



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Jana Ilić**

**POVEZANOST IZMEĐU RAZLIČITIH FAKTORA  
RIZIKA ZA POJAVU OSTEOPOROZE I KOŠTANE  
MASE U POSTMENOPAUZNIH ŽENA**

doktorska disertacija

Mentor : Prof. dr Branka Kovačev-Zavišić

Novi Sad 2016. godine

**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Jana Ilić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof.dr Branka Kovačev-Zavišić, redovni profesor
Naslov rada: NR	Povezanost između različitih faktora rizika za pojavu osteoporoze i koštane mase u postmenopauzних žena
Jezik publikacije: JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2016.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 9 / stranica 128 /slika 2/ grafikona 54 / tabela 84, reference 206 / priloga 1)
Naučna oblast: NO	Medicina

Naučna disciplina: ND	Endokrinologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	postmenopauzalna osteoporozna; faktori rizika; gustina kosti; fotonska apsorpcijometrija
UDK	616.71-007.233:618.173
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Uvod: Osteoporozna je sistemsko oboljenje skeleta koje se karakteriše smanjenjem mase kosti i promenama u koštanoj strukturi, što sve ima za posledicu povećanu sklonost koštanog tkiva ka prelomima. Prema preporuci Svetske zdravstvene organizacije, dijagnoza osteoporozna postavlja se ukoliko je T-score <math>-2.5</math> SD i ispod te vrednosti, a normalan nalaz ako je vrednost T-score <math>-1.0</math> SD i iznad te vrednosti. Danas se smatra da je zlatni standard u dijagnostici osteoporozna primena dvostruke X apsorpcione denzitometrije lumbalne kičme i kuka putem koje se dobiju vrednosti koštane mase Bone mineral density i T-score. Međutim, poznato je da postoje faktori rizika koji utiču na redukciju mase kosti na taj način što smanjuju maksimum mase kosti koji se stiče do 35. godine života i / ili ubrzavaju inače normalan proces postepenog i blagog smanjenja mase kosti koji počinje posle 35. godine života i na taj način povećavaju rizik za frakture. Takođe, poznato je da neki od faktora rizika i njihova udruženost može dovesti do povećanog rizika za frakture i nezavisno od koštane mase i T-score. Ciljevi istraživanja : 1. Utvrditi koštanu masu u postmenopauzalnih žena primenom dvostruke X apsorpcione denzitometrije. 2. Analizirati distribuciju faktora rizika u pacijentkinja sa T-score ispod <math>-2.5</math> SD u poređenju sa pacijentkinjama sa T-score iznad <math>-1.0</math> SD. 3. Utvrditi odnos između statističkog prostora koji čine pojedinačni i udruženi faktori rizika (sa karakteristikama svakih od njih) i mase kosti određene denzitometrijski. Materijal i metode rada: Istraživanje je koncipirano delom kao prospektivna, a delom kao retrospektivna studija koja je sprovedena kod pacijentkinja u postmenopauzalnom periodu života, životne dobi od 50 do 80 godina. Nakon urađene dvostruke X apsorpcione denzitometrije lumbalne kičme i kuka ispitivane pacijentkinje su same popunjavale upitnik uz pomoć medicinske sestre ili lekara. Nakon dobijenih podataka pacijentkinje su podeljene u dve grupe: sa osteoporozom i bez osteoporozna.</p>

<p>Izvod: IZ</p>	<p>U grupi sa osteoporozom je bilo 270 pacijentkinja, a u grupi bez osteoporoze 250 pacijentkinja. Potom je sprovedena statistička obrada podataka. Nakon sveobuhvatne analize dobijenih rezultata istraživanja izvedeni su sledeći zaključci: 1. Ustanovljeno je da 60% postmenopauznih žena prosečne životne dobi od <math>67.0 \pm 7.0</math> godina ima osteoporozu odnosno vrednost T-score <math>\leq -2.5</math> SD. 2. Postoji statistička značajna povezanost između koštane mase i sledećih faktora rizika: pozitivna porodična anamneza na osteoporozu i frakture, telesna težina, telesna visina, ranije frakture, česti padovi i smanjenje u visini više od 3 cm. 3. Analizom faktora rizika se dobijaju karakteristike osoba sa osteoporozom: pozitivna porodična anamneza na osteoporozu i frakture, manja telesna težina i telesna visina, smanjenje u visini više od 3 cm, česti padovi i ranije frakture. 4. Hipertireoidizam i hiperparatireoidizam, reumatoidni artritis, primena kortikosteroidne terapije su faktori rizika koji su više zastupljeni kod ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom. 5. Pušenje, rana menopauza, alergija na mleko bez adekvatne supstitucije sa kalcijumom i nedovoljan boravak na suncu bez adekvatne supstitucije sa vitaminom D su faktori rizika koji su više zastupljeni kod ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom. 6. Najveći doprinos celini daje pozitivna porodična anamneza na osteoporozu i frakture (20.99%), zatim slede telesna težina, telesna visina, Index telesne mase (19.03%), ranije frakture, česti padovi, smanjenje u visini više od 3 cm (18.41%), pušenje i nedovoljna fizička aktivnost (12.75%), alergija na mleko i nedovoljan boravak na suncu (12.14%), rana menopauza (8.72%), hipertireoidizam, hiperparatireoidizam, reumatoidni artritis (7.93%). 7. Analizom tri grupe obeležja koja daju najveći doprinos celini ustanovljeno je da pozitivna porodična anamneza na frakture (37.7%) i telesna težina (31.3%) predstavljaju major faktore rizika za osteoporozu. 8. Matematičkom obradom dolazi se do formule pomoću koje bi sa verovatnoćom od 64.0 % mogla predvideti osteoporoza, a sa verovatnoćom 73.2 % odsustvo osteoporoze, čime se između ostalog u našem istraživanju donekle relativizuje neophodnost određivanja koštane mase u proceni rizika za prelome i u proceni potrebe za uvođenje antiosteoporotične terapije. Formula je <b><math>+.214 O +.562 F +.202 R +.223 P +.335 S +.493 T +.057 V +.020</math></b> 9. Potrebno je testirati dobijenu formulu na ispitivanim pacijentkinjama i nastaviti istraživanje na većem uzorku na faktore rizika koji nisu pokazali statističku značajnost.</p>
----------------------	---

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	21.4.2016.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

# University of Novi Sad

## ACIMSI

### Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Jana Ilić
Mentor: MN	Prof.dr Branka Kovačev-Zavišić
Title: TI	Correlation between different risk factors for the occurrence of osteoporosis in bone structure in postmenopausal women
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2016
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Library of Medical Faculty Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	number of chapters 9 /pages 128 /pictures 2 /tables 84 /graphs 54 /citations 206 /supplements 1
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Endocrinology
Subject, Key words SKW	Osteoporosis, Postmenopausal; Risk Factors; Bone Density; Absorptiometry, Photon
UC	616.71-007.233:618.173
Holding data: HD	Library of Medical Faculty Novi Sad
Note: N	

Abstract:

AB

Introduction: Osteoporosis is a systematic disease of skeleton characterized by the reduction of bone mass and changes in bone structure which result in the increased aptitude of bone tissue to fractures. According to the suggestion of the World Health Organization, the diagnosis for osteoporosis is set if the T-score is  $-2.5$  SD and below it and the normal report if the value of T-score is  $-1.0$  SD and above it. Nowadays, it is considered that the golden standard in osteoporosis diagnostic is the use of double X absorption densitometry of lumbal spine and hipe which provides the values of bone mass Bone mineral density as well as T-score. However, it has been known that there are risk factors which influence the reduction of bone mass by reducing maximum bone mass gained by the age of 35 and/or by quckening, the normal process of gradual and mild reduction of bone mass starting after 35 and in that way increase the risk toward fractures. It has also been known that some of the risk factors and their correlation may cause the increasement of the risk factor toward fractures not having the connection with the bone mass and T-score. Researchment aims: 1. Determine bone mass in postmenopausal women using double X absorption densitometry. 2. Analyse distribution of risk factors in patients whith the T-score below  $-2.5$  SD comparing to the patients with T-score above  $-1.0$ SD. 3. Determine the relation between statistical space made by individual and associated risk factors (with the characteristics of each of them) and the bone mass specified by densitometry. Material and methods of working: Researchment is outlined partly as prospective and partly as retrospective study which was carried out in patients in postmenopausal life period, aged 50-80. After applying double X absorption densitometry of lumbal spine and hip the examined patients did the questionnaire by themselves whith the help of nurses and doctors. After obtaining the data, patients were divided into two groups: with and without osteoporosis. There were 270 patients in the group with osteoporosis and 250 of them without it. Thereafter, the statistic data processing was carried out. After the overall analysis of obtained results of researchment, following conclusions were conducted: 1. It has been determined that 60 % of postmenopausal women of average age  $67.0 \pm 7.0$  have osteoporosis, in other words, their T-score is  $\leq -2.5$  SD. 2. There is statistically important relationship between the bone mass and following risk factors : positive family anamnesis to osteoporosis and fractures, body weight, height, previos fractures , frequent falls and reduction of height for more than 3 cm. 3. Analysing the risk factors, characteristics of persons with osteoporosis have been obtained :positive family anamnesis to osteoporosis and fractures, smaller body weight and height, the reduction in height for more than 3 cm, frequent



<p>Abstract: AB</p>	<p>falls and previous fractures. 4. Hyperthyroidism and hyperparathyroidism, rheumatoid arthritis and the usage of corticosteroid therapy are the risk factors more incident in the examined patients with osteoporosis. 5. Smoking, early menopause, allergy to milk with no adequate substitution of calcium and insufficient exposition to sun rays with no adequate substitution of vitamine D are the risk factors more incident in patients with osteoporosis. 6. The largest contribution to the total makes positive family anamnesis to osteoporosis and fractures (20.99%), followed by body weight, height, Body mass index (19.03%), previos fractures, frequent falls and reduction in height for more than 3 cm (18.41%), smoking and insufficient physical activity (12.75%), allergy to milk and insufficient exposition to the sun (12.14%), early menopause (8.72%), hyperthyroidism and hyperparathyroidism, rheumatoid arthritis (7.93%). 7. By the analysis of all three goups of features giving the largest cintribution to the total, it has been determined that positive family anamnesis to fractures (37.7%), and body weight (31.3%), present the major risk factors for osteoporosis. 8. By mathematical processing we obtain the formula which can with the probability of 64.0% predict osteoporosis, and with the probability of 73.2% the absence of osteoporosis, which can, among other things in our research to some extent, require relative necessity for introduction of antiosteoporotic therapy. The formula is <math>+.214 O +.562 F +.202 R +.223 P +.335 S +.493 T +.057 V +.020</math>. 9. It is necessary to test the formula obtained in examined patients and continue the reseachment, on larger sample, of risk factors which have not shown statistic importance.</p>
<p>Accepted on Scientific Board on: AS</p>	<p>21<sup>st</sup> April 2016</p>
<p>Defended: DE</p>	
<p>Thesis Defend Board: DB</p>	<p>president: member: member:</p>

*Zahvaljujem se svima koji su doprineli izradi ovog rada*

*Mentoru, Prof.dr Branki Kovačev-Zavišić na stručnoj pomoći, podršci i strpljenju koju mi je pružila tokom izrade doktorske disertacije.*

*Senatu Univerziteta u Novom Sadu.*

*Dekanatu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu.*

*Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta u Novom Sadu.*

*Komisiji za doktorske studije Medicinskog fakulteta u Novom Sadu.*

*Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu.*

*Svojim kolegama Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Instituta za interne bolesti Kliničkog centra Vojvodine i Doma zdravlja Novi Sad.*

*Službi za doktorske studije Medicinskog fakulteta u Novom Sadu.*

*Biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu.*

*Svojoj porodici na razumevanju i podršci koju mi uvek pruža.*

*Autor*

*Mojoj porodici*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Osteoporoz.....	1
1.1.1. Epidemiologija osteoporoz.....	1
1.1.2. Definicija osteoporoz.....	1
1.1.3. Podjela osteoporoz.....	1
1.1.4. Patogeneza osteoporoz.....	2
1.1.5. Faktori rizika za nastanak osteoporoz.....	4
1.1.6. Dijagnoza osteoporoz.....	11
1.1.7. Terapija osteoporoz.....	16
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	22
3. HIPOTEZE REZULTATA.....	23
4. MATERIJAL I METODE.....	24
4.1. Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka.....	24
4.2. Primjenjena metodologija.....	24
4.3. Statistička obrada podataka.....	25
5. REZULTATI.....	27
5.1. Neke kliničke karakteristike ispitivanih pacijentkinja.....	27
5.2. Zastupljenost pojedinih karakteristika ispitivanih pacijentkinja.....	29
5.3. Određivanje koštane mase u ispitivanih pacijentkinja.....	40
5.3.1. BMD kičme i T-score kičme u ispitivanih pacijentkinja.....	40
5.3.2. BMD femura, T-score femura i T-score vrata femura kod ispitivanih pacijentkinja.....	45
5.4. Životna dob ispitivanih pacijentkinja.....	51
5.4.1. Analiza razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na životnu dob.....	52
5.4.2. Karakteristike i homogenost grupa u odnosu na životnu dob.....	53
5.5. Antropometrijske karakteristike ispitivanih pacijentkinja.....	54
5.5.1. Antropometrijske karakteristike ispitivanih pacijentkinja u odnosu na grupe.....	54
5.5.2. Analiza razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na antropometrijske karakteristike.....	56

5.5.3.	Karakteristike i homogenost grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na antropometrijske karakteristike .....	57
5.5.4.	Grafički prikaz grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na antropometrijske karakteristike .....	58
5.6.	Pozitivna porodična anamneza na osteoporozi i frakture kod ispitivanih pacijentkinja.....	60
5.6.1.	Zastupljenost pozitivne porodične anamneze na osteoporozi i frakture u odnosu na grupe ispitivanih pacijentkinja .....	60
5.6.2.	Analiza razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu.....	62
5.6.3.	Karakteristike i homogenost grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu.....	63
5.6.4.	Grafički prikaz grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu na osteoporozi i frakture.....	65
5.7.	Frakture, česti padovi i smanjenje u visini više od 3 cm kod ispitivanih pacijentkinja.....	65
5.7.1.	Zastupljenost fraktura, čestih padova i smanjenja u visini više od 3 cm kod ispitivanih pacijentkinja.....	65
5.7.2.	Analiza razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na frakture, česte padove i smanjenje u visini više od 3 cm .....	68
5.7.3.	Karakteristike i homogenost grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na frakture, česte padove i smanjenje u visini više od 3 cm .....	69
5.7.4.	Grafički prikaz grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na frakture, česte padove i smanjenje u visini više od 3 cm .....	70
5.8.	Ranije bolesti i primena kortikosteroidne terapije kod ispitivanih pacijentkinja .....	72
5.8.1.	Zastupljenost ranijih bolesti i kortikosteroidne terapije kod ispitivanih pacijentkinja.....	73
5.8.2.	Analiza razlika između grupa u odnosu na ranije bolesti i primenu kortikosteroidne terapije .....	75
5.8.3.	Karakteristike i homogenost grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na ranije bolesti i primenu kortikosteroidne terapije.....	76
5.8.4.	Grafički prikaz grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na ranije bolesti i primenu kortikosteroidne terapije.....	78
5.9.	Rana menopauza, izostanak ciklusa duži od 12 meseci i operacija jajnika pre 50. godine kod ispitivanih pacijentkinja.....	80
5.9.1.	Zastupljenost rane menopauze u odnosu na grupe ispitivanih pacijentkinja...81	
5.9.2.	Analiza razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na ranu menopauzu.....	82

5.9.3.	Karakteristike i homogenost grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na ranu menopauzu.....	82
5.10.	Štetne navike i nedovoljna fizička aktivnost kod ispitivanih pacijentkinja .....	83
5.10.1.	Zastupljenost štetnih navika i nedovoljne fizičke aktivnosti kod ispitivanih pacijentkinja.....	83
5.10.2.	Analiza razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na pušenje i nedovoljnu fizičku aktivnost .....	85
5.10.3.	Karakteristike i homogenost grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na pušenje i nedovoljnu fizičku aktivnost .....	86
5.10.4.	Grafički prikaz položaja i karakteristika grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na pušenje i nedovoljnu fizičku aktivnost.....	87
5.11.	Alergija na mleko i nedovoljni boravak na suncu kod ispitivanih pacijentkinja .	88
5.11.1.	Zastupljenost alergije na mleko i nedovoljnog boravka na suncu kod ispitivanih pacijentkinja.....	88
5.11.2.	Analiza razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na alergiju na mleko i nedovoljnog boravka na suncu .....	90
5.11.3.	Karakteristike i homogenost grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na alergiju na mleko i nedovoljni boravak na suncu .....	91
5.11.4.	Grafički prikaz položaja i karakteristika grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na alergiju na mleko i nedovoljnog boravka na suncu.....	92
5.12.	Doprinos faktora rizika za osteoporozu celini.....	93
5.13.	Analiza razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja .....	94
5.13.1.	Karakteristike i homogenost grupa ispitivanih pacijentkinja .....	95
5.13.2.	Granice između grupa ispitivanih pacijentkinja .....	97
6.	DISKUSIJA .....	98
7.	ZAKLJUČCI: .....	111
8.	LITERATURA .....	112
9.	PRILOG.....	127

# **1. UVOD**

## **1.1. Osteoporoz**

### **1.1.1. Epidemiologija osteoporoz**

Osteoporoz predstavlja jedan od vodećih zdravstvenih problema širom sveta i dobija dimenzije epidemije. Tome doprinose dva demografska procesa: stalna tendencija starenja populacija razvijenih zemalja i ekspanzija populacija nerazvijenih zemalja. Trenutno, od osteoporoz u svetu boluje preko 200 miliona osoba, pretežno žena starije životne dobi. Prevalenca osteoporoz raste od 4%, kod žena sa 50-59. godina, do 52%, kod žena preko 80 godina (1). Tokom života mogućnost nastanka svih osteoporotskih fraktura kod žena iznosi 50%, dok kod muškaraca iznosi 25%, i ima trend rasta (2).

### **1.1.2. Definicija osteoporoz**

Osteoporoz je sistemsko oboljenje skeleta koje se karakteriše smanjenjem mase kosti i promenama u koštanoj strukturi, što sve ima za posledicu povećanu sklonost koštanog tkiva ka prelomima. Dijagnoza osteoporoz postavlja se ukoliko je T-score  $-2.5$  standardne devijacije (SD) i ispod te vrednosti, a normalan nalaz ako je vrednost T-score  $-1.0$  SD i iznad te vrednosti (3).

### **1.1.3. Podela osteoporoz**

Prema etiologiji osteoporozu možemo podeliti na :

- a) primarnu
- b) sekundarnu

Primarna osteoporoz nastaje u odsustvu drugih oboljenja, hiruških postupaka ili medikamenata koji dovode do gubitka kosti. Ona se može podeliti na:

- a. juvenilnu
- b. idiopatsku
- c. involutivnu

Najčešći oblik koji se sreće u kliničkoj praksi je primarna-involutivna osteoporoza tip 1. Nastaje kod žena u peri i postmenopauznom periodu života.

Sekundarna osteoporoza je posledica drugih oboljenja i stanja koji dovode do gubitka kosti. Ona se može pojaviti u okviru sledećih bolesti i stanja:

a) Endokrine bolesti

- hipogonadizam
- ovarijalna disgenezija
- hiperkorticizam
- hipertireoidizam
- šećerna bolest
- akromegalija

b) Gastrointestinalne bolesti

- subtotalna gastrektomija
- malapsorpcioni sindrom
- hronična obstruktivna žutica
- primarna bilijarna ciroza
- teška pothranjenost

c) Bolesti koštane srži

- multipli mijelom
- sistemska mastocitoza
- diseminovani karcinom

d) Bolesti vezivnog tkiva

- Osteogenesis imperfecta
- homocistonurija
- Marfanov sindrom

e) Drugi uzroci

- imobilizacija
- hronični alkoholizam
- hronična primena heparina (3)

#### **1.1.4. Patogeneza osteoporoze**

Da bi se adekvatno razumela patogeneza osteoporoze važni su genetski faktori i analiza procesa remodeliranja kosti, kao i mehanizama kojima promene u ovom procesu mogu da dovedu do gubitka mase kosti.



Genetski faktori određuju varijabilnost mase kosti odraslih osoba do 80%. Neki od genetskih determinanti mase kosti manje-više su poznati VDR, COLIA 1, geni za estrogenske i androgene receptore, gen za IL-6, gen za TGF beta 1, gen za kalcitoninske receptore, gen za PTH receptore, Apolipo A gen, LPR-5, QTL-osteopenia ass. lokusi hromozoma 2,7,11 i 16 (4).

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 (5).

Proces modelovanja i oblikovanja kosti dominira tokom detinjstva i rane adolescencije. Proces remodeliranja kosti, predstavlja sličan proces modelovanju kosti koji se zapaža kod odraslih osoba. Osnovna razlika je u tome što se ovaj proces događana 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 dejstvom mehaničkih sila. 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 kojima se razgrađuje nemineralizovana ovojnica kosti. Ogoljena mineralizovana kost privlači aktivne osteoklaste, koji se putem integrina  $\alpha\beta 3$  vezuju za proteine matriksa kosti (osteopontin). Osteoklasti potom, na svojoj bazalnoj strani, stvaraju podozome, kojima se uz prisustvo adhezionih kinaza kreću po površini kosti, koju razgladuju. 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 (6). 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. 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 (7). 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 dovodi do produžetka životnog veka osteoklasta, inhibiranja apoptoze osteoklasta, i stimulacije resorpcije kosti (8). OPG (osteoprotegerin) nekologeni 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. 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. Hormoni mogu delovati direktno stimulatивно ili inhibitoryno, ili indirektno, preko lokalnih medijatora (IL- 6, IL-1, TNF $\alpha$ ) na RANKL-OPG-RANK sistem (9,10).

### **1.1.5. Faktori rizika za nastanak osteoporoze**

Prema podacima International Osteoporosis Foundation (IOF) faktori rizika za nastanak osteoporoze mogu se podeliti na :

1. Fiksni faktori rizika
2. Modifikovani faktori rizika

Fiksni faktori rizika se ne mogu bitnije menjati tokom života. Oni obuhvataju i faktore rizika koji prouzrokuju sekundarnu osteoporozu (11).

Fiksni faktori rizika za nastanak osteoporoze su:

1. životna dob
2. ženski pol
3. telesna uhranjenost (BMI manji od 20 kg/m<sup>2</sup>)
4. pozitivna porodična anamneza za frakture
5. genetska predispozicija
6. bela azijska rasa
7. menopauza / histerektomija
8. dugotrajna primena kortikosteroidne terapije

Modifikovani faktori rizika za nastanak osteoporoze 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
6. nedovoljna fizička aktivnost

Precizan mehanizam nastanka osteoporoze je nepoznat. Samo neki od mogućih mehanizama nastanka osteoporoze 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 velikoj meri smanjuje njegovo protektivno delovanje na koštani metabolizam. Deficit estrogena dovodi do povećane renalne ekskrecije kalcijuma, što takođe kompromituje koštani metabolizam. Brzo, progresivno smanjenje i gubitak gustine kosti (bone mineral density-BMD) traje oko 5-6 godina, tokom čega se gubi oko 2-3% koštane mase godišnje, što u predelu kičmenog stuba znači smanjenje T-score-a za 1-1,5%, a u predelu kuka smanjenje je još značajnije (12).

**Životna dob** predstavlja nezavisni faktor rizika za nastanak osteoporoze. Oko 25-te godine kost dostiže svoju maksimalnu gustinu (peak bone mass). Nakon toga gustina kosti stagnira, a od menopauze počinje da se smanjuje. Kod žena u perimenopauzi godišnje se prosečno smanji gustina kosti za oko 2%, dok se kod muškaraca znatno manje smanjuje. 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% (13). Ista vrednost T-score izmerena kod osoba sa 70 ili 80 godina praćena je znatno većim faktorom rizika za osteoporozu i frakturu u odnosu na osobe sa 50 godina (14). Deficit vitamina D kod starijih osoba se smatra jednim od ključnih faktora za progresivno smanjenje koštane gustine (15). U osmoj deceniji žene imaju za oko 30% manju gustinu kosti nego u trećoj deceniji života (16).

**Telesna uhranjenost** Mala telesna težina predstavlja faktor rizika za nastanak osteoporoze. Osobe sa telesnom težinom manjom od 63,5 kg imaju veći rizik za nastanak osteoporoze (17). 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 (18). Iz navedenog se zaključuje da gojazne ili osobe sa prekomernom telesnom 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 (12). 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 (19).

Osobe sa većom telesnom težinom imaju veći BMD i smanjenu mogućnost nastanka osteoporoze (20, 21). Kod gojaznih osoba osteoporoza može nastupiti kao rezultat razvoja kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije, šećerne bolesti i smanjene fizičke aktivnosti.

**Pozitivna porodična anamneza na frakture** Najveći uticaj na dostizanje maksimalne gustine kosti imaju genetski faktori. Prema nekim studijama i do 80% dostignute maksimalne gustine kosti zavisi od genetskih faktora (22). Deca majki sa nižom BMD imaju niže vrednosti BMD u poređenju sa opštom populacijom (23). Studije pokazuju 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). Ne uočava se 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 kod majki i ćerki, što se može objasniti

vaspitnim merama o adekvatnom unosu kalcijuma i vitamina D kao i nivo fizičke aktivnosti u porodicama (24).

**Genetska predispozicija** Za gene koji determinišu receptore za vitamin D (VDR), estrogen i za tip 1 kolagena se smatra 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 (25). Geni koji determinišu TGF-beta, IL-6 i ApoE imaju delimični uticaj na BMD i za nastanak fraktura na "malu traumatu". 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), NIPSNAP3B (nipsnap homolog 3B), ABCA8 (ATP-binding cassette, subfamily A, member 8), DLEU2 (deleted in lymphocytic leukemia 2) (26). Blagovremena i adekvatna suplementacija nutritivnih elemenata, kao i adekvatna fizička aktivnost kod dece i adolescenata sa genetskim promenama mogla bi rezultirati povećanju gustine kosti i dostizanju veće maksimalne gustine kosti, kao i prevenciju nastanka osteoporoze kod vulnerabilne kategorije dece i adolescenata (27).

**Primena kortikosteroidne terapije** Starija populacija, za koju je karakteristična pojava osteoporoze i osteoporotskih fraktura, često imaju i hronične autoimune i degenerativne bolesti, koji zahtevaju dugotrajno lečenje i čestu primenu kortikosteroidne terapije. Mehanizmi nastanka osteoporoze mogu se objasniti metaboličkim promenama svih ćelija aktera osteogeneze i koštane resorpcije, kao i pratećim fenomenima na mišićnom tkivu čime se čitav lokomotorni sistem postaje afektiran. U osnovi je poremećaj na nivou osteoblasta, koji predstavljaju nosioca stvaranja koštane mase. Usled delovanja kortikosteroidne terapije smanjena je njihova metabolička i funkcionalna aktivnost, a time i diferencijacija i proliferacija. Inhibirana je aktivnost alkalne fosfataze, kolagena i osteokalcina. Time je direktno kompromitovana mineralizacija koštanog matriksa. Dodatni faktor poremećenog remodeliranja kosti je smanjena funkcionalna aktivnost i povećana programirana ćelijska smrt osteocita, koja se ispoljava poremećenim Bcl2/Bax odnosom. Nasuprot tome, usled aktivacije receptorskog liganda za nuklearni transkripcioni faktor NF- $\kappa$ B dolazi do osteoklasne aktivnosti i usporene apoptoze ovih ćelija, jer NF- $\kappa$ B povećava ćelijsko preživljavanje, povećava se kisela fosfataza i kolagenazna aktivnost čime se ubrzano razgrađuje i organski i neorganski matriks, favorizuje koštana resorpcija, što u krajnjoj liniji remeti ravnotežu remodeliranja. Kortikosteroidna terapija ubrzava resorpciju kosti, smanjujući i apsorpciju kalcijuma u tankom crevu i povećavajući osteoklastogenezu. Ovi mehanizmi aktiviraju sistem RANKL-RANK i smanjuju nivo osteoprotegerina (28). 7,5 mg dnevno Prednizolona ili njegovih ekvivalenata tokom tri meseca u cilju lečenja hroničnih degenerativnih i autoimunih oboljenja utiče na nastanak kortikosteroidima indukovane osteoporoze (GIO- glucocorticoid induced osteoporosis) (3). GIO predstavlja najčešći oblik sekundarne osteoporoze. Nezavisno od dejstva na kosti, kortikosteroidi izazivaju atrofiju mišića i mišićnu slabost, te povećavaju fraktorni rizik. Kortikosteroidi inhibiraju oslobodanje 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 postmenopauznih žena. 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 (29).

Pored GIO, najčešće bolesti koje mogu dovesti do sekundarne osteoporoze su hipertireoidizam, hiperparatireoidizam i reumatoidni artritis.

**Hipertireoidizam** se karakteristiše po ubrzanom metabolizmu sa dominacijom katabolizma nad anabolizmom. U normalnoj sekvenci remodeliranja osteoklastična resorpcija je stimulisana nesrazmerno više od osteoblastne remineralizacije. Tireoidni hormoni mogu da utiču na metabolizam kosti i kalcijuma ili direktnim delovanjem na osteoklaste ili delovanjem na osteoblaste koji su medijatori osteoklastične resorpcije kosti. Povećano oslobađanje kalcijuma u cirkulaciji, kao posledica povećanja koštane resorpcije, utiče na metabolizam minerala dovodeći do negativnog bilansa kalcijuma. Hiperkalcemija suprimira sekreciju paratireoidni hormon (PTH) dovodeći do hiperkalciurije. Ona sprečava hiperkalcemiju, ali dovodi do negativnog bilansa kalcijuma. Smanjena koncentracija serumskog PTH smanjuje konverziju 25OHD(kalcidiol) u 1,25OH<sub>2</sub>D(kalcitriol). Smanjenje produkcije kalcitriola dopunjeno je i povećanjem metabolizma kalcitriola. Smanjena koncentracija kalcitriola smanjuje intestinalnu apsorpciju kalcijuma (i fosfora) što dovodi do fekalnog gubitka kalcijuma. Malapsorpcija kalcijuma može biti dodatno pogoršana zbog steatoreje i povećanog crevnog motiliteta (30).

**Hiperparatireoidizam** predstavlja povećanu funkciju paratireoidnih žlezda. On može biti:

1. primarni - kada je uzročnik oboljenja u paratireoidnim žlezdama
2. sekundarni- kada je uzročnik izvan paratireoidnih žlezda, a to izaziva naknadne promene u paratireoidnim žlezdama
3. tercijarni- nastaje kada sekundarni hiperparatireoidizam koji se razvijao dugo i nastavlja da evoluiru i dalje uprkos lečenju (31)

Osnovna uloga PTH je održavanje kalcemije na normalnom nivou. On deluje u interakciji sa kalcitoninom i vitaminom D na nivou bubrega, kosti i gastrointestinalnom sistemu. Na nivou kosti deluje tako što povećava resorpciju kosti preko povećanja aktivnosti osteoklasta i smanjenja aktivnosti osteoblasta. Primarni hiperparatireoidizam nastaje kao rezultat povećanog i nekontrolisanog lučenja paratireoidnog hormona zbog hiperfunkcije jedne ili više paratireoidnih žlezda. Uzrok hiperfunkcije paratireoidnih žlezda je u najvećem broju slučajeva adenom, zatim hiperplazija i karcinom u svega 1-2% slučajeva. Primarni hiperparatireoidizam je treće po učestalosti endokrinološko oboljenje sa najvećom incidencijom kod žena u postmenopauznom periodu. Vodeći znak bolesti je hiperkalcemija koja se javlja zbog povećane resorpcije kosti, smanjene urinarne eliminacije kalcijuma i povećane apsorpcije u crevima. Posledica hiperparatireoidizma je difuzna osteoliza sa mestimičnim stvaranjem geografske slike (31).

**Reumatoidni artritis** je sistemska bolest vezivnog tkiva u kojoj se, kod većine bolesnika, kliničke manifestacije ispoljavaju uglavnom ili skoro isključivo na perifernim zglobovima. Reumatoidni artritis karakteriše simetrični poliartritis, najčešće malih zglobova šaka i stopala. Kao posledica perzistirajućeg sinovitisa postepeno nastaje destrukcija hrskavice i kosti, a kao posledica deformacije zglobova, u terminalnoj fazi nastaje fibrozna ili ređe koštana ankiloza.

Etiologija nije poznata, smatra se da infektivni agens kod genetskih predisponiranih osoba pokreće autoimuni proces. U osnovi reumatoidnog artritisa je inflamacija koja nastaje kao rezultat dejstva proinflatornih citokina kao što su Tumor Necrosis Factor -TNF, IL-1 i IL-6. Citokini deluju direktno na osteoklastogenezu dovodeći do povećanja resorpcije kosti. Reumatoidni artritis je povezan sa stvaranjem periartikularnih koštanih promena, koštanih erozija i sistemskom osteoporozom koja povećava frakturni rizik kod ovih bolesnika (32).

**Nedovoljna fizička aktivnost** Postoji povezanost povećane fizičke aktivnosti i mase kosti. U literaturi se navodi da "aktivni" sportisti ili rekreativci imaju značajno veći mineralni denzitet kosti u poređenju sa onima koji se ne bave nikakvom fizičkom aktivnošću, i ta razlika se kreće od 8-30%, bez obzira na vrstu aktivnosti. Ona igra značajnu ulogu u povećanju koštane mase tokom detinjstva i rane adolescencije (33). Nakon 35-te godine života resorpcija se ubrzava i prevazilazi koštano formiranje, tako da se gustina kosti smanjuje i može dovesti do razvoja osteoporoze. Adaptirana fizička aktivnost doprinosi održavanju koštane mase tokom ovog perioda, a kod starijih osoba usporava gubitak kosti i utiče na smanjenje rizika od preloma (34). Važno je napomenuti i da kvalitet kosti koji se postigao vežbanjem ne može trajno da se održava ukoliko se to ne podržava fizičkom aktivnosti kasnije u životu (35). Isto tako imobilizacija može da dovede do redukcije mase kosti (36). Ima dosta autora koji su pokazali pozitivan efekat fizičke aktivnosti na masu kosti (37, 38).

**Pušenje** Pušenje predstavlja faktor rizika za nastanak osteoporoze. Prema nekim radovima pušenje smanjuje dostizanje maksimalne gustine kosti i smanjuje BMD u postmenopauznom periodu (39). 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 (40). 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 (41). Pušači imaju 8% manju BMD lumbalne kičme i kuka u odnosu na nepušače (42). Multifaktorijalno, starost, mali Index telesne mase (BMI) i pušenje utiču na 30-38% varijabilnosti BMD u predelu vrata femura i lumbalne kičme. Uočeno je da postmenopauzne žene pušači iz ruralnog područja imaju veću BMD u odnosu na one iz urbanog područja i manji frakturni rizik. To se objašnjava povećanim fizičkim radom od ranog detinjstva osoba iz ruralnih sredina, te dostižu i veću maksimalnu gustinu kosti (43). 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 (44). BMI pušača je niži u odnosu na nepušače (45). Sekundarno, u serumu se povećava koncentracija PTH, koji povećava koštano resorpciju i smanjuje BMD. Ova osovina kalcitriol-PTH je reverzibilna, i prekida se brzo nakon prestanka pušenja (46). 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 (47, 48).

**Konzumiranje alkohola** Alkohol ima dvojako dejstvo na BMD: u malim dozama deluje stimulatивно na koštani metabolizam, dok dugotrajno konzumiranje alkohola dovodi do smanjenja BMD (49). Dugogodišnje konzumiranje veće količine alkohola predstavlja faktor rizika za smanjenje koštane gustine: nizak unos kalcijuma i ostalih nutrijenata, mala telesna težina, pušenje i visok unos kofeina (50). U Hrvatskoj studiji, uočeno je da umereno konzumiranje alkohola pozitivno korelira sa BMD kičme i femura. Ista studija pokazuje da osobe koje nemaju postmenopauznu osteoporozu konzumiraju vino u umerenim količinama, dok osobe sa osteoporozom ga ne konzumiraju (51). Trabekularna kost je znatno metabolički aktivnija, te je i efekat alkohola znatno više ispoljen (52).

**Dugotrajna laktacija i multiple trudnoće** Tokom trudnoće i laktacije mnogi faktori poput pušenja, nivoa fizičke aktivnosti, konzumiranja alkohola, telesne mase, sastava mekog tkiva i hormonskog statusa mogu uticati na gustinu kosti. Zbog povećanja telesne težine, povećava se mehaničko opterećenje koje ima stimulatивно dejstvo na osteoblaste i rezultira povećanje koštane gustine. Povećana količina masnog tkiva dovodi do povećanog lučenja estrogena. Placenta luči estriol, estrogen i estron, što doprinosi povećanoj koncentraciji ukupnog estrogena. Višerotke ili žene sa dugotrajnom laktacijom imaju sličan ili čak viši BMD ili sledstveno niži fraktorni rizik u poređenju sa nuliparama. Povećane potrebe fetusa 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 (53). Kod žena sa niskim inicijalnim koncentracijama kalcijuma postoji benefit suplementacije tokom trudnoće (54).

Za izbalansiran koštani metabolizam tokom trudnoće i laktacije neophodan je i adekvatan unos proteina, magnezijuma, zinka, bakra, gvožđa i vitamina D, A, C i K, kao i smanjeno unošenje ili prestanak unosa kofeina i alkohola. Studija koja je rađena na trudnicama pokazuje smanjenje koštane gustine tokom trudnoće za maksimalno 5% i navedeno smanjenje je reverzibilno i za 6-18 meseci se vraća na prekonceptijsku vrednost (55).

Tokom laktacije dete uzima oko 200 mg majčinog kalcijuma dnevno. S obzirom da je apsorpcija kalcijuma povećana, nije neophodna suplementacija ukoliko je koncentracija kalcijuma prekonceptualno u referentnim vrednostima. Tokom perioda laktacije smanjuje se telesna masa i periferna produkcija estrogena, što smanjuje njihov pozitivan efekat na kosti. Povećana koncentracija prolaktina, supresija hipotalamo-hipofizne osovine i ovarijalna disfunkcija u prvih nekoliko meseci laktacije utiču na smanjenje koštane gustine (56).

Affinito u svom radu opisuje da žene sa malim razmakom između dve trudnoće, kao i višerotke imaju povećan rizik za nastanak osteoporoze tokom daljeg života, s obzirom da se koštana gustina ne vrati na prvobitne vrednosti, već nastavlja sa ubrzanom resorpcijom kosti tokom naredne trudnoće (57). Gubitak mase kosti tokom nekoliko uzastopnih trudnoća može izazvati osteoporozu koja se najčešće lokalizuje samo u predelu kuka (58).

**Kalcijum.** 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. Adekvatan unos kalcijuma i

vitamina D su verovatno najbitniji za umeren koštani metabolizam i savetuju se kao dodatak većini medikamenata (59).

Pojedine studije pokazuju smanjenje fraktura kuka za 26% do 54% nakon suplementacije kalcijuma i vitamina D (60-62). 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 (63).

Nedostatak estrogena kod postmenopauzних žena povećava ekskreciju kalcijuma. Preporuka za adekvatan unos kalcijuma za postmenopauzne žene bez hormonske terapije 1500 mg dnevno i sa hormonskom terapijom 1200 mg dnevno (64).

Kod postmenopauzних žena na apsorpciju kalcijuma utiču starost, broj godina nakon menopauze, početna koncentracija kalcijuma, izloženost suncu, postmenopauzna hormonska supstituciona terapija i fizička aktivnost. Efekat kalcijuma je veći u kostima koje sadrže veću količinu kortikalne kosti (65).

Većina postmenopauzних žena usled starosti, intolerancije laktuloze, vegetarijanske ishrane i loših navika u ishrani nemaju adekvatan dnevni unos kalcijuma. Kalcijum-karbonat ili kalcijum-citrat najčešće se koriste kao suplementi 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 (66) Suplementacija kalcijuma smanjuje radiološki verifikovane vertebralne frakture za 28% i kliničke frakture za čak 70% u poređenju sa placebom (67).

**Vitamin D** Aktivan oblik vitamina D, omogućava apsorpciju kalcijuma iz tankog creva i reapsorpciju kalcijuma iz bubrega. U nedostatku vitamina D, svega oko 10-15 % hranom unetog kalcijuma se absorbuje. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> reaguje sa vitamin D-receptorom na površini osteoblasta, stimulišući ekspresiju RANK-a koji zatim stimuliše RANKL-om na nezrelim monocitima. Aktivirani monociti diferentuju se ka zrelim osteoklastima, koji resorbuju koštani matriks (68).

Nedostatak vitamina D uzrokuje smanjenu apsorpciju kalcijuma i fosfora što povećava lučenje PTH. Sekundarni hiperparatireoidizam normalizuje nivo kalcijuma i fosfora u serumu, na račun povećane mobilizacije iz kosti i povećanjem ekskrecije fosfora bubrezima. Posledica je smanjena mineralizacija kosti (smanjen BMD), te pojava osteopenije ili osteoporoze (69).

Povećanje koncentracije vitamina D kod postmenopauzних 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 postmenopauzних žena na terapiju antiresorptivnim lekovima u postizanju što značajnijeg povećanja BMD i smanjenja frakturnog rizika (70). Optimalna količina vitamina D poboljšava koordinaciju pokreta, povećava mišićnu snagu, što smanjuje incidencu fraktura kod žena (71).

Monitoring koncentracije vitamin D i njegova suplementacija kod osoba sa deficitom, mogla bi da smanji za 30% opterećenje populacije frakturama (72). Smatra se da vitamin D poseduje antikancerogeno dejstvo tako što inhibira angiogenezu, inhibira proliferaciju ćelija i stimuliše diferencijaciju ćelija. Deficit vitamina D može uticati prokancerogeno izazivajući karcinom debelog creva, prostate, dojke ili pankreasa, reumatoidni artritis, šećernu bolest, Chron-ovu



bolest, multiplu sklerozu i kardiovaskularne bolesti (hipertenzija, akutni koronarni događaj i kalcifikacije koronarnih krvnih sudova) (69).

Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) dnevna potreba vitamina D kod trudnica i porodilja iznosi 600 IJ dnevno, a kod žena od 50 do 70 godina 600 IJ dnevno, a posle 70 godina 800 IJ dnevno (3).

### **1.1.6. Dijagnoza osteoporoze**

Ključni cilj dijagnostičkog postupka za osteoporozu je procena frakturnog rizika (73). Individualna procena rizika od fraktura obuhvata analizu faktora rizika, osteodenzitometriju i određivanje biohemijskih markera koštanog metabolizma (74).

#### **1.1.6.1. FRAX upitnik**

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije osteoporoza je drugi zdravstveni problem u svetu. S obzirom da je ona bolest bez simptoma često se ispoljava sa pojavom fraktura “na malu trauma”. Osteoporotske frakture su povezane sa povećanjem morbiditeta i mortaliteta u svetskoj populaciji. Tako se ukazala potreba za formiranjem upitnika za frakture kosti, koji bi pomogao u prepoznavanju i dijagnostici osteoporoze (3).

Profesor Kanis je sa saradnicima identifikovao faktore rizika za frakture i objedinio ih u Fracture Risk Assessment (FRAX) upitnik (75). On predstavlja sredstvo za izračunavanje desetogodišnjeg rizika koristeći podatke o starosti, polu, faktorima rizika, štetnim navikama, drugim oboljenjima, antropometrijskim merenjima i nalazom T-score na vratu femura (76-79). Vrednost FRAX indeksa za frakturu kuka iznad 3 % i ostale frakture iznad 20 % predstavlja indikaciju za uvođenje terapije (79, 80). Cilj FRAX upitnika je da kod osoba sa malom koštanom gustinom odredi da li su oni kandidati za farmakoterapiju ili ne, zasnovano na individualnom riziku za frakture. Ovaj upitnik je primenjen na populaciji Velike Britanije, a potom je sprovedena njegova kalibracija u 45 država (81).

