

**NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U  
BEOGRADU**

Odlukom Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu broj: 4600/8 od 14.04.2014. godine za ocenu doktorske disertacije pod nazivom „Rizik od preloma proksimalnog okrajka butne kosti kod bolesnika sa degenerativnim oboljenjem zgloba kuka“, kandidata dr Slaviše Zagorac, odre ena je komisija u sastavu:

1. Prof.dr Marko Bumbaširevi – Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Doc.dr Ivan Miloševi – Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Milorad Mitkovi – Klinika za ortopediju, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Mentor doktorske disertacije je Prof. dr Aleksandar Leši , a komentor Prof.dr Marija uri

Nakon detaljnog pregleda priložene dokumentacije, konsultacija sa mentorom,komentorom i kandidatom, a prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, lanovi komisije Nau nom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu jednoglasno podnose slede i

## **IZVEŠTAJ**

### **A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija pod nazivom „Rizik od preloma proksimalnog okrajka butne kosti kod bolesnika sa degenerativnim oboljenjem zgloba kuka“ sadrži devet poglavlja: Uvod, Ciljevi rada, Metode istraživanja, Rezultati, Diskusija, Zaklju ci, Literatura, Skra enice i Prilozi. Disertacija je napisana na 111 strana, na kojima je prikazano 33 tabele, 7 grafika, 11 slika i jedan prilog.

**UVOD.** Uvod se sastoji iz 4 dela. U prvom delu su prikazani epidemiološki podaci vezani za dva naj eš a oboljenja zgloba kuka: prelome i artrozu. Potom su dati osnovni elementi važni za biomehaniku kuka. U tre em delu su prikazani najvažniji podaci vezani sa prelome kuka ( mehanizam nastanka,klasifikacija, le enje), a poslednji deo uvoda se odnosi na osteoartrozu (promene u hrskavici, klasifikacija, le enje).

**CILJEVI RADA** su jasno definisani i napisani tako da se na osnovu epidemioloških parametara, DXA analizom, strukturalnom analizom proksimalnog dela femura- HSA i mikro CT analizom vrata butne kosti da odgovor na pitanje da li postoji razlika parametrima koštane gustine i strukturalnim parametrima kod dve grupe ispitanika,kao i odgovor na pitanje da li prisustvo artroze uti e na frekvenciju i lokalizaciju preloma, odnosno da li odre eni parametri mogu da dovedu do pove anog rizika od preloma kod osoba sa degenerativnim oboljenjem kuka.

**MATERIJAL I METODE** U ovom poglavlju detaljno su opisane sve metode koje su koriš ene u radu. U prvom delu je navedeno mesto istraživanja,vreme istraživanja i broj ispitanika koji je u estvovao u u istraživanju. Vršeno je prospektivno skupljanje i analiza epidemioloških parametara upotrebom specijalno dizajniranog upitnika koji sadrži najrelevantnija pitanja koja se ti u pojave preloma kuka i degenerativnog oboljenja kuka. Pre popunjavanja upitnika svakom pacijentu je objašnjena svrha upitnika i posle pristanka ispitanika pristupalo se popunjavanju upitnika.

Drugi deo istraživanja se odnosio na osteodenzitometriju- DXA i strukturalnu analizu kuka-HSA. Naveden je broj ispitanika, mesto i vreme ispitivanja.Merenje gustine proksimalnog okrajka femura je vršeno pomo u aparata Hologic 1000w, a dobijene vrednosti na DXA su potom podvrgnute daljnjoj HSA analizi, koja je vršena na tri regiona od interesa(intertrohanterni deo, vrat butne kosti i telo butne kosti), a dobijeni su slede i parametri: periostealni dijametar /PD/ , indeks otpora na kompresivno opterećenje /CSA/, endokortikalno dijametar /ED/, moment inercije /CSMI/, otporni momenat na savijanje /Z/, debljina korteksa /Cth/, indeks izvijanja/Br/.

Treći deo istraživanja se odnosio na mikroCT analizu mikroarhitekture vrata butne kosti. Naveden je broj ispitanika i mesto istraživanja, a analizirana su dva regiona na vratu butne kosti: inferomedijalni i superolateralni, a analizirani su sledeći parametri: procenat koštane

frakcije (BV/TV), stepen povezanosti trabekula (Conn.D, 1/mm), indeks strukturnog modela (SMI), broj trabekula (Tb.N, 1/mm), debljina trabekula (Tb.Th, mm), separacija trabekula (Tb.Sp,mm) i stepen anizotropije (DA).

