



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET



MIRELA ZORIĆ

**PROCJENA RIZIKA OD NASTANKA
OSTEOPOROTIČNIH PRELOMA NA
NIVOU PRIMARNE ZDRAVSTVENE
ZAŠTITE UPOTREBOM FRAX
UPITNIKA**

MASTER RAD

Banja Luka, 2026.



UNIVERSITY OF BANJA LUKA
FAKULTY OF MEDICINE



ASSESSMENT OF OSTEOPOROTIC FRACTURE RISK IN PRIMARY HEALTH CARE USING THE FRAX QUESTIONNAIRE

MASTER'S THESIS

Mentor:

Prof. dr Suzana Savić, PhD

Candidate:

Mirela Zorić

Banja Luka, 2026.

PODACI O MENTORU I ČLANOVIMA KOMISIJE

Mentor:

Prof. dr sc. med. Suzana Savić, vanredni profesor, uža naučna oblast Porodična medicina, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci.

Članovi komisije:

1. Prof. dr Verica Petrović, vanredni profesor, uža naučna oblast Porodična medicina, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, predsjednik komisije;
2. Prof. dr Suzana Savić, vanredni profesor, uža naučna oblast Porodična medicina, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, član komisije;
3. Doc. dr Duška Jović, docent, uža naučna oblast Sestrinstvo, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, član komisije;
4. Doc. dr Zorislava Bajić, docent, uža naučna oblast Fiziologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, član komisije.

Datum odbrane: 24.03. 2026. godine

SAŽETAK

Uvod: Osteoporoza je metaboličko skeletno oboljenje koje smanjuje čvrstinu kostiju i povećava rizik od preloma, čime narušava zdravlje, kvalitet života i povećava troškove zdravstvenog sistema. Pravovremeni skrining i identifikacija osoba sa povećanim rizikom ključna je za prevenciju i smanjenje posljedica bolesti.

Cilj: Procijeniti desetogodišnji rizik od velikog osteoporotičnog preloma (MOF) i preloma kuka (HF) kod ispitanica starijih od 40 godina pomoću FRAX kliničkog instrumenta, utvrditi statističku značajnost u procjeni rizika poređenjem FRAX-a i osteodenzitometrije, te utvrditi prisustvo komorbiditeta i njihov uticaj na rizik od osteoporotičnih preloma.

Metodologija: Provedena je opservaciona studija presjeka na 1000 ispitanica starosti od 40 do 90 godina, registrovanih u službi porodične medicine Doma zdravlja Prijedor, u periodu od 01.04. 2023. do 01.04.2024. godine. Podaci su prikupljeni anonimno putem štampane verzije anketnog upitnika prilagođenog FRAX-u, a rizik od preloma je procijenjen pomoću online FRAX algoritma. Za poređenje sa FRAX-om korišćeni su DXA nalazi ne stariji od dvije godine, dok su podaci o komorbiditetima preuzeti iz elektronskih kartona.

Rezultati: Najveći broj ispitanica pripadao je starosnoj grupi 60–69 godina (30,2%), dok je prosječna starost iznosila $60,3 \pm 11,1$ godina, što odgovara životnoj dobi u kojoj raste rizik za osteoporotične prelome. Najčešći klinički faktori rizika bili su pušenje (33,6%), upotreba glukokortikoida (12,1%) i prethodni prelomi (11,8%). Sekundarna osteoporoza, koja se u FRAX modelu bilježi kao binarna varijabla DA/NE i obuhvata više komorbiditeta, bila je prisutna kod 25,8% ispitanica. Među pojedinačnim komorbiditetima iz ove grupe, najčešći su bili prijevremena manopauza (20,2%) i reumatoidni artritis (7,7%). Od bolesti koje nisu direktno uključene u FRAX model, analizirani su dijabetes tip 2 (10,8%) i HOBP (0,9%). Prema FRAX procjeni za MOF, 63% ispitanica imalo je nizak ($< 10\%$), 22,6% srednji (10–19,9%) i 14,4% visok rizik ($\geq 20\%$), dok je za HF, 56,8% imalo nizak ($< 1,5\%$), 14,7% srednji (1,5–2,9%) i 28,5% visok rizik ($\geq 3\%$). Rizik je značajno rastao sa godinama. FRAX skorovi sa BMD-om bili su značajno niži u odnosu na FRAX skorove bez BMD-a ($p < 0,001$), uz dobro slaganje oba pristupa za prosječne vrijednosti ($ICC > 0,7$). Uočena je slaba, ali značajna negativna korelacija između T-skorova vrata femura i FRAX skorova bez BMD-a

(ρ (rho) $\approx -0,23$ za MOF i HF; $p < 0,05$). Multivarijantna analiza potvrdila je značajan uticaj reumatoidnog artritisa, prijevremene menopauze, dijabetesa tip 1 i tip 2, te hronične malapsorpcije na rizik od preloma.

Zaključak: Iako je većina ispitanica bila u nižem riziku od osteoporotičnih preloma, FRAX upitnik, posebno u kombinaciji sa BMD-om, pouzdano identifikuje osobe sa visokim rizikom što omogućava pravovremenu prevenciju i planiranje ciljane intervencije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Ključne riječi: *Osteoporoza, rizik od preloma, FRAX, DXA, komorbiditeti*

Naučna oblast: Medicinske i zdravstvene nauke

Naučno polje: Zdravstvene nauke

Uža naučna oblast: Sestrinstvo

Klasifikaciona oznaka za naučnu oblast prema CERIF šifrarniku: B 680

Tip odbrane licence Kreativne zajednice: Autorstvo – nekomercijalno – dijeliti pod istim uslovima (CC BY – NC – SA)

ABSTRACT

Introduction: Osteoporosis is a metabolic skeletal disease that reduces bone strength and increases fracture risk, thereby impairing health, quality of life, and contributing to higher healthcare costs. Timely screening and identification of individuals at increased risk are essential for prevention and mitigation of the disease consequences.

Objective: To assess the 10-year risk of major osteoporotic fracture (MOF) and hip fracture (HF) among women over 40 years of age using the FRAX clinical tool; to determine the statistical significance of risk estimates obtained by FRAX compared to osteodensitometry; and to identify the presence of comorbidities and their impact on osteoporotic fracture risk.

Methodology: A cross-sectional observational study was conducted among 1,000 women aged 40 to 90 years registered with the Family Medicine Service of the Primary Health Center Prijedor between April 1, 2023, and April 1, 2024. Data were collected anonymously using a printed questionnaire adapted to the FRAX model, and fracture risk was calculated using the online FRAX algorithm. DXA results not older than two years were used for comparison with FRAX scores, while data on comorbidities were retrieved from electronic medical records.

Results: The largest proportion of participants belonged to the 60–69 age group (30.2%), while the mean age was 60.3 ± 11.1 years, which corresponds to an age associated with an increased risk of osteoporotic fractures. The most common clinical risk factors were smoking (33.6%), glucocorticoid use (12.1%), and previous fractures (11.8%). Secondary osteoporosis, which is recorded in the FRAX model as a binary variable (yes/no) and encompasses multiple comorbidities, was present in 25.8% of participants. Among the individual comorbidities within this group, the most frequent were premature menopause (20.2%) and rheumatoid arthritis (7.7%). Among the conditions not directly included in the FRAX model, type 2 diabetes (10.8%) and COPD (0.9%) were analyzed. According to FRAX MOF estimates, 63% of women had low risk (<10%), 22.6% moderate risk (10–19.9%), and 14.4% high risk ($\geq 20\%$), while for HF, 56.8% had low risk (<1.5%), 14.7% moderate risk (1.5–2.9%), and 28.5% high risk ($\geq 3\%$). Fracture risk increased significantly with age. FRAX scores including BMD were significantly lower compared to FRAX scores without BMD ($p < 0.001$), with good agreement between the two approaches at average values ($ICC > 0.7$). A weak but

statistically significant negative correlation was found between femoral neck T-scores and FRAX scores without BMD (ρ (rho) ≈ -0.23 for both MOF and HF; $p < 0.05$). Multivariate analysis confirmed a significant impact of rheumatoid arthritis, premature menopause, type 1 and type 2 diabetes, and chronic malabsorption on fracture risk.

Conclusion: Although most participants had a low risk of osteoporotic fractures, the FRAX tool — particularly when combined with BMD — reliably identifies individuals at high risk, enabling timely prevention and targeted intervention planning within primary health care.

Keywords: *Osteoporosis, fracture risk, FRAX, DXA, comorbidities*

Scientific field: Medical and Health Sciences

Scientific area: Health Sciences

Narrow scientific area: Nursing

CERIF cassification code for scientific field: B 680

Creative Commons License Type: Attribution – Non-Commercial – Share Alike (CC BY - NC - SA)

ZAHVALNOST

Zahvaljujem se mentorki, prof. dr Suzani Savić, na ukazanom povjerenju i nesebičnoj pomoći tokom izrade ovog master rada. Njena stručnost i posvećenost bili su od izuzetnog značaja za njegovu uspješnu realizaciju.

Zahvaljujem se svim ispitanicama koje su izdvojile svoje vrijeme i voljno pristale da učestvuju u istraživanju. Saradnja i iskreni odgovori doprinijeli su ostvarenju zadatih ciljeva.

Posebnu zahvalnost dugujem svojoj porodici koja me kroz podršku, strpljenje i razumijevanje motivisala da istrajem i savladam sve izazove na ovom akademskom putu.

Banja Luka, mart 2026.

Zorić Mirela

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Definicija osteoporoze	1
1.2. Epidemiologija osteoporoze i osteoporotičnih preloma.....	2
1.3. Anatomija i struktura kosti.....	4
1.4. Fiziologija kosti.....	5
<i>1.4.1. Koštano modelovanje</i>	<i>5</i>
<i>1.4.2. Maksimalna koštana masa</i>	<i>6</i>
<i>1.4.3. Koštano remodelovanje</i>	<i>6</i>
1.5. Patogeneza.....	7
1.6. Podjela osteoporoze	8
<i>1.6.1. Primarna osteoporoza</i>	<i>8</i>
<i>1.6.2. Sekundarna osteoporoza</i>	<i>9</i>
1.7. Faktori rizika za nastanak osteoporoze	11
<i>1.7.1. Nepromjenljivi faktori rizika</i>	<i>11</i>
<i>1.7.2. Promjenljivi faktori rizika</i>	<i>13</i>
<i>1.7.3. Faktori rizika za sekundarnu osteoporozu (bolesti i lijekovi)</i>	<i>15</i>
1.8. Simptomi i znaci osteoporoze	20
1.9. Dijagnostička evaluacija osteoporoze	21
<i>1.9.1. Anamneza i fizikalni pregled</i>	<i>21</i>
<i>1.9.2. Laboratorijska dijagnostika</i>	<i>21</i>
<i>1.9.3. Radiološka dijagnostika</i>	<i>21</i>
<i>1.9.4. FRAX alat</i>	<i>23</i>
1.10. Klinički upitnik za procjenu rizika od preloma (FRAX)	23
<i>1.10.1. Preporuke za korišćenje FRAX upitnika</i>	<i>27</i>
<i>1.10.2. Tumačenje FRAX skora za procjenu rizika od preloma u okviru vodećih nacionalnih smjernica za osteoporozu</i>	<i>27</i>

1.10.3. Uloga trabekularnog skora kostiju (TBS) u procjeni rizika od preloma.....	33
1.10.4. Opravdanost primjene FRAX upitnika	34
1.10.5. Ograničenja FRAX upitnika	36
1.10.6. Aritmetičke korekcije za poboljšanje FRAX procjene	36
1.10.7. Perspektive i unapređenje FRAXA	37
1.11. Prevencija osteoporoze.....	38
1.12. Liječenje osteoporoze.....	38
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	40
3. RADNE HIPOTEZE	41
4. ISPITANICI I METODE	42
4.1. Uzorak	42
4.2. Dizajn studije	43
4.3. Metod ispitivanja.....	43
4.4. Statistička obrada	45
5. REZULTATI	46
5.1. Starosne kategorije ispitanica.....	46
5.2. Opšte karakteristike ispitanica	47
5.3. Podjela ispitanica prema procjeni rizika za veliki osteoporotični prelom i prelom kuka na osnovu FRAX skora klasifikovanog prema BHOFF smjernicama	55
5.3.1. Raspodjela ispitanica prema procjeni rizika za veliki osteoporotični prelom	55
5.3.2. Raspodjela ispitanica prema procjeni rizika za prelom kuka	56
5.4. Poređenje FRAX algoritma i DXA metode u procjeni rizika za veliki osteoporotični prelom i prelom kuka	65
5.5. Uticaj komorbiditeta u procjeni rizika za veliki osteoporotični prelom i prelom kuka	71
5.5.1. Rezultati regresione analize – MOF	71
5.5.2. Rezultati regresione analize – HF.....	71
6. DISKUSIJA	73

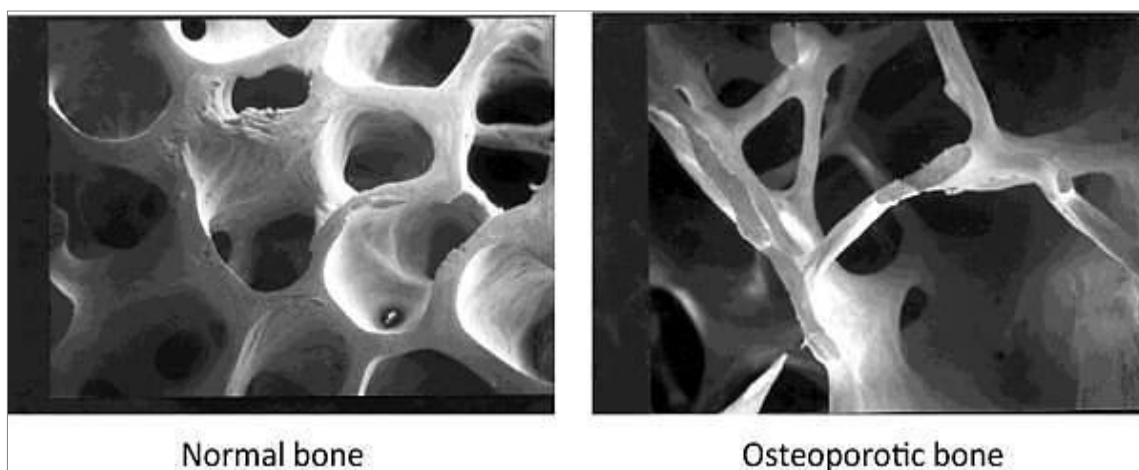
7. ZAKLJUČCI.....	77
8. LITERATURA.....	80
POPIS SKRAĆENICA.....	92
PRILOZI.....	95
BIOGRAFIJA AUTORA	96

1. UVOD

1.1. Definicija osteoporoze

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO, *engl. World Health Organization* – WHO) iz 1994. godine, osteoporoza predstavlja smanjenje mineralne gustine kostiju (*engl. Bone Mineral Density* – BMD) kuka i lumbalne kičme, mjerene osteodenzitometrijom, koje je najmanje 2,5 standardne devijacije (SD) niže od prosječne vrijednosti BMD-a mladih zdravih odraslih žena referentne populacije. Podjela BMD-a izražena u SD:

- normalna gustina: T-skor ≥ -1 SD;
- osteopenija: T-skor od -1 do $-2,5$ SD;
- osteoporoza: T-skor $\leq -2,5$ SD;
- teška osteoporoza: T-skor $< -2,5$ SD uz prisustvo niskoenergetskih fraktura [1].



Slika 1. Mikroskopske slike normalne i osteoporotične kosti. Izvor: [referenca 87].

Prema Konsenzus Panelu Nacionalnog instituta za zdravlje SAD (*engl. National Institutes of Health* – NIH) iz 2001. godine, osteoporoza se definiše kao generalizovano, metaboličko skeletno oboljenje, koje se karakteriše smanjenom čvrstinom koštanog tkiva usljed čega je povećan rizik od preloma. Čvrstina kosti podrazumijeva kvantitet (koštana masa – gustina, veličina kosti) i kvalitet kosti (materijal skeleta, mikroarhitektura kosti, mineralizacija koštanog matriksa, nakupljena mikroskopska oštećenja spongioze i korteksa) kao i koštano remodelovanje – koštani metabolizam [2,3].

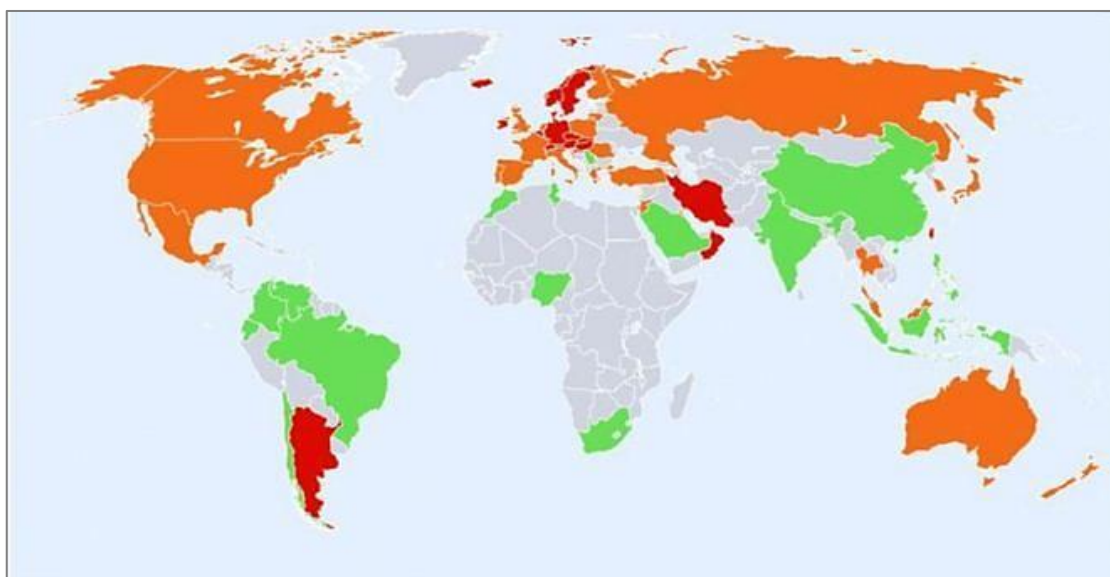
Osteoporoza je hronično, progresivno oboljenje, usljed kojeg resorpcija koštanog tkiva prevazilazi sposobnost njegovog obnavljanja, što dovodi do smanjenja BMD-a i oštećenja strukture koštanih gredica. Ovaj proces povećava rizik od preloma čak i pri minimalnim povredama. Incidenca ove bolesti raste sa starošću i najčešće se javlja kod žena u postmenopauzi [4].

U Sjedinjenim Američkim Državama pogađa svaku treću ženu bijele rase između 60 i 70 godina, dok nakon 80. godine života učestalost obolijevanja kod žena dostiže 70%. U zemljama Zapadne Evrope, žene u postmenopauzi imaju očekivani rizik od osteoporotičnih preloma od 30 do 40% [5]. Osteoporoza se često naziva i „tihom epidemijom“ savremenog doba zbog velike učestalosti u opštoj populaciji i odsustva jasnih simptoma u ranijim fazama bolesti. Oko dvije trećine preloma pršljenova ostaje klinički neprepoznato, dok se u najrazvijenijim zemljama svijeta liječi samo 10–20% oboljelih. Osteoporotični prelomi uzrokuju invalidnost, gubitak kvaliteta života i mortalitet [6]. Procjene pokazuju da približno 80% osoba koje su pretrpjele osteoporotični prelom kuka ni nakon godinu dana nisu sposobne da obavljaju aktivnosti poput kupovine, rada u bašti ili penjanja uz stepenice. Osim povreda i nesreća sa kobnim ishodom, osteoporotični prelomi predstavljaju značajan ekonomski teret za pacijente, njihove porodice i zdravstvene sisteme [7].

1.2. Epidemiologija osteoporoze i osteoporotičnih preloma

Osteoporoza predstavlja vodeći javnozdravstveni, društveni i ekonomski problem u zemljama razvijenog svijeta. Prevalencija osteoporoze nakon kardiovaskularnih bolesti u populaciji kreće se od 8 do 10% [3]. Opisuje se u literaturi kao „bolest trećeg doba“ i češće se javlja kod osoba ženskog pola u postmenopauzi [7]. Procjenjuje se da od osteoporoze boluje 200 miliona žena širom svijeta i to jedna petina žena u dobi od 60 godina, jedna petina žena u dobi od 70 godina, dvije petine žena u dobi od 80 godina i dvije trećine žena u dobi od 90 godina. Najveći rizik od osteoporoze imaju žene bijele rase, zatim žene azijskog i hispanskog porijekla, a najniži rizik od obolijevanja imaju žene afričkog porijekla [3,8]. Procjenjuje se da je u BiH oko 540 000 žena u postmenopauzalnoj dobi. S obzirom na globalnu prevalenciju osteoporoze od oko 30% u ovoj populaciji, pretpostavlja se da više od 162 000 žena u BiH boluje od osteoporoze. Iako u BiH ne postoji centralizovani registar oboljelih, ovi podaci mogu poslužiti kao osnova za planiranje preventivnih programa i zdravstvenih politika [9].

Osteoporoza dovodi do preloma, među kojima su najčešći prelomi pršljenova, kuka i distalnog dijela podlaktice [3]. Prethodni prelom predstavlja snažan faktor rizika za nastanak novog preloma, gdje je taj rizik naročito izražen tokom prve dvije godine nakon inicijalnog događaja [10–12]. Osobe koje su već imale prelome imaju i do 86% povećan rizik za bilo koji naredni osteoporotični prelom [10,13]. Ponovni prelom kuka javlja se kod 5–10% pacijenata, od toga se 23% dogodi unutar prve godine, a čak 70% u roku od 5 godina nakon prvog preloma. Istraživanja takođe pokazuju da se prelomom ručnog zgloba (distalni radijus) udvostručuje rizik za nastanak vertebralnih preloma, dok vertebralni prelomi petostruko povećavaju rizik za prelom kuka. Stopa smrtnosti tokom prve godine nakon preloma kuka iznosi između 10 i 24%. Potpuni funkcionalni oporavak ostvari oko 30% pacijenata, 50% izgubi sposobnost samostalnog hoda, dok 25% ostaje zavisno od tuđe njege i pomoći [3,10,14]. Geografske razlike u incidenciji preloma kuka širom svijeta prikazane su na slici 2.



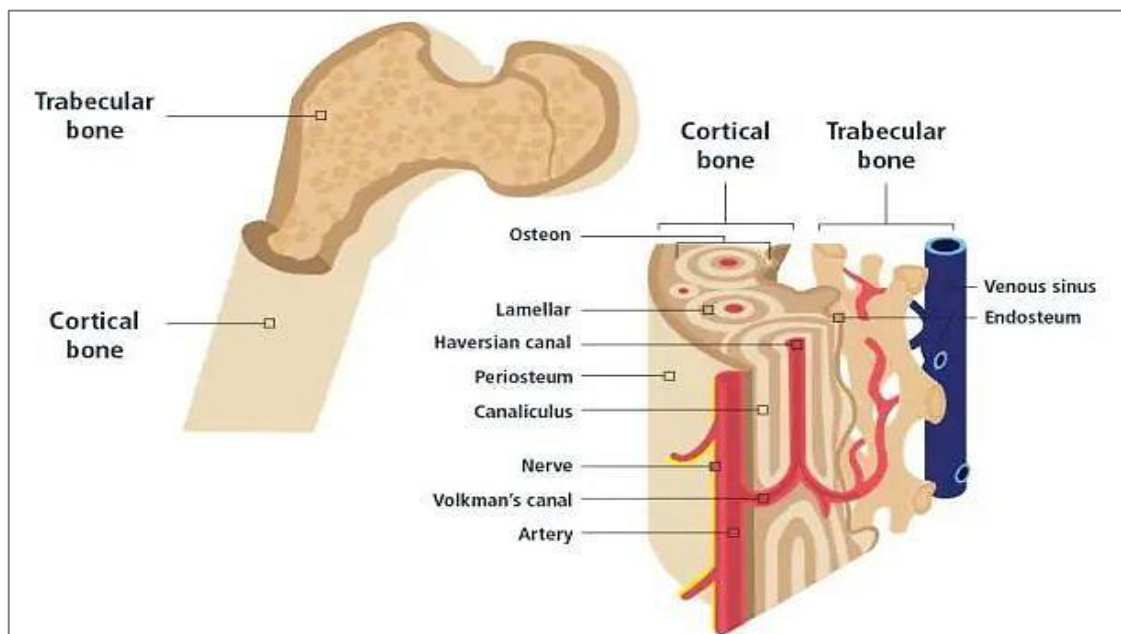
Slika 2. Stopa preloma kuka za muškarce i žene u različitim zemljama svijeta, kategorizovana prema riziku: zemlje su označene crvenom bojom (godišnja incidencija >250/100 000), narandžastom (150–250/100 000) i zelenom (<150/100 000), gdje su dostupne procjene. Izvor: [referenca 86].

U Sjedinjenim Američkim Državama godišnje se bilježi 2 miliona osteoporotičnih preloma uz 432 000 hospitalizacija, 2 500 000 posjeta medicinskog osoblja i 180 000 prijema u staračke domove. Procjenjuje se da je 2010. godine u Evropskoj uniji od osteoporoze oboljelo 22 miliona žena i 5,5 miliona muškaraca, što je za posljedicu

imalo novih 3,5 miliona osteoporotičnih preloma, od toga 620 000 preloma kuka, 520 000 preloma pršljenova, 560 000 preloma podlaktice i 1 800 000 ostalih preloma. Ekonomski troškovi navedenih preloma procjenjuju se na 37 milijardi eura sa tendencijom povećanja za 25% do 2025. godine. Prelomi uzrokovani krhkošću predstavljaju četvrti vodeći uzrok obolijevanja u Evropi, odmah nakon ishemijske bolesti srca, demencije i raka pluća, ali ispred hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) i ishemijskog moždanog udara [10]. Kod žena starijih od 45 godina, osteoporoza je uzrok većeg broja dana provedenih u bolnici nego mnoge druge bolesti, uključujući dijabetes, infarkt miokarda i rak dojke [15–17]. Prema najnovijim istraživanjima, broj ljudi koji kojih je ustanovljena osteoporoza će se udvostručiti u narednih pedeset godina usljed starenja svjetske populacije, uticaja pridruženih bolesti, čestih komplikacija i neizvjesnog liječenja. [8,18–20].

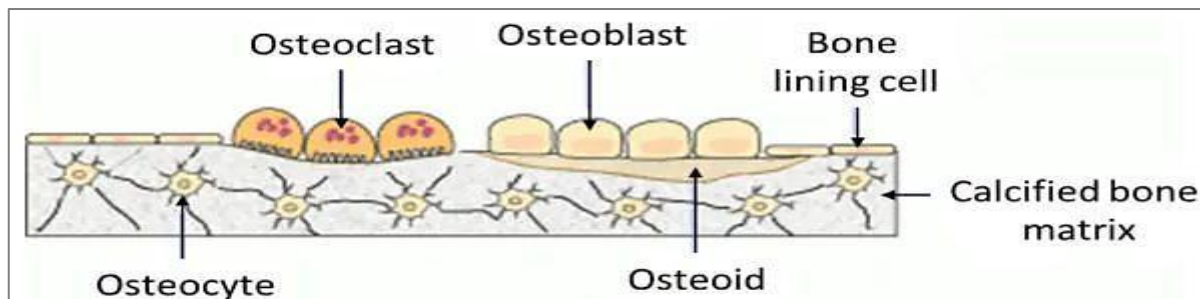
1.3. Anatomija i struktura kosti

Oko 80% skeleta odraslog čovjeka čini kortikalna (kompaktna), a 20% trabekularna (sunderasta kost). Kortikalna kost je gusta i okružuje koštanu srž, dok je trabekularna kost mrežastog izgleda i ispunjava unutrašnjost kosti. Obe vrste kosti imaju lamelarnu građu, ali je samo kortikalna kost organizovana u osteone (Haversove sisteme), cilindrične strukturne jedinice koje formiraju razgranatu mrežu unutar kortikalnog koštanog tkiva (Slika 3).



Slika 3. Građa kosti. Izvor: [referenca 10].

Koštano tkivo se sastoji od ćelija osteoblasta koji formiraju koštanu matricu, osteoklasta koji resorbiraju kost i osteocita čija je uloga u održavanju koštane strukture i metaboličke aktivnosti kosti (Slika 4).



Slika 4. Različiti tipovi koštanih ćelija. Izvor: [referenca 10].

Ekstracelularni matriks obuhvata organsku (20–40%) i neorgansku komponentu (50–70%). Organski dio matriksa čini 85–90% kolagena, dominantno tipa I, te nekolageni proteini kao što su osteokalcin, osteopontin i sijaloglikoprotein.

Neorganski dio je pretežno sastavljen od hidroksiapatita, sa primjesama karbonata, magnezijuma i fosfata, koji kostima obezbjeđuju mehaničku čvrstinu, dok organski dio doprinosi elastičnosti. Kost takođe sadrži 5–10% vode i manje od 3% lipida. Kvalitet kosti podrazumijeva sve karakteristike koje utiču na otpornost prema prelomima, uključujući veličinu, oblik, mikroarhitekturu, raspored minerala i kolagena, poroznost i mikroostećenja. Iako se ne mjeri direktno kao koštana masa, predstavlja ključni faktor u procjeni rizika od preloma [10,21].

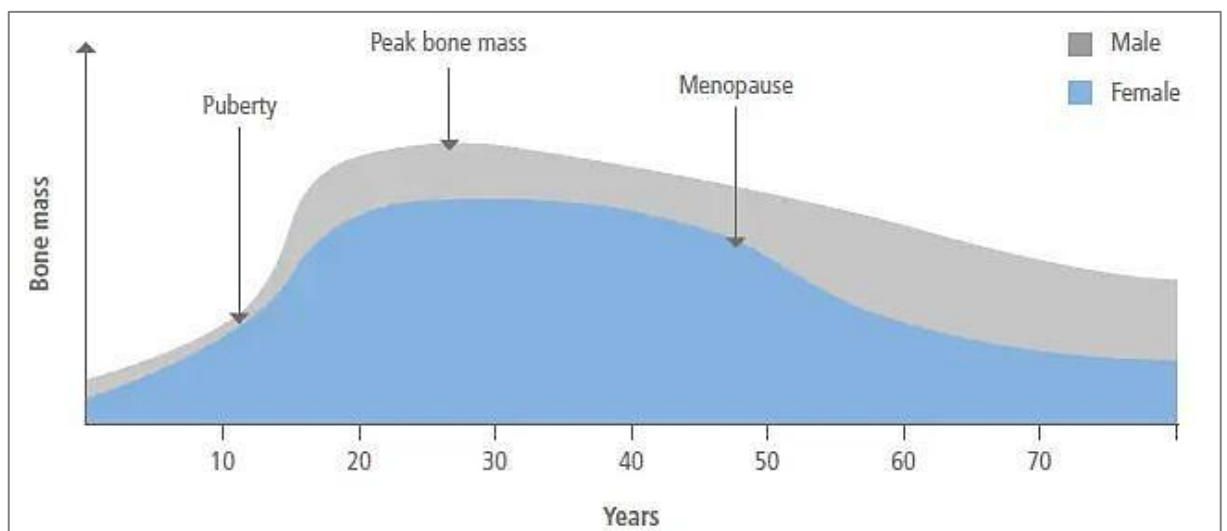
1.4. Fiziologija kosti

1.4.1. Koštano modelovanje

Modelovanje kosti predstavlja proces kojim se mijenja oblik i veličina kosti kao odgovor na fiziološke i mehaničke sile, s ciljem prilagođavanja skeleta uslovima opterećenja. Ovaj proces se odvija tokom rasta i razvoja, pri čemu dolazi do stvaranja nove kosti bez prethodne razgradnje. Modelovanjem se formira nova koštana struktura na mjestima gdje ona ranije nije postojala, a neophodno je za pravilan razvoj i oblikovanje skeleta [21,22–24].