Nedostatak FRAX upitnika je nepostojanje gradacije uticaja pojedinih faktora rizika na nastanak fraktura. Ukoliko je osoba imala ranije dva preloma, FRAX upitnik ne prepoznaje to kao veći faktor rizika od osobe sa jednim prelomom (82). Drugi uočen nedostatak FRAX upitnika je činjenica da se frakturni rizik ne može kod svih postmenopauzalnih žena proceniti na osnovu merenja T-score-a samo na vratu femura, a ne i na ostalim predilekcionim mestima (83).

Sve je veći broj vodiča koji preporučuju da kod osoba sa ranijim prelomima “na malu traum” nije neophodno merenje T-score niti procena FRAX upitnika, jer je to već dovoljan razlog za lečenje i sekundarnu prevenciju preloma (84).

Preporuke National Osteoporosis Foundation ( NOF) za korišćenje FRAX upitnika:

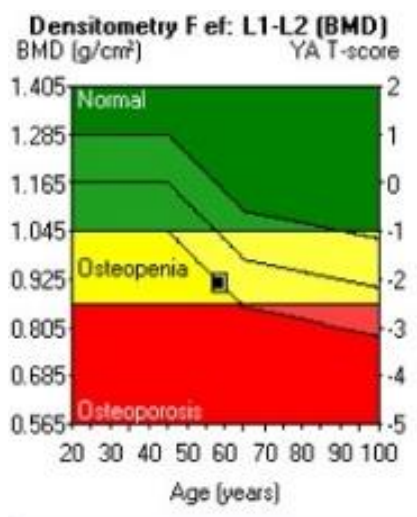
1. koristiti ga kod svih postmenopauzalnih žena i muškaraca starijih od 50 godina
2. ne koristiti kod osoba koje već imaju i leče se od osteoporoze
3. koristiti BMD kuka kao jedino merodavno mesto
4. merenje BMD na drugom mestu, ne može se koristiti u FRAX upitniku (85)

Srbija nema nacionalni vodič, ni kalibraciju Frax upitnika pa bi rezultati ovog istraživanja doprineli formiranju ovog upitnika za populaciju Srbije.

### 1.1.6.2. Osteodenzitometrija

Denzitet kosti opisuje masu kosti (merenu u gramima) određene zapremine (merene u centimetrima). Preporuka SZO za merenje denziteta kosti je dvostruka apsorpcijometrija X-zracima (DXA) na lumbalnoj kičmi i /ili kuku. Postoje i druge tehnike kao što su periferna DXA, kvantitativni ultrazvuk, kvantitativni CT i digitalna radiogrametrija X zraka, ali su one manje u primeni.

Dvostruka apsorpcijometrija X-zracima (DXA) je zlatni standard u dijagnostici osteoporoze (3). Masa kosti (BMD) određena denzitometrijski može se izraziti kao Z-score i kao T-score. U prvom slučaju radi se o odstupanju aktuelne mase kosti od prosečne vrednosti koja se smatra normalnom za istu životnu dob izraženo frakcijom standardne devijacije (SD). T-score je razlika između aktualne mase kosti i prosečne vrednosti maksimuma mase kosti u mladih osoba (35). T-score se primenjuje kod postmenopauzних žena, a kod mlađih žena Z-score. BMD se meri da bi se postavila dijagnoza osteoporoze, ima prognostički značaj za frakture i referentna vrednost za dalje praćenje pacijenta.



Slika 1. Osteodenzitometrija (11)

Indikacije za DXA pregled:

1. Žene starije od 65 i muškarci stariji od 70 godina
2. Mlađe postmenopauzne žene (50-69.godina) i perimenopauzne žene sa prisutnim faktorima rizika za frakture
3. Odrasle osobe sa fragilnom frakturom posle 50. godine
4. Kod sumnje na sekundarnu osteoporozu
5. Pre uvođenja terapije za osteoporozu
6. Za praćenje terapijskog efekta (84)

DXA nalaz i rizik za frakture: Rizik za frakturu kuka se povećava za 2,6 puta za svaku SD smanjenja BMD na vratu femura. Povećanje mineralne gustine kosti je direktno povezano sa smanjenjem rizika za frakturu (84).

### **1.1.6.3. Parametri metaboličke aktivnosti kosti**

U parametre metaboličke aktivnosti kosti ubrajaju se enzimi specifični za aktivnost osteoblasta i osteoklasta koji se luče u cirkulaciju u skladu sa aktuelnom aktivnošću kosti.

Primena parametara metaboličke aktivnosti kosti (86):

1. u proceni frakturnog rizika
2. u izboru vrste terapije
3. za praćenje efekata terapije
4. za praćenje adherencije i komplijanse

Prema mnogim preporukama, merenje koštane mineralne gustine predstavlja najbolji prediktor faktora rizika. Povišen nivo biohemijskih markera kosti povezan je sa ubrzanim koštanim metabolizmom koji se dovodi u vezu sa pogoršanjem koštanog kvaliteta (86).

Koncept se zasniva na činjenici da povećan broj i intenzivnija aktivnost tzv. osnovnih multicelularnih jedinica koštane pregradnje dovode do malih mesta koštanog gubitka, ne moraju znatno sniziti koštanu gustinu ali znatno snižavaju koštanu snagu i, time, povećavaju rizik od frakture (87, 88). Duquet N u svojoj studiji je koristio parametre za predviđanje rizika za frakturu kuka (89).

Određen nivo biohemijskih markera reflektuje promene skeletnog metabolizma bez obzira na uzrok, tako da nisu vezani za određenu bolest ili stanje organizma (90).

Određivanjem nivoa biohemijskih markera kosti mogu se identifikovati žene sa visokim koštanim metabolizmom, te sledstvenim brzim koštanim gubitkom i doneti odluka o adekvatnoj prevenciji i terapiji (91).

Određivanje biohemijskih markera značajno je za praćenje efekata terapije. Antiresorptivna terapija dovodi do redukcije 30–70% nivoa biohemijskih markera resorpcije, dok anabolna terapija povećava za 30–50% nivo markera koštanog formiranja (92).

Posmatranjem dugotrajnog efekta terapije, bolesnici sa određenim visokim stepenom koštane resorpcije imaju veću korist od antiresorptivne terapije, dok, suprotno, bolesnici sa niskim koštanim metabolizmom imaju veću korist od primene stimulatora koštanog formiranja (93).

S obzirom na široko indikacijsko polje primene kortikosteroidne terapije, posebno mesto zauzima lečenje osteoporoze indukovane kortikosteroidima. Određivanjem markera koštanog metabolizma zapaža se da je efekat hronične primene kortikosteroida suprimovanje osteoblastne aktivnosti i koštanog formiranja osim u početnoj fazi terapije. Zbog toga, logična terapija za osteoporozu izazvanu kortikosteroidima bila bi primena teriparatida koja je, moguće, efikasnija od primene bisfosfonatne terapije (94).

Kod žena u postmenopauznom periodu života, kao i kod osteoporoze, dolazi do redukcije periostalne apozicije i porasta endokortikalne resorpcije, što rezultira povećanom koštanom fragilnošću (95).

Biohemijski markeri koriste se za praćenje adherencije (prihvatanje) i komplijanse (uzimanje) terapije za osteoporozu (86).

Markeri koštanog formiranja su: ukupna i za kost specifična alkalna fosfataza (serum), osteokalcin (serum), C-terminalni propeptidi prokolagena tipa 1 (PICP), N-terminalni propeptidi prokolagena tipa 1 (PINP) i drugi nekolageni proteini kosti.

Markeri koštane resorpcije su: tartarat rezistentna kiselina fosfataza (plazma), kalcijum (urin), hidrosiprolin (urin), piridinium cross links (urin), kolagen tipa 1 telopeptid beta-cross laps (urin, serum), C-terminalni telopeptid kolagena tipa 1 (ICTP-serum), N-terminalni telopeptid (NTX-urin) (86).

### **Parametri koštanog formiranja**

Alkalna fosfataza (ALP) je enzim, koji se, pored kostiju, nalazi u jetri, bubrezima, placenti i crevima. Specifičiji pokazatelj koštanog formiranja predstavlja kost specifična ALP. Od ukupne količine u krvi cirkulišuća ALP, oko 50% je koštanog porekla, i oko 45 % je porekla iz jetre. Osteoblasti luče kost specifičnu alkalnu fosfatazu, i oslobađaju je u cirkulaciju u dva oblika: solubilni i nesolubilni. Solubilni oblik dominira i predstavlja oko 35-40% ukupne ALP u cirkulaciji kod zdravih osoba (96). Pretpostavlja se da je osnovna uloga ALP 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 ALP u cirkulaciji. Ona je povišena tokom detinjstva i adolescencije, i u koštanim oboljenjima koje karakteriše pojačano formiranje kosti (97).

Osteokalcin je nekolageni protein kojeg sintetišu osteoblasti, hondrociti i odontoblasti, te se nalazi u kostima, hrskavici i dentinu. On je mali peptid od 49 amino kiselina, i zove se još koštani GLA-protein ili BGP, jer sadrži tri ostatka  $\gamma$ -karboksilglutaminske kiseline. Ovi ostaci glutaminske kiseline su karboksilirani u gama poziciji njenih ostataka translatorno, dejstvom vitamina K. Predstavlja visoko specifičan marker koštanog formiranja. U slučaju nedostatka vitamina K ili vitamina D, osteokalcin se slabijim vezama vezuje za hidrosilapatit, te postoji povećana sklonost ka prelomima. Nivo osteokalcina ima cirkadijalni ritam koncentracija osteokalcina od jutra do popodneva ima tendencu pada, nakon čega se ona povećava i dostiže pik oko ponoći (98).

### **Parametri koštane resorpcije**

TRAP (tartarat rezistentna kiselina fosfataza) u serumu procenjuje nivo osteoklastne aktivnosti. Tačan mehanizam i njegovo dejstvo još uvek se ispituje. Za sada 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 (97,99).

Piridinijske veze, koje se nalaze u kolagenu tipa I čine: piridinolin (PYD) i deokspiridinolin (DPD). Služe za kovalentno vezivanje molekule kolagena na samom kraju formiranja kolagenih fibrila, čineći kolagen stabilnijim. Nivo piridinijskih veza-Cross Laps, 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.

$\alpha$ 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, a najviša u ranim jutarnjim satima (100).

Pored biohemijskih parametara postoje i lokalni i sistemski faktori koji utiču na metabolizam kosti.

**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. 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 (100,101). Proresorptivno delovanje ispoljavaju i IL-7, IL-8, IL-11 (102,103) dok antiresorptivno dejstvo imaju IL-4, IL-12 (104), kao i INF- $\alpha$  i INF- $\gamma$  (105). IGF-1 i IGF-2 su faktori rasta koji se luče u osteoblastima, ili u kosti dospeva putem cirkulacije. Vezuju se za ćelije prekursore osteoblasta, u kojima stimulišu proliferaciju i diferencijaciju ćelija osteoblastne loze, kao i na zrele osteoblaste, kada stimulišu lučenje kolagena (106). Manja količina IGF-1 nalazi se u koštanom matriksu, gde će biti iskorištena u narednom ciklusu remodelovanja kosti (100).

**Sistemski faktori:** Od sistemskih medijatora koji imaju značajnog uticaja na koštani metabolizam najbitniji su: PTH, vitamin D, kalcitonin, estrogeni, kortikosteroidi, 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 žlezda. PTH povećava renalnu sintezu 1,25(OH)2D3, što povećava reapsorciju 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 (107). 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 povećanje PTH stimuliše osteoblaste i ubrzava koštano formiranje. Vitamin D ispoljava svoje dejstvo preko osteoblasta. 1,25(OH)2D3 reaguje sa vitamin D receptorom na površini osteoblasta, kada stimuliše ekspresiju RANKL(a), koji zatim reaguje sa RANKL(om) na nezrelim monocitima, te stimuliše njihovu diferencijaciju ka zrelim osteoklastima, koji će resorbovati koštani matriks i mobilisati kalcijum i ostale minerale iz kosti. Proresorptivno dejstvo ispoljava i preko citokina (108, 109).

Kalcitonin u hiperkalcemiji smanjuje resorpciju kalcijuma u tankom crevu i povećava njegovu eliminaciju putem bubrega. Svoje dejstvo ispoljava vezujući se za osteoklaste, gde inhibira njihovu diferencijaciju i sazrevanje i ubrzava njihovu apoptozu. 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 (110).

Estrogeni svoje delovanje izpoljavajo direktno vezujući se za estrogenske receptore ( $ER\alpha$  i  $ER\beta$ ) na osteoblastima i indirektno suprimirajući stvaranje lokalnih medijatora IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$ . Oni stimulišu osteoblaste na lučenje osteokalcina, ALP, a stimulišu stvaranje i IGF-1 (109).

### 1.1.7. Terapija osteoporoze

Terapija osteoporoze se primenjuje kod sledećih indikacija:

1. Svi bolesnici sa frakturom nastalom na “ malu traumatu”
2. Svi bolesnici sa vrednošću T-score  $\leq -2,5$  SD
3. Svi bolesnici sa vrednošću T-score između -1,5 i -2,5 SD i istovremeno prisutnim faktorima rizika za frakture (85)

Ciljevi terapije:

1. Prevenција fraktura
2. Stabilizacija ili porast mase kosti
3. Smanjenje simptoma koji su posledica fraktura ili skeletnih deformiteta
4. Povećanje motorne funkcije organizma

Terapija osteoporoze može biti medikamentska, fizikalna i ortopedске procedure.

Terapija osteoporoze započinje se sprovođenjem opštih mera koje podrazumevaju:

1. Umerenu ishranu
2. Adekvatnu količinu unosa kalcijuma i vitamina D
3. Adekvatnu fizičku aktivnost
4. Prestanak pušenja
5. Prestanak konzumacije alkohola
6. Prevenciju pada ( 85)

Medikamentska terapija se može podeliti:

1. Terapija koja inhibira proces resorpcije kosti (inhibitori resorpcije)
2. Terapija koja stimulise formiranje kosti (stimulatori resorpcije)
3. Terapija koja inhibira i stimulise formiranje kosti

Inhibitori resorpcije kosti

Hormonska supstitucionna terapija (HST)

Bisfosfonati

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERMs)

Kalcitonin

Vitamin D

Kalcijum

## Stimulatori formiranja kosti

Fluoridi

Anabolni steroidi

PTH

Stroncijum ranelat

## U perspektivi

Osteoporotegerin

Antagonisti IL-1

Antagonisti TNF- $\alpha$ , BP 49

Antitela na sklerostin

Inhibitori katepsina K (3)

## **Hormonska supstituciona terapija**

Estrogeni deluju na koštano tkivo tako što inhibišu koštano razgradnju, odnosno aktivnost osteoklasta, što sekundarno dovodi do povećanja koštane mase (111). Nedostatak estrogena u postmenopauzi dovodi do povećane resorpcije kosti što vodi u primarnu osteopeniju i osteoporozu (112). Proces razgradnje koštanog tkiva najintenzivniji je u ranoj menopauzi, dok se posledice osteoporoze, frakture, ispoljavaju tek nekoliko godina kasnije (113). Cilj hormonske supstitucione terapije (HST) je da se ublaže ili iščeznu simptomi i preveniraju kasne metaboličke komplikacije estrogenskog deficita kod žena u menopauzi. Iako HST dovodi do sekundarnog povećanja gustine koštane mase, u dugoročnoj primeni se pokazuje samo antiresorptivni efekt (114).

Indikacije i kontraindikacije za hormonsku supstitucionu terapiju:

Prema preporukama Internacionalnog udruženja za menopauzu (115) indikacije za HST su :

1. rani simptomi estrogenske deficijencije : vazomotorni, psihički i kognitivni simptomi (116)
2. intermedijarni simptomi koji nastaju zbog urogenitalne atrofije (117)
3. kasni simptomi, prevencija i lečenje osteoporoze (115)

Iako su mnoge studije (118, 119) pokazale da estrogeni imaju pozitivan efekat na lipidni status : smanjuju ukupni holesterol i “ low density” lipoproteine (LDL), a povećavaju “ high density” lipoproteine (HDL), povećavaju arterijski protok i pozitivno deluju na endotel krvnih sudova (120), prevencija kardiovaskularnih bolesti nije indikacija za hormonsku supstitucionu terapiju.

Kontraindikacije za HST mogu biti apsolutne i relativne (121):

Apsolutne kontraindikacije su :

1. trudnoća i laktacija
2. nedijagnostikovano vaginalno krvarenje
3. karcinom dojke

4. karcinom endometrijuma koji obuhvata više od jedne trećine miometrijuma
5. akutna oboljenja jetre
6. akutne tromboembolijske bolesti

Relativne kontraindikacije za primenu HST podrazumevaju ona obolenja ili stanja koja žena ima ili navodi da je imala koja se mogu ponovno aktivirati, pojaviti ili pogoršati upotrebom hormonske supstitucije. To su:

1. migrena
2. miomi
3. atipična duktalna hiperplazija
4. holecistitis i holangitis
5. endometrioza
6. tromboembolije u anamnezi
7. oboljenja jetre u anamnezi
8. otoskleroza
9. holestatska žutica u trudnoći
10. karcinom dojke i edometrijuma u anamnezi

Klasična hormonska supstitucionna terapija podrazumeva nadoknadu estrogena i progestagena ili progesterona u cilju prevencije i lečenja hormonski zavisnih simptoma i obolenja u menopauzi. Nedostatak estrogena se supstituiše prirodnim estrogenima: 17 beta estradiolom, estradiol valeratom, estradiol piperazin sulfatom i konjugovanim estrogenima. Neki preparati sadrže estrogene indentične onima koje izlučuje jajnik npr, estradiol, a drugi sadrže spojeve estrogena koji u telu metaboliziraju u prirodne metabolite estradiola i kao takvi deluju. Doza se podešava individualno, prateći terapijske efekte i pojavu neželjenih simptoma. Jedan od ciljeva terapije je da se što manjom dozom postigne željeni efekt . Oni se mogu dati u kontinuiranom ili cikličnom režimu. Kontinuirani režim podrazumeva svakodnevnu primenu estrogena, bez pauze, a ciklički režim podrazumeva da se estrogeni daju svakodnevno tri nedelje, nakon čega sledi jedna nedelja pauze. Progestageni se uvode u hormonsku supstituciju isključivo zbog protektivnog delovanja na endometrijum, pa se daju samo onim ženama koje imaju intaktan uterus. Efekat progestagena na endometrijum zavisi od doze i dužine primene. Mogu dovesti do sekretorne transformacije ili atrofije endometrijuma ukoliko je endometrijum pripremljen delovanjem estrogena (121).

### **Bisfosfonati**

Bisfosfonati imaju antiosteoklastično delovanje izazivajući inhibiciju resorpcije kosti, opšti anabolni efekat i stimulišu sintezu organskog matriksa kosti (122).

Načini dejstva za inhibiciju resorpcije kosti mogu biti:

- direktna inhibicija funkcije zrelih osteoklasta
- indukcija osteoklastne apoptoze



- osteoblast-prenosiva inhibicija osnaženjem osteoklasta
- inhibicija diferencijacije prekursora u osteoklaste

Bisfosfonati svojim dejstvom dovodi do smanjenja turnovera kosti, trabekularne perforacije, povećanja mineralizacije i BMD i smanjenja frakturnog rizika (123,124).

Kod postmenopauzne osteoporoze povećanje resorpcije kosti je glavna manifestacija nedostatka estrogena. Time su bisfosfonati lek izbora kod žena u postmenopauzi koje odbijaju ili ne mogu da tolerišu estrogene u cilju prevencije. Takođe se primenjuju i kod osteoporoze uzrokovane malignim bolestima i primenom kortikosteroidne terapije (125).

### **Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERMs)**

Termin SERMs implicira da ovi agensi imaju agonistička svojstva kod nekih estrogen receptivnih tkiva, a antagonistička svojstva kod drugih receptivnih tkiva. Predstavnici ove grupe su Raloxifen i Bazedoxifen. Raloxifen smanjuje koštani turnover, povećava BMD za 2 do 3% na lumbalnoj kičmi i kuku. Takođe smanjuje frakturni rizik za frakture kičmenog stuba za 30 do 40 % (126). Bazedoxifen kod postmenopauznih žena sa osteoporozom i visokim frakturnim rizikom određenim FRAX upitnikom, smanjuje rizik od fraktura kičmenog stuba za 50 % a kod svih drugih fraktura za 30 % (127).

### **Kalcitonin**

Kalcitonin, inhibira aktivnost osteoklasta, usporava resorpciju kosti i izaziva samo blagi porast koštane gustine (128). Smatra se terapijom drugog izbora u lečenju osteoporoze.

Kod starijih žena sa osteoporozom i ranijim frakturama smanjuje rizik od fraktura pršljenskih tela za 33 % (129). Kalcitonin smanjuje bol kod akutnih osteoporotskih fraktura pršljenskih tela (130). Primenjuje se parenteralnim putem ili putem nazalnog spreja u dozi od 200 jedinica svaki drugi dan tokom dva meseca. Nakon čega sledi pauza od dva meseca radi izbegavanja rezistencije kalcitoninskih receptora. Sve vreme se primenjuje i preparat kalcijuma u dozi od 1000 mg/dan (110).

### **Kalcijum i vitamin D**

Suplementacija kalcijumom i vitaminom D je preduslov za postizanje odgovarajućeg efekta terapije osteoporoze, povećanja mase kosti i smanjenja frakturnog rizika (3).

Alfakalcidol se pretvara u D hormon na nivou kosti. D hormon povećava intestinalnu apsorpciju kalcijuma. Ima direktno dejstvo na kost tako što deluje na osteoblaste preko njihovih VDR (povećava sintezu osteokalcina, alkalne fosfataze i kolegena I) i kao antiresorber tako što direktno deluje na diferencijaciju promijelocita u monocite koji su prekursori osteoklasta i preko imunomodulatorskih efekata (smanjuje stvaranje IL-1, IL -6 i TNF-alfa) (131,132).

Kalcijum se primenjuje u dozi od 500-1000 mg dnevno, a vitamin D u dozi od 600-800 IU (3). Prema preporuci Instituta za Medicinu Američke Nacionalne Akademije Nauka (IOM) dnevna doza kalcijuma za postmenopauzne žene iznad 50 godina je 1200 mg dnevno, a za muškarce do 70 godina je 1000 mg dnevno, a iznad 70 godina 1200 mg dnevno. Preporuka IOF da dnevna doza vitamina D kod starijih od 60 godina bude 800-1000 IU dnevno za prevenciju padova i fraktura (11).

## **Fluoridi i Anabolni steroidi**

Natrijum fluorid stimulira osteoblaste i formiranje kosti. Anabolni steroidi se primenjuju kod osteoporoze muškaraca i žena u senijumu. Pored opšteg anaboličkog efekta stimulišu osteoblaste i povećavaju konverziju androgena u estrogen u masnom tkivu. Širu primenu ograničavaju mogući sporedni efekti (androgenizacija, aterogeni efekat na lipoproteine plazme, porast vrednosti transaminaza, retencija tečnosti u organizmu) (3).

## **Teriparatid–paratiroid-hormon peptide (PTH)**

PTH ili njegovi analozi imaju direktno stimulatívno dejstvo na osteoblaste tako što stimulišu proliferaciju preosteoblasta, pokreću diferencijaciju preosteoblasta u osteoblaste i inhibišu apoptozu osteoblasta. PTH stimuliše osteoblaste na produkciju IGF-1 koji igra ključnu ulogu u skeletnom rastu i remodelovanju (133).

PTH dovodi do povećanja volumena trabekularne kosti, povećanja trabekularnog konektiviteta i povećanja debljine kortikalisa. Time on restaurira mikroarhitektoniku kosti i dovodi do smanjenja frakturnog rizika (134,135).

PTH je kontraindikovano kod osoba preosetljivih na aktivnu supstancu, kod trudnoće i laktacije, metaboličkih bolesti kosti osim primarne osteoporoze, nejasnog povećanja alkaline fosfataze, hiperkalcemije, prethodne radijacione terapije, maligniteta i metastaze kosti. Preporučuje se u terapiji uznapredovale osteoporoze sa prisutnim frakturama. Terapija traje 18 do 24 meseca, kada se beleži znatno povećanje gustine kosti (136). Indikovano je i u terapiji kortikosteroidima indukovane osteoporoze. (3)

## **Stroncijum ranelat**

Stroncijum ranelat je koštani former sa istovremeno prisutnim antiresorptivnim delovanjem (137,138). Dokazano je da nakon 3 godine terapije povećava koštanu gustinu kičmenog stuba za 14% i kuka za 18%. (137).

U noviju terapiju za osteoporozu ubraja se Denosumab i Katepsin K inhibitori.

## **Denosumab**

Aktivator receptora nuklearnog faktora- $\kappa$ B ligand (RANKL), protein koji se stvara pomoću osteoplastnih stromalnih ćelija, vezuje se za aktivator receptora nuklearnog faktora- $\kappa$ B (RANK) i primarni je medijator diferencijacije osteoklasta, njihovog aktiviranja i opstanka. RANKL je odgovoran za osteoklast-posredovanu koštanu resorpciju u širokom opsegu stanja. Osteoprotegerin, rastvorljiv RANKL receptor mamac, koji vezuje RANKL, je ključni endogeni regulator RANKL-RANK homeostaze. Denosumab je potpuno ljudsko monoklonalno antitelo (IgG2) koje se vezuje za RANKL sa velikom sklonošću i specifičnošću i blokira interakciju RANKL sa RANK, oponašajući endogene efekte osteoprotegerina. Ovaj lek inhibira resorpciju kosti sa brzim nastupom dejstva i održivog trajanja, ali što je takođe bitno sa reverzibilnim efektom (139-141).

Indikacija za Denosumab bi bila za lečenje postmenopauzних žena sa osteoporozom i visokim rizikom za frakture, odnosno sa prethodnim osteoporotičnim frakturama, ili sa multiplim faktorima rizika za frakture, ili kod pacijenata koji ne reaguju ili su intolerantni na trenutno dostupnu terapiju osteoporoze (142).

Denosumab kod postmenopauzних žena sa osteoporozom redukuje rizik od fraktura pršljenskih tela za 70 %, a od drugih fraktura za 20 % (143).

### **Katepsin K Inhibitori**

Rastvaranje minerala izlaže organski matriks proteolitičkim enzimima-katepsinu K, cistein proteazi koji su prisutni u osteoklastima i razlažu kolagen tipa I. Katepsin K razlaže matriks proteine uključujući tip I kolagen, glavni tip kolagena u kosti. Katepsin K inhibitori mogu da redukuju resorpciju kosti, ali ne i formiranje kosti (144).

### **Fizikalna terapija i ortopedске procedure**

Fizikalna terapija mora biti individualna i umerena. Ortopedske procedure kao što je vertebroplastika i kifoplastika se sprovode kod teške osteoporoze sa frakturama (145).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

1. Utvrditi koštanu masu (BMD) u postmenopauznih žena primenom dvostruke X apsorpcione denzitometrije (DXA)
2. Analizirati distribuciju faktora rizika u pacijentkinja sa T-score ispod -2.5 SD u poređenju sa pacijentkinjama sa T-score iznad -1.0 SD
3. Utvrditi odnos između statističkog prostora koji čine pojedinačni i udruženi faktori rizika (sa karakteristikama svakog od njih) i mase kosti određene denzitometrijski (BMD).

### **3. HIPOTEZE REZULTATA**

1. Više od 50 % postmenopauzних žena ima osteoporozu odnosno T-score ispod -2.5 SD
2. Faktori rizika su značajno češće prisutni kod pacijentkinja sa osteoporozom nego kod zdravih pacijentkinja
3. Vrsta, broj i udruženost faktora rizika u različitim kombinacijama pozitivno koreliraju sa vrednošću mase kosti, što im daje potencijalno prognostički značaj

## 4. MATERIJAL I METODE

### 4.1. Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka

Istraživanje je koncipirano delom kao prospektivna, a delom kao retrospektivna studija korišćenjem dokumentacije iz Doma zdravlja Novi Sad. Ono je obuhvatilo 520 pacijentkinja u postmenopauznom periodu života, životne dobi od 50 do 80 godina, a koje su od izabranog lekara upućene radi skrininga na osteoporozu. Svim pacijentkinjama je urađena osteodenzitometrija lumbalne kičme i kuka gde su dobijeni rezultati: gustina kosti-BMD i T-score. Nakon dobijenih rezultata ukupan uzorak je podeljen u dve grupe: sa osteoporozom ( $T\text{-score} \leq -2.5\text{ SD}$ ) i bez osteoporoze ( $T\text{-score} \geq -1.0\text{ SD}$ ). U grupi sa osteoporozom je bilo 270 ispitivanih pacijentkinja, a u grupi bez osteoporoze 250 ispitivanih pacijentkinja.

### 4.2. Primenjena metodologija

Ispitivane pacijentkinje su bile upoznate sa postupkom istraživanja i dale pismeni pristanak. Nakon toga pristupilo se merenju DXA lumbalne kičme i kuka. Merenje je zasnovano na propuštanju X zraka niskog rentgenskog zračenja kroz kost. Pacijentkinja se postavlja u položaj na leđima, a potom u bočni položaj. Pregled traje oko 10 minuta i dobijeni rezultati pokazuju gustinu kosti-BMD na lumbalnoj kičmi i kuku.



Slika 2. Osteodenzitometrija (11)

Nakon urađene DXA lumbalne kičme i kuka ispitivane pacijentkinje su same popunjavale upitnik uz pomoć medicinske sestre ili lekara. Upitnik sa sajta International Osteoporosis Fondation (11).

Podaci koji su dobijeni iz upitnika :

1. pozitivna porodična anamneza na osteoporozi
2. pozitivna porodična anamneza na frakture
3. česti padovi
4. ranije frakture
5. smanjenje u telesnoj visini više od 3 cm
6. Index telesne mase  $<19\text{kg/m}^2$
7. primena kortikosteroidne terapije
8. reumatoidni artritis
9. hipertireoidizam i hiperparatireoidizam
10. menopauza pre 45. godine života
11. odsustvo ciklusa više od 12 meseci izvan graviditeta, menopauze i histerektomije
12. operacija jajnika pre 50. godine bez adekvatne hormonske supstitucione terapije
13. pušenje
14. konzumacija alkohola
15. nedovoljna fizička aktivnost
16. alergija na mleko i mlečne proizvode bez adekvatne supstitucije sa kalcijumom
17. nedovoljan boravak na suncu (kraći od deset minuta) bez adekvatne supstitucije sa vitaminom D

Životna dob, telesna masa, telesna visina su dobijeni iz elektronskog kartona. Index telesne mase je naknadno izračunat. ( $\text{BMI}=\text{TM}/\text{TV}^2$ ) Na osnovu dobijenih rezultata popunjena je tabela u Windows Exel-u.

#### **4.3. Statistička obrada podataka**

Zatim se pristupilo statističkoj obradi podataka. U prvom delu je obrađen ukupan uzorak u odnosu na parametre koštane mase i zastupljenosti pojedinih obeležja. Na osnovu tih rezultata uzorak je podeljen u dve grupe: sa osteoporozom i bez osteoporoze.

Životna dob, antropometrijske karakteristike i BMD kičme i femura; imaju parametrijska svojstva shodno tome analizirano je parametrijskim postupcima. Dok ostali faktori rizika imaju neparametrijska svojstva shodno tome analizirano je neparametrijskim postupcima po učestalosti modaliteta.

Prikazani su deskriptivni parametri, srednja vrednost, standardna devijacija (SD), minimum i maksimum svih vrednosti, koeficijenta varijacije (Cv) interval poverenja, mere asimetrije Skjunis, mere spoljoštenosti Kurtosis i vrednost testa Kolmogorov-Smirnov. Koristili su se multivarijantni postupci MANOVA i diskriminativna analiza. Od univarijantnih postupaka primenjena je ANOVA t-test i Roy-ev test.

Da bi se izbeglo gubljenje informacija, pronalaženjem najfinijih veza i saznanja, na neparametrijskim veličinama, izvršeno je skaliranje podataka na tabelama kontigencije. Ovim postupkom se, na osnovu učestalosti, svakoj klasi pridružuje realan broj. Činjenica da je na skaliranim vrednostima moguća primena postupaka vezanih za skalu razmere, ukazuje da na ovaj način dolazi do novih saznanja u istraživačkom radu, do kojih se ne bi došlo primenom postupaka i metoda vezanih za neparametrijske skale. Skaliranje podataka ne isključuje primenu neparametrijskih testova. Na osnovu izloženog vidi se da je na skaliranim podacima moguća primena multivarijantne analize varijanse (MANOVA), diskriminativne analize i drugih parametrijskih postupaka i metoda. Od univarijantnih postupaka primenjen je Roy-ev test, Pirsonov koeficijent kontingencije ( $\chi$ ), koeficijent multiple korelacije (R).

Postupci koji dokazuju postojanje sličnosti ili razlika između subuzoraka potvrđuju hipotezu o sličnosti ili je odbacuju (potvrđuju alternativnu hipotezu), odnosno ukazuju na postojanje razlika. Pri testiranju hipoteza koristi se kritična vrednost p, koja predstavlja rizik zaključivanja. Ako je  $p > 0.1$  nema razloga da se ne prihvati početna hipoteza. Za odbacivanje početne hipoteze koristila su se dva praga značajnosti. U slučaju kada je  $0.1 > p > 0.05$  prihvata se alternativna hipoteza sa povećanim rizikom zaključivanja, kada je  $p < 0.05$  prihvata se alternativna hipoteza i kaže se da postoji značajne (signifikantne) razlike.

Primena postupaka na osnovu kojih se dobija mera daje novu dimenziju ovom istraživanju. Izračunavanjem koeficijenta diskriminacije izdvajaju se obeležja koja određuju specifičnost subuzoraka i obeležja koje je potrebno isključiti iz dalje obrade, odnosno vrši se redukcija posmatranog prostora. Takođe prikaz procena homogenosti subuzoraka, distanca između njih i Klaster analiza, ima za cilj da se što je moguće bolje izuči posmatrana pojava.

Nakon toga određen je doprinos faktora rizika za osteoporozu celini. Matematičkom obradom podataka uzete su tri grupe obeležja sa najvećim doprinosom celini i urađen njihov ukupan doprinos pri čemu je dobijena jedinstvena jednačina za dalju prognozu. Na kraju su dobijeni rezultati prikazani grafički i tabelarno.

Svrha primene matematičko-statističke analize ima za cilj da se odrede karakteristike svakog subuzorka, homogenost i distanca između njih u odnosu na izvedene karakteristike da bi se mogla izvesti pouzdano i precizno predviđanje i prognoza sa određenom pouzdanošću.



## 5. REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 520 ispitivanih pacijentkinja u postmenopauznom periodu života, životne dobi od 50 do 80 godina, a koje su od izabranog lekara upućene radi skrininga na osteoporozi. Svim pacijentkinjama je urađena osteodenzitometrija (DXA) lumbalne kičme i kuka. Pacijentkinje su same popunjavale upitnik uz pomoć medicinske sestre ili lekara. Upitnik sa sajta International Osteoporosis Foundation (11).

Podaci koji dobijeni su: pozitivna porodična anamneza na osteoporozi i frakture, česti padovi, ranije frakture, smanjenje u telesnoj visini više od 3 cm, BMI < 19 kg/m<sup>2</sup>, primena kortikosteroidne terapije, prisustvo reumatoidnog artritisa, hipertireoidizma i hiperparatireoidizma, menopauza pre 45.godine života (rana menopauza), odsustvo ciklusa duže od 12 meseci (van graviditeta, menopauze i histerektomije), operacija janika pre 50. godine bez hormonske supstitucione terapije, pušenje i konzumacija alkohola, nedovoljna fizička aktivnost, alergija na mleko bez adekvatne supstitucije sa kalcijumom, nedovoljan boravak na suncu bez supstitucije sa vitaminom D. Podaci dobijeni iz elektronskog kartona su životna dob i antropometrijske karakteristike. Index telesne mase (BMI) je naknadno izračunat po formuli  $TM/TV^2$ .

### 5.1. Neke kliničke karakteristike ispitivanih pacijentkinja

Posmatrane su sledeće karakteristike : životna dob, antropometrijske karakteristike i parametri gustine kosti u odnosu na ukupan broj ispitivanih pacijentkinja (n=520).

Prosečna životna dob ispitivanih pacijentkinja je  $66.1 \pm 8.01$  godina sa intervalom poverenja 65.4 do 66.8 godina. Prosečna telesna visina je  $164.72 \pm 3.96$  cm sa intervalom poverenja 164.3 do 165.0 cm. Prosečna telesna težina je  $67.0 \pm 9.1$  kg sa intervalom poverenja 66.2 do 67.7 kg. Prosečan Index telesne mase je  $24.6 \pm 3.0$  kg/m<sup>2</sup> sa intervalom poverenja 24.4. do 24.9 kg/m<sup>2</sup>. Minimalne (min) i maksimalne (maks) vrednosti životne dobi, antropometrijskih karakteristika ispitivanih pacijentkinja ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Vrednosti koeficijenta varijacije (k.var) ukazuju na homogenost kod životne dobi (12.11), telesne visine (2.40), telesne težine (13.68), Index telesne mase (12.47). Povećane vrednosti skjunisa (sk) ukazuju da je raspodela negativno asimetrična, to znači da kriva raspodele rezultata naginje ka većim vrednostima, odnosno da ima više većih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu kod telesne težine (3.85), Index-a telesne mase (4.79). Smanjene vrednosti skjunisa ukazuju da je raspodela pozitivno asimetrična, to znači da kriva raspodele rezultata naginje ka manjiim vrednostima, odnosno da ima više manjih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu kod životne dobi (-.07), telesne visine (-4.87). Veće vrednosti kurtozisa (ku) ukazuju da je kriva izdužena kod telesne visine (21.71), telesne težine (14.62), Index-a

telesne mase.(23.36) Negativne vrednosti kurtozisa ukazuju da je kriva spljoštena, kod životne dobi (-.75). Distribucija vrednosti odstupa od normalne raspodele (p) kod životne dobi (.02), telesne visine (.00), telesne težine (.00), Index-a telesne mase (.00).(Tabela 1)

**Tabela 1 Neke kliničke karakteristike ispitivanih pacientkinja**

	$\bar{X}$	SD	gr	min	maks	k.var	interv.pov.		sk	ku	p
Životna dob	66.13	8.01	.35	50.0	80.0	12.11	65.44	66.82	-.07	-.75	.024
Telesna visina	164.72	3.96	.17	147.0	175.0	2.40	164.38	165.06	-4.87	21.71	.000
Telesna težina	67.00	9.16	.40	43.0	100.0	13.68	66.21	67.79	3.85	14.62	.000
Index telesne mase	24.67	3.08	.14	18.6	35.9	12.47	24.40	24.93	4.79	23.36	.000

Prosečni BMD kičme ispitivanih pacientkinja je  $.86 \pm .12$  SD sa intervalom poverenja .85 do .87 SD, a T-score kičme  $-1.76 \pm 1.41$  SD sa intervalom poverenja -1.8 do -1.6 SD

Prosečni BMD femura ispitivanih pacientkinja je  $.87 \pm .16$  SD sa intervalom poverenja .86 do .88 SD, a T-score femura  $-1.1 \pm .96$  SD sa intervalom poverenja -1.2 do -1.0 SD. T-score vrata femura  $-1.2 \pm 1.02$  SD sa intervalom poverenja -1.2 do -1.1 SD. Minimalne (min) i maksimalne (maks) vrednosti parametara gustine kosti ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Vrednosti koeficijenta varijacije (k.var) ukazuju na homogenost kod BMD kičme (13.96) i BMD femura (17.95). Veće vrednosti koeficijenta varijacije ukazuju na heterogenost kod: T-score kičme (80.17), T-score femura (84.21), T-score vrata femura (84.98). Povećane vrednosti skjunisa (sk) ukazuju da je raspodela negativno asimetrična, to znači da kriva raspodele rezultata naginje ka većim vrednostima, odnosno da ima više većih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu kod BMD kičme (5.27), T-score kičme (.16). Smanjene vrednosti skjunisa ukazuju da je raspodela pozitivno asimetrična, to znači da kriva raspodele rezultata naginje ka manjiim vrednostima, odnosno da ima više manjih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu kod BMD femura (-3.60), T-score vrata femura (-.28). Vrednosti skjunisa ukazuju da raspodela nije asimetrična kod T-score femura (.02). Veće vrednosti kurtozisa (ku) ukazuju da je kriva izdužena kod BMD kičme (25.50), BMD femura (13.58). Negativne vrednosti kurtozisa ukazuju da je kriva spljoštena, kod: T-score kičme (-1.38), T-score femura (-.42), T-score vrata femura (-.44). Distribucija vrednosti odstupa od normalne raspodele (p) kod: BMD kičme (.00), T-score kičme (.00), BMD femura (.00), T-score femura (.00), T-score vrata femura (.00). (Tabela 2)

**Tabela 2 Neke kliničke karakteristike ispitivanih pacijentkinja**

	$\bar{X}$	SD	gr	min	maks	k.var	interv.pov.		sk	ku	p
BMD kičme	.86	.12	.00	.0	1.2	13.96	.85	.87	5.27	25.50	.000
T-score kičme	-1.76	1.41	.06	-5.3	.3	80.17	-1.88	-1.64	.16	-1.38	.000
BMD femura	.87	.16	.01	.4	1.1	17.95	.86	.88	-3.60	13.58	.000
T- score femura	-1.13	.96	.04	-4.3	2.7	84.21	-1.22	-1.05	.02	-.42	.000
T-score vrata femura	-1.20	1.02	.05	-4.5	3.2	84.98	-1.29	-1.11	-.28	-.44	.000

*Napomena vrednosti asimetrije i spljoštenosti u intervalu od -.04 do .04 nisu diskutovane*

## 5.2. Zastupljenost pojedinih karakteristika ispitivanih pacijentkinja

U ovom poglavlju će se prikazati brojkana (n) i procentualna (%) zastupljenost karakteristika u odnosu na ukupan broj ispitivanih pacijentkinja.

U ukupnom uzorku 494 (95.0%) ispitivane pacijentkinje nemaju pozitivnu porodičnu anamnezu na osteoporozu i 26 (5.0% p=.000) ispitivanih pacijentkinja imaju pozitivnu porodičnu anamnezu na osteoporozu i razlika je statistički značajna.(Tabela 3 i Grafikon 1).