Obrada podataka je vršena korišćenjem SPSS statističkog paketa (verzija 12.0, Inc., Chicago, IL, USA). Od statističkih testova za analizu su korišćeni t-test i ANOVA ukoliko su se podaci ponašali po normalnoj raspodeli i Kruskal Wallis test ukoliko se podaci nisu ponašali po normalnoj raspodeli. Za međugrupno poređenje je korišćen Mann Withney test sa Bonferoni korekcijom. Svaki parametar je obrađen metodama deskriptivne statistike. Svi rezultati su prilagođeni na standardnu visinu i težinu, a posle prilagođavanja („adjustinga“) analizom kovarijanse je vršeno ispitivanje razlike. Kao značajna smatrana je p vrednost <0.05.

**REZULTATI** su prikazani u vidu 3 podgrupe, 25 tabela i 7 grafika, uz prpratni tekst, koji sadržaju u potpunosti odgovara sadržaju priloga.

U poglavlju **DISKUSIJA** kandidat je na sveobuhvatan i detaljan način povezoao svoje rezultate sa rezultatima drugih autora. Na adekvatan način su analizirani epidemiološki podaci, osteodenzitometrija, strukturalna analiza kuka i mikro CT. Na osnovu toga, kandidat je izneo svoje zaključke i hipoteze, koji objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije u skladu sa rezultatima većine drugih autora koji imaju isti naučni interes.

U poglavlju **ZAKLJUČCI** navedeni su najznačajniji zaključci koji su potpuno u skladu sa dobijenim rezultatima i navedenim ciljevima istraživanja.

U poglavlju **LITERATURA** navedene su 231 bibliografske jedinice iz stranih i domaćih publikacija.

U poglavlju **SKRAĆENICE** taksativno i sa jasnim opisom su navedene sve skraćenice koje su se javljale u disertaciji.

U poglavlju **PRILOZI** je priložen epidemiološki upitnik koji je korišćen u istraživanju.

## B. Opis postignutih rezultata

Rezultati ove doktorske disertacije su podeljeni u tri celine. U prvoj celini su prikazani rezultati analize epidemioških parametara. Pokazano je da su dominantno bile povređene osobe ženskog pola, ali nije bilo značajne razlike između u tri grupe ispitanika. Dalje su prikazani rezultati analize godina starosti gde je pokazano da su pacijenti sa prelomom bili značajno stariji od pacijenata sa osteoartritisom. Pacijenti sa artritisom su imali značajno veći telesnu težinu od grupe sa prelomom, kao i veći telesnu visinu. Body Mass Index (BMI) je značajno veći i kod pacijenata sa artritisom i pacijenata sa prelomom i značajima artritisa, u odnosu na pacijente sa prelomom. Zanimljivo je da su kod pacijenata koji su imali samo prelom, bez artritisa, značajno bili zastupljeniji intrakapsularni prelomi, dok su kod pacijenata sa značajima artritisa značajno bili zastupljeniji ekstrakapsularni prelomi. Pacijenti sa artritisom su bili manje pokretni pre hospitalizacije i imali su izraženije bolove u predelu kuka. Time se može objasniti bolja opreznost i manja incidenca padanja. Pacijenti sa prelomom kuka su imali značajno više preloma drugih kostiju u toku života, što možda ukazuje na genetsku predispoziciju. Zatim su prikazani rezultati analize određenih faktora rizika, pa je pokazano da je broj pušača značajno veći i kod pacijenata sa prelomom kuka, dok kod kafe i alkohola nije dobijena značajna razlika između u ispitivanim grupama. Zatim su analizirani komorbiditeti i nađeno je da su oboljenja respiratornog sistema značajan faktor rizika za prelom kod pacijenata sa artritisom kuka. Upotreba lekova se nije pokazala značajno različitom kod ispitivanih grupa. Zatim sledi analiza faktora rizika za osteoporozu (izlaganje suncu, menopauza), gde nije nađena značajna razlika između u ispitivanim grupama. Interesantno je da su kod pacijenata sa artritisom postojale izražene degenerativne promene (gr III,IV), dok su kod pacijenata sa prelomom i značajima artritisa degenerativne promene bile manje izražene (gr I,II).

