazumevaju frakture nakon pada sa sopstvene visine na podlozi kojom se individua kreće. Tipična mesta navedenih preloma su u predelu kičmenih pršljenova, kuka i distalnog radijusa, ali i frakture manje čestih lokacija: rebara, distalnog dela fibule. U ovom istraživanju manji broj ispitanica je ranije doživeo prelom (209) u odnosu na ispitanice bez preloma(320). Vrednost T skora, statistički je značajno bila niža u kod ispitanica sa ranije doživljenim prelomom, a najniža je u podgrupi ispitanica sa osteoporozom i ranije doživljenim prelomom.

Hronična kortikosteroidna terapija predstavlja faktor rizika za nastanak osteoporoze i fraktura. Danas je njihova primena široko rasprostranjena u lečenju brojnih hroničnih organspecifičnih i sistemskih oboljenja kao i imunoloških bolesti. Uticaj kortikosteroidne terapije na koštani metabolizam ogleda se u stimulaciji koštane resorpcije i depresije koštanog formiranja. Ujedno oni smanjuju mišićnu snagu i povećavaju sklonost ka padu. Pored direktnog negativnog uticaja kortikosteroidne terapije na koštano tkivo, sama priroda osnovne bolesti zbog koje se leči kortikosteroidima ima, najčešće negativan efekat na koštani

metabolizam. U našem ispitivanju 55 ispitanica je koristilo kortikosteroidnu terapiju duže od 3 meseca, od čega je 39 ranije doživelo prelome, dok je kod 47 ispitanica dokazana osteoporoza.

Dugotrajan pušački staž sa više od 10 cigareta dnevno smatra se faktorom rizika za nastanak preloma. Nikotin zajedno sa brojnim drugim sastojcima cigareta utiču na raniji nastanak menarhe i smanjenje dužine generativnog perioda žene, te skraćuju benefit gonadalnih steroidnih hormona na koštani metabolizam. Ujedno, nikotin smanjuje apsorpciju kalcijuma iz tankog creva. 5 godina nakon prestanka pušenja, prema nekim autorima zaustavlja ubrzanu koštano resorpciju i smanjuje fraktorni rizik kod postmenopauzних žena. Najveći broj naših ispitanica su nepušači, 130 ispitanica su pušači, a svega 58 su bivši pušači. Nije uočen značajan uticaj pušenja na nastanak osteoporoze i fraktura u našem ispitivanju.

Ranije doživljeni prelomi predstavljaju jedan od najuticajnijih faktora rizika za nastanak novih fraktura. Prema brojnim autorima najznačajniji fraktorni faktor rizika kod postmenopauzних žena za prvu frakturu je vrednost T skora, dok je za svaku narednu frakturu najznačajniji faktor rizika prethodna fraktura (30). U našem ispitivanju 39,5% ispitanica doživelo je ranije prelom, a prema lokaciji preloma: 18 ispitanica je navelo prelom kuka, 43 prelom kičmenog stuba, 113 prelom podlaktice loco typico i 35 je navelo prelom drugih lokacija (prst, rebro, nosna kosti). Prelome su češće imale ispitanice sa dokazanom osteoporozom. Kod ispitanica koje su ranije imale prelome teži se sprečavanju daljeg smanjenja gustine kosti i prevencija pada.

Genetska sklonost ka prelomima, pozitivna porodična anamneza za prelome ženskih srodnika do drugog stepena srodnosti predstavlja faktor rizika za nastanak fraktura. Vreme početka menarhe, dužina generativnog perioda najčešće su zajedničke karakteristike ženskih srodnika prema vertikalnom prenošenju. 162 (30,6%) ispitanica je navelo prelome u ženskih srodnika, sa graničnim uticajem preloma sestre i bez značajnog uticaja preloma majke i bake za nastanak fraktura. Statistički značajno češće ispitanice sa osteoporozom navode prelom sestre, dok ispitanice sa osteopenijom imaju češće prelom kod majke i bake.

Paritet prema literaturi, nema većeg uticaja na nastanak fraktura. U našem istraživanju samo je zabelež blagi uticaj kod majki sa 5-oro dece, ali obzirom da je samo 1 majka imala 5-oro dece, nedovoljno je za statističku obradu i komentar. Sama trudnoća, u većini žena predstavlja protektivni period za koštano tkivo, zbog povećanog mehaničkog opterećenja, protektivnog delovanja hormona na koštani metabolizam.

## 6.2.FAKTORI RIZIKA ZA FRAKTURE

### 6.2.1. Životna dob

Životna dob predstavlja jedan od ključnih i nezavisnih faktora rizika za prelome (5,6). Povećanjem godina života i kod osoba sa normalnom koštanom gustom povećana je verovatnoća za nastanak preloma nezavisno od lokacije(158). Povećanjem godina života, smanjuje se, ne samo koštani kvantitet, izmeren putem T skora, već i kvalitet kosti, kao posledica poremećaja mikroarhitektonike kosti, velikim delom uslovljenjem fiziološkim promenama karakterističnim za životnu dob individue. Gubitak kosti tokom starenja naročito je izražen kod ženskog pola, i to u peri ili postmenopauznom periodu (159).

U sprovedenom radu je obuhvaćen je adekvatan broj od 529 postmenopauznih žena, koji se smatra dovoljnim za statističku obradu i donošenje zaključaka. Prema dobijenim rezultatima u Tabeli 1. možemo zaključiti da su u ispitivanje uključene postmenopauzne žene prosečne starosti od 64 godine, što se u literaturi smatra adekvatna životna dob za ispitivanje postojanja i određivanja stepena frakturnog rizika kod postmenopauznih žena. U literaturi se navode podaci da je životna dob preko 60 godina u postmenopauznih žena najznačajniji nezavisnih frakturni faktor rizika (160,161,162). Naši dobijeni rezultati komparabilni su i sa rezultatima Geusens P i sar u čijem radu je prosečna starost 61 godina, a raspon godina života bio je, slično našim rezultatima, u rasponu 45-91 godina(163).

Životna dob ima dvojak efekat na kvalitet i kvantitet kosti, pa se faktor za frakture može staviti u kontekst kvantiteta (BMD, T skor) i kvaliteta. U periodu do 25 godina dominira koštano formiranje, odnosno proces modelovanja kosti. U tom periodu za dostizanje maksimalne gustine kosti neophodan je adekvatan unos nutrijenata, ali i maksimalno mehaničko opterećenje kosti. Tokom generativnog perioda, izuzev perioda trudnoće i laktacije, održava se identična koštana gustina, ili izbalansiran proces remodelovanja kosti. Period peri i postmenopauze, ali i starija životna dob žena, predstavlja period disbalansa procesa koštanog remodelovanja sadominacijom koštane resorpcije, što smanjuje kvantitet i kvaliteta koštanog tkiva. Sekretija hormona rasta smanjuje se za 12 % tokom svake decenije života nakon srednjih godina, te se i njihov pozitivan efekat na koštano tkivo smanjuje. Paralelno sa tim se smanjuje i sekretija steroidnih hormona (estrogena kod žena i testosterona kod muškaraca) nakon ulaska u meno/andropauzu, što za posledicu ima smanjenje koštane gustine. Sve ovo fiziološki preusmerava koštani metabolizam u pravcu

predominacije resorpcije i smanjenja koštanog kvaliteta, ali i kvantiteta (164). Looker AC i sar zaključuju da osobe u 80-tim godinama imaju za 30% manju gustinu kosti od dostignute maksimalne gustine kosti u mladosti(13). Starenje prouzorkuje i gubitak elastičnosti kosti i mikroarhitektonska oštećenja trabekularnog dela kosti, što sve ima za posledicu povećanu fragilnosti kosti i sklonost ka prelomu.

Vrednost T skora predstavlja odraz koštane gustine, a posmatra se u kontekstu životne dobi sa ciljem da se proceni frakturni rizik. Naime, ista vrednost T skora izmerena kod starije populacije, između 70 i 80 godina, praćena je znatno većim frakturnim rizikom u poređenju sa osobama između 50 i 60 godina (165,166,167,168).

U radu Kung AWC i sar. ističe da osobe starije od 65 godina imaju 1,5-2 puta veći frakturni rizik od žena mlađih od 65 godina(169). U istom radu procenjen desetogodišnji frakturni rizik kod postmenopauznih žena sa osteoporozom starijih od 65 godina iznosi 7,5%, u poređenju sa 3,8% kod mlađih od 65 godina.

Naši rezultati pokazali su da je starost ispitanica sa već doživljenim prelomima značajno veća, prosečno za više od 3 godine, od ispitanica koje nisu doživele prelom. Slični rezultati dobijeni su u MENOS studiji i u radu Mc Namara D i sar (169,170). Apsolutni rizik na nastanak fraktura povećava se sa starenjem na svim kostima. Najizraženiji frakturni rizik zapaža se u predelu kuka, gde se udvostručuje sa svakom decenijom života (159,165,171). U istraživanju PLOS studije, koja je ispitivala uticaj životne dobi na nastanak preloma kuka, pokazano je da postmenopauzne žene starosti 70-74 godine imaju čak 7 puta veći frakturni rizik za frakture kuka u poređenju sa ženama starosti 50-54 godine(172). Starenje prouzrokuje gubitak elastičnosti kao i mikroskopska oštećenja kuka, što je osnova za istanjenost superolateralnog korteksa vrata femura. U radu Mayhew PM i sar. prvi put je pokazano da se dijametar vrata femura blago povećava tokom starenja, ali da se istovremeno povećava i unutrašnji dijametar, samim tim i fragilnost kosti, što za posledicu ima povećan rizik od preloma. Tokom hoda najmanje je opterećen superolateralni deo korteksa vrata femura, te nakon pada kod starijih dolazi do kompresije posteriornog dela kuka i preloma upravo u predelu superolateralnog korteksa vrata femura(167). Međutim, nastanak preloma kod starijih nije samo odraz smanjenja koštane gustine, već i slabljenje muskulature, smanjena koordinacija pokreta, nestabilnosti pri hodu, slabiji vid, i nemogućnost blagovremenog i adekvatnog reagovanja prilikom pada na neravnom terenu ili tokom vremenskih nepogoda (173,174). Objašnjenje za prelom ručja, loco typico, je u literaturi podeljeno: jedni autori su

mišljenja da starije osobe imaju slabije reflekse i slabije vide te su sklonije padovima, dok drugi su stava da je za prelom pada značajnija priroda pada, nego životna dob(173). Kod preloma rebara, jedino, autori nisu našli direktan uticaj preloma tokom starenja, već su ona, najčešće posledica padova I/ili udarca(159,171). U našem radu pokazano je da životna dob ima uticaja na nastanak preloma, prema lokaciji preloma, od ukupno 209 ispitanica sa doživljenim prelomima, skoro 10% je imalo prelom kuka, a čak 54% prelom podlaktice. Ovakva razmera, se može objasniti činjenocim da su naše ispitanice prosečno stare 64 godine, a da se prelom kuka češće javlja kod starijih postmenopauznih žena, nakon 70-te godine. U našem radu nije ispitivana priroda nastanka preloma, niti psihomotorne sposobnosti ispitanica. U cilju opšteznijeg ispitivanja u tom pravcu, neophodna su naredna istraživanja na našem području.

U našem radu, ispitanice sa osteoporozom statistički su značajno starije od ispitanica sa osteopenijom, u proseku za oko 5 godina. Osteoporotične ispitanica sa ranije doživljenim prelomima statistički su značajno starije, za oko 3 godine, od ispitanica sa osteoporozom bez preloma. U poređenju ispitanica sa osteopenijom, ispitanice sa ranijim prelomom su starije za oko 3 godine, ali je ta razlika statistički na granici značajnosti. U brojnim radovima (175,176) primarna osteoporoza je oboljenje tipično za postmenopauzne žene, i sa godinama života povećava joj se prevalenca. Osteopenija se, prema nekim autorima i ne smatra oboljenjem kosti, već fiziološku promenu kosti uzrokovanu godinama života, koja, kada se uoči u perimenopauznom periodu, može predstavljati I preventabilno faktor rizika za nastanak osteoporoze a potom i fraktura. suplementacijom i lečenjem sprečiti nastanak osteoporoze. U radu hardvarskih istraživača pokazano je da žene sa 50 godina i izmerenim T skorom od -1 SD imaju 16% verovatnoću za nastanak preloma kuka; sa vrednošću T skora od -2SD, ova verovatnoća je 27% (176). Iz rada se zaključuje da čak 27% postmenopauznih žena sa osteopenijom može zadobiti prelom kuka, a da pritom ima samo osteopeniju, a ne i osteoporozu. Takođe, navodi nas na pomisao da je osteopenija sama po sebi, nezavisno od životne dobi faktor rizika za nastanak preloma u peri i ranom postmenopauznom periodu.

### 6.2.2. Menarha, menopauza i dužina generativnog perioda

Trajanje generativnog perioda je, prema nekim autorima, značajnije od vremena nastanka menarhe i menopauze za pojavu osteoporoze i osteoporotičnih preloma u postmenopauznom periodu. Gonadna funkcija, odnosno kontinuitet u stvaranju estrogena u jajnicima pre svega do postizanja maksimalne gustine kosti do 25 godine života, a potom i do ulaska u menopauzu ima pozitivan efekat na gustinu kosti i njeno održavanje, odnosno na stimulaciju koštanog formiranja. Skraćanjem generativnog perioda, skraćuje se pozitivan efekat estrogena na kvantitet i kvalitet koštanog tkiva, što za posledicu ima povećanu resorpciju kosti i posledično, povećanu sklonost ka prelomima. Faktori rizika koji skraćuju dužinu generativnog perioda: kasna menarha, rana menopauza, amenoreja izvan perioda trudnoće, mogu posledično uticati na smanjenje koštane gustine, izraženu putem T skora, ali i na smanjenje koštanog kvaliteta.

Prosečna ispitanica našeg ukupnog uzorka, dobila je menarhu sa 13,7 godina, ušla je u menopauzu sa 48,2 godina, a dužina generativnog perioda je trajala oko 34,5 godine. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da nije uočena statistički značajna razlika u vremenu nastanka menarhe i menopauze, niti razlika u dužini generativnog perioda ispitivanih grupa i podgrupa ispitanica. Na adekvatnom broju ispitanica u našem radu, razmatrano je vreme nastanka menarhe, menopauze i dužine generativnog perioda kod postmenopauzalnih žena koji su prirodno ušle u menopauzu. Iz našeg rada isključene su postmenopauzne žene koje su ranije doživele menopauzu zbog histerektomije i/ili bilateralne adnektomije, usled hemio i/ili radioterapije. Takođe su isključene osobe sa urođenim ili stečenim hormonskim disbalansom kao uzrokom kasne menarhe. Naše ispitanice nisu anketirane o postojanju i dužini amenoree tokom generativnog perioda van trudnoće i perioda dojenja, niti je ispitivana upotreba hormonske supstitucione terapije.

Prosečna dob menarhe i menopauze kao i dužine generativnog perioda naših ispitanica podudara se sa podacima koje su dobili i drugi autori (169). U našem istraživanju nije uočena razlika u ispitivanim faktorima rizika za prelome među ispitanicama u odnosu na ranije doživljene prelome, niti u odnosu na postojanjem osteoporoze ili osteopenije. Naši rezultati pokazuju da je vreme nastanka menarhe, vreme početka menopauze kao i dužina trajanja generativnog perioda podjednaka u svih grupama ispitanica, te da ne predstavlja značajan faktor rizika za prelome.