**Tabela 3. Zastupljenost pozitivne porodične anamneze na osteoporozu**

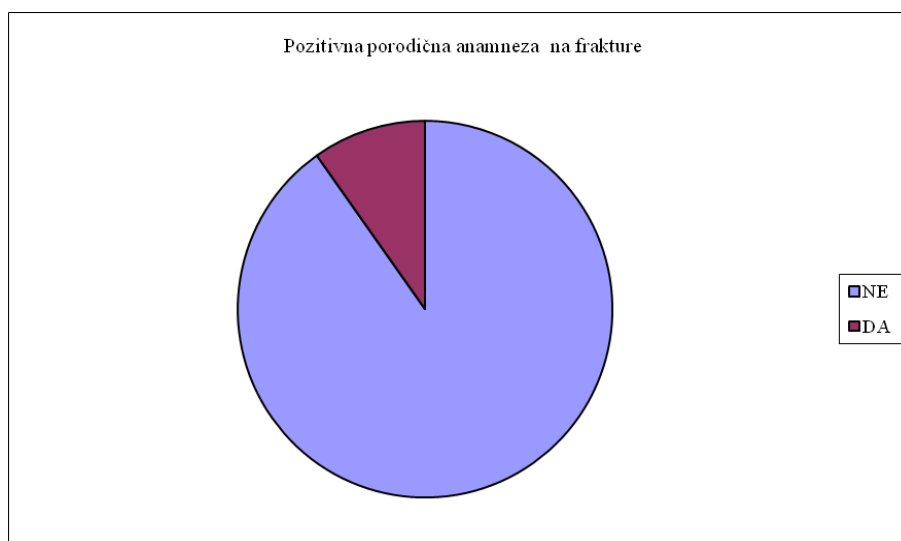
	NE	DA
n	494.	26.
%	95.00	5.00

**Grafikon 1. Zastupljenost pozitivne porodične anamneze na osteoporozu**

U ukupnom uzorku 469 (90.1%) ispitivane pacijentkinje nemaju pozitivnu porodičnu anamnezu na frakture i 51 (9.81 % p=.000) ispitivana pacijentkinja imaju pozitivnu porodičnu anamnezu na frakture i razlika je statistički značajna.(Tabela 4 i Grafikon 2)

**Tabela 4. Zastupljenost pozitivne porodične anamneze na frakture**

	NE	DA
n	469.	51.
%	90.19	9.81

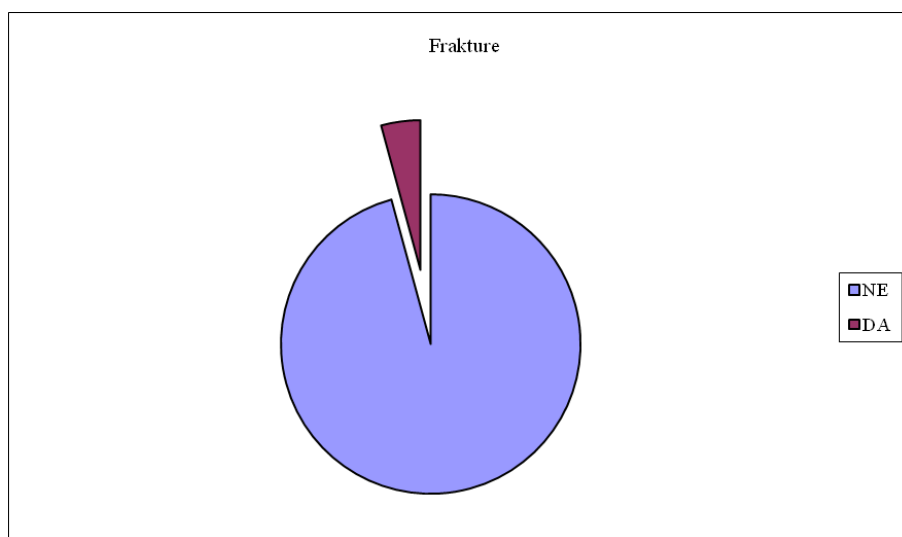


**Grafikon 2 Zastupljenost pozitivne porodične anamneze na frakture**

U ukupnom uzorku 498 (95.7%) ispitivanih pacijentkinja nije imalo frakturu i 22 (4.2% p=.000) ispitivane pacijentkinje je imalo frakturu i razlika je statistički značajna.(Tabela 5 i Grafikon 3)

**Tabela 5. Zastupljenost fraktura**

	NE	DA
n	498.	22.
%	95.77	4.23



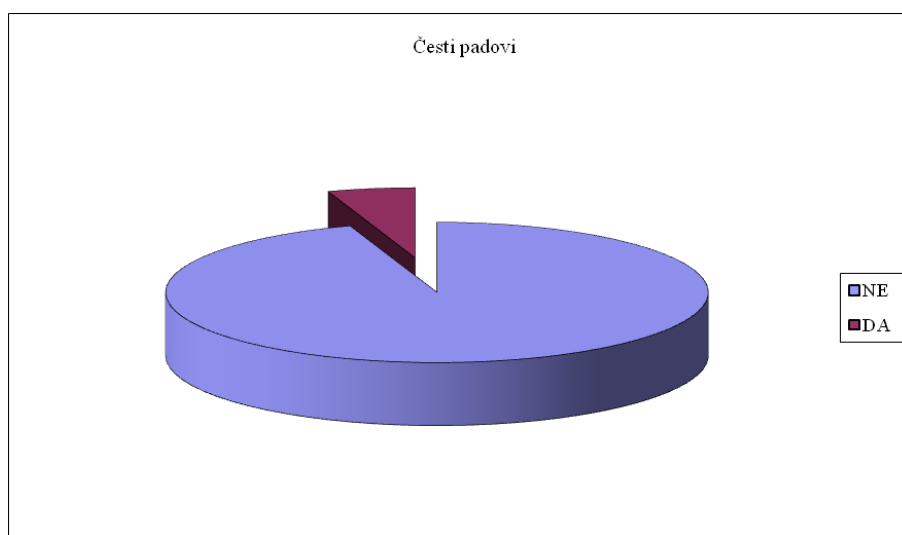
**Grafikon 3. Zastupljenost fraktura**

U ukupnom uzorku 493 (94.8%) ispitivanih pacijentkinja nije imalo česte padove i 27 (5.1% p=.000) ispitivanih pacijentkinja je imalo česte padove i razlika je statistički značajna.

(Tabela 6 i Grafikon 4)

**Tabela 6. Zastupljenost čestih padova**

	NE	DA
n	493.	27.
%	94.81	5.19

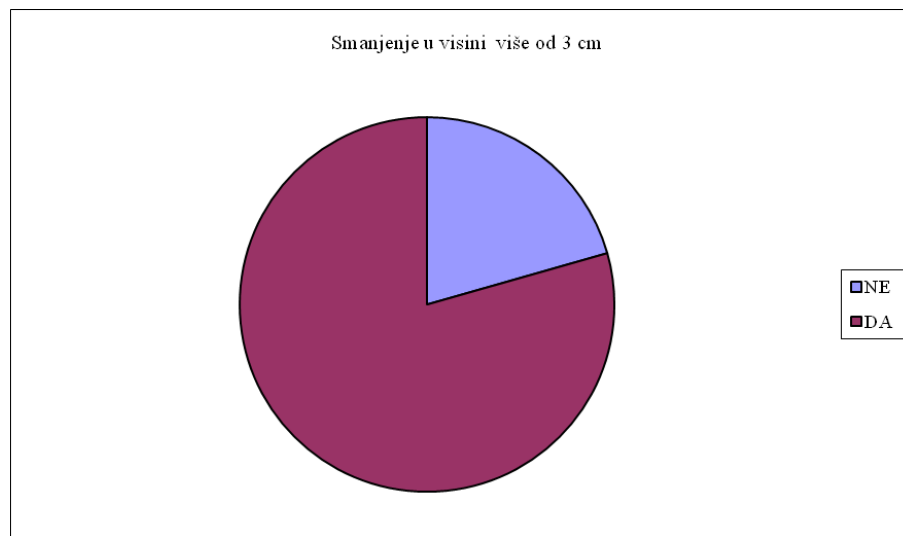


**Grafikon 4. Zastupljenost čestih padova**

U ukupnom uzorku 413 (79.4%) ispitivanih pacijentkinja ima smanjenje u visini više od 3 cm i 107 (20.5% p=.000) ispitivanih pacijentkinja nema smanjenja u visini i razlika je statistički značajna. (Tabela 7 i Grafikon 5)

**Tabela 7. Zastupljenost smanjenja u visini više od 3 cm**

	NE	DA
n	107.	413.
%	20.58	79.42

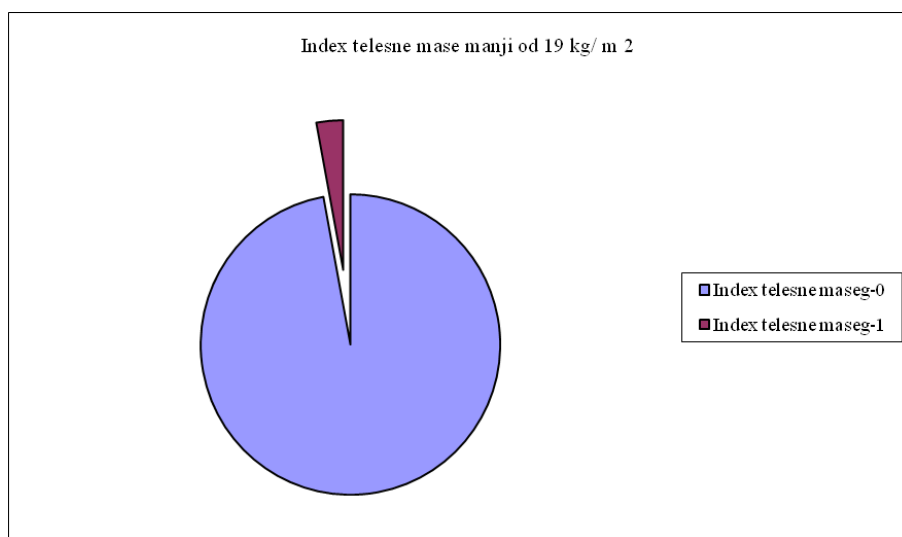


**Grafikon 5. Zastupljenost smanjenja u visini više od 3 cm**

U ukupnom uzorku 505 (97.1%) ispitivanih pacijentkinja nema Index telesne mase manji od 19 kg/ m<sup>2</sup> i 15 (2.88 % p=.000) ispitivanih pacijentkinja ima Index telesne mase manji od 19 kg/ m<sup>2</sup> i razlika je statistički značajna.(Tabela 8 i Grafikon 6).

**Tabela 8. Zastupljenost Indexa telesne mase manjeg od 19 kg/ m<sup>2</sup>**

	NE	DA
n	505.	15.
%	97.12	2.88

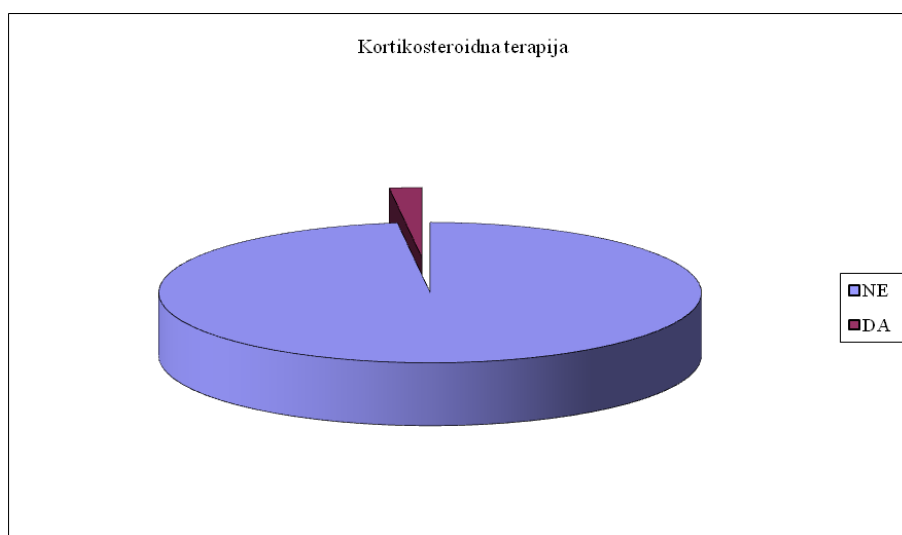


**Grafikon 6. Zastupljenost Indexa telesne mase manjeg od 19 kg/ m<sup>2</sup>**

U ukupnom uzorku 510 (98.0%) ispitivanih pacijentkinja nema kortikosteroidnu terapiju i 10 (1.9% p=.000) ispitivanih pacijentkinja ima kortikosteroidnu terapiju i razlika je statistički značajna. (Tabela 9 i Grafikon 7).

**Tabela 9. Zastupljenost kortikosteroidne terapije**

	NE	DA
n	510.	10.
%	98.08	1.92



**Grafikon 7. Zastupljenost kortikosteroidne terapije**

U ukupnom uzorku 512 (98.46 %) ispitivanih pacijentkinja nema reumatoidni artritis i 8 (1.54% p=.000) ispitivanih pacijentkinja ima reumatoidni artritis i razlika je statistički značajna.(Tabela 10 i Grafikon 8).

**Tabela 10 Zastupljenost reumatoidnog artritisa**

	NE	DA
n	512.	8.
%	98.46	1.54



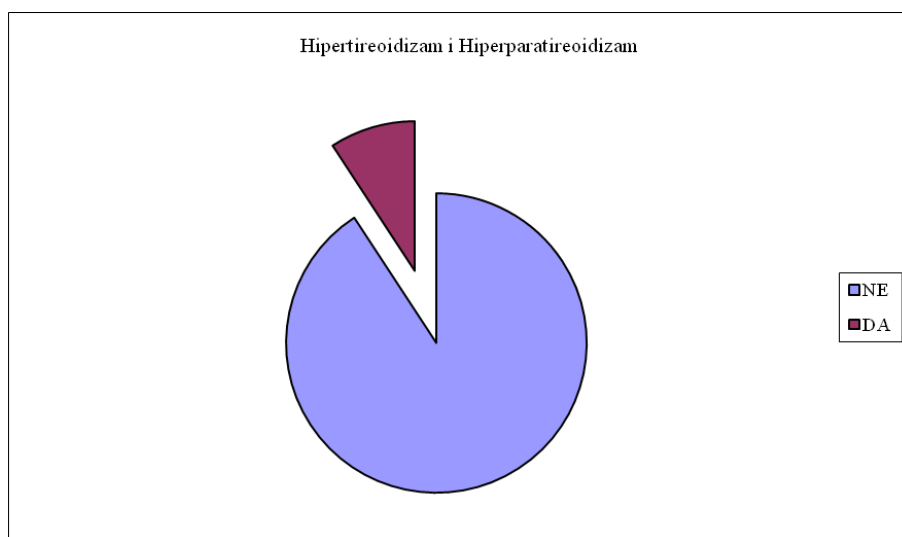
**Grafikon 8. Zastupljenost reumatoidnog artritisa**

U ukupnom uzorku 472 (90.7%) ispitivanih pacijentkinja nema hipertireoidizam i hiperparatireoidizam i 48 (9.23% p=.000) ispitivanih pacijentkinja ima hipertireoidizam i hiperparatireoidizam i razlika je statistički značajna. (Tabela 11 i Grafikon 9).

**Tabela 11. Zastupljenost hipertireoidizma i hiperparatireoidizma**

	NE	DA
n	472.	48.
%	90.77	9.23



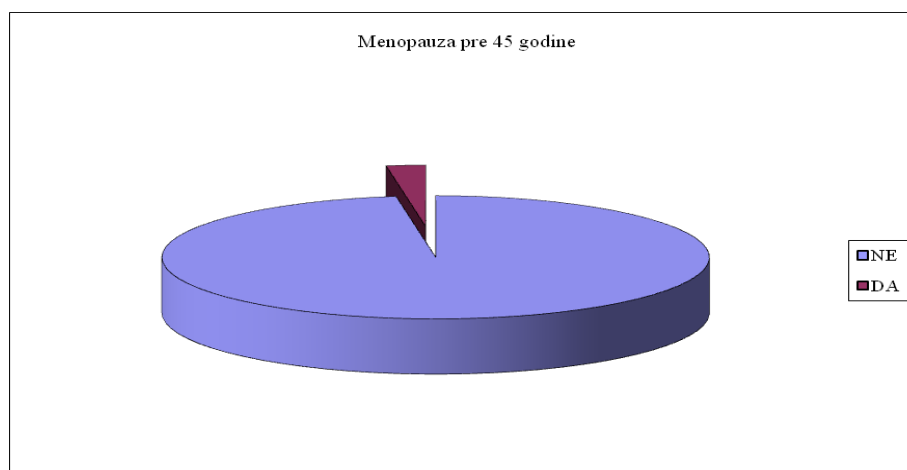


**Grafikon 9. Zastupljenost hipertireoidizma i hiperparatireoidizma**

U ukupnom uzorku 508 (97.6%) ispitivanih pacijentkinja nije imalo ranu menopauzu i 12 (2.31%  $p=0.000$ ) ispitivanih pacijentkinja je imalo ranu menopauzu i razlika je statistički značajna. (Tabela 12 i Grafikon 10).

**Tabela 12. Zastupljenost rane menopauze**

	NE	DA
n	508.	12.
%	97.69	2.31

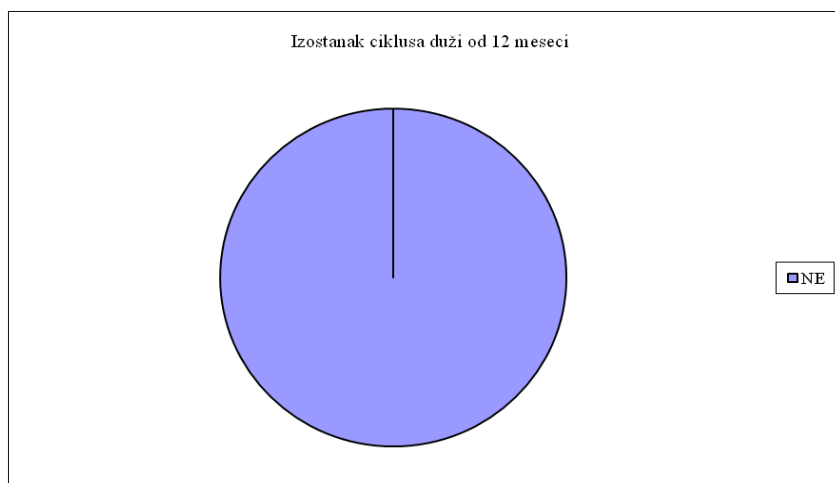


**Grafikon 10. Zastupljenost rane menopauze**

U ukupnom uzorku sve ispitivane pacijentkinje su negirale da su imale izostanak ciklusa duži od 12 meseci van perioda graviditeta, menopauze i histerektomije. (Tabela 13 i Grafikon 11)

**Tabela 13. Zastupljenost izostanka ciklusa dužeg od 12 meseci**

	NE
n	520.
%	100.00

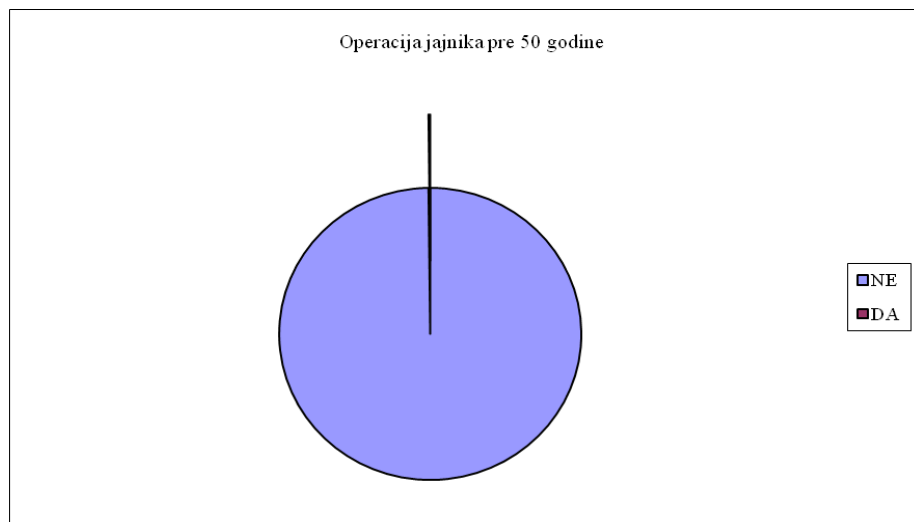


**Grafikon 11. Zastupljenost izostanka ciklusa dužeg od 12 meseci**

U ukupnom uzorku 519 (99.8%) ispitivanih pacijentkinja nije imalo operaciju jajnika pre 50. godine i 1 (0.19%  $p=.000$ ) ispitivana pacijentkinja je imala operaciju jajnika pre 50. godine i razlika je statistički značajna. (Tabela 14 i Grafikon 12)

**Tabela 14. Zastupljenost operacije jajnika pre 50. godine**

	NE	DA
n	519.	1.
%	99.81	.19

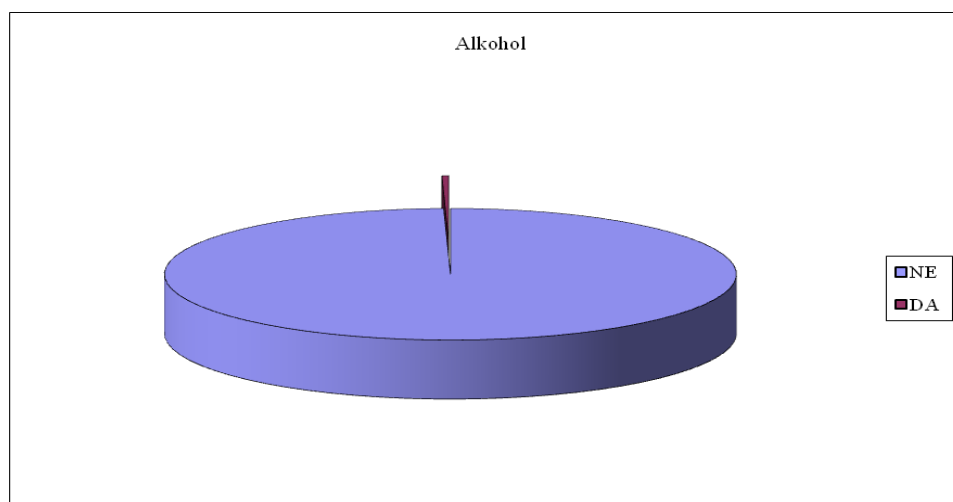


**Grafikon 12. Zastupljenost operacije jajnika pre 50. godine**

U ukupnom uzorku 518 (95.0%) ispitivanih pacijentkinja nije konzumiralo alkohol i 2 (0.38%  $p=.000$ ) ispitivane pacijentkinje je konzumiralo alkohol i razlika je statistički značajna. (Tabela 15 i Grafikon 13)

**Tabela 15. Zastupljenost alkohola**

	NE	DA
n	518.	2.
%	99.62	.38

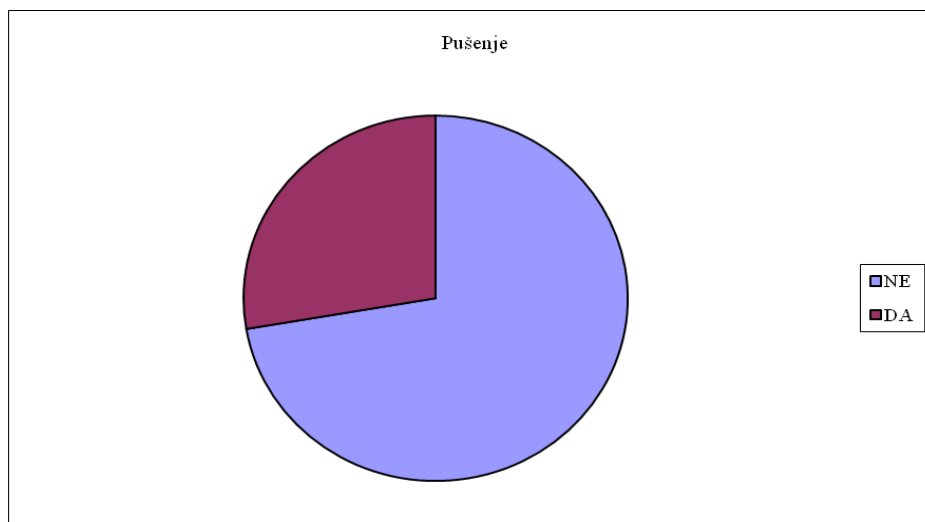


**Grafikon 13. Zastupljenost alkohola**

U ukupnom uzorku 376 (72.3%) ispitivanih pacijentkinja su nepušači i 144 (27.6%  $p=.000$ ) ispitivane pacijentkinje su pušači i razlika je statistički značajna. (Tabela 16 i Grafikon 14)

**Tabela 16. Zastupljenost pušenja**

	NE	DA
n	376.	144.
%	72.31	27.69

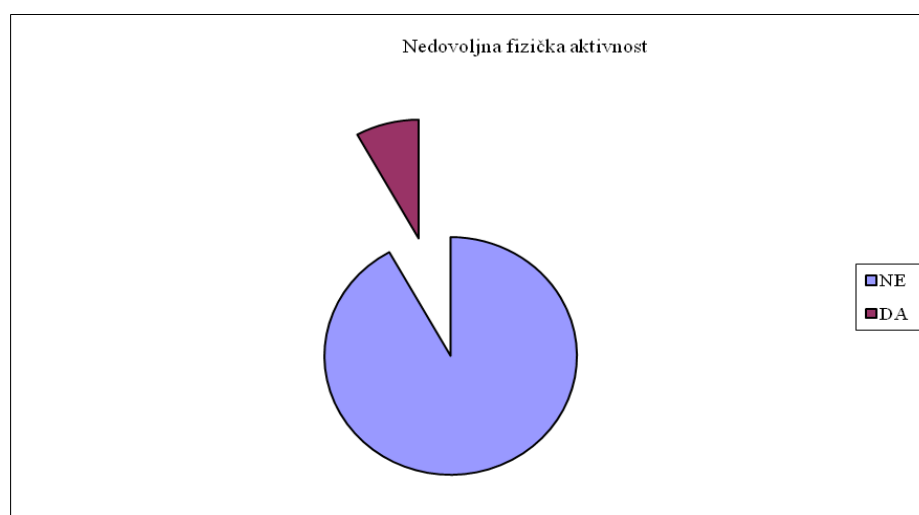


**Grafikon 14. Zastupljenost pušenja**

U ukupnom uzorku 478 (91.9%) ispitivanih pacijentkinja negira nedovoljnu fizičku aktivnost i 42 (8.0%  $p=0.000$ ) ispitivane pacijentkinje imaju nedovoljnu fizičku aktivnost i razlika je statistički značajna. (Tabela 17 i Grafikon 15)

**Tabela 17. Zastupljenost nedovoljne fizičke aktivnosti**

	NE	DA
n	478.	42.
%	91.92	8.08



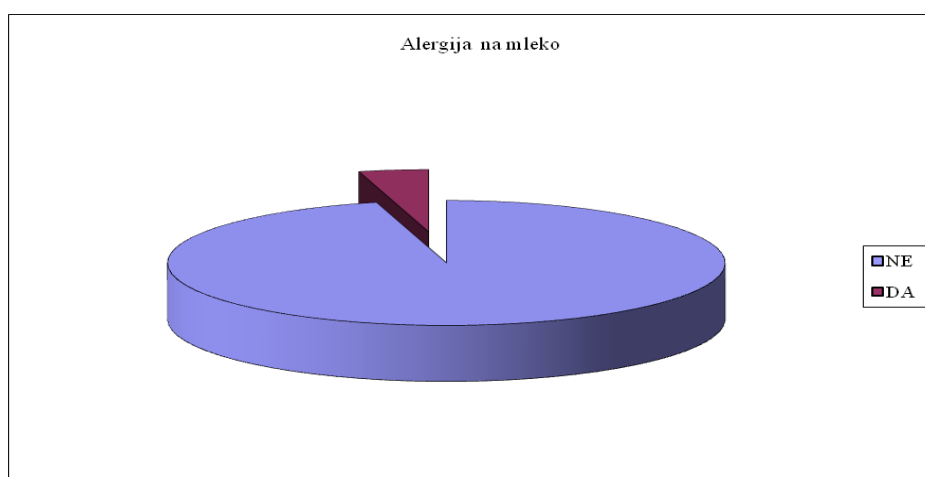
**Grafikon 15. Zastupljenost nedovoljne fizičke aktivnosti**

U ukupnom uzorku 499 (95.9%) ispitivanih pacijentkinja negira alergiju na mleko i 21 (4.0%  $p=0.000$ ) ispitivanih pacijentkinja ima alergiju na mleko i razlika je statistički značajna.

(Tabela 18 i Grafikon 16)

**Tabela 18. Zastupljenost alergije na mleko**

	NE	DA
n	499.	21.
%	95.96	4.04



**Grafikon 16. Zastupljenost alergije na mleko**

U ukupnom uzorku 480 (92.3%) ispitivanih pacijentkinja negira nedovoljni boravak na suncu i 40 (7.69%  $p=0.000$ ) ispitivanih pacijentkinja ima nedovoljni boravak na suncu i razlika je statistički značajna. (Tabela 19 i Grafikon 17)

**Tabela 19. Zastupljenost nedovoljnog boravka na suncu**

	NE	DA
n	480.	40.
%	92.31	7.69



**Grafikon 17. Zastupljenost nedovoljnog boravka na suncu**

### 5.3. Određivanje koštane mase u ispitivanih pacijentkinja

Analizom dobijenih rezultata koštane mase DXA metodom ispitivane pacijentkinje su podeljene u dve grupe: sa osteoporozom (n = 270) i bez osteoporoze (n = 250)

#### 5.3.1. BMD kičme i T-score kičme u ispitivanih pacijentkinja

Prosečni BMD kičme kod ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom je  $.78, \pm .07$  SD sa intervalom poverenja od  $.77$  do  $0.79$  a T-score kičme je  $-3.0 \pm 0.51$  SD sa intervalom poverenja  $-3.12$  do  $-2.99$ . Minimalne (min) i maksimalne (maks) vrednosti merenja BMD kičme ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Vrednosti koeficijenta varijacije (k.var) ukazuju na homogenost BMD kičme (9.09), T-score-a kičme (16.84). Smanjene vrednosti skjunisa (sk) ukazuju da je raspodela pozitivno asimetrična, to znači da kriva raspodele rezultata naginje ka manjiim vrednostima, odnosno da ima više manjih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu kod: BMD kičme (-1.42), T-score kičme (-1.88). Veće vrednosti kurtozisa (ku) ukazuju da je kriva izdužena, kod: BMD kičme (3.10), T-score kičme (4.15). Distribucija vrednosti odstupa od normalne raspodele (p) kod: BMD kičme (.01), T-score kičme (.00). (Tabela 20)

**Tabela 20. BMD i T-score kičme ispitivanih pacientkinja sa osteoporozom**

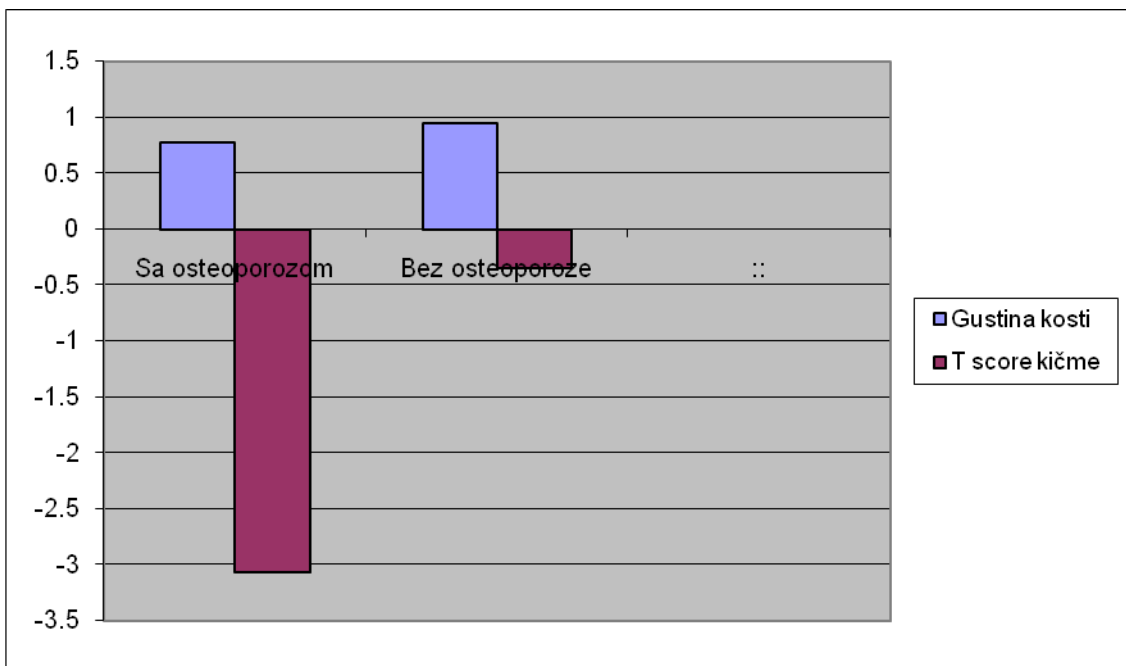
	$\bar{X}$	SD	min	maks	k.var	interv.pov.		sk	ku	p
BMD kičme	.78	.07	.5	.9	9.09	.77	.79	-1.42	3.10	.014
T-score kičme	-3.06	.51	-5.3	-2.5	16.84	-3.12	-2.99	-1.88	4.15	.000

*Napomena vrednosti asimetrije i spljoštenosti u intervalu od -.04 do .04 nisu diskutovane*

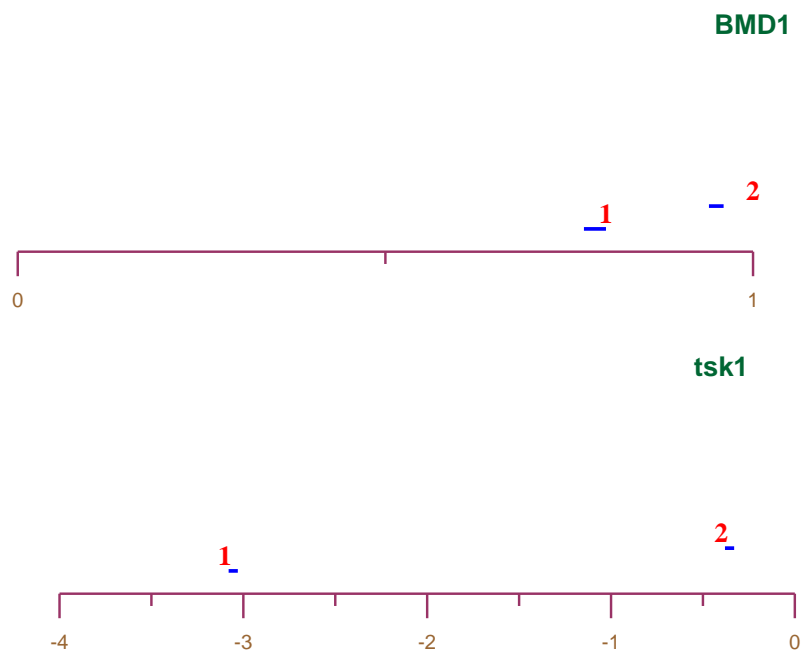
Prosečni BMD kičme kod ispitivanih pacientkinja bez osteoporoze je  $.95 \pm .01$  SD sa intervalom poverenja od .94 do .96, a T-score kičme  $-3.5 \pm .22$  SD sa intervalom poverenja od -.38 do -.33. Minimalne (min) i maksimalne (maks) vrednosti BMD kičme i T-score kičme ispitivanih pacientkinja bez osteoporoze ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti koeficijenta varijacije (k.var) ukazuju na heterogenost grupe bez osteoporoze u odnosu na T-score kičme (61.82). Vrednosti koeficijenta varijacije (k.var) ukazuju na homogenost grupe u odnosu na BMD kičme (10.70). Smanjene vrednosti skjunisa (sk) ukazuju da je raspodela pozitivno asimetrična, to znači da kriva raspodele rezultata naginje ka manjim vrednostima, odnosno da ima više manjih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu, kod: BMD kičme (-2.92). Vrednosti skjunisa ukazuju da raspodela nije asimetrična kod: T-score kičme (-.00). Veće vrednosti kurtozisa (ku) ukazuju da je kriva izdužena, kod: BMD kičme (28.78). Negativne vrednosti kurtozisa ukazuju da je kriva spljoštena, kod: T-score kičme (-1.09). Distribucija vrednosti odstupa od normalne raspodele (p) kod: BMD kičme (.00), T-score kičme (.00). (Tabela 21 i Grafikon 18)

**Tabela 21 BMD i T-score kičme ispitivanih pacientkinja bez osteoporoze**

	$\bar{X}$	SD	min	maks	k.var	interv.pov.		sk	ku	p
BMD kičme	.95	.10	.0	1.2	10.70	.94	.96	-2.92	28.78	.000
T-score kičme	-.35	.22	-.8	.3	61.82	-.38	-.33	-.00	-1.09	.000



**Grafikon 18. BMD i T-score kičme ispitivanih pacijentkinja**



**Grafikon 19. BMD i T-score kičme kod ispitivanih pacijentkinja**

*Legenda 1 - Sa osteoporozom i 2 - Bez osteoporoze. T score kičme (tsk1); Gustina kosti (BMD1)*

Posmatranjem grafikona 19 može se zapaziti da u grupi ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom BMD kičme je manji, a T-score kičme niži u odnosu na BMD i T-score kičme u grupi ispitivanih pacijentkinja bez osteoporoze.



### 5.3.1.1. Analiza razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na BMD i T-score kičme

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na merenje BMD kičme.

**Tabela 22. Značajnost razlike između grupa u odnosu na BMD i T-score kičme**

analiza	n	F	p
MANOVA	2	1555.790	.000
diskriminativna	2	3889.151	.000

Na osnovu vrednosti  $p = .000$  (analize MANOVA) i  $p = .000$  (diskriminativne analize) znači da postoji statistički značajna razlika i jasno definisana granica između grupa ispitivanih pacijentkinja. (Tabela 22)

**Tabela 23. Značajnost razlike između grupa u odnosu na BMD i T-score kičme**

	F	p	k.dsk
BMD kičme	474.830	.000	3.690
T score kičme	5897.055	.000	14.158

*Legenda:* k.dsk je koeficijent diskriminacije

Kako je  $p < .1$  znači da postoji statistički značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na BMD kičme (.000) i T-score kičme (.000).

Koeficijent diskriminacije upućuje da je najveći doprinos diskriminaciji između grupa ispitivanih pacijentkinja daje T-score kičme (14.158), BMD kičme (3.690). (Tabela 23)

### 5.3.1.2. Karakteristike i homogenost grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na BMD i T-score kičme

S obzirom da je  $p = .000$ , diskriminativne analize, znači da postoji jasno definisana granica između grupa ispitivanih pacijentkinja, odnosno moguće je odrediti karakteristike svake grupe u odnosu na BMD i T-score kičme.

**Tabela 24. Karakteristike i homogenost grupa u odnosu na BMD i T-score kičme**

	Sa osteoporozom	Bez osteoporoze	dpr %
T-score kičme	manje	veće* <sup>1</sup>	79.325
BMD kičme	manje	veće* <sup>1</sup>	20.675
n/m	270/270	250/250	
%	100.00	100.00	

hmg - homogenost; dpr % - doprinos obeležja karakteristikama

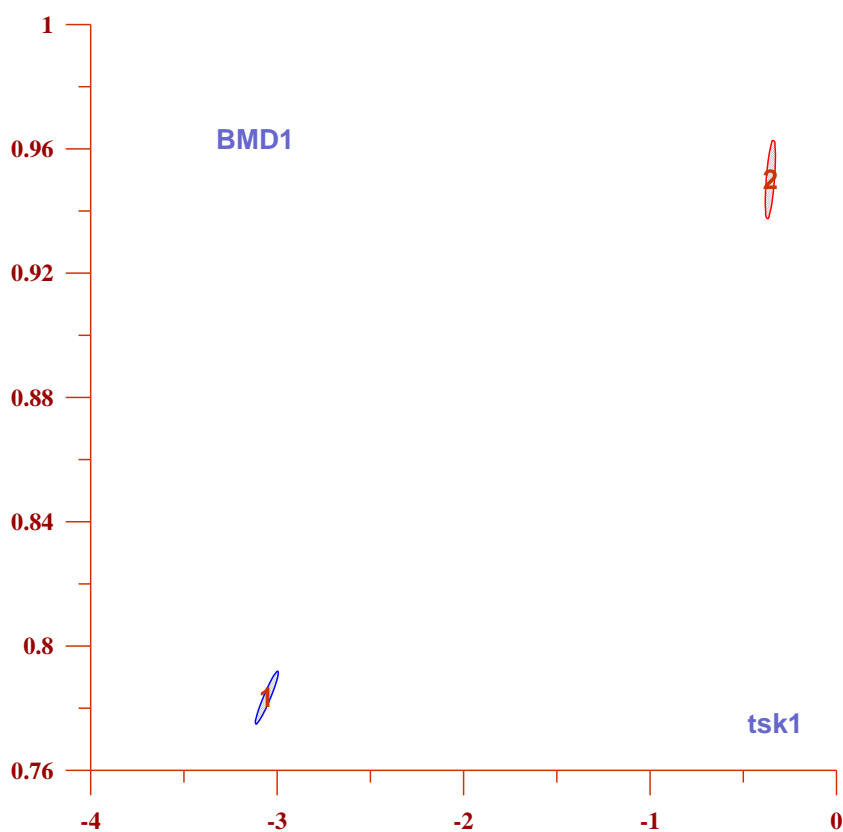
Homogenost grupe sa osteoporozom je 100.00%, a grupe bez osteoporozom je takođe 100.00%. T-score kičme daje najveći doprinos homogenosti grupa (79.33%) zatim sledi BMD kičme (20.67%)(Tabela 24).

**Tabela 25. Distanca (Mahalanobisova) između grupe u odnosu na BMD i T-score kičme**

	Sa osteoporozom	Bez osteoporozom
Sa osteoporozom	.00	7.76
Bez osteoporozom	7.76	.00

Distanca ukazuje da je rastojanje između grupa ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom i bez osteoporozom veća. (Tabela 25)

**5.3.1.3. Grafički prikaz razlika između grupa u odnosu na BMD i T-score kičme ispitivanih pacijentkinja**



**Grafikon 20. BMD i T-score kičme kod ispitivanih pacijentkinja**

*Legenda: Sa osteoporozom (1); Bez osteoporozom (2); T score kičme (tsk1); Gustina kosti (BMD1)*

Posmatranjem grafikona 20 može se zapaziti da ispitivane pacijentkinje sa osteoporozom imaju manju vrednost BMD i T-score-a kičme, a da ispitivane pacijentkinje bez osteoporozom imaju veću vrednost BMD i T-score-a kičme. Prikazane elipse se ne poklapaju.