Zatim sledi prikaz rezultata DXA i HSA analize. Ispitivanje je urađeno na ukupno 73 ispitanika ženskog pola, od čega je 35 bilo sa degenerativnim oboljenjem kuka-osteoartritisom (OA), a 38 pacijenta je bilo sa prelomom vrata butne kosti (CF). Koštana gustina je značajno veća u regionu vrata kod pacijenta obolelih od osteoartritisa u odnosu na pacijente sa prelomom kuka. Korišćenjem t-testa ispitivana je značajnost razlike u prosečnim vrednostima ispitivanih karakteristika između dve grupe ispitanika. Pacijenti oboleli od

osteoartritisu imaju značajno veću količinu i gustinu koštane mase u regionu vrata, intertrohanteričnom i trohanteričnom regionu. Takođe je kod ovih pacijenata značajno veća ukupna koštana masa i gustina u kuku u poređenju sa pacijentima sa prelomom kuka. U vratu butne kosti debljina korteksa (Cth) je značajno veća kod pacijenata obolelih od osteoartritisu. Statistički značajna razlika je dobijena i kod indeksa izvijanja (BR), i on je značajno veći kod pacijenata sa prelomom vrata butne kosti. Analizom intertrohanterne regije dobijena je statistički značajna razlika kod BMD koji je veći kod pacijenata sa osteoartritisom. Za razliku od regiona vrata butne kosti, kod intertrohanterne regije je dobijena statistički značajna razlika kod svih parametara osim PD i ED.

Tako je dobijeno da je indeks otpora na opterećenje (CSA) i indeks strukturalnog rigiditeta (CSMI) statistički značajno veći kod pacijenata sa osteoartritisom. Indikator sile savijanja (z) je značajno veći kod pacijenata sa prelomom vrata butne kosti.

Debljina korteksa (Cth) je veća kod pacijenata sa osteoartritisom, dok je indeks izvijanja (BR) statistički značajno veći kod pacijenata sa prelomom vrata butne kosti. I u regionu tela butne kosti, kao i u prethodna dva regiona, BMD je statistički značajno veći kod pacijenata sa osteoartritisom. Ovde je dobijena statistički značajna razlika i kod vrednosti endokortikalnog dijametara (ED) i on je značajno veći kod pacijenta sa prelomom vrata butne kosti. Potom su svi dobijeni rezultati na proksimalnim okrajcima butne kosti žena prilagođeni standardizovanoj telesnoj visini i težini da bi se izbegli uticaji ovih parametara na dobijene rezultate. Analizom podataka dobijenih pomoću DXA, posle prilagođavanja nije dobijena statistički značajna razlika za BMD i BMC u regionu vrata butne kosti. Međutim u intertrohanternoj regiji BMCit je bio veći kod pacijenata sa osteoartritisom, a isto važi i za BMDit . Primetili smo da se razlike između dve grupe za navedena dva regiona smanjuju, ali su i dalje statistički značajne (za nivo značajnosti 0,05). Ovo važi za sve parametre osim za CSMI kod intertrohanterne i regije tela butne kosti, gde se posle *adjustinga* gubi statistički značajna razlika.

I analiza varijanse je pokazala da se signifikantne razlike za posmatrane parametre u odnosu na definisane starosne kategorije uočavaju većinom u intertrohanternom predelu i telu butne kosti. Vrednosti kolodijafalnog ugla i dužine osovine kuka (HAL) pokazuju da nema statistički značajne razlike između dve grupe ispitanika (kako pre, tako i posle *adjustinga*).

Poslednji deo u poglavlju REZULTATI čini mikro CT analiza vrata butne kosti. Rezultati su pokazali da postoji značajan varijabilitet kad su u pitanju ispitanici sa osteoartritisom, ali je jasan trend jačanja trabekularne mikroarhitekture poredeći sa kontrolnom grupom. Grupa sa osteoartritisom pokazuje značajno veću povezanost trabekula, značajno manji indeks strukturalnog modela i značajno smanjenu anizotropiju. Ono što je interesantno je da je procenat koštane frakcije u superolateralnom delu vrata za oko 50% veći kod osteoartritisa nego kod kontrolne grupe. Kada se govori o uticaju regiona na parametre mikroarhitekture, rezultati su pokazali sa su svi parametri značajno zavisni od regiona, a inferomedijalni deo vrata pokazuje bolju mikroarhitekturu od superolateralnog regiona. Step en koštane frakcije je bio veći u inferomedijalnom regionu za 33% kod kontrolne grupe, a za 80% kod osteoartritisa. U obe grupe postoji smanjenje povezanosti trabekula za oko 50% i smanjenje anizotropije za 30% u superolateralnom regionu.