Tremollieres FA i sar. na ispitivanju od preko 4000 žena uočili su da je prosečna menarha 13,3 godine, što je skoro identično rezultatima našem ispitivanja. SZO u svom vodiču navodi da odložena menarha doprinosi smanjenju maksimalne koštane gustine, što kasnije predstavlja faktor rizika za nastanak osteoporoze ili faktor rizika za prelome (172). U našem ispitivanju nije uočen značajan broj žena koje su imale menarhu nakon 16 godine, te nisu ispitivani razlozi za njen odložen nastanak. Takođe, ne postoje podaci o dostignutoj maksimalnoj koštanoj gustini u mladosti, te nismo u mogućnosti da zaključimo koliki je procenat koštane mase i koštanog kvaliteta izgubljen od maksimalne dostignute gustine kosti tokom generativnog perioda i u postmenopauznom periodu.

Rezultate slične našem istraživanju dobili su autori engleske PLOS studije na preko milion postmenopauznih žena. (172) U navedenoj studiji, zapaženo je da žene koje su rano ušle u menopauzu pre 45 godine života imaju lako povećan rizik za prelom kuka, ali je značaj ovog faktora rizika znatno slabijeg uticaja na nastanak fraktura u odnosu na životnu dob. Rani ulazak u menopauzu jedan je od razloga smanjenja dužine generativnog perioda, te i pozitivnog uticaja estrogena na koštani metabolizam. Naime, nakon dostignute maksimalne gustine kosti tokom adolescencije do 30-te godine, tokom generativnog perioda zdravih žena dostignuta maksimalna koštana gustina se samo održava. Nekoliko godina pre ulaska u menopauzu (2-3 godine pre poslednje menstruacije) i tokom prve 3-4 godine nakon ulaska u menopauzu nastaje nagli gubitak koštanog tkiva, sa prosečnim gubitkom oko 2% koštanog tkiva godišnje. Nakon tog perioda, sledi usporavanje smanjenja koštane gustine, oko 1% godišnje do kraja života (177,178).

Iz svega navedenog, može se zaključiti da se vreme nastanka menarhe, menopauze i dužina generativnog perioda mogu smatrati faktorima rizika za prelome koji imaju umeren uticaj na nastanak osteoporotskih fraktura u toku nekoliko godina od početka menopauze. U radovima brojnih autora, smanjuje se i praktično postaje zanemarljiv uticaj navedenih faktora kod žena nakon 70-te godine života(179,180).

### 6.2.3. Telesna visina i smanjenje telesne visine

Telesna visina, a još značajnije smanjenje telesne visine tokom peri i postmenopauznog perioda predstavljaju faktore rizika za prelome. Gracilne, sitne osobe češće obolevaju od osteoporoze, dok su visoke osobe zbog veće udaljenosti od podloge sklonije frakturama na malu traumatu(181). Prospektivne američka i holandska studija pokazuju da telesna visina može biti nezavistan faktor rizika za nastanak fraktura (181,182)

Prosečna visina ispitanica našeg celokupnog uzorka od 529 postmenopauznih žena iznosi 161,03 cm, što je u skladu sa podacima dobijenim od strane naučnika koji su se bavili problematikom uticaja telesne visine na nastanak fraktura. (183,184). U našem istraživanju ispitanice sa ranije doživljenim prelomom bile su visoke prosečno 160,75 cm, dok su one bez preloma bile statistički nesignifikantno više, prosečno 161,21 cm. Na našem uzorku od 529 postmenopauznih žena pokazano je da su ispitanice sa ranije doživljenim prelomom statistički nesignifikantno niže od ispitanica bez ranije doživljenog preloma.

Poređenjem ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome uočava se da su ispitanice sa ranije doživljenim prelomom starije u proseku za oko 3 godine i niže za prosečno 0,5 cm u poređenju sa onima bez ranijih preloma. Prethodno se može objasniti činjenicom da se starenjem smanjuje visina pršljenjskih tela kičmenih pršljenova, ali i činjenicom da starije osobe češće dožive morfološke frakture kičmenih pršljenova koje se neretko uočavaju kao uzgredan nalaz na rentgenskog snimanju kičmenog stuba. U naših ispitanica nije razmatrana radiološka dijagnostika kičmenog stuba, te se ne može definitivno i egzaktno objasniti uticaj telesne visine na rizik za prelome.

U studiji Moayyeri i sar. koja je ispitivala faktore rizika za prelome na oko 15000 ispitanika, ispitanice sa i bez ranije doživljenog preloma bile su, takođe, bez statistički značajne razlike u telesnoj visini, kao i u našoj studiji (185). Prosečno smanjenje telesne visine čitavog našeg uzorka od 529 ispitanica je 2,02 cm. Podgrupa ispitanica sa ranije doživljenim prelomom se znatno više smanjila, za 2,87 cm, a podgrupa bez preloma je prosečno smanjila telesnu visinu od početne za 1,46 cm. Sveukupnim sagledavanjem dobijenih podataka, uočava se da su ispitanice sa ranijim prelomima statistički signifikantno starije, imaju nesignifikantno nižu telesnu visinu i značajno veće smanjenje telesne visine. Iz navedenog se može prepostaviti da su neme frakture, koje se, prema literaturi, češće javljaju kod starijih postmenopauzalnih žena, uzrok smanjenja telesne visine, što je zaključak našeg ispitivanja, ali i rada drugih istraživača(186). Ukoliko od telesne visine naših ispitanica



oduzmemo adekvatno smanjenje telesne visine, zaključujemo da su ispitanice sa ranije doživljenim prelomom bile u mladosti i premenopauznom periodu više za oko 1 cm. Veća učestalost preloma u ovoj grupi ispitanica može se objasniti činjenicom da su ispitanice sa višom telesnom visinom više udaljene od podloge, te je mogućnost preloma na malu traumu znatno verovatnija, što je potkrepljeno i podacima iz literature(187).

Osteoporotične ispitanice našeg uzorka statistički su značajno niže telesne visine i imaju značajno veće smanjenje telesne visine u poređenju sa ispitanicama sa osteopenijom. Literaturni navodi potkrepljuju dobijene rezultate naše studije. Osteoporoza, znatno češća nakon 65 godine "kriva" je za smanjenje koštane gustine od prosečno 10%, te je I povećana mogućnost nastanka preloma (178,188) Kod postmenopauznih žena sa osteoporozom u istom ovom životnom dobu, česti su morfometrijski prelomi kičmenih pršljenova koji se, nažalost, dijagostikuju tek nakon pojave bola ili slučajnim radiološkim pregledom kičmenog stuba. Naše istraživanje, kao i mnogi radovi u literaturi, nisu obuhvatili radiološka ispitivanja kičmenog stuba, te se u našem radu ne može definitivno i precizno dati objašnjenje i zaključak za dobijene podatke.

Smatra se da redukcija telesne visine za više od 3-5 cm (189,190) gotovo sigurno ukazuje na prisustvo osteoporoze i frakture pršljenskih tela u svim životnim dobima. Smanjenje telesne visine u ranoj menopauzi od 1-3 cm, kod žena mlađih od 65 godina, može biti značajan predskazatelj rizika za prelome bilo koje lokacije i preloma kičmenih pršljenova kasnije tokom života. Moayyeri A i sar u svom radu pokazali su da je smanjenje telesne visine od 1 cm godišnje u periodu nakon 65 godine ekvivalentno anamnestičkom podatku o postojanju ranijeg preloma (185).U radu Briot i sar. kod starijih postmenopauznih žena preko 70 godina, zapaženo je značajnije smanjenje telesne visine, naročito u ispitanica sa dokazanom osteoporozom. Ista studija sumirala je i navela najznačajnije prediktore smanjenja telesne visine: životna dob, prethodne vertebralne i nevertebralne frakture, senilne posturalne promene i degenerativne promene intevertebralnih diskova.(191,192,193,194) Smanjenje telesne visine od 2 do 3,8 cm u 80-tim godinama smatra se fiziološkim, bez sumnje na postojanje morfometrijskih fraktura; tek smanjenje veće od 3,8 cm u ovom životnom dobu treba da navodi kliničare na ovu pomisao. (182,189). U skorije vreme pominje se da i smanjenje visine pršljenskih tela za 20% u anteroposteriornom pravcu govori u prilog frakturama.

U cilju smanjenja faktora rizika za prelome, u koje se ubrajaju telesna visina i smanjenja telesne visine, neophodna je njihova prevencija. Prevencija smanjenja telesne visine, u cilju prečavanja faktora rizika za prelome, podrazumeva prevenciju osteoporoze (primarna prevencija fraktura) i prevenciju progresije osteoporoze nakon doživljenih fraktura (sekundarna prevencija fraktura). Primarna prevencija fraktura odnosi se na: adekvatnu fizičku aktivnost, adekvatan nutritivan unos kalcijuma i vitamina D, suplementaciju estrogena i hormonske supstitucione terapije u perimenopauznom periodu, kao i primenu antiresorptivne terapije. Sekundarna prevencija fraktura podrazumeva: smanjenje rizika od pada postmenopauznih žena (poboljšanje vida, sluha, koordinacije pokreta, upotreba medicinskih pomagala pri hodu), adekvatna primena supstitucione terapije kalcijumom i vitaminom D, adekvatna upotreba bisfosfonatne ili druge antiresorptivne terapije.

U našem istraživanju pokazano je da je niža telesna visina i značajnije smanjenje telesne visine uočeno kod postmenopauznih žena sa ranije doživljenim prelomima i sa postojanjem osteoporoze. Potrebna su dodatna istraživanja koja bi se bavila detaljnije problematikom učestalosti morfometrijskih fraktura kičmenih pršljenova i njihov značaj na smanjenje telesne visine, što podrazumeva primenu preglednijih dijagnostičkim metoda kompresivnih fraktura, kao što je IVA (instant vertebral assessment).

#### **6.2.4. BMI i telesna težina**

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da su prosečna telesna težina (64,08kg) i stepen uhranjenosti svih ispitanica (25,77 kg/m<sup>2</sup>) u rangu normalne uhranjenosti. U našem radu nije uočena statistički značajna razlika između ispitanica u stepenu uhranjenosti u odnosu na postojanje ranijih preloma, niti u odnosu na stepen redukcije koštane mase.

Osteoporotične postmenopauzne žene imaju veću telesnu težinu, na granici statističke signifikantnosti u poređenju sa ispitanicama sa osteopenijom(p=0,087). Nije zabeležena značajna razlika u telesnoj težini niti u stepenu uhranjenosti ni između ispitanica sa osteoporozom i osteopenijom u odnosu na postojanje ranijih preloma.

U radu Kanis i sar. uočili su, takođe, da ne postoji linearna korelacija između vrednosti BMI i nastanka fraktura. Naime, fraktorni rizik se povećava sa smanjenjem BMI ispod 20 kg/m<sup>2</sup>. Razlika za fraktorni rizik kod vrednosti BMI između 25 kg/m<sup>2</sup> i 35 kg/m<sup>2</sup> je minorna, praktično zanemarljiva.(195), dok se ovaj rizik ponovo povećava kod vrednosti BMI iznad 35 kg/m<sup>2</sup>.

Podaci o uticaju stepena uhranjenosti na koštani metabolizam, koštanu gustinu i na nastanak fraktura, danas dolaze u žižu kontraverznih mišljenja. Poljuljano je doskorašnje mišljenje stručne javnosti o pozitivnom uticaju gojaznosti na koštani metabolizam i smanjenju frakturnog rizika. Ono se bazira na činjenicama da povećan stepen uhranjenosti rezultira povećanjem mehaničkog opterećenja i pozitivnim uticajem masnog tkiva kao endokrinog organa, koji lučenjem, prvenstveno estrogena, ali i konverzijom gonadnih steroida dovodi do stimulacije osteoblasta i do povećanja koštane mase.

Međutim, unazad nekoliko godina navedeno tradicionalno gledište da gojaznost ima protektivnu ulogu na koštano tkivo je napušteno. Novija istraživanja ukazuju da oba ekstrema u telesnoj uhranjenosti, bilo pothranjenost ili gojaznost, imaju negativan uticaj na metabolizam kalcijuma i vitamina D, kao i na arhitektoniku kosti i na koštanu gustinu. Masno tkivo utiče na koštano tkivo: sekrecijom citokina koji direktno deluju na koštano tkivo, produkuje adipokine koji pak utiču na centralni nervni sistem menjajući uticaj simpatikusa na koštano tkivo ali i svojim dodatnim parakrinim uticajem na okolne skeletne ćelije (48). Takođe se razmatra činjenica da obe grupe ćelija osteoblasti i adipociti potiču od zajedničke multipotentne mezenhimalne ćelije, te se postavlja pitanje da li se još u koštanoj srži multipotentna matična ćelija diferentuje ka masovnijem stvaranju adipocita, nauštrb manjem diferentovanju ka osteoblastima(49). Gojaznost predstavlja proinflamatorno stanje, sa povećanim lučenjem proinflamatornih citokina koji pospešuju osteoklastnu aktivnost i koštanu resorpciju putem modifikacije receptor aktivatora NK- $\kappa$ B RANK/RANKL/osteoprotegerinskog puta.(196,197).

Gojazne osobe, naročito starija populacija, imaju često, pored osteoporoze, druge komorbiditete: izraženu aterosklerozu, hipertenziju, šećernu bolest, što utiče pre svega na oštećenje krvnih sudova oka i perifernih nerava ekstremiteta. Posledica navedenog su oslabljen vid, slepilo, poremećena koordinacija pokreta, nemogućnost adekvatnog reagovanja individue tokom pada. Sve navedeno zajednički predstavlja znatan frakturni rizik kod ovih žena. Takođe, kod osoba sa povećanom telesnom težinom i BMI postoji povećana količina masnog tkiva na račun smanjenja ukupne i procentualne mišićne mase(198). Mišićna masa poboljšava koordinaciju pokreta, te osobe sa smanjenom mišićnom masom imaju manju kontrolu i manji koordinaciju pokreta, te se nakon pada često neadekvatno „dočekaju“ sa otvorenim rukama, što rezultira frakturama na malu traumu(199).

Kako je jedan od osnovnih faktora rizika za prelome upravo pad, iz napred navedenog se zaključuje da gojazne osobe imaju znatno veći rizik od pada i samim tim i povećan frakturni rizik od normalno uhranjenih osoba.

Diskrepanca između rezultata većine studija koje ukazuju na pothranjenost kao evidentni faktor rizika za redukciju koštane mase i sledstveni porast fraktura; kao i gojaznost kao faktor rizika nezavistan od koštane mase i fraktura, i naših rezultata, smatramo da proističe iz karakteristika našeg uzorka ispitanica. Naime, u našem istraživanju većina postmenopauzних žena pripada grupi normalno uhranjenih, dok je pothranjenost bila zastupljena u samo 11 ispitanica (2,1%), a gojaznost u 18 (3,4%) ispitanica, tako da u našem radu nismo uspeli da detaljnije i preciznije objasnimo mehanizme uticaja dva ekstrema kada je u pitanju telesna uhranjenost na rizik od preloma.

### **6.2.5. Laktacija**

Rani postpartalni period predstavlja vulnerabilan period u životu svake žene za koštani metabolizam i koštanu gustinu, sa brojnim fiziološkim, sociološkim, psihološkim promenama. U odnosu na koštanu gustinu ovaj period predstavlja period sa dominacijom resorpcije kosti i posledično smanjenjem koštane gustine.

Rezultati našeg istraživanja ne pokazuju statistički značajne razlike u prosečnoj dužini laktacije u čitavom uzorku od 529 ispitanica, kao ni u podgrupama ispitanica sa i bez ranije doživljenih preloma. Takođe, nije uočena značajna razlika u dužini laktacije u podgrupama ispitanica sa osteoporozom i osteopenijom, te se može zaključiti da dužina laktacije nema predominantnog uticaja na nastanak osteoporoze i preloma u naših ispitanica.

Fiziološko povećanje telesne težine tokom trudnoće povećava mehaničko opterećenje kosti koštano formiranje stimulacijom osteoblasta. Povećano lučenje estrogena iz masnog tkiva i lučenje placentarnog estriola, estrona i estrogena, doprinosi povećanoj koncentraciji ovih hormona i njihovog protektivnog delovanja na koštanu gustinu tokom trudnoće.