### 5.3.2. BMD femura, T-score femura i T-score vrata femura kod ispitivanih pacijentkinja

Prosečni BMD femura kod ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom je  $.78 \pm .16$  SD sa intervalom poverenja od .76 do .80, a T-score femura  $-1.8 \pm .76$  SD sa intervalom poverenja od -1.97 do -1.79, T-score vrata femura  $-2.0 \pm .77$  SD sa intervalom poverenja od -2.1 do -1.9. Minimalne (min) i maksimalne (maks) vrednosti BMD femura, T-score femura i T-score vrata femura ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti koeficijenta varijacije (k.var) ukazuju na heterogenost grupe sa osteoporozom u odnosu na BMD femura (20.29), T-score femura (40.29), T-score vrata femura (38.45). Povećane vrednosti skjunisa (sk) ukazuju da je raspodela negativno asimetrična, to znači da kriva raspodele rezultata naginje ka većim vrednostima, odnosno da ima više većih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu, kod: T-score femura (.88), T-score vrata femura (1.11). Smanjene vrednosti skjunisa ukazuju da je raspodela pozitivno asimetrična, to znači da kriva raspodele rezultata naginje ka manjim vrednostima, odnosno da ima više manjih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu, kod: BMD femura (-.29). Veće vrednosti kurtozisa (ku) ukazuju da je kriva izdužena, kod: T-score femura (4.53), T-score vrata femura (6.82). Negativne vrednosti kurtozisa ukazuju da je kriva spljoštena kod: BMD femura (-.50). Distribucija vrednosti odstupa od normalne raspodele (p) kod: BMD femura (.00), T-score femura (.01), T-score vrata femura (.01). (Tabela 26 i Grafikon 21)

**Tabela 26. BMD femura, T-score femura i T-score vrata femura ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom**

	$\bar{X}$	SD	min	maks	k.var	interv.pov.		sk	ku	p
BMD femura	.78	.16	.4	1.1	20.29	.76	.80	-.29	-.50	.000
T-score femura	-1.88	.76	-4.3	2.7	40.29	-1.97	-1.79	.88	4.53	.013
T-score vrata femura	-2.01	.77	-4.5	3.2	38.45	-2.11	-1.92	1.11	6.82	.012

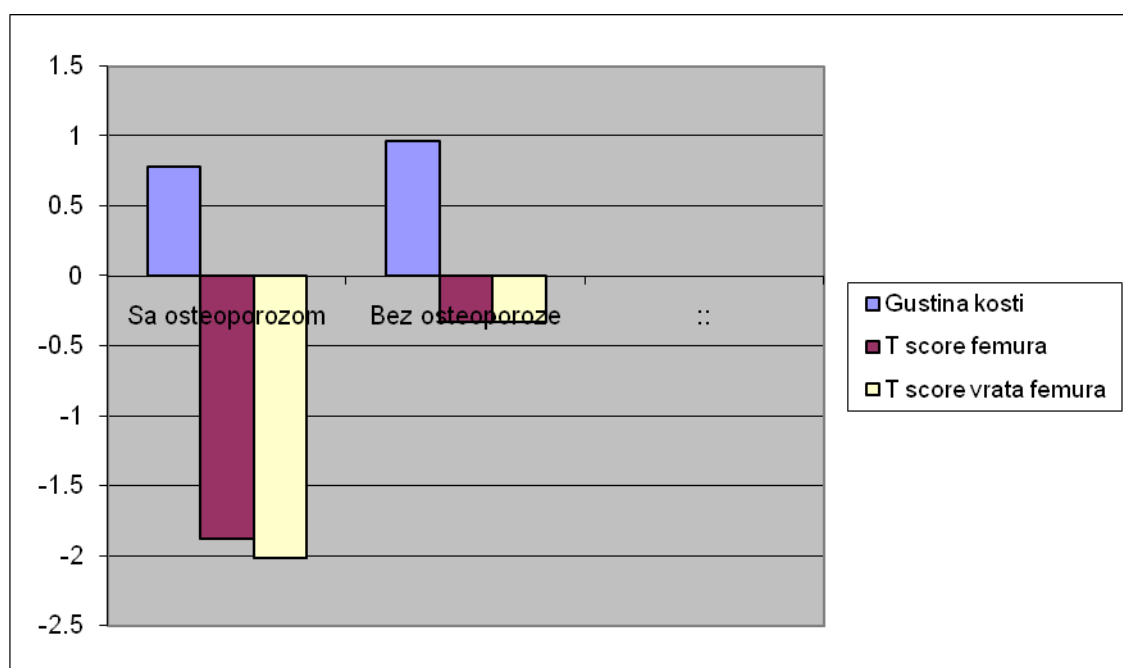
Napomena vrednosti asimetrije i spljoštenosti u intervalu od -.04 do .04 nisu diskutovane

Prosečni BMD femura kod ispitivanih pacijentkinja bez osteoporoze je  $.97 \pm .07$  SD sa intervalom poverenja od .96 do .98, T-score femura  $-.33 \pm .15$  SD sa intervalom poverenja -.35 do -.31 i T-score vrata femura  $-.32 \pm .20$  SD sa intervalom poverenja -.35 do -.30. Minimalne (min) i maksimalne (maks) vrednosti BMD femura, T-score femura i T-score vrata femura ispitivanih pacijentkinja bez osteoporoze ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti koeficijenta varijacije (k.var) ukazuju na heterogenost grupe bez osteoporoze u odnosu na T-score femura (46.79), T-score vrata femura (61.47). Vrednosti koeficijenta varijacije (k.var) ukazuju na homogenost obeležja BMD femura (6.93). Povećane vrednosti skjunisa (sk) ukazuju da je raspodela negativno asimetrična, to znači da kriva

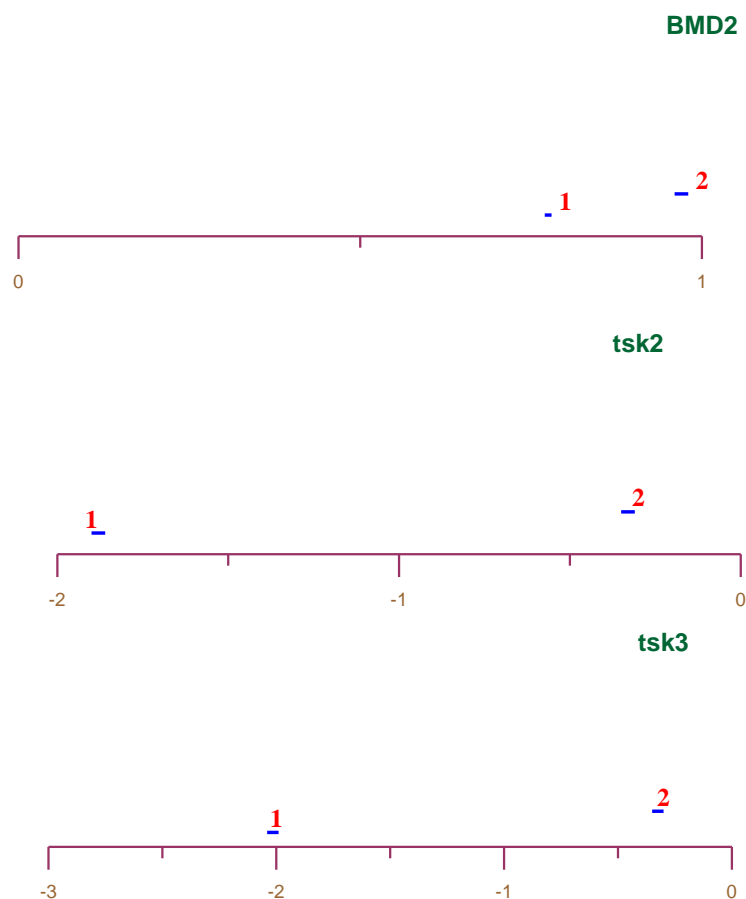
raspodele rezultata naginje ka većim vrednostima, odnosno da ima više većih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu kod: BMD femura (.31). Smanjene vrednosti skjunisa (sk) ukazuju da je raspodela pozitivno asimetrična, to znači da kriva raspodele rezultata naginje ka manjim vrednostima, odnosno da ima više manjih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu, kod: T-score femura (-.37). Vrednosti skjunisa ukazuju da raspodela nije asimetrična kod: T-score vrata femura (.01). Negativne vrednosti kurtozisa (ku) ukazuju da je kriva spljoštena, kod: BMD femura (-.60), T-score femura (-1.35), T-score vrata femura (-1.03). Distribucija vrednosti odstupa od normalne raspodele (p) kod: BMD femura(.00), T-score femura (.00), T-score vrata femura (.00). (Tabela 27 i Grafikon 21)

**Tabela 27. BMD femura, T-score femura i T-score vrata femura ispitivanih pacijentkinja bez osteoporoze**

	$\bar{X}$	SD	min	maks	k.var	interv.pov.		sk	ku	p
BMD femura	.97	.07	.8	1.1	6.93	.96	.98	.31	-.60	.000
T-score femura	-.33	.15	-.7	.0	46.79	-.35	-.31	-.37	-1.35	.000
T-score vrata femura	-.32	.20	-.8	.0	61.47	-.35	-.30	.01	-1.03	.000



**Grafikon 21. BMD femura, T-score femura i T-score vrata femura**



**Grafikon 22. BMD femura, T-score femura i T-score vrata femura kod ispitivanih pacijentkinja**

Legenda 1 - Sa osteoporozom i 2 - Bez osteoporoze.

Posmatranjem grafikona 22 može se zapaziti da ispitivane pacijentkinje sa osteoporozom imaju manju vrednost, a da ispitivane pacijentkinje bez osteoporoze imaju veću vrednost BMD, T-score-a femura i T-score vrata femura.

### 5.3.2.1. Analiza razlike između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na BMD femura , T-score femura i T-score vrata femura

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na merenje BMD femura.

**Tabela 28 Značajnost razlike između grupa u odnosu na BMD femura, T-score femura i T-score vrata femura**

analiza	n	F	p
MANOVA	3	572.784	.000
diskriminativna	3	572.787	.000

Na osnovu vrednosti  $p = .000$  (analize MANOVA) i  $p = .000$  (diskriminativne analize), znači da postoji značajna razlika i jasno definisana granica između grupa ispitivanih pacijentkinja. (Tabela 28)

**Tabela 29. Značajnost razlike između grupa u odnosu na BMD femura, T-score femura i T-score vrata femura**

	F	p	k.dsk
BMD femura	320.962	.000	.995
T-score femura	1011.653	.000	.662
T-score vrata femura	1119.809	.000	1.108

*Legenda:* k.dsk je koeficijent diskriminacije

Kako je  $p < .1$ , znači da postoji statistički značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja kod: BMD femura (.000), T-score femura (.000) i T-score vrata femura (.000).

Koeficijent diskriminacije upućuje da je najveći doprinos diskriminaciji između grupa ispitivanih pacijentkinja daje T-score vrata femura (1.108), zatim BMD femura (.995), T-score femura (.662). (Tabela 29)

### 5.3.2.2. Karakteristike i homogenost grupa u odnosu na BMD femura, T-score femura i T-score vrata femura

S obzirom da je  $p = .000$ , diskriminativne analize, znači da postoji jasno definisana granica između grupa ispitivanih pacijentkinja, odnosno moguće je odrediti karakteristike svake grupe u odnosu na merenje BMD femura.

**Tabela 30 Karakteristike i homogenost grupa u odnosu na BMD femura, T-score femura i T-score vrata femura**

	Sa osteoporozom	Bez osteoporoze	dpr %
T-score vrata femura	manje	veće* <sup>1</sup>	40.072
BMD femura	manje	veće* <sup>1</sup>	35.986
T-score femura	manje	veće* <sup>1</sup>	23.942
n/m	255/270	250/250	
%	94.44	100.00	

hmg - homogenost; dpr % - doprinos obeležja karakteristikama

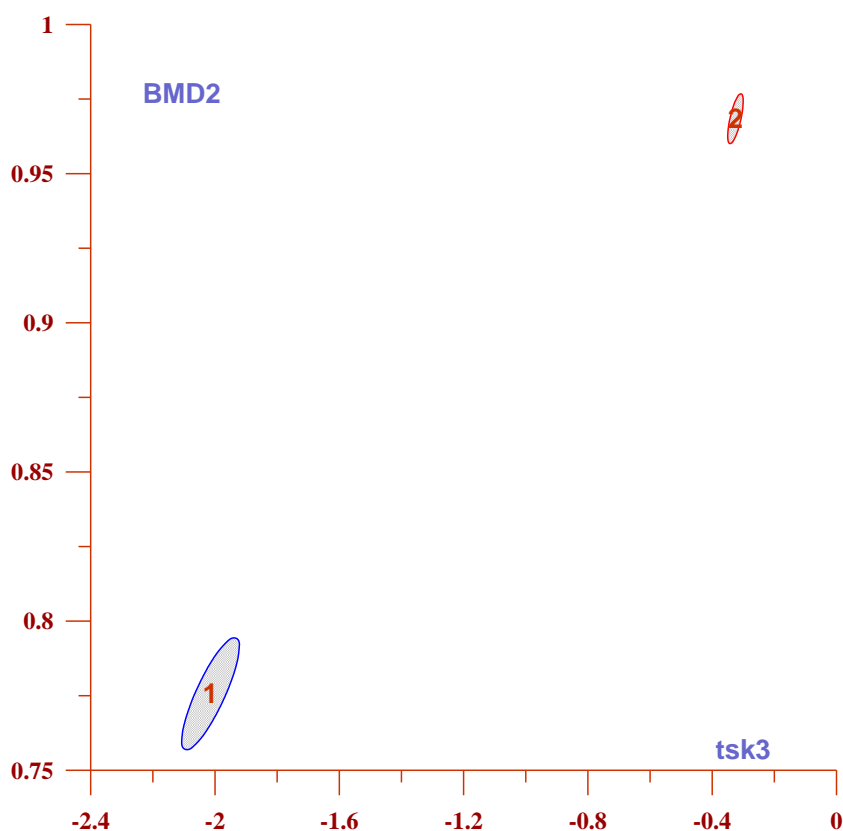
Homogenost grupe sa osteoporozom je 94.44%, a grupe bez osteoporoze je 100.00%. T-score vrata femura daje najveći doprinos homogenosti grupa (40.07%) zatim sledi BMD femura (35.99%) i T-score femura (23.94%). (Tabela 30).

**Tabela 31. Distanca (Mahalanobisova) između grupa u odnosu na BMD femura, T-score femura i T- score vrata femura**

	Sa osteoporozom	Bez osteoporoze
Sa osteoporozom	.00	3.65
Bez osteoporoze	3.65	.00

Distanca ukazuje da je rastojanje između grupa ispitivanih pacijentkinja veće (Tabela 31)

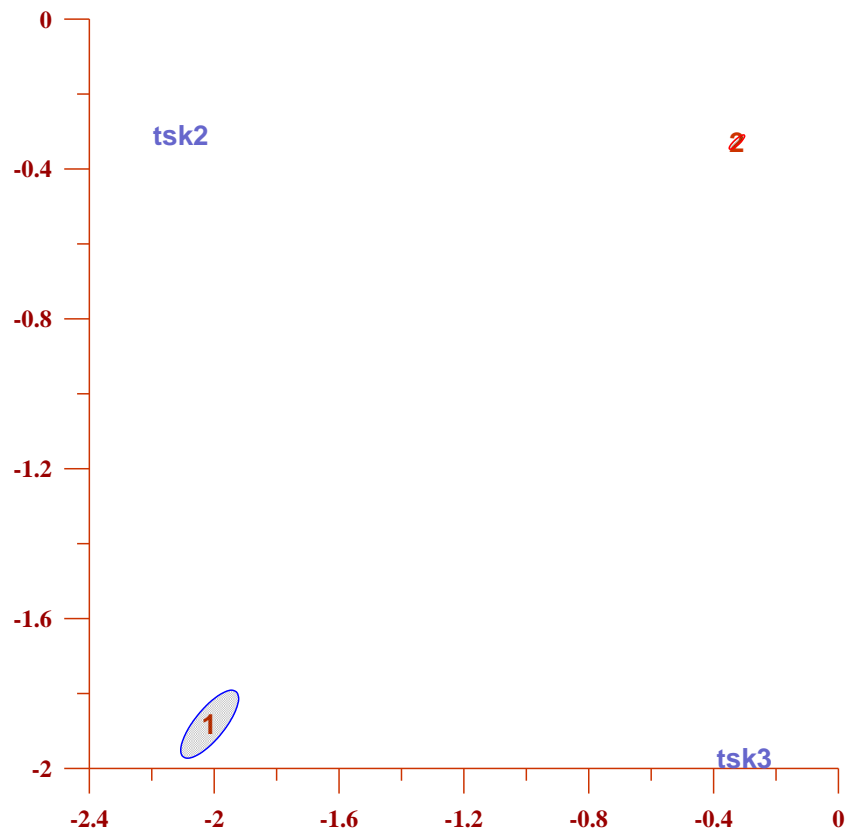
### 5.3.2.3. Grafički prikaz razlika između grupa u odnosu na BMD femura



**Grafikon 23. T- score vrata femura i BMD femura kod ispitivanih pacijentkinja**

*Legenda: Sa osteoporozom (1); Bez osteoporoze (2);; T- score vrata femura (tsk3); Gustina kosti (BMD2)*

Posmatranjem grafikona 23 može se zapaziti da ispitivane pacijentkinje sa osteoporozom imaju manju vrednost BMD i T-score vrata femura, a da ispitivane pacijentkinje bez osteoporoze imaju veću vrednost BMD i T-score vrata femura. Prikazane elipse se ne poklapaju.

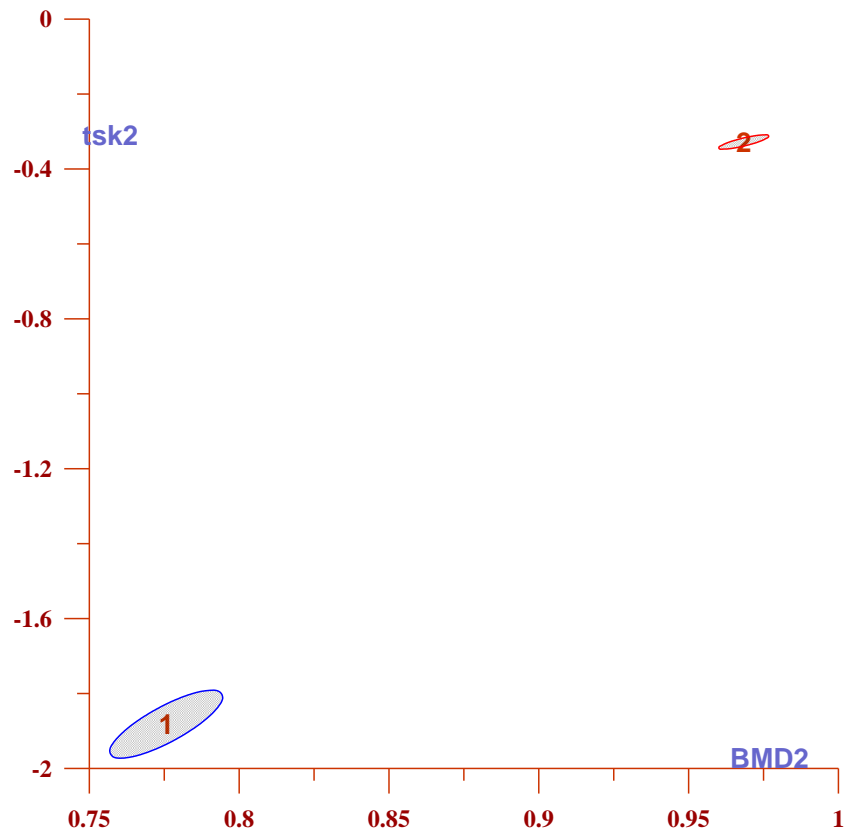


**Grafikon 24. T-score vrata femura i T-score femura kod ispitivanih pacijentkinja**

*Legenda: Sa osteoporozom (1); Bez osteoporoze (2);; T score vrata femura (tsk3); T score femura (tsk2)*

Posmatranjem grafikona 24 može se zapaziti da ispitivane pacijentkinje sa osteoporozom imaju manju vrednost T-score vrata femura i T-score femura, a da ispitivane pacijentkinje bez osteoporoze imaju veću vrednost T-score vrata femura i T-score femura. Prikazane elipse se ne poklapaju.





**Grafikon 25. BMD femura i T-score femura kod ispitivanih pacijentkinja**

*Legenda: Sa osteoporozom (1); Bez osteoporoze (2);; Gustina kosti (BMD2); T score femura (tsk2)*

Posmatranjem grafikona 25 može se zapaziti da ispitivane pacijentkinje sa osteoporozom imaju manju vrednost BMD i T-score vrata femura, a da ispitivane pacijentkinje bez osteoporoze imaju veću vrednost BMD i T-score vrata femura. Prikazane elipse se ne poklapaju.

#### **5.4. Životna dob ispitivanih pacijentkinja**

Prosečna životna dob ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom je  $67.4 \pm 7.0$  godina. Minimalne (min) i maksimalne (maks) vrednosti životne dobi ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Interval poverenja je od 66.6 do 68.3 godina. Vrednosti koeficijenta varijacije (k.var) ukazuju na homogenost obeležja (10.38). Smanjene vrednosti skjunisa (sk) ukazuju da je raspodela pozitivno asimetrična, to znači da kriva raspodele rezultata naginje ka manjiim vrednostima, odnosno da ima više manjih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu (-.23). Negativne vrednosti kurtozisa (ku) ukazuju da je kriva spljoštena (-.47). Distribucija vrednosti uglavnom se kreće u okviru normalne raspodele (p) (.30). (Tabela 32 i Grafikon 26)

**Tabela 32. Životna dob ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom**

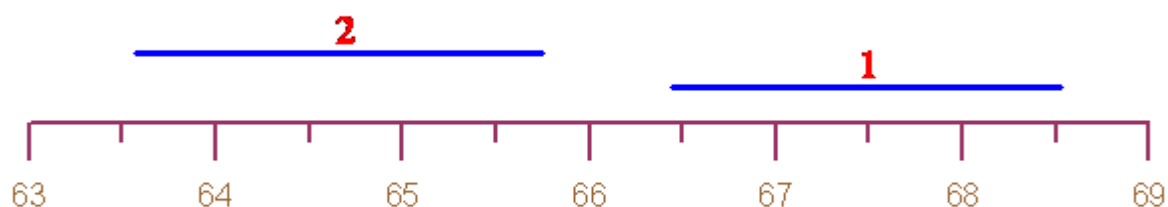
	$\bar{X}$	SD	Min	maks	k.var	interv.pov.		sk	ku	P
Životna dob	67.49	7.01	50.0	80.0	10.38	66.65	68.32	-.23	-.47	.299

*Napomena vrednosti asimetrije i spljoštenosti u intervalu od -.04 do .04 nisu diskutovane*

Prosečna životna dob ispitivanih pacijentkinja bez osteoporoze je  $64.6 \pm 8.7$  godina. Minimalne (min) i maksimalne (maks) vrednosti životne dobi ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Interval poverenja je od 63.5 do 65.7 godina. Vrednosti koeficijenta varijacije (k.var) ukazuju na homogenost obeležja (13.52). Snižene vrednosti skjunisa (sk) ukazuju da je raspodela negativno asimetrična, to znači da kriva raspodele rezultata naginje ka većim vrednostima, odnosno da ima više većih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu (.20). Negativne vrednosti kurtozisa (ku) ukazuju da je kriva spljoštena (-.88). Distribucija vrednosti odstupa od normalne raspodele (p) (.03). (Tabela 33 i Grafikon 26)

**Tabela 33. Životna dob ispitivanih pacijentkinja bez osteoporoze**

	$\bar{X}$	SD	min	maks	k.var	interv.pov.		sk	ku	P
Životna dob	64.66	8.74	50.0	80.0	13.52	63.58	65.75	.20	-.88	.033

**Grafikon 26. Životna dob ispitivanih pacijentkinja**

Legenda 1 - sa osteoporozom i 2 - bez osteoporoze

#### 5.4.1. Analiza razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na životnu dob

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa, u odnosu na životnu dob.

**Tabela 34. Značajnost razlike između grupa u odnosu na životnu dob**

	F	p	k.dsk
Životna dob	16.606	.000	.032

*Legenda:* k.dsk je koeficijent diskriminacije

Kako je  $p < .1$  znači da postoji statistički značajna razlika između grupa u odnosu na životnu dob (.000). Koeficijent diskriminacije je .032. (Tabela 34)

#### 5.4.2. Karakteristike i homogenost grupa u odnosu na životnu dob

Na osnovu dosadašnjih razmatranja i analize uzorka, u skladu sa primenjenom metodologijom, uslediće određivanje karakteristika i homogenosti svake grupe i distance između njih.

S obzirom da je  $p = .000$ , diskriminativne analize, znači da postoji jasno definisana granica između grupa, odnosno moguće je odrediti karakteristike svake grupe u odnosu na životnu dob.

**Tabela 35. Karakteristike i homogenost grupa u odnosu na životnu dob**

	Sa osteoporozom	Bez osteoporoze	dpr %
Životna dob	veće	manje	100.000
n/m	158/270	141/250	
hmg%	58.52	56.40	

hmg - homogenost; dpr % - doprinos obeležja karakteristikama

Homogenost grupe sa osteoporozom je 58.52%, a bez osteoporoze je 56.40%. Životna dob daje doprinos homogenosti grupa 100 %.

Na osnovu izloženog može se reći da 158 ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom ima karakteristiku svoje grupe i da je homogenost 58.5% (manja) i da 141 ispitivana pacijentkinja bez osteoporoze ima karakteristiku svoje grupe i da je homogenost 56.4% (manja).

(Tabela 35)

**Tabela 36. Distanca (Mahalanobisova) između grupa u odnosu na životnu dob**

	Sa osteoporozom	Bez osteoporoze
Sa osteoporozom	.00	.36
Bez osteoporoze	.36	.00

Distanca između grupa ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom i bez osteoporoze je manja.

(Tabela 36)

## 5.5. Antropometrijske karakteristike ispitivanih pacientkinja

Analiza obuhvata antropometrijske karakteristike : telesna težina (TT), telesna visina (TV), Index telesne mase (Body mass index-BMI).

### 5.5.1. Antropometrijske karakteristike ispitivanih pacientkinja u odnosu na grupe

Prosečna telesna visina ispitivanih pacientkinja sa osteoporozom iznosi  $164 \pm 3.9$  cm sa rasponom od 147.0 do 175.0 cm i intervalom poverenja od 163.5 do 164.4 cm.

Prosečna telesna težina ispitivanih pacientkinja sa osteoporozom iznosi  $64.3 \pm 7.0$  kg sa rasponom od 43.0 do 86.0 kg, sa intervalom poverenja od 63.5 do 65.2 kg.

Prosečni Index telesne mase (BMI) ispitivanih pacientkinja sa osteoporozom iznosi  $23.90 \pm 2.4$  kg/m<sup>2</sup> sa rasponom od 18.6 do 32.0 kg/m<sup>2</sup> i intervalom poverenja od 23.6 do 24.2 kg/m<sup>2</sup>.

Ako se posmatra koeficijent varijacije ispitivane grupe može se zapaziti njena homogenost u odnosu na sva tri posmatrana obeležja. Povećane vrednosti skjunisa (sk) ukazuju da je raspodela negativno asimetrična, to znači da kriva raspodele rezultata naginje ka većim vrednostima, odnosno da ima više većih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu, kod telesne težine (.77), Index-a telesne mase (1.32). Smanjene vrednosti skjunisa ukazuju da je raspodela pozitivno asimetrična, to znači da kriva raspodele rezultata naginje ka manjim vrednostima, odnosno da ima više manjih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu kod telesne visine (-.47). Veće vrednosti kurtozisa (ku) ukazuju da je kriva izdužena, kod: telesne visine (2.45), telesne težine (.98), Index-a telesne mase (1.74). Distribucija vrednosti odstupa od normalne raspodele (p) kod telesne visine (.00), telesne težine (.00), Index-a telesne mase (.00). (Tabela 37 i Grafikoni 27 i 28)

**Tabela 37. Antropometrijske karakteristike ispitivanih pacientkinja sa osteoporozom**

	$\bar{X}$	SD	min	maks	k.var	interv.pov.		sk	ku	p
Telesna visina	164.01	3.91	147.0	175.0	2.38	163.54	164.48	-.47	2.45	.000
Telesna težina	64.36	7.03	43.0	86.0	10.92	63.52	65.21	.77	.98	.000
Index telesne mase	23.92	2.40	18.6	32.0	10.02	23.63	24.20	1.32	1.74	.000

Prosečna telesna visina ispitivanih pacientkinja bez osteoporoze iznosi  $165.4 \pm 3.8$  cm sa rasponom od 150.0 do 175.0 cm i intervalom poverenja od 165.0 do 165.9 cm.

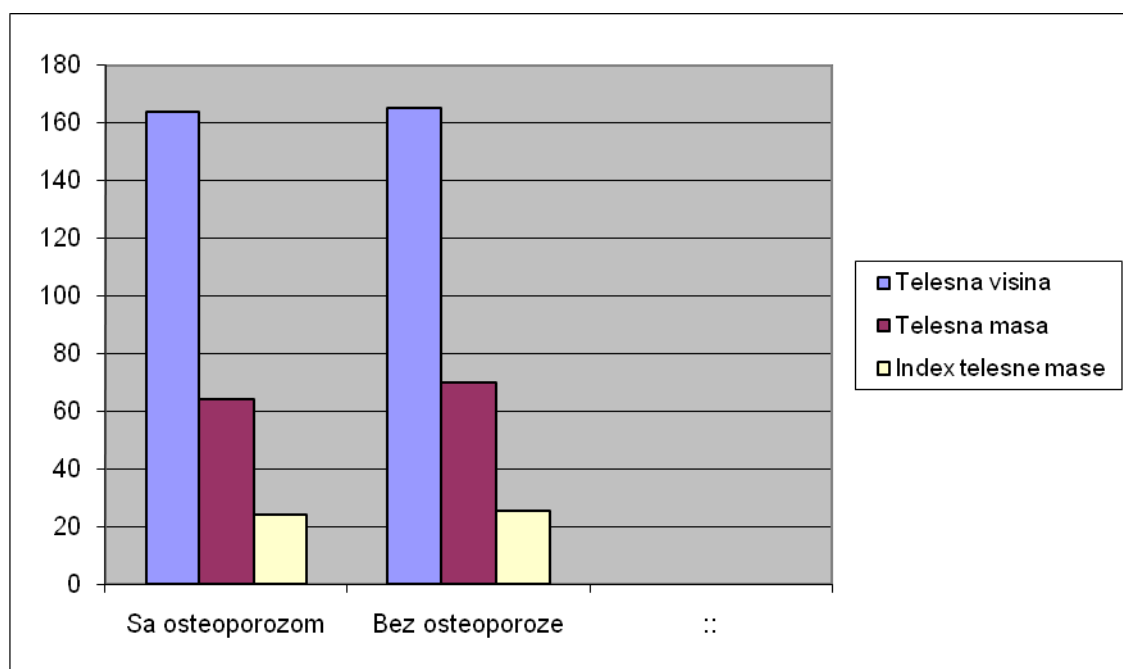
Prosečna telesna težina ispitivanih pacientkinja bez osteoporoze iznosi  $69.8 \pm 10.29$  kg sa rasponom od 47.0 do 100.0 kg i intervalom poverenja od 68.5 do 71.1 kg.

Prosečan Index telesne mase ispitivanih pacientkinja bez osteoporoze je  $25.4 \pm 3.5$  kg / m<sup>2</sup> sa rasponom od 18.8 do 35.9 kg/ m<sup>2</sup> i intervalom poverenja od 25.05 do 25.9 kg/ m<sup>2</sup>.

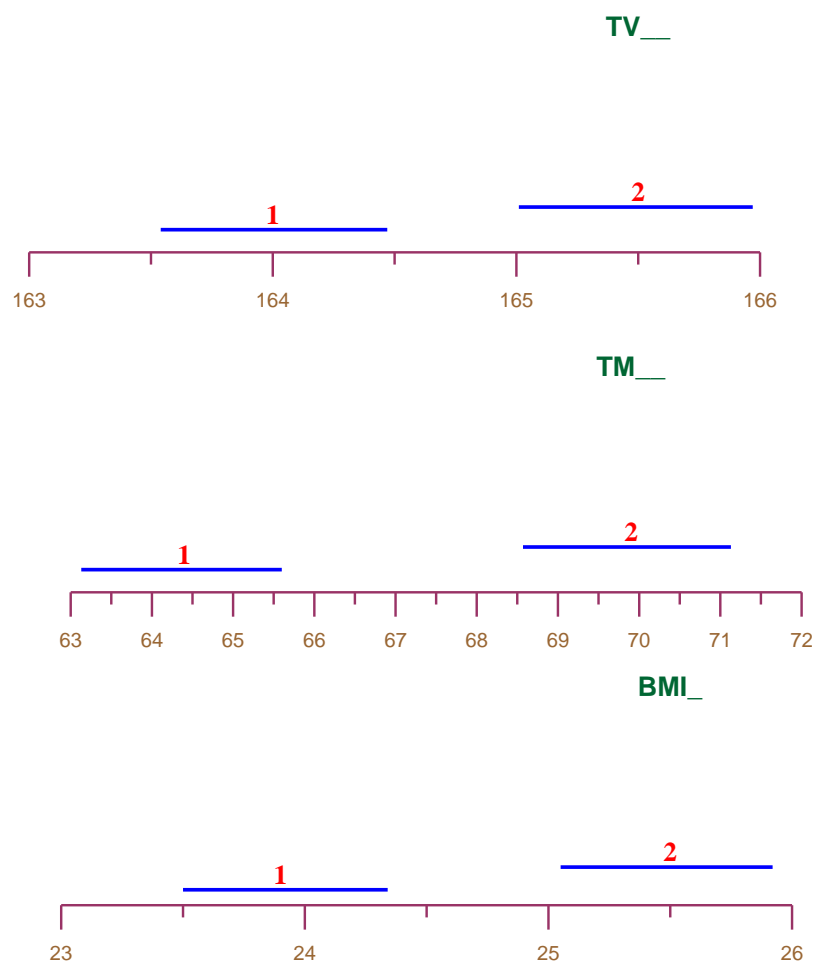
Ako se posmatra koeficijent varijacije može se zapaziti homogenost ispitivane grupe za sva posmatrana obeležja. Povećane vrednosti skjunisa (sk) ukazuju da je raspodela negativno asimetrična, to znači da kriva raspodele rezultata nagnije ka većim vrednostima, odnosno da ima više većih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu, kod telesne visine (.06), telesne težine (.67), Index telesne mase (.87). Veće vrednosti kurtozisa (ku) ukazuju da je kriva izdužena, kod Index telesne mase (.11). Negativne vrednosti kurtozisa ukazuju da je kriva spljoštena, kod telesne visine (-.29), telesne težine (-.41). Distribucija vrednosti odstupa od normalne raspodele (p) kod telesne visine (.00), telesne težine (.00), Index telesne mase (.00).(Tabela 38, Grafikoni 27 i 28)

**Tabela 38. Antropometrijske karakteristike ispitivanih pacijentkinja bez osteoporoze**

	$\bar{X}$	SD	min	maks	k.var	interv.pov.		sk	ku	P
Telesna visina	165.49	3.87	150.0	175.0	2.34	165.01	165.97	.06	-.29	.000
Telesna težina	69.85	10.29	47.0	100.0	14.73	68.57	71.13	.67	-.41	.000
Index telesne mase	25.48	3.50	18.8	35.9	13.73	25.05	25.92	.87	.11	.000



**Grafikon 27. Antropometrijske karakteristike ispitivanih pacijentkinja**



**Grafikon 28. Antropometrijske karakteristike ispitivanih pacijentkinja**

Legenda 1 - Sa osteoporozom i 2 - Bez osteoporoze.

### 5.5.2. Analiza razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na antropometrijske karakteristike

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na antropometrijske karakteristike.

**Tabela 39. Značajnost razlike između grupa u odnosu na antropometrijske karakteristike**

analiza	n	F	P
MANOVA	3	18.328	.000
diskriminativna	3	18.328	.000

Na osnovu vrednosti  $p = .000$  (analize MANOVA) i  $p = .000$  (diskriminativne analize), znači da postoji statistički značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na telesnu težinu, telesnu visinu i Index telesne mase. (Tabela 39)

**Tabela 40. Značajnost razlike između grupa u odnosu na antropometrijske karakteristike**

	F	p	k.dsk
Telesna visina	18.810	.000	.001
Telesna težina	51.075	.000	.004
Index telesne mase	35.892	.000	.002

*Legenda:* k.dsk je koeficijent diskriminacije

Kako je  $p < .1$  postoji statistički značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na telesnu težinu (.000), telesnu visinu (.000) i Index telesne mase (.000).

Koeficijent diskriminacije upućuje da je najveći doprinos diskriminaciji između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na antropometrijske karakteristike daje telesna težina (.004), Index telesne mase (.002), telesna visina (.001). (Tabela 40)

### 5.5.3. Karakteristike i homogenost grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na antropometrijske karakteristike

S obzirom da je  $p = .000$ , diskriminativne analize, znači da postoji jasno definisana granica između grupa ispitivanih pacijentkinja, odnosno moguće je odrediti karakteristike svake grupe u odnosu na antropometrijske karakteristike.

**Tabela 41. Karakteristike i homogenost grupa u odnosu na antropometrijske karakteristike**

	Sa osteoporozom	Bez osteoporoze	dpr %
Telesna težina	manje	veće* <sup>1</sup>	57.143
Index telesne mase	manje	veće* <sup>1</sup>	28.571
Telesna visina	manje	veće* <sup>1</sup>	14.286
n/m	177/270	134/250	
hmg%	65.56	53.60	

hmg - homogenost; dpr % - doprinos obeležja karakteristikama

Homogenost grupe sa osteoporozom je 65.56%, a bez osteoporoze je 53.60%. Telesna težina daje najveći doprinos homogenosti grupa (57.14%), zatim slede: Index telesne mase (28.57%) i telesna visina (14.29%).

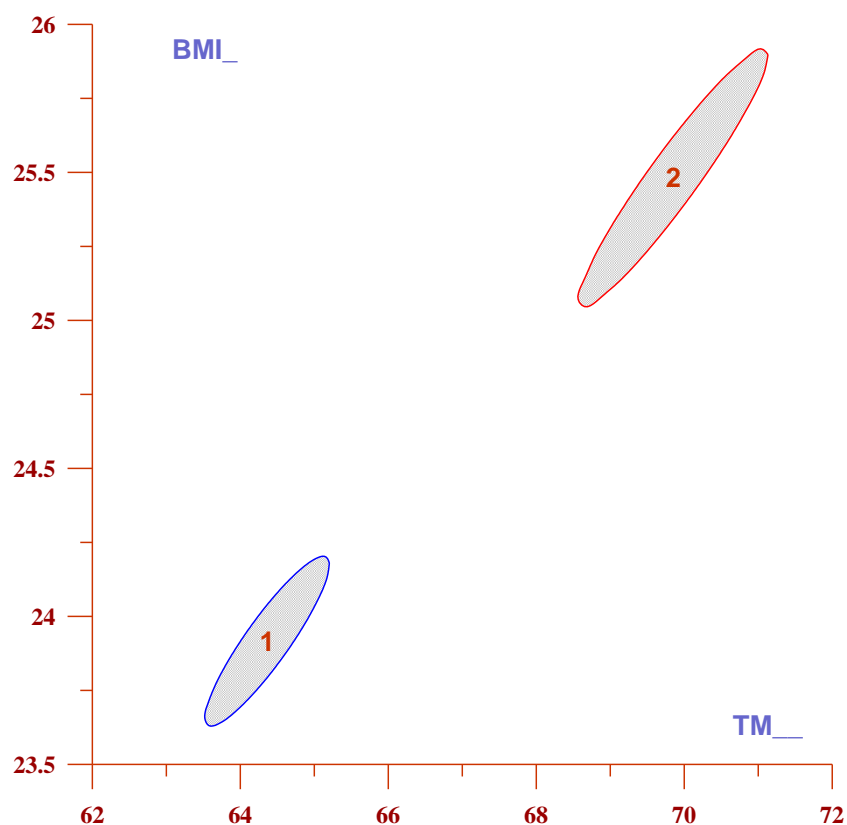
Na osnovu izloženog može se reći da 177 ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom ima karakteristiku svoje grupe i da je homogenost 65.6% (veća) i da 134 ispitivane pacijentkinje bez osteoporoze ima karakteristike svoje grupe, homogenost je 53.6% (manja) (Tabela 41)

**Tabela 42. Distanca (Mahalanobisova) između grupa u odnosu na antropometrijske karakteristike**

	Sa osteoporozom	Bez osteoporoze
Sa osteoporozom	.00	.65
Bez osteoporoze	.65	.00

Distanca između grupa ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom i bez osteoporoze je umerena. (Tabela 42)

#### 5.5.4. Grafički prikaz grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na antropometrijske karakteristike

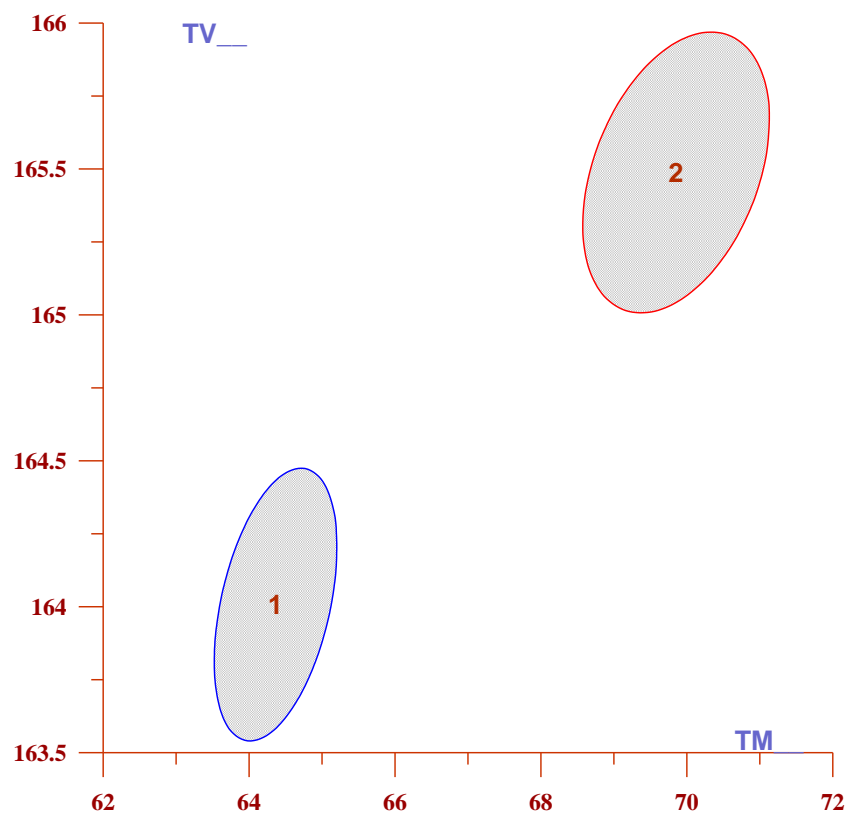


**Grafikon 29. Telesna težina i BMI ispitivanih pacijentkinja**

*Legenda: Sa osteoporozom (1); Bez osteoporoze (2);; Telesna težina (TM); Index telesne mase (BMI)*

Posmatranjem grafikona 29 može se zapaziti da u odnosu na TM i BMI ispitivane pacijentkinje sa osteoporozom imaju manje vrednosti u odnosu na ispitivane pacijentkinje bez osteoporoze. Prikazane elipse se ne poklapaju.

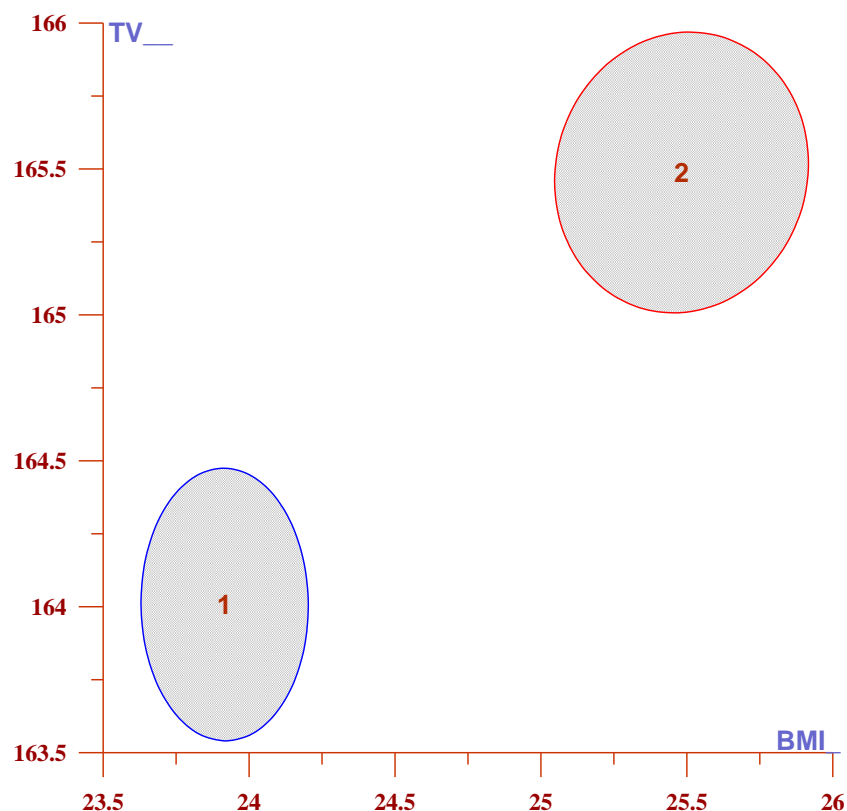




**Grafikon 30. Telesna težina i telesna visina ispitivanih pacijentkinja**

*Legenda: Sa osteoporozom (1); Bez osteoporoze (2); Telesna težina (TM); Telesna visina (TV)*

Posmatranjem grafikona 30 može se zapaziti da u odnosu na TM i TV ispitivane pacijentkinje sa osteoporozom imaju manje vrednosti u odnosu na ispitivane pacijentkinje bez osteoporoze. Prikazane elipse se ne poklapaju.