1.4.2. Maksimalna koštana masa

Kontinuirano modelovanje tokom rasta i razvoja dovodi do porasta koštane mase. Kako je prikazano na slici ispod, maksimalna koštana masa (*engl. Peak Bone Mass – PBM*) dostiže se kod oba pola do sredine dvadesetih godina života. Nakon toga, kod muškaraca se starenjem uočava postepen pad koštane mase, dok kod žena postoji faza stabilizacije, a zatim dolazi do ubrzanog gubitka koštane mase u periodu neposredno nakon menopauze [10].



Slika 5. Koštana masa tokom životnog ciklusa. Izvor: [referenca 10].

1.4.3. Koštano remodelovanje

Remodelovanje je stalan, dinamičan proces kojim se stara ili oštećena kost uklanja i zamjenjuje novom, radi održavanja čvrstine i ravnoteže minerala (kalcijuma i fosfata). Za razliku od modelovanja, remodelovanje se odvija tokom cijelog života i omogućava održavanje integriteta kosti, popravljjanje mikrooštećenja i adaptaciju na promjene izazvane mehaničkim opterećenjem. Odvija se pod uticajem brojnih sistemskih i lokalnih regulatornih faktora. Ovaj ciklus ima četiri faze:

- aktivacija – podrazumijeva regrutaciju prekursora osteoklasta iz krvi i njihovo spajanje u aktivne ćelije;

- resorpcija – ova faza traje 2–4 sedmice i u njoj osteoklasti razgrađuju kost uz pomoć kiseline i enzima;
- reverzija – završetak resorpcije i priprema za novu izgradnju;
- formacija – ova faza traje 4–6 mjeseci i u njoj osteoblasti stvaraju novu kolagenu organsku matricu i omogućavaju njenu mineralizaciju. Dio osteoblasta postaju osteociti, a ostali propadaju.

Proces remodelovanja se najvećim dijelom odvija u trabekularnoj kosti (80% koštanog metabolizma), iako ova kost, kao što je navedeno, čini samo 20% ukupnog skeleta [9,21,23,24].

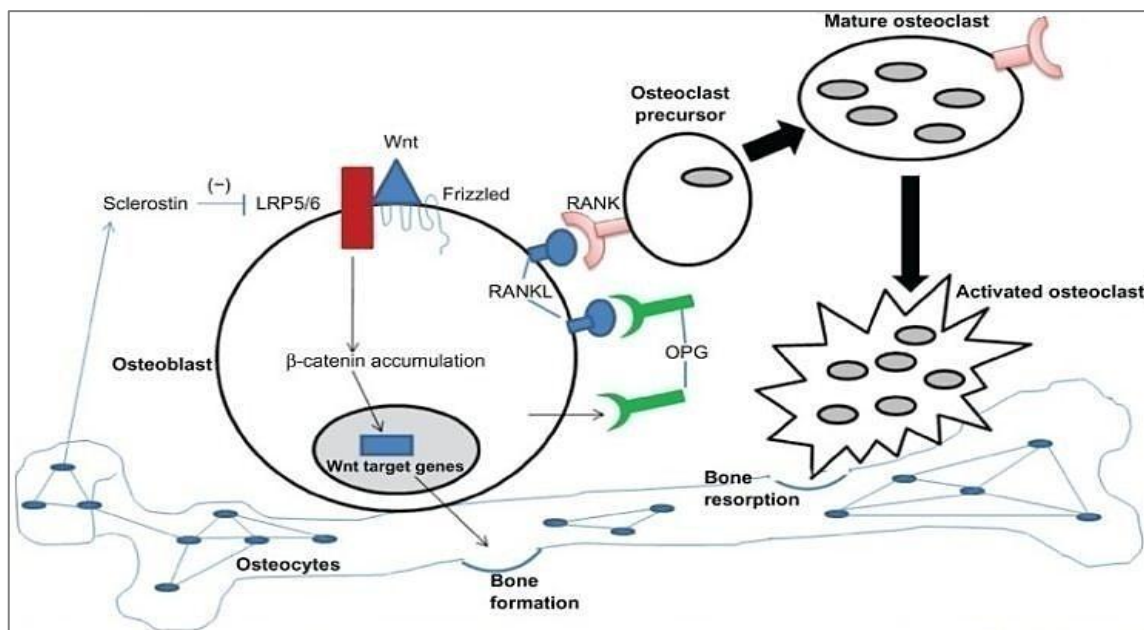
1.5. Patogeneza

Osteoporoza nastaje kada dođe do narušavanja ravnoteže između stvaranja i razgradnje kosti. Tada kost postaje poroznija, slabija i podložnija prelomima.

U ovom procesu ključnu ulogu ima RANK/RANKL/OPG sistem. RANK (*engl. Receptor Activator of Nuclear Factor κ B*) je receptor koji se nalazi na prekursorima osteoklasta, a njegov ligand RANKL (*engl. Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand*) omogućava njihovu aktivaciju i stvaranje zrelih osteoklasta. Osteoprotegerin (OPG), protein koji luče osteoblasti, veže se za RANKL i na taj način sprečava njegovo vezivanje za RANK, čime ograničava aktivaciju osteoklasta i razgradnju kosti.

Estrogen kod žena ima važnu zaštitnu ulogu jer podstiče lučenje OPG-a i tako smanjuje aktivaciju osteoklasta. U menopauzi, kada nivo estrogena naglo opadne, dolazi do pojačane razgradnje kosti i gubitka koštane mase. Kod muškaraca je taj proces sporiji, ali se ipak javlja u starijem životnom dobu.

Pored ovog sistema, važnu ulogu ima i Wnt/ β -katenin signalni put, koji stimuliše rad osteoblasta i posredno smanjuje aktivnost osteoklasta tako što povećava količinu OPG-a. Međutim, ovaj signalni put može biti oslabljen djelovanjem sklerostina, proteina koji luče osteociti. Sklerostin sprečava aktivaciju Wnt puta i time usporava stvaranje nove kosti. Povećano lučenje sklerostina doprinosi razvoju osteoporoze, pa se danas razvijaju terapije koje koriste antitijela protiv sklerostina, s ciljem da se podstakne obnova kosti. Zbog ovih poremećaja, kost gubi gustinu i čvrstinu, što povećava rizik od preloma, naročito u predjelu kuka, kičme i ručnog zgloba [21,24,25].



Slika 6. Uloga RANK/RANKL/OPG sistema i Wnt signalnog puta u remodelovanju kosti. Izvor: [referenca 25].

1.6. Podjela osteoporoze

Prema uzroku nastajanja, osteoporozu možemo podijeliti na primarnu i sekundarnu.

1.6.1. Primarna osteoporoza

Predstavlja oko 95% slučajeva osteoporoze i može se ispoljiti kao:

- a) juvenilna osteoporoza
- b) idiopatska osteoporoza
- c) tip 1 osteoporoza (postmenopauzalna)
- d) tip 2 osteoporoza (involucijska ili senilna)

Juvenilna osteoporoza je rijetka forma osteoporoze koja se javlja kod dječaka i djevojčica u prepubertetskom uzrastu, a najčešće se spontano povlači s početkom puberteta. Može se podijeliti u dvije osnovne kategorije:

- primarna juvenilna osteoporoza, koja nastaje kao posljedica urođenog defekta u izgradnji kostiju (osteogenesis imperfecta, poremećaji vezivnog tkiva) ili je idiopatska — u slučaju nepoznatog uzroka;
- sekundarna juvenilna osteoporoza, koja nastaje kao posljedica poznatog uzroka (malapsorpcija, hronične bolesti, maligniteti, određeni lijekovi i sl.).

Juvenilna osteoporoza spada u rijetke bolesti i najčešće se otkrije pregledom rendgenske snimke. Na osteoporozu kod djece treba pomisliti kada postoje učestali prelomi kostiju nakon djelovanja minimalne traume, kada postoji hroničan bol u kostima (leđa i ekstremiteti), kao i ako postoje poremećaji hoda i mišićna slabost [9].

Idiopatska osteoporoza nije česta pojava. Obično se javlja u kasnom djetinjstvu, adolescenciji ili ranoj odrasloj dobi kod oba pola, pri čemu je funkcija gonada očuvana. Karakteriše je povećana krhkost kostiju bez poznatog uzroka. Kod odraslih osoba češće zahvata muškarce i udružena je s idiopatskom hiperkalciurijom i povećanim koštanim remodelovanjem. Najčešće zahvata aksijalni dio skeleta, a kao posljedice mogu se javiti prelomi kičmenih pršljenova, razvoj kifoze (pogrbljenost) i smanjenje tjelesne visine. Kod ovog tipa osteoporoze remisije mogu nastati spontano [26].

Tip 1 osteoporoza (postmenopauzalna) je u direktnoj vezi sa prestankom lučenja estrogena iz ovarija i testosterona iz testisa. Javlja se između 51. i 75. godine života i šest puta je češća kod žena, budući da se menopauza javlja ranije u odnosu na početak smanjenja lučenja testosterona kod muškaraca. Najčešći prelomi vezani za ovaj tip osteoporoze su prelomi kičme i distalnog radijusa [27].

Tip 2 osteoporoza, (involucijska ili senilna), vezuje se uz starenje, tj. fiziološko slabljenje funkcije osteoblasta koji učestvuju u izgradnji kostiju. Ovaj oblik osteoporoze javlja se poslije 60. godine života i dva puta je češći kod žena u odnosu na muškarce. Kao posljedica ove osteoporoze dolazi do preloma vrata femura, pršljenova, proksimalnog dijela nadlaktice, tibije i karlice. Kod starijih žena tip 1 i tip 2 osteoporoze najčešće nastaju istovremeno [27].

1.6.2. Sekundarna osteoporoza

Javlja se u manje od 5% slučajeva. Uzrokovana je drugim bolestima i lijekovima koji mogu ubrzati razgradnju kosti. Od endokrinih poremećaja izdvajaju se: nedostatak polnih hormona, povišen nivo paratireoidnog hormona (PTH), bolesti nadbubrežne

žlijezde, dijabetes mellitus tip 1 (DM tip 1). Od bolesti digestivnog sistema mogu se izdvojiti Crohnova bolest, intolerancija laktoze, bolesti jetre. Važni faktori su i reumatoidni artritis, amenoreja, dugotrajna nepokretnost, kao i pretjerana fizička aktivnost koja se javlja kod mladih. Od lijekova se izdvajaju: glukokortikoidi, antikonvulzivi, lijekovi za bolesti štitnjače, lijekovi za bolesti želuca i neki hormonski inhibitori [3,28]. Uzroci za nastanak sekundarne osteoporoze prikazani su u tabeli 1.

Tabela 1. Uzroci za nastanak sekundarne osteoporoze

Endokrina oboljenja	Gastrointestinalna oboljenja	Autoimuna oboljenja	Poremećaji ishrane	Lijekovi
Kushigov sindrom	hronična oboljenja jetre	multipla skleroza	anoreksija nervoza	glukokortikoidi
hipertireoza	malapsorpcija	reumatoidni artritis	bulimija	heparin
hiperparatiroidizam	upalne bolesti crijeva	sistemski lupus eritematodes	hipervitaminoza vitamina A	levotiroksin
hipogonadizam			hipervitaminoza vitamina D	antikonvulzivi
dijabetes mellitus				depo- progesteron
amenoreja				citotoksični agensi (hemoterapija)
hronične anovulacije				imunosupresivi
akromegalija				agonisti gonadotropin- releasing hormona
hiperprolaktinemija				aluminij
Addisonova bolest				litij
Ostala oboljenja: hronična bubrežna insuficijencija, transplantacija organa, perniciozna anemija, HOBP, osteogenesis imperfecta, dugotrajno mirovanje, trudnoća i laktacija, endometrioza, hipofosfatazija, idiopatska skolioza, limfomi i leukemije, mastocitoza, multipli mijelom, hemofilija, sarkoidoza, talasemija, amiloidoza, ankilozantni spondilitis, kongenitalna porfirija, tumori koji secerniraju PTH peptid.				

Izvor: prilagođeno prema [3].

1.7. Faktori rizika za nastanak osteoporoze

Na razvoj osteoporoze i pojavu preloma izazvanih slabijom čvrstinom kostiju utiče više različitih faktora. Faktor rizika predstavlja sve ono što može povećati vjerovatnoću da osoba oboli od određene bolesti ili doživi neki zdravstveni problem. Prisutnost jednog ili više faktora ne znači nužno da će doći do pojave bolesti, ali što je njihov broj veći i što su izraženiji, to je veća vjerovatnoća da će se bolest razviti. Faktori rizika se dijele na nepromjenljive (fiksne) i one na koje se može uticati (modifikacione). Na primjer, starost i pol su faktori na koje ne možemo uticati, dok faktore vezane za životni stil kao što su pušenje, konzumacija alkohola i način ishrane, možemo kontrolisati i ublažiti. Iako na nepromjenljive faktore rizika nije moguće uticati, postoje načini da se njihov negativan efekat ublaži, dok promjene u načinu života mogu značajno doprinijeti smanjenju ukupnog rizika. Pored navedenih faktora rizika, postoje i sekundarni faktori rizika koji uključuju hronične bolesti (npr. endokrine, reumatološke, gastrointestinalne) i dugotrajnu upotrebu određenih lijekova (glukokortikoidi, antiepileptici, hormonska terapija), a koji mogu uzrokovati sekundarnu osteoporozu. Ovi faktori su veoma značajni jer se često zanemaruju u kliničkoj praksi, a mogu imati veliki uticaj na gubitak BMD-a i povećati rizik za prelome [10,29].

1.7.1. Nepromjenljivi faktori rizika

✓ Dob

Osteoporoza je češća u starijoj životnoj dobi zbog ubrzanog gubitka koštane mase. Kod žena nakon menopauze dolazi do ubrzanog razgradnje i usporene izgradnje kostiju, što slabi njihovu strukturu. Nakon 50. godine raste učestalost preloma pršljenova, a poslije 70. godine i preloma kuka. Studija *Igić i Zvekić-Švorcan*, provedena na 122 postmenopauzalne žene, pokazala je da starost predstavlja značajan faktor rizika, posebno kod žena starijih od 76 godina, te da T-skor na kuku opada s godinama i dužinom trajanja menopauze [9,30].

✓ Gubitak visine

Osobe srednje i starije životne dobi kod kojih je gubitak visine veći od 0,5 cm godišnje izložene su većem riziku od preloma kuka i drugih preloma [31].

✓ Pol

Osteoporoza je četiri puta češća kod žena nego kod muškaraca, uglavnom zbog razlika u građi tijela i hormonskim promjenama. Žene imaju manju PBM i nižu BMD, dok muškarci imaju veće i jače kosti te stabilniji mišićni i hormonski sistem. Kod žena u menopauzi opada nivo estrogena, što ubrzava gubitak koštane mase. Posljedično, svaka treća žena nakon 60. godine ima osteoporozu, a gotovo polovina žena u postmenopauzi doživi bar jedan prelom [3,32,33].

✓ Genetska predispozicija

Istraživanja ukazuju na snažan uticaj genetike u razvoju osteoporoze [34–36]. Prisustvo osteoporoze ili preloma, posebno preloma kuka kod roditelja, povećava rizik od preloma kod potomaka, bez obzira na gustinu koštane mase. Prema rezultatima meta-analize, rizik za bilo koji prelom raste za 17%, za osteoporotične prelome 18%, a za prelom kuka čak 49% i to kod oba pola zajedno [37].

✓ Prethodni prelomi

Nakon prvog preloma usljed blage traume, poput pada, stariji muškarci i žene suočavaju se sa značajno većim rizikom od novih preloma svih tipova, posebno u periodu od narednih 5–10 godina [38]. Osobe koje su već imale prelome imaju 86% veću vjerovatnoću da će doživjeti još neki prelom, u poređenju sa onima koje nisu imale prelom. Rizik od ponovnih preloma gotovo je dva puta veći (1,86 puta) nego kod osoba bez prethodnih preloma [39,40].

✓ Rasa

Bijelci i Azijci imaju najveći rizik od osteoporoze. Prema SZO (2003), 15% bijelaca starijih od 50 godina i 70% starijih od 80 godina imaju osteoporozu. U SAD-u 10,3% stanovništva ima osteoporozu, uključujući i 30% bijelih žena u postmenopauzi. Osteoporoza je češća u azijskim zemljama, dok je u Australiji rijetka nego kod bijelaca u Evropi i Sjevernoj Americi. Hispanci i američki Indijanci imaju umjeren rizik, dok crnci imaju najmanji rizik, uz viši BMD i niže stope preloma [9].

✓ Nedostatak estrogena i amenoreja

Nedostatak estrogena zbog poremećaja u endokrinom sistemu ubrzava gubitak koštane mase kod mladih žena i smanjuje njen razvoj. Amenoreja, povezana sa povećanim rizikom od osteoporoze, može nastati usljed intenzivnog vježbanja, poremećaja ishrane, bolesti ili hormonskih poremećaja, a ponekad se liječi hormonskom terapijom [41].

✓ Menopauza i histerektomija

Žene u postmenopauzi i one kojima su odstranjeni jajnici moraju posebno paziti na zdravlje kostiju. Menopauza prije 40. godine značajno povećava rizik od preloma, nezavisno od terapije za osteoporozu [42]. Uklanjanje jajnika pri histerektomiji takođe povećava ukupni rizik od preloma za oko 20%, ali bez statistički značajnog uticaja na tipične osteoporotične prelome kuka, ručnog zgloba i kičme [43].

1.7.2. Promjenljivi faktori rizika

✓ Alkohol

Veza između unosa alkohola i rizika od preloma nije linearna. Rizik se ne povećava kod unosa do 2 jedinice dnevno (npr. 2 čaše vina po 120 ml), dok iznad tog praga raste za 23% kod bilo kojeg preloma, 38% kod osteoporotičnih preloma i 68% kod preloma kuka, u poređenju sa osobama koje piju umjereno ili ne piju. Visok unos alkohola izaziva sekundarnu osteoporozu usljed štetnog djelovanja na ćelije koje formiraju kost, hormone koji regulišu kalcijum i zbog lošeg nutritivnog statusa (nedostatak kalcijuma, proteina i vitamina D) [44].

✓ Pušenje

Pušenje je povezano sa smanjenjem BMD-a i povećanim rizikom od preloma, pri čemu se taj rizik povećava s godinama. Osobe koje trenutno puše, kao i one sa ranijom navikom pušenja, imaju veći rizik od preloma u odnosu na nepušače. Aktivni pušači imaju 25% veći rizik za bilo koji prelom i čak 60% veći rizik za prelom kuka, nezavisno od gustine kostiju [45].

✓ Nizak indeks tjelesne mase (ITM)

Niska tjelesna masa ($ITM < 20 \text{ kg/m}^2$) povezana je sa povećanim gubitkom koštane mase i većim rizikom od preloma, posebno preloma kuka. Iako se dugo smatrala zaštitnom, gojaznost takođe nosi rizik za određene prelome, nezavisno od BMD-a [46,47].

✓ Loša ishrana – nizak unos kalcijuma i vitamina D u ishrani

Usljed nedovoljnog unosa kalcijuma iz hrane aktivira se PTH, koji podstiče razgradnju kostiju kako bi se oslobodio kalcijum neophodan za funkciju skeleta, nerava i mišića. Adekvatan unos proteina doprinosi boljoj apsorpciji kalcijuma, dok je vitamin D neophodan za njegovo upijanje u crijevima. Vitamin D se sintetise u koži pod uticajem sunca, a dovoljno je povremeno izlaganje suncu od 10 do 15 minuta dnevno. Kod starijih osoba, onih sa smanjenom izloženošću suncu ili tokom zimskih mjeseci na sjevernim geografskim širinama, preporučuje se unos vitamina D i kalcijuma putem ishrane i dodataka ishrani. U svrhu prevencije osteoporoze, starijim osobama preporučuje se dnevni unos 800 do 1000 IU vitamina D i 1000 do 1200 mg kalcijuma [10,48].

✓ Poremećaji u ishrani

Bolesti gastrointestinalnog sistema mogu smanjiti apsorpciju nutrijenata i povećati rizik od osteoporoze. Osobe sa upalnim bolestima crijeva (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis), celijakijom, intolerancijom na laktozu i anoreksijom moraju pratiti svoj nutritivni status [10].

✓ Nedovoljna fizička aktivnost

Sedentarni stil života i slabija neuromuskularna funkcija povećavaju rizik od preloma. Žene koje sjede više od 9 sati dnevno imaju 50% veći rizik od preloma kuka u poređenju sa onima koje sjede manje od 6 sati [49–53].

✓ Česti padovi

Padovi su česti kod starijih osoba. Svake godine pad doživi jedna trećina osoba starijih od 65 godina i polovina starijih od 85 godina [54]. Iako većina padova ne dovodi do preloma, preko 90% preloma kuka nastaje usljed padova, a gotovo 60% osoba koje su

pale prethodne godine doživjeće ponovni pad. Rizik se dodatno povećava kod starijih osoba sa oštećenjem vida, poremećajem ravnoteže, demencijom, nepokretnošću ili usljed korišćenja sedativa [55].

1.7.3. Faktori rizika za sekundarnu osteoporozu (bolesti i lijekovi)

Pored fiksnih i promjenljivih faktora rizika, određene bolesti i lijekovi mogu značajno povećati rizik za razvoj sekundarne osteoporoze, naročito kad su prisutni duže vrijeme ili u kombinaciji s drugim faktorima rizika. Različita zdravstvena stanja mogu povećati gubitak koštane mase te rizik od preloma i/ili padova, djelujući direktno ili indirektno na proces remodelovanja kosti, kao i na pokretljivost i ravnotežu [10]. Poremećaji koji utiču na skelet uključuju:

- 1) hronične bolesti povezane sa osteoporozom
- 2) osteoporozu izazvanu lijekovima

Od hroničnih bolesti povezanih sa osteoporozom izdvajamo:

- **Endokrine bolesti**

Endokrini poremećaji značajno doprinose razvoju osteoporoze jer utiču na hormonalnu ravnotežu i proces formiranja i razgradnje kostiju. Hormonske promjene usljed bolesti, prirodnog starenja ili djelovanja lijekova mogu narušiti koštani metabolizam i povećati rizik od preloma. Iz ove grupe izdvajamo:

- ✓ Hipogonadizam

Nedostatak estrogena kod žena i testosterona kod muškaraca povećava rizik od preloma. Oko 12,3% muškaraca starosti 40–69 godina ima manjak testosterona, što predstavlja čest uzrok osteoporoze.

- ✓ Cushingov sindrom

Uzrokovan je hronično povišenim nivoima kortizola, koji dovode do smanjenog formiranja nove kosti i povećane resorpcije, čime se povećava rizik od osteoporoze.

✓ Hiperparatireoidizam

Ovaj poremećaj karakteriše pojačana funkcija paratireoidnih žlijezda, što dovodi do povećane koncentracije PTH u krvi, a samim tim i do pojačanog oslobađanja kalcijuma iz kostiju i njihove razgradnje.

✓ Hipertireoidizam

Ubrzava metabolizam i povećava aktivnost osteoklasta, što dovodi do pojačane koštane resorpcije i povećanja koncentracije kalcijuma u krvi. Posljedica ovoga je negativan bilans kalcijuma i povećan rizik od osteoporoze [9,10,33,56].

✓ Dijabetes mellitus tip 1 i 2

Kod osoba sa DM tip 1 smanjenje BMD-a je češće i povezano je sa ranom pojavom bolesti, ne postizanjem PBM, lošom glikoregulacijom, dužim trajanjem bolesti i deficitom inzulina. Ovi faktori dovode do smanjenog formiranja kosti usljed niske aktivnosti osteoblasta i nižeg nivoa hormona kao što su inzulinu sličan faktor rasta (*engl. Insulin-like Growth Factor 1– IGF-1*) i osteokalcin. Dodatno, poremećaji u regulaciji vitamina D, PTH i magnezijuma pogoršavaju stanje kostiju. Kod osoba sa dijabetes mellitusom tip 2 (DM tip 2), iako BMD može biti očuvana ili čak povišena, rizik od preloma je povećan zbog slabijeg kvaliteta kostiju, poremećene mikrostrukture i smanjene biomehaničke čvrstine. Na povećan rizik utiču i hronična hiperglikemija, nakupljanje produkata završne glikacije (*engl. Advanced Glycation End Products – AGEs*) u kolagenu, smanjena neuromuskularna funkcija, neuropatija, gojaznost, povećan rizik od padova, hormonski faktori poput adiponektina, amilina i leptina, inzulinska rezistencija, kao i terapija (oralni antidijabetici ili inzulin) [57,58].

▪ **Autoimune bolesti**

Autoimune bolesti, uključujući upalne bolesti crijeva, povezane su sa gubitkom BMD-a, prvenstveno zbog hronične upale, glukokortikoidne terapije, deficita vitamina D i veće učestalosti kod žena. Upalni citokini koji se oslobađaju tokom bolesti negativno utiču na koštano remodelovanje.

✓ Reumatoidni artritis (RA)

Predstavlja hroničnu autoimunu bolest koja zahvata periferne zglobove, a upalni citokini (*engl. Tumor Necrosis Factor – TNF, interleukin 1– IL-1, interleukin 6 – IL-6*), podstiču aktivaciju osteoklasta i povećanu resorpciju kosti.

✓ Sistemski lupus eritematodes (SLE)

Povezan je sa sniženim ITM-om, dugotrajnom upotrebom glukokortikoida i deficitom vitamina D, što doprinosi smanjenju koštane mase.

✓ Ankilozantni spondilitis (AS)

Ova inflamatorna bolest kičmenog stuba izaziva osteopeniju kod 50% pacijenata, a osteoporozu kod 25%, često već u ranoj fazi bolesti.

✓ Multipla skleroza (MS)

Povezuje se sa osteoporozom, djelimično zbog smanjene pokretljivosti i česte upotrebe glukokortikoida tokom relapsa [33,56].

✓ Crohnova bolest i ulcerozni kolitis

Povezani su sa smanjenjem koštane mase usljed kombinacije hronične upale, glukokortikoidne terapije i nutritivnih deficita. Kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom posebno je čest manjak vitamina D, naročito kod ilealne resekcije.

✓ Celijakija

Kod djece može uzrokovati usporan rast kostiju i odloženi pubertet zbog malapsorpcije i nutritivnih deficita, dok liječenje glukokortikoidima dodatno smanjuje apsorpciju kalcijuma i vitamina D. Oko trećine pacijenata razvije osteoporozu, pri čemu su muškarci češće pogođeni.

✓ Intolerancija na laktozu

Ova bolest može doprinijeti razvoju osteoporoze zbog smanjenog unosa namirnica bogatih kalcijumom i vitaminom D [33].

Od ostalih bolesti povezanih sa osteoporozom izdvajamo:

✓ Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP)

Osteoporoza je česta kod pacijenata sa HOBP, sa prosječnom učestalošću od oko 35% [59]. Vertebralni prelomi dodatno pogoršavaju disajnu funkciju kod ovih bolesnika. Jedan takav prelom može smanjiti vitalni kapacitet pluća za oko 9% [60]. Velika populaciona studija iz Tajvana pokazala je da osobe sa HOBP imaju oko 25% veći rizik od osteoporotičnih preloma u odnosu na osobe bez ove bolesti [61].

✓ Hronična bubrežna insuficijencija (HBI)

Pacijenti sa terminalnim stadijumom bubrežne bolesti koji su na dijalizi, imaju oko četiri puta veći rizik od preloma u odnosu na opštu populaciju. Čak i blaže smanjenje procijenjene glomerularne filtracije povećava rizik od preloma kuka [62].

✓ Masna jetra (hepatična steatoza)

Povezuje se sa smanjenim BMD-om. Mehanizam nije potpuno razjašnjen, ali značajnu ulogu imaju hronična upala jetre, deficit vitamina D i nedovoljna fizička aktivnost.

✓ Uticaj terapije kod karcinoma dojke na razvoj osteoporoze

Pacijentkinje liječene od karcinoma dojke suočavaju se s rizikom od osteoporoze zbog antihormonske terapije, zračenja, hemoterapije i glukokortikoida. Epidemiološke studije pokazuju da je rizik od raka dojke veći kod žena u postmenopauzi s višom BMD. Hemoterapija često izaziva trajni poremećaj funkcije jajnika ili ranu menopauzu, što usljed smanjene koncentracije estrogena ubrzava gubitak BMD-a [63].

✓ Osteogenesis imperfecta (OI)

Predstavlja poremećaj vezivnog tkiva koji uzrokuje lomljive kosti, smanjenu koštanu masu i deformitete. Većinu slučajeva izazivaju autozomno dominantne patogene varijante u genima *COL1A1* i *COL1A2*, koji kodiraju kolagen tipa I – glavnu komponentu koštanog matriksa. Rijedi slučajevi su povezani sa mutacijama u genima koji utiču na modifikaciju ili funkciju kolagena tipa I ili na signalne puteve koji regulišu koštanu homeostazu [64].

✓ Demencija

Studije iz Ujedinjenog Kraljevstva ukazuju na povećan rizik od padova i preloma kod starijih osoba sa demencijom. U toku jedne godine, pad je zabilježen kod 66% osoba sa demencijom, u odnosu na 36% u kontrolnoj grupi iste starosne dobi [65]. Takođe, učestalost preloma kuka bila je tri puta veća kod osoba sa Alzheimerovom bolešću nego kod kognitivno zdravih osoba iste dobi [66]. Prema meta-analizi, kognitivno oštećenje je bilo prisutno kod 42%, a demencija kod 19% starijih pacijenata sa prelomom kuka [67].