### **C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima literature**

Sva istraživanja na temu povezanosti osteoartritisa i rizika od preloma kuka se mogu svrstati u dve grupe: u jednoj su istraživanja koja ukazuju da je osteoartritis zaštitni faktor kod preloma kuka, a u drugoj grupi su istraživanja koja ukazuje na samo da osteoartritis ne štiti od preloma, nego čak i poveća incidencu preloma kuka. Zahvaljujući elektronskoj mikroskopiji glave butne kosti između pacijenata sa prelomom i pacijenata sa osteoartritisom, pokazano je postojanje značajnih razlika u trabekularnoj kosti, kolagenim vlakanima, lakunama i osteoblastima, što ukazuje na negativnu povezanost osteoartritisa i osteoporoze. Sa aspekta biomehanike, zbog stalnog izlaganja kompresionim i tenzionim silama, kosti se tokom života remodeliraju i ovaj proces u velikoj meri zavisi od modela stresa kome su kosti izložene. Koštana masa koje je stvorena tokom rasta, održava se tokom života, da bi sa starošću došlo do gubitka koštane mase usled negativnog balansa između stvaranja i resorpcije kosti tokom remodelovanja. U trabekularnoj kosti se istanjuju trabekule i smanjuje se njihov broj i povezanost. U dugim kostima usled gubitka koštane mase dolazi do endostalne resorpcije korteksa, ali i do kompenzatornog uvećanja debljine periosta(perioistalna apozicija), što povećava koštanu snagu. Na osnovu ova dva fiziološka procesa se procenjuje stepen fragilnosti kosti i upravo osteoporoza se definiše kao poremećaj veličini koštane mase, ali tokom starenja dolazi i do promena na nivou samog materijala od

koga su kosti izgrađene čime nastaje degradacija u kvalitetu kostiju koji dovodi do povećane fragilnosti. Pored koštane mase i kvaliteta kostiju, kao važan faktor rizika za pojavu preloma se izdvaja pad. Ako poredimo pad i fragilnost skeleta kao faktore rizika za prelom kuka kod starih ljudi prednost treba dati padu, odnosno prevenciju preloma kuka treba sprovoditi pre svega prevencijom pada (odnosno, smanjenjem faktora rizika koji dovode do pada). Osteoartritis, kao drugi najznačajniji klinički entitet, je povezan sa mehaničkim stresom i starenjem. Nekoliko promena se dešava u zglobu, uključujući fragilne prelome, gubitak otpora u hrskavici, smanjenu mišićnu snagu, smanjenu elastičnost ligamenata i redistribuciju masti. Prema klasičnom shvatanju, primarna vidljiva patološka promena u osteoartritisu je lezija hrskavice. Jednim delom ovo je uslovljeno smanjenom sposobnošću hondrocita da odgovore na stimulaciju faktorima rasta (pre svega IGF- I i TGF- $\beta$ ). Zbog smanjenog zglobnog prostora i istanjene hrskavice, na hrskavici se javljaju zone erozije i fisure čime subhondralna kost postaje izložena većem stresu. U njoj dolazi do razvoja subhondralnih cisti, zadebljanja trabekula i formiranja osteofita a u samom zglobu do sinovijalne inflamacije. O uticaju pola na pojavu i progresiju osteoartritisa i danas postoje kontradikcije. Postoje studije koje ukazuju da je progresija osteoartritisa izraženija kod osoba ženskog pola, dok neki drugi istraživači tvrde da pol nema uticaja na progresiju osteoartritisa. Kada govorimo o prelomima, opšti zaključak većine studija je da je učestalost preloma značajno veća kod osoba ženskog pola, što se objašnjava smanjenom koštanom gustinom i povećanom sklonošću ka padu. U studiji Franklina i saradnika je pokazano da kod muškaraca (posle adjustinga za godine starosti) nema razlike u prevalenci osteoartritisa kod preloma proksimalnog okrajka femura, dok je kod žena nađena značajno veća prevalenca osteoartritisa kod ekstrakapsularnih preloma. Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima ove doktorske disertacije.

Iako se znaci osteoartritisa mogu javiti i kod osoba mlađih od 20 godina, njegova učestalost i progresija su u direktnoj srazmeri sa godinama starosti.

Postavlja se pitanje šta je to što dovodi do pojave osteoartritisa, a vezano je za starenje. Odgovor bi bio da je to proces starenja ćelija u zglobnom tkivu (slaba reakcija hondrocita na faktore rasta, mitohondrijalna disfunkcija i oksidativni stres)

Međutim, postoje i studije koje pokazuju da godine starosti nemaju uticaja na progresiju osteoartritisa.

Sa druge strane, starost je jedan od najvažnijih nezavisnih faktora rizika za pojavu preloma kuka. Stariji ljudi sa jedne strane podležu progresivnoj redukciji gustine koštane mase, a sa druge strane su, zbog komorbiditeta koji dovode do poremećaja ravnoteže, skloniji padanju. Interesantno je zapažanje Powera i saradnika o dizbalansu remodeliranja u predelu vrata butne kosti kod starije populacije, koje dovodi do stanjenog korteksa i povećane poroznosti, što na kraju dovodi do povećanog rizika od preloma.