Za adekvatno koštano formiranje majke i ploda tokom trudnoće neophodan je adekvatan unos kalcijuma i vitamina D. Potrebe fetusa za kalcijumom do 20 nedelje gestacije iznose 50 mg/dan, a potom raste do 330 mg/dan u 35 gestacijskoj nedelji. Povećanjem apsorpcije kalcijuma u tankom crevu i smanjenom bubrežnom ekskrecijom majke nadoknađuje se povećana potreba majke i ploda za kalcijumom. Preporuke za adekvatan novi kalcijuma i vitamina D su određivanje kalcemija i nivoa vitamina D prekonceptualno ili na

samom početku trudnoće, te suplementacija uočenog deficita (200). Za adekvatan koštani metabolizam i majke i ploda tokom trudnoće neophodan je adekvatan i izbalansiran unos proteina, magnezijuma, florida, gvožđa i mnogih drugih nutrijenata, kao i prestanak unosa alkohola i kofeina(201). Smanjena fizička aktivnost tokom trudnoće, još jedan je od razloga za smanjenje koštanog formiranja (201).

Trend današnjice je povećanje broja starijih i gojaznih trudnica, trudnoća nakon vantelesne oplodnje, višeplođnih trudnoća, ili pojave gestacijskog dijabetesa. Navedeni faktori, ali i trudnoća sama po sebi predstavlja protrombozno stanje, moguće komplikovano venskim ili plućnim tromboembolizmom, koje se leči primenom niskomolekularnog heparina (LMWH). Dugotrajna primena LMWH u te svrhe može aktivirati resorpciju kosti. Prestankom primene antikoagulantne terapije, dolazi do reverzije koštanih promena.

Neadekvatan unos kalcijuma, vitamina D i ostalih nutrijenata, nedovoljna fizička aktivnost tokom trudnoće, ili kod pothranjenih trudnica, u pojedinim studijama, uočeno je reverzibilno smanjenje koštane gustine tokom trudnoće (202). Tokom graviditeta može se izgubiti oko 5% koštanog tkiva. Navedeni gubitak je reverzibilan, a pregestacijska koštana gustina dostiže se 6-18 meseci postpartalno(202,203).Vremenski period manji od dve godine između dve uzastopne trudnoće je nedovoljan za potpuni oporavak koštane gustine, te se u tom slučaju povećava rizik od ireverzibilnog gubitka koštane gustine. Fraktorni rizik se znatno smanjuje kod vremenskog perioda više od dve godine između dva uzastopna porođaja(204). Trudnoćom indukovana osteoporoza najčešće zahvata i najizraženija je u predelu kuka(205).

Trudnoća i laktacija predstavljaju period generativnog perioda žene sa povećanim rizikom za frakture. Tokom graviditeta gubi se prosečno oko 1-3% koštane gustine, (206,207) dok se u period laktacije, najizraženije u prvih 6 meseci od porođaja, gubi znatno više, čak 5-10% koštane gustine (208,209,210)

Period laktacije predstavlja period smanjenja gonadalne funkcije i smanjenja periferne produkcije estrogena, te povećanog lučenja prolaktina. Laktaciju karakteriše i izostanak menstrualnog ciklusa, ali i smanjenje mehaničkog opterećenja kosti usled smanjenja telesne težine. Navedene promene rezultiraju smanjenjem osteoblastne stimulacije, što se meri smanjenjem koštane gustine u periodu laktacije. (209,210,211,212).

U studijama drugih autora postoji diskrepanca nalaza o uticaju laktacije na gustinu kosti. Naime, u nekim studijama se govori o protektivnom efektu laktacije na metabolizam

(204), dok drugi autori navode da je ukupna dužina laktacije tokom generativnog perioda žene faktor rizika za kasniji nastanak fraktura(211). Michaelsson K i sar u svom radu navode da dužina laktacije nema uticaja na nastanka kasnijih fraktura tokom postmenopauznog perioda (213).

#### **6.2.6. T skor**

Niska koštana gustina predstavlja pojedinačni, nezavisni faktor rizika za nastanak fraktura kod asimptomatskih postmenopauznih žena (214). 1994 godine Svetska Zdravstvena Organizacija je na osnovu rezultata brojnih multicentričnih studija prepoznala vrednost T skora izmerenu na jednom predilekcionom mestu pomoću DXA pregleda kao zlatni standard za postavljanje dijagnoze osteoporoze (1,215,216). Dijagnoza osteoporoze postavlja se kada je vrednost T skora na jednom od preporučenih mernih mesta manja od -2,5 SD prosečne vrednosti koštane gustine kod mlade, ženske osobe stare oko 25 godina. Predilekciona mesta za merenje gustine kosti su kuk, vrat femura ili lumbalni deo kičmenog stuba. Iako se dijagnoza osteoporoze zasniva na kvantitativnom merenju mineralne koštane gustine, klinički značaj osteoporoze zasniva se na riziku od preloma (217). Ispitivanjem korelacije osteoporoze i pojave preloma kod individua u velikim multicentričnim studijama, uočeno je da je vrednost T skora na jednom predilekcionom mestu samo jedan, ali nije i presudan faktor rizika za nastanak preloma (218) Za individualnu procenu frakturnog rizika neophodna je, pored izmerene gustine kosti i analiza ostalih kliničkih faktora rizika. Postmenopauzne žene sa koštanom gustinom karakterističnom za osteopeniju, ukoliko imaju kliničke faktore rizika za prelome imati veći rizik od preloma nego osteoporotične postmenopauzne žene bez kliničkih faktora rizika za prelom. Prema istraživanju Rubin-a KH i sar. 10,3% postmenopauznih žena bez ostalih frakturnih faktora rizika, 21% žena sa jednim ili više faktorom rizika za prelome i samo 36% postmenopauznih žena sa tri ili više faktora rizika za prelome je imalo urađen DXA pregled (219). Prethodni rad pokazuje da veliki broj postmenopauznih žena nema adekvatnih uslova za DXA pregled i za postavljanje dijagnoze osteoporoze, pa im je zbog toga uskraćeno i lečenje. DXA pregled je često nedostupan svim postmenopauznim ženama, a zapažena je i signifikatna razlika u procentu pregledanih žena DXA-om između ruralne i urbane sredine, kao i u zavisnosti od udaljenosti mesta stanovanja od mesta pregleda. Iz svega napred navedenog, istraživači na čelu sa Prof Kanis-om su identifikovali faktore rizika za prelome, i na osnovu njihovog uticaja na nastanak fraktura, objedinili ih u FRAX upitnik,

dostupan široj javnosti na osnovu čega se selektuju postmenopauzne žene sa povećanim rizik od preloma i koje je neophodno lečiti sa, ali i bez prethodno načinjenog DXA pregleda. Primenom FRAX upitnika Prof Kanis uspeo je da objedini i realnije prikaže zajednički uticaj koštane gustine, životne dobi i kliničkih faktora rizika za prelome na nastanak preloma, povećavajući senzitivnost za prelome bez negativnog efekta na specifičnost(220). FRAX Upitnik je formiran na osnovu velikih epidemioloških podataka koji se odnose na faktore rizika za osteoporozu i frakture u populaciji Velike Britanije, te je potrebna kalibracija ovog upitnika za populaciju odnosno za državu, što je do sada učinilo 45 država. Srbija ne poseduje kalibrisan FRAX upitnik. Nedostatak FRAX upitnika je nepostojanje gradacije uticaja pojedinih faktora rizika na nastanak preloma. Ukoliko je osoba imala ranije dva preloma, FRAX upitnik ne prepoznaje to kao veći faktor rizika od osobe sa jednim prelomom (221) Drugi uočen nedostatak FRAX upitnika je činjenica da se fraktorni rizik ne može kod svih postmenopauznih žena proceniti na osnovu merenja T skora samo na vratu femura, a ne i na ostalim predilekcionim mestima (222). Sve je veći broj vodiča koji preporučuju da kod osoba sa ranijim prelomima na malu traumu nije neophodno merenje T skora niti procena FRAX upitnika, jer je to već dovoljan razloga za lečenje i sekundarnu prevenciju preloma(223). U primeni su unazad nekoliko godina i upitnici za procenu rizika od preloma slični FRAX-u, kao Garvan-ov upitnik, koji se bavi pitanjima broja ranijih preloma i podacima o padovima, ili pak QFracture upitnik koji isključuje prethodne prelome iz procene o riziku za naredne prelome (224). U praksi je pokazano, da se pregled koštane gustine osteodenzitometrijom može uvrstiti u procenu faktora rizika za prelome samo u populacijama gde je ovaj pregled dostupan ženama, što u velikom meri zavisi od države u kojoj se procenjuje fraktorni rizik(224).

Dokazano je da niska vrednost T skora na predilekcionim mestima predstavlja faktor rizika za prelome. Mnoge prospektivne studije pokazuju da se rizik od fraktura povećava za 1,4-2,6 puta sa smanjenjem koštane gustine za jednu SD (227). Ne postoji cutoff vrednost T skora koja određuje stepen fraktornog rizika. Pasco i sar izračunali su da smanjenje koštane gustine za 1 SD povećava relativni fraktorni rizik za čak 65 % (226) Prema ovom autoru, većina postmenopauznih žena nalazi se u umereno rizičnoj kategoriji za nastanak preloma, a mogućnost frakture zavisi od prisustva ostalih brojnih faktora rizika za prelome(228).

U našem uzorku, pokazano je da prosečna ispitanica našeg celokupnog uzorka ima osteoporozu, sa najnižim vrednostima T skora (-2,66 SD) u predelu lumbalne kičme.

Ispitanice sa ranije doživljenim prelomom imaju statistički značajno niže vrednosti T skora na svim merenim lokacijama (lumbalni deo kičmenog stuba, vrat femura i femur) u poređenju sa ispitanicama bez preloma što potvrđuje značaj T skora u proceni frakturnog rizika. Interesantno je da su naši rezultati pokazali da je signifikantnost T skora za frakture nalazi na cut off vrednosti T skora od  $-2,88$  SD, a ne  $< -2,5$  SD; pa se postavlja pitanje da li je vrednost T skora od  $< -2,5$  SD adekvatna za postavljanje dijagnoze osteoporoze imajući u vidu da ta dijagnostička vrednost treba da bude adekvatan pokazatelj frakturnog rizika.

Razlika u koštanoj gustini kosti između ispitanica sa osteoporozom i osteopenijom je na granici statističke signifikantnosti: najznačajnija razlika uočena je u predelu vrata femura, potom u predelu lumbalnog dela kičme, dok je najmanja razlika uočena u predelu femura. Iako se postmenopauzne žene sa osteoporozom nalaze u zoni najvećeg rizika za prelome, broj osoba ove grupe je svega oko 20% od ukupnog broja postmenopauznih žena, sa samo četvrtinom ukupnog broja preloma u postmenopauznom periodu. Dvostruko više, oko 50%, postmenopauznih žena sa osteopenijom imaju kliničke faktore rizika za prelome, što sumarno, predstavlja potencijalno znatno veći broj preloma u ovoj populaciji. Rezultati velikih, multicentričnih studija zaključujući da je rizik od nastanka preloma veći kod osteopeničnih postmenopauznih žena mlađim od 65 godina sa prisutnim kliničkim faktorima rizika za prelome, u odnosu na istu životnu dob žena sa osteoporozom, ali bez kliničkih faktora rizika za prelome(226). Napred navedeno nam daje za pravo da postmenopauzne žene sa osteopenijom i pozitivnim kliničkim faktorima rizika za prelome imaju možda veći rizik za prelome nego osteoporotične žene bez kliničkih faktora, te svakako predstavljaju jasno definisano indikaciono područje za uvođenje terapije. Ekonomski je isplativije prevenirati prelome kod osteopeničnih žena sa kliničkim faktorima rizika za prelom, nego osteoporotične postmenopauzne žene bez ostalih faktora rizika. Žene sa T skorom u nivou osteopenije (T skor od  $-1,0$  do  $-2,5$  SD) i sa prethodnim frakturama posle menopauze imaju absolutni desetogodišnji frakturni rizik 19,6%; rizik se povećava ukoliko je fraktura doživljena u proteklih 5 godina (30,4%) (229). Žene sa T skorom u nivou normalne gustine kosti, sa ranije doživljenim prelomom imaju veći absolutni desetogodišnji frakturni rizik (17,1%) u poređenju sa osteoporotičnim postmenopauznim ženama bez ranije doživljenih preloma. Ovi rezultati jasno pokazuju da se frakturni rizik ne može isključivo definisati prema vrednosti T skora, već na osnovu kalkulacije T skora sa ostalim frakturnim faktorima rizika(229). Prema nekim autorima, vrednost T skora ima prognostičku vrednost samo za nastanak prve frakture, dok je



za nastanak druge, ili svake naredne frakture najznačajniji fraktorni rizik prethodna fraktura (230)

Najniže vrednosti T skora i to na svim mernim mestima u čitavoj ispitivanoj grupi, zabeležene su među ispitanicama sa osteoporozom i ranijim prelomom. Obzirom da je navedena podgrupa najstarija podgrupa ispitanica i sa najvećim smanjenjem telesne visine, ispitanice ove podgrupe su najrizičnije za nastanak novih preloma. Ovaj rizik je, u ovoj grupi ispitanica, najizraženiji unutar prvih 5 godina od nastanka prvog preloma, i prema nekim autorima, iznosi čak 44,4% (226), u poređenju sa ispitanicama sa normalnom gustinom kosti (19%), ili kod ispitanica sa osteopenijom (25,2%).

Novija istraživanja pokazuju da nije samo vrednost T skora na predilekcionim mestima jedini kriterijum za postavljanje dijagnoze osteoporoze, već da je samo jedan od pokazatelja gustine kosti, koje zajedno sa ostalim postojećim faktorima rizika utiče na individualnu procenu frakturnog rizika.(230).

Takođe, postavlja se pitanje, da li jedna vrednost T skora može poslužiti kao faktor rizika za nastanak preloma, i ako da, na kojoj lokaciji i u kojoj meri. U našem istraživanju, pokazano je da je vrednost T skora od  $-2,82$  SD cutt off vrednost za nastanak fraktura. Pitanje je da li postoji, da li se može proceniti i na koji način vrednost T skora koja ne ukazuje na postojanje osteoporoze, već na rizik od nastanka preloma u postmenopauznih žena. Potrebna su dodatna istraživanja o ispitivanju uticaja izmerene cutt off vrednosti na pojedinačni nastanak fraktura različitih lokacija.

Vrednost T skora, prema FRAX upitniku čak samo u predelu vrata femura, predstavlja cutt off vrednost za postavljanje dijagnoze osteoporoze kod postmenopauznih žena. Međutim, postavlja se pitanje, da li je vrednost T skora, izmerena na samo jednoj lokaciji, dovoljno merodavan pokazatelj koštane gustine čitavog organizma i svih kostiju, ili je samo prividno merilo koštane gustine na merenoj lokaciji. U našem radu primenom matematičkih operacija pokušali smo da iznađemo matematičku formulu, koju smo nazvali NS indeks, a koja realnije i sveobuhvatnije pokazuje fraktorni rizik objedinjujući vrednosti T skora na svim mernim mestima u jedinstvenu procenu rizika za prelome kod postmenopauznih žena.