▪ Lijekovi kao uzrok sekundarne osteoporoze

Određeni lijekovi mogu značajno doprinijeti razvoju sekundarne osteoporoze, bilo direktnim uticajem na metabolizam kosti, apsorpciju kalcijuma ili hormonalnu regulaciju koštane mase. U nastavku su opisani najvažniji lijekovi povezani sa gubitkom BMD-a:

✓ Glukokortikoidi

Dugotrajna terapija glukokortikoidima jedan je od najčešćih uzroka sekundarne osteoporoze. Najveći gubitak koštane mase javlja se tokom prvih šest mjeseci terapije, često uz ranu pojavu vertebralnih preloma. Rizik zavisi od doze, trajanja i kumulativne izloženosti. Smanjenje BMD-a može nastati i pri malim dozama glukokortikoida, ali je izraženije pri dozama većim od 5mg prednizona dnevno. Dodatni faktor rizika predstavljaju osnovne bolesti zbog kojih se ovi lijekovi propisuju, poput autoimunih i inflamatornih stanja [32,68,69].

✓ Heparin i oralni antikoagulansi

Dugotrajna primjena heparina smanjuje BMD, a efekat zavisi od doze i trajanja terapije. Nasuprot tome, antagonisti vitamina K imaju znatno slabiji uticaj na koštanu masu.

✓ Antiepileptici

Imaju širok spektar efekata uključujući i indukciju citohroma P450 i drugih enzima, što dovodi do katabolizma vitamina D, hipokalcemije i drugih posljedica koje mogu značajno smanjiti koštanu masu. Oni su nezavisan faktor rizika za osteoporozu.

✓ Terapija hormonima štitne žlijezde (levotiroksin)

Smanjenje BMD-a može se javiti kod pacijenata koji imaju nizak nivo tireostimulirajućeg hormona (TSH) tokom liječenja, naročito u prvoj godini terapije i uglavnom zahvata kortikalni dio kosti. Ipak, rizik od preloma u ovom slučaju nije značajno povećan.

✓ Imunosupresivi (ciklosporin)

Ciklosporin, koji se često koristi prije i poslije transplantacije organa, ima kompleksan efekat na kost. U nižim koncentracijama može stimulisati formiranje kosti, ali u višim dozama djeluje katabolički, smanjujući BMD i povećavajući rizik od osteoporoze [9,32].

✓ Diuretici

Petljasti diuretici (npr. furosemid) pojačavaju izlučivanje kalcijuma putem bubrega, što može doprinijeti smanjenju BMD-a i većem riziku od preloma [70]. Nasuprot tome, tiazidni diuretici smanjuju izlučivanje kalcijuma i podržavaju razvoj koštanog tkiva, što potencijalno povećava BMD i smanjuje rizik od osteoporotičnih preloma [71–73].

1.8. Simptomi i znaci osteoporoze

Osteoporoza u ranoj fazi najčešće ne izaziva simptome. Neki pacijenti mogu osjećati bol u kostima, mišićima ili leđima. Dijagnoza se često postavlja tek nakon preloma, posebno kod izraženije osteoporoze. Vertebralni (kompresivni) prelomi najčešće se javljaju na pršljenovima koji nose najveće opterećenje – to su srednji i donji grudni pršljenovi, posebno od osmog torakalnog pršljenja (Th8) naniže. Ovi prelomi mogu nastati uz minimalnu traumu ili čak bez nje. S druge strane, prelomi koji nastaju iznad četvrtog torakalnog pršljenja (Th4) češće su povezani sa malignim bolestima. Bol se obično javlja naglo, lokalizovan je u leđima, pogoršava se pri uspravljanju i može biti praćen osjetljivošću na dodir. U većini slučajeva povlači se u roku od sedam dana, ali kod nekih pacijenata ostaje kao rezidualni (zaostali) bol, koji traje i do tri mjeseca ili duže. Višestruki prelomi pršljenova mogu dovesti do kifoze, što dodatno opterećuje kičmu i izaziva hroničan, tup bol, naročito u donjem torakalnom i lumbalnom dijelu. Prelomi kuka i distalnog radijusa su najčešće posljedica padova [27].

1.9. Dijagnostička evaluacija osteoporoze

Procjena osteoporoze obuhvata prikupljanje anamneze, fizikalni pregled, laboratorijske nalaze i radiološke pretrage, s ciljem otkrivanja bolesti ili procjene rizika za njen razvoj.

1.9.1. Anamneza i fizikalni pregled

Anamneza omogućava identifikaciju faktora rizika, kao što su prethodni prelomi, bol u leđima, gubitak visine, porodična istorija osteoporoze, prisustvo hroničnih bolesti i dugotrajna upotreba određenih lijekova. Takođe se procjenjuju životne navike (ishrana, fizička aktivnost, pušenje, alkohol) i istorija padova. Prilikom fizikalnog pregleda treba obratiti pažnju na deformitete kičme ili lokalizovani bol na palpaciju kičme. Važno je mjeriti visinu i ITM [8].

1.9.2. Laboratorijska dijagnostika

Laboratorijske analize pomažu u isključivanju sekundarnih uzroka osteoporoze i procjeni opšteg zdravstvenog stanja. Nalazi koji se najčešće analiziraju su:

- kompletna krvna slika i sedimentacija eritrocita;
- serumski kalcijum, fosfor, kreatinin i albumin;
- alkalna fosfataza u serumu;
- hormonski status.

Mogu se odrediti i markeri koštane pregradnje:

- PINP (*engl. Procollagen type 1 N-terminal propeptide*) – pokazatelj stvaranja nove kosti;
- CTX (*engl. C-terminal telopeptide of type 1 collagen*) – pokazatelj razgradnje kosti [8,74,75].

1.9.3. Radiološka dijagnostika

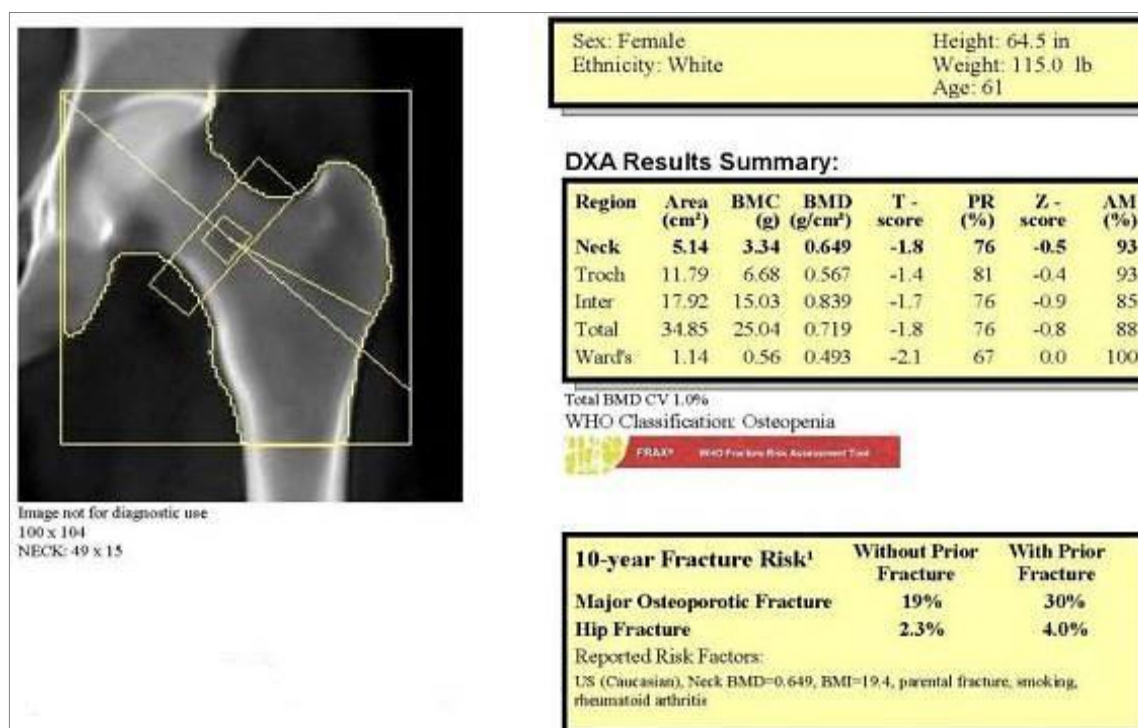
Od radiološke dijagnostike na prvom mjestu izdvaja se:

- ✓ Dvoenergetska X-zračna apsorpciometrija (*engl. Dual-energy X-ray Absorptiometry – DXA*), koja predstavlja zlatni standard za mjerenje koštane gustine.

Preporučuje se:

- ženama starijim od 65 godina;
- postmenopauzalnim ženama sa faktorima rizika;
- muškarcima starijim od 70 godina ili ranije kod sumnje na osteoporozu;
- osobama sa prethodnim prelomima ili hroničnim bolestima povezanim sa gubitkom BMD-a;
- pacijentima koji su na terapiji za osteoporozu radi praćenja efekta liječenja.

DXA mjeri BMD na kuku i lumbalnoj kičmi, a rezultati se izražavaju kao T-skor koji pokazuje odstupanje BMD-a u odnosu na prosječnu vrijednost zdrave mlade populacije 20–29 godina i Z-skor koji označava odstupanje BMD-a u odnosu na prosječnu vrijednost osoba iste dobi i pola. Na osnovu T-skor vrijednosti, prema kriterijumima SZO, određuje se da li pacijent ima normalnu BMD, osteopeniju ili osteoporozu. Kontrolna mjerenja preporučuju se svake dvije godine, na istom uređaju, kako bi se osigurao kontinuitet i tačnost. Savremeni DXA uređaji omogućavaju i automatsku procjenu rizika od preloma putem FRAX alata (Slika 7), dok dodatna analiza mikroskopske strukture kostiju kroz trabekularni koštani skor (TBS), značajno proširuje kliničku upotrebu ove dijagnostike.



Slika 7. Ilustrovani primjer DXA nalaza lijevog femura sa prikazom BMD-a i FRAX rizika. Izvor: prilagođeno prema [89].

- ✓ QUS (kvantitativna ultrazvučna denzitometrija) – koristi se za procjenu BMD-a na petnoj kosti, bez izlaganja zračenju, ali sa manjom preciznošću.
- ✓ QCT (kvantitativna kompjuterizovana tomografija) – mjeri gustinu trabekularne kosti; precizna je, ali uz veću dozu zračenja.
- ✓ Rtg snimci – otkrivaju uznapredovale promjene i prelome kada je već došlo do značajnog gubitka BMD-a.
- ✓ MR (magnetna rezonanca) – najosjetljivija metoda za procjenu preloma pršljenova i kvalitetnu procjenu koštane strukture.

1.9.4. FRAX alat

FRAX (*engl. Fracture Risk Assessment Tool*) je alat koji procjenjuje desetogodišnji rizik od preloma kuka i drugih velikih osteoporotičnih preloma, koristeći kliničke faktore rizika i po potrebi vrijednosti BMD-a dobijene iz DXA metode [3,8,10,76,77].

1.10. Klinički upitnik za procjenu rizika od preloma (FRAX)

Procjena rizika za osteoporotične prelome u okviru primarne zdravstvene zaštite ima važnu ulogu u pravovremenoj identifikaciji osoba sa povećanim rizikom, racionalnijem korišćenju dijagnostičkih resursa kao što je DXA skeniranje, te donošenju odluka o preventivnim i terapijskim mjerama [7].

Iako je DXA metoda zlatni standard za mjerenje BMD-a, njena dostupnost je ograničena u brojnim sredinama. U Sjevernoj Americi koristi se i u svrhu skrininga, dok se u većini drugih zemalja koristi isključivo za postavljanje dijagnoze. Troškovi skrininga su visoki, rezultati mogu varirati u zavisnosti od aparata, a sama metoda ne procjenjuje individualni rizik od preloma [7,78]. DXA ima visoku specifičnost, ali nisku senzitivnost, što znači da mnoge osobe koje dožive osteoporotski prelom imaju vrijednosti BMD-a iznad vrijednosti za osteoporozu ($-2,5$ SD) [79]. Ova metoda mjeri koštanu masu, ali ne i kvalitet kosti koji zavisi od mikroarhitekture kosti, koštanog remodelovanja, mineralizacije i akumulacije oštećenja [80,81].

S obzirom na asimptomatski tok i učestalost preloma pri minimalnoj traumi, osteoporoza je prepoznata kao prioritet u ranom otkrivanju [82].

U cilju lakše identifikacije osoba sa povišenim rizikom za osteoporotične prelome, razvijeno je više kliničkih upitnika, među kojima se posebno izdvajaju:

Garvan Fracture Risk Calculator

Razvijen je na osnovu podataka međunarodne *Dubbo* studije provedene u Australiji. Procjenjuje petogodišnji i desetogodišnji rizik od preloma, izražen u procentima. Uključuje u procjenu i vrijednost BMD-a ako je dostupna. Može se pronaći na adresi: <http://garvan.org.au/promotions/bone-fracture-risk/calculator/> [6].

QFracture Score

Predstavlja noviji algoritam razvijen za populaciju Velike Britanije. Procjenjuje desetogodišnji apsolutni rizik od preloma. Obuhvata osobe starosne dobi od 33 do 99 godina i veći broj faktora rizika, uključujući i padove. Nema opciju za unos BMD-a. Dostupan na: <http://www.qfracture.org/>. [6]

FRAX upitnik

Predstavlja najzastupljeniji algoritam za desetogodišnju procjenu rizika od velikog osteoporotičnog preloma (kičmeni pršljenovi, kuk, rame i podlaktica) i preloma kuka. Razvio ga je Centar za metabolička oboljenja kostiju iz Šefilda (Velika Britanija), uz podršku SZO, a formulisan je od strane profesora Džona Kanisa i njegovih saradnika 2008. godine. Namijenjen je za osobe starosne dobi između 40 i 90 godina.

Faktori rizika obuhvaćeni upitnikom su:

- starost;
- pol;
- tjelesna masa i visina;
- pušački status;
- dugotrajna primjena glukokortikoida (duže od tri mjeseca);
- reumatoidni artritis;
- unos alkohola ≥ 3 jedinice dnevno;
- sekundarna osteoporoza (DM tip 1, hipogonadizam ili prijevremena menopauza (< 45 godine života), hronična malapsorpcija i malnutricija, hipertireoidizam, osteogenesis imperfecta, HBI, hronične bolesti jetre);
- ako je dostupno, u kalkulator se unosi i vrijednost BMD-a na vratu femura.

Procjena rizika od preloma vrši se individualno, a nakon označavanja odgovora na pitanja koja predstavljaju faktore rizika u FRAX alatu, dobija se desetogodišnja

vjerovatnoća od nastanka velikih osteoporotičnih preloma i preloma kuka, izražena u procentima [7,83].

FRAX je razvijen na osnovu meta-analiza velikih prospektivnih populacionih kohortnih studija iz Evrope, Azije, Sjeverne Amerike i Australije, među koje spadaju *Rotterdam*, *EVOS/EPOS*, *CaMos*, *Rochester*, *Sheffield*, *Dubbo*, *EPIDOS*, *OFELY*, *Kuopio*, *Hiroshima* i dvije kohorte iz Geteborga, koje su korišćene za identifikaciju faktora rizika i konstrukciju algoritma. Nakon toga, alat je validiran u 11 nezavisnih kohorti, pretežno žena, kako bi se provjerila njegova pouzdanost i preciznost [84,85].

Za razliku od Garvanovog i Qfracture kalkulatora, koji daju podatke o kumulativnoj incidenciji preloma, odnosno koliko će osoba iz određene populacije doživjeti prelom tokom vremena, FRAX procjenjuje desetogodišnju vjerovatnoću preloma, uzimajući u obzir i vjerovatnoću smrti od drugih uzroka u istom periodu.

Obzirom da je validiran na velikim međunarodnim kohortama, prilagođen je specifičnostima svake zemlje, uključujući učestalost preloma, stopu smrtnosti i etničku pripadnost što mu daje prednost u globalnoj primjeni. Nasuprot tome, Garvanov kalkulator je specifičan za australijsku populaciju, a Qfracture prvenstveno za britansku, što ograničava njihovu širu primjenu.

Za države koje nemaju svoj FRAX model, preporučuje se korišćenje modela iz demografski slične susjedne države. Trenutno je dostupno 86 modela za 78 zemalja, na više jezika.

FRAX je integrisan u brojne međunarodne i nacionalne vodiče za dijagnostiku i liječenje osteoporoze, što dodatno potvrđuje njegovu kliničku vrijednost i široku primjenu u svakodnevnoj praksi. Dostupan je na: <https://www.sheffield.ac.uk/frax> (Slika 8) [83,84–86].



FRAX®
Alat za procenu rizika preloma

Početna
Alat za izračunavanje
Paper Charts
Često postavljena pitanja
Reference
CE Mark
Serbia

Alat za izračunavanje

Molimo odgovorite na niže postavljena pitanja za izračunavanje desetogodišnjeg rizika od prijeloma sa BMD.

Država: **Srbija**
Ime:
O faktorima rizika

Upitnik:

1. Dob (između 40 i 90 godina) ili datum rođenja
Starost: Datum i godina rođenja: G: M: D:

2. Pol
☐ Muški pol ☐ Ženski pol

3. Težina

4. Visina (cm)

5. Prethodni prelomi ☒ Ne ☐ Da

6. Prelomi kuka kod roditelja ☒ Ne ☐ Da

7. Pušač ☒ Ne ☐ Da

8. Glukokortikoidi ☒ Ne ☐ Da

9. Reumatoidni artritis ☒ Ne ☐ Da

10. Sekundarna osteoporoza ☒ Ne ☐ Da

11. Alkohol: 3 ili više jedinica pića dnevno ☒ Ne ☐ Da

12. Mineralna gustina vrata bedrene kosti

Odoberi gustinu kosti izračunatu dezintometrijom

Izbriši Izračunaj



Preračunavanje težine

Funte ➡ Kilogram

Preračunavanje visine

inči ➡ cm

00010181

Osobe kod kojih je procena rizika od preloma urađena nakon 01. juna 2011.

Slika 8. FRAX algoritam. Izvor: [referenca 83].

1.10.1. Preporuke za korišćenje FRAX upitnika

Prema smjernicama Američke fondacije za zdravlje kostiju i osteoporozi (*engl. Bone Health and Osteoporosis Foundation – BHO*F), primjena FRAX upitnika definisana je sljedećim preporukama:

- namijenjen je ženama u postmenopauzi i muškarcima starijim od 50 godina;
- nije validiran za mlađe odrasle osobe, djecu, niti za pacijente na terapiji za osteoporozi, osim ako nisu prekinuli terapiju u periodu od 1 do 2 godine;
- preporučuje se korišćenje BMD vrijednosti vrata femura, a ne drugih lokacija kao što je lumbalna kičma, zbog potencijalnih grešaka usljed degenerativnih promjena;
- SZO je utvrdila da je kod većine sekundarnih uzroka osteoporoze rizik od preloma prvenstveno posredovan uticajem na BMD. Iz tog razloga, kada se u FRAX unese vrijednost BMD-a vrata femura, opcija za unos sekundarnih uzroka se automatski deaktivira [87].

1.10.2. Tumačenje FRAX skora za procjenu rizika od preloma u okviru vodećih nacionalnih smjernica za osteoporozi

Na osnovu FRAX algoritma, pacijenti se mogu klasifikovati u različite kategorije rizika, što olakšava donošenje odluka o liječenju. Značajne vrijednosti FRAX skora prema BHO F smjernicama su:

- desetogodišnji rizik za velike osteoporotične prelome (*engl. Major Osteoporotic Fracture – MOF*) $\geq 20\%$;
- desetogodišnji rizik za prelom kuka (*engl. Hip Fracture – HF*) $\geq 3\%$.

Terapiju treba započeti kod žena u postmenopauzi i muškaraca starosti 50 i više godina sa osteopenijom (T-skor između $-1,0$ i $-2,5$) i vrijednostima FRAX skora za MOF $\geq 20\%$ ili HF $\geq 3\%$ [87].

Na osnovu FRAX algoritma, a u skladu sa preporukama Američke akademije za kliničku endokrinologiju i Američkog koledža za endokrinologiju (*engl. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology – AACE/ACE*) pacijenti se svrstavaju u četiri kategorije rizika:

- nizak rizik – ne uključuje prethodni prelom kičme i kuka, T-skor na kičmi i kuku $\geq -1,0$, desetogodišnji rizik za MOF je $< 20\%$ i za HF $< 3\%$;
- umjeren rizik – ne uključuje prethodni prelom kičme i kuka, T-skor na kičmi i kuku $> -2,5$, desetogodišnji rizik za MOF je $< 20\%$ i za HF $< 3\%$.
- visok rizik – uključuje prethodni prelom kičme ili kuka, ili T-skor na kičmi ili kuku $\leq -2,5$, ili desetogodišnji rizik za MOF $\geq 20\%$, ili desetogodišnji rizik za HF $\geq 3\%$;
- veoma visok rizik – višestruki prelomi, T-skor na kičmi ili kuku $\leq -2,5$, kao i prelomi kod pacijenata koji su već na terapiji za osteoporozu, ili su dugo na terapiji glukokortikoidima, ili imaju veoma nizak T-skor, ili FRAX skor za MOF $> 30\%$, ili FRAX skor za HF $> 4,5\%$ [88–90].

Prema preporukama Naučnog savjetodavnog odbora Evropskog društva za kliničke i ekonomske aspekte osteoporoze (*engl. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis – ESCEO*) i Odbora naučnih savjetnika i nacionalnih društava Međunarodne fondacije za osteoporozu (*engl. International Osteoporosis Foundation – IOF*), desetogodišnju procjenu rizika od preloma FRAX alatom treba sprovesti kod postmenopauzalnih žena sa jednim ili više kliničkih faktora rizika, ukoliko bi rezultat procjene mogao uticati na odluku o liječenju. Izuzetak su žene sa prethodnim fragilnim prelomima, kod kojih se FRAX procjena ne sprovodi, jer se smatraju kandidatima za liječenje, dok se BMD mjerenje može koristiti kao dopunska procjena ili za praćenje terapijskog odgovora.

Kod postmenopauzalnih žena bez prethodnog fragilnog preloma, inicijalna procjena rizika sprovodi se FRAX-om bez uključivanja BMD-a. U odsustvu drugih kliničkih indikacija, žene sa procijenjenim vrijednostima ispod donjeg praga smatraju se niskorizičnim i ne zahtijevaju liječenje. Dalji postupak zavisi od dostupnosti DXA dijagnostike [80].

Ukoliko je DXA dijagnostika lako dostupna, kod žena sa vrijednostima FRAX skora iznad donjeg praga procjene preporučuje se mjerenje BMD-a i ponovna procjena rizika primjenom FRAX-a sa uključenim BMD-om. Liječenje se preporučuje ako procijenjena vjerovatnoća rizika od preloma prelazi intervencijski prag [80].

U uslovima ograničene dostupnosti DXA dijagnostike, kod postmenopauzalnih žena primjenjuju se donji i gornji prag procjene rizika. Žene sa vrijednostima FRAX skora

ispod donjeg praga ne zahtijevaju liječenje, dok se kod onih sa vrijednostima iznad gornjeg praga liječenje može započeti bez prethodnog mjerenja BMD-a. Kod žena sa vrijednostima FRAX skora između ova dva praga preporučuje se mjerenje BMD-a, ponavlja se FRAX procjena sa uključenim BMD-om, a liječenje započinje ukoliko vrijednosti prelaze intervencijski prag [80].

Ukoliko DXA dijagnostika nije dostupna, kod muškaraca i žena bez prethodnog fragilnog preloma odluka o liječenju zasniva se isključivo na FRAX procjeni bez BMD-a. Osobe sa vrijednostima FRAX skora ispod intervencijskog praga mogu se smatrati niskorizičnim u pogledu potrebe za liječenjem, dok se kod onih sa vrijednostima iznad intervencijskog praga može razmotriti započinjanje liječenja [80].

Intervencijski prag definisan je kao destogodišnja vjerovatnoća velikog osteoporotičnog preloma kod žena sa prethodnim prelomom, bez drugih kliničkih faktora rizika, sa ITM-om 24 kg/m^2 , bez uključivanja BMD-a. Donji prag procjene zasnovan je na vjerovatnoći kod žena bez kliničkih faktora rizika (ITM- 24 kg/m^2 , bez BMD-a), dok je gornji prag procjene postavljen na 1,2 puta veću vrijednost od praga za intervenciju. Pored pragova za procjenu desetogodišnje vjerovatnoće za MOF, mogu se koristiti i pragovi za procjenu desetogodišnje vjerovatnoće za HF. U tabeli 2 prikazane su vrijednosti koje predstavljaju populacioni ponderisani prosjek za pet glavnih zemalja Evropske unije (Velika Britanija, Njemačka, Francuska, Italija, Španija) [80].

Tabela 2. Pragovi za procjenu rizika od velikih osteoporotičnih preloma

Starosne kategorije	Prag intervencije	Donji prag procjene	Gornji prag procjene
40–44	5,2	2,3	6,2
45–49	5,4	2,4	6,5
50–54	6,3	2,9	7,6
55–59	7,6	3,6	9,1
60–64	9,9	4,9	11,9
65–69	13,4	6,9	16,1
70–74	17,6	9,7	21,5
75–79	23,0	13,7	27,6
80–84	29,1	18,7	34,9
85–89	31,8	20,9	38,2
90–94	31,7	20,8	38,0
95–99	32,2	21,1	38,6
100+	32,5	21,3	39,0

Izvor: prilagođeno prema [80].

Prema britanskom nacionalnom vodiču za osteoporozu (engl. *National Osteoporosis Guideline Group* – NOGG) pacijenti se nakon FRAX procjene svrstavaju u četiri kategorije rizika:

- donji prag za procjenu rizika (engl. *Lower Assessment Threshold* – **LAT**) – ako je FRAX skor ispod ovog praga, preporučuje se samo promjena životnog stila;
- prag za intervenciju (engl. *Intervention Threshold* – **IT**) – iznad ovog praga treba razmotriti DXA mjerenje; liječenje se preporučuje ukoliko FRAX skor sa BMD-om ponovo prelazi IT prag, ako je DXA mjerenje nepraktično/kontraindikovano;
- gornji prag za procjenu rizika (engl. *Upper Assessment Threshold* – **UAT**) – iznad ovog praga nije potrebno mjeriti BMD; liječenje se započinje odmah;
- prag za vrlo visok rizik (engl. *Very High Risk Threshold* – **VHRT**) – indikovana je specijalistička procjena i razmatranje intenzivnije terapije [91].

Za osobe mlađe od 70 godina, primjenjuju se uzrasno specifični pragovi rizika prikazani u tabeli 3, zasnovani na FRAX vrijednostima za MOF i HF, koji služe kao orijentir za interpretaciju rezultata. Kod osoba starijih od 70 godina, primjenjuju se fiksni pragovi: $\geq 20\%$ za MOF i $\geq 3\%$ za HF, koji se koriste kao kriterijumi za donošenje odluka o liječenju [92].

Tabela 3. Pragovi za procjenu rizika od velikih osteoporotičnih preloma i preloma kuka prema NOGG-u

Starost (godine)	Donji prag procjene	Prag intervencije	Gornji prag procjene	Prag vrlo visokog rizika
Veliki osteoporotični prelomi				
50	3,4	7,3	8,8	11,7
55	4,5	9,5	11,4	15,2
60	6,0	12,2	14,6	19,4
65	8,6	16,5	19,8	26,4
70	11,1	20,3	24,4	32,5
Prelomi kuka				
50	0,23	0,91	1,1	1,5
55	0,43	1,5	1,7	2,3
60	0,80	2,3	2,8	3,7
65	1,4	3,5	4,2	5,6
70	2,6	5,4	6,5	8,6

Izvor: prilagođeno prema [91].

Prema NOGG-u liječenje se preporučuje:

- ženama i muškarcima sa prethodnim i/ili nedavnim fragilnim prelomom, pri čemu procjena rizika od preloma može pomoći u izboru terapije, posebno kod starijih osoba;
- osobama bez prethodnog preloma, ako FRAX uz BMD procjenu prelazi IT prag;
- osobama sa umjerenim rizikom od preloma, kojim DXA mjerenje nije dostupno, praktično ili je kontraindikovano, posebno kod izratito krhkih pacijenata, kod kojih postoji istorija fragilnog preloma i/ili FRAX rizik iznad IT praga;

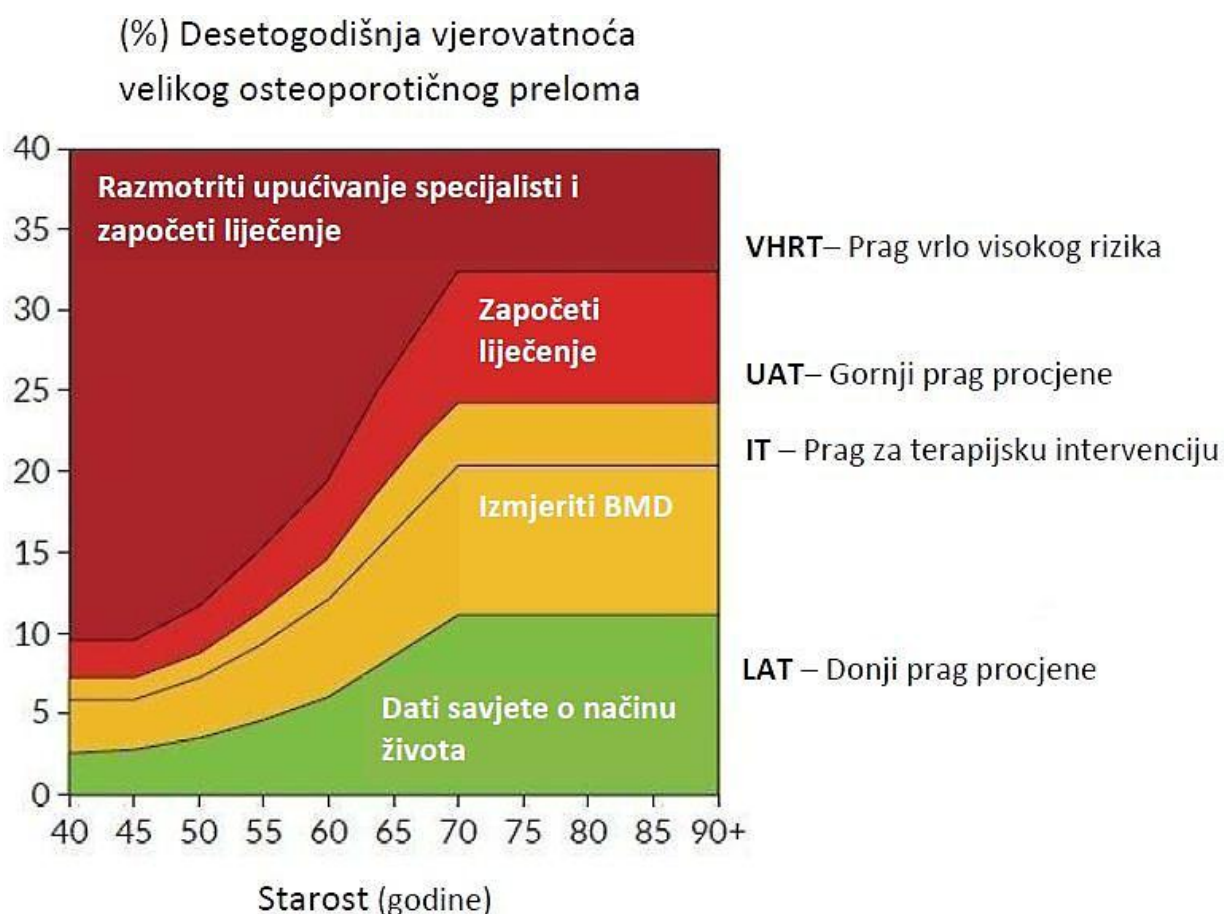
Za veoma visok rizik od preloma (VHRT), kod kojeg se preporučuje upućivanje specijalisti, dovoljna je prisutnost jednog, ali klinički značajnog faktora rizika:

- nedavni vertebralni prelom (u posljednje dvije godine);
- dva ili više vertebralnih preloma;
- BMD T-skor $\leq -3,5$ SD;
- terapija visokim dozama glukokortikoida ($\geq 7,5$ mg/dan duže od tri mjeseca);
- više udruženih faktora rizika sa ranijim prelomom pri maloj traumi;
- druge pokazatelje visokog rizika, uključujući i one definisane FRAX-om.