Interesantan je uticaj gojaznosti na pojavu osteoporoze i osteoartritisu. Gojaznost je multifaktorijalno oboljenje uključujući genetske faktore i faktore okruženja, a kao index gojaznosti najčešće se upotrebljava Body Mass indeks (BMI). Velike epidemiološke studije su pokazale da su povrećana telesna težina ili BMI povezani sa povećanjem koštane mase, te da redukcija telesne mase može dovesti i do redukcije koštane mase i do povećane fragilnosti kosti. Iako postoje oprečna mišljenja o uticaju gojaznosti na pojavu osteoartritisu kuka, Svetska zdravstvena organizacija je uvrstila gojaznost kao jedan od važnih faktora rizika za pojavu artritisa kuka. Možda je najoptimalnije reći da gojaznost ima umereni uticaj na pojavu osteoartritisu kuka, što je Lievense pokazao u svom istraživanju. Dakle, smatra se da gojaznost utiče na pojavu osteoartritisu na dva načina: metaboličkim efektom i povećanim biomehaničkim opterećenjem.

Zanimljiv je rezultat ove disertacije koji ukazuje su pacijenti sa prelomom kuka i znacima artritisa imali značajno veću telesnu visinu od pacijenata sa čistim prelomom i čistom artritismom. U literaturi nema istraživanja koje je per se ispitivalo uticaj visine na pojavu osteoartritisu ili preloma kuka (uglavnom su istraživanja bazirna na BMI). Postoji jedino studija koja ukazuje da visina nema značajnog uticaja na rizik od primarne artroplastike kuka kod osteoartritisu. Kada se radi o prelomima kuka, našli smo u jednom istraživanju norveških istraživača da je relativni rizik od preloma veći kod osoba sa većom telesnom visinom, nevezano za pol.

Interesantna su istraživanja koja se bave vrstom preloma kuka kod pacijenata sa degenerativno izmenjenim kukom. U studiji Ardena pokazano je postojanje trenda smanjenja rizika od preloma vrata butne kosti kod pacijenata sa osteoartritismom kuka u odnosu na prelome trohanterne regije. U istraživanju Calderazija je pokazano da pacijenti sa osteoartritismom imaju tri puta veći rizik da zadobiju prelom trohanterne regije



(ekstrakapsularne) u poređenju sa prelomima vrata butne kosti. Rezultati ove disertacije su u saglasnosti sa rezultatima drugih istraživača.

Stariji pacijenti usvajaju različite biomehaničke kompenzatorne mehanizme kada je u pitanju hod sa obolelim zglobovima. Tipično za pacijente sa osteoartritisom kuka je da razvijaju Trendelenburgov položaj. Tokom hodanja karlica se pomera ka zdravoj strani, da bi se rasteretio oboleli zglob. Stoga centar gravitacije se pomera i to dovodi do nestabilnosti i sklonosti ka padanju. Sa druge strane, pojačan bol kod pacijenata sa artritisom dovodi do smanjene pokretljivosti, odnosno do pažljivijih pokreta, što dovodi do smanjenog rizika od padanja, kao jednog od glavnih faktora rizika za pojavu preloma. Međutim, dugogodišnji bol dovodi do depresije, koji je označen kao faktor rizika za pad.

U istraživanju Vestergaarda i saradnika ispitivan je rizik od preloma kuka, kičmenog stuba i podlaktice kod pacijenata sa osteoartritisom kuka. Dobili su rezultat da je osteoartritis kuka povezan sa smanjenim rizikom od preloma kuka, kičmenog stuba i podlaktice.

U istraživanju Kanisa pokazano je da je rizik od preloma kuka dva puta veći kod osoba koje su u životu imale prelom kuka ili kičmenog stuba. U literaturi je opisano da je jedan od faktora rizika za prelome ako pacijent živi sam, što se objašnjava povećanim rizikom od pada. Padovi kod starijih ljudi rezultuju fizičkim povredama, a najčešće su prelomi i subduralni hematomi, ali padovi imaju i psihološke konsekvence, kao što su strah od pada i depresije.