Iz svega napred navedenog, proističe pitanje da li je vrednost T skora, kao pokazatelj koštanog kvantiteta, ili pak smanjenje koštanog kvaliteta uzrok nastanka preloma u postmenopauzalnih žena. Nedostatak klasifikacije osteoporoze prema kriterijumima SZO je nemogućnost lečenja osteopeničnih žena sa prisutnim frakturnim faktorima rizika, i možda

bespotrebno lečenje postmenopauzних žena sa osteoporotskim T skorom, ali bez postojanja faktora rizika za prelome(218). Skorašnja literatura, iz tog razloga, predlaže individualnu procenu desetogodišnjeg frakturnog rizika uz pomoć nekih od standardizovanih upitnika za procenu frakturnog rizika, te primenu primarne ili sekundarne prevencije preloma kod rizičnih kategorija postmenopauzних žena(231). Evropski vodič za lečenje osteoporoze u postmenopauzних žena sa frakturnim rizikom jasno je pozicionirao T skor u kontekst terapijskog pristupa odnosno indikacija za uvođenje terapije zasnovan na integrisanom pristupu u frakturnog rizika individue i time prevazišao nedostatak T skora u dijagnostičke svrhe.

U našoj zemlji, prema našim saznanjima, do sada nije rađeno ispitivanje faktora rizika za prelome, niti se zna stepen uticaja pojedinih frakturnih faktora rizika na njegov nastanak. Iz tog razloga je i proistekla ideja i motivacija da se utvrde pojedinačni faktori rizika za prelome, ali i utvrdi faktora rizika za prelome koji u našoj populaciji imaju najintenzivniji uticaj na nastanak fraktura. Takođe, pokušano je objektivizirati uticaj T skora, kao prediktora frakturnog rizika, ali i iznalaženje novog modela koji će u budućnosti i u praksi pokazati koliko je merodavan i relevantan za procenu rizika od preloma kod postmenopauzних žena.

#### **6.2.7. Kortikosteroidna terapija**

Kortikosteroidi spadaju u grupu lekova koja se danas koriste u terapiji brojnih, najčešće hroničnih oboljenja. Kontinuirana terapija kortikosteroidima duže od 3 meseca predstavlja frakturni faktor rizika. Kako se danas koriste za lečenje reumatoidnog artritisa, brojnih imunoloških oboljenja, za hronična respiratorna i gastrointestinalna i kožna oboljenja, ima sve veći značaj na nastanak osteoporoze i preloma. 55 (10,4%) ispitanica našeg ispitivanja uzimalo je kortikosteroidnu terapiju u trajanju dužem od 3 meseca tokom života. Statistički značajno više ispitanica koje su ranije uzimale kortikosteroidnu terapiju je ranije doživelo prelome u poređenju sa ispitanicama bez kortikosteroidne terapije.

Dokazano je u brojnim studijama da kortikosteroidna terapija smanjuje BMD i povećava frakturni rizik(232) dok ima studija koje pokazuju da samo oralna primena kortikosteroidne terapije, za razliku od inhalatorne primene povećava frakturni rizik(233,234) Epidemiološke studije pokazuju da se frakturni rizik od fraktura kuka, podlaktice i ramena povećava duplo nakon primene oralnih kortikosteroida, dok je incidenca kičmenih preloma još veća (232). U najvećoj epidemiološkoj studiji, koja je ispitivala frakturne faktore rizika na 250.000 postmenopauzних žena, dokazano je da je ovaj rizik dozno zavistan, te da doza

prednizolona veća od 7,5 mg/dan izazva naveden efekat, dok 5,0-7,5 mg/dan ima znatno manji uticaj. Ista studija je pokazala da nezavisno od doze i dužine primene kortikosteroida, osobe koje su uzimale ovu terapiju imaju povećan frakturni rizik u poređenju sa osobama koje je nisu uzimale (235)

Nije uočena statistički značajna razlika između grupa ispitanica sa osteopenijom i osteoporozom u odnosu na primenjenu kortikosteroidnu terapiju.

Osobe sa glukokortikosteoridima-indukovanom osteoporozom imaju veći frakturni rizik nego postmenopauzne žene iste životne dobi i iste vrednosti BMD(232,236). Objasnjeno je nekoliko mehanizama delovanja kortikosteroidne terapije na koštano tkivo: smanjena je intestinalna i renalna resorpcija kalcijuma i fosfora, povećana je sekrecija PTH, I ubrzana je osteoklastna aktivnost. Smanjenje koštanog formiranja rezultat je smanjene osteoblastne aktivnosti i preopsteoblastne proliferacije, deficijencije polnih hormona ipovećane apoptoze osteoblasta i osteocita(237,238). Povećana apoptoza osteoblasta i osteocita kao i smanjenje viabilnosti osteocita prouzrokuje mikrooštećenja koštanog tkiva, I povećava fragilnost kosti (239). Navedena mikrooštećenja trabekularne kosti predstavljaju faktor rizika za nastanak vertebralnih deformiteta (240) Stepem mikrooštećenja trabekularne kosti zavisno je od kumulativne doze oralnih kortikosteroida(237).

U grupi ispitanica sa osteoporozom, znatno veći broj ispitanica sa ranije doživljenim prelomom je uzimao kortikosteroidnu terapiju, u odnosu na primenu kortikosteroidne terapije. Slični podaci dobijeni su i u velikim meta studijama Profesora Kanisa i saradnika (241). U radu de Vries i sar uočeno je da kratkotrajno uzimanje malih pojedinačnih i kumulativnih doza kortikosteroidne terapije ima minoran uticaj na nastanak osteoporoze dok nema uticaja na nastanak fraktura, dok kumulativna doza od 5 g, odnosno veća dnevna doza od 30 mg povećava rizik za frakture. (242)

Kortikosteroidna terapija savetovana duže od 3 meseca može za 2 puta povećati frakturni rizik za frakture kuka, podlaktice i ramen, dok je rizik od vertebralnih fraktura još i veći (236,243,244) Stepem frakturnog rizika kortikosteroidne terapije zavisi od dužine uzimanja i doze preporučene kortikosteroidne terapije, nezavisno od perioda života kada je savetovana. (241) Uticaj kortikosteroidne terapije na koštanu gustinu ogleda se u uticaju kortikosteroidne terapije na stimuaciju koštane resorpcije i depresiju koštanog formiranja, na smanjenje mišićne snage i povećanju sklonost ka padu. Takođe, kortikosteroidi inhibišu sintezu gonadnih steroidnih hormona, remete apsorpciju kalcijuma iz gastrointestinalnog

trakta, i povećavaju gubitak kalcijuma putem bubrega. Sve napred navedeno govori u prilog da kortikosteroidna terapija smanjuje formiranje kosti i dovodi do akceleracije koštane resorpcije, te do smanjenja koštane gustine i povećanje sklonosti ka frakturama nakon pada na malu traumu (244,245,246). Pored kortikosteroidne terapije koja per se dovodi do povećanja frakturnog rizika, sama priroda bolesti zbog koje se savetuje primena kortikosteroidne terapije (reumatoidni artiris, sistemske imunološke bolesti, hronične bolesti pluća, inflamatorne bolesti creva, transplantacija organa) takođe, dovodi do povećanja rizika za frakture.

Nedostatak naše studije je nedovoljno precizno uzimanje anamneze o dužini trajanja i prosečne dnevne doze kortikosteroidne terapije kod naših ispitanica, što bi dalje uticalo na preciznije tumačenje uticaja kortikosteridne terapije na nastanak fraktura.

### **6.2.8. Pušenje**

Pušenje predstavlja faktor rizika za nastanak fraktura kod postmenopauznih žena.

U našem ispitivanju u čitavoj grupi ispitanica, kao i u poređenju ispitanica u odnosu na postojanje ranijih preloma i stepen redukcije koštanog tkiva uočena razlika u odnosu na anamnestički podatak o pušenju.

U dostupnoj literaturi postoje kontraverzna mišljenja o uticaju pušenja na koštanu gustinu i za nastanak fraktura. U radu SL Gudmundsdottir i sar. nije uočena razlika u frakturnom riziku niti u gustini kosti u grupama pušača, bivših pušača i nepušača (247).U drugim radovima pokazano je da postmenopauzne žene-pušači imaju BMD niži u odnosu na nepušače. (248,249) Do istih zaključaka došlo se i u radovima drugih autora (250). Waugh EJ I sar u svom radu dolaze do zaključka da pušenje svega 1,2 % može biti uzrok varijabilnosti koštane gustine na mernim mestima (251).

Jorgensen L i sar. U radu SL Gudmunndsdottir i sar nepušači i bivši pušači imali su slične, veće vrednosti BMD. Uticaj pušenja je dozno zavistan, povećá nje samo među strasnim pušačima, sa pušenjem prelo 20 cigareta/dan (252).

Iz napred navedenog zapaža se da ne postoji ujedinjeno naučno mišljenje o uticaju pušenja na nastanka preloma.

Prekid pušenja u trajanju od minimum 1 godine dovodi do laboratorijskog povećanja koštane alkalne fosfataze, odnosno do povećanog formiranja kosti, što rezultira povećanjem koštanog tkiva (BMD) u predelu trohantera femura i kuka u postmenopauzalnih žena(253).

Prestanak pušenja prouzrokuje povećanje telesne težine, i sledstveno povećanje mehaničkog opterećenja i koštanog formiranja.

Mehanizam uticaja pušenja na koštani metabolizam i količinu koštano tkivo leže u činjenici da pušači znatno ranije, prema nekim autorima i do 2 godine ranije ulaze u menopauzu i na taj način skraćuju sve benefite gonadalnih hormona koji se luče tokom generativnog perioda i njihov pozitivan efekat na koštano tkivo i koštani metabolizam.(254) Nadalje, nikotin ispoljava svoje direktno toksično dejstvo na osteoblaste, smanjujući na taj način stvaranje koštanog tkiva (255) Nikotin pospešuje vazokonstrikcije krvnih sudova kosti, smanjujući na taj način dotok nutrijenata neophodnih za adekvatan koštani metabolizam (256) Nikotin ispoljava i direktno toksično delovanje na epitelne ćelije tankog creva gde smanjuje apsorpciju kalcijuma(257). Povećana renalna ekskrecija vitamina D i kalcijuma karakteristika je pušača, a objašnjava se smanjenjem odgovora gastrointestinalnog trakta na kalцитriol. Navedena “intestinalna rezistencija” na kalцитriol zabeležena je najupadljivije kod postmenopauznih žena sa kompresivnim frakturama kičmenih pršljenova (258) U radu Rapuri PB i sar. Meren je nivo serumskog PTH, I zapaženo je da pušači imaju značajno veće vrednosti, koje potom podstiču mobilizaciju kalcijuma iz kosti i smanjuju mineralizaciju kosti(259). Kod pušača je zabeleženo i smanjeno lučenje  $17\beta$ -estradiola uz povećanje katabolizma estrogena (260). Pušači su, prema brojnim populacionim studijama značajno mršaviji, sa smanjenom količinom masnog i mišićnog tkiva u poređenju sa nepušačima. Takođe, pušenje dovodi do smanjena refleksa i do smanjenih kognitivnih sposobnosti što sve može uzrokovati povećanu sklonost ka padu i smanjenu refleksnu aktivnost pri padu (93). Pušenje je povezano i sa smanjenjem fizičke aktivnosti i sedantnim načinom života, ali dovodi i do smanjenja nivoa serumskog vitamina D, što sve rezultuje inhibicijom koštanog formiranja(261). Prestankom pušenja, nakon određenog vremenskog perioda, zapaža se reverzibilnost gustine kosti i na taj način se smanjuje fraktorni rizik. (262) Fraktorni rizik je kod bivših pušača niži sa povećanjem vremenskog perioda od prestanka pušenja (263). Pitanje koje se postavlja u našem radu je da li je grupa ispitanica reprezentativna za pušenje, obzirom da je u svetu opšte poznat trend ekspanzivnog povećanja broja pušača, na čak i do 40%, dok su u našoj populaciji ispitanica u obe grupe postoji oko dve trećine ispitanica koje su nepušači, i oko 10 % bivših pušača.

### 6.2.9. Raniji prelomi

Ranije doživljeni prelomi kod svih, a najznačajnije kod postmenopauzних žena predstavljaju faktor rizika za ponovni prelom. 50 % žena i 25% muškaraca tokom života doživeće frakture zbog osteoporoze (264). Pojava frakture na bilo kom mestu nakon 50-te godine života predstavlja povećan, a prema nekim autorima i najznačajniji fraktorni rizik za nastanak nove frakture (265).

U našem radu 209 ispitanica je ranije doživelo prelome, dok ih 320 nije imalo. Prema lokaciji ranijeg preloma, 18 ispitanica je navelo prelom kuka, 43 prelom kičmenog stuba, 113 prelom podlaktice loco typico i 35 je navelo prelom drugih lokacija (prst, rebro, nosna kosti). Podatak o ranije doživljenim frakturama posle 45-50 godina života, duplira rizik od narednih fraktura, čak može biti i češći ukoliko su postojale vertebralne frakture(266). Prisustvo ranijih vertebralnih fraktura predstavlja nezavisni faktor rizika za nastanak novih fraktura koji za 5 puta povećavaju rizik za nastanak nove vertebralne frakture. (267) Rizik za nastanak preloma kičmenih pršljenova je 19,2% unutar godinu dana od prethodnog preloma kičmenog pršljena (268). Procenjuje se da se manje od 30% vertebralnih fraktura klinički dijagnostikuje, te čak i asimptomatske vertebralne frakture „morfometrijske frakture“ povećavaju rizik od nastanka novih, kliničkih fraktura, te imaju prognostički značaj. Navedeni podaci objašnjavaju racionalnost povećanog korišćenja podatka o prethodnim vertebralnim frakturama kao faktora rizika za nastanak novih fraktura. U radu Tobias I sar. postojanje multiplih ili ponavljanje vertebralnih fraktura još dodatno povećava fraktorni rizik(269) Ispitanice sa osteoporozom imale su statistički znatno češće prelome na svim ispitivanim lokacijama, a i u predelu kičmenih pršljenova i podlaktice u odnosu na ispitanice sa osteopenijom. Zabeležena je i veća učestalost preloma kuka u ispitanica sa osteoporozom, ali bez statističke signifikantnosti.

Osteoporoza je uzrok oko 90% svih fraktura kuka i kičmenog pršljenova u američkoj populaciji od 65 do 84 godine (270) Prema brojnim studijama, broj osoba sa osteoporozom je u mnogome manji od broja postmenopauzних žena sa osteopenijom i prisutnim faktorima rizika za prelome. Kada se ukalkulišu nezavisni faktori rizika za prelome: životna dob i vrednost T skora, postmenopauzne žene sa ranije doživljenim prelomima imaju za 66% veći rizik nastanak novih fraktura, od žena koje nisu ranije doživele prelome (229). Nedavne frakture bolji su indikator za naredne frakture nego ranije doživljene frakture (271,272,273). 5 godina nakon prve frakture svaka druga žena će zadobiti ponovni prelom na

nekoj lokaciji (30). Tako 70-godišnje žene sa T skorom  $-2,5$  SD I sa prethodnim frakturama pre više od 5 godina, imaju 10-godišnji rizik od fraktura 31,7%, ali ako je fraktura bila pre manje od 5 godina, rizik je 47% (274). Pored pojave preloma, veoma značajan frakturnih rizika je period neposredno nakon frakture nastale na bilo kom mestu. Čak kod 12,2% žena postmenopauznog perioda koje su imale prelom, dogodiće se naredni prelom unutar 2 godine (275).

Prelom kuka je karakterističan za stariju populaciju, te se pretpostavlja da bi u našem uzorku i prelom kuka bio statistički značajno češći u ovih ispitanica narednom periodu.

#### **6.2.10. Porodična anamneza za prelome**

Brojnim studijama je dokazano da anamnestički podatak o postojanju preloma kod ženskog srodnika prvog stepena (majka ili sestra) povećava fraktorni rizik kod postmenopauznih žena (276).

Od ukupne ispitivane grupe naših postmenopauznih žena, 162 je navelo postojanje preloma u ženskih srodnika u našem uzorku.