Slika 9. Algoritam za procjenu i upravljanje pacijentima s rizikom od preloma prema NOGG smjernicama. Izvor: prilagođeno prema [91].

Pored numeričkih tablica za procjenu rizika od MOF i HF, FRAX platforma omogućava i integrisani NOGG vodič koji, na osnovu faktora rizika, eventualno dostupnog BMD-a i FRAX skora, automatski klasifikuje pacijente u kategorije rizika i predlaže dalje korake: promjenu životnog stila, dodatnu dijagnostiku, terapiju ili upućivanje specijalisti. Rezultati se prikazuju grafički – na jedan ili dva panela. Ako vrijednost BMD-a nije uključena u FRAX, prikazuje se jedan panel sa izračunatom vjerovatnoćom FRAX skora za MOF (Slika 10), a kada se unese vrijednost BMD-a, prikazuju se dva panela – za MOF i HF. U tom slučaju, kad je vrijednost BMD-a uključena, ukupni rizik (nizak, srednji, visok ili vrlo visok) određuje se prema višoj vrijednosti između MOF i HF rizika. Pragovi rizika (LAT, IT, UAT, VHRT) za desetogodišnju vjerovatnoću preloma su takođe prikazani grafički, čime se omogućava brzo, individualizovano i praktično donošenje odluka u svakodnevnoj kliničkoj praksi [91].



Slika 10. Prikaz panela za procjenu i upravljanje rizikom od MOF-a prema integrisanom britanskom vodiču u FRAX model bez unosa vrijednosti BMD-a.
Izvor: prilagođeno prema [91].

1.10.3. Uloga trabekularnog skora kostiju (TBS) u procjeni rizika od preloma

Trabekularni indeks gustine kostiju (*engl. Trabecular Bone Score-TBS*) je dodatni klinički alat koji se dobija na osnovu analize teksture sivih nijansi na DXA snimcima lumbalne kičme. On pruža direktne informacije o mikroarhitekturi trabekularne kosti, nezavisno od BMD-a. Nizak TBS dosljedno je povezan sa povećanim rizikom od osteoporotičnih preloma, bez obzira na vrijednosti BMD-a i kliničke faktore rizika sadržane u FRAX algoritmu [80]. TBS se računa pomoću softvera *TBS iNsight*, koji analizira anteroposteriorni DXA snimak lumbalne kičme, a vrijednosti dobijene ovom analizom mogu se integrisati u FRAX kako bi se preciznije procijenila desetogodišnja vjerovatnoća od preloma. Prilagođavanje FRAX skora za TBS omogućava bolju stratifikaciju rizika i povećava tačnost predikcije, posebno kod osoba sa graničnim BMD vrijednostima (Slika 11). Dostupan je na <https://www.sheffield.ac.uk/frax>. [83].

FRAX adjusted for TBS

WHO FRAX web site What is TBS? Calculation Tool References TBS web site English

Calculation tool

Country:
Name/ID: -
Age: 59
Sex: Female
BMI (kg/m²): 22.6

Please enter the Trabecular Bone Score to compute the ten year probability of fracture adjusted for TBS

DXA device manufacturer:

Lumbar Spine TBS:

Attention: TBS values are accurate only for patients (women and men) with a BMI in the range [15 – 37 kg/m²]

**The 10 year probability of fracture (%)
Adjusted for TBS**

Major Osteoporotic Fracture: 11

Hip Fracture: 3.2

00000548
Individuals with fracture risk assessed
since April 15, 2015

Slika 11. Desetogodišnji rizik od preloma, standardizovan prema TBS-u , prikazan kroz FRAX algoritam. Izvor: [referenca 83].

1.10.4. Opravdanost primjene FRAX upitnika

Iako rezultati DXA-e često ne ukazuju na osteoporozu, već pokazuju opseg osteopenije, osteoporotični prelomi najčešće se dešavaju upravo u ovoj populaciji. Zato je važno pravovremeno prepoznati pacijente sa povećanim rizikom i sprovesti odgovarajuće preventivne mjere. FRAX upitnik je jednostavna i dostupna metoda za procjenu desetogodišnjeg rizika od preloma, koja se može koristiti i bez BMD nalaza, što ga čini posebno korisnim u svakodnevnoj praksi, naročito u okviru primarne zdravstvene zaštite [93].

Studije pokazuju da se FRAX bez BMD-a može pouzdano koristiti za skrining rizika od osteoporoze, posebno u sredinama sa ograničenim resursima gdje pristup DXA skeniranju nije uvijek moguć. *Inderjeeth i saradnici* pokazali su da FRAX donosi tačne kliničke odluke u preko 80% slučajeva kod osoba starijih od 70 godina, čime se značajno smanjuje potreba za DXA pregledima i istovremeno broj propuštenih slučajeva osteoporoze [94]. Slične nalaze potvrdila je i studija *Stephanus i saradnika* na populaciji starijoj od 50 godina u Brazilu, gdje je FRAX bez BMD-a pokazao dobru prediktivnu vrijednost za prelom kuka, što ga čini praktičnim alatom za primjenu u populacijama sa ograničenim dijagnostičkim mogućnostima [95]. *Wang i saradnici* su na kineskoj populaciji potvrdili da FRAX sa i bez BMD-a visoko korelira i da je efikasan u procjeni rizika, posebno za prelome vrata femura [96].

Ipak, kod starijih pacijenata sa većim rizikom i komorbiditetima, preporučuje se dopuna FRAX procjene DXA dijagnostikom. *McCloskey i saradnici* ukazuju na značajne nedostatke u dijagnostifikovanju i liječenju osteoporoze u primarnoj zdravstvenoj zaštiti širom Evrope. Manje od polovine pacijentkinja sa povišenim rizikom imalo je postavljenu dijagnozu i primalo odgovarajuću terapiju, a zemlje sa nižim stepenom korišćenja DXA metode pokazivale su izraženiji nesklad u terapijskoj praksi [97]. *Camp i saradnici* takođe su potvrdili nisku stopu liječenja i neadekvatnu prevenciju rizika od padova u gerijatrijskim ambulantama primarne zdravstvene zaštite [98].

De Oliveria i saradnici ispitivali su validnost FRAX upitnika kod postmenopauzalnih žena sa DM tip 2. Pošto DM tip 2 nije direkto uključen u originalni FRAX model, testirane su dvije prilagođene verzije: povećanje hronološke starosti za deset godina i označavanje dijabetesa kao RA koji je uključen u FRAX. Obe modifikacije su

poboljšale usklađenost procijenjenog i stvarnog rizika, potvrđujući koristnost FRAX-a i u ovoj populaciji [99].

Uspješna integracija FRAX-a u primarnoj zdravstvenoj zaštiti zavisi i od edukacije zdravstvenih radnika. *Mosley i saradnici* pokazali su da edukacija i implementacija FRAX protokola značajno unapređuje znanje osoblja i dosljednost u primjeni standarda, što doprinosi boljoj prevenciji i upravljanju rizikom od preloma [100]. *Hawarden i saradnici* naglasili su važnu ulogu medicinskih sestara, koje, nakon adekvatne obuke, mogu samostalno sprovoditi FRAX procjenu i aktivno sarađivati sa doktorima u donošenju odluka o prevenciji i tretmanu osteoporoze. Međutim, za širu implementaciju potrebno je upotrijebiti IT sisteme i preciznije definisati njihove profesionalne nadležnosti [101].

Studija *Parker i saradnika* istraživala je validnost i upotrebljivost FRAX upitnika na ekranu osjetljivom na dodir kod pacijenata starijih od 50 godina. Cilj je bio procijeniti da li pacijenti mogu samostalno koristiti ovaj digitalni model. Rezultati su pokazali da je 88% ispitanika uspješno koristilo alat. Nakon prilagođavanja pitanja, postignuta je visoka saglasnost sa standardnim upitnikom. Za preporuke „tretman“ i „savjeti o životnom stilu“, senzitivnost i specifičnost su bili > 95%, dok je za preporuku „mjerenje BMD-a“ senzitivnost bila 79%, a specifičnost 100%. Zaključak je da je FRAX na ekranu osjetljivom na dodir tačan, pouzdan i praktičan za upotrebu, što ukazuje na njegov potencijal za primjenu u zdravstvenim ustanovama radi olakšavanja procjene rizika i uštede vremena zdravstvenom osoblju [102].

Ipak, uprkos dostupnosti FRAX alata, osteoporoza ostaje nedovoljno dijagnostifikovana i liječena u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, što pokazuju kvalitativna istraživanja doktora u Švedskoj i kvantitativna analiza primjene smjernica u Velikoj Britaniji [103,104].

Konačno, integracija FRAX-a u elektronske zdravstvene kartone i korišćenje digitalnih platformi, olakšavaju njegovu svakodnevnu primjenu, ali je neophodna kontinuirana edukacija i aktivno uključivanje svih članova tima radi prevencije preloma i optimalnog korišćenja resursa [105].

1.10.5. Ograničenja FRAX upitnika

Kao i svaki algoritam, FRAX ima niz ograničenja:

- ne uzima u obzir stepen izloženosti rizičnim faktorima poput pušenja, alkohola, glukokortikoida i broja prethodnih preloma – svi se vrednuju kao da imaju jednak uticaj, bez razlikovanja u intenzitetu [15].
- anamneza padova – iako važna za procjenu rizika od preloma, nije uključena u algoritam [80].
- koristi isključivo BMD vrijednost vrata femura, pa značajna razlika u odnosu na BMD lumbalne kičme može podcijeniti procijenjeni rizik; FRAX nije validiran za primjenu BMD-a iz lumbalne regije, iako ta regija može biti zahvaćena osteoporozom i zahtijevati liječenje [80,87].
- ne uključuje važne kliničke faktore kao što su krhkost, brzinu gubitka koštane mase, primjenu više lijekova povezanih sa povećanim rizikom od padova i preloma, komorbiditete povezane sa sekundarnom osteoporozom (npr. DM tip 2, HOBP), očekivani životni vijek, niti mjerenja koja nisu dobijena DXA metodom, što ograničava njegovu primjenu kod starije populacije [89].
- procjenjuje samo rizik za MOF i HF, zbog čega ukupni rizik može biti potcijenjen, posebno kod osoba sa višestrukim ili nedavnim prelomima, kao i kod onih sa sekundarnom osteoporozom [90].

1.10.6. Aritmetičke korekcije za poboljšanje FRAX procjene

Iako FRAX ne uključuje niz važnih kliničkih faktora, u kliničkoj praksi su predložena jednostavna aritmetička podešavanja koja mogu poboljšati tačnost procjene. Na primjer:

- kod primjene visokih doza glukokortikoida ($\geq 7,5$ mg prednizona dnevno), procijenjeni FRAX rizik treba povećati za 15–20%.
- ako postoji razlika u T-skoru između vrata femura i lumbalne kičme, preporučuje se korekcija FRAX rizika za približno 10% po jedinici razlike.
- slična aritmetička podešavanja predložena su i za TBS, dužinu ose femura, dijabetes tip 2, imigracijski status i anamnezu padova [80,106].

1.10.7. Perspektive i unapređenje FRAXA

U toku je razvoj nove verzije FRAX modela, zasnovane na analizi podataka iz 64 međunarodne kohorte koje obuhvataju preko dva miliona ispitanika. Ova verzija će omogućiti precizniju procjenu rizika uz uključivanje dodatnih kliničkih faktora, poput DM tip 2 i padova. Takođe, dostupan je **FRAXplus** alat (<https://www.fraxplus.org/>), koji omogućava standardizovanu primjenu modifikatora kao što su stepen izloženosti glukokortikoidima, razlike u T-skoru, TBS-u i druge podatke koji nisu obuhvaćeni standardnim FRAX-om. Time se omogućava individualizovanija i klinički korisnija procjena rizika, posebno kod pacijenata sa složenim profilom [85].

1.11. Prevencija osteoporoze

Predstavlja ključnu strategiju u smanjenju obolijevanja i komplikacija povezanih sa ovom bolešću. Izuzetno je važno očuvanje zdravih i jakih kostiju tokom cijelog života, pri čemu se poseban akcenat stavlja na postizanje što veće PBM u mladosti, jer se time stvara osnova za ublažavanje rizika od osteoporoze i preloma u kasnijim godinama. Prevencija osteoporoze obuhvata tri nivoa: primarnu, sekundarnu i tercijarnu.

Primarna prevencija usmjerena je na očuvanje koštane mase kroz adekvatnu ishranu bogatu kalcijumom i vitaminom D, redovnu fizičku aktivnost, izbjegavanje pušenja i prekomjerne konzumacije alkohola, kao i pravovremenu edukaciju o faktorima rizika, posebno kod žena u perimenopauzi.

Sekundarna prevencija ima za cilj identifikaciju osoba sa visokim rizikom za razvoj osteoporoze, što se postiže procjenom faktora rizika i mjerenjem BMD-a. Na ovaj način stavlja se pod kontrolu i osobe sa normalnim ili vrijednostima BMD-a u opsegu osteopenije, kod kojih se najčešće javljaju osteoporotični prelomi. U okviru sekundarne prevencije primjenjuje se farmakološka terapija osteoporoze, najčešće antiresorptivnim lijekovima u kombinaciji sa vitaminom D i kalcijumom. Ovim pristupom sprečava se nastanak prvog osteoporotičnog preloma.

Tercijarna prevencija podrazumijeva liječenje pacijenata koji su već pretrpjeli osteoporotične prelome, s ciljem sprečavanja budućih preloma. Ova strategija uključuje dugotrajnu medikamentoznu terapiju, nadoknadu neophodnih mikronutrijenata i modifikaciju životnih navika. Poseban značaj ima individualizacija terapijskog pristupa, naročito u pogledu hormonske supstitucione terapije, koja se preporučuje ženama sa izraženim rizikom, uzimajući u obzir trajanje menopauze, prisustvo osteoporoze, komorbiditeta i genetsku predispoziciju [107].

1.12. Liječenje osteoporoze

Liječenje osteoporoze kod postmenopauzalnih žena ima za cilj smanjenje rizika od preloma. Terapija obuhvata primjenu lijekova uz suplementaciju kalcijumom i vitaminom D, kao i promjene u načinu života, uključujući pravilnu ishranu i fizičku aktivnost [10].

Lijekovi za osteoporozu mogu se podijeliti u dvije glavne grupe:

- antiresorptivni lijekovi – smanjuju razgradnju i čuvaju gustinu kostiju;
- anabolički lijekovi – stimulišu stvaranje nove kosti.

U antiresorptivne lijekove spadaju:

- bifosfonati: alendronat, riserdronat, ibandronat, zoledronska kiselina;
- hormonska terapija: (MHT – *engl. Menopausal Hormone Therapy*; HRT –*engl. Hormone Replacement Therapy*);
- selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM): raloksifen, bazedoksifen;
- denosumab.

U anaboličke lijekove spadaju:

- teriparatid,
- abaloparatid,
- romosozumab [10].

Bifosfonati su najčešće korišćeni antiresorptivni lijekovi. Mogu se primjenjivati oralno i intravenozno, povećavaju koštanu gustinu i značajno smanjuju rizik od preloma.

Hormonska terapija se koristi kod žena u postmenopauzi, usporava razgradnju kostiju i povećava koštanu gustinu.

SERM djeluju kao estrogen u kostima, ali ne utiču na druga osjetljiva tkiva.

Denosumab je monoklonsko antitijelo koje blokira aktivaciju osteoklasta, čime brzo smanjuje razgradnju kosti.

Anabolički lijekovi stimulišu formiranje nove kosti, uz paralelno povećanje koštanog remodelovanja, što dovodi do porasta koštane gustine, posebno u lumbalnoj kičmi [10, 108,109].

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Procjeniti desetogodišnji rizik od velikog osteoporotičnog preloma i preloma kuka kod ispitanica iznad 40. godine života u Domu zdravlja Prijedor, upotrebom FRAX kliničkog instrumenta.
2. Utvrditi postojanje statističke značajnosti pri procjeni rizika od osteoporotičnih preloma kod ispitanica životne dobi od 40 do 90 godina, poređenjem FRAX upitnika i osteodenzitometrije.
3. Utvrditi prisustvo komorbiditeta i njihov uticaj na rizik za osteoporotični prelom.

3. RADNE HIPOTEZE

H₁: Upotrebom FRAX kliničkog instrumenta, ispitanice u Domu zdravlja Prijedor, iznad 40 godina života su u srednjem riziku od velikog osteoporotičnog preloma i preloma kuka.

H₂: Ne postoji statistički značajna razlika u procjeni rizika od osteoporotičnih preloma kod ispitanica životne dobi od 40 do 90 godina, poređenjem FRAX upitnika i osteodenzitometrije.

H₃: Endokrine i reumatološke bolesti značajno doprinose riziku za nastanak osteoporotičnog preloma.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Uzorak

Ispitanice uključene u naše istraživanje bile su žene starije od 40 godina koje su u periodu od 01.04. 2023. do 01.04. 2024. godine dolazile na redovne preglede u okviru 13 timova porodične medicine JZU „Dom zdravlja“ u Prijedoru. U vrijeme posjeta, ispitanicama je ponuđeno da učestvuju u istraživanju, a anonimno anketiranje je provedeno neposredno nakon pregleda.

Kriteriji za uključivanje ispitanica u istraživanje su:

- žene starosne dobi od 40 do 90 godina;
- koje su u periodu od 01.04. 2023. do 01.04. 2024. godine dolazile na preglede kod porodičnog doktora u okviru 13 timova porodične medicine JZU „Dom zdravlja“ u Prijedoru i pristale da učestvuju u istraživanju potpisivanjem pisanog informisanog pristanka;
- koje su bile sposobne za komunikaciju i razumijevanje anketnih pitanja;
- koje, ako su imale postavljenu dijagnozu osteoporoze, u trenutku anketiranja nisu bile na terapiji za osteoporozu ili je nisu koristile u periodu od najmanje jednu godinu prije anketiranja;
- kod kojih je bio dostupan nalaz DXA-e ne stariji od dvije godine.

Kriterijumi za isključivanje ispitanica iz istraživanja su:

- žene mlađe od 40 ili starije od 90 godina;
- žene koje su u trenutku anketiranja bile na terapiji za osteoporozu, ili su je koristile u periodu kraćem od godinu dana prije anketiranja;
- teška akutna ili hronična stanja koja bi onemogućila učestvovanje u studiji (npr. uznapredovala demencija, terminalna stanja);
- žene koje nisu dale informisani pristanak za ispitivanje;
- žene kod kojih su nedostajali ključni podaci potrebni za izračunavanje FRAX skora ili je DXA nalaz bio stariji od dvije godine.

Podatke za ovu studiju prikupljao je glavni istraživač (Zorić Mirela). Trajanje anketiranja bilo je uslovljeno obimom uzorka (1000 ispitanica) i načinom sprovođenja istraživanja. Budući da je rad u službi porodične medicine organizovan u dvije smjene,

anketiranje je vršeno u smjeni suprotnoj od one u kojoj je radio glavni istraživač, kako bi se izbjeglo ometanje redovnih radnih obaveza. Ispitivanje je trajalo oko 15 minuta po ispitanici, a broj prikupljenih upitnika po danu varirao je u zavisnosti od opterećenosti ordinacija i raspoloživosti pacijentkinja koje su ispunjavale kriterijume uključivanja. Anketiranje je provedeno u prostoriji za sestrinske sastanke, opremljenoj računarom, stolom, stolicama i mehaničkom vagom sa visinomjerom. Prije početka ispitivanja, ispitanice su upoznate sa protokolom istraživanja, a nakon što su potpisale informisani pristanak, pristupilo se anketiranju pomoću štampane verzije upitnika prilagođenog originalnom FRAX-u. Izvršena su antropometrijska mjerenja (tjelesna masa i visina), evidentirana starost, kao i faktori rizika i komorbiditeti iz elektronskih kartona. Podaci iz prilagođenog upitnika uneseni su u FRAX kalkulator dostupan na internetu, nakon čega je za sve ispitanice izračunat desetogodišnji rizik za MOF i HF. Kod ispitanica koje su imale nalaz DXA-e, u kalkulaciju je uključen i BMD vrata femura. Upitnik je obuhvatao i bolesti koje nisu dio originalnog FRAX-a poput DM tip 2 i HOBP. Ove bolesti nisu činile desetogodišnji rizik za MOF i HF, ali je procjenjivan njihov uticaj na rizik od osteoporotičnih preloma pojedinačno i u sklopu multivarijantne regresione analize. Sve učesnice su bile informisane o rezultatima FRAX procjene i dobile su odgovarajuće savjete. U naše istraživanje je bilo uključeno 1000 ispitanica životne dobi iznad 40 godina. Saglasnost za ovo istraživanje odobrio je direktor JZU „Dom zdravlja” u Prijedoru broj: (01-2042-1/21) od dana 14.12.2021. godine i Etički odbor JZU „Dom zdravlja” u Prijedoru broj: (01-6-2/21) od 24.11.2021. godine. Istraživanje je provedeno uz poštovanje Helsinške deklaracije o medicinskim istraživanjima.

4.2. Dizajn studije

Istraživanje je opservaciona studija presjeka provedena u periodu od 01.04. 2023. do 01.04. 2024. godine, a odnosilo se na uzimanje podataka od pacijenata putem anketnog upitnika prilagođenog FRAX-u i procjenu rizika od osteoporotičnih preloma. Evaluacija dobijenih rezultata, sa svim relevantnim parametrima, obrađena je statistički, a predstavljena je grafički i tabelarno.

4.3. Metod ispitivanja

Tokom istraživanja korišćena je FRAX-u prilagođena, štampana forma upitnika (Prilog 1) za procjenu desetogodišnjeg rizika od MOF i HF. FRAX je mjerni instrument koji

omogućava identifikaciju osoba sa povećanim rizikom za ove prelome. Ispitivanje je provedeno u sobi za sestrinske sastanke, nakon što su ispitanice obavile zakazni pregled kod porodičnog doktora, a intervencija je uključivala skrining rizičnih osoba unutar definisane skupine i edukaciju o prevenciji preloma. FRAX upitnik omogućava procjenu rizika za MOF i HF na osnovu sljedećih parametara:

- starost;
- tjelesna visina i masa;
- prethodni prelomi;
- prelomi kuka kod roditelja;
- terapija glukokortikoidima;
- pušački status;
- konzumiranje alkohola ≥ 3 jedinice dnevno;
- sekundarna osteoporoza – bolesti koje su snažno povezane sa osteoporozom – DM tip1, hipogonadizam ili prijevremena menopauza (< 45 godine), hronična malapsorpcija, hronična malnutricija, hipertireoidizam, osteogenesis imperfecta, HBI, hronične bolesti jetre;
- unos BMD-a vrata femura ako je dostupna.

Svi faktori rizika i komorbiditeti obuhvaćeni FRAX upitnikom evidentirani su kao binarne varijable DA/NE, a podaci su obrađeni putem FRAX algoritma dostupnog na internet stranici: <http://www.shef.ac.uk/FRAX>. Na osnovu izračunatih procenata za desetogodišnji rizik od nastanka osteoporotičnih preloma, ispitanice smo, u skladu sa smjernicama BHOFF i metodološkim pristupom primjenjenim u prospektivnoj studiji *Fu i saradnika*, svrstali u tri kategorije rizika: nizak, srednji i visok [131]. Ispitanice su klasifikovane kao visokorizične ako je rizik za MOF bio $\geq 20\%$ ili rizik za HF $\geq 3\%$; srednjerizične ako je rizik za MOF bio između 10–19,9 % ili za HF između 1,5–2,9% i niskorizične ako je rizik za MOF bio $< 10\%$ ili HF $< 1,5\%$. Za analiziranje razlika u procjeni rizika od osteoporotičnih preloma između FRAX upitnika i DXA-e korišćeni su Wilcoxonov test za uparene uzorke (FRAX sa i bez BMD-a), a njihovo slaganje je ispitano koeficijentom interklasne korelacije (ICC). Povezanost metoda je analizirana Spearmanovim korelacionim koeficijentom. Uticaj endokrinih, reumatoloških i drugih komorbiditeta na prisustvo rizika od MOF i HF ispitivan je multivarijantnom logističkom regresijom. Ispitanice koje su bile u srednjem i visokom riziku za desetogodišnji rizik od MOF i HF uključene su u planirani nastavak istraživanja.

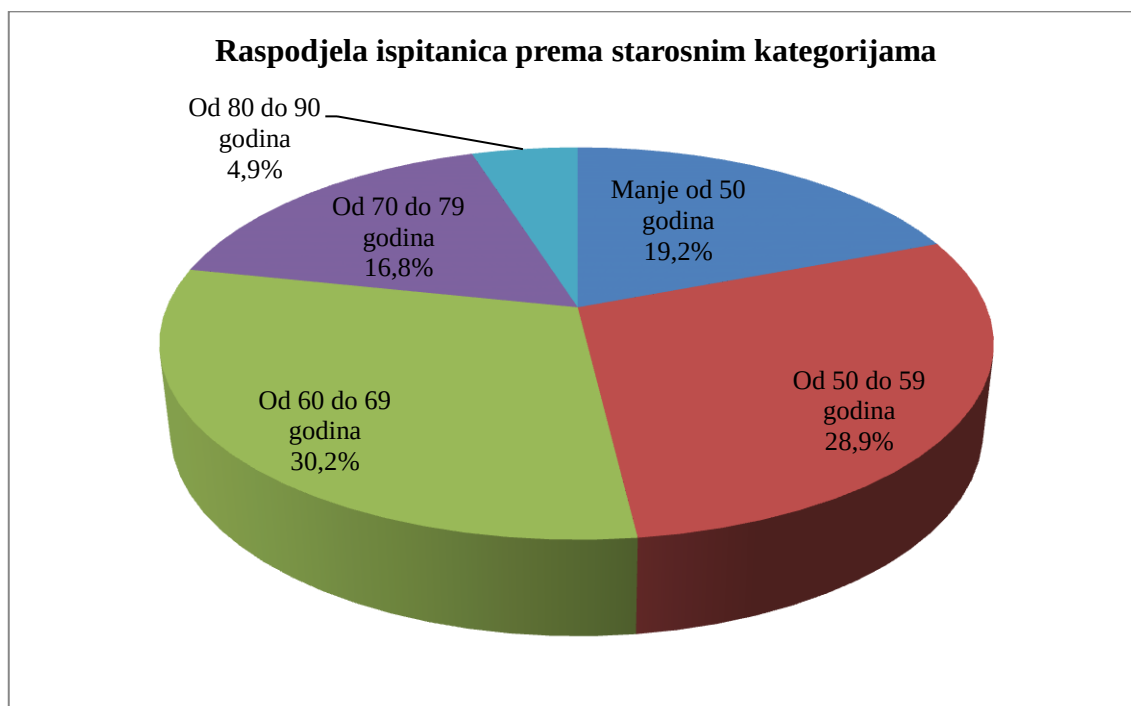
4.4. Statistička obrada

Analiza podataka vršena je u statističkom paketu SPSS 22 verzija (Statistical Package for the Social Sciences). Podaci su prikazani kroz tabele i grafikone korišćenjem deskriptivne statistike i analizirani statističkim metodama primjerenim vrsti podataka. Kod numeričkih podataka za opisivanje korišćene su srednja vrednost, medijana, standardna devijacija, minimalna i maksimalna vrijednost, a za kategorijalne podatke učestalosti i procenti. Normalnost raspodjele podataka testirana je *Kolmogorov–Smirnov* testom. Za testiranje značajnosti razlike učestalosti kategorijalnih podataka korišćen je χ^2 test, u vidu tablica kontigencije. Za testiranje značajnosti razlike dva nezavisna uzorka kod numeričkih podataka korišćen je *Mann–Whitney U* test, dok je za razliku između tri i više nezavisna uzorka primjenjen *Kruskal–Wallis* test. Pouzdanost i slaganje procjene rizika sa i bez BMD-a za MOF i HF ispitivano je korišćenjem *Wilcoxonovog* testa za uparene uzorke radi procjene značajnosti razlika, dok je stepen slaganja dva pristupa procijenjen interklasnim korelacionim koeficijentom (ICC). *Spearmanov* korelacioni koeficijent je korišćen za prikaz povezanosti ispitivanih parametara. Multivarijantne logističke regresione analize korišćene su da pokažu uticaj različitih faktora (komorbiditeta) na zavisne promenljive (prisustvo rizika od MOF i prisustvo rizika od HF). Rezultati se smatraju statistički značajnim kada je $p \leq 0,05$.

5. REZULTATI

5.1. Starosne kategorije ispitanica

Slika 12 prikazuje raspodjelu ispitanica prema starosnim kategorijama (N = 1000).



Slika 12. Raspodjela ispitanica prema starosnim kategorijama

Najveći udio ispitanica pripadao je starosnim grupama od 60 do 69 godina (30,2%) i od 50 do 59 godina (28,9%), dok je najmanja zastupljenost bila u grupi od 80 do 90 godina (4,9%). Ovi rezultati pokazuju da su u uzorku dominirale žene srednje i starije dobi.

5.2. Opšte karakteristike ispitanica

Tabela 4 prikazuje osnovne karakteristike ispitanica, uključujući starost, TM, TV, ITM, sekundarnu osteoporozu i FRAX skorove za MOF i HF bez BMD-a.

Tabela 4. Opšte karakteristike ispitanica

Posmatrane karakteristike	M ± SD (Med; Min–Max)
N	1000
Starost (godine)	60,3 ± 11,1 (60,0; 40–90)
Tjelesna masa (kg)	74,7 ± 12,4 (74,0; 42–124)
Tjelesna visina (cm)	164,9 ± 6,3 (165,0; 141–192)
ITM (kg/m ²)	27,5 ± 4,5 (27,1; 17–49)
Sekundarna osteoporoza	0,3 ± 0,5 (0,0; 0–4)
FRAX skor za MOF (bez BMD-a) %	10,3 ± 8,6 (7,2; 1,5–59,0)
FRAX skor za HF (bez BMD-a) %	3,2 ± 5,2 (1,1; 0,1–53,0)

N – broj ispitanica; M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; Medijana – srednja vrijednost po položaju; Min. – minimalna vrijednost; Max. – maksimalna vrijednost. Sekundarna osteoporoza – FRAX kategorija koja obuhvata komorbiditete snažno povezane sa povećanim rizikom od osteoporoze: DM tip 1, hipogonadizam ili prijevremena menopauza (< 45 godina), hronična malapsorpcija, malnutricija, hipertireoza, osteogenesis imperfecta, HBI i hronične bolesti jetre.