Uloga fizičke aktivnosti, odnosno intenziteta fizičke aktivnosti i danas predstavlja kontroverzu. Cumming je pokazao da pojačana fizička aktivnost posle 50-te godine života povećava rizik od artritisa kuka i kolena. Međutim on nije mogao dokazati u svojoj studiji da je ta pojačana aktivnost u negativnoj korelaciji sa povećanim rizikom od preloma, ali je pokazao da postoji negativna korelacija između broja zglobova zahvaćenih osteoartritisom i rizika od preloma. Što se tiče preloma kuka, zanimljiva je studija koja pokazuje da je kod žena koje su više od dvadeset godina radile težak fizički posao, smanjen rizik od preloma.

U studiji Rodriques-a u kojoj su poređeni pacijenti sa prelomom kuka i pacijenti sa osteoartritisom, pokazano da je pušenje snažan prediktor loših mehaničkih performansi trabekula kao i smanjene čvrstoće kosti. Iako je u mnogobrojnim studijama pokazano da je pušenje u negativnoj korelaciji sa osteoartritisom, jedna meta analiza je pokazala da se to ne može sa sigurnošću potvrditi.

U studiji Gastona je pokazano da pušenje negativno utiče na srastanje kosti posle preloma i to se objašnjava smanjenim protokom krvi, smanjenom koncentracijom antioksidanasa i vazokonstriktivnim dejstvom nikotina na arteriole.

Prema istraživanjima Evropske lige protiv reumatizma, koje je objavljeno 2010. godine na kongresu EULAR 2010, pokazano je da konzumacija alkohola (nevezano za dozu) smanjuje rizik od nekoliko vrsta artritisa, uključujući reumatoidni artritis, osteoartritis, reaktivni artritis, psorijatični artritis i spondiloartropatije.

Pacijenti sa prelomom proksimalnog okrajka femura, kao i pacijenti sa osteoartritisom su uglavnom starije životne dobi, te je neminovno prisustvo određenih komorbiditeta koji imaju uticaja na nastanak ovih oboljenja, ali i na posthospitalni (odnosno postoperativni) period. U istraživanju de Luisea i saradnika je pokazano da su postojanje kongestivne srčane insuficijencije, hronične opstruktivne bolesti pluća, demencije, tumora i maligniteta kod pacijenata sa prelomom vrata butne kosti povećava tri puta jednogodišnji mortalitet.

Takođe je pokazano da pacijenti sa ograničenom pokretljivošću usled osteoartritisa imaju povećan mortalitet zbog oboljenja respiratornog sistema. Kada je u pitanju uticaj lekova na rizik od preloma proksimalnog okrajka femura, u istraživanju Vestergaarda je pokazano da je upotreba slabih i jakih analgetika povezana sa povećanim rizikom od preloma proksimalnog okrajka femura. Verovatno je u pitanju povećan rizik od pada zbog nesvestica koje izazivaju jaki analgetici. Pokazalo se da su NSAID kao što je brufen povezani sa povećanim rizikom od preloma, dok COX-2 inhibitori nemaju uticaj na povećan rizik od preloma. Vestergaard se bavio i uticajem inhibitora protonske pumpe, H<sub>2</sub> antagonista i antacida na rizik od preloma. Pokazano je da inhibitori protonske pumpe blago povećavaju rizik od preloma, dok H<sub>2</sub> antagonisti blago smanjuju taj rizik.

Poznato je da je nedostatak vitamina D ima značajnu ulogu u prevenciji osteoporoze (što je povezano sa smanjenim izlaganjem suncu). Ustanovljeno je da blizu milijardu ljudi na zemlji pati od nedostatka vitamina D. Uloga vitamina D u patogenezi osteoartritisa je kontroverzna. Preliminarni podaci govore da vitamin D direktno utiče na hondroците zglobne hrskavice, a receptori za vitamin D su nađeni u humanim artikularnim hondrocitima, naročito u površnoj zoni. Nedostatak vitamina D dovodi do povećanog izlučivanja PTH (sekundarnog hiperparatireoidizma), što dovodi do povećanog metabolizma kostiju, smanjenja gutine koštane mase i povećane fragilnosti kosti.

Iako su dve epidemiološke studije pokazale da postoji povećan rizik od osteoartritisa kuka (suženje zglobne pukotine, ali ne i formiranje osteofita), druge studije nisu pokazale da postoji veza između vitamina D i osteoartritisa, iako se radi o zglobovima kolena.

Već se odavno zna da je menopauza povezana sa povećanim rizikom od osteoporoze, a samim tim i od preloma kuka [180,181]. Međutim, ono što dugo nije bilo jasno je da li menopauza utiče na povećan rizik od osteoartritisa. U istraživanju Von Mühlen je pokazano da žene u menopauzi imaju povećan rizik od osteoartritisa. Što je menopauza nastala ranije, to je i rizik od osteoartritisa veći. Ovo se objašnjava nedostatkom estrogena u menopauzi.