Ispitanice sa prethodno doživljenim prelomom navode anamnestički podatak o prelomu u porodici u 64 slučaja (30,6%), dok 145 (69,4%) ispitanica sa doživljenim prelomom ne navodi prelome u porodici. 98 (30,6%) ispitanica bez doživljenih preloma navodi prelome u porodici, dok 222 (69,4%) ispitanica bez preloma nije imalo prelome u porodici. Iz navedenih podatak se zaključuje da nije bilo statističke značajnosti broju ukupnih preloma u porodici, između ispitanica u odnosu na ranije doživljene prelome.

Kada smo ukupan broj anamnezno dobijenih podataka o prelomu u porodici rasčlanili prema podatku ko je u porodici imao prelom, uočili smo da je anamnestički podatak o učestalosti preloma kod sestre na granici statističke signifikantnosti, dok nije uočena statistički značajna povezanost preloma sa ranijim prelomima majke i bake.

Slični podaci dobijeni su meta analizom Profesora Kanisa i sar koji na uzroku od oko 35 000 ispitanika uočili da anamnestički podaci o prelomu u porodici utiču na pojavu preloma bilo koje lokacije i na prelom kuka, ali da procenjen uticaj nije statistički značajan. (236)

Ispitanice sa osteoporozom imaju statistički značajno veću učestalost preloma u porodici i preloma sestre. U grupi ispitanica sa osteoporozom i prelomima uočeni su znatno češći prelomi kod naših ispitanica sa pozitivnom porodičnom anamnezom za prelome u

porodici i za prelome majki. Navedeni rezultat su uskladu sa literaturom (177). Povećan rizik za prelome usled majčinih prelom uočeni su i u radu Bensen R i sar(278).

U radu Duncan E i sar, pokušano je, po prvi put, pronalaženje genetskog uzroka pojave fraktura, ali se u ovom radu navodi da su genetska ispitivanja uticaja brojnih gena tek na početku, i da su neophodna brojna, nova istraživanja na ovom polju u cilju rasvetljenja uticaja gena na nivo koštane gustine. (279)

U radu H Ohta i sar. ukazuju da postoji značajna korelacija za početak menarhe i dužina reproduktivnog perioda među ispitanicama i njihovim sestrama i majkama, te da je to moguće objašnjenje uticaja porodične anamneze na nastanak preloma (280) Odrastanje u istoj porodici sa majkom i sestrom doprinosi primeni relativno sličnih navika ishrane, vremena provedenog na suncu, što može uticati na dostignutu maksimalnu gustinu kosti pojedinca. Sličnosti sestara ogleda se u uticaju istih faktora iz spoljašnje sredine: smanjene opterećenja kosti zbog smanjene fizičke aktivnost, konzumacija alkohola i pušenja i sedantan način života, na dostizanje maksimalne gustine kosti i u njenom održavanju. Znatna razlika u gustini kosti i sklonosti ka prelomima izmeu ispitanica i bake objašnjava se: manjim brojem dece i kraćim periodom dojenja, manji broj dece i kraće vreme laktacije. Bake su bile i fizički znatno aktivnije, bile su više izložene suncu i životni vek je bio kraći. Sve navedeno objašnjava mali uticaj preloma bake na prelom ispitanica.

#### **6.2.11. Broj dece**

U literaturi postoje kontraverzna mišljenja o uticaju pariteta na nastanak fraktura kod postmenopauzalnih žena. Tokom svake trudnoće, dolazi, kako je napred u radu navedeno, do niza fizioloških promena. Pozitivni uticaj trudnoće na koštani metabolizam i koštanu gustinu imaju: povećanje telesne težine tokom trudnoće, povećanje količine masnog tkiva, povećano lučenje estrogena iz masnog tkiva, ali i iz placentе. Negativan efekat na koštanu gustinu tokom trudnoće stvaraju: smanjena fizička aktivnost trudnice, povećana potrošnja kalcijuma, vitamina D i ostalih neophodnih nutrijenata, ako i mali vremenski interval između dve uzastopne trudnoće nedovoljan za reverziju koštane gustine. Michaelsson i sar, uočavaju malu, statistički neznačajni uticaj pariteta na nastanak fraktura kuka.(281). U istom radu procenjen fraktorni rizik za prelom kuka smanjuje se za oko 10% tokom svake trudnoće. Ukoliko ne postoji adekvatan period oporavka nakon trudnoće i laktacije, smanjenje koštanog



tkiva je oko 3% za svaku trudnoću., te kod multipara sa intervalom kraćim od 2 godine između trudnoća, može se u znatnoj meri smanjiti koštana gustina i povećati fraktorni rizik. Adaptacija je delom posredovana povišenim vrednostima 1,25 dihidroksivitamina D tokom trudnoće, ali promene u nivou PTH, hormonu rasta, prolaktinu i estrogenu takođe utiču na efikasniju konzervaciju kalcijuma (282). Dodatno, povećanje telesne težine tokom i nakon trudnoće povećava koštanu gustinu, povežanjem mehaničkog opterećenja, naročito u predelu donjih ekstremiteta.

U našoj studiji zapažena je povećana incidenca fraktura samo kod ispitanica sa 5-oro dece. Međutim, samo 2 ispitanice su navele podatak da imaju 5-oro dece, dok kod ispitanica bez ranije doživljenih preloma nije bilo ispitanica ove kategorije. Smatram, da se na osnovu uočenih podatak, a zbog malog uzorka ispitanica, ne može zaključivati o statistički značajnom uticaju broja dece na nastanak frakturnog rizika.

## 7. ZAKLJUČCI:

1. Starost ispitanica je značajan faktor rizika za stepen redukcije mase kosti (RMK), za pojavu fraktura nezavisno od mase kosti i za pojavu fraktura i ispitanica sa osteoporozom. Starost nije faktor rizika za pojavu fraktura i ispitanica sa osteopenijom.
2. Telesna visina je faktor rizika za stepen RMK ali ne i za pojavu fraktura.
3. Telesna težina i BMI nisu faktori rizika za osteoporozu i frakture u naših ispitivanih pacijentkinja ali se zapaža da su ispitanice sa osteoporozom niže i lakše od ispitanica sa osteopenijom.
4. Redukcija telesne visine determinantna je osteoporoze u odnosu na osteopeniju i determinanta je frakturnog rizika bez obzira da li se radi o osteoporozi ili osteopeniji. Može se smatrati rizikom za nove frakture.
5. Ranija kortikosteroidna terapija nije pojedinačni faktor za osteoporozu ali je faktor rizika za frakture osoba sa osteoporozom.
6. Pušenje nije pojedinačni faktor rizika za osteoporozu i frakture.
7. Reumatoidni artritis je češće prisutan u ispitanica sa osteopenijom nego sa osteoporozom, u ispitanica bez prethodne frakture, u osteoporozi bez preloma i osteopeniji bez preloma. Ove rezultate možemo eventualno pripisati aktivnom pristupu prevencije glukokortikoidima indukovane osteoporoze kod pacijentkinja obolelih od reumatoidnog artritisa ranim upućivanjem pacijentkinja sa reumatoidnim artritisom na DXA dijagnostiku.
8. Porodična anamneza koja ukazuje na prelom kod majke determinanta je frakturnog rizika kod ispitanica sa osteoporozom ali ne i osteopenijom. Štaviše, češće je prisustvo ovog podatka u ispitanica sa osteopenijom bez fraktura, što bi se moglo pripisati ranijem dolasku na DXA pregled kod osoba koje znaju da je majka bolovala od osteoporoze.
9. T skor na bilo kojoj pojedinačnoj lokaciji DXA merenja značajan je faktor rizika u ispitanica sa osteoporozom ali ne i osteopenijom, što ukazuje na mehanizme nezavisne od koštane mase koji su odgovorni za značajno čestu pojavu fraktura u osoba koje nemaju osteoporozu nego osteopeniju. Prisutan frakturni rizik u osteopeniji, poslednjih godina predmet je istraživanja koja se više fokusiraju na poremećaj koštanog kvaliteta a ne koštanog kvantiteta.

10. Stepen redukcije koštane mase značajan je faktor rizika za prelome kičmenih pršljenova i ručja ali ne i kuka u naših ispitanica. Inače je poznato da prelom kuka nastaje pri višim vrednostima T skora nego što je slučaj sa drugim lokalizacijama preloma. Nameće se zaključak da mehanizmi koji dovode do pojave fraktura kuka više tangiraju koštani kvalitet i eventualnu geometriju kosti a manje koštanu gustinu.
11. Analiza doprinosa pojedinih faktora rizika (ili kombinacija) celini pokazuje da svi ispitivani faktori, osim starosti pri pojavi menarhe i ulaska u menopauzu imaju sasvim blagi doprinos pojavi osteoporoze, između 9,5% i 18,8%, što ukazuje da u naših ispitanica nije moguće definisati glavni, major, faktor rizika. Istovremenim prisustvom 3 ili čak 4 faktora rizika može se doprinos okarakterisati značajnim.
12. Kada se radi o doprinosu istovremenog prisustva ispitivanih faktora frakturnom riziku, takođe nije moguće navesti jedan glavni faktor rizika ali su vodeći životna dob, ranije bolesti uključujući primenu kortikosteroidne terapije, T skor i pušenje. Prisustvo dva od pomenutih faktora može se smatrati značajnim doprinosom frakturnog rizika.
13. Naše ispitivanje povezanosti između T skora korišćenog za dijagnozu osteoporoze prema SZO (Svetska zdravstvena organizacija) i prisustva fraktura, ukazalo je na to da cut off vrednost od  $\leq -2,5$  SD nije adekvatna u kontekstu frakturnog rizika te predlažemo da se u budućim istraživanjima testira vrednost  $\leq -2,8$  SD. Ukoliko se ova pretpostavka potvrdi, u praktičnom kliničkom radu to bi značilo smanjivanje broja pacijentkinja kojima se antiosteoporotična terapija primenjuje bez dovoljno opravdanosti.
14. Nadalje, matematičkom obradom T skora istovremeno na sve tri lokacije merenja koštane mase (L1-4, vrat femura i kuk-total) a u kontekstu frakturnog rizika, dolazi se do formule koja bi sa verovatnoćom od 61,24% mogla predvideti pojavu fraktura što je značajno više od procenta verovatnoće koji proističe iz korišćenja pojedinačnih vrednosti bilo koje lokalizacije merenja, a koja iznosi oko 25 %.
- NS score:  $-0,316 \times T \text{ score (vrat femura)} - 0,132 \times t \text{ score (L1-4)} \times T \text{ score (kuk total)}$   
 $-1,149$
- 0 = povećan rizik od preloma bilo koje lokalizacije
15. Dobijene rezultate potrebno je testirati na još većem uzorku ispitanica a u metodologiji ispitivanja frakturnog rizika uključiti TBS (trabecular bone score) kao meru koštanog kvaliteta.

## 8. LITERATURA

1. Kasper D.L, Fauci A.S, Longo D.L, Braunwald E, Hauser S.L, Larry Jameson J. Harrison's Principles of Internal Medicine 16 th Edition, McGraw-Hill, Inc 2005, Rousselle AV, Heymann D, Demais V, Charrier C, Passuti N, Basle MF. Influence of metal ion solution on rabbit osteoclast activities in vitro. *Histo Histopathol* 2002; 17( 4 ): 1025-32
2. Ruff C.B, Hayes W.C. Subperiosteal expansion and cortical remodeling of the human femur and tibia with aging. *Science* 1982; 217: 945-948
3. Blair H.C, Teitelbaum S.L, Ghiselli R, Gluck S. Osteoclast bone resorption by a polarised vacuolar proton pump. *Science* 1989; 245: 855-857
4. Boldvin G, Meunier P.J. Changes in bone remodeling rate influence the degree of mineralization of bone. *Connec Tiss Res* 2002; 43: 535-537, Meunier P.J, Boldvin G. Bone mineral density reflects bone mass but also the degree of mineralization of bone: Therapeutic implications. *Bone* 1997; 21: 373-377
5. Fuller K, Wong B, Fox S, Chol Y, Chambers T.T. TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. *J Exp Med* 1998; 188: 997-1001
6. Bell N.H. RANK ligand and the regulation of skeletal remodeling. *J Clin Inves.* 2003; 111: 1120-1122
7. R. Eastell, M.Baumann, N.R.Holey, L.Wieczorek. Bone markers, 2000
8. Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S. Serum CrossLaps one step ELISA. First application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C terminal telopeptides of type I collagen. *Clin Chem* 1994; 44: 2281-2289
9. Zou W, Hakim I, Tschöep K, Endres S, Bar-Shavit Z. Tumor necrosis factor-alpha mediates RANK ligand stimulation of osteoclast differentiation by an autocrine mechanism. *J Cell Biochem*: 2001; 83: 70-83
10. Kurokouchi K, Kambe F, Yasukawa K, Izumi R, Ishiguro N, Iwata H et al. TNF-alpha increases expression of IL-6 and ICAM-1 genes through activation of NF- kappa B in osteoblast-like ROS17/2.8 cells. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1290-1299

11. Watanabe K, Tanaka Y, Morimoto I, Yataka K, Zeki K, Fujihira T, Yamashita U, Eto S. Interleukin-4 as a potent inhibitor of bone resorption. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 172: 1035-1041
12. Nakano Y, Watanabe K, Morimoto I, Okada Y, Ura K, Sato K, et al. Interleukin-4 inhibits spontaneous and parathyroid hormone-related protein-stimulated osteoclast formation in mice. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1533-1539
13. Shioi A, Teitelbaum S.L, Ross F.P, Welgus H.G, Suzuki H, Ohara J, et al. Interleukin-4 inhibits murine osteoclast formation in vitro. *J Cell Biochem* 1991; 47: 272-277
14. Yamada N, Niwa S, Tsujimura T, Iwasaki T, Sugihara A, Futani H, et al. Interleukin-18 and interleukin-12 synergistically inhibit osteoclast bone-resorbing activity *Bone* 2002; 30 (6): 901-908
15. Goodman G.R, Dissanayake I.R, Gorodetsky E, Zhou H, Ma Y.f, Jee W.S.S, Epstein S. Interferon- $\alpha$ , unlike interferon- $\gamma$ , does not cause bone loss in the rat. *Bone* 1999; 25(4): 459-463
16. Ohlsson C, Bengtsson B.A, Isaksson O.G.P, Andreassen T.T, Słotweg M.C. Growth hormone and bone 1998; 19(1): 55-79
17. Kozawa O, Suzuki A, Tokuda H, Kaida T, Uematsu T. Interleukin-6 synthesis induced by prostaglandin E<sub>2</sub>: cross-talk regulation by protein kinase C. *Bone* 1998; 22(4) : 355-360
18. Fu Q, Jilka R.L, Manolagas S.C, et al. Parathyroid hormone stimulated receptor activator of NF $\kappa$ B ligand and inhibits osteoprotegerin expression via protein kinase A activation of cAMP-response element-binding protein. *J Biol Chem* 2002; 277(50): 48868-48875
19. Lacey D. L, Grosso L. E, Moser S. A, et al. IL-1-induced murine osteoblast IL-6 production is mediated by the type 1 IL-1 receptor and is increased by 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J Clin Invest* 1993; 91: 1731-1743
20. Naot D, Cornsh J. The role of peptides and receptors of the calcitonin family in the regulation of bone metabolism. *Bone* 2008;43:813-818
21. S Liu, L Tian, P Xu, G Zhuang, F Zheng, J Tian, Q Ning, B Zhu, S Lu, H Yan. Analysis of correlation between blood biochemical indicators and bone mineral density of post-menopausal women. *Mol Biol Rep.*2011; 38: 939-948