**Grafikon 31. BMI i telesna visina ispitivanih pacijentkinja**

*Legenda: Sa osteoporozom (1); Bez osteoporoze (2);; Index telesne mase (BMI); Telesna visina (TV)*

Posmatranjem grafikona 31 može se zapaziti da u odnosu na BMI i TV ispitivane pacijentkinje sa osteoporozom imaju manje vrednosti u odnosu na ispitivane pacijentkinje bez osteoporoze. Prikazane elipse se ne poklapaju.

Zaključak: Ispitivane pacijentkinje sa osteoporozom imaju statistički značajno manje vrednosti telesne mase, telesne visine i BMI u poređenju sa ispitivanim pacijentkinjama bez osteoporoze.

## **5.6. Pozitivna porodična anamneza na osteoporozu i frakture kod ispitivanih pacijentkinja**

### **5.6.1. Zastupljenost pozitivne porodične anamneze na osteoporozu i frakture u odnosu na grupe ispitivanih pacijentkinja**

Analiza obuhvata prisustvo pozitivne porodične anamneze na osteoporozu i frakture kod ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom (n=270) i bez osteoporoze (n=250).

U grupi sa osteoporozom 245 (90.7%) ispitivanih pacijentkinja nema pozitivnu porodičnu anamnezu na osteoporozu i 25 (9.3% p=.000) ispitivanih pacijentkinja ima pozitivnu porodičnu anamnezu na osteoporozu i razlika je statistički značajna.

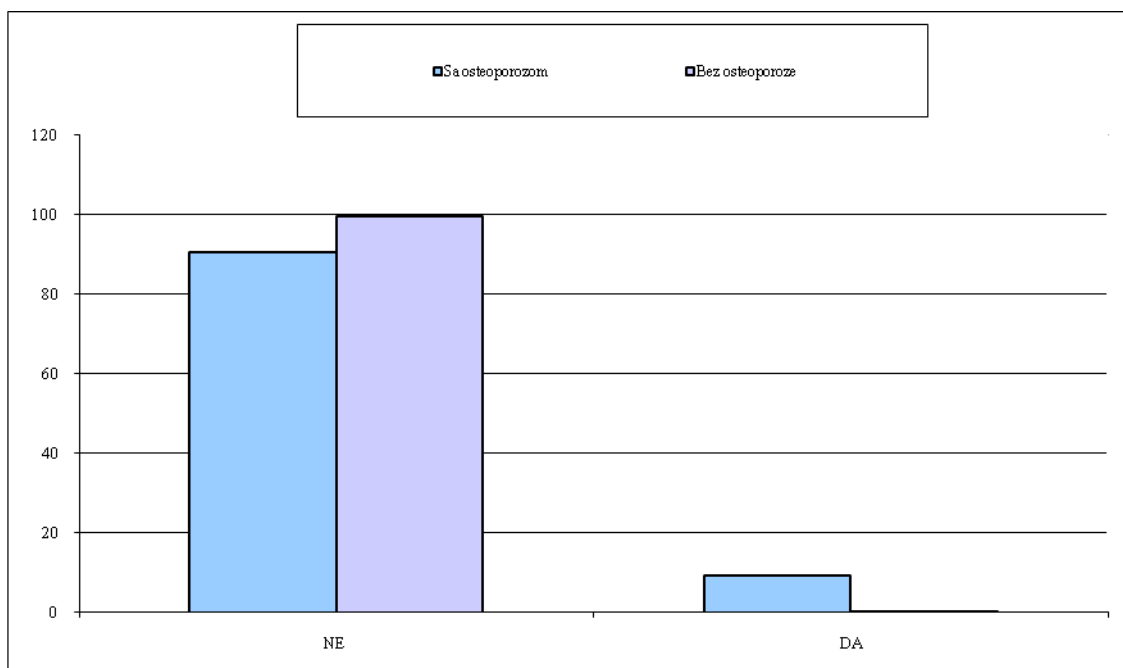
U grupi bez osteoporoze 249 (99.6%) ispitivanih pacijentkinja nema pozitivnu porodičnu anamnezu na osteoporozi i 1 (.4% p=.000) ispitivana pacijentkinja ima pozitivnu porodičnu anamnezu na osteoporozi i razlika je statistički značajna.

Razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja: Pozitivna porodična anamneza na osteoporozi nije zastupljena u grupi bez osteoporoze u velikom procentu (99.60%), a to je značajno veće nego u grupi sa osteoporozom (90.74% p=.000). Pozitivna porodična anamneza najviše je zastupljena u grupi sa osteoporozom (9.26%), a to je značajno veće od zastupljenosti u grupi bez osteoporoze (.40% p=.000). (Tabela 43 i Grafikon 32)

**Tabela 43. Zastupljenost pozitivne porodične anamneze na osteoporozi**

	NE		DA	
	N	%	n	%
Sa osteoporozom	245.	90.7	25.	9.3*
Bez osteoporoze	249.	99.6*	1.	.4

Kako je  $p = .000$   $\chi^2$  - testa, može se reći da postoji povezanost između grupa i pozitivne porodične anamneze na osteoporozi s obzirom da je  $\chi = .199$  i ta povezanost je vrlo niska.



**Grafikon 32. Zastupljenost pozitivne porodične anamneze na osteoporozi**

U grupi sa osteoporozom 219 (81.1%) ispitivanih pacijentkinja nema pozitivnu porodičnu anamnezu na frakture i 51 (18.9% p=.000) ispitivana pacijentkinja ima pozitivnu porodičnu anamnezu na frakture i ta razlika je statistički značajna (0 ispitivane pacijentkinje .0% p=.000).

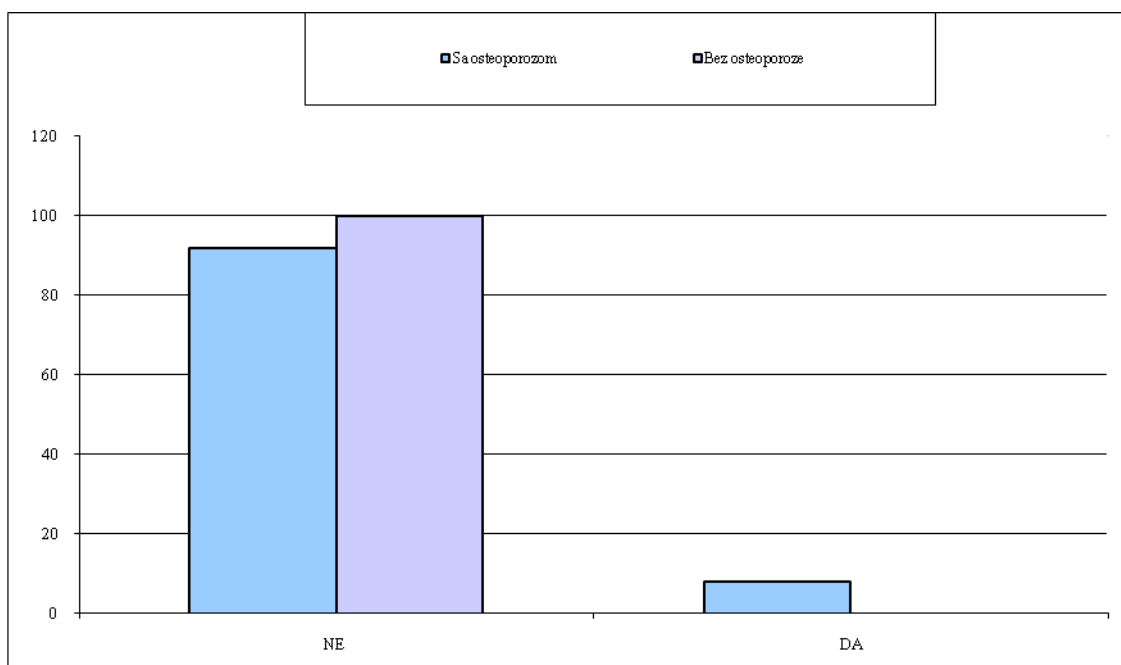
U grupi bez osteoporoze svih 250 ispitivanih pacijentkinja nemaju pozitivnu porodičnu anamnezu na frakture.

Razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja: Pozitivna porodična anamneza na frakture nije zastupljena u grupi bez osteoporoze (100.00%), a to je značajno veće nego u grupi sa osteoporozom (81.11%  $p=.000$ ). Pozitivna porodična anamneza na frakture najviše je zastupljena u grupi sa osteoporozom (18.89%), a to je značajno veće od zastupljenosti u grupi bez osteoporoze (.00%  $p=.000$ ). (Tabela 44 i Grafikon 33)

**Tabela 44. Zastupljenost pozitivne porodične anamneze na frakture**

	NE		DA	
	N	%	n	%
Sa osteoporozom	219.	81.1	51.	18.9*
Bez osteoporoze	250.	100.0*	0.	.0

Kako je  $p = .000$   $\chi^2$  - testa, može se reći da postoji povezanost između grupa i pozitivne porodične anamneze na frakture. S obzirom da je  $\chi = .302$  povezanost je niska.



**Grafikon 33. Zastupljenost pozitivne porodične anamneze na frakture**

### 5.6.2. Analiza razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu.

**Tabela 45. Značajnost razlike između grupa u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu**

analiza	n	F	p
MANOVA	2	32.510	.000
diskriminativna	2	33.468	.000

Na osnovu vrednosti  $p = .000$  (analize MANOVA) i  $p = .000$  (diskriminativne analize) znači da postoji statistički značajna razlika i jasno definisana granica između grupa ispitivanih pacijentkinja. (Tabela 45)

**Tabela 46. Značajnost razlike između grupa u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu**

	$\chi$	R	F	p	k.dsk
Pozitivna porodična anamneza na osteoporozi	.199	.203	22.328	.000	.018
Pozitivna porodična anamneza na frakture	.302	.317	58.107	.000	.087

*Legenda:* k.dsk je koeficijent diskriminacije

Kako je  $p < .1$  to znači da postoji statistički značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu na osteoporozi (.000) i pozitivnu porodičnu anamnezu na frakture (.000).

Koeficijent diskriminacije upućuje da je najveći doprinos diskriminaciji između grupa ispitivanih pacijentkinja daje pozitivna porodična anamneza na frakture (.087), a potom pozitivna porodična anamneza na osteoporozi (.018). (Tabela 46)

### **5.6.3. Karakteristike i homogenost grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu**

Na osnovu dosadašnjih razmatranja i analize, u skladu sa primenjenom metodologijom uslediće određivanje karakteristika i homogenosti svake grupe ispitivanih pacijentkinja i distance između njih.

S obzirom da je  $p = .000$ , diskriminativne analize, znači da postoji jasno definisana granica između grupa ispitivanih pacijentkinja, odnosno moguće je odrediti karakteristike svake grupe u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu.

**Tabela 47. Karakteristike i homogenost grupa u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu**

	Sa osteoporozom	Bez osteoporoze	dpr %
Pozitivna porodična anamneza na frakture	DA*	NE*	82.857
Pozitivna porodična anamneza na osteoporozu	DA*	NE*	17.143
n/m	64/270	249/250	
hmg%	23.70	99.60	

hmg - homogenost; dpr % - doprinos obeležja karakteristikama

Homogenost grupe sa osteoporozom je 23.7%, a grupe bez osteoporoze je 99.60%. Pozitivna porodična anamneza na frakture daje najveći doprinos homogenosti grupa (82.86%) zatim sledi pozitivna porodična anamneza na osteoporozu (17.14%).

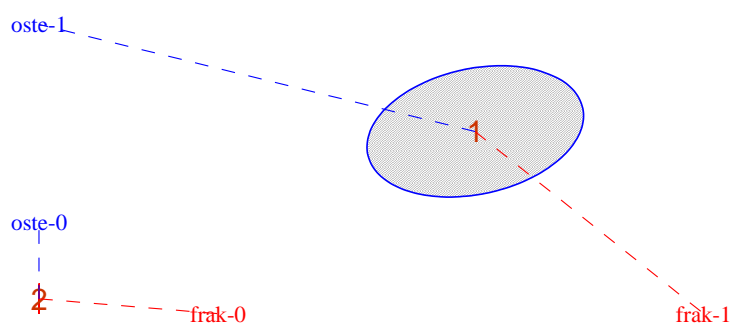
Na osnovu izloženog može se reći da 64 ispitivane pacijentkinje sa osteoporozom ima karakteristiku svoje grupe i da je homogenost 23.7 % (manja) i da 249 ispitivanih pacijentkinja bez osteoporoze ima karakteristike svoje grupe i da je homogenost 99.6% (veća). (Tabela 47)

**Tabela 48. Distanca (Mahalanobisova) između grupa u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu**

	Sa osteoporozom	Bez osteoporoze
Sa osteoporozom	.00	.72
Bez osteoporoze	.72	.00

Distanca ukazuje da je rastojanje između grupa ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom i bez osteoporoze umerena. (Tabela 48)

#### 5.6.4. Grafički prikaz grupa ispitivanih pacientkinja u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu na osteoporozi i frakture



#### Grafikon 34. Pozitivna porodična anamneza na osteoporozi i frakture kod ispitivanih pacientkinja

*Legenda: Sa osteoporozom (1); Bez osteoporoze (2);; NE (frak-0); DA (frak-1); NE (oste-0); DA (oste-1)*

Posmatranjem grafikona 34 može se zapaziti da najviše ispitivanih pacientkinja sa pozitivnom porodičnom anamnezom na osteoporozi i frakture ima u grupi sa osteoporozom. Prikazane elipse se ne poklapaju.

Zaključak: Ispitivane pacientkinje sa osteoporozom imaju statistički značajno više pozitivne porodične anamneze na osteoporozi i frakture u poređenju sa ispitivanimi pacientkinjama bez osteoporoze.

### 5.7. Frakture, česti padovi i smanjenje u visini više od 3 cm kod ispitivanih pacientkinja

#### 5.7.1. Zastupljenost fraktura, čestih padova i smanjenja u visini više od 3 cm kod ispitivanih pacientkinja

Analiza obuhvata prisustvo ranijih fraktura, čestih padova i smanjenja u visini više od 3 cm kod ispitivanih pacientkinja sa osteoporozom (n=270) i bez osteoporoze (n=250).

U grupi sa osteoporozom 248 (91.9%) ispitivanih pacijentkinja nije imalo frakturu a 22 (8.1% p=.000) ispitivane pacijentkinje je imalo frakturu i razlika je statistička značajna.

U grupi bez osteoporoze nije bilo fraktura.

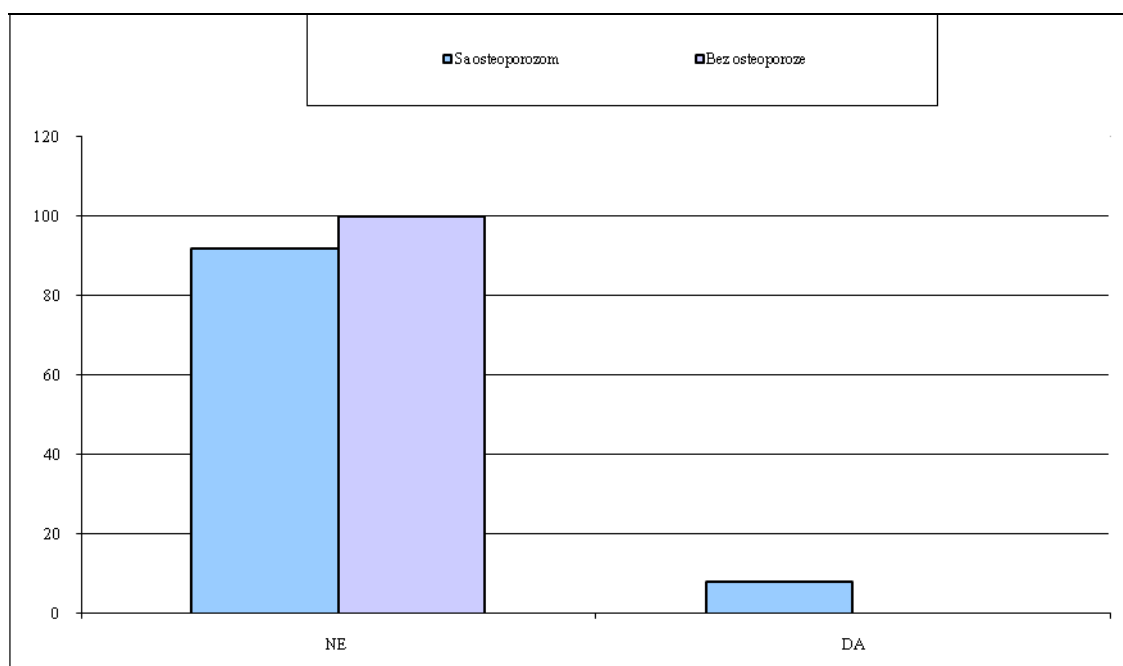
Razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja: Frakture nisu zastupljene u grupi bez osteoporoze (100.00%), a to je značajno više nego u grupi sa osteoporozom (91.85% p=.000). Frakture su više zastupljene u grupi sa osteoporozom (8.15%), a to je značajno više od zastupljenosti u grupi bez osteoporoze (.00% p=.000). (Tabela 49 i Grafikon 35)

**Tabela 49. Zastupljenost fraktura**

	NE		DA	
	N	%	n	%
Sa osteoporozom	248.	91.9	22.	8.1*
Bez osteoporoze	250.	100.0*	0.	.0

Kako je  $p = .000$   $\chi^2$  - testa, može se reći da postoji povezanost između grupa i fraktura.

S obzirom da je  $\chi = .198$  povezanost je vrlo niska.



**Grafikon 35. Zastupljenost fraktura**

U grupi sa osteoporozom 243 ispitivane pacijentkinje (90.0%) nije imalo česte padove, a 27 (10.0% p=.000) ispitivanih pacijentkinja je imalo česte padove i razlika je statistička značajna.

U grupi bez osteoporoze nije bilo čestih padova (0, .0% p=.000).

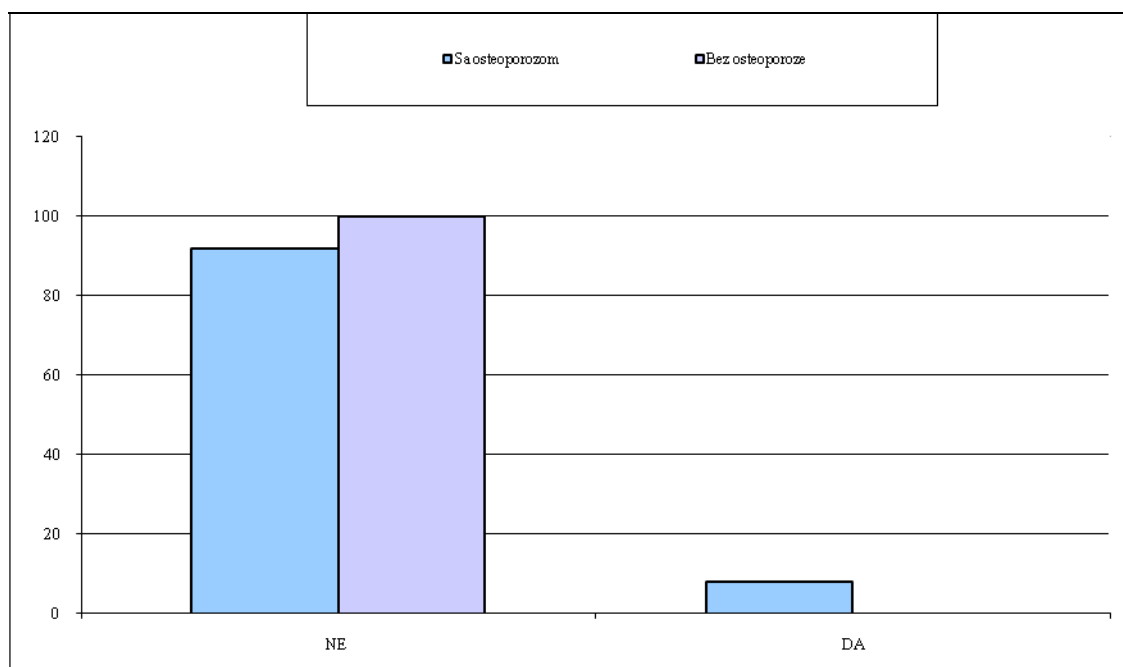


Razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja : Česti padovi nisu zastupljeni u grupi bez osteoporozom (100.00%), a to je značajno više u odnosu na grupu sa osteoporozom (90.0% p=.000). Prisustvo čestih padova je značajno više zastupljeno u grupi sa osteoporozom (10.0%), u odnosu na grupu bez osteoporozom (.00% p=.000). (Tabela 50 i Grafikon 36)

**Tabela 50. Zastupljenost čestih padova**

	NE		DA	
	N	%	n	%
Sa osteoporozom	243.	90.0	27.	10.0*
Bez osteoporozom	250.	100.0*	0.	.0

Kako je  $p = .000$   $\chi^2$  -testa, može se reći da postoji povezanost između grupa i čestih padova. S obzirom da je  $\chi = .220$  povezanost je niska.



**Grafikon 36. Zastupljenost čestih padova**

U grupi sa osteoporozom 235 (87.0%), ispitivanih pacijentkinja nemaju smanjenje u visini više od 3 cm i 35 (13.0% p=.000). ispitivane pacijentkinje imaju smanjenje u visini više od 3 cm i razlika je statistička značajna.

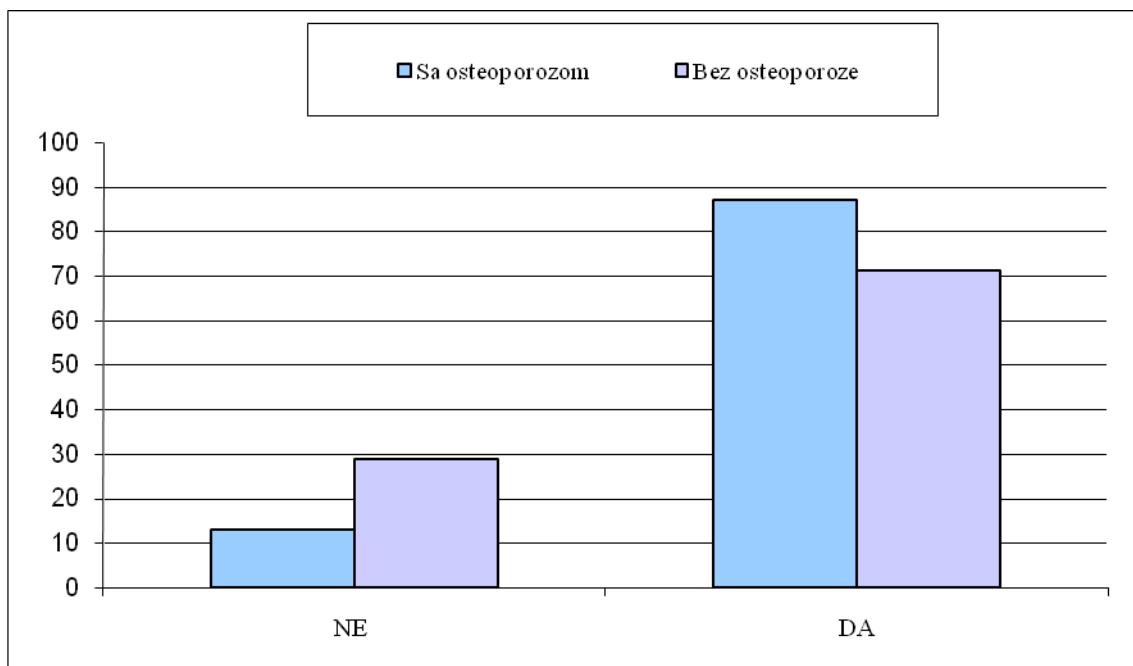
U grupi bez osteoporozom 178 (71.2%) ispitivanih pacijentkinja imaju smanjenje u visini više od 3 cm i 72 (28.8% p=.000). ispitivane pacijentkinje nema smanjenja u visini više od 3 cm. i razlika je statistička značajna

Razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja: Smanjenje u visini za više od 3 cm nije zastupljeno u grupi bez osteoporozom (28.80%), a to je značajno veće nego u grupi sa osteoporozom (12.96% p=.000), Smanjenje u visini za više od 3 cm najviše je zastupljeno u grupi sa osteoporozom (87.04%), a to je značajno veće od zastupljenosti u grupi bez osteoporozom (71.20% p=.000). (Tabela 51 i Grafikon 37)

**Tabela 51. Zastupljenost smanjenja u visini više od 3 cm**

	NE		DA	
	N	%	n	%
Sa osteoporozom	35.	13.0	235.	87.0*
Bez osteoporoze	72.	28.8*	178.	71.2

Kako je  $p = .000$   $\chi^2$  - testa, može se reći da postoji povezanost između grupa i smanjenja u visini više od 3 cm. S obzirom da je  $\chi = .192$  povezanost je vrlo niska.



**Grafikon 37 Zastupljenost smanjenja u visini više od 3 cm**

### 5.7.2. Analiza razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na frakture, česte padove i smanjenje u visini više od 3 cm

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na frakture, česte padove i smanjenje u visini više od 3 cm.

**Tabela 52. Značajnost razlike između grupa u odnosu na frakture, česte padove i smanjenje u visini više od 3 cm**

analiza	n	F	P
MANOVA	3	17.135	.000
diskriminativna	3	17.135	.000

Na osnovu vrednosti  $p = .000$  (analize MANOVA) i  $p = .000$  (diskriminativne analize), znači da postoji statistički značajna razlika i jasno definisana granica između grupa ispitivanih pacijentkinja. (Tabela 52)

**Tabela 53. Značajnost razlike između grupa u odnosu na frakture, česte padove i smanjenje u visini više od 3 cm**

	$\chi$	R	F	p	k.dsk
Frakture	.198	.202	22.135	.000	.007
Česti padovi	.220	.225	27.724	.000	.019
Smanjenje u visini više od 3 cm	.192	.196	20.675	.000	.038

*Legenda:* k.dsk je koeficijent diskriminacije

Kako je  $p < .1$  znači da postoji statistički značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na frakture (.000), česte padove (.000) i smanjenje u visini više od 3 cm (.000).

Koeficijent diskriminacije upućuje da je najveći doprinos diskriminaciji između grupa ispitivanih pacijentkinja daje smanjenje u visini više od 3 cm (.038), potom česti padovi (.019) i frakture (.007). (Tabela 53)

### **5.7.3. Karakteristike i homogenost grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na frakture, česte padove i smanjenje u visini više od 3 cm**

Na osnovu dosadašnjih razmatranja i analize u skladu sa primenjenom metodologijom uslediće određivanje karakteristika i homogenosti svake grupe ispitivanih pacijentkinja i distance između njih.

S obzirom da je  $p = .000$ , diskriminativne analize, znači da postoji jasno definisana granica između grupa ispitivanih pacijentkinja, odnosno moguće je odrediti karakteristike svake grupe u odnosu na frakture, česte padove i smanjenje u visini više od 3 cm.

**Tabela 54. Karakteristike i homogenost grupa u odnosu na frakture, česte padove i smanjenja u visini više od 3 cm**

	Sa osteoporozom	Bez osteoporoze	dpr %
Smanjenje u visini više od 3 cm	DA*	NE *	59.375
Česti padovi	DA*	NE *	29.688
Frakture	DA*	NE *	10.938
n/m	239/270	72/250	
hmg %	88.52	28.80	

hmg - homogenost; dpr % - doprinos obeležja karakteristikama

Homogenost grupe sa osteoporozom je 88.52%, a grupe bez osteoporoze je 28.80%. Smanjenje u visini više od 3 cm daje najveći doprinos homogenosti grupa (59.38%) zatim slede česti padovi (29.69%) i frakture (10.9 %)

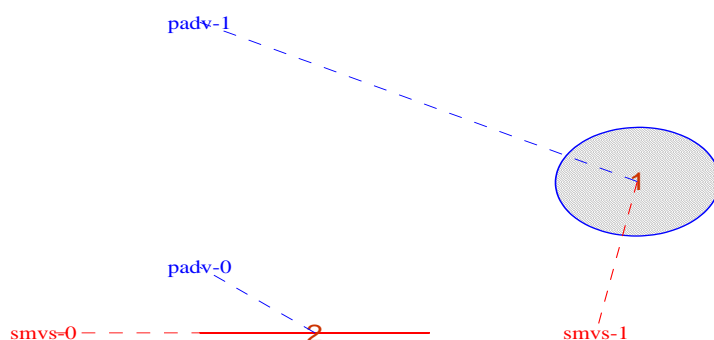
Na osnovu izloženog može se reći da 239 ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom ima karakteristike svoje grupe i da je homogenost 88.5% (veća) i da 72 ispitivane pacijentkinje bez osteoporoze ima karakteristike svoje grupe i da je homogenost 28.8% (manja). (Tabela 54)

**Tabela 55. Distanca (Mahalanobisova) između grupa u odnosu na frakture, česte padove i smanjenje u visini više od 3 cm**

	Sa osteoporozom	Bez osteoporoze
Sa osteoporozom	.00	.63
Bez osteoporoze	.63	.00

Distanca ukazuje da rastojanje između grupa ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom i bez osteoporoze je umerena. (Tabela 55)

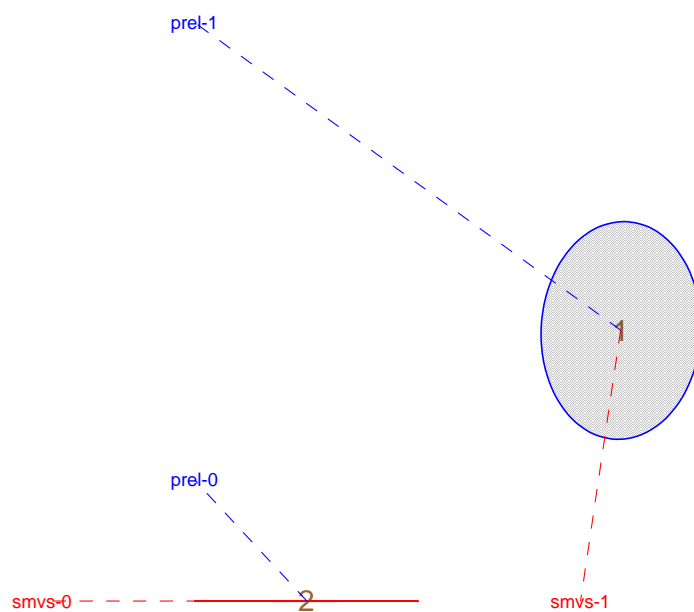
#### 5.7.4. Grafički prikaz grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na frakture, česte padove i smanjenje u visini više od 3 cm



**Grafikon 38. Smanjenje u visini više od 3 cm i česti padovi kod ispitivanih pacijentkinja**

*Legenda: Sa osteoporozom (1); Bez osteoporoze (2);; NE (smvs-0); DA (smvs-1); NE (padv-0); DA (padv-1)*

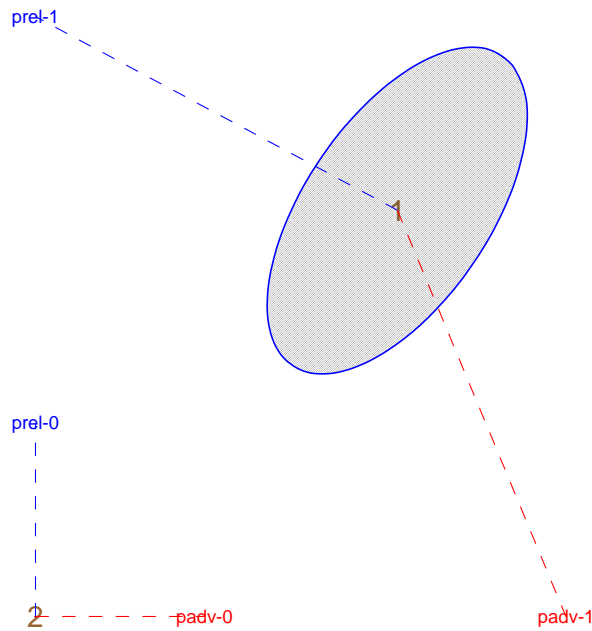
Posmatranjem grafikona 38 može se zapaziti da najviše ispitivanih pacijentkinja sa smanjenjem u visini više od 3 cm i čestim padovima ima u grupi sa osteoporozom.



**Grafikon 39. Smanjenje u visini više od 3 cm i frakture kod ispitivanih pacijentkinja**

*Legenda: Sa osteoporozom (1); Bez osteoporoze (2);; NE (smvs-0); DA (smvs-1); NE (prel-0); DA (prel-1)*

Posmatranjem grafikona 39 može se zapaziti da najviše ispitivanih pacijentkinja sa smanjenjem u visini više od 3 cm i frakturama ima u grupi sa osteoporozom.



**Grafikon 40. Česti padovi i frakture kod ispitivanih pacijentkinja**

*Legenda: Sa osteoporozom (1); Bez osteoporoze (2);; NE (padv-0); DA (padv-1); NE (prel-0); DA (prel-1)*

Posmatranjem grafikona 40 može se zapaziti da najviše ispitivanih pacijentkinja sa čestim padovima i frakturama ima u grupi sa osteoporozom.

Zaključak: Ispitivane pacijentkinje sa osteoporozom imaju statistički značajno više fraktura, čestih padova i smanjenja u visini više od 3 cm u poređenju sa ispitivanim pacijentkinjama bez osteoporoze.

### **5.8. Ranije bolesti i primena kortikosteroidne terapije kod ispitivanih pacijentkinja**

Analiza obuhvata primenu kortikosteroidne terapije, hipertireoidizam, hiperparatireoidizam i reumatoidni artritis kod ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom ( n=270) i bez osteoporoze (n=250).

U grupi sa osteoporozom 263 (97.4%) ispitivane pacijentkinje nije imalo kortikosteroidnu terapiju i 7 (2.6% p=.000) ispitivanih pacijentkinja je imalo kortikosteroidnu terapiju i razlika je statistički značajna.

### 5.8.1. Zastupljenost ranijih bolesti i kortikosteroidne terapije kod ispitivanih pacijentkinja

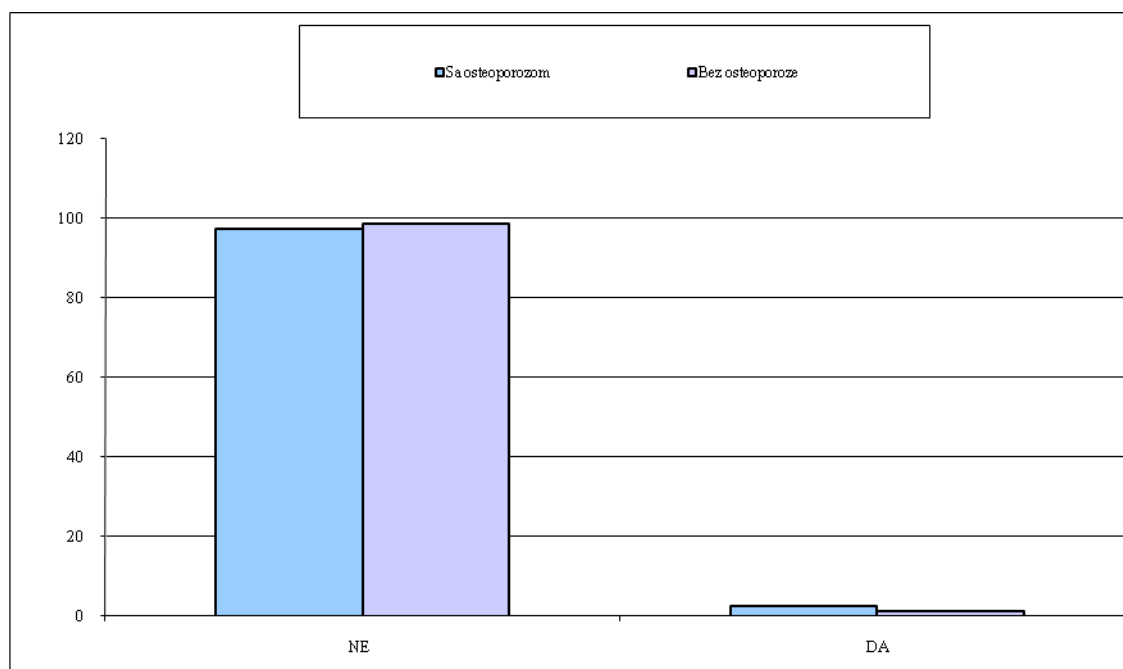
U grupi bez osteoporoze 247 (98.8%), ispitivanih pacijentkinja nije imalo kortikosteroidnu terapiju i 3 (1.2% p=.000) ispitivane pacijentkinje je imalo kortikosteroidnu terapiju i razlika je statistički značajna.

U grupi bez osteoporoze najviše je bilo ispitivanih pacijentkinja koje nisu primenjivale kortikosteroidnu terapiju. (98.80%) Primena kortikosteroidne terapije najviše je zastupljena u grupi sa osteoporozom (2.59%). (Tabela 56 i Grafikon 41)

**Tabela 56. Zastupljenost primene kortikosteroidne terapije**

	NE		DA	
	N	%	n	%
Sa osteoporozom	263.	97.4	7.	2.6
Bez osteoporoze	247.	98.8	3.	1.2

Kako je  $p = .248$   $\chi^2$  - testa, može se reći da ne postoji povezanost između grupa i kortikosteroidne terapije. S obzirom da je  $\chi = .051$  povezanost je vrlo niska.



**Grafikon 41. Zastupljenost primene kortikosteroidne terapije**

U grupi sa osteoporozom 263 (97.4%) ispitivane pacijentkinje nema reumatoidni artritis i 7 (2.6% p=.000) ispitivanih pacijentkinja ima reumatoidni artritis i razlika je statistički značajna.

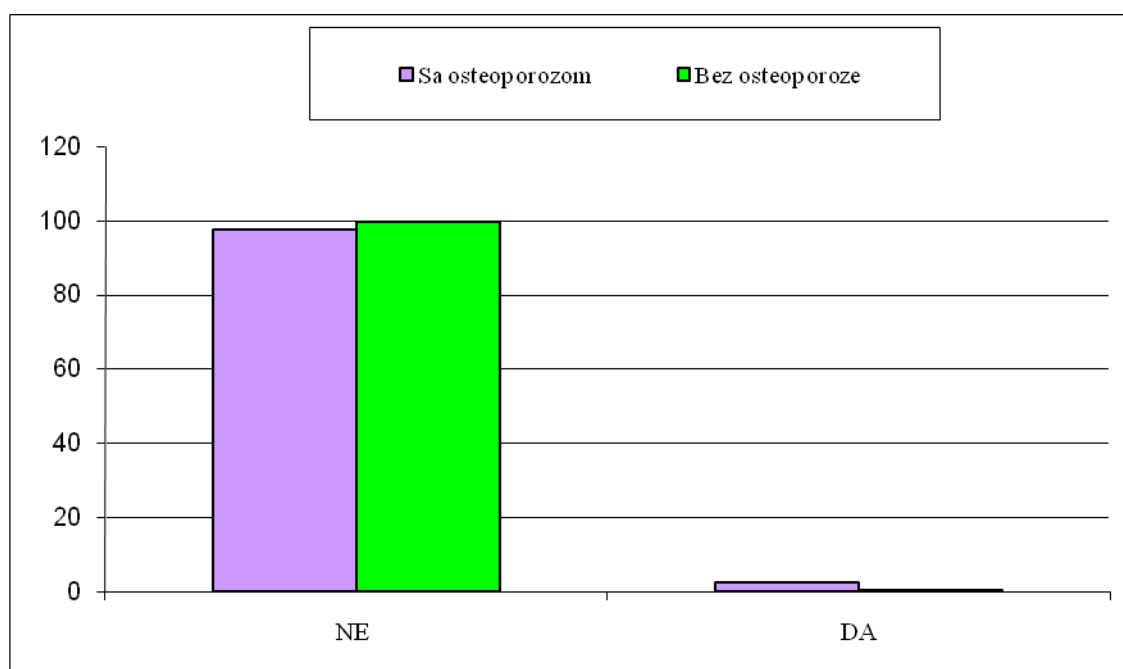
U grupi bez osteoporoze 249 (99.6%), ispitivanih pacijentkinja nema reumatoidni artritis i 1 (.4% p=.000) ispitivana pacijentkinja ima reumatoidni artritis i razlika je statistički značajna.

Razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja: U grupi bez osteoporoze najviše je bilo ispitivanih pacijentkinja bez reumatoidnog artritisa (99.60%), a to je značajno više od zastupljenosti u grupi sa osteoporozom (97.41% p=.043). Reumatoidni artritis najviše je zastupljen u grupi sa osteoporozom (2.59%), a to je značajno više od zastupljenosti u grupi bez osteoporoze (.40% p=.043). (Tabela 57 i Grafikon 42 )

**Tabela 57. Zastupljenost reumatoidnog artritisa**

	NE		DA	
	N	%	n	%
Sa osteoporozom	263.	97.4	7.	2.6*
Bez osteoporoze	249.	99.6*	1.	.4

Kako je  $p = .042$   $\chi^2$  - testa, može se reći da postoji povezanost između grupa i reumatoidnog artritisa. S obzirom da je  $\chi = .089$  povezanost je vrlo niska.



**Grafikon 42. Zastupljenost reumatoidnog artritisa**

U grupi sa osteoporozom 237 (87.8%) ispitivanih pacijentkinja nema hipertireoidizam i hiperparatireoidizam i 33 (12.2% p=.000) ispitivane pacijentkinje ima hipertireoidizam i hiperparatireoidizam i razlika je statistički značajna.

U grupi bez osteoporoze 235 (94.0%) ispitivanih pacijentkinja nema hipertireoidizam i hiperparatireoidizam i 15 (6.0% p=.000) ispitivanih pacijentkinja ima hipertireoidizam i hiperparatireoidizam i razlika je statistički značajna.