Osteoartritis je povezan sa povećanom gustinom koštane mase (BMD). Mehanizam nastanka povećane gustine koštane mase kod osteoartritisa nije sasvim poznat, ali je sigurno da ulogu igra povećana aktivnost osteoblasta (stvaranje subhondralne kosti, povećanje debljine trabekula) i smanjen rizik od mikrofraktura. Povećana vrednost koštane gustine se često viđa kod pacijenata sa osteoartritisom, ali je i dalje nejasno da li je to povezano sa smanjenim ili povećanim rizikom od preloma. Pretpostavka je da povećana koštana površina može biti vezana za smanjen rizik od preloma zato što se energija prilikom traume raspoređuje po većoj površini, što dovodi do smanjenog opterećenja na svakom kvadratnom centimetru kosti.

Da bi se što bolje došlo do procene koštane fragilnosti osim koštane gustine neophodno je analizirati i kvalitet i geometrijske karakteristike kosti. Postoji nekoliko parametara pomoću kojih se može proceniti geometrijski parametri kosti koji imaju uticaj na njeno biomehaničko ponašanje. Među njima su i geometrijski parametri proksimalnog okrajka butne kosti koji se mogu analizirati korišćenjem HSA programa kod standardnih DXA merenja.

Strukturalna analiza kuka je korišćena u mnogim studijama u cilju analize razlika u biomehaničkom ponašanju regije kuka. HSA analiza u ovoj disertaciji je pokazala da postoji značajna razlika u BMD u intertrohanternoj regiji i regiji tela butne kosti između dve grupe ispitanika. U studiji Szulc-a i saradnika je pokazano da intertrohanterni prelomi nisu zavisni ni od jednog geometrijskog parametra proksimalnog okrajka femura i da je BMD povećan u trohanternoj regiji. Nije potpuno jasno zašto je BMD u intertrohanternoj regiji značajno veći kod grupe sa osteoartritisom. Prema dostupnim studijama osteoartritis smanjuje rizik od preloma trohanterne regije i ima efekat sličan osteotomiji (eng: „osteotomy like“) kod pacijenata sa osteoartritisom i bolom. Pokazano je da se ED i PD povećavaju sa

godinama života. Tokom puberteta zadebljanje korteksa se dešava zbog povećane endokortikalne apozicije, što je regulisano estrogenom. Istovremeno, dolazi do inhibicije periostalne apozicije, koja sa godinama slabi, ali se i dalje javlja kod oba pola. U toku života, kod oba pola proces resorpcije menja proces endokortikalne apozicije. Ovi procesi, kao krajnji rezultat, dovode do povećanja ED i PD (s tim što je povećanje PD manje kod žena), što dovodi do istanjenja korteksa i povećane osetljivosti na istezanje. Primećeno je da kod muškaraca povećanje PD sa godinama jače izraženo, a kako je otpornost nekog segmenta kosti upravo srazmerna četvrtom stepenu polovine periostalnog dijametra, kod muškaraca imamo smanjenu osetljivost na istezanje. U studiji Javida i saradnika u kojoj je rađena DXA i HSA analiza kod 5245 žena u menopauzi (a merenje je vršeno posle adjustinga za BMD regije kuka), pokazano je da su veća širina kosti, veći CSMI, veći indeks savijanja (z) i veći CSA povezani sa povećanim rizikom nastanka radiografski verifikovanog osteoartritis. Indeks izvijanja (BR) predstavlja indeks koštane stabilnosti i označava odnos između periostalnog dijametra i debljine korteksa. Prema mnogim autorima, upravo je indeks izvijanja najznačajniji pokazatelj koštane čvrstine. Tako je u velikoj prospektivnoj Sculza pokazano da je BR signifikantno veći kod žena sa frakturom kuka rezultatima naše studije, dok je Beck pokazao da je najveća razlika u strukturnim parametrima kuka između žena sa i bez frakture kuka upravo u indeksu izvijanja. Poslednjih godina je publikovano nekoliko studija koji ukazuju na efikasnost HSA u predikciji preloma kuka. Kaptoge i saradnici su u studiji o osteoporotičnim prelomima (Study of Osteoporotic Fractures. - SOF) pokazali na uzorku od 7474 žene da su parametri vrata butne kosti, Cth, BMD I BR ekvivalentni u predikciji preloma, dok je LaCroix sa saradnicima na uzorku od 10,290 žena u menopauzi pokazao da dva geometrijska parametra, spoljašnji dijametar i BR u intertrohanternoj regiji mogu da posluže sa predikciju preloma vrata butne kosti.