22. Manolagas S.C, Koustejn S, Jilka R.L. Sex steroids and bone. *Rec Progr Horm Res* 2002; 57: 385-409
23. Gabbitas B, Pash J.M, Delany A.M, Canalis E. Cortisol inhibits the synthesis of insulin-like growth factor-binding protein-5 in bone cell cultures by transcriptional mechanism. *J Biol Chem* 1996; 271(15) : 9033-9038
24. Gao Y.H, Shinki T, Yuasa T, et al. Potential role of cbfa1, an essential transcriptional factor for osteoblast differentiation, in osteoclastogenesis: regulation of mRNA expression of osteoclast differentiation factor (ODF), *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 252: 697-702
25. Falcon-Ramirez E, Casas-Avila I; Miranda A, Diez P, Castro C, Rubio J, Gomez R, Valdes-Flores M. Spa polymorphism in collagen I alpha1 gene is associated with osteoporosis in lumbal spine of Mexican women. *Mol Biol Rep.* 2010 doi:10-1007/s11033-010-9963-y
26. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Associations between osteoprotegerin polymorphism and bone mineral density: a meta analysis. *Mol Biol Res*2010;37(1):227-234
27. Williams FM, Spector TD The genetics of osteoporosis. *Acta Reumatol Port* 2007; 32:231-240
28. Position statement Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society.*2010;17(1):25-54
29. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporosis Int* 1998;18(suppl 3):S203-S207
30. National Osteoporosis Foundation, facts, <http://www.nof.org/node/40>. Accessed February 22, 2001
31. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010. [http://www.nof.org/sites/default/files/pdfs/NOF\\_ClinicianGuide2009\\_v7.pdf](http://www.nof.org/sites/default/files/pdfs/NOF_ClinicianGuide2009_v7.pdf). Accessed februar 22, 2011
32. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the Unites States, 2005-2025. *J Bone Miner Res* 22:465-475

33. Ahlborg HG, Johnell O, Millson BE, et al. Bone loss in relation to menopause: a prospective study during 16 years. *Bone* 2001;28:327-331
34. J Compston, A Cooper, C Cooper, R Francis, J.A.Kanis, D Marsh, E.V. McCloskey, DM Reid, P Selby, M Wilkins, on behalf of the National Osteoporosis Guidelines Group(NOGG).2009 *Maturitas* 62; 105-108
35. Grossman JM. Osteoporosis prevention. *Curr Opin Rheumatol*.2011;23:203-210
36. Recker RR, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of peri-menopausal bone loss:a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1965-1973
37. El Maghraoui A, Roux C. DXA scanning in clinical practice. *QJM*. 2008;101:605-617
38. Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor N et al. Relationship of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1244-1250
39. Kroger H, uppurainen M,Honkanen R et al. Bone mineral density and risk factors for osteoporosis-a population-based study of 1600 perimenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1994;55:1-7
40. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults.*Osteoporosis Int* 1998;8:468-489
41. Sedrine WB, Chevalier T, Zegls B, et al. Development and assessment of the osteoporosis Index of risk (OSIRIS) to facilitate selection of women for bone densitometry. *Gynecol Endocrinol* 2002;16:245-250
42. Rose DP, Vona-Davis L. Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. *Maturitas* 2010;66:33-38
43. Duncan R.L, Turner C.H. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Bone* 1995; 23(5): 399-407
44. LT Ho-Pham, Nguyen D Nguyen, TQ Lai, TV Nguyen. Contributions of lean mass and fat mass to bone mineral density: a study in postmenopausal women. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2010; 11:59-67
45. Blain H, Carrier I, Favier F, Jeandel C, Papoz L,Group ES. Body weight change since menopause and percentage body fat mass are predictors of subsequent bone mineral density change of the proximal femur in women aged 75 years and older: results of the 5 year prospective study. *Calcif Tissue Int* 2004;75:32-39

46. Reiss IR. Relationship among body mass, its components, and bone. *Bone*. 2002;31(5):547-555
47. Leslie WD, Wieler HA, Nyomba BL. Ethnic differences in adiposity and body composition: the first nations bone health study. *PPL Physiol Nutr Metab* 2007;32(6):1065-1072
48. SL Gudmundsdottir, D Oskarsdottir, OS Indridason, L Franzson, G Sigurdsson. Risk factors for bone loss in the hip of 75-year-old women: A 4-year follow-up study. *Maturitas* 2010; 67:256-261
49. LB Brown, EA Streeten, JR Shapiro, D McBride, AR Shuldiner, PA Peyser, BD Mitchell. Genetic and environmental influences on bone mineral density in pre- and post-menopausal women. *Osteoporosis Int*. 2005;16:1849-1856
50. Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ, et al. Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res* 1991;6:561-567
51. Keen RW, Hart DJ, Arden NK et al. Family history of appendicular fracture and risk of osteoporosis: a population-based study. *Osteoporosis Int* 1999;10:161-166
52. Grainge MJ, Coupland CA, Cliffe SJ et al. Cigarette smoking, alcohol and coffee consumption, and bone mineral density in postmenopausal women. The Nottingham EPIC study group. *Osteoporosis Int* 1998;8:355-363
53. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Hopper JL, et al. Factors associated with appendicular bone mass in older women: the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1993;118:657-6650
54. Hiroaki Ohta, Tatsuhiko Kuroda, Yoshioka Onoe, Chie Nakano, Remi Yoshikata, Ken Ishitani, Kazunori Hashimoto, Miyoko Kume. Familial correlation of bone mineral density, birth data and lifestyle factors among adolescent daughters, mothers and grandmothers. *J bone miner metab*. 2010;28:690-695
55. Sirola J, Salovaara K, Tuppurainen M, Jurvelin JS, Alhava E, Kroger H. Sister's fracture history may be associated with perimenopausal bone fragility and modifies the predictability of fracture risk. *Osteoporosis Int*. 2009;20:557-565
56. MG Stathopoulou, GVZ Dedoussis, G Trovas, EV Theodoraki, A Katsalira, IA Dontas, N Hammond, P Deloukas, GP Lyritis. The role of vitamin D receptor gene



- polymorphisms in the bone mineral density of Greek postmenopausal women with low calcium intake. *J Nutr Biochem*. 2011;22:752-757
57. Ettinger B, Black DM, Nevitt MC, Rundle AC, Cauley JA, Cummings SR et al. Contribution of vertebral deformities to chronic back pain and disability. The study of osteoporotic fractures research group. *J Bone Miner Res*. 1992;7:449-56
  58. O'Neil TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in Europe men and women: the European vertebral osteoporosis study. *J bone miner res*. 1996;11:1010-8
  59. S Reppe, H Refvem, VT Gautvik, OK Olstad, PI Hovring, FP Reinholt, M Holden, A Frigessi, R Jemtland and KM Gautvik. Eight genes are highly associated with BMD variation in postmenopausal Caucasian women. *Bone*. 2010;46:604.612
  60. Riggs BL, Khosla S, Atkinson EJ et al. Evidence that type I osteoporosis results from enhanced responsiveness of bone to estrogen deficiency. *Osteoporosis Int*. 2003;14(9):728-733
  61. BMH Lai, CL Sheung, KDK Luk, AWC Kung. Estrogen receptor  $\alpha$ CA dinucleotide repeat polymorphism is associated with rate of bone loss in perimenopausal women and bone mineral density and risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Osteoporosis Int*. 2008;19:571-579
  62. Van Staa T, Leufkens H, and Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15:993–1000
  63. Ngyen TV, Centre JR, Eisman JA. Osteoporosis: underrated, underdiagnosed and undertreated. *Med J Aust* 2004;180(5):S18-22
  64. D Demirbag, F Odemir, M Ture. Effects of coffee consumption and smoking habit on bone mineral density. *Rheumatol Int*. 2006;26:530-535
  65. J Jorgensen, R Joakimsen, L Ahmed, J Stormer, BK Jacobsen. Smoking is a strong risk factor for non-vertebral fractures in women with diabetes: the Tromso study. *Osteoporosis Int*. 2011; 22:1247-1253
  66. EJ Waugh, MA Lam, GA Hawker, J McGowan, A Papaioannou, AM Cheung, AB Hodsman, WD Leslie, K Siminoski, SA Jamal. Risk factors for low bone mass in healthy 40-60 year old women: A systematic review of the literature. *Osteoporosis Int* 2009;20:1-21

67. A Baheiraei, NA Pocock, JA Eisman, ND Nguyen, TV Nguyen. Bone mineral density, body mass index and cigarette smoking among Iranian women: implications for prevention. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2005;6:34-42
68. Smoking status as a predictor of hip fracture risk in postmenopausal women of northwest Texas. Original research. *Preventing chronic disease Public health research, practice, and policy*.2008; 5(1): 1-8
69. PB Rapuri, JC Gallagher, KE Balhorn, KL Ryschon. Smoking and bone metabolism in elderly women. *Bone* 2000; 27(3): 429-436
70. AG Need, A Kemp, N Giles, HA Morris, M Horowitz, BEC Nordin. Relationships between intestinal calcium absorption, serum vitamin D metabolites and smoking in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2002; 13:83-88
71. Parfitt AM, Misconceptions: turnover is always higher in cancellous than in cortical bone. *Bone* 2002;30:807-809
72. C Oncken, K Prestwood, A Kleppinger, Y Wang, J Cooney, L Raisz. Impact of smoking cessation on bone mineral density in postmenopausal women. *Journal of women's health*. 2006; 15: 1141-1150
73. Gamaver JS. Alcohol effects on hormone levels in normal postmenopausal women with alcohol induced cirrhosis. *Recent Dev Alcohol*1995;12:199-205
74. Laiinen K, Valimaki M. Alcohol and bone. *Calcif Tissue Int* 1991;49:S70-3
75. J.Z. Ilich, S. Cvijetic, I Colic Baric, I Cecic, M Saric, Z Crncevic-Orlic, M Blanus, M Korsic. Nutrition and lifestyle in relation to bone health and body weight in Croatian postmenopausal women. *International Journal of food sciences and nutrition*.2009;60(4):319-332
76. O Ganry, C Baudoin, P Fardellone. Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women. EPIDOS study. *Am J of epidemiol*.2000;151(8):773-780
77. Cross NA, Hilman LS, Allen SH, Krause GF, Vierira NE. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation and postweaning: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1995;61:514-23
78. Prentice A, Jarjou LM, Cle TJ, Stirling DM, Dibba B, Fairweather-Tait S. Calcium requirements of lactating Gambian mothers: effects of a calcium supplement on breast-milk calcium concentration, maternal bone mineral content, and urinary calcium excretion. *Am J Clin Nutr* 1995;62:58-67

79. Karlsson C, Obrant KJ, Karlsson M. Pregnancy and lactation confer reversible loss in humans. *Osteoporosis Int* 2001;12:828-34
80. Sowers MF, Hollis BW, Shapiro B, Randolph J, Janney CA, Zhang D, Schork A, Crutchfield M, Stanczyk F, Russell-Aulet M. Elevated parathyroid hormone-related peptide associated with lactation and bone density loss. *Jama* 1996;276:549-54
81. Affinito P, Tomamaselli GA, di Carlo C, Guida F, Nappi C. Changes in bone mineral density and calcium metabolism in breastfeeding women: a one year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2314-8
82. Axt-Fliedner R, Schneider G, Seil R, Friedrich M, Mink D, Schmidt W. Transient bilateral osteoporosis of the hip in pregnancy. A case report and review of the literature. *Gynecol obstet invest* 2001;51:138-40
83. Bishoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Huges B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293(18):2257-2264
84. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents bone mineral density and vertebral fracture rate in vitamin D-replete elderly patients. *Osteoporosis Int J Bone Miner Res* 2004;19(3):370-378
85. RD Jackson, NC Wright, TJ Beck, D Sherrill, JA Cauley, CE Lewis, AZ LaCroix, MS LeBoff, S Going, T Basford, Z Chen. *Calcif Tissue Int* 2011; 88: 198-208
86. Michaelsson K, Melhus H, Belloc R, Wolk A. Dietary calcium and vitamin D intake in relation to osteoporotic fracture risk. *Bone* 2003;32(6):694-703
87. New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA et al. Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 1997.65:1831-1839
88. Ho SC, Chen YM, Woo JL, Lam SS. High habitual calcium intake attenuates bone loss in early postmenopausal Chinese women: an 18-month follow up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2166-2170
89. Odes HS, Fraser GM, Krugliak P, et al. Effects of cimetidine on hepatic vitamin D metabolism in humans. *Digestion*. 1990; 46:61-64
90. JW Nieves, E Barret-Connor, ES Siris, M Zion, S Barlas, YT Chen. Calcium and vitamin D intake influence bone mass, but not short-term fracture risk, in Caucasian

- postmenopausal women from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Osteoporosis Int* 2008; 19:673-679
91. Michael F Holick, Neil C Binkley, Heike A Bischoff-Ferrari, Catherine M Gordon, David A Hanley, R P Heaney, M Hassan Murad, Connie M Weaver: Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism*. 2011, 96(7):1911-1930
  92. Holick MF, Siris ES, Binkey N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, Petruschke RA, Chen E, de Papp AE. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3215-3224
  93. A.L. Sikon, H.L. Thacker, J.Carey, C.Deal, A.A. Licata. Secondary osteoporosis:are we recognizing it? 2006.*Journal of women´s health*.15(10):1174-1183
  94. S Adami, S Giannini, G Bianchi, L Sinigaglia, I di Munno, CE Fiore, S Minisola, M Rossini. Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2009; 20:239-244
  95. Larsen WR, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents:a pragmatic population-based 3 year intervention study.*J Bone Miner Res* 2004;19:370-378
  96. Evaluation, treatment, and prevention od vitamin D deficiency. The endocrine society's clinical guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*, july 2011, 96(7):1911-1930
  97. D Ofluoglu, O Hakan Gunduz, N Bekiroglu, E Kul-Panza, G Akyuz. A method for determining the grade of osteoporosis based on risk factors in postmenopausal women. *Clin Rheumatol* 2005; 24:606-611
  98. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worlwide prevalence and disability associated with osteoporosis fractures. *Osteoporosis Int*.206;17:1726-1733
  99. National Osteoporosis Foundation. Fast facts, <http://www.nof.org/node/40>. accessed february 22, 2001
  100. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johannson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B, Khaltayev N.Assessment of fracture risk. *Osteoporosis Int* 2005;16:581-589

101. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-1259
102. Tineke ACM van Geel, Nguyen D, Nguyen, PP, Geusens, JR, Centre, TV, Nguyen, Geert-Jan, Dinant, JA, Eisman. Development of a simple prognostic nomogram for individualising 5-year and 10-year absolute risks of fracture: a population-based prospective study among postmenopausal women. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 92-97
103. Delmas PD, Fraser M. Strong bones in later life: luxury or necessity? *Bull World Health Organ* 1999;77:416-422
104. Lindsay RL, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*.2001.285:320-323
105. Melton LJ III, Thamer M, Ray NF, et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997;12:16-23
106. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Johnsson B. Ten-year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporosis Int* 2001;12:989-995
107. DJM van der Voort, PP Geusens, GJ Dinant. Risk factors for osteoporosis related to their outcome; fractures. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 630-638
108. FA Tremollieres, JM Pouilles, N Drewniak, J Laparra, CA Ribot, P Dargent-Molina. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: Sensitivity of the WHO FRAX tool. *JBMR* 2010; 25(5): 1002-1009
109. van der Voort DJ, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for hip fracture in white women: Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *NEJM* 1995;332:767-773
110. Kanis JA, for the World Health Organization Scientific Group. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level. Technical Report. World Organization Collaborating centre for metabolic bone disease. Sheffield, UK: University of Sheffield, 2008:100-131
111. M Pirro, G Fabbriani, D Leli, L Callarelli, MR Manfredelli, C Fioroni, MR Mannarino, AM Scarponi, E Mannarino. High weight or body mass index increase the