U našem uzorku od 1000 ispitanica prosječna starost iznosila je 60,3 ± 11,1 godina (medijana 60,0; raspon 40–90), prosječna tjelesna masa 74,7 ± 12,4 kg (medijana 74,0; raspon 42–124), a visina 164,9 ± 6,3 cm (medijana 165,0; raspon 141–192). Prosječni ITM bio je 27,5 ± 4,5 kg/m², uz medijanu 27,1 i raspon 17–49. Prosječan broj komorbiditeta koji su povezani sa sekundarnom osteoporozom iznosio je 0,3 ± 0,5 (medijana 0,0; raspon 0–4). Prosječni FRAX skor za MOF bez BMD-a iznosio je 10,3 ± 8,6% (medijana 7,2; raspon 1,5–59,0%), a za HF 3,2 ± 5,2% (medijana 1,1; raspon 0,1–53,0%).

Raspodjela ispitanica prema faktorima rizika i komorbiditetima prikazana je u tabeli 5.

Tabela 5. Raspodjela ispitanica prema faktorima rizika i komorbiditetima

Parametar	Kategorija	Vrijednost (n%)
Prethodni prelomi	Nema	882 (88,2%)
	Ima	118 (11,8%)
Prelomi kuka kod roditelja	Nema	929 (92,9%)
	Ima	71 (7,1%)
Pušački status	Nema	664 (66,4%)
	Ima	336 (33,6%)
Glukokortikoidi	Nema	879 (87,9%)
	Ima	121 (12,1%)
Alkohol (≥ 3 jedinice dnevno)	Nema	1000 (100%)
	Ima	0 (0,0%)
Sekundarna osteoporoza	Nema	742 (74,2%)
	Ima	258 (25,8%)
Dijabetes tip 1	Nema	977 (97,7%)
	Ima	23 (2,3%)
Dijabetes tip 2	Nema	892 (89,2%)
	Ima	108 (10,8%)
Hipertireoza	Nema	985 (98,5%)
	Ima	15 (1,5%)
Reumatoidni artritis	Nema	923 (92,3%)
	Ima	77 (7,7%)
HOBP	Nema	991 (99,1%)
	Ima	9 (0,9%)
Hronična malnutricija	Nema	999 (99,9%)
	Ima	1 (0,1%)
Hronična malapsorpcija	Nema	984 (98,4%)
	Ima	16 (1,6%)
Hronična bubrežna insuficijencija	Nema	992 (99,2%)
	Ima	8 (0,8%)
Rana menopauza (< 45 godina)	Nema	798 (79,8%)
	Ima	202 (20,2%)
Hronične bolesti jetre	Nema	995 (99,5%)
	Ima	5 (0,5%)
Osteogenesis imperfecta	Nema	1000 (100%)
	Ima	0 (0,0%)

Od ukupno 1000 ispitanica, prethodne prelome imalo je 118 (11,8%), a pozitivna anamneza preloma kuka zabilježena je kod 71 ispitanice ili 7,1%. Trećina ispitanica imala je evidentiran pušački status (33,6%), dok je manji dio koristio glukokortikoide (12,1%). U našem uzorku nijedna ispitanica nije konzumirala alkohol u količini od tri ili više jedinica dnevno.

Sekundarna osteoporoza bila je prisutna kod 25,8% ispitanica i obuhvatala je sljedeće komorbiditete: DM tip 1 (2,3%), hroničnu malapsorpciju (1,6%), hroničnu malnutriciju (0,1%), prijevremenu menopauzu (20,2%), hipertireozu (1,5%), HBI (0,8%), hronične bolesti jetre (0,5%) i osteogenesis imperfectu (0,0%).

Reumatoidni artritis bio je prisutan kod 7,7% ispitanica, dok su dijabetes tip 2 i HOBP, koji nisu uključeni u FRAX algoritam, zabilježeni kod 10,8% i 0,9% ispitanica.

Tabela 6. Raspodjela kliničkih faktora rizika prema starosnim grupama

Posmatrani parametri	Kategorija	Starosne grupe (godine)					Značajnost ^a
		Manje od 50	50–59	60–69	70–79	80–90	
Prethodni prelomi	Ne	190 (99,0%)	261 (90,3%)	267 (88,4%)	129 (76,8%)	35 (71,4%)	p < 0,001*
	Da	2 (1,0%)	28 (9,7%)	35 (11,6%)	39 (23,2%)	14 (28,6%)	
Prelomi kuka kod roditelja	Ne	182 (94,8%)	272 (94,1%)	281 (93,0%)	151 (89,9%)	43 (87,8%)	p = 0,200
	Da	10 (5,2%)	17 (5,9%)	21 (7,0%)	17 (10,1%)	6 (12,2%)	
Pušački status	Ne	122 (63,5%)	162 (56,1%)	191 (63,2%)	144 (85,7%)	45 (91,8%)	p < 0,001*
	Da	70 (36,5%)	127 (43,9%)	111 (36,8%)	24 (14,3%)	4 (8,2%)	
Glukokortikoidi	Ne	182 (94,8%)	258 (89,3%)	267 (88,4%)	129 (76,8%)	43 (87,8%)	p < 0,001*
	Da	10 (5,2%)	31 (10,7%)	35 (11,6%)	39 (23,2%)	6 (12,2%)	
Sekundarna osteoporoza	Ne	170 (88,5%)	220 (76,1%)	211 (69,9%)	100 (59,5%)	41 (83,7%)	p < 0,001*
	Da	22 (11,5%)	69 (23,9%)	91 (30,1%)	68 (40,5%)	8 (16,3%)	
DM tip 1	Ne	187 (97,4%)	286 (99,0%)	296 (98,0%)	160 (95,2%)	48 (98,0%)	p = 0,147
	Da	5 (2,6%)	3 (1,0%)	6 (2,0%)	8 (4,8%)	1 (2,0%)	
DM tip 2	Ne	189 (98,4%)	279 (96,5%)	267 (88,4%)	123 (73,2%)	34 (69,4%)	p < 0,001*
	Da	3 (1,6%)	10 (3,5%)	35 (11,6%)	45 (26,8%)	15 (30,6%)	
Hipertireoza	Ne	188 (97,9%)	282 (97,6%)	299 (99,0%)	168 (100,0%)	48 (98,0%)	p = 0,259
	Da	4 (2,1%)	7 (2,4%)	3 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)	
Reumatoidni artritis	Ne	189 (98,4%)	276 (95,5%)	273 (90,4%)	145 (86,3%)	40 (81,6%)	p < 0,001*
	Da	3 (1,6%)	13 (4,5%)	29 (9,6%)	23 (13,7%)	9 (18,4%)	
HOBP	Ne	192 (100,0%)	286 (99,0%)	302 (100,0%)	163 (97,0%)	48 (98,0%)	p = 0,010*
	Da	0 (0,0%)	3 (1,0%)	0 (0,0%)	5 (3,0%)	1 (2,0%)	
Hronična malnutricija	Ne	192 (100,0%)	289 (100,0%)	301 (99,7%)	168 (100,0%)	49 (100,0%)	p = 0,678
	Da	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Hronična malapsorpcija	Ne	187 (97,4%)	285 (98,6%)	300 (99,3%)	164 (97,6%)	48 (98,0%)	p = 0,446
	Da	5 (2,6%)	4 (1,4%)	2 (0,7%)	4 (2,4%)	1 (2,0%)	
HBI	Ne	192 (100,0%)	288 (99,7%)	297 (98,3%)	166 (98,8%)	49 (100,0%)	p = 0,214
	Da	0 (0,0%)	1 (0,3%)	5 (1,7%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)	
Rana menopauza (< 45 godina)	Ne	181 (94,3%)	231 (79,9%)	228 (75,5%)	115 (68,5%)	43 (87,8%)	p < 0,001*
	Da	11 (5,7%)	58 (20,1%)	74 (24,5%)	53 (31,5%)	6 (12,2%)	
Hronične bolesti jetre	Ne	192 (100,0%)	289 (100,0%)	298 (98,7%)	167 (99,4%)	49 (100,0%)	p = 0,146
	Da	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (1,3%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	

*Statistička značajnost; ^aHi-kvadrat test.

Raspodijela faktora rizika i komorbiditeta prema starosnim grupama, uz označavanje statistički značajnih razlika prikazana je u tabeli 6.

Statistički značajna razlika među starosnim grupama utvrđena je za prethodne prelome ($p < 0,001$), čija je učestalost rasla sa starošću, a najveća je zabilježena kod ispitanica starijih od 80 godina (28,6%). Značajna razlika uočena je i u korišćenju glukokortikoida ($p < 0,001$). Njihova upotreba rasla je do starosne grupe 70–79 godina (23,2%), nakon čega je u najstarijoj grupi došlo do opadanja u upotrebi istih (12,2%). Statistički značajna razlika zabilježena je i u pušačkom statusu ($p < 0,001$), s većim učešćem pušača u mlađim i srednjim starosnim grupama, dok se njihov udio smanjuje s porastom starosne dobi.

Značajna razlike između grupa zabilježene su i za sekundarnu osteoporozu ($p < 0,001$). Njena učestalost rasla je od 11,5% u grupi mlađoj od 50 godina do 40,5% u grupi ispitanica starosti 70–79 godina, nakon čega je u najstarijoj grupi zabilježen blagi pad (16,3%).

Statistički značajna razlika između starosnih grupa utvrđena je i za dijabetes tip 2 ($p < 0,001$), za razliku od dijabetesa tip 1, kod kojeg nije nađena značajna razlika među grupama ($p = 0,147$). Značajna razlika zabilježena je i u prisustvu reumatoidnog artritisa ($p < 0,001$), koji je bio učestaliji u starijim starosnim grupama. Anamneza prijevremene menopauze pokazala je statistički značajne razlike između starosnih grupa ($p < 0,001$). Najveći udio ispitanica koje su navele u anamnezi prijevremenu menopauzu utvrđen je u starosnoj grupi od 70 do 79 godina (31,5%), ali se povećana učestalost bilježila već od 60. godine života. Kod HOBP takođe je utvrđena statistički značajna razlika ($p = 0,010$), s većom zastupljenošću u starijim starosnim kategorijama. Za ostale posmatrane karakteristike, poput preloma kuka kod roditelja ($p = 0,200$), hipertireoze ($p = 0,259$), hronične malapsorpcije ($p = 0,446$), hronične malnutricije ($p = 0,678$), hronične bubrežne insuficijencije ($p = 0,214$) i hronične bolesti jetre ($p = 0,146$) nije utvrđena statistički značajna razlika među starosnim grupama ($p > 0,05$).

Analizirane razlike u ITM-u, TV i TM između pet starosnih grupa ispitanica, uz dodatna međugrupna poređenja za svaki parametar, prikazane su u tabeli 7.

Tabela 7. Rezultati indeksa tjelesne mase, tjelesne visine i tjelesne mase prema starosnim kategorijama

Posmatrani parametri	Starosna kategorija	M ± SD (Med; Min–Max)	Značajnost ^a	Međugrupna poređenja ^b
ITM (kg/m ²)	Manje od 50	26,1 ± 4,3 (25,7; 18–49)	$p < 0,001^*$	1 vs. 2 $p = 0,010^*$; 1 vs. 3 $p < 0,001^*$;
	50–59	26,9 ± 4,1 (26,6; 17–41)		1 vs. 4 $p < 0,001^*$; 1 vs. 5 $p = 0,069$;
	60–69	28,4 ± 4,8 (28,1; 17–47)		2 vs. 3 $p < 0,001^*$; 2 vs. 4 $p = 0,001^*$;
	70–79	28,5 ± 4,7 (28,3; 18–47)		2 vs. 5 $p = 0,920$; 3 vs. 4 $p = 0,742$;
	80–90	26,8 ± 3,2 (26,6; 20–34)		3 vs. 5 $p = 0,030^*$; 4 vs. 5 $p = 0,028^*$;
TV (cm)	Manje od 50	167,3 ± 6,0 (167; 151–183)	$p < 0,001^*$	1 vs. 2 $p = 0,025^*$; 1 vs. 3 $p < 0,001^*$;
	50–59	166,2 ± 6,4 (165; 141–192)		1 vs. 4 $p < 0,001^*$; 1 vs. 5 $p < 0,001^*$
	60–69	164,0 ± 6,3 (164; 147–182)		2 vs. 3 $p < 0,001^*$; 2 vs. 4 $p < 0,001^*$;
	70–79	162,8 ± 5,6 (163; 148–175)		2 vs. 5 $p < 0,001^*$; 3 vs. 4 $p = 0,075$;
	80–90	161,7 ± 4,8 (160; 150–172)		3 vs. 5 $p = 0,010^*$; 4 vs. 5 $p = 0,159$;
TM (kg)	Manje od 50	73,1 ± 12,5 (71; 50–124)	$p = 0,003^*$	1 vs. 2 $p = 0,162$; 1 vs. 3 $p = 0,003^*$;
	50–59	74,3 ± 12,1 (74; 50–115)		1 vs. 4 $p = 0,049^*$; 1 vs. 5 $p = 0,282$;
	60–69	76,3 ± 12,7 (75; 42–120)		2 vs. 3 $p = 0,070$; 2 vs. 4 $p = 0,431$;
	70–79	75,4 ± 12,7 (75; 50–120)		2 vs. 5 $p = 0,033^*$; 3 vs. 4 $p = 0,456$;
	80–90	70,3 ± 8,4 (70; 55–90)		3 vs. 5 $p = 0,001^*$; 4 vs. 5 $p = 0,011^*$

*Statistička značajnost; ^aKruskal–Wallis test; ^bMann–Whitney U test; p – vrijednost statističke značajnosti za dvosmjerno testiranje u međugrupnim poređenjima vrijednosti ITM-a – indeks tjelesne mase; TV – tjelesne visine; TM – tjelesne mase; starosne grupe: 1 = < 50 godina; 2 = 50–59 godina; 3 = 60–69 godina; 4 = 70–79 godina; 5 = 80–90 godina.

Utvrđene su statistički značajne razlike za ITM ($p < 0,001$), TV ($p < 0,001$) i TM ($p = 0,003$) među starosnim grupama. Medijana ITM-a rasla je sa starošću do 70–79 godina, a zatim se u grupi od 80 do 90 godina smanjila na vrijednosti slične onima u najmlađoj grupi. Tjelesna visina pokazala je postepeni i kontinuirani pad s povećanjem

starosti, pri čemu su razlike između većine grupa bile statistički značajne. Tjelesna masa rasla je do grupe 60–69 godina (medijana 75 kg), nakon čega je blago opala u grupi 70–79 godina, a zatim je značajnije opala u najstarijoj grupi.

Većina međugrupnih razlika bila je statistički značajna, uz nekoliko izuzetaka (npr. ITM: 2 vs. 5; TV: 3 vs. 4; TM: 2 vs. 3) gdje razlike nisu dostigle značajnost ($p > 0,05$). Raspon vrijednosti unutar starosnih grupa ukazuje na umjerenu varijabilnost ITM-a i TV, uz nešto veću varijabilnost TM u pojedinim grupama.

Razlika u prisustvu sekundarne osteoporoze između pet starosnih grupa, uključujući međugrupna poređenja prikazna je u tabeli 8.

Tabela 8. Ispitivanje parametra sekundarna osteoporoza u odnosu na starosnu dob

Posmatrani parametri	Starosna kategorija	M ± SD (Med; Min–Max)	Značajnost ^a	Međugrupna poređenja ^b
Sekundarna osteoporoza	Manje od 50	0,1 ± 0,4 (0; 0–2)	$p < 0,001^*$	1 vs. 2 $p = 0,001^*$; 1 vs. 3 $p < 0,001^*$; 1 vs. 4 $p < 0,001^*$;
	50–59	0,3 ± 0,5 (0; 0–2)		1 vs. 5 $p = 0,360$;
	60–69	0,3 ± 0,5 (0; 0–4)		2 vs. 3 $p = 0,175$; 2 vs. 4 $p = 0,001^*$;
	70–79	0,4 ± 0,5 (0; 0–2)		2 vs. 5 $p = 0,262$; 3 vs. 4 $p = 0,018^*$;
	80–90	0,2 ± 0,4 (0; 0–2)		3 vs. 5 $p = 0,076$; 4 vs. 5 $p = 0,003^*$;

*Statistička značajnost; ^aKruskal–Wallis test; ^bMann–Whitney U test; p – vrijednost statističke značajnosti za dvosmjerno testiranje u međugrupnim poređenjima vrijednosti sekundarne osteoporoze; starosne grupe: 1 = < 50 godina; 2 = 50–59 godina; 3 = 60–69 godina; 4 = 70–79 godina; 5 = 80–90 godina.

Utvrđene su statistički značajne razlike među starosnim grupama u prisustvu sekundarne osteoporoze ($p < 0,001$). Prosječna vrijednost rasla je sa starošću, od 0,1 u grupi mlađoj od 50 godina do 0,4 u grupi 70–79 godina, dok je u najstarijoj grupi opala na 0,2. Medijana je u svim grupama iznosila 0, a raspon vrijednosti bio je od 0 do 4. Većina međugrupnih poređenja bila je statistički značajna, posebno između mladih i srednjih starosnih grupa, dok su razlike između najmlađih i najstarijih, kao i između srednjih i najstarijih grupa, bile najčešće bez značaja ($p > 0,05$).

Vrijednosti FRAX skorova za MOF i HF bez BMD-a prema starosnim grupama, uključujući ukupne razlike i međugrupna poređenja, prikazane su u tabeli 9.

Tabela 9. Rezultati FRAX skorova bez mineralne gustine kostiju u odnosu na starosnu dob

Posmatrani parametri	Starosna kategorija	M ± SD (Med; Min–Max)	Značajnost ^a	Međugrupna poređenja ^b
FRAX skor za MOF bez BMD-a %	Manje od 50	3,2 ± 1,5 (2,8; 1,5–14,0)	p < 0,001*	1 vs. 2 p = 0,001*; 1 vs. 3 p < 0,001*;
	50–59	6,1 ± 3,6 (4,9; 2,6–25,0)		1 vs. 4 p < 0,001*; 1 vs. 5 p = 0,001*;
	60–69	11,1 ± 6,0 (8,9; 4,3–48,0)		2 vs. 3 p < 0,001*; 2 vs. 4 p = 0,001*;
	70–79	19,2 ± 8,7 (17,0; 6,9–59,0)		2 vs. 5 p = 0,001*; 3 vs. 4 p = 0,001*;
	80–90	27,8 ± 8,5 (29,0; 13,0–49,0)		3 vs. 5 p = 0,001*; 4 vs. 5 p = 0,001*;
FRAX skor za HF bez BMD-a %	Manje od 50	0,3 ± 0,2 (0,2; 0,1–2,3)	p < 0,001*	1 vs. 2 p = 0,001*; 1 vs. 3 p < 0,001*;
	50–59	0,9 ± 1,1 (0,6; 0,1–9,8)		1 vs. 4 p < 0,001*; 1 vs. 5 p < 0,001* ;
	60–69	2,6 ± 2,7 (1,7; 0,4–33,0)		2 vs. 3 p < 0,001*; 2 vs. 4 p < 0,001*;
	70–79	7,9 ± 6,4 (6,1; 1,0–53,0)		2 vs. 5 p < 0,001*; 3 vs. 4 p = 0,001*;
	80–90	15,8 ± 7,1 (14,0; 5,9–33,0)		3 vs. 5 p = 0,001*; 4 vs. 5 p = 0,001*;

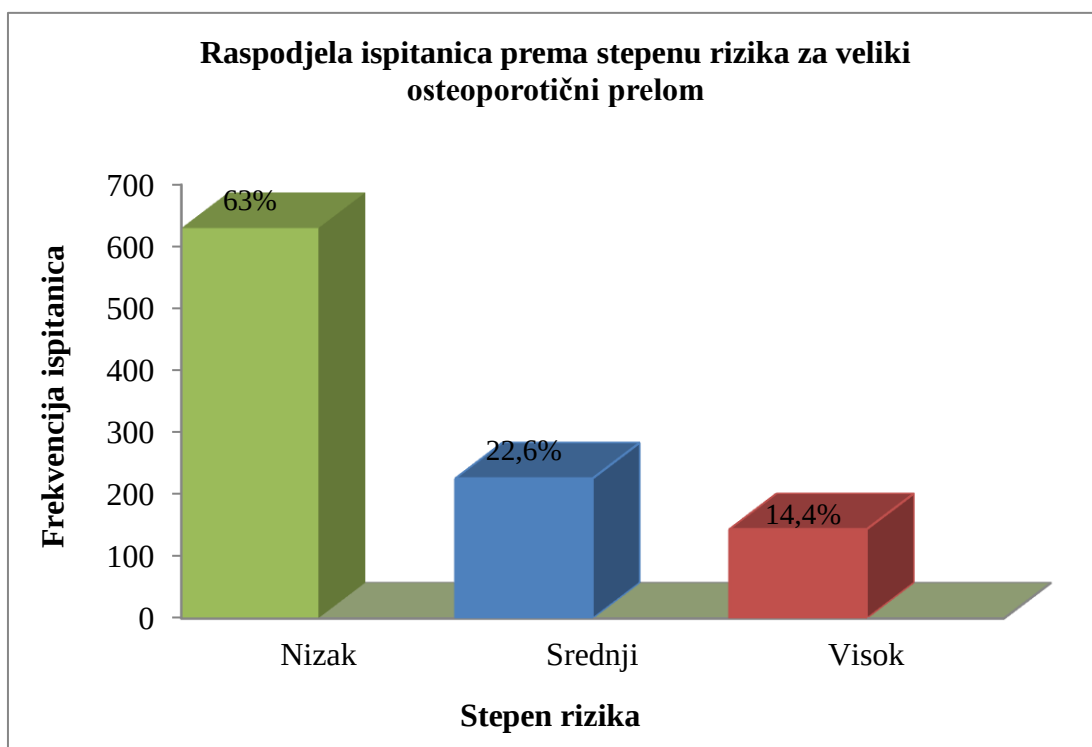
*Statistička značajnost; ^aKruskal–Wallis test, ^bMann–Whitney U test; p – vrijednost statističke značajnosti za dvosmjerno testiranje u međugrupnim poređenjima vrijednosti FRAX skora za MOF i HF bez BMD-a; starosne grupe: 1 = < 50 godina; 2 = 50–59 godina; 3 = 60–69 godina; 4 = 70–79; 5 = 80–90 godina.

Analizom vrijednosti FRAX skorova za MOF i HF bez BMD-a utvrđene su statistički značajne razlike među starosnim grupama ($p < 0,001$). Oba skora pokazuju porast sa starošću. Medijana FRAX skora za MOF rasla je od 2,8% u grupi mlađoj od 50 godina do 29,0% u grupi 80–90 godina, dok je medijana FRAX skora za HF rasla od 0,2% do 14,0% u najstarijoj grupi. Raspon vrijednosti unutar svake starosne grupe bio je širok (MOF: 1,5–59,0%; HF: 0,1–53,0%), što ukazuje na izraženu varijabilnost. Najmlađa grupa imala je značajno niže vrijednosti oba FRAX skora u poređenju sa svim starijim grupama ($p \leq 0,001$), dok su ostale starosne grupe takođe pokazale značajne međusobne razlike, prateći uzlazni trend FRAX skora sa porastom starosti.

5.3. Podjela ispitanica prema procjeni rizika za veliki osteoporotični prelom i prelom kuka na osnovu FRAX skora klasifikovanog prema BHOJ smjernicama

5.3.1. Raspodjela ispitanica prema procjeni rizika za veliki osteoporotični prelom

Na slici 13 prikazana je raspodjela ispitanica prema stepenu rizika za MOF u tri kategorije: nizak rizik ($< 10\%$), srednji rizik (10–19,9%) i visok rizik ($\geq 20\%$).

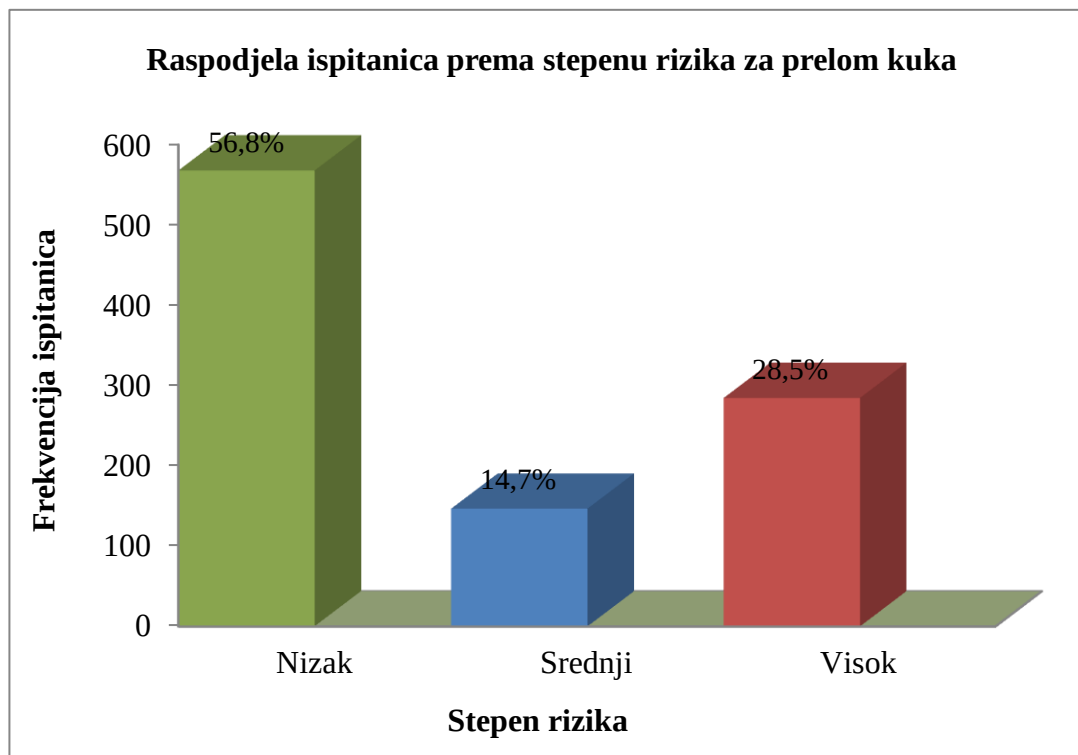


Slika 13. Raspodjela ispitanica prema stepenu rizika za MOF

Od ukupno 1000 ispitanica, 63% imalo je nizak rizik, 22,6% imalo je srednji rizik, dok je 14,4% ispitanica imalo visok rizik za MOF.

5.3.2. Raspodjela ispitanica prema procjeni rizika za prelom kuka

Na slici 14 prikazana je raspodjela ispitanica prema stepenu rizika za HF u tri kategorije: nizak rizik ($< 1,5\%$), srednji rizik ($1,5\text{--}2,9\%$) i visok rizik ($\geq 3\%$).



Slika 14. Raspodjela ispitanica prema stepenu rizika za HF

Od ukupno 1000 ispitanica, 56,8% imalo je nizak rizik, 14,7% imalo je srednji rizik, dok se 28,5% ispitanica nalazilo u kategoriji visokog rizika za HF što je više od četvrtine uzorka.

U tabelama 10 i 11 prikazana je raspodjela stepena rizika za MOF i HF prema starosnim kategorijama.

Tabela 10. Raspodjela stepena rizika za veliki osteoporotični prelom prema starosnim kategorijama

Rizik za MOF	Starosne grupe (godine)					Značajnost ^a
	Manje od 50	50–59	60–69	70–79	80–90	
Nizak	190 (99,0%)	255 (88,2%)	174 (57,6%)	11 (6,5%)	0 (0,0%)	p < 0,001 [*]
Srednji	2 (1,0%)	29 (10,0%)	97 (32,1%)	90 (53,6%)	8 (16,3%)	
Visok	0 (0,0%)	5 (1,8%)	31 (10,3%)	67 (39,9%)	41 (83,7%)	
Ukupno n (%)	192 (100%)	289 (100%)	302 (100%)	168 (100%)	49 (100%)	

*Statistička značajnost; ^aHi-kvadrat test.

Tabela 11. Raspodjela stepena rizika za prelom kuka prema starosnim kategorijama

Rizik za HF	Starosne grupe (godine)					Značajnost ^a
	Manje od 50	50–59	60–69	70–79	80–90	
Nizak	191 (99,5%)	246 (85,1%)	128 (42,4%)	3 (1,8%)	0 (0,0%)	p < 0,001 [*]
Srednji	1 (0,5%)	31 (10,7%)	97 (32,1%)	18 (10,7%)	0 (0,0%)	
Visok	0 (0,0%)	12 (4,2%)	77 (25,5%)	147 (87,5%)	49 (100%)	
Ukupno n (%)	192 (100%)	289 (100%)	302 (100%)	168 (100%)	49 (100%)	

*Statistička značajnost; ^aHi-kvadrat test.

Analizom je utvrđena statistički značajna povezanost između stepena rizika za MOF i HF i starosnih kategorija ($p < 0,001$). Kod ispitanica mlađih od 50 godina gotovo sve su bile u kategoriji niskog rizika (MOF: 99,0%; HF: 99,5%). U grupi od 50 do 59 godina dominirao je i dalje nizak rizik (MOF: 88,2%; HF: 85,1%), uz mali porast srednjeg i visokog rizika. U starosnoj grupi od 60 do 69 godina primjetan je prelaz u više kategorije: kod MOF-a srednji i visoki rizik činili su zajedno 42,4%, dok je kod HF-a čak 57,6% ispitanica bilo u srednjem ili visokom riziku. Najizraženije promjene uočene su kod ispitanica starijih od 70 godina. U grupi od 70 do 79 godina, visok rizik za MOF zabilježen je kod 39,9%, dok je kod HF-a čak 87,5% ispitanica pripadalo visokom riziku. Najstarije ispitanice (80–90) godina bile su većinom u visokom riziku: za MOF 83,7% i za HF 100% .

U tabelama 12 i 13 prikazana je raspodjela ispitanica prema godinama i ITM-u u odnosu na stepen rizika za MOF i HF.

Tabela 12. Godine i indeks tjelesne mase ispitanica u odnosu na stepen rizika za veliki osteoporotični prelom

Posmatrani parametri	Stepen rizika	N	M $\pm$ SD (Med; Min–Max)	Značajnost ^a
Godine	Nizak	630	54,3 $\pm$ 7,9 (54,0; 40–74)	$p < 0,001^*$
	Srednji	226	68,0 $\pm$ 7,2 (68,0; 44–86)	
	Visok	144	74,3 $\pm$ 7,4 (74,0; 56–90)	
ITM (kg/m ²)	Nizak	630	27,5 $\pm$ 4,7 (27,0; 17–49)	$p = 0,342$
	Srednji	226	27,8 $\pm$ 4,4 (27,3; 18–47)	
	Visok	144	26,9 $\pm$ 3,6 (27,0; 17–36)	

*Statistička značajnost; ^aKruskal–Wallis test.