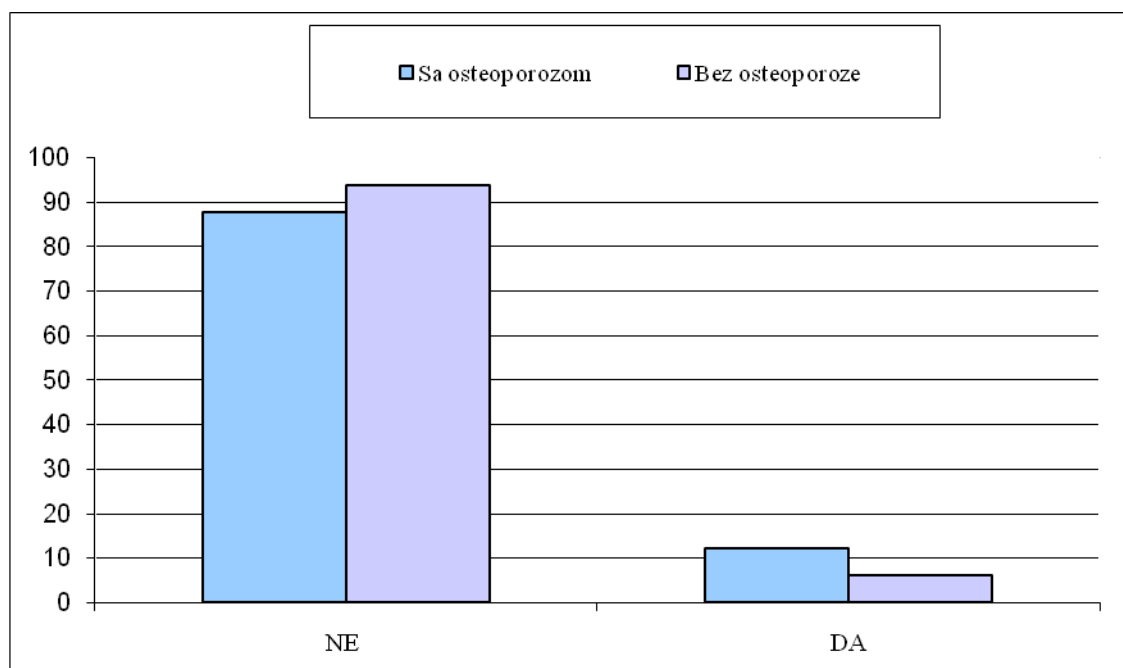


Razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja: U grupi bez osteoporoze najviše je bilo ispitivanih pacijentkinja bez hipertireoidizma i hiperparatireoidizma (94.00%), to je značajno više nego u grupi sa osteoporozom (87.78% p=.015). Hipertireoidizam i hiperparatireoidizam najviše je zastupljen u grupi sa osteoporozom (12.22%), a to je značajno više od zastupljenosti u grupi bez osteoporoze (6.00% p=.015). (Tabela 58 i Grafikon 43)

**Tabela 58. Zastupljenost hipertireoidizma i hiperparatireoidizma**

	NE		DA	
	N	%	n	%
Sa osteoporozom	237.	87.8	33.	12.2*
Bez osteoporoze	235.	94.0*	15.	6.0

Kako je  $p = .014$   $\chi^2$  - testa, može se reći da postoji povezanost između grupa i hipertireoidizma i hiperparatireoidizma. S obzirom da je  $\chi = .107$  povezanost je vrlo niska.



**Grafikon 43. Zastupljenost hipertireoidizma i hiperparatireoidizma**

### 5.8.2. Analiza razlika između grupa u odnosu na ranije bolesti i primenu kortikosteroidne terapije

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na ranije bolesti i primenu kortikosteroidne terapije.

**Tabela 59. Značajnost razlike između grupa u odnosu na ranije bolesti i primenu kortikosteroidne terapije**

analiza	n	F	P
MANOVA	3	3.196	.023
diskriminativna	3	3.196	.023

Na osnovu vrednosti  $p = .023$  (analize MANOVA) i  $p = .023$  (diskriminativne analize) znači da postoji statistički značajna razlika i jasno definisana granica između grupa ispitivanih pacijentkinja. (Tabela 59)

**Tabela 60. Značajnost razlike između grupa u odnosu na ranije bolesti i primenu kortikosteroidne terapije**

	$\chi$	R	F	p	k.dsk
Kortikosteroidna terapija	.051	.051	1.336	.247	.000
Reumatoidni artritis	.089	.089	4.145	.040	.006
Hipertireoidizam i Hiperparatireoidizam	.107	.107	6.056	.014	.010

*Legenda:* k.dsk je koeficijent diskriminacije

Kako je  $p < .1$  to znači da postoji statistički značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na reumatoidni artritis (.040) i hipertireoidizam i hiperparatireoidizam (.014).

Kako je  $p > .1$  znači da nije uočena statistički značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja kod primene kortikosteroidne terapije (.247). Potrebno je napomenuti da primena kortikosteroidne terapije ima latentno obeležje što znači da nije utvrđena razlika između grupa a diskriminativna analiza je uključila u strukturu po kojoj postoji značajna razlika. (.247).

Koeficijent diskriminacije upućuje da je najveći doprinos diskriminaciji između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na uzroke sekundarne osteoporoze daje hipertireoidizam i hiperparatireoidizam (.010), reumatoidni artritis (.006), kortikosteroidna terapija (.000). (Tabela 60)

### **5.8.3. Karakteristike i homogenost grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na ranije bolesti i primenu kortikosteroidne terapije**

Na osnovu dosadašnjih razmatranja i analize, u skladu sa primenjenom metodologijom, uslediće određivanje karakteristika i homogenosti svake grupe ispitivanih pacijentkinja i distance između njih.

S obzirom da je  $p = .023$ , diskriminativne analize, znači da postoji jasno definisana granica između grupa ispitivanih pacijentkinja, odnosno moguće je odrediti karakteristike svake grupe u odnosu na ranije bolesti i primenu kortikosteroidne terapije.

**Tabela 61. Karakteristike i homogenost grupa u odnosu na ranije bolesti i primenu kortikosteroidne terapije**

	Sa osteoporozom	Bez osteoporoze	dpr %
Hipertireoidizam i Hiperparatireoidizam	DA*	NE *	62.500
Reumatoidni artritis	DA*	NE *	37.500
Kortikosteroidna terapija	-	-	.000
n/m	38/270	234/250	
hmg %	14.07	93.60	

hmg - homogenost; dpr % - doprinos obeležja karakteristikama

Homogenost grupe sa osteoporozom je 14.07%, a grupe bez osteoporoze je 93.60%. Hipertireoidizam i hiperparatireoidizam daje najveći doprinos homogenosti grupa (62.50%) zatim sledi reumatoidni artritis (37.50%).

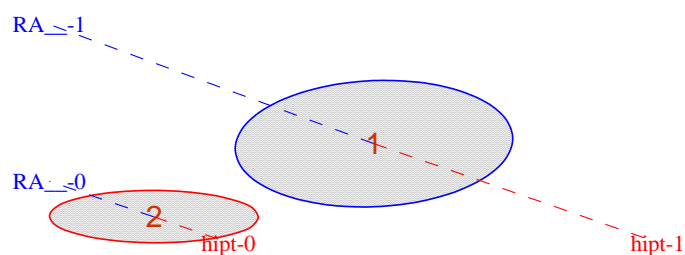
Na osnovu izloženog može se reći da 38 ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom ima karakteristike svoje grupe i da je homogenost 14.1% (manja) i da 249 ispitivanih pacijentkinja bez osteoporoze ima karakteristike svoje grupe i da je homogenost 93.6% (veća) (Tabela 61)

**Tabela 62. Distanca (Mahalanobisova) između grupa u odnosu na ranije bolesti i primenu kortikosteroidne terapije**

	Sa osteoporozom	Bez osteoporoze
Sa osteoporozom	.00	.27
Bez osteoporoze	.27	.00

Distanca ukazuje da je rastojanje između grupa ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom i bez osteoporoze manje. (Tabela 62).

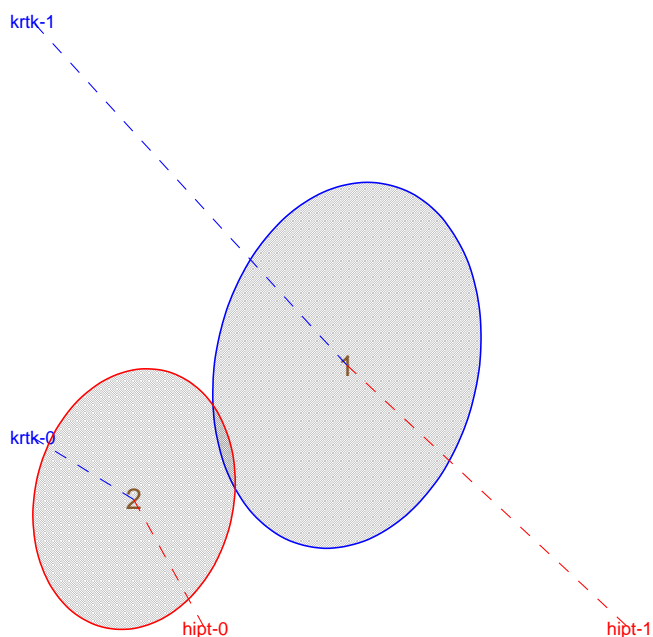
#### 5.8.4. Grafički prikaz grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na ranije bolesti i primenu kortikosteroidne terapije



**Grafikon 44. Hipertireoidizam, hiperparatireoidizam i reumatoidni artritis kod ispitivanih pacijentkinja**

*Legenda: Sa osteoporozom (1); Bez osteoporoze (2);; NE (hipt-0); DA (hipt-1); NE (RA-0); DA (RA-1)*

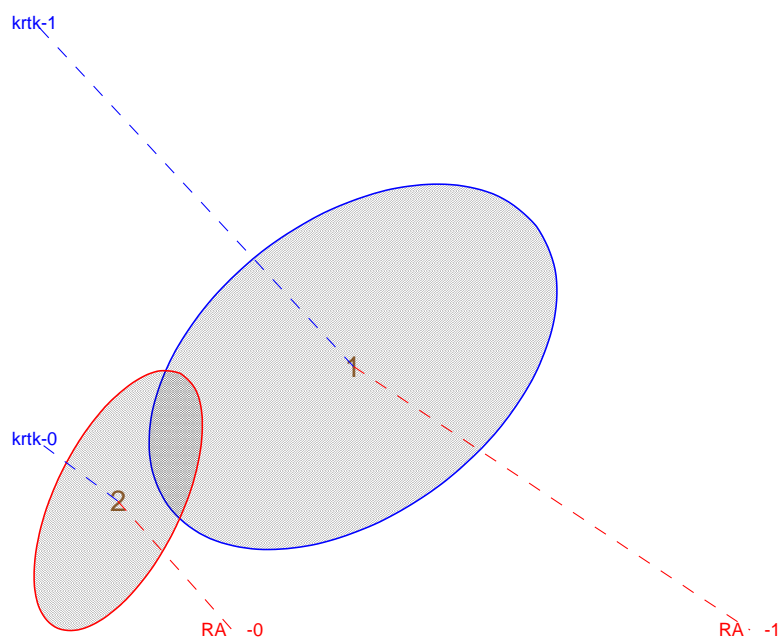
Posmatranjem grafikona 44 može se zapaziti da najviše ispitivanih pacijentkinja sa hipertireoidizmom, hiperparatireoidizmom i reumatoidnim artritismom ima u grupi sa osteoporozom. Prikazane elipse se ne poklapaju.



**Grafikon 45. Hipertireoidizam, hiperparatireoidizam i primena kortikosteroidne terapije kod ispitivanih pacijentkinja**

*Legenda: Sa osteoporozom (1); Bez osteoporoze (2);; NE (hipt-0); DA (hipt-1); NE (krtk-0); DA (krtk-1)*

Posmatranjem grafikona 45 može se zapaziti da najviše ispitivanih pacijentkinja sa hipertireoidizmom, hiperparatireoidizmom i primenom kortikosteroidne terapije ima u grupi sa osteoporozom. Prikazane elipse se minimalno poklapaju.



**Grafikon 46. Hipertireoidizam, hiperparatireoidizam i primena kortikosteroidne terapije kod ispitivanih pacijentkinja**

*Legenda: Sa osteoporozom (1); Bez osteoporoze (2);; NE (RA-0); DA (RA-1); NE (krtk-0); DA (krtk-1)*

Posmatranjem grafikona 46 može se zapaziti da najviše ispitivanih pacijentkinja sa reumatoidnim artritisom i primenom kortikosteroidne terapije ima u grupi sa osteoporozom. Prikazane elipse se malo poklapaju.

Zaključak: U grupi ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom ima statistički značajno više hipertireoidizma, hiperparatireoidizma, reumatoidnog artritisa i primene kortikosteroidne terapije u odnosu na ispitivane pacijentkinje bez osteoporoze.

### **5.9. Rana menopauza, izostanak ciklusa duži od 12 meseci i operacija jajnika pre 50. godine kod ispitivanih pacijentkinja**

Analiza obuhvata menopauzu pre 45. godine života (rana menopauza) kod ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom (n=270) i bez osteoporoze (n=250).

Izostanak ciklusa duži od 12 meseci (van perioda graviditeta, menopauze i histerektomije) nije imala nijedna ispitivana pacijentkinja tako da nije sprovedena statistička obrada podataka.

Operaciju jajnika pre 50. godine bez hormonske supstitucione terapije imala je jedna ispitivana pacijentkinja tako da nije sprovedena statistička obrada podataka.

### 5.9.1. Zastupljenost rane menopauze u odnosu na grupe ispitivanih pacijentkinja

U grupi sa osteoporozom 258 (95.6%) ispitivanih pacijentkinja nisu imale ranu menopauzu i 12 (4.4% p=.000) ispitivanih pacijentkinja je imalo ranu menopauzu i razlika je statistički značajna.

U grupi bez osteoporoze nije bilo ispitivanih pacijentkinja sa ranom menopauzom.

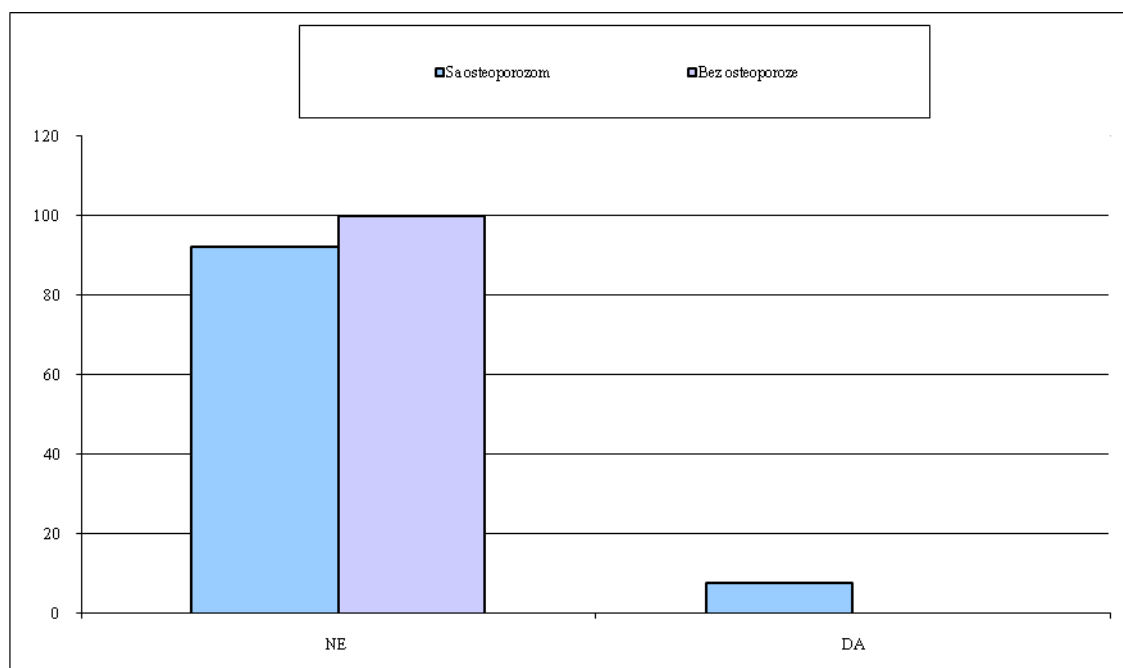
Razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja: U grupi bez osteoporoze nije bilo ispitivanih pacijentkinja sa ranom menopauzom, (100.00%), to je značajno više nego u grupi sa osteoporozom (95.56% p=.001). Rana menopauza je zastupljena u grupi sa osteoporozom (4.44%), a to je značajno više od zastupljenosti u grupi bez osteoporoze (.00% p=.001).

(Tabela 63 i Grafikon 47)

**Tabela 63. Zastupljenost rane menopauze**

	NE		DA	
	N	%	n	%
Sa osteoporozom	258.	95.6	12.	4.4*
Bez osteoporoze	250.	100.0*	0.	.0

Kako je  $p = .001$   $\chi^2$  - testa, može se reći da postoji povezanost između grupe i rane menopauze. S obzirom da je  $\chi = .146$  povezanost je vrlo niska.



**Grafikon 47. Zastupljenost rane menopauze**

### 5.9.2. Analiza razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na ranu menopauzu

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na ranu menopauzu.

**Tabela 64. Značajnost razlike između grupa u odnosu na ranu menopauzu**

	$\chi$	R	F	p	k.dsk
Rana menopauza	.146	.148	11.606	.001	.022

*Legenda:* k.dsk je koeficijent diskriminacije

Kako je  $p < .1$  znači da postoji statistički značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja kod rane menopauze (.001).

Koeficijent diskriminacije upućuje da je najveći doprinos diskriminaciji između grupa ispitivanih pacijentkinja daje rana menopauza (.022). (Tabela 64)

### 5.9.3. Karakteristike i homogenost grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na ranu menopauzu

Na osnovu dosadašnjih razmatranja i analize, u skladu sa primenjenom metodologijom, uslediće određivanje karakteristika i homogenosti svake grupe ispitivanih pacijentkinja i distance između njih.

Činjenica da je  $p = .001$ , diskriminativne analize, znači da postoji jasno definisana granica između grupa ispitivanih pacijentkinja, odnosno moguće je odrediti karakteristike svake grupe u odnosu na ranu menopauzu.

**Tabela 65. Karakteristike i homogenost grupa u odnosu na ranu menopauzu**

	Sa osteoporozom	Bez osteoporoze	dpr %
Rana menopauza	DA*	NE *	100.000
n/m	12/270	250/250	
hmg%	4.44	100.00	

hmg - homogenost; dpr % - doprinos obeležja karakteristikama

Homogenost grupe sa osteoporozom je 4.4% (manja), a grupe bez osteoporoze je 100.0% (veća). Na osnovu izloženog može se reći da 12 ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom ima svojstvo svoje grupe, a sve ispitanice bez osteoporoze imaju svojstvo svoje grupe. (Tabela 65)



**Tabela 66. Distanca (Mahalanobisova) između grupa u odnosu ranu menopauzu**

	Sa osteoporozom	Bez osteoporoze
Sa osteoporozom	.00	.30
Bez osteoporoze	.30	.00

Distance ukazuju da rastojanje između grupa ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom i bez osteoporoze je manja. (Tabela 66)

Zaključak: U grupi ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom ima statistički značajno više prisutne rane menopauze u odnosu na grupu bez osteoporoze.

## **5.10. Štetne navike i nedovoljna fizička aktivnost kod ispitivanih pacijentkinja**

### **5.10.1. Zastupljenost štetnih navika i nedovoljne fizičke aktivnosti kod ispitivanih pacijentkinja**

Analiza obuhvata prisustvo štetnih navika i nedovoljne fizičke aktivnosti kod ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom ( n=270) i bez osteoporoze (n=250).

Posmatrane su sledeće štetne navike: pušenje i konzumacija alkohola.

S obzirom da su samo dve ispitivane pacijentkinje potvrdile konzumaciju alkohola nije mogla biti sprovedena statistička obrada podataka.

U grupi sa osteoporozom 188 (69.6%) ispitivanih pacijentkinja su nepušači i 82 (30.4% p=.000) ispitivane pacijentkinje su pušači i razlika je statistički značajna.

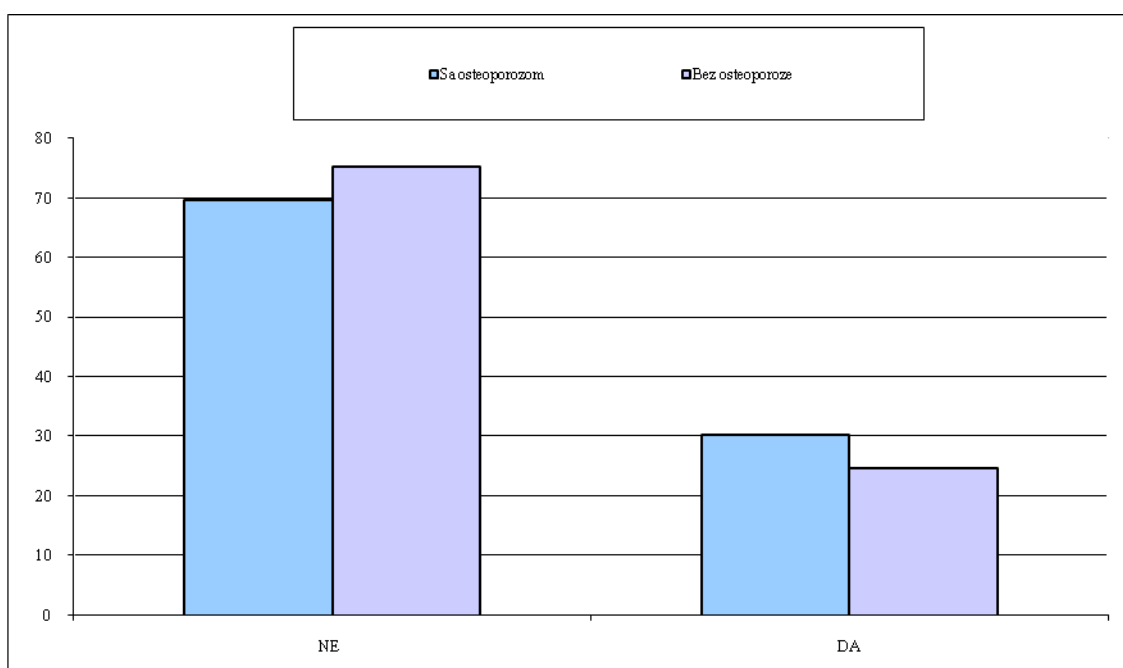
U grupi bez osteoporoze 188 (75.2%) ispitivanih pacijentkinja su nepušači i 62 (24.8% p=.000) ispitivane pacijentkinje su pušači i razlika je statistički značajna.

Razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja: U grupi bez osteoporoze nepušača (75.20%) je bilo značajno više nego u grupi sa osteoporozom (69.6%). U grupi sa osteoporozom pušača (30.37%) je bilo značajno više nego u grupi bez osteoporoze (24.8 %). (Tabela 67 i Grafikon 48)

**Tabela 67. Zastupljenost pušenja**

	NE		DA	
	N	%	n	%
Sa osteoporozom	188.	69.6	82.	30.4
Bez osteoporoze	188.	75.2	62.	24.8

Kako je  $p = .156 \chi^2$  - testa, može se reći da ne postoji povezanost između grupa i pušenja. S obzirom da je  $\chi = .062$  i povezanost je vrlo niska.



**Grafikon 48. Zastupljenost pušenja**

U grupi sa osteoporozom 234 (86.7%) ispitivane pacijentkinje nemaju nedovoljnu fizičku aktivnost i 36 (13.3% p=.000 ) ispitivanih pacijentkinja imaju nedovoljnu fizičku aktivnost i razlika je statistički značajna.

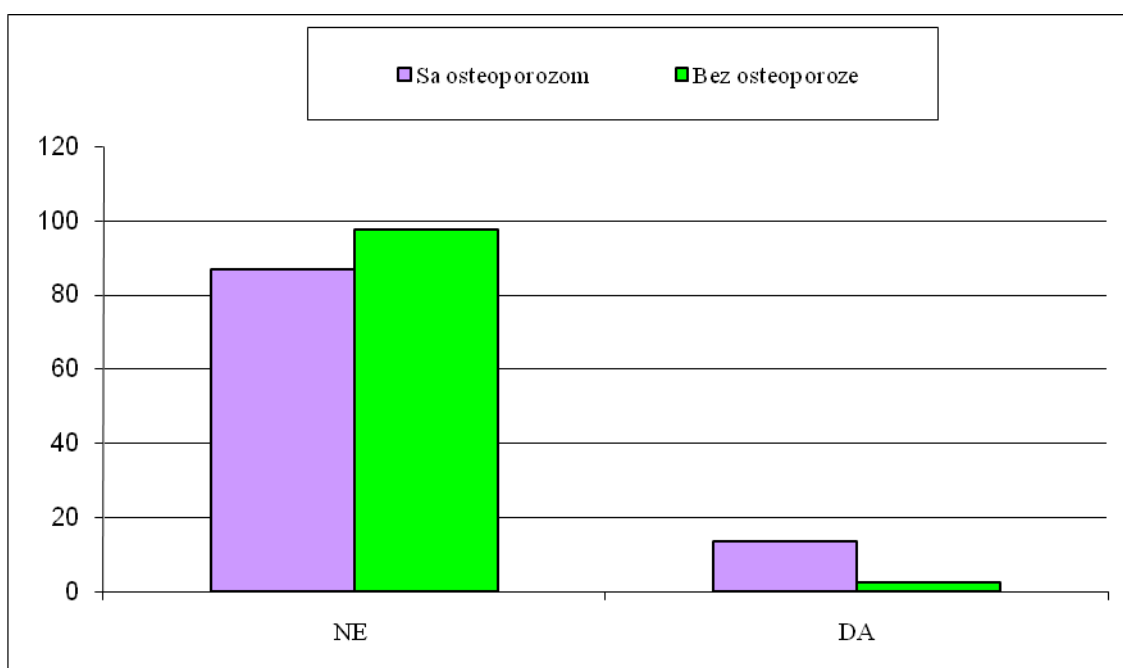
U grupi bez osteoporoze 244 (97.6%) ispitivane pacijentkinje nemaju nedovoljnu fizičku aktivnost i 6 (2.4% p=.000) ispitivanih pacijentkinja imaju nedovoljnu fizičku aktivnost i razlika je statistički značajna.

Razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja: U grupi bez osteoporoze većina ispitivanih pacijentkinja (97.60%), je negirala nedovoljnu fizičku aktivnost, a to je značajno više nego u grupi sa osteoporozom (86.67%). Nedovoljna fizička aktivnost najviše je zastupljena u grupi sa osteoporozom (13.33%), a to je značajno više od zastupljenosti u grupi bez osteoporoze (2.40% ). (Tabela 68 i Grafikon 49)

**Tabela 68. Zastupljenost nedovoljne fizičke aktivnosti**

	NE		DA	
	N	%	n	%
Sa osteoporozom	234.	86.7	36.	13.3*
Bez osteoporoze	244.	97.6*	6.	2.4

Kako je  $p = .000$   $\chi^2$  - testa, može se reći da postoji povezanost između grupa i nedovoljne fizičke aktivnosti. S obzirom da je  $\chi = .197$  povezanost je vrlo niska.



**Grafikon 49. Zastupljenost nedovoljne fizičke aktivnosti**

### 5.10.2. Analiza razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na pušenje i nedovoljnu fizičku aktivnost

U ovom poglavlju dokazaće se ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na pušenje i nedovoljnu fizičku aktivnost.

**Tabela 69. Značajnost razlike između grupa u odnosu na pušenje i nedovoljnu fizičku aktivnost**

analiza	n	F	p
MANOVA	2	12.217	.000
diskriminativna	2	12.337	.000

Na osnovu vrednosti  $p = .000$  (analize MANOVA) i  $p = .000$  (diskriminativne analize) i znači da postoji razlika i jasno definisana granica između grupa ispitivanih pacijentkinja. (Tabela 69)

**Tabela 70. Značajnost razlike između grupa u odnosu na pušenje i nedovoljnu fizičku aktivnost**

	$\chi$	R	F	p	k.dsk
Pušenje	.062	.062	2.015	.152	.006
Fizička aktivnost	.197	.200	21.733	.000	.044

*Legenda:* k.dsk je koeficijent diskriminacije

Kako je  $p < .1$  znači da postoji statistički značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na nedovoljnu fizičku aktivnost (.000).

Kako je  $p > .1$  znači da nije uočena značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na pušenje (.152). Potrebno je napomenuti da je pušenje latentno obeležje, po kojem nije utvrđena razlika između grupa, a diskriminativna analiza ga je uključila u strukturu po kojoj postoji značajna razlika.

Koeficijent diskriminacije upućuje da je najveći doprinos diskriminaciji između grupa ispitivanih pacijentkinja daje nedovoljna fizička aktivnost (.044), potom pušenje (.006).

(Tabela 70)

### 5.10.3. Karakteristike i homogenost grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na pušenje i nedovoljnu fizičku aktivnost

S obzirom da je  $p = .000$ , diskriminativne analize, znači da postoji jasno definisana granica između grupa ispitivanih pacijentkinja, odnosno moguće je odrediti karakteristike svake grupe u odnosu na pušenje i nedovoljnu fizičku aktivnost.

**Tabela 71. Karakteristike i homogenost grupa u odnosu na pušenje i nedovoljnu fizičku aktivnost**

	Sa osteoporozom	Bez osteoporoze	dpr %
Fizička aktivnost	DA*	NE *	88.000
Pušenje	-	-	12.000
n/m	110/270	182/250	
hmg%	40.74	72.80	

hmg - homogenost; dpr % - doprinos obeležja karakteristikama

Homogenost grupe sa osteoporozom je 40.7% , a grupe bez osteoporoze 72.80%.

Nedovoljna fizička aktivnost daje najveći doprinos homogenosti grupe (88.00%) zatim sledi pušenje (12.00%).

Na osnovu izloženog može se reći da 110 ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom imaju karakteristike svoje grupe i da je homogenost 40.7% (manja) i 182 ispitivane pacijentkinje

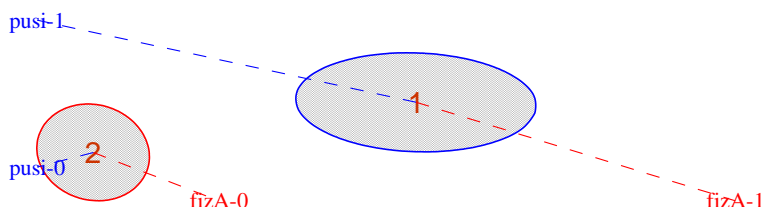
bez osteoporoze ima karakteristike svoje grupe i da je homogenost je 72.8% (veća). (Tabela 71)

**Tabela 72. Distanca (Mahalanobisova) između grupa u odnosu na pušenje i nedovoljnu fizičku aktivnost**

	Sa osteoporozom	Bez osteoporoze
Sa osteoporozom	.00	.44
Bez osteoporoze	.44	.00

Distanca ukazuje da rastojanje između grupa ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom i bez osteoporoze je umerena. (Tabela 72)

#### 5.10.4. Grafički prikaz položaja i karakteristika grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na pušenje i nedovoljnu fizičku aktivnost



**Grafikon 50. Pušenje i nedovoljna fizička aktivnost kod ispitivanih pacijentkinja**

*Legenda: Sa osteoporozom (1); Bez osteoporoze (2);; NE (fizA-0); DA (fizA-1); NE (pusi-0); DA (pusi-1)*

Posmatranjem grafikona 41 može se zapaziti da najviše ispitivanih pacijentkinja sa nedovoljnom fizičkom aktivnošću i pušača ima u grupi sa osteoporozom. Prikazane elipse se ne poklapaju.

Zaključak: U grupi ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom prisutno statistički značajno više pušača i nedovoljne fizičke aktivnosti u odnosu na grupu bez osteoporoze.

## 5.11. Alergija na mleko i nedovoljni boravak na suncu kod ispitivanih pacijentkinja

### 5.11.1. Zastupljenost alergije na mleko i nedovoljnog boravka na suncu kod ispitivanih pacijentkinja

Analiza obuhvata alergiju na mleko i mlečne proizvode bez adekvatne supstitucije sa kalcijumom i nedovoljnog boravka na suncu (kraći od 10 minuta) bez adekvatne supstitucije sa vitaminom D kod ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom (n=270) i bez osteoporoze (n=250).

U grupi sa osteoporozom 249 ispitivanih pacijentkinja (92.2%), nema alergiju na mleko i 21 ispitivana pacijentkinja (7.8% p=.000) ima alergiju na mleko i razlika je statistički značajna.

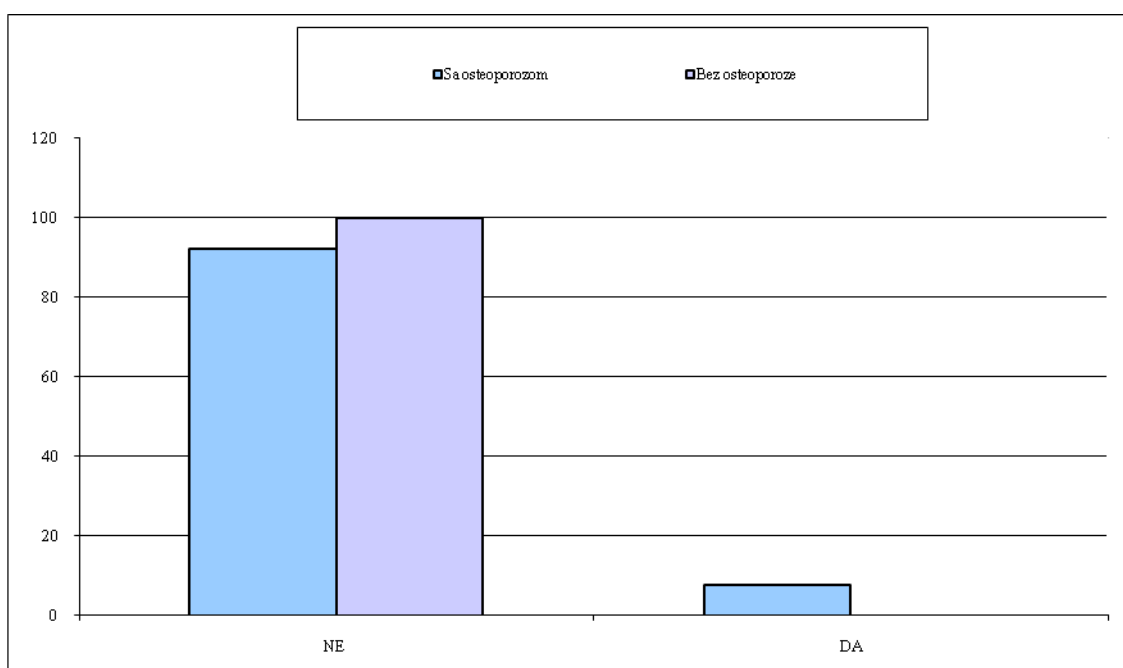
U grupi bez osteoporoze nijedna ispitivana pacijentkinja nema alergiju na mleko i razlika je statistički značajna u okviru grupe. (0 ispitivane pacijentkinje .0% p=.000)

Razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja: U grupi bez osteoporoze sve ispitivane pacijentkinje (100.00%), su negirale alergiju na mleko, a to je značajno više nego u grupi sa osteoporozom (92.22%). Alergija na mleko najviše je zastupljena u grupi sa osteoporozom (7.78%), a to je značajno više od zastupljenosti u grupi bez osteoporoze (.00%). (Tabela 73 i Grafikon 51)

**Tabela 73. Zastupljenost alergije na mleko**

	NE		DA	
	N	%	n	%
Sa osteoporozom	249.	92.2	21.	7.8*
Bez osteoporoze	250.	100.0*	0.	.0

Kako je  $p = .000$   $\chi^2$  - testa, može se reći da postoji povezanost između grupa i alergije na mleko. S obzirom da je  $\chi = .194$  povezanost je vrlo niska.



**Grafikon 51. Zastupljenost alergije na mleko**

U grupi sa osteoporozom 237 (87.8%) ispitivanih pacijentkinja negira nedovoljni boravak na suncu, a 33 (12.2%  $p=.000$ ) ispitivane pacijentkinje imaju nedovoljan boravak na suncu. Postoji statistički značajna razlika.

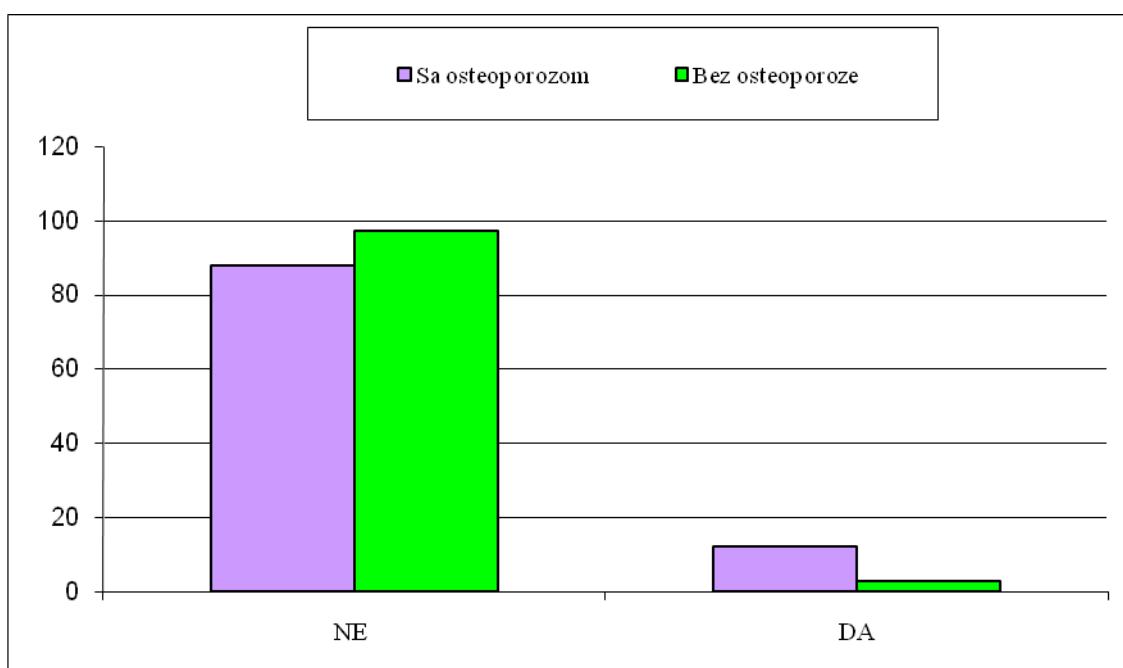
U grupi bez osteoporoze 243 (97.2%) ispitivanih pacijentkinja negira nedovoljan boravak na suncu, a 7 (2.8%  $p=.000$ ) ispitivanih pacijentkinja imaju nedovoljan boravak na suncu. Razlika je statistički značajna.

Razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja: U grupi bez osteoporoze većina ispitivanih pacijentkinja (97.20%), su negirale nedovoljan boravak na suncu, a to je značajno više nego u grupi sa osteoporozom. (87.78%). Nedovoljan boravak na suncu najviše je zastupljen u grupi sa osteoporozom (12.22%), a to je značajno veće od zastupljenosti u grupi bez osteoporoze. (2.80% ). (Tabela 74 i Grafikon 52)

**Tabela 74. Zastupljenost nedovoljnog boravka na suncu**

	NE		DA	
	N	%	n	%
Sa osteoporozom	237.	87.8	33.	12.2*
Bez osteoporoze	243.	97.2*	7.	2.8

Kako je  $p = .000$   $\chi^2$  - testa, može se reći da postoji povezanost između grupa i nedovoljnog boravka na suncu. S obzirom da je  $\chi = .174$  povezanost je vrlo niska.



**Grafikon 52. Zastupljenost nedovoljnog boravka na suncu**

### 5.11.2. Analiza razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na alergiju na mleko i nedovoljnog boravka na suncu

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na alergiju na mleko i nedovoljan boravak na suncu.

**Tabela 75. Značajnost razlike između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na alergiju na mleko i nedovoljnog boravka na suncu**

analiza	n	F	p
MANOVA	2	11.113	.000
diskriminativna	2	11.210	.000

Na osnovu vrednosti  $p = .000$  (analize MANOVA) i  $p = .000$  (diskriminativne analize), znači da postoji statistički značajna razlika i jasno definisana granica između grupa ispitivanih pacijentkinja. (Tabela 75)



**Tabela 76. Značajnost razlike između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na alergiju na mleko i nedovoljnog boravka na suncu**

	$\chi$	R	F	p	k.dsk
Alergija na mleko	.194	.197	21.044	.000	.011
Nedovoljni boravak na suncu	.174	.177	16.720	.000	.003

*Legenda:* k.dsk je koeficijent diskriminacije

Kako je  $p < .1$  znači da postoji statistički značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na alergiju na mleko (.000) i nedovoljni boravak na suncu (.000)

Koeficijent diskriminacije upućuje da je najveći doprinos diskriminaciji između grupa ispitivanih pacijentkinja daje alergija na mleko (.011), zatim nedovoljni boravak na suncu (.003). (Tabela 76)

### 5.11.3. Karakteristike i homogenost grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na alergiju na mleko i nedovoljni boravak na suncu

Činjenica da je  $p = .000$ , diskriminativne analize, znači da postoji jasno definisana granica između grupa ispitivanih pacijentkinja, odnosno moguće je odrediti karakteristike svake grupe u odnosu na alergiju na mleko i nedovoljnog boravka na suncu.

**Tabela 77. Karakteristike i homogenost grupa u odnosu na alergiju na mleko i nedovoljnog boravka na suncu**

	Sa osteoporozom	Bez osteoporoze	dpr %
Alergija na mleko	DA*	NE *	78.571
Nedovoljni boravak na suncu	DA*	NE *	21.429
n/m	33/270	243/250	
hmg%	12.22	97.20	

hmg - homogenost; dpr % - doprinos obeležja karakteristikama

Homogenost grupe sa osteoporozom je 12.2%, ( manja), a grupe bez osteoporoze je 97.2% (veća).

Alergija na mleko daje najveći doprinos homogenosti grupa (78.57% ) zatim sledi nedovoljni boravak na suncu (21.43%).

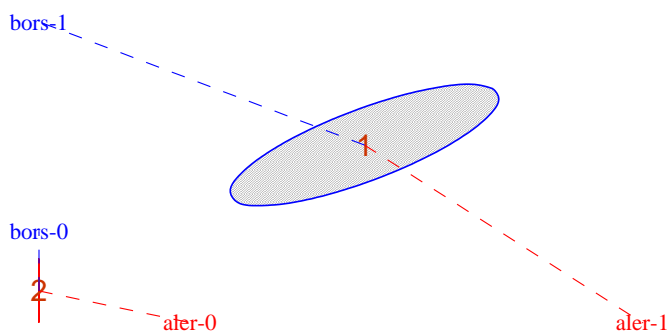
Na osnovu izloženog može se reći da 33 ispitivane pacijentkinje sa osteoporozom imaju karakteristike svoje grupe i homogenost je 12.2% (manja) i 243 ispitivane pacijentkinje bez osteoporoze imaju karakteristike svoje grupe i homogenost je 97.2% (veća) (Tabela 77)

**Tabela 78. Distanca (Mahalanobisova) između grupa u odnosu na alergiju na mleko i nedovoljnog boravka na suncu**

	Sa osteoporozom	Bez osteoporoze
Sa osteoporozom	.00	.42
Bez osteoporoze	.42	.00

Distanca ukazuje da je rastojanje između grupa ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom i bez osteoporoze umereno. (Tabela 78)

#### 5.11.4. Grafički prikaz položaja i karakteristika grupa ispitivanih pacijentkinja u odnosu na alergiju na mleko i nedovoljnog boravka na suncu



**Grafikon 53. Alergija na mleko i nedovoljni boravak na suncu kod ispitivanih pacijentkinja**

*Legenda: Sa osteoporozom (1); Bez osteoporoze (2);; NE (aler-0); DA (aler-1); NE (bors-0); DA (bors-1)*

Posmatranjem grafikona 53 može se zapaziti da najviše ispitivanih pacijentkinja sa alergijom na mleko i nedovoljnim boravkom na suncu ima u grupi sa osteoporozom. Prikazane elipse se ne poklapaju.

Zaključak :U grupi ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom ima statistički značajno više alergije na mleko i nedovoljnog boravka na suncu u odnosu na grupu ispitivanih pacijentkinja bez osteoporoze. Elipse se međusobno ne poklapaju.