- risk of vertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women. *J Bone Miner Metab.* 2010; 28:88-93
112. Meyer HA, Tverdal A, Falch JA. Changes in body weight and incidence of hip fracture among middle aged Norwegians. *BMI* 1995;311:91-2
  113. Sugiyama T, Yamaguchi A, Kawai S. Effects of skeletal loading on bone mass and compensation mechanism in bone: a new insight into the „mechanostat“ theory. *J Bone Miner Metab* 2002;20:196-200
  114. M Pirro, G Fabbriciani, D Leli, L Callarelli, MR Manfredelli, C Fioroni, MR Mannarino, AM Scarponi, E Mannarino. High weight or body mass index increase the risk of vertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women. *J Bone Miner Metab.* 2010; 28:88-93
  115. Antonia CM van Geel, Piet P Geusens, Ivo F Nagtzaam, Cyril MJR Schreurs, Danny JM van der Voort, Paula ELM Rinkens, Arnold DM Kester, Geert-Jan Dinant. Timing and risk factors for clinical fractures among postmenopausal women: a 5-year prospective study. *BMC* 2006; 4:24
  116. Bonnick SI, Johnston CC Jr, Kleerekoper M, Lindsay R, Miller P, Sherwood L, Siris E. Importance of precision in bone density measurements. *J Clin Densitom* 2001;4(2):105-110
  117. Pande I, Scott DI, O'Neil TW et al. Quality of life, morbidity, and mortality after low trauma hip fracture in men. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:87-92
  118. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbot TA III, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: A summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 200;15:721-739
  119. JA Pasco, E Seeman, MJ Henry, EN Merriman, GC Nicholson, MA Kotowicz. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2006; 17:1404-1409
  120. JH Tobias, AP Hutchinson, LP Hunt, EV McCloskey, MD Stone, JC Martin, PW Thompson, TG Palferman, AK Bhalla. Use of clinical risk factors to identify postmenopausal women with vertebral fractures. *Osteoporosis Int* 2007; 18:35-43
  121. Lindsay RL, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001.285:320-323

122. R Bensen, JD Adachi, A Papaioannou, G Ioannidis, WP Olszynski, RJ Sebaldt, TM Myrray, RG Josse, JP Brown, DA Hanley, A Petrie, M Puglia, CH Goldsmith, W Bensen. Evaluation of easily measured risk factors in the prediction of osteoporotic fractures. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2005; 6:47-55
123. Evans RA, Marel GM, Lancaster Ek, et al. Bone mass is low in relatives of osteoporosis patients. *Ann Intern Med* 1988;109:870-873
124. K Katayama, T Matsuno. Effects of bisphosphonates on fracture incidence and bone metabolism in rheumatoid arthritis patients in general practice taking long-term corticosteroid therapy. 2008. *Clin Drug Invest*;28(3):149-158
125. Kanis JA, for the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical report. World Health Organization Collaborating centre for Metabolic bone Disease. Sheffield, UK: University of Sheffield, 2008:100-131
126. Baron JA, Farahmand BY, Weiderpass E et al. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk for hip fracture in women. *Arch Intern Med* 2001;161:983-988
127. Jensen J, Christiansen C, Rodbro P. Cigarette smoking, serum estrogens and bone loss during hormone replacement therapy early after menopause. *NEJM* 1985;313:973-975
128. Kanis JA, for the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical report. World Health Organization Collaborating centre for Metabolic bone Disease. Sheffield, UK: University of Sheffield, 2008:100-131
129. Tucker KL, Jugdaohsigh R, Powell JJ et al. Effects of beer, wine and liquor intakes and bone mineral density in older men and women. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1188-1196
130. Kool B, Ameratunga S, Robinson E, Crengle S, Jackson R. The contribution of alcohol to falls at home among working-aged adults. *Alcohol* 2008;42:383-388
131. SA Hansen, AR Folsom, LH Kushi, TA Sellers. Association of fractures with caffeine and alcohol in postmenopausal women: The Iowa women's health study. *Public Health Nutr*. 2000;3(3):253-61
132. Lidholm J, Steiniche T, Rasmussen E et al. Bone disorder in men with chronic alcoholism: a reversible disease? *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73:118-124

133. Sinaki M. Musculoskeletal rehabilitation. I Riggs L, Melton LJ(eds) Osteoporosis. Lipincot-Raven, New York, p 435
134. I Bergstrom, BM Landgren, J Brinck, B Freyschuss. Physical training preserves bone mineral density in postmenopausal women with forearm fractures and low bone mineral density. Osteoporosis Int 2008; 19: 177-183
135. Howe TE, Shea B, Dawson F, Murray A, Ross C, Harbour RT, Caldwell LM, Creed G. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women(Review)Cohrane collaboration 2011:1-157
136. Kannus P, Uusi-Rasi K, Palvanen M, Parkkari J 2005 Nonpharmacological means to prevent fractures among older adults. Ann Med **37**:303–310
137. Kannus P, Sievanen H, Palvanen M, Jarvinen T, Parkkari J 2005 Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. Lancet 366:1885–1893
138. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, Nevitt MC, Cummings SR 2003 BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: Long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. J Bone Miner Res **18**:1947–54
139. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.[http://www.nof.org/sites/default/files/pdfs/NOF\\_ClinicianGuide2009\\_v7.pdf](http://www.nof.org/sites/default/files/pdfs/NOF_ClinicianGuide2009_v7.pdf). Accessed februar 22,2011
140. Cumming SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet2002; 359:1761.1767
141. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, Norton RN, Bucher DM. Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomised, control trial. J Am Geriatr Soc 1999;47:850-853
142. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johanson H, De Laer C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Melnier PJ, Melton JL III, O'Neill T, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse. Predictive value of BMD for hip and other fractures. J Bone Miner Res 2005;20:1185-1194
143. AWC Kung, KK Lee, AYY Ho, G Tang, KDK Luk. Ten-year risk of osteoporotic fractures in postmenopausal Chinese women according to clinical risk



- factors and BMD T-skor: A prospective study. *Journal of bone and Miner Res* 2007; 7:1080-1087
144. J Sirola, K Salovaara, T Rikkonen, M Karkakainen, M Tuppurainen, JS Jurvelin, R Honkanen, H Kroger. Bone health-related factors and the use of bisphosphonate in community setting-15 year follow-up study. *Osteoporosis Int* 2011; 22:255-264
  145. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Bone* 2005;16:517-522
  146. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlung-Johnell I, Dawson A, De Laet C, Johnson B. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporosis Int* 2000;11:669-674
  147. KH Rubin, B Abrahamsen, AP Hermann, M Bech, J Gram, K Brixen. Prevalence of risk factors for fractures and use of DXA scanning in Danish women. A regional population-based study. *Osteoporosis Int* 2010; 21:345-348
  148. M Marcinkowska, M Ignaszak-Szczerpaniak, A Wawrzyniak, J Dytfeld, W Horst-Sikorska. A discussion of the intervention thresholds in osteoporosis treatment in Poland. *Polish Journal of Endocrinology*. 2011; 62:30-36
  149. National Osteoporosis Foundation 2008. Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, Washington DC, pp 1-36
  150. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist (Editorial) *J Clin Densitom*. 2008;11:473-477
  151. Kanis JA, Oden A, Johansson H et al. FRAX and its application to clinical practice. *Bone*. 2009;44:732-743
  152. W Pluskiewicz, P Adamczyk, E Franek, P Lesczynski, E Sewerynek, H Wichrowska, L Napiorkowska, T Kostyk, M Stuss, W Stepień-Kłos, KS Golba, B Drozdowska. Ten-year probability of osteoporosis fracture in 2012 Polish women

- assessed by FRAX and nomogram by Nguyen et al.-Conformity between methods and their clinical utility. *Bone* 2010;46: 1661-1667
153. McClung M Bisfosfonates. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:253-271
  154. Wasnich RD, Bagger YZ, Hosking DJ et al. Postmenopausal intervention cohort study group. Changes in bone density and turnover after alendronate and estrogen withdrawal. *Menopause* 2004;11:622-630
  155. Reginster Jy, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Stroncium ranelate reduce the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women wuth osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis(TROPOS) study, *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-2822
  156. S Adami, S Giannini, G Bianchi, L Sinigaglia, I di Munno, CE Fiore, S Minisola, M Rossini. Vitamin D status and response to treatment in post.menopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2009; 20:239-244
  157. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K et al. A randomised trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. PROOF Study group *Am J Med* 2000;109:267-276
  158. Kanis JA, Johnell O, Odén A, Dawson A, De LAet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnosis thresholds. *Osteoporosis Int* 2001;12:989-95
  159. MK Karlsson, HG Ajbolg, C Karlsson. Maternity and bone mineral density. *2005;76(1):2-13*
  160. K Katayama, T Matsuno. Effects of bisphosphonates on fracture incidence and bone metabolism in rheumatoid arthiris patients in general ractice taking long-term corticosteroid therapy. *Clin drug invest.* 2008;28(3):149-158
  161. M Vis, EA Haavardsholm, P Boyesen, G Haugeberg, T Uhlig, M Hoff, A Woolf, B Dijkmans, W Lems, TK Kvien. High incidence of vertebral and non-vertebral fractures in the OSTRAL cohort study: 5-year follow-up study in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Osteoporosis Int* 2011;22:2413-2419
  162. DH Solomon, JS Finkelstein, N Shadick, MS LeBoff, CS Winalski, M Stedman, R Glass, A Brookhart, ME Weinblatt, EM Gravallese. The relationship

- between focal erosion and generalised osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*.2009;60(6):1624-1631
163. D Agardh, S Bjorck, CD Agardh, J Lidfeldt. Coeliac disease-specific tissue transglutaminase antibodies are associated with osteoporosis and related fractures in middle-aged women. *Scandinavian journal of gastroenterology*.2009;44:571-578
  164. SF Chang, CM Hong, RS Yang. Cross-sectional survey of women in Taiwan with first-degree relatives with osteoporosis: Knowledge, health beliefs, and preventive behaviors. *Journal of Nursing research* 2007;15(3):224-231
  165. SA Hansen, AR Folsom, LH Kushi, TA Sellers. Association of fractures with caffeine and alcohol in postmenopausal women; the Iowa Women's Health Study. *Public Health Nutrition*.2000;3(3): 253-261
  166. O Ganry, C Baudoin, P Fardellone. The EPIDOS Study. Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women. 2000; 151(8):773-780
  167. VM Hegarty, HM May, KT Khaw. The tea drinking and bone mineral density in older women.2000;71:1003-1007
  168. D Demirbag, F Ozdemir, M Ture. Effects of coffee consumption and smoking habit on bone mineral density.2006;26:530-535
  169. A WC Kung, KK Lee, A YY Ho, G Tang, K DK Luk. The ten-risk of osteoporotic fractures in postmenopausal Chinese women according to clinical risk factors and BMD T-scores: A prospective study. *Journal of bone mineral research* 2007.22(7):1080-6
  170. H Kaji, M Yamauchi, T Yamagushi, T Shigematsu, T Sugimoto. Mild renal dysfunction is a risk factor for a decrease in bone mineral density and vertebral fractures in Japanese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*.2010;95(10): 4635-4642
  171. S Reppe, Hefvem, VT Gautvik, OK Olstad, PI Hovring, FP Reinholt, M Holden, A Frigessi, R Jemtland, KM Gautvik. Eight genes and highly associated with BMD variation in postmenopausal Caucasian women. *Bone* 2010;46:604-612
  172. M Baines, MB Kredan, J Usher, A Davison, G Higgins, W Taylor, C West, WD Fraser, LR Ranganath. The association of homocysteine and its determinants MTHFR genotype, folate, vitamin B12 and vitamin B6 with bone mineral density in postmenopausal British women. *Bone* 2007;40:730-736

173. BMH Lai,CL Cheung,KDK Luk, AWC Kung.Estrogen receptor  $\alpha$  CA dinucleotide repeat polymorphism is associated with rate of bone loss in postmenopausal women and bone mineral density and risk of osteoporosis fracures in postmenopausal women. *Osteoporosis Int.*2008;19:571-579
174. BC Taylor,PJ Schreiner,JM Zmuda,J Li,SP Moffett, TJ Beck,SR Cummings,JM Lee,K Walker,KE Ensrud-for the SOF research group.*Bone* 2006;39:174-180
175. J Sirola, K Salovaara, M Tuppurainen,JS Jurvelin, E Alhava, H Kroger. Sister's fracture history may be associated with perimenopausal bone fragility and modifies the predictability of fracture risk. *Osteoporosis Int.*2009;20:557-565
176. Editorial: Postmenopausal osteoporosis and the detection of so-called secondary causes of low bone density.*The journal of colinical endocrinology and metabolism.*2005;90(6):3800-3801
177. Recker RR, Lappe J, davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss:a prospecive study: *J Bone miner res* 2000.15:1965-73
178. Pouilles JM, Tremollieres F, Ribot C. Vertebral bone loss in perimenopause: results of a 7-year longitudinal study. *Presse Med*,1996;25:277-80
179. Gerdhem P, Obrant KJ. Boen mineral density in old age:the influence of age at menarhe and menopause.*J Bone Miner Metab.* 2004;22:372-5
180. Ohta H, Sugimoto I, Masuda A et al. Decreased bone mineral density associated with early menopause progresses for at least ten years: cross sectional comparisons between early and normal menopausal women. *Bone.*1996;18:227-31
181. A Barone,A Giusti,G Pioli,G Girasole, M Razzano,M Pizzonia,E Palummeri,G Bianchi.Secondary hyperparathyroidism due to hypovitaminosis S affects bone mineral density response to alendronate in elderly women with osteoporosis: A randomized controlled trial.*JAGS* 2007;55:752-757
182. H Salminen,M Saaf, H Ringertz,LE Strender. The role of IGF-1 and IGFBP-1 status and secondary hyperparathyroidism in relation to osteoporosis in elderly Swedish women.*Osteoporosis Int.*2008;19:201-209
183. C Tannenbaum,J Clark,K Schwartzman,S Wallenstein,R Lapinski, D Meier, M Luckey. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis

- in otherwise healthy women. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*.2002; 87(10): 4431-4437
184. H Kaji, M Yamauchi, T Yamagushi, T Sugimoto. Urinary deoxypyridinoline is a BMD-independent marker for prevalent vertebral fracture in postmenopausal women treated with glucocorticoid. *Osteoporosis Int*.2010;21:1585-1590
  185. DC Gabaroi, P Peris, A Monegal, C Abaladejo, Ma Angels Martinez, A Muxi, Ma Jesus Martinez de Osaba, X Suris, N Guanabenz. Search for hidden secondary causes in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause* 2010;17(1):135-139
  186. Delmas PD, Lex van de Langerijt, Watts NB, Eastell R, Genant H, Grauer A, Cahall DL. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: The IMPACT study. *JBMR*.2005.20(4):557-63
  187. Johnell O, Gulberg B, Kanis JA, Allander E, Effors L, Dequeker J, Dilsen G, et al. Risk factors for hip fracture in European women: The MEDOS study. *JBMR*. 1995;10(11):1802-15
  188. Raecker RR, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000.15:1965-73
  189. D Rachon, J Mysliwska, K Suchecka-Rachon, B Semetkowska-Jurkiewicz, K Zorena, W Lysiak-Szydlowska. Serum interleukin-6 levels and bone mineral density at the femoral neck in post-menopausal women with type 1 diabetes. *Diabet Med*.2003;20:475-480
  190. EW Gregg, CM Mangione, JA Cauley, TJ Thompson, KE Ensrud, MC Nevitt for the study of osteoporosis fractures research group. Diabetes and incidence in older women. *Diabet care* 2002;25(1):61-67
  191. N Khalil, K Sutton-Tyrell, ES Strotmeyer, GA Greendale, N Vuga, F Selzer, CJ Crandall, JA Cauley. Menopausal bone changes and incident fractures in diabetic women: a cohort study. *Osteoporosis Int* 2011;22:1367-1376
  192. MC Navarro, M Sosa, P Saavedra, P Lainez, M Marrero, M Torres, CD Medina. Poverty is a risk factor for osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 2009;20:393-398
  193. JB Payne, JA Stoner, PV Nummikoski, RA Reinhardt, AD Goren, MS Wolff, HM Lee, JC Lynch, R Valente, LM Golub. Subantimicrobial dose doxycycline effects on alveolar bone loss in postmenopausal women. *J Clin Periodontol*.2007;34:776-787