Starost ispitanica pokazala je značajne razlike među kategorijama rizika za MOF ($p < 0,001$). Medijana godina rasla je od 54,0 u grupi sa niskim rizikom, preko 68,0 u grupi sa srednjim, do 74,0 u grupi sa visokim rizikom. Za razliku od starosti, ITM nije pokazao statistički značajne razlike među kategorijama rizika ($p = 0,342$). Medijana ITM-a bila je gotovo identična u grupama sa niskim i visokim rizikom (27,0 kg/m²), dok je u grupi sa srednjim rizikom iznosila (27,3 kg/m²).

Tabela 13. Godine i indeks tjelesne mase ispitanica u odnosu na stepen rizika za prelom kuka

Posmatrani parametri	Stepen rizika	N	M ± SD (Med; Min–Max)	Značajnost ^a
Godine	Nizak	568	53,2 ± 7,4 (53,0; 40–70)	p < 0,001*
	Srednji	147	63,7 ± 5,4 (64,0; 48–75)	
	Visok	285	72,7 ± 7,0 (73,0; 50–90)	
ITM (kg/m ²)	Nizak	568	27,7 ± 4,7 (27,0; 17–49)	p = 0,715
	Srednji	147	27,2 ± 4,3 (27,3; 18–40)	
	Visok	285	27,2 ± 4,3 (27,0; 17–47)	

*Statistička značajnost; ^aKruskal–Wallis test.

Takođe, kod rizika za HF, starost ispitanica značajno se razlikovala među kategorijama rizika (p < 0,001). Medijana godina iznosila je 53,0 u grupi sa niskim rizikom, 64,0 u grupi sa srednjim rizikom i 73,0 u grupi sa visokim rizikom. Nasuprot tome, vrijednosti ITM-a bile su ujednačene u svim grupama (medijana oko 27,0 kg/m²), bez statistički značajnih razlika (p = 0,715).

Tabele 14 i 15 prikazuju poređenje broja slučajeva sekundarne osteoporoze u zavisnosti od stepena rizika za MOF i HF kod ispitanica. Prikazana je raspodjela komorbiditeta obuhvaćenih FRAX algoritmom kao i statističke razlike među grupama.

Tabela 14. Poređenje sekundarne osteoporoze u odnosu na stepen rizika za veliki osteoporotični prelom

Parametar	Stepen rizika	N	M ± SD (Med; Min–Max)	Značajnost ^a	Međugrupna poređenja ^b
Sekundarna osteoporoza	Nizak	630	0,2 ± 0,4 (0; 0–2)	p < 0,001*	Nizak vs. srednji rizik; p < 0,001*
	Srednji	226	0,5 ± 0,6 (0; 0–4)		Nizak vs. visok rizik; p < 0,001*
	Visok	144	0,5 ± 0,5 (0; 0–2)		Srednji vs. visok rizik; p = 0,911

*Statistička značajnost; ^aKruskal–Wallis test; ^bMann–Whitney U test; p – vrijednost statističke značajnosti za dvosmjerno testiranje u međugrupnim poređenjima vrijednosti sekundarne osteoporoze u odnosu na stepen rizika za MOF.

Analiza pokazuje da je medijana vrijednosti za sekundarnu osteoporozu iznosila 0 u svim kategorijama rizika, dok je raspon varirao od 0 do 2 u grupi sa niskim rizikom, od 0 do 4 u grupi sa srednjim rizikom i od 0 do 2 u grupi sa visokim rizikom. Uprkos istim medijanama, prosječne vrijednosti bile su više u grupama sa srednjim i visokim rizikom (0,5) u poređenju sa grupom sa niskim rizikom (0,2). U ukupnom uzorku zabilježene su statistički značajne razlike među grupama ($p < 0,001$). U međugrupnim poređenjima, uočene su značajne razlike između niskog i srednjeg rizika ($p < 0,001$) i između niskog i visokog rizika ($p < 0,001$), dok razlika između srednjeg i visokog rizika nije bila statistički značajna ($p = 0,911$).

Tabela 15. Poređenje sekundarne osteoporoze u odnosu na stepen rizika za prelom kuka

Parametar	Stepen rizika	N	M $\pm$ SD (Med; Min–Max)	Značajnost ^a	Međugrupna poređenja ^b
Sekundarna osteoporoza	Nizak	568	0,1 $\pm$ 0,4 (0; 0–2)	$p < 0,001^*$	Nizak vs. srednji rizik $p < 0,001^*$
	Srednji	147	0,3 $\pm$ 0,5 (0; 0–3)		Nizak vs. visok rizik $p < 0,001^*$
	Visok	285	0,5 $\pm$ 0,6 (0; 0–4)		Srednji vs. visok rizik $p = 0,003^*$

*Statistička značajnost; ^aKruskal–Wallis test; ^bMann–Whitney U test; p – vrijednost statističke značajnosti za dvosmjerno testiranje u međugrupnim poređenjima vrijednosti sekundarne osteoporoze u odnosu na stepena rizika za HF.

Medijana vrijednosti sekundarne osteoporoze bila je 0 u svim kategorijama rizika za HF, dok su rasponi varirali od 0 do 2 u grupi sa niskim rizikom, od 0 do 3 u grupi sa srednjim rizikom i od 0 do 4 u grupi sa visokim rizikom. Prosječne vrijednosti sekundarne osteoporoze bile su takođe više u grupama sa srednjim (0,3) i visokim rizikom (0,5), dok je u grupi sa niskim rizikom prosječna vrijednost iznosila 0,1. Ukupna statistička analiza pokazala je značajne razlike među grupama ($p < 0,001$). U međugrupnim poređenjima, razlike su uočene između niskog i srednjeg rizika ($p < 0,001$), niskog i visokog rizika ($p < 0,001$), kao i između srednjeg i visokog rizika ($p = 0,003$).

Tabela 16. Raspodjela kliničkih faktora prema stepenu rizika za veliki osteoporotični prelom

Posmatrani parametri	Kategorija	Nizak rizik n (%)	Srednji rizik n (%)	Visok rizik n (%)	Ukupno n (%)	Značajnost ^a
Prethodni prelomi	Ne	615 (97,6%)	188 (83,2%)	79 (54,9%)	882 (88,2%)	p < 0,001*
	Da	15 (2,4%)	38 (16,8%)	65 (45,1%)	118 (11,8%)	
Prelomi kuka kod roditelja	Ne	617 (97,9%)	197 (87,2%)	115 (79,9%)	929 (92,9%)	p < 0,001*
	Da	13 (2,1%)	29 (12,8%)	29 (20,1%)	71 (7,1%)	
Pušački status	Ne	404 (64,1%)	153 (67,7%)	107 (74,3%)	664 (66,4%)	p = 0,059
	Da	226 (35,9%)	73 (32,3%)	37 (25,7%)	336 (33,6%)	
Glukokortikoidi	Ne	600 (95,2%)	187 (82,7%)	92 (63,9%)	879 (87,9%)	p < 0,001*
	Da	30 (4,8%)	39 (17,3%)	52 (36,1%)	121 (12,1%)	
Sekundarna osteoporoza	Ne	540 (85,7%)	125 (55,3%)	77 (53,5%)	742 (74,2%)	p < 0,001*
	Da	90 (14,3%)	101 (44,7%)	67 (46,5%)	258 (25,8%)	
Dijabetes tip 1	Ne	621 (98,6%)	220 (97,3%)	136 (94,4%)	977 (97,7%)	p = 0,011*
	Da	9 (1,4%)	6 (2,7%)	8 (5,6%)	23 (2,3%)	
Dijabetes tip 2	Ne	598 (94,9%)	180 (79,6%)	114 (79,2%)	892 (89,2%)	p < 0,001*
	Da	32 (5,1%)	46 (20,4%)	30 (20,8%)	108 (10,8%)	
Hipertireoza	Ne	619 (98,3%)	223 (98,7%)	143 (99,3%)	985 (98,5%)	p = 0,626
	Da	11 (1,7%)	3 (1,3%)	1 (0,7%)	15 (1,5%)	
Reumatoidni artritis	Ne	617 (97,9%)	200 (88,5%)	106 (73,6%)	923 (92,3%)	p < 0,001*
	Da	13 (2,1%)	26 (11,5%)	38 (26,4%)	77 (7,7%)	
HOBP	Ne	627 (99,5%)	225 (99,6%)	139 (96,5%)	991 (99,1%)	p = 0,002*
	Da	3 (0,5%)	1 (0,4%)	5 (3,5%)	9 (0,9%)	
Hronična malnutricija	Ne	630 (100,0%)	225 (99,6%)	144 (100,0%)	999 (99,9%)	p = 0,180
	Da	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	
Hronična malapsorpcija	Ne	622 (98,7%)	224 (99,1%)	138 (95,8%)	984 (98,4%)	p = 0,027*
	Da	8 (1,3%)	2 (0,9%)	6 (4,2%)	16 (1,6%)	
HBI	Ne	629 (99,8%)	221 (97,8%)	142 (98,6%)	992 (99,2%)	p = 0,008*
	Da	1 (0,2%)	5 (2,2%)	2 (1,4%)	8 (0,8%)	
Rana menopauza (< 45 godine)	Ne	567 (90,0%)	138 (61,1%)	93 (64,6%)	798 (79,8%)	p < 0,001*
	Da	63 (10,0%)	88 (38,9%)	51 (35,4%)	202 (20,2%)	
Hronične bolesti jetre	Ne	628 (99,7%)	223 (98,7%)	144 (100,0%)	995 (99,5%)	p = 0,119
	Da	2 (0,3%)	3 (1,3%)	0 (0,0%)	5 (0,5%)	

*Statistička značajnost; ^aHi-kvadrat test.

Analiza podataka iz tabele 16 pokazala je statistički značajnu povezanost između nekoliko posmatranih karakteristika i stepena rizika za MOF.

Statistički značajna povezanost utvrđena je za prethodne prelome ($p < 0,001$), čija je učestalost rasla sa povećanjem rizika od 2,4% u grupi niskog rizika do 45,1% u grupi visokog rizika.

Značajna razlika zabilježena je i za anamnezu preloma kuka kod roditelja ($p < 0,001$). Njena učestalost bila je najveća u grupi visokog rizika (20,1%), dok je u grupi niskog rizika iznosila svega (2,1%). Statistički značajna povezanost sa stepenom rizika utvrđena je i za korišćenje glukokortikoida ($p < 0,001$), pri čemu je učestalost njihove upotrebe rasla od 4,8% u grupi niskog rizika do 36,1% u grupi visokog rizika.

Sekundarna osteoporoza takođe je pokazala snažnu povezanost sa rizikom ($p < 0,001$), sa porastom učestalosti od 14,3% u grupi niskog do 46,5% u grupi visokog rizika.

Statistički značajna povezanost sa rizikom zabilježena je za dijabetes tip 2 ($p < 0,001$), čija se učestalost povećavala sa porastom rizika od 5,1% u grupi niskog rizika do 20,8% u grupi visokog rizika. Takođe značajna razlika među grupama rizika utvrđena je i za DM tip1 ($p = 0,011$), pri čemu je njegova učestalost bila najveća u grupi visokog rizika (5,6%). Značajna razlika među grupama rizika za MOF zabilježena je i kod reumatoidnog artritisa ($p < 0,001$), čija je učestalost rasla sa povećanjem rizika od 2,1% u grupi niskog rizika do 26,4% u grupi visokog rizika.

Statistički značajna povezanost sa stepenom rizika utvrđena je i kod prijevremene menopauze ($p < 0,001$). Njena učestalost bila je najveća u grupi srednjeg rizika (38,9%) i visokog rizika (35,4%) u odnosu na grupu sa niskim rizikom (10,0%).

Statistički značajna razlika uočena je i kod HOBP ($p = 0,002$), koja je bila češća u grupi visokog rizika (3,5%) u poređenju sa ostalim grupama. Sličan obrazac zabilježen je i kod hronične malapsorpcije ($p = 0,027$) i HBI ($p = 0,008$) koje su bile učestalije u grupama sa većim rizikom.

S druge strane, pušački status, hipertireoza, hronična malnutricija i hronične bolesti jetre nisu pokazali statistički značajnu povezanost sa stepenom rizika za MOF ($p > 0,05$).

Tabela 17. Raspodjela kliničkih faktora prema stepenu rizika za prelom kuka

Posmatrani parametri	Kategorija	Nizak rizik n (%)	Srednji rizik n (%)	Visok rizik n (%)	Ukupno n (%)	Značajnost ^a
Prethodni prelomi	Ne	558 (98,2%)	125 (85,0%)	199 (69,8%)	882 (88,2%)	p < 0,001*
	Da	10 (1,8%)	22 (15,0%)	86 (30,2%)	118 (11,8%)	
Prelomi kuka kod roditelja	Ne	546 (96,1%)	137 (93,2%)	246 (86,3%)	929 (92,9%)	p < 0,001*
	Da	22 (3,9%)	10 (6,8%)	39 (13,7%)	71 (7,1%)	
Pušački status	Ne	375 (66,0%)	86 (58,5%)	203 (71,2%)	664 (66,4%)	p = 0,028*
	Da	193 (34,0%)	61 (41,5%)	82 (28,8%)	336 (33,6%)	
Glukokortikoidi	Ne	541 (95,2%)	123 (83,7%)	215 (75,4%)	879 (87,9%)	p < 0,001*
	Da	27 (4,8%)	24 (16,3%)	70 (24,6%)	121 (12,1%)	
Sekundarna osteoporoza	Ne	492 (86,6%)	98 (66,7%)	152 (53,3%)	742 (74,2%)	p = 0,001*
	Da	76 (13,4%)	49 (33,3%)	133 (46,7%)	258 (25,8%)	
DM tip 1	Ne	560 (98,6%)	145 (98,6%)	272 (95,4%)	977 (97,7%)	p = 0,011*
	Da	8 (1,4%)	2 (1,4%)	13 (4,6%)	23 (2,3%)	
DM tip 2	Ne	545 (96,0%)	124 (84,4%)	223 (78,2%)	892 (89,2%)	p < 0,001*
	Da	23 (4,0%)	23 (15,6%)	62 (21,8%)	108 (10,8%)	
Hipertireoza	Ne	558 (98,2%)	144 (98,0%)	283 (99,3%)	985 (98,5%)	p = 0,410
	Da	10 (1,8%)	3 (2,0%)	2 (0,7%)	15 (1,5%)	
Reumatoidni artritis	Ne	562 (98,9%)	130 (88,4%)	231 (81,1%)	923 (92,3%)	p < 0,001*
	Da	6 (1,1%)	17 (11,6%)	54 (18,9%)	77 (7,7%)	
HOBP	Ne	565 (99,5%)	147 (100,0%)	279 (97,9%)	991 (99,1%)	p = 0,032*
	Da	3 (0,5%)	0 (0,0%)	6 (2,1%)	9 (0,9%)	
Hronična malnutricija	Ne	568 (100,0%)	147 (100,0%)	284 (99,6%)	999 (99,9%)	p = 0,285
	Da	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	1 (0,1%)	
Hronična malapsorpcija	Ne	560 (98,6%)	145 (98,6%)	279 (97,9%)	984 (98,4%)	p = 0,723
	Da	8 (1,4%)	2 (1,4%)	6 (2,1%)	16 (1,6%)	
HBI	Ne	568 (100,0%)	146 (99,3%)	278 (97,5%)	992 (99,2%)	p = 0,001*
	Da	0 (0,0%)	1 (0,7%)	7 (2,5%)	8 (0,8%)	
Rana menopauza (< 45 godine)	Ne	514 (90,5%)	109 (74,1%)	175 (61,4%)	798 (79,8%)	p < 0,001*
	Da	54 (9,5%)	38 (25,9%)	110 (38,6%)	202 (20,2%)	
Hronične bolesti jetre	Ne	567 (99,8%)	145 (98,6%)	283 (99,3%)	995 (99,5%)	p = 0,164
	Da	1 (0,2%)	2 (1,4%)	2 (0,7%)	5 (0,5%)	

*Statistička značajnost; ^aHi-kvadrat test.

Analiza podataka iz tabele 17 pokazala je takođe statistički značajnu povezanost između nekoliko posmatranih karakteristika i stepena rizika za HF. Iako su ukupni brojevi ispitanica isti kao u analizi za MOF, raspodjela prema kategorijama rizika pokazuje specifične obrasce.

Statistički značajna povezanost utvrđena je za prethodne prelome ($p < 0,001$), čija je učestalost rasla sa povećanjem rizika od 1,8% u grupi niskog rizika do 30,2% u grupi visokog rizika. Značajna razlika utvrđena je i za anamnezu preloma kuka kod roditelja ($p < 0,001$), pri čemu je učestalost ovog faktora bila najveća u grupi visokog rizika (13,7%), dok je u grupi niskog rizika iznosila 3,9%. Pušački status pokazao je značajne razlike između kategorija rizika ($p = 0,028$). Najveći udio pušača zabilježen je u grupi srednjeg rizika (41,5%), dok je u grupi visokog rizika iznosio 28,8%, a u grupi niskog rizika 34,0%. Statistički značajna povezanost sa stepenom rizika utvrđena je i za korišćenje glukokortikoida ($p < 0,001$), čija je upotreba rasla od 4,8% u grupi niskog rizika do 24,6% u grupi visokog rizika.

Sekundarna osteoporoza takođe je pokazala značajnu povezanost sa rizikom ($p = 0,001$), pri čemu se njena učestalost povećavala od 13,4% u grupi niskog rizika do 46,7% u grupi visokog rizika.

Statistički značajna povezanost sa rizikom utvrđena je i za dijabetes tip 2 ($p < 0,001$), čija je učestalost rasla sa povećanjem rizika od 4,0% u grupi niskog rizika do 21,8% u grupi visokog rizika. Takođe, značajna razlika među kategorijama rizika utvrđena je i za dijabetes tip 1 ($p = 0,011$), pri čemu je njegova učestalost bila najveća u grupi visokog rizika (4,6%). Reumatoidni artritis pokazao je izraženu povezanost sa rizikom za HF ($p < 0,001$), sa učestalošću od 1,1% u grupi niskog, 11,6% u grupi srednjeg i 18,9% u grupi visokog rizika. Prijevremena menopauza takođe je pokazala značajnu povezanost sa stepenom rizika ($p < 0,001$). Njena učestalost rasla je sa porastom rizika od 9,5% u grupi niskog rizika do 38,6% u grupi visokog rizika. Značajna povezanost sa rizikom utvrđena je za HOBP ($p = 0,032$), koja je bila učestalija u grupi visokog rizika (2,1%) u odnosu na ostale grupe. Sličan obrazac zabilježen je i kod HBI ($p = 0,001$), koja je takođe bila učestalija u grupi visokog rizika (2,5%).

Nasuprot tome, hipertireoza, hronična malnutricija, hronična malapsorpcija i hronične bolesti jetre nisu pokazali statistički značajnu povezanost sa rizikom za HF ($p > 0,05$).

5.4. Poređenje FRAX algoritma i DXA metode u procjeni rizika za veliki osteoporotični prelom i prelom kuka

U tabelama 18 i 19 prikazano je poređenje FRAX skorova sa i bez BMD-a kod 129 ispitanica sa urađenim DXA nalazom.

Tabela 18. Poređenje FRAX skorova za veliki osteoporotični prelom sa i bez mineralne gustine kostiju kod ispitanica

Posmatrani parametri	M ± SD (Med; Min–Max)	Značajnost ^a
FRAX skor za MOF sa BMD-om %	11,1 ± 6,7 (9,8; 2,9–39,0)	p < 0,001*
FRAX skor za MOF bez BMD-a %	13,8 ± 8,4 (12,0; 2,7–48,0)	

*Statistička značajnost; ^aWillcoxonov test rangiranih parova za zavisne uzorke.

Prosječna vrijednost FRAX skora sa BMD-om iznosila je 11,1 ± 6,7%, sa medijanom 9,8%, uz raspon od 2,9 do 39,0%. Prosječna vrijednost FRAX skora bez BMD-a bila je viša i iznosila je 13,8 ± 8,4%, sa medijanom 12,0% i rasponom od 2,7 do 48,0%. Razlika između ova dva pristupa bila je statistički značajna (p < 0,001).

Tabela 19. Poređenje FRAX skorova za prelom kuka sa i bez mineralne gustine kostiju kod ispitanica

Posmatrani parametri	M ± SD (Med; Min–Max)	Značajnost ^a
FRAX skor za HF sa BMD-om %	2,6 ± 3,6 (1,5; 0,0–21,0)	p < 0,001*
FRAX skor za HF bez BMD-a %	4,5 ± 5,3 (3,0; 0,2–33,0)	

*Statistička značajnost; ^aWillcoxonov test rangiranih parova za zavisne uzorke.

Kod istih ispitanica uočena je značajna razlika u vrijednostima FRAX skora za HF u zavisnosti od toga da li je u algoritam uključen BMD. Prosječna vrijednost FRAX skora sa BMD-om iznosila je 2,6 ± 3,6%, sa medijanom 1,5% i rasponom od 0,0 do 21,0%, dok je prosječna vrijednost bez BMD-a bila viša i iznosila je 4,5 ± 5,3%, sa medijanom 3,0% i rasponom od 0,2 do 33,0%. Razlika između ova dva pristupa bila je takođe statistički značajna (p < 0,001).

U tabeli 20 prikazana je procjena pouzdanosti i slaganja FRAX skorova sa i bez BMD-a za MOF i HF kod 129 ispitanica sa urađenim DXA nalazom.

Tabela 20. Pouzdanost i slaganje FRAX skorova za veliki osteoporotični prelom i prelom kuka dobijenih sa i bez mineralne gustine kostiju

Parametri	Broj stavki	Cronbach α	ICC (pojedinačno mjerjenje)	95% IP (pojedinačno mjerjenje)	ICC (prosječno mjerjenje)	95% IP (prosječno mjerjenje)	Značajnost ^a
FRAX skor za MOF (sa i bez BMD-a)	2	0,876	0,734	0,533–0,839	0,847	0,696–0,912	p < 0,001*
FRAX skor za HF (sa i bez BMD-a)	2	0,800	0,612	0,394–0,747	0,760	0,565–0,855	p < 0,001*

ICC – koeficijent interklasne korelacije; Cronbach α – koeficijent unutrašnje konzistentnosti između dva FRAX skora; pojedinačno mjerjenje: ICC za pojedinačno mjerjenje FRAX skorova; prosječno mjerjenje: ICC za prosječnu vrijednost FRAX skorova; 95% IP: interval pouzdanosti za ICC; ^aznačajnost/p – vrijednost: statistička značajnost ICC vrijednosti.

Za FRAX skorove za MOF sa i bez BMD-a, koeficijent unutrašnje konzistentnosti (Cronbach α) iznosio je 0,876, što pokazuje visoku pouzdanost mjerenja. Koeficijent interklasne korelacije (ICC) za pojedinačno mjerjenje iznosio je 0,734 (95% IP: 0,533–0,839), dok je za prosječno mjerjenje ICC iznosio 0,847 (95% IP: 0,696–0,912), što ukazuje na dobro do vrlo dobro slaganje vrijednosti FRAX skora sa i bez BMD-a. Za FRAX skorove za HF sa i bez BMD-a, Cronbach α iznosio je 0,800, ICC za pojedinačno mjerjenje 0,612 (95% IP: 0,394–0,747), a ICC za prosječno mjerjenje 0,760 (95% IP: 0,565–0,855), što potvrđuje dobru unutrašnju konzistentnost i slaganje. Sve ICC vrijednosti bile su statistički značajne (p < 0,001).

U narednoj tabeli prikazana je raspodjela vrijednosti T-skora na vratu femura u odnosu na starosne kategorije ispitanica (n = 129), s ciljem da se ispita da li postoje značajne razlike u BMD-u između različitih starosnih grupa.

Tabela 21. Vrijednosti T-skora u odnosu na starosne grupe

Posmatrani parametri	Starosna kategorija	n	M ± SD (Med; Min–Max)	Značajnost ^a
T-skor	Manje od 50	1	(0,0; 0,0–0,0)	p = 0,387
	50–59	37	–1,2 ± 1,1 (–1,3; –3,5–0,7)	
	60–69	48	–1,3 ± 1,1 (–1,6; –3,0–1,7)	
	70–79	35	–1,3 ± 1,1 (–1,5; –3,4–1,2)	
	80–90	8	–1,7 ± 1,0 (–1,7; –3,1–0,1)	

n – broj ispitanica u poduzorku koje su imale nalaz DXA-e; ^aKruskal – Wallis test; U grupi mlađoj od 50 godina bila je samo jedna ispitanica sa dostupnim DXA nalazom i T-skorom 0,0, pa su prikazane stvarne vrijednosti (Med; Min. – Max. = 0,0).

Analizom T-skora na vratu femura prema starosnim kategorijama nije uočena statistički značajna razlika među grupama (p = 0,387). Prosječne vrijednosti T-skora bile su relativno ujednačene i kretale su se od –1,2 ± 1,1 u grupi 50–59 godina do –1,7 ± 1,0 u grupi 80–90 godina. Medijane su varirale između –1,3 do –1,7. U starosnoj grupi ispitanica mlađih od 50 godina bila je samo jedna sa dostupnim nalazom DXA-e (T-skor 0,0).

U tabeli 22 prikazana je raspodjela sekundarne osteoporoze prema starosnim grupama za 129 ispitanica sa urađenim DXA nalazom.

Tabela 22. Raspodijela sekundarne osteoporoze prema starosnim grupama

Parametar		Starosne grupe (godine)					Značajnost ^a
		< od 50	50–59	60–69	70–79	80–90	
Sekundarna osteoporoza	Ne	2 (100,0%)	22 (59,5%)	27 (57,4%)	18 (51,4%)	5 (62,5%)	p = 0,709
	Da	0 (0,0%)	15 (40,5%)	20 (42,6%)	17 (48,6%)	3 (37,5%)	

^aHi-kvadrat test.

Najveći udio ispitanica sa sekundarnom osteoporozom zabilježen je u starosnim grupama od 70 do 79 godina (48,6%) i od 60 do 69 godina (42,6%), dok je u grupama od 50 do 59 i od 80 do 90 godina učestalost iznosila 40,5% i 37,5%. U grupi mlađoj od 50 godina nije bio nijedan slučaj sekundarne osteoporoze. Iako se uočava tendencija

porasta učestalosti sa starijom dobi, razlike među starosnim grupama nisu bile statistički značajne ($p = 0,709$).

U narednoj tabeli je prikazano poređenje T-skora u odnosu na prisustvo sekundarne osteoporoze.

Tabela 23. Poređenje T-skora u odnosu na prisustvo sekundarne osteoporoze

Posmatrane varijable	Sekundarna osteoporoza n (%)	M $\pm$ SD (Med; Min–Max)	Značajnost ^a
T skor	Nema (74)	$-1,1 \pm 1,0$ ($-1,3$; $-3,4$ – $1,7$)	$p = 0,086$
	Ima (55)	$-1,4 \pm 1,2$ ($-1,7$; $-3,5$ – $1,2$)	

^aMann–Whitney U test – (značajnost T-skora u grupi koja nema/ima sekundarnu osteoporozu).

Prosječne vrijednosti T-skora bile su nešto niže kod ispitanica sa sekundarnom osteoporozom ($-1,4 \pm 1,2$) u poređenju sa ispitanicama bez sekundarne osteoporoze ($-1,1 \pm 1,0$). Medijani su iznosili $-1,7$ i $-1,3$, a razlika među grupama nije bila statistički značajna ($p = 0,086$).

Korelacija između sekundarne osteoporoze i T-skora prikazana je u tabeli 24.

Tabela 24. Korelacija između sekundarne osteoporoze i T-skora

Uparene varijable	ρ (rho)	p–vrijednost
Sekundarna osteoporoza sa T-skorom	$-0,150$	$p = 0,091$

ρ (rho) – Spearmanov koeficijent korelacije: mjeri snagu i pravac monotone veze između dvije varijable.

Utvrđena je slaba negativna korelacija između prisustva sekundarne osteoporoze i vrijednosti T-skora (ρ (rho) = $-0,150$), ali nije statistički značajna ($p = 0,091$).

U narednoj tabeli prikazana je analiza korelacije između T-skorova na vratu femura dobijenih iz DXA nalaza i FRAX skorova za MOF i HF izračunatih bez BMD-a.

Tabela 25. Korelacija između T-skorova i FRAX skorova za veliki osteoporotični prelom i prelom kuka

Uparene varijable	ρ (rho)	p-vrijednost
Korelacije za MOF		
T-skor DXA sa FRAX skorom za MOF bez BMD-a	-0,229	p = 0,009*
Korelacije za HF		
T-skor DXA sa FRAX skorom za HF bez BMD-a	-0,223	p = 0,011*

ρ (rho) – Spearmanov koeficijent korelacije: mjeri snagu i pravac monotone veze između dvije varijable; *Statistički značajna razlika: $p < 0,05$.

Analiza je pokazala slabu, negativnu korelaciju između T-skorova na vratu femura i FRAX skorova bez BMD-a (MOF: ρ (rho) = -0,229; p = 0,009; HF: ρ (rho) = -0,223; p = 0,011, što ukazuje da niže vrijednosti T-skorova blago koreliraju sa višim FRAX rizikom, uz statistički značajnu vezu, ali slabijeg intenziteta.

Povezanost osteopenije i osteoporoze sa stepenom rizika za MOF i HF kod ispitanica (n = 129) procijenjenih DXA metodom prikazana je u tabelama 26 i 27. Analiza ispituje da li smanjenje BMD-a utiče na raspodjelu rizika za prelome.

Tabela 26. Povezanost osteopenije i osteoporoze sa rizikom za veliki osteoporotični prelom (DXA metoda)

Parametar		Nizak rizik n (%)	Srednji rizik n (%)	Visok rizik n (%)	Ukupno n (%)	Značajnost ^a
Osteopenija	Ne	33 (68,8%)	31 (56,4%)	19 (73,1%)	83 (64,3%)	p = 0,247
Osteopenija	Da	15 (31,3%)	24 (43,6%)	7 (26,9%)	46 (35,7%)	
Ukupno n (%)		48 (100%)	55 (100%)	26 (100%)	129 (100%)	
Osteoporoza	Ne	39 (81,3%)	37 (67,3%)	17 (65,4%)	93 (72,1%)	p = 0,200
Osteoporoza	Da	9 (18,8%)	18 (32,7%)	9 (34,6%)	36 (27,9%)	
Ukupno n (%)		48 (100%)	55 (100%)	26 (100%)	129 (100%)	

^aHi-kvadrat test.