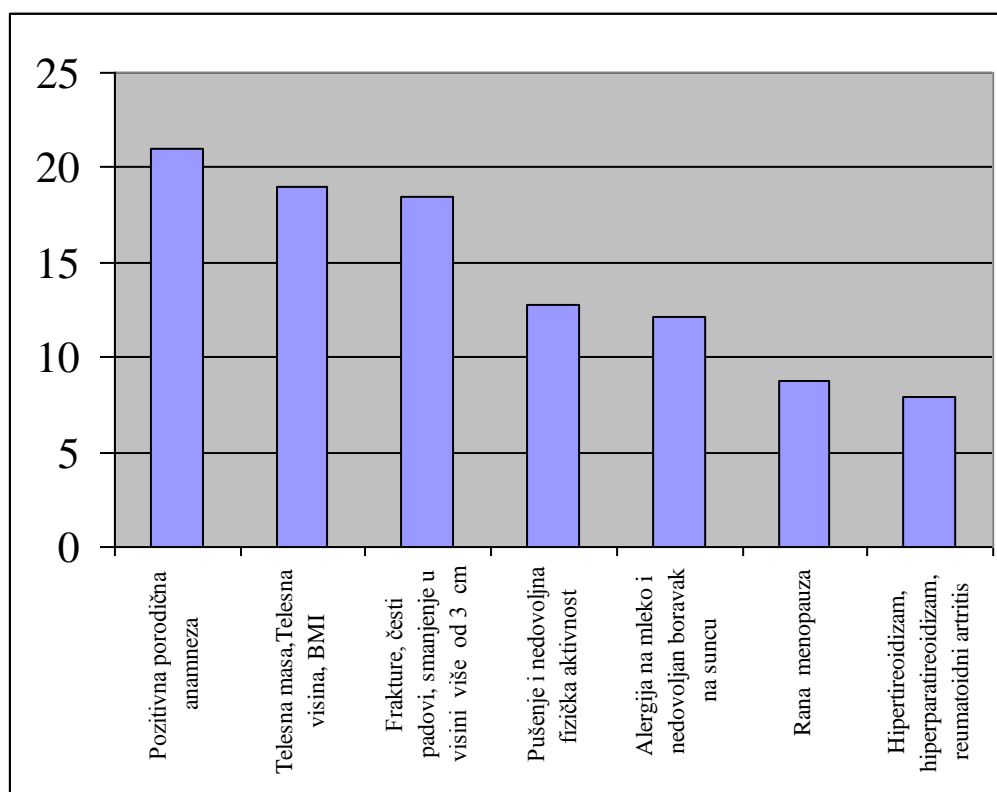
### 5.12. Doprinos faktora rizika za osteoporozu celini

U ovom poglavlju posmatraće se pojedinačan procentalni uticaj faktora rizika za osteoporozu na celinu u ispitivanim grupama.

Najveći doprinos (20.99%) celini daje pozitivna porodična anamneza, zatim slede telesna masa, telesna visina, BMI (19.031%), frakture, česti padovi, smanjenje u visini više od 3 cm (18.418%), pušenje i nedovoljna fizička aktivnost (12.755%), alergija na mleko i nedovoljan boravak na suncu (12.142%), rana menopauza (8.727%), hipertireoidizam, hiperparatireoidizam, reumatoidni artritis (7.939%). (Tabela 79 i Grafikon 54)

**Tabela 79. Doprinos faktora rizika za osteoporozu celini**

doprinos %	Obeležje
20.987	Pozitivna porodična anamneza
19.031	Telesna težina, Telesna visina, BMI
18.418	Frakture, česti padovi, smanjenje u visini više od 3 cm
12.755	Pušenje i nedovoljna fizička aktivnost
12.142	Alergija na mleko i nedovoljan boravak na suncu
8.727	Rana menopauza
7.939	Hipertireoidizam, hiperparatireoidizam, reumatoidni artritis



**Grafikon 54. Doprinos faktora rizika za osteoporozu celini**

Prikaz obeležja je dat po redosledu doprinosa celini: (Grafikon 54)

### 5.13. Analiza razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja

Matematičkom obradom tri grupe obeležja koja daju najveći doprinos celini dolazi se do formule pomoću koje bi sa verovatnoćom od 64% mogla predvideti osteoporozu što je značajno više od procenta verovatnoće koji proističe iz korišćenja pojedinačnih obeležja. Tri grupe obeležja su pozitivna porodična anamneza na osteoporozu i na frakture, telesna težina i telesna visina i ranije frakture, česti padovi i smanjenje u visini više od 3 cm.

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja.

**Tabela 80. Značajnost razlike između grupa ispitivanih pacijentkinja**

analiza	n	F	p
MANOVA	7	18.733	.000
diskriminativna	7	18.715	.000

Na osnovu vrednosti  $p = .000$  (analize MANOVA) i  $p = .000$  (diskriminativne analize), postoji statistički značajna razlika i jasno definisana granica između grupa ispitivanih pacijentkinja. (Tabela 80)

**Tabela 81. Značajnost razlike između grupa ispitivanih pacijentkinja**

	$\chi$	R	F	p	k.dsk
Pozitivna porodična anamneza na osteoporozu	.199	.203	22.285	.000	.010
Pozitivna porodična anamneza na frakture	.302	.317	57.995	.000	.065
Frakture	.198	.202	22.092	.000	.007
Česti padovi	.220	.225	27.671	.000	.008
Smanjenje u visini više od 3 cm	.192	.196	20.635	.000	.027
Telesna težina	.248	.256	36.473	.000	.054
Telesna visina	.093	.093	4.561	.031	.001

*Legenda:* k.dsk je koeficijent diskriminacije

Kako je  $p < .1$  znači da postoji statistički značajna razlika između grupa ispitivanih pacijentkinja kod pozitivne porodične anamneze na osteoporozu (.000), pozitivne porodične anamneze na frakture (.000), fraktura (.000), čestih padova (.000), smanjenja u visini više od 3 cm (.000), telesne težine (.000) i telesne visine (.031).

Koeficijent diskriminacije upućuje da je najveći doprinos diskriminaciji između grupa ispitivanih pacijentkinja daje pozitivna porodična anamneza na frakture (.065), telesna težina (.054), smanjenje u visini više od 3 cm (.027), pozitivna porodična anamneza na osteoporozu (.010), česti padovi (.008), frakture (.007), telesna visina (.001). (Tabela 81)

### **5.13.1. Karakteristike i homogenost grupa ispitivanih pacijentkinja**

S obzirom da je  $p = .000$ , diskriminativne analize, znači da postoji jasno definisana granica između grupa ispitivanih pacijentkinja, odnosno moguće je odrediti karakteristike svake grupe.

**Tabela 82. Karakteristike i homogenost grupa ispitivanih pacijentkinja**

	Sa osteoporozom	Bez osteoporoze	dpr %
Pozitivna porodična anamneza na frakture	DA*	NE *	37.791
Telesna težina	manja	veća	31.395
Smanjenje u visini više od 3 cm	DA*	NE *	15.698
Pozitivna porodična anamneza na osteoporozi	DA*	NE *	5.814
Česti padovi	DA*	NE *	4.651
Frakture	DA*	NE *	4.070
Telesna visina	manja	veća	.581
n/m	173/270	183/250	
hmg %	64.07	73.20	

hmg - homogenost; dpr % - doprinos obeležja karakteristikama

Najveći doprinos daje pozitivna porodična anamneza na frakture (37.79%) zatim sledi telesna težina (31.40%). Homogenost grupe sa osteoporozom je 64.07% i grupe bez osteoporoze je 73.20%.

U grupi sa osteoporozom 173 ispitivane pacijentkinje imaju karakteristike svoje grupe i homogenost je 64.074% (veća). U grupi bez osteoporoze 183 ispitivane pacijentkinje imaju karakteristike svoje grupe i homogenost je 73.20% (veća).

To znači, da ispitivane pacijentkinje čije su karakteristike slične karakteristikama grupe sa osteoporozom, može se očekivati sa pouzdanošću od 64.1% da imaju osteoporozi.

Isto tako da ispitivane pacijentkinje čije su karakteristike slične karakteristikama grupe bez osteoporoze, može se očekivati sa pouzdanošću od 73.20 % da nemaju osteoporozi.

Ispitivane pacijentkinje sa osteoporozom imaju pozitivnu porodičnu anamnezu na frakture, manju telesnu težinu, smanjenje u visini više od 3 cm, pozitivnu porodičnu anamnezu na osteoporozi, česte padove, ranije frakture i manju telesnu visinu.

Ispitivane pacijentkinje bez osteoporoze nemaju pozitivnu porodičnu anamnezu na frakture, nemaju smanjenje u visini više od 3 cm, pozitivnu porodičnu anamnezu na osteoporozi, česte padove, ranije frakture ali imaju veću telesnu težinu i telesnu visinu. (Tabela 82)

**Tabela 83. Distanca (Mahalanobisova) između grupa ispitivanih pacijentkinja**

	Sa osteoporozom	Bez osteoporoze
Sa osteoporozom	.00	1.01
Bez osteoporoze	1.01	.00

Distanca ukazuje da je rastojanje između grupa ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom i bez osteoporoze veće. (Tabela 83)

hmg - homogenost; dpr % - doprinos obeležja karakteristikama

### 5.13.2. Granice između grupa ispitivanih pacijentkinja

U ukupnom uzorku od 520 ispitivanih pacijentkinja definisana je granica između grupa.

**Tabela 84. Granica između grupa ispitivanih pacijentkinja**

>0	<0	jednačina granice
Sa osteoporozom	Bez osteoporoz e	<b>+0.214 O +0.562 F +0.202 R +0.223 P +0.335 S +0.493 T +0.057 V +0.020</b>

*Legenda: O-pozitivna porodična anamneza na osteoporozu, F-pozitivna porodična anamneza na frakture, R-ranije frakture, P-česti padovi, S-smanjenje u visini više od 3 cm, T-telesna težina, V- telesna visina*

Na osnovu prikazane formule može se predvideti sa 64.0 % verovatnoće da pacijent ima osteoporozu i da ga je potrebno uputiti na DXA lumbalne kičme i kuka. Ako je rezultat veći od 0 najverovatnije da ima osteoporozu odnosno ako je manji od 0 da nema osteoporozu. (Tabela 84)

## 6. DISKUSIJA

Osteoporoza je sistemsko oboljenje skeleta koje se karakteriše smanjenjem mase kosti i promenama u koštanoj strukturi, što sve ima za posledicu povećanu sklonost koštanog tkiva ka frakturama (3).

Danas se smatra da je zlatni standard u dijagnostici osteoporoze primena dvostruke X apsoprciometrije lumbalne kičme i kuka putem koje se dobiju vrednosti BMD i T-score. T-score predstavlja odstupanje koštane gustine ispitivane osobe od prosečne koštane gustine žene starosti između 20-29. godina i izražava se u standardnim devijacijama (SD). Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije vrednosti T-score  $-2.5$  SD i ispod te vrednosti definiše osteoporozu, a vrednosti  $-1.0$  SD i iznad te vrednosti je normalan nalaz (2,3). T-score se koristi za procenu povećanog rizika za frakture (3).

Međutim, poznato je da postoje faktori rizika koji utiču na redukciju mase kosti na taj način što smanjuju maksimum mase kosti koji se stiže do 35. godine života i / ili ubrzavaju inače normalan proces postepenog i blagog smanjenja mase kosti koji počinje posle 35. godine života i na taj način povećavaju rizik za frakture. Takođe poznato je da neki od faktora rizika i njihova udruženost može dovesti do povećanog rizika za frakture i nezavisno od koštane mase i T-score.

Danas u svetu postoji nekoliko upitnika, od kojih je najpoznatiji Fracture Risk Assessment (FRAX), pomoću kojih se, na osnovu prisustva faktora rizika u kombinaciji sa ili bez T-score procenjuje desetogodišnji rizik za frakture kosti. FRAX upitnik je formiran u Velikoj Britaniji na osnovu zastupljenosti faktora rizika, incidence fraktura i mortaliteta opšte populacije Velike Britanije. Nakon prve verzije FRAX(a), još najmanje 40 zemalja u svetu sačinilo je nacionalne kalibracije ovog upitnika koje se koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi za donošenje odluke o lečenju osteoporoze. Srbija nema ni nacionalni vodič niti nacionalnu kalibraciju FRAX(a) pa bi rezultati ovog istraživanja mogli doprineti procesu formiranja ovog upitnika za populaciju Srbije.

Istraživanje je sprovedeno kod pacijentkinja u postmenopauznom periodu života, životne dobi od 50 do 80 godina, koje su lečene u Domu zdravlja Novi Sad. One su upućene na skrining za osteoporozu od strane izabranog lekara.

Svim pacijentkinjama je urađena osteodenzitometrija lumbalne kičme i kuka gde su dobijeni rezultati: gustina kosti-BMD i T-score. Nakon dobijenih rezultata ukupan uzorak je podeljen u dve grupe: sa osteoporozom (T-score  $\leq -2.5$  SD) i bez osteoporoze (T-score  $\geq -1.0$  SD). U grupi sa osteoporozom je bilo 270 ispitivanih pacijentkinja, a u grupi bez osteoporoze 250 ispitivanih pacijentkinja. Nakon toga ispitivane pacijentkinje su same popunjavale upitnik uz pomoć medicinske sestre ili lekara. Upitnik sa sajta International Osteoporosis Foundation (11).



Razmatrani faktori rizika za pojavu osteoporoze su:

1. pozitivna porodična anamneza na osteoporozi
2. pozitivna porodična anamneza na frakture
3. ranije frakture
4. česti padovi
5. smanjenje u telesnoj visini više od 3 cm posle 40. godine
6. BMI < 19 kg/m<sup>2</sup>
7. primena kortikosteroidne terapije
8. prisustvo reumatoidnog artritisa
9. prisustvo hipertireoidizma i hiperparatireoidizma
10. menopauza pre 45. godine života
11. odsustvo ciklusa duže od 12 meseci izvan graviditeta, menopauze i histerektomije
12. operacija jajnika pre 50. godine bez primene hormonske supstitucione terapije
13. konzumacija alkohola-2 jedinice alkohola dnevno (1 jedinica je 250 ml piva ili 80 ml vina ili 25 ml žestine)
14. pušenje
15. nedovoljna fizička aktivnost (manja od 30 minuta na dan)
16. alergija na mleko i mlečne proizvode bez adekvatne supstitucije sa kalcijumom
17. nedovoljan boravak na suncu (kraći od deset minuta) bez adekvatne supstitucije sa vitaminom D

Podaci koji su dobijeni iz elektronskog kartona su :

1. životna dob
2. antropometrijski parametri-telesna visina i telesna težina

BMI je izračunat po formuli  $TM/TV^2$

U našem istraživanju u grupi sa osteoporozom prosečni BMD kičme je  $.78 \pm .07$  SD, a T-score kičme je  $-3.0 \pm 0.51$  SD, a u grupi bez osteoporoze prosečni BMD kičme je  $.95 \pm .01$  SD, a T-score kičme  $-.35 \pm .22$  SD i ta razlika je statistički značajna.

Isto tako u grupi sa osteoporozom BMD femura je  $.78 \pm .16$  SD, a T-score femura  $-1.8 \pm .76$  SD i T-score vrata femura  $-2.0 \pm .77$  SD, a u grupi bez osteoporoze BMD femura je  $.97 \pm .07$  SD, T-score femura  $-.33 \pm .15$  SD i T-score vrata femura  $-.32 \pm .20$  SD i ta razlika je statistički značajna.

Životna dob je poseban faktor rizika za osteoporozi. Povećanjem godina života smanjuje se kvantitet i kvalitet kosti naročito kod žena u postmenopauznom periodu života tako što dolazi do povećanja resorpcije kosti i promena u mikroarhitektonici koštanog tkiva. Isto tako smanjenje mišićne mase i fizičke aktivnosti kod starijih osoba još više doprinose pojavi osteoporoze. Kung AWC sa saradnicima ističe da žene starije od 65 godina imaju 1,5-2

puta veći fraktorni rizik od žena mlađih od 65 godina (146). Najizraženije fraktorni rizik zapaža se u predelu kuka, gde se udvostručuje sa svakom decenijom života (147).

U našem istraživanju prosečna životna dob ispitivanih pacijentkinja je 66.1 godine što se u literaturi smatra adekvatnom životnom dobi za ispitivanje postojanja rizika za osteoporozu. Koeficijent varijacije ukazuje da postoji homogenost grupe u odnosu na životnu dob (12.1).

U grupi sa osteoporozom prosečna životna dob iznosi 67.4 godine, a u grupi bez osteoporoze je 64.6 godina. Što znači da su ispitivane pacijentkinje sa osteoporozom starije životne dobi u odnosu na ispitivane pacijentkinje bez osteoporoze i ta je razlika statički značajna.

Haaland DA sa saradnicima je prikazao veću učestalost osteoporoze u gerijatrijskoj populaciji i mere prevencije (147).

Premaor MO sa saradnicima je prikazao da starija životna dob i gojaznost predstavljaju faktore rizika za osteoporozu (148).

Emilija Dubljanin-Raspopović sa saradnicima je ukazala na veću učestalost fraktura kuka kod starijih osoba i problem prevencije istih na nivou primarne zdravstvene zaštite (149).

Kanis JA, Johnel O i Stolee P sa saradnicima su u svojim radovima pokazali da starija životna dob predstavlja poseban faktor rizika za osteoporozu i frakture (32, 150,151).

Howe TE sa saradnicima je sproveo istraživanje u starijoj populaciji i došao do istog zaključka kao i prethodni autori (152).

Jakobsen A sa saradnicima u svome istraživanju koje je sprovedeno na Grenlandu je prikazala da starost predstavlja poseban i dominantni faktor rizika za osteoporozu (153).

Index telesne mase ispod  $19 \text{ kg/m}^2$  odnosno pothranjenost smatra se faktorom rizika za osteoporozu. Najnovije studije ukazuju da i gojaznost može da dovede do osteoporoze pre svega zbog toga što je povezana sa kardiovaskularnim bolestima, hipertenzijom, smanjenom fizičkom aktivnošću i smanjenim nivoom vitamina D što sve dovodi do redukcije mase kosti (154). Isto tako masno tkivo luči citokine, koji direktno deluju na koštano tkivo povećavajući koštano resorpciju i adipokine koji utiču na centralni nervni sistem menjajući dejstvo simpatikusa na koštano tkivo (155).

Rezultati našeg istraživanja ukazuju da prosečna telesna težina ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom iznosi  $64.3 \pm 7.0 \text{ kg}$ , a kod ispitivanih pacijentkinja bez osteoporoze  $69.8 \pm 10.29 \text{ kg}$ .

Telesna visina ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom prosečno iznosi  $164.0 \pm 3.9 \text{ cm}$ , a kod ispitivanih pacijentkinja bez osteoporoze  $165.4 \pm 3.8 \text{ cm}$ .

Index telesne mase ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom prosečno iznosi  $23.90 \pm 2.4 \text{ kg/m}^2$  što znači da kod njih postoji normalna uhranjenost. Kod ispitivanih pacijentkinja bez osteoporoze Index telesne mase prosečno iznosi  $25.4 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$  što znači da imaju prekomernu telesnu težinu.

Index telesne mase ispod  $19 \text{ kg/ m}^2$  imala je jedna ispitivana pacijentkinja te se nije mogla sprovesti statistička obrada podataka.

Na osnovu rezultata došlo se do zaključka da ispitivane pacijentkinje sa osteoporozom imaju statistički značajno manje vrednosti telesne težine, telesne visine i Index telesne mase u

poređenju sa ispitivanim pacijentkinjama bez osteoporoze. To potvrđuje činjenicu da gracilan habitus predstavlja faktor rizika za osteoporozu.

Telesna težina, telesna visina, Index telesne mase daju doprinos celini 19.031%. Najveći doprinos unutar podgrupe daje telesna težina (57.14%), zatim Index telesne mase (28.57%) i telesna visina (14.29%).

Kanis sa saradnicima u svom radu pokazao je da Index telesne mase ispod 19 kg/m<sup>2</sup> predstavlja faktor rizika za osteoporozu (156). I druge studije su pokazale da nizak Index telesne mase predstavlja faktor rizika za redukciju mase kosti (157).

Bulgakova SV i saradnici u svom radu je napravila korelaciju između malog BMD i faktora rizika za osteoporozu kao što su ranije frakture, rana menopauza, mali BMI i mali unos kalcijuma u 1115 postmenopauznih žena prosečne starosti 64 godine. Došli su do zaključka da nizak BMI najviše doprinosi pojavi osteoporoze (158).

U EDIPOS studiji je analizirano 6958 starijih žena u postmenopauzi, kojima su pored osteodenzitometrijskog nalaza sagledavani i faktori rizika koji su odgovorni za prelom kuka. Zaključak istraživanja je da niska telesna težina najjača determinanta veoma niske mineralne koštane gustine i da ona može biti korisna u selekciji žena za upućivanje na osteodenzitometrijski pregled (159).

S druge strane Premaor MO sa saradnicima je u svojoj studiji koja je obuhvatila 1377 postmenopauznih gojaznih žena sa "frakturom na malu traumu" sproveo komparaciju između BMD i postojanja fraktura. Došli su do rezultata da postmenopauzne gojazne žene sa „frakturom na malu traumu” imaju značajno niži BMD u poređenju sa postmenopauznim gojaznim ženama bez fraktura. Isto tako da gojaznost (BMI>30kg/m<sup>2</sup>) predstavlja faktor rizika za osteoporozu što objašnjava mehaničkim opterećenjem organizma i lošom distribucijom masnog tkiva. Takođe, kod gojaznih osoba postoji povećana količina masnog tkiva na račun smanjenja ukupne i procentualne mišićne mase (148).

Pozitivna porodična anamneza na osteoporozi i frakture predstavlja faktore rizika za osteoporozi. U mnogim studijama su prikazane kao jedni od najznačajnijih faktora rizika. Smatra se da genetski faktori utiču na postizanje maksimuma gustine kosti do 25. godine života. Isto tako pozitivna porodična anamneza na osteoporozi i frakture mogu da budu razlog za selekciju pacijenata za dalje preventivne ili kurativne procedure. Mnogi autori su prikazali polimorfizam gena odgovornih za genetsku predispoziciju za osteoporozi (160,161).

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da u grupi sa osteoporozom 25 (9.3%) ispitivanih pacijentkinja ima pozitivnu porodičnu anamnezu na osteoporozi, a u grupi bez osteoporoze 1 (.4%) ispitivana pacijentkinja ima pozitivnu porodičnu anamnezu.

U grupi sa osteoporozom 51 (18.9%) ispitivana pacijentkinja ima pozitivnu porodičnu anamnezu na frakture, a u grupi bez osteoporoze nijedna ispitivana pacijentkinja nema pozitivnu anamnezu (.00%).

Kod ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom postoji statistički značajno više prisutne pozitivne porodične anamneze na osteoporozi i frakture u poređenju sa ispitivanim pacijentkinja bez osteoporoze. Najveći doprinos (20.99%) celini daje pozitivna porodična anamneza na osteoporozi i frakture, što potvrđuje kao jedne od najznačajnijih faktora rizika. Mora da se napomene da značajan broj ispitivanih pacijentkinja nije imao saznanja o

osteoporozu u porodici zbog nedovoljnog prisustva dijagnostike osteoporoze u našoj sredini. Tako da bi rezultati bili verovatno i upečatljiviji.

Ralston SH sa saradnicima u svom istraživanju je pokazao da pozitivna porodična anamneza predstavlja faktor rizika za osteoporozu i frakture (162).

Ohta H sa saradnicima je u svom radu prikazao međusobnu povezanost pozitivne porodične anamneze, gustine kosti, životne dobi i stila života ćerki, majki i baka (24).

Sirola J sa saradnicima je prikazao da pozitivna porodična anamneza sestre doprinosi redukciji mase kosti kod ispitanica (22).

Fraktura na „malu traumu” podrazumeva prelom kosti pri padu sa sopstvene visine na podlogu kojom se hoda. Najčešće frakture su u predelu kičmenih pršljenova, kuka i distalnog dela radijusa. Frakture predstavljaju jedan od najuticajnijih faktora rizika za nastanak novih fraktura. U literaturi se navodi da najznačajniji faktor rizika za prvu frakturu kod postmenopauzних žena vrednost T-score, dok za svaku narednu frakturu je prethodna fraktura (33).

U našem istraživanju u grupi sa osteoporozom 22 (8.1%) ispitivanih pacijentkinja je imalo frakturu, a u grupi bez osteoporoze nijedna ispitivana pacijentkinja nije imala frakturu.

Ispitivane pacijentkinje sa osteoporozom su imale statistički značajno više fraktura u poređenju sa ispitivanim pacijentkinja bez osteoporoze.

Sklonost ka čestim padovima nastaje kao posledica nesigurnosti pri hodu. Najčešće su povezani sa starijom životnom dobi i smanjenom fizičkom aktivnošću koji dovode do smanjenja mišićne mase i lošije koordinacije pokreta. Često su padovi povezani sa smanjenjem vida koji se javlja takođe kod starijih osoba. 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 (153).

U našem istraživanju u grupi sa osteoporozom 27 (10.0%) ispitivanih pacijentkinja je imalo česte padove, a u grupi bez osteoporoze nije bilo čestih padova (0%).

Ispitivane pacijentkinje sa osteoporozom imaju statistički značajno više čestih padova u poređenju sa ispitivanim pacijentkinja bez osteoporoze.

Smanjenje u visini više od 3 cm najčešće je posledica kompresivnih osteoporotičnih fraktura pršljenskih tela koje se javljaju uglavnom bez simptoma (40).

U našem istraživanju u grupi sa osteoporozom smanjenje u visini više od 3cm imalo je 235 (87.0%), ispitivanih pacijentkinja, a u grupi bez osteoporoze 178 (71.2%) ispitivanih pacijentkinja.

Ispitivane pacijentkinje sa osteoporozom imaju statistički značajno više prisutno smanjenje u visini više od 3 cm u poređenju sa ispitivanih pacijentkinja bez osteoporoze.

Frakture, česti padovi, smanjenje u visini više od 3 cm daju 18.418% doprinos celini što ih svrstava u najčešće zastupljene faktore rizika. Sva tri navedena faktora rizika su više prisutna u grupi sa osteoporozom verovatno i zato što su tu bile ispitivane pacijentkinje starije životne dobi sklonije padu, a time i frakturama kosti. Pozitivna porodična anamneza na osteoporozu i frakture takođe doprinose učestalosti ova tri faktora rizika u grupi sa osteoporozom.

Waugh EJ sa saradnicima u svojoj studiji dao je poseban značaj ranijim frakturama, čestim padovima i smanjenju u visini (40). Isto tako autori koji su formirali Frax upitnik i primenili u svojim sredinama posebnu pažnju su pridavali ovim faktorima rizika (75,81).

Primena kortikosteroidne terapije predstavlja faktor rizika za nastanak osteoporoze i fraktura. Uticaj kortikosteroidne terapije na koštani metabolizam ogleđa se u stimulaciji koštane resorpcije i depresiji koštanog formiranja. S druge strane ona smanjuje mišićnu snagu dovodeći do povećanja sklonosti ka padu (27).

U našem istraživanju u grupi sa osteoporozom 7 (2.6%), ispitivanih pacijentkinja, a u grupi bez osteoporoze 3 (1.2%) ispitivane pacijentkinje je primenjivalo kortikosteroidnu terapiju.

Primena kortikosteroidne terapije najviše je zastupljena u grupi sa osteoporozom (2.59%) i diskriminativnom analizom razlika je značajna u odnosu na grupu bez osteoporoze.

Kanis JA sa saradnicima je ukazao na isti problem te je dao smernice u terapiji osteoporoze uzrokovane kortikosteroidnom terapijom (163,164).

Grossman JM sa saradnicima je prikazao da kortikosteroidna terapija predstavlja rizik za redukciju mase kosti i da je potrebna prevencija, a u nekim slučajevima i terapija osteoporoze (165).

Pereira RM sa saradnicima u svom radu je prikazao da kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom koji primenjuju kortikosteroidnu terapiju incidenca od fraktura raste za 30 do 50 % tokom tri meseca primene terapije. Prvi mesec u primeni terapije se smatra najviše rizičnim za smanjenje BMD. Tako da prevencija i terapija GIO kod ovih pacijenata je presudna za dalji monitoring osnovne bolesti (166).

Azzopardi N sa saradnicima u svojoj studiji koja je obuhvatila pacijente sa Kronovom bolešću prikazao je povezanost inflamacije i drugih faktora rizika za osteoporozu i mase kosti određene denzitometrijski. Došli su do rezultata da nizak BMI, rano nastala inflamacija, primena kortikosteroidne terapije u visokoj i kumulativnoj dozi od 10 mg tokom tri meseca i anti tumor necrosis terapija (infiximab) dovode do osteoporoze. Kortikosteroidna terapija u maloj dozi nije bila povezana sa smanjenjem gustine kosti. Nizak nivo T-score kod pacijenata koji su primenjivali anti tumor necrosis terapiju je povezana sa povećanim nivoom inflamacije koji je u direktnoj vezi sa osteoklastogenetskim faktorima koji smanjuju gustinu kosti, a ne same terapije (167).

Lekawasam S sa saradnicima u svojoj studiji je došao do zaključka da žena starosti 60 godina iz Velike Britanije koja uzima kortikosteroide zbog reumatoidnog artritisa bez drugih faktora rizika ima desetogodišnji rizik od fraktura 13 %. Ako uzima 7,5 mg Prednizolona fraktorni rizik se povećava na 15 % (168).

Reumatoidni artritis dovodi do osteoporoze direktnim dejstvom na koštani metabolizam tako što povećava resorpciju kosti. Kako je samo oboljenje povezano sa smanjenom fizičkom aktivnošću to i dodatno doprinosi redukciji mase kosti (3). Chen J sa saradnicima je u svojoj studiji pokazao da deficit vitamina D utiče na manju koštanu masu kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom (32).

U našem istraživanju u grupi sa osteoporozom 7 (2.6%) ispitivanih pacijentkinja ima reumatoidni artritis, a u grupi bez osteoporoze 1 (.4%) ispitivana pacijentkinja ima reumatoidni artritis.

U grupi sa osteoporozom ima statistički značajno više ispitivanih pacijentkinja sa reumatoidnim artritismom u odnosu na grupu bez osteoporoze.

Vis M sa saradnicima u petogodišnjoj studiji kod žena u postmenopauznom periodu života sa reumatoidnim artritismom prikazao je veću učestalost osteoporoze i vertebralnih fraktura (169).

Solomon DH je u najvećoj epidemiološkoj studiji, koja je ispitivala faktore rizika za frakturu na 250.000 postmenopaznih žena, dokazao da je uticaj kortikosteroidne terapije, koja se primenjavala u terapiji reumatoidnog artritisa, na BMD doznao zavisna. Te da doza Prednizolona veća od 7,5 mg/dan može da dovede do frakture kosti, dok doza od 5,0-7,5 mg/dan ima znatno manji uticaj. Ista studija je pokazala da nezavisno od doze i dužine primene kortikosteroidne terapije, osobe koje su uzimale ovu terapiju imaju povećan fraktorni rizik u poređenju sa osobama koje je nisu uzimale (170).

Chiu CK sa saradnicima su sprovedli retrospektivnu studiju na 333 muškaraca sa osteoporozom koji su primenjivali antiresorptivnu terapiju u trajanju od dve godine. Došli su do rezultata da kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom BMD lumbalne kičme i kuka je minimalno smanjen. Tako da je preporuka da se između pacijenata sa reumatoidnim artritismom izaberu oni sa faktorima rizika za osteoporozu i adekvatno leče (171).

Fouque-Aubert A sa saradnicima je prikazao reumatoidni artritis kao uzrok nastanka osteoporoze i dijagnostičke procedure za istu (172).

Lee SG sa saradnicima je u svojoj studiji koja je obuhvatila 299 postmenopauzних žena Severne Koreje sa reumatoidnim artritismom došli su do rezultata da 22.1% pacijentkinja ima osteoporozu. Analizirajući faktore rizika pored osnovne bolesti uticali su i životna dob, nizak BMI, postmenopauza i primena kortikosteroidne terapije (173).

Hipertireoidizam predstavlja faktor rizika za pojavu osteoporoze bilo da je prisutan u fazi sticanja ili konsolidacije stečenog maksimuma mase kosti u generativnom periodu ili da je prisutan u fazi involutivne redukcije mase kosti u starijoj životnoj dobi. Kada govorimo o koštanom metabolizmu hipertireoidizam dovodi do stimulacije procesa resorpcije kosti ili direktnim delovanjem na osteoklaste ili delovanjem na osteoblaste koji su medijatori osteoklastične resorpcije kosti (30).

Hiperparatireoidizam dovodi do redukcije mase kosti tako što povećava resorpciju kosti preko povećanja aktivnosti osteoklasta i smanjenja aktivnosti osteoblasta. Posledica hiperparatireoidizma je difuzna osteoliza kosti (31).

U našem istraživanju u grupi sa osteoporozom 33 (12.2%) ispitivane pacijentkinje imaju hipertireoidizam i hiperparatireoidizam, a u grupi bez osteoporoze 15 (6.0%) ispitivanih pacijentkinja ima hipertireoidizam i hiperparatireoidizam.

U grupi sa osteoporozom ima statistički značajno više ispitivanih pacijentkinja sa hipertireoidizmom i hiperparatireoidizmom u odnosu na grupu bez osteoporoze.

Hipertireoidizam, hiperparatireoidizam, reumatoidni artritis daju 7.939% doprinos celini. Najveći doprinos unutar podgrupe daje hipertireoidizam i hiperparatireoidizam (62.50%), zatim slede reumatoidni artritis (37.50%), kortikosteroidna terapija (.00%).

Quan M.L. sa saradnicima je u svom radu prikazao dejstvo hipertireoidizma kao posledice primene terapije L-tiroxinom kod pacijentkinja sa karcinomom štitaste žlezde, na pojavu osteoporoze (174).

Nicholls J.J. sa saradnicima u svom radu pokazao da hipertireoidizam u adultnom periodu dovodi do ubrzanog rasta i okoštavanja, dok kod odraslih osoba naročito kod žena u postmenopauznom periodu života dovodi do povećanja resorpcije kosti i smanjenja mase kosti i povećanja rizika za frakture (175).

Flynn R.W. sa saradnicima je prikazao da nivo Tireostimulirajućeg hormona u direktnoj korelaciji sa redukcijom mase kosti i kardiovaskularnim promenama (176).

Del Ghianda S sa saradnicima je u svom radu prikazao povezanost hipertireoidizma i menopauze i njihovog zajedničkog delovanja na redukciju mase kosti (177).

Zaidi M sa saradnicima u svom radu su prikazali povezanost hipertireoidizmom uzrokovane osteoporoze i niskog nivoa estrogena kod žena u postmenopauznom periodu života (178).

C. Cipriani sa saradnicima je pokazao uticaj primarnog hiperparatireoidizma i subkliničkog jatrogenog hipertireoidizma na redukciju mase kosti kod svojih pacijentkinja u postmenopauznom periodu života (179).

Dugogodišnje konzumiranje veće količine alkohola predstavlja faktor rizika za redukciju mase kosti. Alkohol ima direktno toksično dejstvo na metabolizam kosti postičući njegovu resorpciju (49). Nizak unos kalcijuma i ostalih nutritijenata i mala telesna težina još više stimulišu efekat alkohola. Smatra se da unos 2 jedinice alkohola (1 jedinica je 250 ml piva ili 80 ml vina ili 25 ml žestine) svakodnevno dovodi do neželjenog efekta na koštani metabolizam. Često je konzumacija alkohola povezana sa pušenjem i konzumacijom kafe koji sa svoje strane dovode do veće redukcije mase kosti (50).

U našem istraživanju samo dve ispitivane pacijentkinje su navele konzumaciju alkohola u napred navedenoj količini, tako da se nije moglo sprovesti dalja statistička obrada podataka.

Kanis JA sa saradnicima je prikazao konzumaciju alkohola kao faktor rizika za osteoporozu (47).

Maurel DB sa saradnicima je u svom radu prikazao negativno dejstvo alkohola na koštani metabolizam (48).

O Ganry i saradnici su potvrdili dejstvo alkohola na gustinu kosti (50).

Jakobsen A sa saradnicima je u svojoj studiji na oko 8000 žena došla do rezultata da konzumacija alkohola predstavlja faktor rizika za osteoporozu i za frakture (153).

Dugotrajan pušački staž sa više od 10 cigareta dnevno smatra se faktorom rizika za nastanak fraktura. Nikotin zajedno sa brojnim drugim sastojcima cigareta dovode do smanjenja dužine generativnog perioda žene tako što smanjuju nivo estrogena. Na taj način dolazi do povećanja resorpcije kosti i smanjenja koštane mase. Isto tako dolazi i do smanjenja apsorpcije kalcijuma iz tankog creva što dodatno dovodi do osteoporoze (40).

U našem istraživanju u grupi sa osteoporozom ima 82 (30.4%) pušača, dok u grupi bez osteoporoze 62 (24.8%) pušača.

U grupi sa osteoporozom prisutno je statistički značajno više pušača u odnosu na grupu bez osteoporoze.

Pušenje sa nedovoljnom fizičkom aktivnošću daje doprinos celini 12.7 %. Od toga doprinos podgrupi daje nedovoljna fizička aktivnost (88.00%) i pušenje (12.00%). Tako se može reći da pušenje je imalo minimalan doprinos.

Rudang sa svojim saradnicima je u svojoj petogodišnjoj studiji pokazao negativan efekat pušenja na redukciju mase kosti (180).

Fini M sa saradnicima u svom radu je prikazala da gojaznost ima protektivni efekat na gustinu kosti, a da ekstremna gojaznost ( $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$ ) povećava fraktorni rizik. Isto tako alkohol u umerenoj količini može da ima protektivni efekat na kost ali konzumacija u većim količinama dovodi do redukcije mase kosti. Pušenje je predstavljen kao faktor rizika za osteoporozu zbog smanjenja nivoa estrogena, kalcijuma i vitamina D (181).

Jorgensen L sa saradnicima je prikazao u Tromso studiji pušenje kao jak faktor rizika za frakture kod žena sa šećernom bolešću (39).

Kanis JA sa saradnicima je prikazao pušenje kao faktor rizika za osteoporozu (182).

Tamaki J sa saradnicima u JPOS studiji koja je obuhvatila 789 perimenopauzних žena starosti od 20-40. godina pokazao da pušenje dovodi do redukcije mase kosti i da je kumulativni njegov efekat povezan sa povećanjem frakturnog rizika (183).

Ma L sa saradnicima u svom radu došao do zaključka da nikotin deluje direktno toksično na angiogenezu i osteogenezu (184).

Gudmundsdottir SL sa saradnicima u svom radu nisu uočili razliku u frakturnom riziku niti u gustini kosti u grupama pušača, bivših pušača i nepušača (155).

Nedovoljna fizička aktivnost predstavlja faktor rizika za osteoporozu svojim direktnim delovanjem na remodeliranje kosti i aktivacijom resorpcije kosti (185). Isto tako ona je povezana sa smanjenjem mišićne mase koja vodi nesigurnom hodu i čestim padovima.

U našem istraživanju u grupi sa osteoporozom 36 (13.3%) ispitivane pacijentkinje, a u grupi bez osteoporoze 6 (2.4%) ispitivanih pacijentkinja imaju nedovoljnu fizičku aktivnost.

U grupi sa osteoporozom prisutno je statistički značajno više ispitivanih pacijentkinja sa nedovoljnom fizičkom aktivnošću u odnosu na grupu bez osteoporoze.

U našem istraživanju nedovoljna fizička aktivnost zajedno sa pušenjem daje doprinos celini 12.7 %. Od toga nedovoljna fizička aktivnost je zastupljena 88.00%, a pušenje 12.00%. Doprinos nedovoljne fizičke aktivnosti je mali u poređenju sa drugim faktorima rizika.

Gupta S sa saradnicima i Ye S sa saradnicima su prikazali da nedovoljna fizička aktivnost kod pacijenata sa multiplom sklerozom dovodi do osteoporoze (185,186).

Pacijenti starije životne dobi imaju smanjenu fizičku aktivnost zbog koštano-zglobnih tegoba, smanjenja vida i smanjenja kordinacije pokreta što sve zajedno dovodi do redukcije mase kosti (186).

S druge strane mnogi autori su pokazali važnost i uticaj povećane fizičke aktivnosti u prevenciji osteoporoze (34,36).

Dominantan faktor rizika je menopauza u žena, a naročito artefijelna i/ili prevremena. Normalan nivo estrogena deluje zaštitno na masu kosti posredstvom uticaja na stvaranje kalcitonina, prirodnog antiresorbera kosti i antagoniste parathormona i na sintezu aktivnog metabolita vitamina D-1,25(OH)2D, pa time indirektno na nivo parathormona i osetljivost receptora za njegovo delovanje (5).



U našem istraživanju u grupi sa osteoporozom 12 (4.4%) ispitivanih pacijentkinja je imalo ranu menopauzu, a u grupi bez osteoporoze nije bilo ispitivanih pacijentkinja sa ranom menopauzom. U grupi sa osteoporozom ima statistički značajno više prisutne rane menopauze u odnosu na grupu bez osteoporoze.

Rana menopauza daje doprinos celini 8.727%. Rana menopauza je faktor rizika za nastanak osteoporoze ali njen doprinos je mali.

Kolios L sa saradnicima je u svojoj studiji na 78 pacijentkinja sa frakturom kosti prikazao da pozitivna porodična anamneza i rana menopauza koreliraju sa redukcijom BMD (187).

Maïchuk Elu sa saradnicima je prikazala da rana menopauza predstavlja faktor rizika za osteoporozu i aterosklerozu i značaj primene hormonske supstitucione terapije u tom periodu (188).

Izostanak ciklusa duži od 12 meseci (van perioda graviditeta, menopauze i histerektomije) i operacija jajnika pre 50. godine bez hormonske supstitucione terapije nisu bili prisutni kod ispitivanih pacijentkinja te nije sprovedena statistička obrada podataka.

Park C sa saradnicima je prikazao da je rana menopauza zastupljena u 1 % žena do 40. godine života. Ona sa iregularnim ciklusima predstavlja značajan faktor rizika za osteoporozu i da je primena hormonske supstitucione terapije veoma bitna u tom periodu (189).

Stazi AV sa saradnicima su u svom radu kod pacijenata sa celijačnom bolešću prikazao da genetska predispozicija i loša apsorpcija kalcijuma i vitamina D sa jedne strane dovodi do osteoporoze. S druge strane kod žena dolazi do rane menopauze, a kod muškaraca do hipogonadizma koji dovode takođe do pojave osteoporoze (190).

Martínez Pérez JA sa saradnicima je u svojoj studiji koja je obuhvatila 10514 žena Španije, starosti od 45-65. godina, pokazao da dominantni faktori rizika za osteoporozu su mala fizička aktivnost, medikamentna terapija koja dovodi do redukcije mase kosti i mali unos kalcijuma. Značajan uticaj na razliku između peri i postmenopauznih žena ima životna dob, pozitivna porodična anamneza i rana menopauza (191).

Alergija na mleko i mlečne proizvode vremenom dovodi do redukcije mase kosti usled deficita kalcijuma. 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. Smanjena resorpcija kalcijuma u tankom crevu usled deficita vitamina D, estrogena, dejstvom alkohola i pušenja jedan je od razloga redukcije mase kosti (59). Zato je veoma važna suplementacija kalcijuma kako u prevenciji tako i u terapiji osteoporoze.

Boravak na suncu kraći od 10 minuta bez adekvatne supstitucije vitaminom D predstavlja faktor rizika za nastanak osteoporoze. To je najčešće zastupljeno kod starijih i teže pokretnih pacijenata. Deficit vitamina D uzrokuje smanjenu apsorpciju kalcijuma i fosfora što povećava lučenje paratireoidnog hormona. Sekundarni hiperparatireoidizam normalizuje nivo kalcijuma i fosfora u serumu, na račun povećane mobilizacije iz kosti i povećanjem ekskrecije fosfora bubrezima. Posledica je smanjena mineralizacija kosti (smanjen BMD), te pojava osteopenije ili osteoporoze (69).