194. RA Reinhardt, JA Stoner, LM Golub, MS Wolff, HM Lee, TA Meinberg, JC Lynch, ME Ryan, T Sorsa, JB Payne. Efficacy of sub-antimicrobial dose doxycycline in post-menopausal women: clinical outcomes. *J Clin Periodontol*. 2007;34:768-775
195. P Hadji, JJ Body, MS Aapro, A Brufsky, RE Coleman, T Guise, A Lipton, M Tubiana-Hulin. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone mass. *Annals of Oncology* 2008;19:1407-1416
196. Wellen KE, Hotamisligil GS: Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation* 2003, 112(12):1785-1788
197. Mundy GR: Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev* 2007, 65(12 Pt 2):S147-151
198. M. O. Premaor, K. Ensrud, L. Lui, R., A. Parker, J. Cauley, T. A. Hillier, S. Cummings, and J. E. Compston, Risk Factors for Nonvertebral Fracture in Obese Older Women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(8):2414 –21
199. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. 2011. *Journal of Orthopaedic surgery and research*; 6:1-7
200. L MA Jarjou, MA Laskey, Y Sawo, GR Goldberg, TJ Cole, A Prentice. Effect of calcium supplementation in pregnancy on maternal bone outcomes in women with a low calorie intake. *Am J Clin Nutr* 2010;92:450-7
201. JC King. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr* 2000. 71(suppl);1218S-25S)
202. AJ Black, J Topping, B Durham, RG Farquharson, WD Fraser. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy. *Journal of bone and mineral res.* 2000;15(3):557-63
203. HJ Kalkwarf, BL Specker. Bone mineral changes during pregnancy and lactation. *Endocrine*; 17(1):49-53
204. A Bjornerem, LA Ahmed, L Jorgensen, J Stromer, RM Joakimsen. Breastfeeding protects against hip fracture in postmenopausal women: The Tromso study. 2011; 26 (12): 2843-50
205. Axt-Fliedner R, Schneider G, Seil R, Friedrich M, Mink D, Schmidt W. Transient bilateral osteoporosis of the hip in pregnancy. A case report and review of the literature. *Gynecol obstet invest* 2001;51:138-40

206. Møller UK, Vieth SS, Mosekilde L, Rejnmark L. Changes in bone mineral density and body composition during pregnancy and postpartum. A controlled cohort study. *Osteoporos Int.* 2011 May 25; Epub ahead of print DOI: 10.1007/s00198-011-1654-6
207. Pearson D, Kaur M, San P, Lawson N, Baker P, Hosking D. Recovery of pregnancy mediated bone loss during lactation. *Bone.* 2004;34: 570–8
208. Møller UK, Vieth SS, Mosekilde L, Rejnmark L. Changes in bone mineral density and body composition during pregnancy and postpartum. A controlled cohort study. *Osteoporos Int.* 2011 May 25; Epub ahead of print DOI: 10.1007/s00198-011-1654-6
209. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2005;10:105–18
210. Wysolmerski JJ. Conversations between breast and bone: physiological bone loss during lactation as evolutionary template for osteolysis in breast cancer and pathological bone loss after menopause. *BoneKEY.* 2007;4:209–25
211. Sowers MF, Hollis BW, Shapiro B, Randolph J, Janney CA, Zhang D, Schork A, Crutchfield M, Stanczyk F, Russell-Aulet M. Elevated parathyroid hormone-related peptide associated with lactation and bone density loss. *Jama* 1996;276:549-54
212. Laskey MA, Prentice A. Bone mineral changes during and after lactation. *Obstet Gynecol* 1999;94:608–15
213. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington, DC: National Academy Press, 2010
214. E.S. Siris, P.D. Miller, E Barrett-Connor, K. G. Faulkner, L.E. Wehren, T.A. Abbott, M.L. Berger, A.C. Santora, L. M. Sherwood. Identification and Fracture Outcomes of Undiagnosed Low Bone Mineral Density in Postmenopausal Women Results From the National Osteoporosis Risk Assessment *JAMA.* 2001;286 (22): 2815-2822
215. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N (1994) The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9:17–114

216. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, De Laet C, Dawson A (2000) Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteoporosis and osteopenia. *Bone* 27:585–590
217. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzolli R, Reginster JY, (ESCEO) and (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int.*2013;24:23-57
218. Kung A WC, Lee KK, Andrew YY Ho, Tang G, Luk K DK. Ten year risk of osteoporotic fractures in postmenopausal Chinese women according to clinical risk factors and BMD T scores:a prospective study. *Journal of bone and mineral res.*2007;22(7):1080-6
219. Rubin KH, Abrahamsen B, Hermann AP; Bech M, Gram J, Brixen K. Prevalence of risk factors for fractures and use of DXA scanning in Danish women. A regional population-based study. *Osteoporosis Int.*2011;22:1401-9
220. Kanis JA, Oden A, Johnell O et al.2007. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women.*Osteoporosis Int.*18;1033-46
221. Kanis JA, Hans D, Cooper C, et al.2011. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporosis Int.* 22:2395-411
222. Blake GM, Patel R, Knapp KM, Fogelman I. Does the combination of two BMD measurements improve fracture discrimination? *J Bone Miner Res.*2003;18:1955-63
223. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX – assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporosis Int.*2008;19:1395-408
224. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of OfractureSkors.*BMJ.* 2009;339:b4229
225. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Ostoporosis Int.*2005;16:229-38
226. Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, Merriman EN, Nicholson GC Kotowicz MA. The population burden of fractures originates in women with osteopenia , not osteoporosis. *Osteoporosis Int.*2006;17:1404-9



227. Marshall D, Johnell O, Wedel H (1996) Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 312:1254–1259
228. Grudny SM, Paternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1348-1359
229. T ACM van Geel, Nguyen, PP Geusens, JR Center, TV Nguyen, GJ Dinant, JA Eisman. Development of a simple prognostic nomogram for individualising 5-year and 10-year absolute risks of fracture: a population-based prospective study among postmenopausal women. *Ann Rheum Dis*.2011;70:92-7
230. H Johansson, A Oden, O Johnell, B Jonsson, C de Laet, A Oglesby, E V McCloskey, K Kayan, T Jalava, JA Kanis. Optimization of BMD Measurements to Identify High Risk Groups for Treatment—A Test Analysis. 2004. *J Bone Miner Res*; 19(6):906-13
231. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pfleger B, Khaltayev N. Assessment of fracture risk. *Osteoporosis Int*.2005;16:581-9
232. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2010.17(1); 25-54
233. Fujita K, Kasayama S, Hashimoto J et al. Inhaled corticosteroids reduce bone mineral density in early postmenopausal but not premenopausal asthmatic women. *J Bone Miner Res* 2001;16:782-7
234. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology*.2000;39:1383-9
235. Kanis JA, for the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the Primary health care level. Technical report. World health organization collaborating centre for metabolic bone diseases. Sheffield UK. University of Sheffield, 2008;100-31

236. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton IL et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.*2004;19:893-9
237. Dalle Carbonare L, Bertoldo F, Valenti MT, Zenari S, Zanatta M, Sella S et al. Histomorphometric analysis of glucocorticosteroid-induced osteoporosis. *Micron* 2005;36:645-52
238. Lane NE, Lukert B. The science and therapy of glucocorticosteroid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin M+North Am.* 1998;27:465-83
239. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA et al. Glucocorticosteroids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology.*2004;145:1835-41
240. Legrand E, Chappard D, Pascaretti C, Duquenne M, Kreba S, Rohmer V et al. Trabecular bone microarchitecture, bone mineral density, and vertebral fractures in male osteoporosis. *J Bone Miner Res*2000;15:13-9
241. Kanis JA, for the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical report. World Health Organization Collaborating centre for Metabolic bone Disease. Sheffield, UK: University of Sheffield,2008:100-131
242. F de Vries, M Bracke, HGM Leufkens, J-W J Lammers, C Cooper, T P van Staa. Fracture risk with intermittent high dose oral glucocorticosteroid therapy. *Arthritis and rheumatism.*2007;56(1):208-14
243. Cooper C, Coupland C, Mitchell M 1995 Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and the risk of hip fracture. *Ann Rheum Dis* 54:49–52
244. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C 2002 The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis. *Osteoporos Int* 13:777–787
245. Patschan D, Lodenkemper K, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2001; 29: 498–505
246. Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 83–8
247. SL Gudmundsdottir, D Oskarsdottir, OS Indriadison, L Franzson, G Sigurdsson. Risk factors for bone loss in hip of 75-year old women: A 4- year follow up study. *Matirutas.*2010;67:256-61

248. J Tamaki, M Iki, Y Sato, E Kajita, S Kagamimori, Y Kagawa, H Yoneshima. Smoking among premenopausal women is associated with increased risk of low bone status: the JPOS study. *J Bone Miner Res* 2010; 28:320-7
249. A Baheiraei, NA Pocock, JA Eisman, ND Nguyen, TV Nguyen. Bone mineral density, body mass index and cigarette smoking among Iranian women: Implication for prevention. *BMS Musculoskeletal Disorders*. 2005;6(34):1-9
250. Y Yahata, K Aoyagi, K Okano, I Yoshimi, Y Kusano, M Kobayashi, K Moji, T Takoemto. Metacarpal and bone mineral density, body mass index and lifestyle among postmenopausal Japanese women: Relationship of body mass index, physical activity, calcium intake, alcohol and smoking to bone mineral density: The Hizen-Oshima Study. *Tohoku J Exp Med*. 2002;196:123-9
251. Waugh EJ, Lam Ma, Hawker GA, McGowan J, Papaioannou A, Cheung Am, Hoodsman AB, Leslic WD, Siminoski K, Jamal SA. Risk factors for low bone mass in healthy 40-60 year old women: A systemic review of the literature. *Osteoporosis Int*.2009;20:1-21
252. Jorgensen L, Joakimsen R, Ahmed L, Stormer J, Jacobsen BK. Smoking is a strong risk factor for non-vertebral fractures in women with diabetes:the Tromso study. *Osteoporosis Int*.2011;22:1247-53
253. Onckes C, Prewstwood K, Kleppinger A, Wang Y, Cooney J, Raisz L. Impact of smoking cessation on bone mineral density in postmenopausal women. *Journal of women health*. 2006; 15(10):1141-50
254. Baron JA, Farahmand BY, Weiderpass E et al.Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk for hip fracture in women. *Arch Intern Med* 2001;161:983-988
255. AR Kamer, N El\_Ghorab, N Marzec, J E Margarone III, R Dziak. Nicotine induced proliferation and cytokine release in osteoblastic cells. *Intern J of mollecular medicine*.2006;17:121-7
256. L Ma, LW Zheng, MH Sham, LK Cheung. Uncoupled angiogenesis and osteogenesis in nicotine.compromised bone healing.2010 *J bone miner res*; 25(6):1305-13
257. I Brčić Karačonji. Facts about nicotine toxicity. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2005;58:363-71

258. Morris HA, Need AG, Horowitz M, O Loughlin PD, Nordin BEC. Calcium absorption in normal and osteoporotic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.*1991;49:240-3
259. Rapuri PB, Gallagher JC, Baljhorn KE, Ryschon KL. Smoking and bone metabolism in elderly women. *Bone.*2000;27(3):429-36
260. Baron JA. Breast cancer, hormone-related disorders and cigarette smoking. *J Women's Cancer* 2001; 3: 23–28
261. Need AG, Kemp A, Giles N, Morris HA, Horowitz M, Nordin BE. Relationships between intestinal calcium absorption, serum vitamin D metabolites and smoking in postmenopausal women. *Osteoporosis Int.* 2002;13:83-88
262. Oncken C, Prestwood K, Kleppinger A, Wang Y, Cooney J, Raisz L. Impact of smoking cessation on bone mineral density in postmenopausal women. *J Womens Health* 2006;15:1141–1150
263. Alison Kleppinger, M.S.,<sup>1</sup> Mark D. Litt, Ph.D.,<sup>2</sup> Anne M. Kenny, M.D.,<sup>1</sup> and Cheryl A. Oncken. Effects of Smoking Cessation on Body Composition in Postmenopausal Women.2010. *Journal of women's health*; 19(9): 1651-9
264. Jeffrey P, Levine MD. Identification, diagnosis and prevention of osteoporosis. *Am J Manag Care.* 2011;17:S170-6
265. Cuddihy MT et al. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. *Osteoporosis International*, 1999, 9:469–475
266. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures:a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone miner Res.*2000.15:721-39
267. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Assessment of fracture risk. *Eur J Radiol* 2009; 71: 392-97
268. RL Lindsay, SI Silverman, C Cooper et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture *JAMA* 2001;285:320-3
269. Tobias JH, Hutchinson AP, Hunt LP, McCloskey EV, Stone MD, Martin JC, Thompson PW, Palferman TG, Bhalla AK. Use of clinical risk factors to identify postmenopausal women with vertebral fractures. *Osteoporosis Int.*2007;18:35-43

270. Melton LJ III, Thamer M, Ray NF et al. Fractures attributable to osteoporosis:report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997;12:1761-8
271. van Geel TA, van Helden S, Geusens PP et al. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:99-102
272. Ryg J, Rejnmark L, Overgaard S et al. Hip fracture patients at risk of second hip fracture: a nationwide population-based cohort study of 169.145 cases during 1977-2001. *J Bone Miner Res*.2009;24:1299-307
273. von Friesendorff M, Besjakov J, Akesson K. Long-term survival and fracture risk after fracture:a 22-year follow-up women. *J Boen Miner Res*.2008;23:1832-41
274. A CM van Geel, PP Geusens, IF Nagtzaam, C MJR Schreurs, D JM van der Voort, P ELM Rinkens, A DM Kester, Geert-Jan Dinant. Timing and risk factors for clinical fractures among postmenopausal women: a 5-year prospective study. *BMC Medicine*. 2006; 4(24): 1-7
275. S van Helden, J Cals, F Kessels et al. Risk of new clinical fractures within 2 years following a fracture. *Osteoporosis Int* 2006;17:348-54
276. RW Keen, DJ Hart, NK Arden, DV Doyle, TD Spector. Family history of appendicular fracture and risk od osteoporosis: a population-based Study.1999. *Osteoporosis Int*; 10:161-6
277. J Sirola, AK Koistinen, JS Jurvelin, R Honkanen, E Alhava, H Kroger. One loss rate may interact with other risk factors for fractures among elderly women: a 15-year population-based study. *Journal of osteoporosis*. 2010; Article ID736391:1-10
278. (Bensen R, Adachi JD, Papaioannou A, Ioannidis G, Olszynski WP, Sebaldt RJ, Murray TM, Josse RG, Brown JPM Hanley DA, Petrie A, Puglia M, Goldsmith CH, Bensen W. Evaluation of easily measured risk factors in the prediction of osteoporotic fractures. *BMC Musculockeletal Disorders*. 2005;6(47):1-9
279. Duncan EL, Brown MA. Genetic determinants of bone density and fracture risk-state of art and fracture directions. 2010. *J Clin Endocrinol Metab*.95:2576-87
280. H Ohta, T Kuroda, Y Onoe, C Nakano, R Yoshikata, K Ishitani, K Hashimoto, M Kume. Familiar correlation of bone mineral density, birth data and lifestyle factors among adolescent daughters, mothers and grandmothers. *J Bone Miner Metab*.2010;28:690-5

281. Karl Michaëlsson,<sup>1</sup> John A. Baron,<sup>2</sup> Bahman Y. Farahmand,<sup>3</sup> and Sverker Ljunghall. Influence of Parity and Lactation on Hip Fracture Risk.2001.American Journal of epidemiology;153(12):1166-72
282. Sowers M. Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent bone loss and osteoporosis. J Bone Miner Res1996;11:1052-60