U literaturi je još uvek malo podataka o mikroarhitekturi vrata butne kosti kod pacijenata sa osteoartritisom, a naročito je malo studija u kojima se osteoartritis poredi sa kontrolnom grupom. U ovoj disertaciji, generalno, postoji povećana trabekularna mikroarhitektura kod osteoartritis. Ovo je sa jedne strane u saglasnosti sa prethodnim ispitivanjima koja se bazirala na HSA analizi, ali su u suprotnosti sa rezultatima studije koji ukazuju na smanjenu trabekularnu građu kod ispitanika sa osteoartritisom. Trabekularna mikroarhitektura je

značajno veća u inferomedijalnom delu vrata što je u saglasnosti sa ranijim zapažanjima da je ovaj region dobro prilagođen velikom kompresivnom stresu.

Za razliku od ovog regiona, superolateralni deo, koji ne trpi veliko opterećenje je sa godinama podložan značajnom smanjenju trabekulane mikroarhitekture. Značajno bolji stepen povezanosti i postojanje trabekula oblika ploča (niži SMI) u oba regiona vrata kod pacijenata sa osteoartritisom dokazuje povećanu spongioznu mikroarhitekturu kod degenerativnog oboljenja zgloba kuka. Štaviše, promene u SMI imaju nesrazmerno veliki efekat na čvrstinu kosti. Stepem anizotropije označava stepen trabekularne upravljenosti za koju se veruje da korelira sa glavnim pravcima stresa i stoga ukazuju na specifičan obrazac opterećenja. Smanjen stepen anizotropije kod osteoartritisa (naročito u inferomedijalnom delu) ukazuju na više slučajnu prostornu raspoređenost trabekula. Zajedno sa ostalim mikrostrukturnim osobinama, smanjena anizotropija može da ima zaštitni efekat kod nastanka preloma, jer dolazi do povećanja koštanog otpora prema silama koje imaju različit pravac od uobičajenih, kao što je to slučaj kod padanja.

Dakle, rezultati ukazuju da određene promene u mikroarhitekturi štite pacijente sa osteoartritisom od preloma.

#### **D. Objavljeni i saopšteni rezultati koji ine deo teze:**

Objavljeni rad:

Djuric M, **Zagorac S**, Milovanovic P, Djonic D, Nikolic S, Hahn M, Zivkovic V, Bumbasirevic M, Amling M, Marshall RP. Enhanced trabecular micro-architecture of the femoral neck in hip osteoarthritis vs. healthy controls: a micro-computer tomography study in postmenopausal women. *Int Orthop* 2013; 37(1): 21-26.

**E. ZAKLJUČAK** (Obrazloženje naučnog doprinosa disertacije):

Rezultati ove doktorske disertacije imaju značajan naučni doprinos i donose nova saznanja o mogućoj povezanosti osteoartritisa sa jedne strane i osteoporoze, odnosno rizika od preloma kuka sa druge strane. Kandidat je analizirao ova dva oboljenja sa dva aspekta: sa epidemiološke strane, ukazujući na značaj faktora rizika i sa aspekta unutrašnje građe kosti. Ovakva saznanja će doprineti boljoj prevenciji i boljem lečenju dva najznačajnija oboljenja kuka: osteoartritisa i preloma, a to bi kao krajnji rezultat imalo značajno smanjenje incidence ova dva klinička entiteta.

## F. PREDLOG KOMISIJE ZA OCENU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija pod nazivom „Rizik od preloma proksimalnog okrajka butne kosti kod bolesnika sa degenerativnim oboljenjem zgloba kuka“, kandidata dr Slaviše Zagorac , po svom sadržaju i formi, dobro napisanom uvodnom delu, jasno postavljenim istraživačkim ciljevima, dobro osmišljenoj metodologiji, precizno iznetim rezultatima rada, razložnoj diskusiji i dobro formulisanim zaključcima ispunjava sve kriterijume dobro napisanog naučnog rada pa Komisija sa zadovoljstvom predlaže Naučnom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju pod nazivom „Rizik od preloma proksimalnog okrajka butne kosti kod bolesnika sa degenerativnim oboljenjem zgloba kuka“, kandidata dr Slaviše Zagorac i odobri javnu odbranu.

### **Mentor:**

---

Prof. dr Aleksandar Leši

### **Komentor:**

---

Prof.dr Marija Čuri

### **Članovi Komisije**

---

Prof. dr Marko Bumbaširevi

---

Doc.dr Ivan Milošević

---

Prof.dr Milorad Mitković

Beograd, 15.04. 2014. godine