U našem istraživanju u grupi sa osteoporozom 21 (7.8% p=.000) ispitivana pacijentkinja ima alergiju na mleko, dok u grupi bez osteoporoze nijedna ispitivana pacijentkinja nema alergiju na mleko.

U grupi sa osteoporozom 33 (12,2 %) ispitivane pacijentkinje, a u grupi bez osteoporoze 7 (2,8 %) ispitivanih pacijentkinja nedovoljno borave na suncu.

Alergija na mleko i nedovoljan boravak na suncu daju doprinos celini 12.142%. Doprinos celini je mali ali je zapaženo je da pacijentkinje starije životne dobi koje imaju smanjenu fizičku aktivnost manje borave na suncu, tako da su kod njih udružena najmanje tri faktora rizika (životna dob, nedovoljna fizička aktivnost i nedovoljan boravak na suncu) koja doprinose razvoju osteopenije ili osteoporoze.

Najveći doprinos podgrupi daje alergija na mleko (78.57%), zatim sledi nedovoljan boravak na suncu (21.43%).

Nagata K sa saradnicima je u svojoj studiji pokazao važnost ishrane bogate kalcijumom i drugim nutritientima na metabolizam kosti (192).

Wang L sa saradnicima je prikazao da vitamin D pored svog dejstva u prevenciji i terapiji osteoporoze može smanjiti kardiovaskularni rizik ako se primenjuje u umereno visokim dozama od 1000 IJ. S druge strane suplementacija sa kalcijumom daje minimalne kardiovaskularne efekte (193).

Ima autora koji su dobili i drugačije rezultate od napred navedenih. Tako Sanders KM sa svojim saradnicima su u svojoj studiji koja je obuhvatila 2256 žena starosti 70 i više godina koje su dobijale godišnje visoke doze vitamina D (500 000 IU) imale veći rizik od fraktura i padova u odnosu na placebo grupu (194).

Holick MF sa saradnicima je u svom radu prikazao pozitivan efekat vitamina D i njegove terapijske mogućnosti (66).

Drugi autori su prikazali da suplementacija sa kalcijumom koja se primenjuje u prevenciji i terapiji osteoporoze ne dovodi do povećanja kardiovaskularnog rizika (195-197).

Pasco i saradnici su došli do zaključka da smanjenje koštane gustine za 1 SD povećava relativni fraktorni rizik za čak 65 % (198).

Najveći doprinos celini daje pozitivna porodična anamneza na osteoporozu i frakture (20.99%), zatim slede telesna težina, telesna visina, BMI (19.031%), ranije frakture, česti padovi, smanjenje u visini više od 3 cm (18.418%), pušenje i nedovoljna fizička aktivnost (12.755%), alergija na mleko i nedovoljan boravak na suncu (12.142%), rana menopauza (8.727%), hipertireoidizam, hiperparatireoidizam, reumatoidni artritis (7.939%). Analiza doprinosa pojedinih faktora rizika celini pokazuje da ispitivani faktori imaju doprinos između 7,9 % i 20,9%.

Potom se pristupilo analizi prve tri grupe faktora rizika sa najvećim doprinosom celini. To su pozitivna porodična anamneza na frakture (37.7%), telesna težina (31.3%), smanjenje u visini više od 3 cm (15.698%), pozitivna porodična anamneza na osteoporozu (5.81%), česti padovi (4.65 %), ranije frakture (4.0%) i telesna visina (.58%). Obeležja koja daju najveći doprinos celini, pozitivna porodična anamneza na frakture (37.7%) i telesna težina (31.3%) predstavljaju major faktore rizika za osteoporozu. Matematičkom obradom došlo se do formule pomoću koje bi sa verovatnoćom od 64.0 % mogla predvideti osteoporoza a sa

verovatnoćom od 73.2 % odsustvo osteoporoze. Formula je  $+0.214 O +0.562 F +0.202 R +0.223 P +0.335 S +0.493 T +0.057 V +0.020$

Sprovedenjem upitnika za faktore rizika za osteoporozu prema uputstvu IOF, a potom primenom formule mogla bi se izvršiti selekcija pacijenata koji bi bili upućeni na DXA lumbalne kičme i kuka radi postavljanja dijagnoze osteoporoze i pacijenata kojima ovaj pregled nije potrebno uraditi. Na taj način bi se mogla izbeći primena antiosteoporotične terapije u osoba sa pozitivnim faktorima rizika kojima se ne potvrdi dijagnoza osteoporoze.

Prof Kanis JA sa saradnicima je formirao FRAX upitnik sa uključenim T-score femura za populaciju Velike Britanije(80,82,84). Postoje i kalibracije FRAX(a) gde nije potrebno uključiti T-score što je značajno za sredine gde se ne može uraditi DXA lumbalne kičme i kuka (73).

Johansson H sa saradnicima u svom radu pokazao je uticaj faktora rizika i BMD na frakturu kuka i mere prevencije (199).

Younes M sa saradnicima je prikazao kako BMD kičme i kuka dobijen primenom osteodenzitometrije dovodi do dijagnoze i terapije osteoporoze slično kao u našem istraživanju (200).

Rubin KH sa saradnicima u studiji u Danskoj prikazao kako faktori rizika za osteoporozu i nizak BMD dovode do fraktura kosti (201).

Hans D sa saradnicima je u svom radu došao do zaključka da promene u mikroarhitektonici kosti su u korelaciji sa BMD izmerenim denzitometrijski (202).

Kumar A, Hillier TA sa saradnicima su prikazali značaj formiranja FRAX upitnika u svojim sredinama (203,204).

Cummins NM sa saradnicima su prikazali u studiji u Irskoj na 183 peri i postmenopauzних žena da 59.0 % njih ima smanjen BMD. Najveći doprinos na redukciju BMD lumbalne kičme imali su životna dob, porodična anamneza, pušenje, metaboličke bolesti, smanjena fizička aktivnost i gojaznost (205).

Hoirbeg MP sa saradnicima u studiji u Norveškoj na 6000 muškaraca i 6000 žena u cilju stvaranja procedura za fraktorni rizik došli su do zaključka da udaljenost od DXA, pušenje i muški pol predstavljaju barijere za sprovođenje upitnika (206).

Određivanje BMD kičme i kuka nisu dovoljni za definisanje ukupnog rizika za prelome. Potrebno je ispitati postojanje frakturnog rizika da bi se dobio pravi uvid u dijagnostici osteoporoze i postavljanja indikacije za terapiju. Danas se smatra da postojanje osteopenije sa ranijom frakturom "na malu traumu" predstavlja prvu indikaciju za uvođenje terapije. Isto tako postoji polemika među autorima u literaturi da li nalaz DXA lumbalne kičme i kuka u okviru osteoporoze bez postojanja faktora rizika za frakturu predstavlja indikaciju za terapiju ili se može pacijent samo pratiti (3, 74, 80).

Određivanje frakturnog rizika je važno i za 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, hormonsku supstitucionu terapiju i primenu antiresorptivne terapije. Sekundarna prevencija fraktura podrazumeva: smanjenje rizika od pada postmenopauzних žena (poboljšanje vida, sluha, koordinacije

pokreta, upotreba medicinskih pomagala pri hodu), adekvatna primena supstitucione terapije kalcijumom i vitaminom D i adekvatna upotreba bisfosfonatne ili druge antiresorptivne terapije.

## 7. ZAKLJUČCI:

Na osnovu rezultata sprovedenih ispitivanja mišljenja sam da se mogu izvesti sledeći zaključci:

1. Ustanovljeno je da 60% postmenopauzних žena prosečne životne dobi od  $67.0 \pm 7.0$  godina ima osteoporozu odnosno vrednost T-score  $\leq -2.5$  SD.
2. Postoji statistička značajna povezanost između koštane mase i sledećih faktora rizika: pozitivna porodična anamneza na osteoporozu i frakture, telesna težina, telesna visina, ranije frakture, česti padovi i smanjenje u visini više od 3 cm.
3. Analizom faktora rizika se dobijaju karakteristike osoba sa osteoporozom: pozitivna porodična anamneza na osteoporozu i frakture, manja telesna težina i telesna visina, smanjenje u visini više od 3 cm, česti padovi i ranije frakture.
4. Hipertireoidizam i hiperparatireoidizam, reumatoidni artritis, primena kortikosteroidne terapije su faktori rizika koji su više zastupljeni kod ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom.
5. Pušenje, rana menopauza, alergija na mleko bez adekvatne supstitucije sa kalcijumom i nedovoljan boravak na suncu bez adekvatne supstitucije sa vitaminom D su faktori rizika koji su više zastupljeni kod ispitivanih pacijentkinja sa osteoporozom.
6. Najveći doprinos celini daje pozitivna porodična anamneza (20.99%), zatim slede telesna težina, telesna visina, BMI (19.031%), ranije frakture, česti padovi, smanjenje u visini više od 3 cm (18.418%), pušenje i nedovoljna fizička aktivnost (12.755%), alergija na mleko i nedovoljan boravak na suncu (12.142%), rana menopauza (8.727%), hipertireoidizam, hiperparatireoidizam, reumatoidni artritis (7.939%).
7. Analizom tri grupe obeležja koja daju najveći doprinos celini ustanovljeno je da pozitivna porodična anamneza na frakture (37.7%) i telesna težina (31.3%) predstavljaju major faktore rizika za osteoporozu.
8. Matematičkom obradom dolazi se do formule pomoću koje bi sa verovatnoćom od 64% mogla predvideti osteoporozu, a sa verovatnoćom 73.2 % odsustvo osteoporoze, čime se, između ostalog, u našem istraživanju donekle relativizuje neophodnost određivanja koštane mase u proceni rizika za prelome i u proceni potrebe za uvođenje antiosteoporotične terapije. Formula je  $+0.214 O +0.562 F +0.202 R +0.223 P +0.335 S +0.493 T +0.057 V +0.020$
9. Potrebno je testirati dobijenu formulu na ispitivanim pacijentkinjama i nastaviti istraživanje na većem uzorku na faktore rizika koji nisu pokazali statističku značajnost.

## 8. LITERATURA

1. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int.* 1998;18(5):468-89.
2. National Osteoporosis Foundation [cited 2016 Mar 24]. Available from: <http://www.nof.org/node/40>. Accessed
3. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzolli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):23-57.
4. Aerssens J, Dequeker J, Peeters J, Breemans S, Broos P, Boonen S. Polymorphism of the VDR, ER and COLIA 1 genes and osteoporotic hip fracture in elderly postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2000;11(7):583-91.
5. Koller DL, Econs MJ, Morin PA, Christian JC, Hui SL, Parry P et al. Genome screen for QTLs contributing to normal variation in bone mineral density and osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;85(9):3116-20.
6. Ruff CB, Hayes WC. Subperiosteal expansion and cortical remodeling of the human femur and tibia with aging. *Science.* 1982 Sep 3;217(4563):945-8.
7. Blair HC, Teitelbaum SL, Ghiselli R, Gluck S. Osteoclastic bone resorption by a polarized vacuolar proton pump. *Science.* 1989 Aug 25;245(4920):855-7.
8. Fuller K, Wong B, Fox S, Chol Y, Chambers TJ. TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. *J Exp Med.* 1998 Sep 7;188(5):997-1001.
9. Luis Neyro J, Jesus Cancelo M, Palacios S. Inhibition of RANKL in the pathophysiology of osteoporosis. Clinical evidences of its use. *Ginecol Obstet Mex.* 2013 Mar;81(3):146-57.
10. Bell NH. RANK ligand and the regulation of skeletal remodeling. *J Clin Invest.* 2003 Apr;111(8):1120-2.
11. International Osteoporosis Foundation [cited 2016 Mar 24]. Available from: [www.iofbonehealth.org](http://www.iofbonehealth.org)
12. Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas.* 2009;62:105-8.
13. Recker RR, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res.* 2000 Oct;15(10):1965-73 .

14. El Maghraoui A, Roux C. DXA scanning in clinical practice. *QJM*. 2008 Aug;101(8):605-17.
15. Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor NM, Looman CW, Smit JH, Lips P. Relationship of serum 25-hydroxy vitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Apr;94(4):1244-50.
16. Wayne PM, Kiel DP, Buring JE, Connors EM, Bonato P, Yeh GY, et al. Impact of Tai Chi exercise on multiple fracture-related risk factors in post-menopausal osteopenic women: a pilot pragmatic, randomized trial. *BMC Complement Altern Med*. 2012 Jan 30;12:7.
17. Sedrine WB, Chevallier T, Zegels B, Kvasz A, Micheletti MC, Gelas B, et al. Development and assessment of the Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS) to facilitate selection of women for bone densitometry. *Gynecol Endocrinol*. 2002 Jun;16(3):245-50.
18. Rose DP, Vona-Davis L. Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. *Maturitas*. 2010 May;66(1):33-8.
19. Duncan RL, Turner CH. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcif Tissue Int*. 1995 Nov;57(5):344-58.
20. Ho-Pham LT, Nguyen ND, Lai TQ, Nguyen TV. Contributions of lean mass and fat mass to bone mineral density: a study in postmenopausal women. *BMC Musculoskel Dis*. 2010 Mar 26;11:59-67.
21. Leslie WD, Wieler HA, Nyomba BL. Ethnic differences in adiposity and body composition: the First Nations bone health study. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007 Dec;32(6):1065-72.
22. 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. *Osteoporos Int*. 2009 Apr;20(4):557-65.
23. Stathopoulou MG, Dedoussis GV, Trovas G, Theodoraki EV, Katsalira A, Dontas IA, et al. The role of vitamin D receptor gene 194 polymorphisms in the bone mineral density of Greek postmenopausal women with low calcium intake. *J Nutr Biochem*. 2011 Aug;22(8):752-7.
24. Ohta H, Kuroda T, Onoe Y, Nakano C, Yoshikata R, Ishitani K, et al. Familial correlation of bone mineral density, birth data and lifestyle factors among adolescent daughters, mothers and grandmothers. *J Bone Miner Metab*. 2010 Nov;28(6):690-5.
25. Brown LB, Streeten EA, Shapiro JR, McBride D, Shuldiner AR, Peyser PA, et al. Genetic and environmental influences on bone mineral density in pre- and post-menopausal women. *Osteoporos Int*. 2005 Dec;16(12):1849-56.
26. Reppe S, Refvem H, Gutvik VT, Olstad OK, Hovring PI, Reinholt FP, et al. Eight genes are highly associated with BMD variation in postmenopausal Caucasian women. *Bone*. 2010 Mar;46(3):604-12.

27. Keen RW, Hart DJ, Arden NK, Doyle DV, Spector TD. Family history of appendicular fracture and risk of osteoporosis: a population-based study. *Osteoporos Int.* 1999;10(2):161-6.
28. Dikić M, Riznić N, Milovanović DR. The effect of corticosteroid therapy on development of osteoporosis. *PONS-medicinski časopis.* 2012 Jan;9(4):153-7.
29. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000 Jun;15(6):993-1000.
30. Saia GC, Roggia C, Gola D, Stefano MD, Gallone G, Aimo G, et al. Bone turnover in hyperthyroidism before and thyrostatic management. *J Endocrinol Invest.* 2000 Dec;23(11):727-31.
31. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2009 Jul;374(9684):145-58.
32. Chen J, Liu W, Lin Q, Chen L, Yin J, Huang H. Vitamin D deficiency and low bone mineral density in native Chinese rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis.* 2014 Jan;17(1):66-70.
33. Obradović B, Madić D, Milošević Z, Maksimović N, Mikalački M, Kovačev-Zavišić B. Body composition and bone mineral density of prepubertal boys involved in different kinesiologic treatments. *Med Pregl.* 2009;62(1-2):23-6.
34. Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas.* 2009;62:105-8.
35. World Health Organization. WHO Scientific Group on the Assessment of osteoporosis at the primary health care level [cited 2016 Mar 24]. Available from: <http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>
36. Rautava E, Lehtonen-Veromaa M, Kautiainen H, Kajander S, Heinonen OJ, Viikari J, et al. The reduction of physical activity reflects on the bone mass among young females: a follow-up study of 142 adolescent girls. *Osteoporos Int.* 2007 Jul;18(7):915-22.
37. Kohrt WM, Bloomfield AS, Little KD, Nelson ME, Yngling VR. ACSM Position Stand: physical activity and bone health. *Medicine and Science adults: cross-sectional data from the Nakanajo Study.* *Osteoporos Int.* 2004;18:285-93.
38. Bošković K, Protić-Gava B, Grajić M, Madić D, Obradović B, Tomašević-Todorović S. Adaptirana fizička aktivnost u prevenciji i lečenju osteoporoze. *Med Pregl.* 2013;66(5-6):221-4.
39. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Osteoporosis: underrated, underdiagnosed and undertreated. *Med J Aust.* 2004 Mar;180(5 Suppl):S18-22.
40. Demirbag D, Ozdemir F, Ture M. Effects of coffe consumption and smoking habit on bone mineral density. *Rheumatol Int.* 2006 Apr;26(6):530-5.
41. Jorgensen J, 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. *Osteoporos Int.* 2011 Apr;22(4):1247-53.



42. Waugh EJ, Lam MA, Hawker GA, McGowan J, Papaioannou A, Cheung AM, et al. Risk factors for low bone mass in healthy 40-60 year old women: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int.* 2009 Jan;20(1):1-21.
43. Baheiraei A, Pocock NA, Eisman JA, Nguyen ND, Nguyen TV. Bone mineral density, body mass index and cigarette smoking among Iranian women: implications for prevention. *BMC Musculoskelet Disord.* 2005 Jun 24;6:34.
44. Jenkins MR, Denison AV. Smoking status as a predictor of hip fracture risk in postmenopausal women of northwest Texas. *Prev Chronic Dis.* 2008;5(1):1-8.
45. Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryschon KL. Smoking and bone metabolism in elderly women. *Bone.* 2000 Sep;27(3):429-36.
46. 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. *Osteoporos Int.* 2002 Jan;13(1):83-8.
47. Parfitt AM. Misconceptions (2): turnover is always higher in cancellous than in cortical bone. *Bone.* 2002 Jun;30(6):807-9.
48. 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 (Larchmt).* 2006 Dec;15(10):1141-50.
49. Gamaver JS. Alcohol effects on hormone levels in normal postmenopausal women and in postmenopausal women with alcohol-induced cirrhosis. *Recent Dev Alcohol.* 1995;12:199-205.
50. Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, Jaffre C. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int.* 2012 Jan;23(1):1-16.
51. Ilich JZ, Cvjetic S, Baric IC, Cecic I, Saric M, Crncevic-Orlic Z, et al. Nutrition and lifestyle in relation to bone health and body weight in Croatian postmenopausal women. *Int J Food Sci Nutr.* 2009 Jun;60(4):319-32.
52. Ganry O, Baudoin C, Fardellone P. Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women: the EPIDOS study. *Epidemiologie de l'osteoporose. Am J Epidemiol.* 2000 Apr;151(8):773-80.
53. Cross NA, Hilman LS, Allen SH, Krause GF, Vierira NE. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation and postweaning: alongitudinal study. *Am J Clin Nutr.* 1995 Mar;61(3):514-23.
54. Demirtaş Ö, Demirtaş G, Hurşitoğlu BS, Terzi H, Şekerci Z, Ök N. Is grand multiparity a risk factor for osteoporosis in postmenopausal women of lower socioeconomic status? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(18):2709-14.
55. Karlsson C, Obrant KJ, Karlsson M. Pregnancy and lactation confer reversible loss in humans. *Osteoporos Int.* 2001;12(10):828-34.
56. Sowers MF, Hollis BW, Shapiro B, Randolph J, Janney CA, Zhang D, et al. Elevated parathyroid hormone-related peptide associated with lactation and bone density loss. *Jama.* 1996 Aug;276(7):549-54.

57. 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 Jun;81(6):2314-8.
58. 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(2):138-40.
59. Bishoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005 May;293(18):2257-64.
60. Larsen ER, 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;19:370-8.
61. Kanis J. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet.* 2002 Jun 1;359(9321):1929-36.
62. Michaelson K, Melhus H, Belloc R, Wolke A. Dietary calcium and vitamin D intake in relation to osteoporotic fracture risk. *Bone.* 2003 Jun;32(6):694-703.
63. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010 Jul;21(7):1151-4.
64. Bonjour JP, Guéguen L, Palacios C, Shearer MJ, Weaver CM. Minerals and vitamins in bone health: the potential value of dietary enhancement. *Br J Nutr.* 2009 Jun;101(11):1581-96.
65. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet.* 2007 Aug;370(9588):657-66.
66. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2009;339 Oct 1;339:b3692.
67. Nieves JW, Barret-Connor E, Siris ES, Zion M, Barlas S, Chen YT. 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. *Osteoporos Int.* 2008 May;19(5):673-9.
68. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30.
69. Holick MF, Siris ES, Binkey N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;90(6):3215-24.
70. Sikin AL, Thacker HL, Carey J, Deal C, Licata AA. Secondary osteoporosis: are we recognizing it? *J Womens Health (Larchmt).* 2006;15(10):1174-83.

71. Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno I, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009 Feb;20(2):239-44.
72. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30.
73. Ofluoglu D, Gunduz OH, Bekiroglu N, Kul-Panza E, Akyuz G. A method for determining the grade of osteoporosis based on risk factors in postmenopausal women. *Clin Rheumatol*. 2005 Nov;24(6):606-11.
74. Stepán J. Osteoporosis: whom, when and how to treat? *Cas Lek Cesk*. 2009;148(1):25-33.
75. Kanis JA, McCloskey E, Johansson H, Oden A, Leslie WD. FRAX® with and without bone mineral density. *Calcif Tissue Int*. 2012 Jan;90(1):1-13.
76. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hiller TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA*. 2011 Jun;305(21):2184-92.
77. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res*. 2012 Feb;27(2):301-8.
78. Hans DB, Kanis JA, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, Cauley JA, et al. Joint official positions of the International Society for Clinical Densitometry OsteoporosInt 24:23–57 and International Osteoporosis Foundation on FRAX(®). Executive summary of the 2010 Position Development Conference on Interpretation and use of FRAX® in clinical practice. *J Clin Densitom*. 2011;14:171-80.
79. Leslie WD, Majumdar SR, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. High fracture probability with FRAX usually indicates densitometric osteoporosis: implications for clinical practice. *Osteoporos Int*. 2012 Jan;23(1):391-7.
80. Kanis JA, Oden A, Johansson H, McCloskey E. Pitfalls in the external validation of FRAX. *Osteoporos Int*. 2012 Feb;23(2):423-31.
81. Collins GS, Mallett S, Altman DG. Predicting risk of osteoporotic and hip fracture in the United Kingdom: prospective independent and external validation of QFractureScores. *BMJ*. 2011 Jun 22;342:d3651.
82. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2011 Sep;22(9):2395-411.
83. Blake GM, Patel R, Knapp KM, Fogelman I. Does the combination of two BMD measurements improve fracture discrimination? *J Bone Miner Res*. 2003 Nov;18(11):1955-63.
84. 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. *Osteoporos Int*. 2008 Oct;19(10):1395-408.

85. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington DC: National Osteoporosis Foundation [cited 2016 Mar 24]. Available from: <http://nof.org/hcp/clinicians-guide>
86. Kovačev-Zavišić B, Novaković-Paro J, Čurić N, Ičin T, Todorović-Đilas Lj, Kovačev N. Biohemijski markeri koštanog metabolizma i biološki efekti terapije za osteoporoze. *Vojnosanit Pregl.* 2012;69(5):432-6.
87. Binkley N, Silverman SL, Simonelli C, Santiago N, Kohles JD, Dasic G, et al. Monthly ibandronate suppresses serum CTX-I within 3 days and maintains a monthly fluctuating pattern of suppression. *Osteoporos Int.* 2009 Sep;20(9):1595-601.
88. Miki T, Masaki H. Daily practice using the guidelines for prevention and treatment of osteoporosis. Utilization of metabolic markers of bone in daily osteoporosis practice. *Clin Calcium.* 2008 Aug;18(8):1127-34.
89. Duquet N. Osteoporosis: risk factors and prevention. *J Pharm Belg.* 2014 Jun;(2):4-12.
90. Garnero P. Bone markers in osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep.* 2009 Sep;7(3):84-90.
91. Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2008 Dec;19(12):1683-704.
92. Camacho PM, Lopez NA. Use of biochemical markers of bone turnover in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(10):1345-57.
93. Henriksen K, Bohren KM, Bay-Jensen AC, Karsdal MA. Should biochemical markers of bone turnover be considered standard practice for safety pharmacology? *Biomarkers.* 2010 May;15(3):195-204.
94. Devogeleer JP, Adler RA, Recknor C, See K, Warner MR, Wong M, et al. Baseline glucocorticoid dose and bone mineral density response with teriparatide or alendronate therapy in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Rheumatol.* 2010;37(1):141-8.
95. Brandi ML. Microarchitecture, the key to bone quality. *Rheumatology (Oxford)* 2009 Oct;48 Suppl 4:iv3-8.
96. 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 Jun 26-Jul;83(1):70-83.
97. Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, Kushida K, Gorai I, Shiraki M, et al. Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2005;23(2):97-104.
98. Shiga T, Tsuji Y, Fujioka M, Kubo T. Risk factors for hip fracture in Japanese elderly women with osteoporosis: applicability of biochemical markers in bone turnover. *Geriatr Gerontol Int.* 2009 Mar;9(1):69-74.
99. Vasikaran SD. Utility of biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in management of osteoporosis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2008;45(2):221-58.

100. 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 Aug;13(8):1290-9.
101. Watanabe K, Tanaka Y, Morimoto I, Yataka K, Zeki K, Fujihira T, et al. Interleukin-4 as a potent inhibitor of bone resorption. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990 Nov;172(3): 1035-41.
102. 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 Oct;9(10):1533-9.
103. Shioi A, Teitelbaum SL, Ross FP, Welgus HG, Suzuki H, Ohara J, et al. Interleukin 4 inhibits murine osteoclast formation in vitro. *J Cell Biochem.* 1991 Nov;47(3):272-7.
104. Yamada N, Niwa S, Tsujimura T, Iwasaki T, Sugihara A, Futani H, et al. Interleukin-18 and interleukin-12 synergistically inhibit osteoclastic bone-resorbing activity. *Bone.* 2002 Jun;30(6):901-8.
105. Goodman GR, Dissanayake IR, Gorodetsky E, Zhou H, Ma YF, Jee WS, et al. Interferon- $\alpha$ , unlike interferon- $\gamma$ , does not cause bone loss in the rat. *Bone.* 1999 Oct; 25(4):459-63.
106. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Słotweg MC. Growth hormone and bone. *Endocr Rev.* 1998 Feb;19(1):55-79.
107. 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 Apr;22(4):355-60.
108. Fu Q, Jilka RL, Manolagas SC, O'Brien CA. 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 Dec 13;277(50):48868-75.
109. Lacey DL, Grosso LE, Moser SA, Erdmann J, Tan HL, Pacifici R, 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 Apr;91(4):1731-43.
110. Naot D, Cornish J. The role of peptides and receptors of the calcitonin family in the regulation of bone metabolism. *Bone.* 2008 Nov;43(5):813-8.
111. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3318-25.
112. Lindsay R. Sex steroids in the pathogenesis and prevention of osteoporosis. In: Riggs BL, Melton LJ, editors. *Osteoporosis: etiology, diagnosis and management.* New York: Raven Press; 1988. p. 333-59.
113. Jensen GJ, Christiansen C, Boesen J, Hegedus V, Transbol I. Epidemiology of postmenopausal spinal and long bone fractures. A unifying approach to postmenopausal osteoporosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1982;(166):75-81.

114. Brenneman SK, Barrett-Connor E, Sajjan S, Markson LE, Siris ES. Impact of recent fracture on health-related quality of life in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2006 Jun;21(6):809-16.
115. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser M, Schneider HP, Gambacciani M, Panay N. IMS updated recommendations on postmenopausal HRT. *Climacteric.* 2007;10(3):181-94.
116. North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2004 Jan-Feb;11(1):11-33.
117. Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric.* 2010 Dec;13(6):509-22.
118. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2000 Aug 24;343(8):522-9.
119. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001 Dec 4;135(11):939-53.
120. Vehkavaara S, Hakala-Ala-Pietilä T, Virkamäki A, Bergholm R, Ehnholm C, Hovatta O, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on endothelial function in postmenopausal women. *Circulation.* 2000 Nov;102:2687-93.
121. Mošković T. Klasična hormonska supstitucionna terapija u menopauzi: indikacije i rizici. *Timočki medicinski glasnik.* 2011;36(2):103-14.
122. Kanis JA, Reginster JY, Kaufman JM, Ringe JD, Adachi JD, Hiligsmann M, et al. A reappraisal of generic bisphosphonates in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012 Jan;23(1):213-21.
123. Hartle JE, Tang X, Kirchner HL, Bucaloiu ID, Sartorius JA, Pogrebnaya ZV, et al. Bisphosphonate therapy, death, and cardiovascular events among female patients with CKD: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2012 May;59(5):636-44.
124. Chlebowski RT, Chen Z, Cauley JA, Anderson G, Rodabough RJ, McTiernan A, et al. Oral bisphosphonate use and breast cancer incidence in postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 2010 Aug;28(22):3582-90.
125. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Apr;373(9671):1253-63.
126. Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, Grady D, Mosca L, Khaw KT, et al. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart Trial. *J Bone Miner Res.* 2008 Jan;23(1):112-20.
127. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone.* 2009 Jun;44(6):1049-54.

128. Chesnut CH 3rd, Azria M, Silverman S, Engelhardt M, Olson M, Mindeholm L. Salmon calcitonin: a review of current and future therapeutic indications. *Osteoporos Int.* 2008 Apr;19(4):479-91.
129. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized 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 Sep;109(4):267-76.
130. Blau LA, Hoehns JD. Analgesic efficacy of calcitonin for vertebral fracture pain. *Ann Pharmacother.* 2003 Apr;37(4):564-70.
131. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 May 12;303(18):1815-22.
132. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med.* 2010 Mar; 152(5):315-23.
133. Eastell R, Nickelsen T, Marin F, Barker C, Hadji P, Farrerons J, et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res.* 2009 Apr;24(4):726-36.
134. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, Simoes ME, Barker C, Glass EV, et al. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):852-60.
135. Miller PD, Delmas PD, Lindsay R, Watts NB, Luckey M, Adachi J, et al. Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):3785-93.
136. National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women [cited 2016 Mar 24]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta161>
137. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX®. *Osteoporos Int.* 2011 Aug;22(8):2347-55.
138. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, Devogelaer JP, Benhamou CL, Felsenberg D, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011 Mar;23(3):1115-22.
139. Dimić A. Osteoporoza juče, danas, sutra. *Acta Rheum Belgrad.* 2010;40(2):40-4.

140. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res.* 2012 Mar;27(3):694-701.
141. von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, Toulis K, Goeree R, Tarride JE, et al. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011 Oct; 41(2):178-86.
142. Eastell R, Christiansen C, Grauer A, Kutilek S, Libanati C, Mc Clung MR, et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011 Mar;26(3):530-7.
143. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis
144. Zaidi M, Troen B, Moonga BS, Abe E. Kathepsin K, osteoclastic resorption and osteoporosis therapy. *J Bone Miner Res.* 2001 Oct;16(10):1747-9.
145. Boonen S, Van Meirhaeghe J, Bastian L, Cummings SR, Ranstam J, Tillman JB, et al. Balloon kyphoplasty for the treatment of acute vertebral compression fractures: 2-year results from a randomized trial. *J Bone Miner Res.* 2011 Jul;26(7):1627-37.
146. Kung AWC, Lee KK, Ho AY, Tang GWK, Luk KD. Ten-year risk of osteoporotic fractures in postmenopausal Chinese women according to clinical risk factors and BMD T-score: A prospective study. *J Bone Miner Res.* 2007;22(7):1080-6.
147. Haaland DA, Cohen DR, Kennedy CC, Khalidi NA, Adachi JD, Papaioannou A. Closing the osteoporosis care gap-increased osteoporosis awareness among geriatrics and rehabilitation teams. *BMC Geriatr.* 2009 Jul 14;9:28.
148. Premaor MO, Ensrud K, Lui L, Parker RA, Cauley J, Hiller TA, et al. Risk factors for nonvertebral fracture in obese older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Aug; 96(8):2414-21.
149. Dubljanin-Raspopović E, Denić-Marković Lj, Tulić G, Grajić M, Tomanović S, Kadijas M, et al. Prevencija preloma kuka u gerijatrijskoj populaciji-neiskorišćena prilika? *Vojnosanit Pregl.* 2012;69(5):420-4.
150. Stolee P, Poss J, Cook RJ, Byrne K, Hirdes JP. Risk factors for hip fracture in older home care clients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009 Mar;64(3):403-10
151. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006 Dec;17(12):1726-33.
152. Howe TE, Rochester L, Neil F, Skelton DA, Ballinger C. Exercise for improving balance in older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Nov 9;(11):CD004963.
153. Jakobsen A, Laurberg P, Vestergaard P, Andersen S. Clinical risk factors for osteoporosis are common among elderly people in Nuuk, Greenland. *Int J Circumpolar Health.* 2013; 72:19596.
154. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res.* 2011 Jun 15;6:30.



155. Gudmundsdottir SL, Oskarsdottir D, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Risk factors for bone loss in the hip of 75-year-old women: A 4-year follow-up study. *Maturitas*. 2010 Nov;67(3):256-61.
156. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2005 Jun;16(6):581-9.
157. Zvekić-Svorcan J, Filipović K, Stanimirov B, Elez I, Repac V. Značaj indexa telesne mase u nastanku osteoporoze. *Gl Antropol društva Srb*. 2013;48:49-56.
158. Bulgakova SV, Davydkin IL. Correlation between bone mass density and osteoporosis risk factor in postmenopausal women. *Ter Arkh*. 2009;81(1):76-9.
159. Dargent-Molina P, Poitiers F, Breart G. In elderly women weight is the best predictor of a very low bone mineral density: evidence from the EPIDOS study. *Osteoporos Int*. 2000;11(10):881-8.
160. Falcon-Ramirez E, Casas-Avila L; Miranda A, Diez P, Castro C, Rubio J, et al. Sp 1 polymorphism in collagen I alpha1 gene is associated with osteoporosis in lumbal spine of Mexican women. *Mol Biol Rep*. 2011 Jun;38(5):2987-92.
161. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Associations between osteoprotegerin polymorphism and bone mineral density: a meta analysis. *Mol Biol Rep*. 2010 Jan;37(1):227-34.
162. Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev*. 2010 Oct;31(5):629-62.
163. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2011 Mar;22(3):809-16.
164. Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, Davis S, Lloyd-Jones M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess*. 2007 Mar;11(7):1-256.
165. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res*. 2010 Nov;62(11):1515-26.
166. Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, Zerbini C, Domiciano DS, Goncalves H, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol*. 2012 Aug;52(4):580-93.
167. Azzopardi N, Ellul P. Risk factors for osteoporosis in Crohn's disease: infliximab, corticosteroids, body mass index, and age of onset. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 May;19(6):1173-8.
168. Lekawasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgstrom F, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012 Sep;23(9):2257-76.

169. Vis M, Haavardsholm EA, Boyesen P, Haugeberg G, Uhlig T, Hoff M, et al. High incidence of vertebral and non-vertebral fractures in the OSTRAL cohort study: 5-year follow-up study in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2011 Sep;22(9):2413-9.
170. Solomon DH, Finkelstein JS, Shadick N, LeBoff MS, Winalski CS, Stedman M, et al. The relationship between focal erosion and generalized osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1624-31.
171. Chiu CK, Kuo MC, Yu CF, Su BJ, Cheng TT. Adherence to osteoporosis regimens among men and analysis of risk factors of poor compliance: a 2-year analytical review. *BMC Musculoskel Dis*. 2013 Sep 23;14:276.
172. Fouque-Aubert A, Boutroy S, Marotte H, Vilayphiou N, Lespessailles E, Benhamou CL, et al. Assessment of hand trabecular bone texture with high resolution direct digital radiograph in rheumatoid arthritis: a case control study. *Joint Bone Spine*. 2012 Jul;79(4):379-83.
173. Lee SG, Park YE, Park SH, Kim TK, Choi HJ, Lee SJ, et al. Increased frequency of osteoporosis and BMD below the expected range for age among South Korean women with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2012 Jun;15(3):289-96.
174. Quan ML, Pasiaka JL, Rorstad O. Bone mineral density in well-differentiated thyroid cancer patients treated with suppressive thyroxine: a systematic overview of the literature. *J Surg Oncol*. 2002 Jan;79(1):62-9.
175. Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR, Bassett JH. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. *J Endocrinol*. 2012 Jun;213(3):209-21.
176. Flynn RW, Bonellie SR, Jung Rt, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jan;95(1):186-93.
177. Del Ghianda S, Tonacchera M, Vitti P. Thyroid and menopause climacteric. *Climacteric*. 2014 Jun;17(3):225-34.
178. Zaidi M, Iqbal J, Blair HC, Zallone A, Davies T, Sun L. Paradigm shift in the pathophysiology of postmenopausal and thyrotoxic osteoporosis. *Mt Sinai J Med*. 2009 Oct;76(5):474-83.
179. Cipriani C, Romagnoli E, Scarpiello A, Angelozzi M, Montesano T, Minisola S. Phalangeal quantitative ultrasound and bone mineral density in evaluating cortical bone loss: a study in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism and subclinical Iatrogenic hyperthyroidism. *J Clin Densitom*. 2009 Oct-Dec;12(4):456-60.
180. Rudang R, Darelid A, Nilsson M, Nilsson S, Mellstrom D, Ohlsson C, et al. Smoking is associated with impaired bone mass development in young adult men: a 5-year longitudinal study. *J Bone Miner Res*. 2012 Oct;27(10):2189-97.

181. Fini M, Salamanna F, Veronesi F, Torriceli P, Nicolini A, Benedicenti S, et al. Role of obesity, alcohol and smoking on bone health. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012 Jun 1;4:2686-706.
182. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005 Feb;16(2):155-62.
183. Tamaki J, Iki M, Sato Y, Kajita E, Kagamimori S, Kagawa Y, et al. Smoking among premenopausal women is associated with increased risk of low bone status: the JPOS Study. *J Bone Miner Metab*. 2010;28(3):320-7.
184. Ma L, Zheng LW, Sham MH, Cheung LK. Uncoupled angiogenesis and osteogenesis in nicotine-compromised bone healing. *J Bone Miner Res*. 2010 Jun;25(6):1305-13.
185. Gupta S, Ahsan I, Mahfooz N, Abdelhamid N, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B. Osteoporosis and multiple sclerosis: risk factors, pathophysiology, and therapeutic interventions. *CNS Drugs*. 2014 Aug;28(8):731-42.
186. Ye S, Wu R, Wu J. Multiple sclerosis and fracture. *Int J Neurosci*. 2013 Sep;123(9):609-16.
187. Kolios L, Takur C, Moghaddam A, Hitzler M, Schmidt-Gayk H, Suda AJ, et al. Anamnestic risk factor questionnaire as reliable diagnostic instrument for osteoporosis (reduced bone morphogenic density). *BMC Musculoskel Dis*. 2011 Aug 17;12:187.
188. Maichuk Elu, Voevodina IV, Mitrokhina TV, Makarova IA, Iureneva SV. The risk of atherosclerosis and osteoporosis development in post-ovariectomy syndrome women during hormone replacement therapy. *Ter Arkh*. 2014;86(8):75-9.
189. Park C, Overton C. Premature menopause linked to CVD and osteoporosis. *Practitioner*. 2010 Mar;254(1727):21-2.
190. Stazi AV, Trecca A, Trinti B. Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders. *World J Gastroenterol*. 2008 Jan 28;14(4):498-505.
191. Martínez Pérez JA, Palacios S, García FC, Pérez M. Assessing osteoporosis risk factors in Spanish menopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2011 Oct;27(10):807-13.
192. Nagata K, Yoshida M, Ishimoto Y, Hashizume H, Yamada H, Yoshimura N. Skipping breakfast and less exercise are risk factors for bone loss in young Japanese adults: a 3-year follow-up study. *J Bone Miner Metab*. 2014 Jul;32(4):420-7.
193. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med*. 2010 Mar 2;152(5):315-23.
194. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 May 12;303(18):1815-22.
195. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*. 2011 Apr 19;342:d2040.

196. Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Misclassification does not explain increased cardiovascular risks of calcium supplements. *J Bone Miner Res.* 2012 Apr;27(4):959.
197. Grey A, Bolland M, Reid IR. Calcium supplements and cardiovascular disease picking the spin. *Int J Clin Pract.* 2011 Feb;65(2):226-7.
198. Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, Merriman EN, Nicholson GC, Kotowicz MA. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006;17(9):1404-9.
199. Johansson H, Kanis JA, Oden A, Johnell O, McCloskey E. BMD, clinical risk factors and their combination for hip fracture prevention. *Osteoporos Int.* 2009 Oct;20(10):1675-82.
200. Younes M, Hammouda BS, Jguirim M, Younes K, Zrouf S, Bejjia I, et al. Discordance between spine and hip Bone Mineral Density measurement using DXA in osteoporosis diagnosis: prevalence and risk factors. *Tunis Med.* 2014 Jan;92(1):1-5.
201. 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. *Osteoporos Int.* 2011 May;22(5):1401-9.
202. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res.* 2011 Nov;26(11):2762-9.
203. Kumar A, Devi SG, Mittal S, Shukla DK, Sharma S. A hospital based study of biochemical markers of bone turnovers & bone mineral density in north Indian women. *Indian J Med Res.* 2013 Jan;137(1):48-56.
204. Hillier TA, Cauley JA, Rizzo JH, Pedula KL, Ensrud KE, Bauer DC, et al. WHO absolute fracture risk models (FRAX): do clinical risk factors improve fracture prediction in older women without osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011 Aug;26(8):1774-82.
205. Cummins NM, Jakeman PM, Sestak I, Murphy N, Carroll P. The effect of behavioural risk factors on osteoporosis in Irish women. *Ir J Med Sci.* 2013 Mar;182(1):97-105.
206. Høiberg MP, Rubin KH, Gram J, Hermann AP, Brixen K, Haugeberg G. Risk factors for osteoporosis and factors related to the use of DXA in Norway. *Arch Osteoporos.* 2015; 10:16

## **9. PRILOG**

### **SPISAK SKRAĆENICA**

SZO-Svetska zdravstvena organizacija  
NOF-National Osteoporosis Foundation  
IOF-International Osteoporosis Foundation  
SD-Standarna devijacija  
BMU-Basic multicellular unit  
RANKL-Receptor activator of nuclear factor kB ligand  
RANK-Receptor activator of nuclear factor kB  
GIO-Glucocorticoid induced osteoporosis  
OPG-Osteoprotegerin  
IL-Interleukin  
TNF-Tumor Necrosis Factor  
BMI-Body mass index  
TV-telesna visina  
TT-telesna težina  
PTH-Parathormon  
TSH-Tireostimulirajući hormon  
ALP-alkalna fosfataza  
BMD-Bone mineral density-mineralna gustina kosti  
SHBG-Sex hormone binding globulin  
FRAX-Fracture Risk Assessment  
HST-Hormonska supstituciona terapija  
SERMs-Selektivni modulatori estrogenskih receptora  
C1ORF61-chromosome 1 open reading frame 61  
DKK1-Dickkopf homolog 1  
SOST-sclerostin

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

TRAP-tartarat rezistentna kiselna fosfataza

PYD-piridinolin

DPD-deoksimiridinolin

Cross Laps-piridinijumske veze

hmg-homogenost

dpr-doprinos

$\bar{X}$  -srednja vrednost

min-minimalni

max-maksimalni

k.var-koeficijent varijacije

interv.pov-interval poverenja

sk-skjunis

ku-kurtosis

m-metar

cm-centimetar

O-pozitivna porodična anamneza na osteoporozu

F-pozitivna porodična anamneza na frakture

R-ranije frakture

P-česti padovi

S-smanjenje u visini više od 3 cm