Nije utvrđena statistički značajna povezanost između osteopenije i osteoporoze sa stepenom rizika za MOF ($p = 0,247$; $p = 0,200$). Iako se udjeli ispitanica razlikuju u različitim kategorijama rizika, te razlike nisu značajne.

Tabela 27. Povezanost osteopenije i osteoporoze sa rizikom za prelom kuka (DXA metoda)

Parametar		Nizak rizik n (%)	Srednji rizik n (%)	Visok rizik n (%)	Ukupno n (%)	Značajnost ^a
Osteopenija	Ne	22 (53,7%)	7 (31,8%)	27 (40,9%)	56 (43,4%)	p = 0,210
Osteopenija	Da	19 (46,3%)	15 (68,2%)	39 (59,1%)	73 (56,6%)	
Ukupno n (%)		41 (100%)	22 (100%)	66 (100%)	129 (100%)	
Osteoporoza	Ne	40 (97,6%)	18 (85,7%)	56 (84,8%)	114 (89,1%)	p = 0,106
Osteoporoza	Da	1 (2,4%)	3 (14,3%)	10 (15,2%)	14 (10,9%)	
Ukupno n (%)		41 (100%)	21 (100%)	66 (100%)	128 (100%)	

^aHi-kvadrat test.

Analiza nije pokazala statistički značajnu povezanost između osteopenije i osteoporoze sa stepenom rizika za HF ($p = 0,210$; $p = 0,106$). Iako je kod ispitanica sa osteopenijom i osteoporozom zabilježen veći udio u grupi srednjeg i visokog rizika (68,2%; 15,2%), te razlike nisu bile statistički značajne.

5.5. Uticaj komorbiditeta u procjeni rizika za veliki osteoporotični prelom i prelom kuka

Da bi se ispitao uticaj komorbiditeta na rizik od osteoporotičnih preloma primjenjena je multivarijantna logistička regresiona analiza.

5.5.1. Rezultati regresione analize – MOF

Faktori koji su bili ispitivani multivarijantnim regresionim modelom na 1000 ispitanica su: reumatoidni artritis, prijevremena menopauza, dijabetes tip 1, dijabetes tip 2, hipertireoza, hronična malapsorpcija. Analiza rezultata pokazuje da je model statistički značajan ($\chi^2 = 107,728$, df 6, $p < 0,001$).

Tabela 28. Multivarijantni logistički regresioni model

Komorbiditeti	B	SE	P	Exp (B)	95% IP za Exp (B)	
					Donja granica	Gornja granica
Reumatoidni artritis	2,082	0,261	0,000*	8,018	4,807	13,372
Prijevremena menopauza	0,939	0,211	0,000*	2,558	1,693	3,866
Dijabetes tip 1	1,287	0,487	0,008*	3,623	1,395	9,407
Dijabetes tip 2	0,976	0,256	0,000*	2,654	1,607	4,383
Hipertireoza	-1,330	1,220	0,276	0,264	0,024	2,889
Hronična malapsorpcija	1,815	0,540	0,001*	6,143	2,133	17,693

B koeficijent; SE-standardna greška; Exp (B)-eksponent B; IP-interval pouzdanosti; *Statistička značajnost.

Rezultati pokazuju da se u ovom modelu izdvaja 5 prediktora koji utiču na pojavu povećanog rizika od velikih osteoporotičnih preloma (Tabela 28). Reumatoidni artritis za 8 puta povećava rizik (Exp B 8,018; 95% IP [4,807–13,372], $p < 0,001$) za MOF, takođe prisustvo prijevremene menopauze utiče za oko 2,5 puta (Exp B 2,558; 95% IP [1,693–3,866], $p < 0,001$) na povećanje rizika. Prisustvo DM tip 1 (Exp B 3,623; 95% IP [1,395–9,407], $p = 0,008$) i DM tip 2 (Exp B 2,654, 95% IP [1,607–4,383], $p < 0,001$) statistički značajno utiču na pojavu rizika. Hronična malapsorpcija za 6 puta povećava šansu za nastanak preloma (Exp B 6,143, 95% IP [2,133–17,693], $p = 0,001$).

5.5.2. Rezultati regresione analize – HF

Faktori koji su bili ispitivani multivarijantnim regresionim modelom na 1000 ispitanica su: reumatoidni artritis, prijevremena menopauza, dijabetes tip 1, dijabetes tip 2,

hipertireoza, hronična malapsorpcija. Analiza rezultata pokazuje da je model statistički značajan ($\chi^2 = 190,220$, df 6, $p < 0,001$).

Tabela 29. Multivarijantni logistički regresioni model

Komorbiditeti	B	SE	P	Exp (B)	95% IP za Exp (B)	
					Donja granica	Gornja granica
Reumatoidni artritis	2,064	0,275	0,000*	7,875	4,591	13,511
Prijevremena menopauza	1,494	0,177	0,000*	4,457	3,152	6,302
Dijabetes tip 1	1,141	0,465	0,014*	3,130	1,259	7,785
Dijabetes tip 2	1,440	0,228	0,000*	4,221	2,701	6,596
Hipertireoza	-1,524	0,995	0,125	0,218	0,031	1,530
Hronična malapsorpcija	0,893	0,546	0,102	2,442	0,837	7,124

B koeficijent; SE-standardna greška; Exp (B)-eksponent B; IP-interval pouzdanosti; *Statistička značajnost.

Rezultati regresione analize za prelome kuka prikazani su u tabeli 29. U ovom modelu najači prediktor je reumatoidni artritis koji je za oko 7,9 puta povećava rizik (Exp B 7,875; 95% IP [4,591–13,511], $p < 0,001$) za nastanak HF, dok je sljedeći prijevremena menopauza koja utiče za oko 4 puta (Exp B 4,457; 95% IP [3,152–6,302], $p < 0,001$). U ovom modelu DM tip 1 (Exp B 3,130; 95% IP [1,259–7,785], $p = 0,014$) i DM tip 2 (Exp B 4,221, 95%IP [2,701–6,596], $p < 0,001$) statistički značajno utiču na pojavu rizika, dok hipertireoza i hronična malapsorpcija nemaju statistički značajan uticaj na rizik za HF.

6. DISKUSIJA

U našoj opservacionoj studiji presijeka obuhvaćeno je 1000 ispitanica starosti između 40 i 90 godina. Najveći broj ispitanica pripadao je starosnoj grupi 60–69 godina (30,2%), dok je prosječna starost iznosila $60,3 \pm 11,1$ godina, što odgovara životnoj dobi u kojoj raste rizik za osteoporotične prelome [80,110].

Analiza opštih karakteristika pokazuje da je prosječni FRAX skor bez BMD-a za MOF iznosio 10,3%, a za HF 3,2%, uz maksimalne vrijednosti rizika do 59,0% za MOF i 53,0% za HF. Utvrđena je statistički značajna razlika među starosnim grupama u vrijednostima FRAX skora za MOF i HF ($p < 0,001$), pri čemu su vrijednosti rasle s porastom starosne dobi. Ovi nalazi potvrđuju prethodna međunarodna istraživanja, uključujući i longitudinalnu kanadsku studiju *Leslie i saradnika* koja je pokazala da FRAX vrijednosti imaju tendenciju postepenog porasta tokom vremena između dva DXA mjerenja, vjerovatno usljed napredovanja starosti, čak i kod osoba sa normalnim vrijednostima BMD-a [111]. Slični rezultati zabilježeni su i u ekvadorskoj studiji *Maldonado i saradnika*, kao i u Framinghamskoj studiji, koje potvrđuje da je starosna dob dominantan prediktor povećanja rizika za osteoporotične prelome [112,113].

Prosječna tjelesna masa ispitanica iznosila je 74,7 kg, visina 164,9 cm, a ITM $27,5 \text{ kg/m}^2$, sa rasponom od 17 do 49 kg/m^2 . Uočene su statistički značajne razlike u ITM-u, visini i tjelesnoj masi među starosnim grupama ($p < 0,05$). Prosječne vrijednosti ITM-a rasle su do dobi 70–79 godina, dok je prosječna TM dostigla maksimum u starosnoj grupi 60–69 godina, nakon čega su obe varijable pokazale trend opadanja u najstarijoj populaciji. Tjelesna visina je značajno opadala sa starošću ($p < 0,001$). Ovi nalazi su u skladu sa novijim istraživanjima koja ukazuju na promjenljive obrasce tjelesne mase, visine i ITM-a kod starijih osoba. Studija *Cui i saradnika* na populaciji iz Pekinga pokazala je da se ITM mijenja s godinama i da je povezan sa gustinom kostiju, ali da dodatni porast ITM-a iznad određenih vrijednosti ne mora dodatno štititi kosti [114]. *Luo i saradnici* ističu tzv. „paradoks gojaznosti“, naglašavajući da veći ITM kod starijih žena može imati zaštitni efekat na rizik od osteoporoze, dok takav efekat kod muškaraca nije uočen. [115]. Naš nalaz o postepenom smanjenju visine s godinama potvrđuje studija *Pluskiewicz i saradnika*, koja smanjenje visine navodi kao nezavisan prediktor preloma kod postmenopauzalnih žena [116].

Najčešći klinički faktori rizika u ukupnom uzorku bili su: pušački status (33,6%), upotreba glukokortikoida (12,1%), prethodni prelomi (11,8%) i pozitivna porodična anamneza preloma kuka (7,1%). Sekundarna osteoporoza, koja se u FRAX modelu bilježi kao binarna varijabla DA/NE i obuhvata određene komorbiditete, bila je prisutna kod 25,8% ispitanica. Prosječan broj komorbiditeta iznosio je 0,3, a njihov raspon po ispitanici kretao se od 0 do 4, uz statistički značajne razlike među starosnim grupama ($p < 0,001$). Prosječne vrijednosti rasle su do 70–79 godina, a zatim je zabilježen pad u grupi 80–90 godina. Među pojedinačnim komorbiditetima iz ove grupe, bili su najčešći prijevremena menopauza (20,2%) i reumatoidni artritis (7,7%), dok su hronična malnutricija, malapsorpcija, DM tip 1, HBI i hronične bolesti jetre bili rijetki. Osteogenesis imperfecta i konzumacija alkohola od tri ili više jedinica dnevno nisu evidentirani.

Pored toga, zabilježene su i bolesti koje nisu obuhvaćene FRAX algoritmom, poput DM tip 2 (10,8%) i HOBP (0,9%). Naši nalazi su u skladu s turskom studijom *Özmen i saradnika*, koja je takođe pokazala visoku prevalenciju faktora rizika u sličnim populacijama [117]. Meta-analiza *Moshayedi i saradnika* potvrđuje visoku učestalost osteoporoze kod pacijenata sa RA [118], dok švedska longitudinalna studija potvrđuje povezanost prijevremene menopauze sa povećanim rizikom od preloma [119]. Uticaj DM tip 2 istaknut je u meta-analizi *Liu i saradnika* [120], a islandska studija naglašava rizik od preloma usljed dugotrajne upotrebe glukokortikoida [121].

Naši rezultati, koji ukazuju na značaj DM tip 2 i HOBP, potvrđuju da komorbiditete van FRAX algoritma treba uzeti u obzir pri procjeni sekundarne osteoporoze i planiranju preventivnih mjera. Ove tvrdnje podržava studija *Hu i saradnika*, koji predlažu prilagođeni FRAX, u kojem bi pitanje o RA bilo zamijenjeno DM tip 2, jer bi takav alat pouzdano procjenjivao rizik od HF kod tih pacijenata [122], dok studija *Hattiholija i Gaudea* ukazuje na vezu između HOBP i povećenog rizika od osteoporotičnih preloma [123]. Takođe, studija *Pascoa i saradnika* dovodi u vezu konzumaciju alkohola sa povećanim rizikom od preloma [124]. Pušenje kao faktor rizika dodatno je potvrđeno u studiji *Trevisana i saradnika*, koja ističe njegov negativan uticaj na metabolizam kostiju i rizik od vertebralnih preloma [125].

Daljom analizom faktora rizika i komorbiditeta po starosnim grupama utvrđeno je da su anamneza prethodnih preloma, upotreba glukokortikoida, prijevremena menopauza, RA

i DM tip 2 bili značajno češći u starijim grupama, posebno nakon 60. godine ($p < 0,001$), što ukazuje na veće kumulativno opterećenje ovim faktorima rizika u starijoj populaciji. Nasuprot tome, veći udio pušača zabilježen je u mlađim i srednjim starosnim grupama, posebno u grupi 50–59 godina, dok se njihov udio smanjivao s porastom starosne dobi ($p < 0,001$), što može odražavati generacijske razlike u životnim navikama. Posebno je važno istaći da anamneza prethodnih preloma kod starijih žena predstavlja snažan prediktor budućih preloma, što je u skladu sa nalazima *Lauppe i saradnika* [126]. S druge strane, porodična anamneza preloma kuka i hipertireoza nisu pokazali statistički značajne razlike u prevalenciji među starosnim grupama ($p > 0,05$). Sveukupno, ovi rezultati ukazuju na promjenljivu učestalost faktora rizika u različitim starosnim grupama, uz jasan trend porasta kumulativnog rizičnog profila sa starošću, te naglašavaju potrebu za individualizovanim pristupom u procjeni rizika kod žena različite starosne dobi.

Većina ispitanica u našem istraživanju imala je nizak rizik prema FRAX procjeni: za MOF 63%, a za HF 56,8%, što ukazuje na manju ugroženost od osteoporotičnih preloma u ispitivanoj populaciji. Ipak, 14,4% ispitanica imalo je visok rizik za MOF, a čak 28,5% za HF, što zahtijeva posebnu pažnju. U poređenju sa brazilskom studijom, udio ispitanica sa visokim rizikom za HF bio je sličan (31%), dok je za MOF bio manji (27%) [127]. Djelimično podudaranje postoji i sa studijom *Noor i saradnika* (7% za MOF i 16,3% za HF) [128], dok je sličan obrazac zabilježen i u jordanskoj studiji [129]. S druge strane, evropske studije kao i jedna studija iz Tajvana izvještavaju o znatno višim procjenama rizika [130,131]. Razlike se mogu objasniti demografijom i tipom zdravstvene zaštite: naš uzorak su uglavnom činile žene srednje i starije dobi (50–69 godina), dok su u pomenutim studijama uključene starije žene smještene u gerijatrijskim ustanovama, kod kojih je rizik od osteoporotičnih preloma veći.

Većina analiziranih faktora rizika i komorbiditeta pokazala je značajnu povezanost sa stepenom rizika za MOF i HF ($p < 0,001$). Nasuprot tome, ITM nije pokazao značajnu povezanost ($p > 0,05$), što može biti posljedica relativne homogenosti ovog parametra u ukupnom uzorku. Prethodni prelomi i porodična anamneza preloma kuka bili su jasno povezani sa visokim rizikom za oba tipa preloma ($p < 0,001$). Sekundarna osteoporoza, takođe je bila značajno povezana sa povećanim rizikom za oba tipa preloma. Analiza pojedinačnih komorbiditeta pokazala je da su DM tip 1 i 2, kao i HBI, imali značajnu povezanost sa rizikom za oba tipa preloma, dok je hronična malapsorpcija bila povezana

samo sa MOF-om ($p = 0,027$). S druge strane, hronična malnutricija, hipertireoza i hronične bolesti jetre nisu bili statistički značajni ($p > 0,05$). Reumatoidni artritis i upotreba glukokortikoida bili su značajno povezani sa povećanim rizikom za oba tipa preloma ($p < 0,001$). Prijevremena menopauza takođe je bila značajno povezana sa rizikom ($p < 0,001$). Hronična opstruktivna bolest pluća pokazala je značajnu povezanost sa rizikom za oba tipa preloma (MOF: $p = 0,002$; HF: $p = 0,032$). Suprotno tome, pozitivan pušački status nije imao statistički značaj za MOF ($p = 0,059$), ali jeste za HF ($p = 0,028$), gdje je veći broj ispitanica pripadao visokom riziku.

Poređenje FRAX skorova sa i bez uključenog BMD-a kod 129 ispitanica pokazalo je da su vrijednosti FRAX skora sa BMD-om bile statistički značajno niže ($p < 0,001$), uz visoko slaganje rezultata oba pristupa (Cronbach α i ICC; $p < 0,001$). Ovi nalazi ukazuju da se FRAX bez BMD-a može smatrati pouzdanim alatom za procjenu rizika od osteoporotičnih preloma, iako uključivanje BMD-a doprinosi većoj preciznosti [132–135]. Korelacija između T-skorova dobijenih DXA metodom i FRAX skorova bez BMD-a bila je slaba, negativna, ali statistički značajna (MOF: ρ (rho) = $-0,229$, $p = 0,009$; HF: ρ (rho) = $-0,223$; $p = 0,011$). Ovo ukazuje da niži T-skorovi u određenoj mjeri prate više FRAX vrijednosti, ali da je veza slabija, što je očekivano s obzirom na to da DXA mjeri isključivo gustinu koštanog tkiva, dok FRAX integriše više kliničkih faktora rizika koji nisu nužno povezani sa trenutnim stanjem BMD-a. S toga, ove metode procjenjuju različite aspekte ukupnog rizika i njihova kombinovana primjena omogućava potpuniju kliničku procjenu [80,81].

Kod istih ispitanica analizirana je korelacija između sekundarne osteoporoze i T-skora, koja je bila slaba i negativna ($p = -0,150$), bez statističke značajnosti ($p > 0,05$). Takođe, osteopenija/osteoporoza nisu pokazale značajnu povezanost sa stepenom rizika za MOF i HF ($p > 0,05$), iako je udio ispitanica sa sniženom BMD bio veći u grupama visokog rizika. Ovi nalazi sugerišu da T-skor ne odražava u potpunosti individualni rizik od osteoporotičnih preloma [80,81], te da su izostanak statističke značajnosti i slabija korelacija vjerovatno posljedica relativno malog broja ispitanica u pojedinim analiziranim kategorijama prema DXA nalazu, kao i heterogenosti komorbiditeta. Ovi rezultati ukazuju na potrebu za istraživanjima na većim uzorcima i longitudinalnim studijama.

Multivarijantna regresiona analiza potvrdila je da određeni komorbiditeti predstavljaju nezavisne prediktore rizika za MOF i HF. Reumatoidni artritis izdvojio se kao najsnažniji prediktor, što je u skladu sa prethodnim meta-analizama koje ukazuju da RA dovodi do sistemske upale, smanjenja BMD-a i povećane krhkosti kostiju [136].

U našoj studiji prijevremena menopauza povećava rizik 2,5 puta za MOF i više od četiri puta za HF. Ovi rezultati ističu važnost pravovremenog praćenja i preventivnih intervencija kod žena sa prijevremenom menopauzom, što potvrđuje i novosadska studija *Minaković i saradnika* [137].

Dijabetes tip 1 i tip 2 takođe značajno povećavaju rizik za oba tipa preloma, pri čemu dijabetes tip 2 ima poseban uticaj na rizik od HF. Prema studiji *Cheng i saradnika*, DM tip 1 povezan je sa višim rizikom od preloma, sa OR u rasponu od 3 do 6 [138], dok *Dou i saradnici* navode da DM tip 2 povećava rizik u manjoj mjeri, sa OR 1,19 za sve prelome i OR 1,25 za HF. Ovi nalazi ukazuju da, iako oba tipa dijabetesa povećavaju krhkost kostiju, DM tip 1 ima izraženiji uticaj na osteoporotične prelome [139].

Hronična malapsorpcija se pokazala kao značajan prediktor rizika od MOF-a, iako je bila rijetka u našem uzorku. Malapsorpcija, često povezana sa celijakijom, dovodi do deficita kalcijuma i vitamina D, smanjene BMD i povećane krhkosti kostiju [140]. Nasuprot tome, hipertireoza, takođe prisutna kod malog broja ispitanica nije bila statistički značajna u našem modelu.

Multivarijantni regresioni modeli pokazali su da reumatoidni artritis, prijevremena menopauza, dijabetes tip 1 i 2, kao i hronična malapsorpcija predstavljaju značajne nezavisne prediktore rizika za MOF i HF. Ipak, učestalost pojedinih komorbiditeta u ukupnom uzorku bila je relativno niska, što zahtijeva oprez u tumačenju veličine efekta i statističkih povezanosti. Ovi nalazi ukazuju na kompleksnost stratifikacije rizika od preloma i potvrđuju da određena komorbidna stanja, čak i kada su rijetka, mogu imati veliki uticaj na koštanu fragilnost.

7. ZAKLJUČCI

Rezultati ovog istraživanja potvrđuju da procjena rizika od osteoporotičnih preloma primjenom FRAX modela predstavlja pouzdan, validan i praktično primjenljiv pristup u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, posebno u populaciji žena starijih od 40 godina. Starost se izdvojila kao najznačajniji nezavisni faktor rizika, uz jasno uočljivo povećanje FRAX vrijednosti nakon 60. godine života, čime je potvrđena snažna povezanost između životne dobi, hormonalnih promjena i progresivnog gubitka koštane mase.

Antropometrijske karakteristike ispitivanog uzorka pokazale su očekivane obrasce promjena tjelesne težine, ITM-a i visine u procesu starenja, pri čemu ITM, iako u našem radu nije pokazao povezanost s FRAX rizikom, ostaje važan indikator opšeg metaboličkog i zdravstvenog statusa.

Najčešći klinički faktori rizika bili su pušenje, upotreba glukokortikoida, prethodni prelomi i pozitivna porodična anamneza preloma kuka, potvrđujući njihovu centralnu ulogu u procjeni osteoporotičnog rizika.

Sekundarna osteoporoza (komorbiditeti obuhvaćeni FRAX algoritmom) – prijevremena menopauza, reumatoidni artritis, dijabetes tip 1, hronična malapsorpcija, hronična malnutricija, hronična bubrežna insuficijencija i hronične bolesti jetre – pokazala je značajan doprinos povećanju rizika, naročito za prelome kuka. Dodatno, komorbiditeti koji nisu dio standardnog FRAX modela, kao što su dijabetes tip 2 i HOBP, takođe su pokazali jasnu povezanost sa rizikom, što ukazuje na potrebu proširenog, integrisanog kliničkog razmatranja pri evaluaciji pacijenta.

Analiza raspodjele faktora rizika prema starosnim kategorijama ukazala je na jasne obrasce porasta učestalosti hroničnih oboljenja u starijoj životnoj dobi, dok je pušački status bio karakterističniji za mlađe i srednje starosne grupe.

FRAX distribucija rizika pokazala je da većina ispitanica pripada kategoriji niskog rizika, ali da značajan broj ima srednji ili visok rizik koji zahtijeva dalju dijagnostičku obradu, kliničko praćenje i preventivnu terapiju.

Utvrđena je statistički značajna povezanost većine analiziranih faktora rizika i komorbiditeta sa FRAX vrijednostima. Multivarijntna regresiona analiza potvrdila je prijevremenu menopauzu, reumatoidni artritis, dijabetes tip 1 i tip 2, te hroničnu

malapsorpciju kao nezavisne prediktore rizika za MOF i HF. Ovi rezultati naglašavaju multifaktorijalnu prirodu osteoporoze i potrebu za sveobuhvatnim pristupom procjeni rizika, koji uključuje endokrine, metaboličke i inflamatorne determinante.

T- skor, kao izolovana mjera mineralne gustine kosti, nije pokazao snažnu povezanost sa FRAX rizikom, što potvrđuje da BMD sama po sebi ne odražava ukupan individualni rizik od preloma, ali kombinovanje BMD vrijednosti sa FRAX modelom dovelo je do preciznijih i konzistentnijih procjena rizika, posebno kod osoba sa graničnim vrijednostima BMD-a ili složenim kliničkim profilom, dok je FRAX bez BMD-a pokazao tendenciju precjenjivanja rizika, iako je i dalje zadržao visoku pouzdanost i kliničku korisnost, što je posebno značajno u uslovima ograničene dostupnosti DXA dijagnostike.

Sveukupno, rezultati ovog master rada potvrđuju da integrisani pristup procjeni rizika, koji uključuje FRAX model, BMD nalaze, kliničke faktore rizika i relevantne komorbiditete predstavlja najpouzdaniji način identifikacije žena sa povećanim rizikom od osteoporotičnih preloma u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Ovakav pristup omogućava pravovremeno prepoznavanje visokorizičnih pacijentkinja, individualizaciju preventivnih strategija i optimizaciju terapijskih intervencija, čime se značajno doprinosi smanjenju tereta osteoporoze u populaciji.

8. LITERATURA

1. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical report series 843. Geneva: WHO, 1994.
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001 Feb 14;285(6):785–95. doi: 10.1001/jama.285.6.785. PMID: 11176917.
3. Vulić D, Babić V. N. Hronične nezarazne bolesti, prevencija i kontrola. Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet 2011.
4. Šipovac D, Sević S, Mikić S.S, Kovačević N, Ivanov I, Eić N. Monitoring osteoporoze kod gerontološke populacije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Med pregl. 2014;67 (suppl 2):52–6. doi: 10.2298/MPNS14S2052S.
5. North American Menopause Society. The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. Menopause. 2006 Nov-Dec;13(6):862-77; quiz 878–80. doi: 10.1097/01.gme.0000243566.25205.0b. PMID: 17106282.
6. Punda, M. Uloga modificiranog upitnika kao mjernooga instrumenta u predviđanju niske vrijednosti mineralne gustoće kosti. [Doktorska disertacija]. Medicinski fakultet, sveučilište u Zagrebu, 2014.
7. Makević Đurić M, Đurić M. Procena rizika od nastanka velikih osteoporotičnih preloma na nivou primarne zdravstvene zaštite. Zdravstvena zaštita. 2012; 41(6):52–7. doi: 10.5937/ZZ1206052M.
8. Kovačević M, Dostić M, Erić D, Lalović N, Marić S, Maksimović Z i sar. Osteoporoza. [Monografija], Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu 2018.
9. Paočić T. Povezanost indeksa tjelesne mase i gubitka koštane gustoće kao faktora rizika u nastanku osteoporoze. [Magistarski rad]. Brčko Distrikt: Evropski univerzitet Brčko Distrikt BiH, Fakultet zdravstvenih nauka – radiologija. 2015.
10. International Osteoporosis Foundation. International Osteoporosis Foundation [Internet]. Nyon (Switzerland): IOF; c1998–2025 [posjećeno 28.06.2025. godine]. Dostupno na: <https://www.osteoporosis.foundation/>
11. Kanis JA, Johansson H, Odén A, Harvey NC, Gudnason V, Sanders KM, et al. Characteristics of recurrent fractures. Osteoporos Int. 2018 Aug;29(8):1747–57. doi: 10.1007/s00198-018-4502-0. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29947869; PMCID: PMC6076437.
12. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, et al. Imminent risk of fracture after fracture. Osteoporos Int. 2017 Mar;28(3):775–80. doi: 10.1007/s00198-016-3868-0. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28028554; PMCID: PMC5338733.

13. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004 Aug;35(2):375–82. doi: 10.1016/j.bone.2004.03.024. PMID: 15268886.
14. Melton LJ 3rd, Kearns AE, Atkinson EJ, Bolander ME, Achenbach SJ, Huddleston JM, et al. Secular trends in hip fracture incidence and recurrence. *Osteoporos Int*. 2009 May;20(5):687–94. doi: 10.1007/s00198-008-0742-8. Epub 2008 Sep 17. PMID: 18797813; PMCID: PMC2664856.
15. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, McCloskey EV, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos*. 2013;8(1):136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24113837; PMCID: PMC3880487.
16. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 1996 Jul;11(7):1010-8. doi: 10.1002/jbmr.5650110719. PMID: 8797123.
17. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Mellstrom D. Epidemiology of osteoporosis and fracture in men. *Calcif Tissue Int*. 2004 Aug;75(2):90–9. doi: 10.1007/s00223-004-0287-6. Epub 2004 May 27. PMID: 15185058.
18. Bhutani G, Gupta MC. Emerging therapies for the treatment of osteoporosis. *J Midlife Health*. 2013 Jul;4(3):147–52. doi: 10.4103/0976-7800.118991. PMID: 24672186; PMCID: PMC3952405.
19. Office of the Surgeon General (US). Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville (MD): Office of the Surgeon General (US); 2004. PMID: 20945569.
20. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos*. 2013;8(1):137. doi: 10.1007/s11657-013-0137-0. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24113838; PMCID: PMC3880492.
21. Falaschi P, Marques A, Giordano S. Osteoporosis and Fragility in Elderly Patients. 2020 Aug 21. In: Falaschi P, Marsh D, editors. *Orthogeriatrics: The Management of Older Patients with Fragility Fractures* [Internet]. 2nd ed. Cham (CH): Springer; 2021. Chapter 3. PMID: 33347225.
22. Milas-Ahić J, Kardum Ž, Kovačević I. Patofiziologija osteoporoze. *Reumatizam*. 2014;61(2):65–9.
23. Hereford T, Kellish A, Samora JB, Reid Nichols L. Understanding the importance of peak bone mass. *J Pediatr Soc North Am*. 2024 Apr 5;7:100031. doi: 10.1016/j.jposna.2024.100031. PMID: 40433296; PMCID: PMC12088333.
24. Petakov M. Osteoporoza. *Galenica Medical Journal*. 2023; 2(6):27–33. doi:10.5937/Galmed2306027P.
25. Mitchell BD, Streeten EA. Clinical impact of recent genetic discoveries in osteoporosis. *Appl Clin Genet*. 2013 Oct 4;6:75–85. doi: 10.2147/TACG.S52047. PMID: 24133373; PMCID: PMC3796859.

26. Aleksić M. J. Parametri koštane strukture i snage u proceni rizika za prelom kod žena u postmenopauzalnom periodu. [Doktorska disertacija]. Beograd: Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet. 2019.
27. Tešanović G, Petrović V, Stanetić K, Savić S, Dobrijević T. N, Pilipović B. N i saradnici. Program dodatne edukacije iz porodične medicine za medicinske sestre/tehničare. Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci. Katedra porodične medicine. 2011.
28. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int.* 2000;11(8):669–74. doi: 10.1007/s001980070064. PMID: 11095169.
29. De Laet C, Odén A, Johansson H, Johnell O, Jönsson B, Kanis JA. The impact of the use of multiple risk indicators for fracture on case-finding strategies: a mathematical approach. *Osteoporos Int.* 2005 Mar;16(3):313-8. doi: 10.1007/s00198-004-1689-z. Epub 2004 Jul 6. PMID: 15241584.
30. Igić N, Zvekić-Svorcan J. Uticaj faktora rizika na smanjenje mineralne koštane gustine kod žena u postmenopauzi. *MD-Medical Data* 2015; 7(2):119–26.
31. Moayyeri A, Luben RN, Bingham SA, Welch AA, Wareham NJ, Khaw KT. Measured height loss predicts fractures in middle-aged and older men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *J Bone Miner Res.* 2008 Mar;23(3):425–32. doi: 10.1359/jbmr.071106. PMID: 17997714.
32. Vukosavljević J, Simić G, Vukosavljević I, Vukosavljević I. Osteoporoza u primarnoj zdravstvenoj zaštiti - tiha epidemija. *Pons Med J.* 2014. 11(2):72–77. doi:10.5937/pons11-6527.
33. Karmen Ć. Učestalost komorbiditeta kod žena oboljelih od osteoporoze.[Diplomski rad]. Fakultet zdravstvenih studija, Sveučilište u Rijeci. 2020.
34. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest.* 1987 Sep;80(3):706-10. doi: 10.1172/JCI113125. PMID: 3624485; PMCID: PMC442294.
35. Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, et al. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 1989 Mar 2;320(9):554–8. doi: 10.1056/NEJM198903023200903. PMID: 2915666.
36. Thijssen JH. Gene polymorphisms involved in the regulation of bone quality. *Gynecol Endocrinol.* 2006 Mar;22(3):131-9. doi: 10.1080/09513590600629043. PMID: 16835074.
37. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004 Jun;19(6):893-9. doi: 10.1359/JBMR.040134. Epub 2004 Jan 27. PMID: 15125788.
38. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA.* 2007 Jan 24;297(4):387–94. doi: 10.1001/jama.297.4.387. PMID: 17244835.

39. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004 Aug;35(2):375–82. doi: 10.1016/j.bone.2004.03.024. PMID: 15268886.
40. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000 Apr;15(4):721–39. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.4.721. PMID: 10780864.
41. Fazeli PK, Klibanski A. Effects of Anorexia Nervosa on Bone Metabolism. *Endocr Rev*. 2018 Dec 1;39(6):895–910. doi: 10.1210/er.2018-00063. PMID: 30165608; PMCID: PMC6226604.
42. Sullivan SD, Lehman A, Nathan NK, Thomson CA, Howard BV. Age of menopause and fracture risk in postmenopausal women randomized to calcium + vitamin D, hormone therapy, or the combination: results from the Women's Health Initiative Clinical Trials. *Menopause*. 2017 Apr;24(4):371–78. doi: 10.1097/GME.0000000000000775. PMID: 27801706; PMCID: PMC5365363.
43. Melton LJ 3rd, Achenbach SJ, Gebhart JB, Babalola EO, Atkinson EJ, Bharucha AE. Influence of hysterectomy on long-term fracture risk. *Fertil Steril*. 2007 Jul;88(1):156–62. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.080. Epub 2007 Jan 30. PMID: 17270180; PMCID: PMC2032011.
44. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int*. 2005 Jul;16(7):737–42. doi: 10.1007/s00198-004-1734-y. Epub 2004 Sep 29. PMID: 15455194.
45. 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. doi: 10.1007/s00198-004-1640-3. Epub 2004 Jun 3. PMID: 15175845.
46. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005 Nov;16(11):1330–8. doi: 10.1007/s00198-005-1863-y. Epub 2005 Jun 1. PMID: 15928804.
47. Johansson H, Kanis JA, Odén A, McCloskey E, Chapurlat RD, Christiansen C, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res*. 2014 Jan;29(1):223–33. doi: 10.1002/jbmr.2017. Erratum in: *J Bone Miner Res*. 2017 Nov;32(11):2319. doi: 10.1002/jbmr.3218. PMID: 23775829.
48. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*. 2005 Jul;16(7):713–6. doi: 10.1007/s00198-005-1867-7. Epub 2005 Mar 18. PMID: 15776217.
49. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone*. 2003 Jan;32(1):78–85. doi: 10.1016/s8756-3282(02)00919-5. PMID: 12584039.

50. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med. 1995 Mar 23;332(12):767–73. doi: 10.1056/NEJM199503233321202. PMID: 7862179.
51. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausherr E, et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. Lancet. 1996 Jul 20;348(9021):145–9. doi: 10.1016/s0140-6736(96)01440-7. Erratum in: Lancet 1996 Aug 10;348(9024):416. PMID: 8684153.
52. Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Bone loss, physical activity, and weight change in elderly women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. J Bone Miner Res. 1998 Sep;13(9):1458–67. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.9.1458. PMID: 9738519.
53. Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P, Boonen S, Preisinger E, Minne HW; et al. Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review. J Bone Miner Res. 2004 Aug;19(8):1208–14. doi: 10.1359/JBMR.040507. Epub 2004 May 10. PMID: 15231006.
54. Close JC, Lord SL, Menz HB, Sherrington C. What is the role of falls? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005 Dec;19(6):913–35. doi: 10.1016/j.berh.2005.06.002. PMID: 16301187.
55. Tinetti ME. Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. N Engl J Med. 2003 Jan 2;348(1):42–49. doi: 10.1056/NEJMc020719. PMID: 12510042.
56. Ilić J. Povezanost između različitih faktora rizika za pojavu osteoporoze i koštane mase u postmenopauznih žena. [Doktorska disertacija]. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet. 2016.
57. Vuksanović M, Đurica S, Zerajić B. [Diabetes mellitus – a risk factor for the development of osteoporosis]. Vojnosanit Pregl. 2008 Sep;65(9):692–8. Serbian. doi: 10.2298/vsp0809692v. PMID: 18814506.
58. Rešetar, K. Poremećaj koštanog metabolizma u šećernoj bolesti. [Diplomski rad]. Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet. 2020.
59. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. Eur Respir J. 2009 Jul;34(1):209–18. doi: 10.1183/09031936.50130408. PMID: 19567604.
60. Leech JA, Dulberg C, Kellie S, Pattee L, Gay J. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. Am Rev Respir Dis. 1990 Jan;141(1):68–71. doi: 10.1164/ajrccm/141.1.68. PMID: 2297189.
61. Lee PH, Kok VC, Chou PL, Ku MC, Chen YC, Horng JT. Risk and clinical predictors of osteoporotic fracture in East Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. PeerJ. 2016 Oct 27;4:e2634. doi: 10.7717/peerj.2634. PMID: 27812429; PMCID: PMC5088616.
62. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Ishani A, Shlipak MG, Stone KL, et al. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. Arch Intern Med. 2007 Jan 22;167(2):133–9. doi: 10.1001/archinte.167.2.133. PMID: 17242313.

63. Lendl P. Pojavnost rizičnih čimbenika i komorbiditeta kod osoba sa osteoporozom urbanih i ruralnih sredina. [Završni rad]. Fakultet zdravstvenih studija, Sveučilište u Rijeci. 2020.
64. Marom R, Lee YC, Grafe I, Lee B. Pharmacological and biological therapeutic strategies for osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2016 Dec;172(4):367–83. doi: 10.1002/ajmg.c.31532. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27813341; PMCID: PMC11955151.
65. Allan LM, Ballard CG, Rowan EN, Kenny RA. Incidence and prediction of falls in dementia: a prospective study in older people. *PLoS One*. 2009;4(5):e5521. doi: 10.1371/journal.pone.0005521. Epub 2009 May 13. PMID: 19436724; PMCID: PMC2677107.
66. Baker NL, Cook MN, Arrighi HM, Bullock R. Hip fracture risk and subsequent mortality among Alzheimer's disease patients in the United Kingdom, 1988–2007. *Age Ageing*. 2011 Jan;40(1):49–54. doi: 10.1093/ageing/afq146. Epub 2010 Nov 18. PMID: 21087990.
67. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Rochon PA. Prevalence of dementia and cognitive impairment among older adults with hip fractures. *J Am Med Dir Assoc*. 2011 Oct;12(8):556–64. doi: 10.1016/j.jamda.2010.12.001. Epub 2011 Mar 8. PMID: 21450227.
68. Milovanović R.J. Prevencija i liječenje glukokortikoidima izazvane osteoporoze. *Racionalna terapija*. 2018, 10(2): 33–41. doi:10.5937/racter10-18257.
69. Gracio S. Epidemiologija osteoporoze. *Reumatizam* 2006;53(2):18–31.
70. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteopenic postmenopausal women: results from a randomized controlled study with bumetanide. *J Bone Miner Res*. 2006 Jan;21(1):163–70. doi: 10.1359/JBMR.051003. Epub 2005 Oct 10. PMID: 16355285.
71. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Reduced fracture risk in users of thiazide diuretics. *Calcif Tissue Int*. 2005 Mar;76(3):167–75. doi: 10.1007/s00223-004-0084-2. Epub 2005 Feb 23. PMID: 15719207.
72. Grieff M, Bushinsky DA. Diuretics and disorders of calcium homeostasis. *Semin Nephrol*. 2011 Nov;31(6):535–41. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.09.008. PMID: 22099510.
73. Cheng L, Zhang K, Zhang Z. Effectiveness of thiazides on serum and urinary calcium levels and bone mineral density in patients with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Nov 14;12:3929–35. doi: 10.2147/DDDT.S179568. PMID: 30532521; PMCID: PMC6241760.
74. Khosla S, Riggs BL. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005 Dec;34(4):1015–30, xi. doi: 10.1016/j.ecl.2005.07.009. PMID: 16310636.

75. Kanis JA, Bonjour Ph, Compston J, Dawson - Huges B, Delmas P, Johansson H, et al. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Center for Metabolic Bone Diseases. University of Sheffield, UK;2007.
76. Lazić M, Spasojević G. Značaj kvantitativne ultrazvučne osteodenzitometrije u ranom otkrivanju osteoporoze. Medicinski fakultet Banja Luka. 2012;3(2):18–25.
77. Asche MC, Khan KM, Kontulainen SA, Guy P, Liu D, Beck TJ, et al. Accuracy of Pqct for evaluating the aged human radius: an ashing, histomorphometry and failure load investigation. *Osteoporosis Int.* 2006;17(8):1241–51.
78. Cherian KE, Kapoor N, Paul TV. Utility of FRAX (fracture risk assessment tool) in primary care and family practice setting in India. *J Family Med Prim Care.* 2019 Jun;8(6):1824–27. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_385_19. PMID: 31334139; PMCID: PMC6618219.
79. Salawati AA, Alqualayti A. Family Physicians' Knowledge and Practice of FRAX in the Management of Osteoporosis in Jeddah, Saudi Arabia. *Cyprus Journal of Medical Sciences.* 2024;9(2):107–12. doi:10.4274/cjms.galenos.2024.2023-86.
80. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int.* 2019 Jan;30(1):3–44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5. PMID: 30324412; PMCID: PMC7026233.
81. Siris ES, Boonen S, Mitchell PJ, Bilezikian J, Silverman S. What's in a name? What constitutes the clinical diagnosis of osteoporosis? *Osteoporosis Int.* 2012 Aug;23(8):2093–7. doi: 10.1007/s00198-012-1991-0. Epub 2012 Apr 28. PMID: 22543575.
82. Bazić Sretenović DD. Analiza telesnog sastava i metaboličkih parametara u zavisnosti od postojanja osteoporoze kod žena preko 65 godina starosti [doktorska disertacija]. Kragujevac: Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka.2021.
83. FRAX® Fracture Risk Assessment Tool [Internet]. Sheffield: University of Sheffield; [Posjećeno: 18.07.2025]. Dostupno na: <https://www.sheffield.ac.uk/frax>.
84. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone.* 2009 May;44(5):734–43. doi: 10.1016/j.bone.2009.01.373. Epub 2009 Feb 3. PMID: 19195497.
85. Schini M, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, Kanis JA, McCloskey EV. An overview of the use of the fracture risk assessment tool (FRAX) in osteoporosis. *J Endocrinol Invest.* 2024 Mar;47(3):501–11. doi: 10.1007/s40618-023-02219-9. Epub 2023 Oct 24. PMID: 37874461; PMCID: PMC10904566.
86. Liu J, Curtis EM, Cooper C, Harvey NC. State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment. *J Endocrinol Invest.* 2019 Oct;42(10):1149–64. doi: 10.1007/s40618-019-01041-6. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30980341; PMCID: PMC6751157.

87. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014 Oct;25(10):2359–81. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2. PMID: 25182228; PMCID: PMC4176573.
88. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May 1;104(5):1595–622. doi: 10.1210/je.2019-00221. PMID: 30907953.
89. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022 Oct;33(10):2049–102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y. PMID: 35478046; PMCID: PMC9546973.
90. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract*. 2020 May;26(Suppl 1):1–46. doi: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL. PMID: 32427503.
91. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). NOGG 2024 clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis [Internet]. 2024 [Posjećeno 20.07. 2025]. Dostupno na: <https://www.nogg.uk/guidelines>.
92. Crandall CJ, Schousboe JT, Morin SN, Lix LM, Leslie W. Performance of FRAX and FRAX-Based Treatment Thresholds in Women Aged 40 Years and Older: The Manitoba BMD Registry. *J Bone Miner Res*. 2019 Aug;34(8):1419–27. doi: 10.1002/jbmr.3717. Epub 2019 May 17. PMID: 30920022.
93. Siris ES, Baim S, Nattiv A. Primary care use of FRAX: absolute fracture risk assessment in postmenopausal women and older men. *Postgrad Med*. 2010 Jan;122(1):82–90. doi: 10.3810/pgm.2010.01.2102. PMID: 20107292.
94. Inderjeeth CA, Raymond WD. Case finding for the primary prevention of fragility fractures with FRAX (Without BMD) in those over 70 years: Reducing the reliance on BMD as the primary tool. *Int J Clin Rheumatol*. 2018;13(1):20–27.
95. Stephanus AD, Ramos SCL, Netto OS, de Carvalho LSF, Campos-Staffico AM. Fracture Risk Assessment Tool-Based Screening for Osteoporosis in Older Adults in Resource-Limited Settings. *J Clin Densitom*. 2024 Jul-Sep;27(3):101494. doi: 10.1016/j.jocd.2024.101494. Epub 2024 Apr 10. PMID: 38677082.
96. Wang J, Wang X, Fang Z, Lu N, Han L. The Effect of FRAX on the Prediction of Osteoporotic Fractures in Urban Middle-aged and Elderly Healthy Chinese Adults. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017 May;72(5):289–93. doi: 10.6061/clinics/2017(05)06. PMID: 28591341; PMCID: PMC5439115.
97. McCloskey E, Rathi J, Heijmans S, Blagden M, Cortet B, Czerwinski E, et al. Prevalence of FRAX risk factors and the osteoporosis treatment gap among women ≥ 70 years of age in routine primary care across 8 countries in Europe. *Arch Osteoporos*. 2022 Jan 22;17(1):20. doi: 10.1007/s11657-021-01048-8. PMID: 35064844; PMCID: PMC8783912.

98. Camp K, Hartos J, Atanda A. Use of Clinical Practice Guidelines and Quality Metrics to Assess Primary Care Management of Osteoporosis. *Gerontol Geriatr Med*. 2023 Sep 29;9:23337214231202152. doi: 10.1177/23337214231202152. PMID: 37786542; PMCID: PMC10541736.
99. de Oliveira FM, Leal RMC, Comim FV, Premaor MO. The use of the FRAX® tool and its adjustments in women living with diabetes: a cohort study in primary care in Brazil. *Arch Osteoporos*. 2024 Dec 31;20(1):6. doi: 10.1007/s11657-024-01489-x. PMID: 39738980.
100. Mosley BD, Platt T, Brown T. Implementing a Clinical Risk Assessment Tool to Improve Bone Health in Postmenopausal Women. *Nurs Womens Health*. 2025 Jun;29(3):161–69. doi: 10.1016/j.nwh.2024.11.003. Epub 2025 Apr 19. PMID: 40258393.
101. Hawarden A, Bullock L, Chew-Graham CA, Herron D, Hider S, Jinks C, et al. Incorporating FRAX into a nurse-delivered integrated care review: a multi-method qualitative study. *BJGP Open*. 2023 Jun 27;7(2):BJGPO.2022.0146. doi: 10.3399/BJGPO.2022.0146. PMID: 36746471; PMCID: PMC10354387.
102. Parker S, Ciaccio M, Cook E, Davenport G, Cooper A, Grange S, et al. Validation of a modified FRAX® tool for improving outpatient efficiency--part of the "Catch Before a Fall" initiative. *Arch Osteoporos*. 2015;10:230. doi: 10.1007/s11657-015-0230-7. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26272713.
103. Salminen H, Piispanen P, Toth-Pal E. Primary care physicians' views on osteoporosis management: a qualitative study. *Arch Osteoporos*. 2019 Apr 26;14(1):48. doi: 10.1007/s11657-019-0599-9. PMID: 31028556; PMCID: PMC6486622.
104. Hoggard K, Hart S, Birchall J, Kirk S, Goff I, Grove M, et al. Fracture prevention: a population-based intervention delivered in primary care. *QJM*. 2020 May 1;113(5):313-319. doi: 10.1093/qjmed/hcz271. PMID: 31670784; PMCID: PMC7205454.
105. Papaioannou A, McCloskey E, Bell A, Ngui D, Mehan U, Tan M, et al. Use of an electronic medical record dashboard to identify gaps in osteoporosis care. *Arch Osteoporos*. 2021 Apr 24;16(1):76. doi: 10.1007/s11657-021-00919-4. PMID: 33893868; PMCID: PMC8068625.
106. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos*. 2018 Oct 31;13(1):118. doi: 10.1007/s11657-018-0510-0. PMID: 30382424; PMCID: PMC6290984.
107. Vujasinović-Stupar N, Radojčić LJ, Nenadić D. Prevencija osteoporoze. *Vojnosanit Pregl*. 2007;64(3):205–10.
108. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res*. 2018 Feb;33(2):190–8. doi: 10.1002/jbmr.3337. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29105841.

109. Miller PD, Hattersley G, Lau E, Fitzpatrick LA, Harris AG, Williams GC, et. al. Bone mineral density response rates are greater in patients treated with abaloparatide compared with those treated with placebo or teriparatide: Results from the ACTIVE phase 3 trial. *Bone*. 2019 Mar;120:137–40. doi: 10.1016/j.bone.2018.10.015. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30359763.
110. Aspray TJ, Hill TR. Osteoporosis and the Ageing Skeleton. *Subcell Biochem*. 2019;91:453–76. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2_16. PMID: 30888662.
111. Leslie WD, Majumdar SR, Lix LM, Morin SN, Johansson H, Odén A, et al. Can change in FRAX score be used to "treat to target"? A population-based cohort study. *J Bone Miner Res*. 2014;29(5):1074-80. doi: 10.1002/jbmr.2151. Erratum in: *J Bone Miner Res*. 2017 Nov;32(11):2319. doi: 10.1002/jbmr.3218. PMID: 24877235.
112. Maldonado G, Intriago M, Guerrero R, Messina OD, Ríos C. FRAX-based assessment and intervention threshold curves for osteoporosis evaluation in Ecuador. *Rev Colomb Reumatol*. 2020;27(4):155–60. doi: 10.1016/j.rcreu.2020.11.003
113. Chattaris T, Yang L, Johansson H, Sahni S, Samelson EJ, Kiel DP, et al. Performance of FRAX in older adults with frailty: the Framingham Heart Study. *Osteoporos Int*. 2024 Feb;35(2):265–75. doi: 10.1007/s00198-023-06950-0. Epub 2023 Oct 24. PMID: 37872347; PMCID: PMC10872348.
114. Cui P, Wang W, Wang Z, Hu X, Liu X, Kong C, et al. The association between body mass index and bone mineral density in older adults: a cross-sectional study of community population in Beijing. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024 Aug 21;25(1):655. doi: 10.1186/s12891-024-07782-7. PMID: 39169318; PMCID: PMC11340083.
115. Luo Q, Zhang S, Liang Z, Wang D, Zhong Y, Xia B, et al. The obesity paradox in osteoporosis risk among older adults is mostly driven by women: a population-based prospective study. *BMC Geriatr*. 2025 Jan 27;25(1):58. doi: 10.1186/s12877-025-05704-3. PMID: 39871185; PMCID: PMC11771068.
116. Pluskiewicz W, Adamczyk P, Werner A, Bach M, Drozdowska B. Height Loss Is an Independent Predictor of Fracture Incidence in Postmenopausal Women: The Results from the Gliwice Osteoporosis Study (GO Study). *Biomedicines*. 2023 Aug 9;11(8):2231. doi: 10.3390/biomedicines11082231. PMID: 37626729; PMCID: PMC10452816.
117. Özmen S, Kurt S, Timur HT, Yavuz O, Kula H, Demir AY, et al. Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis: A Cross-Sectional Study in a Tertiary Center. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Dec 23;60(12):2109. doi: 10.3390/medicina60122109. PMID: 39768987; PMCID: PMC11677826.
118. Moshayedi S, Tasorian B, Almasi-Hashiani A. The prevalence of osteoporosis in rheumatoid arthritis patient: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022 Sep 23;12(1):15844. doi: 10.1038/s41598-022-20016-x. PMID: 36151246; PMCID: PMC9508181.
119. Svejme O, Ahlborg HG, Nilsson JÅ, Karlsson MK. Early menopause and risk of osteoporosis, fracture and mortality: a 34-year prospective observational study in 390 women. *BJOG*. 2012 Jun;119(7):810–6. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03324.x. Epub 2012 Apr 25. PMID: 22531019.

120. Liu X, Chen F, Liu L, Zhang Q. Prevalence of osteoporosis in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Endocr Disord.* 2023 Jan 3;23(1):1. doi: 10.1186/s12902-022-01260-8. PMID: 36597121; PMCID: PMC9809067.
121. Bjornsdottir HH, Einarsson ÓB, Gröndal G, Gudbjornsson B. Nationwide prevalence of glucocorticoid prescriptions over 17 years and osteoporosis prevention among long-term users. *SAGE Open Med.* 2024 Mar 20;12:20503121241235056. doi: 10.1177/20503121241235056. PMID: 38516640; PMCID: PMC10956150.
122. Hu L, Li T, Zou Y, Ling Yin X, Gan H. The Clinical Value of the RA-Adjusted Fracture Risk Assessment Tool in the Fracture Risk Prediction of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China. *Int J Gen Med.* 2021; 14: 327–33.
123. Hattiholi J, Gaude GS. Prevalence and correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients in India. *Lung India* 2014; 31:221–7.
124. Pasco JA, Anderson KB, Hyde NK, Williams LJ, Membere PR, Halloway-Kew KL. High Alcohol Intake in Older Men and the Probability of Osteoporotic Fracture According to the FRAX Algorithm. *Nutrients.* 2021; 13(9): 2955
125. Trevisan C, Alessi A, Girotti G, Zanforlini BM, Bertocco A, Mazzochin M, et al. The Impact of Smoking on Bone Metabolism, Bone Mineral Density and Vertebral Fractures in Postmenopausal Women. *J Clin Densitom.* 2020 Jul-Sep;23(3):381–9. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.007. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31350204.
126. Lauppe R, Åkesson KE, Ljunggren Ö, Spångéus A, Ortsäter G, Feudjo-Tepie M, et al. Differing impact of clinical factors on the risk of fracture in younger and older women in the general population and an osteoporosis clinic population. *Arch Osteoporos.* 2019 Apr 8;14(1):45. doi: 10.1007/s11657-019-0592-3. PMID: 30963310.
127. Favarato MHS, Almeida MF, Lichtenstein A, Martins MA, Junior MF. Risk of osteoporotic fracture in women using the FRAX tool with and without bone mineral density score in patients followed at a tertiary outpatient clinic – An observational study. *Clinics (Sao Paulo).* 2022 Mar 12;77:100015. doi: 10.1016/j.clinsp.2022.100015. PMID: 35290857; PMCID: PMC8918849.
128. Noor SK, Mohammed MS, Farah AM, Farah SI, Mohammed FB, Bushara SO. Assessment of fracture risk among postmenopausal Sudanese women: Is the fracture risk assessment score beneficial? *J Med Sci Res.* 2023;7(3):191–7. doi: 10.25259/JMSR_23_2023
129. Gharaibeh L, Alameri M, Lafi Z, Abu-Farha RK, Yaghi A, Sahawneh N, et al. Exploring fracture risk assessment tool (FRAX®) for women 50 years and older: A cross-sectional study. *Electron J Gen Med.* 2025;22(2):em633. https://doi.org/10.29333/ejgm/15993
130. McCloskey E, Rath J, Heijmans S, Blagden M, Cortet B, Czerwinski E, et al. The osteoporosis treatment gap in patients at risk of fracture in European primary care: a multi-country cross-sectional observational study. *Osteoporos Int.* 2021 Feb;32(2):251–9. doi: 10.1007/s00198-020-05557-z. Epub 2020 Aug 23. PMID: 32829471; PMCID: PMC7838133.

131. Fu SH, Lai CY, Wang CY, Hung CC, Ye JD, Yen HK, et al. Screening of Fracture Risk and Osteoporosis Among Older Long-term Care Residents: A Prospective Study. *J Nutr Health Aging*. 2023;27(12):1255–61. doi: 10.1007/s12603-023-2045-3. PMID: 38151877.
132. Teeratakulpisarn N, Charoensri S, Theerakulpisut D, Pongchaiyakul C. FRAX score with and without bone mineral density: a comparison and factors affecting the discordance in osteoporosis treatment in Thais. *Arch Osteoporos*. 2021 Feb 26;16(1):44. doi: 10.1007/s11657-021-00911-y. PMID: 33635451.
133. Prawiradilaga RS, Gunmalm V, Lund-Jacobsen T, Helge EW, Brøns C, Andersson M, et al. FRAX Calculated without BMD Resulting in a Higher Fracture Risk Than That Calculated with BMD in Women with Early Breast Cancer. *J Osteoporos*. 2018 Oct 4;2018:4636028. doi: 10.1155/2018/4636028. PMID: 30631415; PMCID: PMC6304589.
134. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Odén A, Leslie WD, McCloskey EV. FRAX and fracture prediction without bone mineral density. *Climacteric*. 2015;18 Suppl 2:2-9. doi: 10.3109/13697137.2015.1092342. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26489076.
135. Marques A, Lucas R, Simões E, Verstappen SMM, Jacobs JWG, da Silva JAP. Do we need bone mineral density to estimate osteoporotic fracture risk? A 10-year prospective multicentre validation study. *RMD Open*. 2017 Sep 26;3(2):e000509. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000509. PMID: 29018567; PMCID: PMC5623321.
136. Xue AL, Wu SY, Jiang L, Feng AM, Guo HF, Zhao P. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep;96(36):e6983. doi: 10.1097/MD.0000000000006983. PMID: 28885321; PMCID: PMC6393106.
137. Minaković I, Zvekić-Svorcan J, Janković T, Vuksanović M, Mikić D, Bošković K. Early Menopause and Risk of Fractures-A Preventable Gap. *Iran J Public Health*. 2023 Mar;52(3):534-541. doi: 10.18502/ijph.v52i3.12136. PMID: 37124898; PMCID: PMC10135509.
138. Cheng T, Hou JL, Han ZY, Geng XL, Zhang YC, Fan KY, et al. Genetically determined type 1 diabetes mellitus and risk of osteoporosis. *Exp Gerontol*. 2024 Jun 15;191:112434. doi: 10.1016/j.exger.2024.112434. Epub 2024 Apr 22. PMID: 38636571
139. Dou J, Wang J, Zhang Q. Differences in the roles of types 1 and 2 diabetes in the susceptibility to the risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2021 Aug 16;13(1):84. doi: 10.1186/s13098-021-00687-8. PMID: 34399851; PMCID: PMC8369647.
140. Hansen S, Schwarz P, Rumessen J, Linneberg A, Kårhus LL. Osteoporosis and bone fractures in patients with celiac disease: A nationwide cohort study. *Bone*. 2023 Dec;177:116913. doi: 10.1016/j.bone.2023.116913. Epub 2023 Sep 18. PMID: 37730081.

POPIS SKRAĆENICA

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

WHO – World Health Organization

BMD – Bone Mineral Density

SD – Standardna devijacija

NIH – National Institutes of Health

PBM – Peak Bone Mass

PTH – Paratireoidni hormon

IGF-1 – Insulin - Like Growth Factor 1

RANK – Receptor activator of nuclear factor κ B

RANKL – Receptor activator of nuclear factor κ B ligand

OPG – Osteoprotegerin

DM TIP 1 – Dijabetes mellitus tip 1

DM TIP 2 – Dijabetes mellitus tip 2

AGEs – Advanced Glycation End Products

RA – Reumatoidni artritis

TNF – Tumor Necrosis Factor

IL-1 – Interleukin 1

IL-6 – Interleukin 6

SLE – Sistemski lupus eritematodes

ITM – Indeks tjelesne mase

AS – Ankilozantni spondilitis

MS – Multipla skleroza

HOPB – Hronična opstruktivna bolest pluća

HBI – Hronična bubrežna insuficijencija

OI – Osteogenesis imperfekta

COL1A1– Collagen Type I Alpha 1 Chain

COL1A2 – Collagen Type I Alpha 2 Chain

P450 – Citohrom (enzim monooksigenaze)

TSH – Tireostimulirajući hormon

Th4 – Četvrti torakalni pršljen

Th8 – Osmi torakalni pršljen

PINP – Procollagen type 1 N-terminal propeptide

CTX – C- terminal telopeptide of type 1 collagen

DEXA/DXA – Dual-energy X-ray Absorptiometry

T-skor – Odstupanje u SD od prosječne BMD mlade zdrave populacije

Z-skor – Odstupanje u SD od prosječne BMD populacije iste dobi i pola

TBS –Trabecular Bone Score

QUS – Kvantitativna ultrazvučna denzitometrija

QCT – Kvantitativna kompjuterizovana tomografija

MR – Magnetna rezonanca

FRAX – Fracture Risk Assesment Tool

Dubbo – Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (studija iz Dubbo, Australija)

EVOS – European Vertebral Osteoporosis Study

EPOS – European Prospective Osteoporosis Study

OFELY – Os des Femmes de Lyon (kohortna studija o zdravlju kosti kod žena iz Liona, Francuska)

CaMos – Canadian Multicentre Osteoporosis Study – nacionalna studija u Kanadi koja prati faktore rizika, kvalitet kostiju i učestalost preloma u populaciji

EPIDOS – EPIDémiologie de l'Ostéoporose – francuska studija o rizicima padova, mineralnoj gustini kostiju i frakturama kod starijih žena

BHOF – Bone Health and Osteoporosis Foundation

MOF – Major Osteoporotic Fracture

HF – Hip Fracture

AACE/ACE – American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology

ESCEO – European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis

IOF – International Osteoporosis Foundation

NOGG – National Osteoporosis Guideline Group

LAT – Lower assessment threshold

IT – Intervention threshold

UAT – Upper assessment threshold

VHRT – Very high-risk threshold

MHT– Menopausal Hormone Therapy

HRT – Hormone Replacement Therapy

SERM – Selektivni modulatori estrogenskih receptora

PRILOZI

Prilog 1. Anketni upitnik za procjenu rizika od osteoporotičnih preloma prilagođen prema FRAX kliničkom instrumentu

OPŠTE KARAKTERISTIKE	
Datum rođenja	___ / ___ / ____
TV (cm)	
TM (kg)	
ITM	
FAKTORI RIZIKA	
Prethodni prelomi	☐ DA ☐ NE
Prelomi kuka kod roditelja	☐ DA ☐ NE
Pušački status	☐ DA ☐ NE
Glukokortikoidi > 3 mjeseca	☐ DA ☐ NE
Alkohol ≥ 3 jedinice/dan	☐ DA ☐ NE
BMD vrata femura (T-skor)	
KOMORBIDITETI	
Dijabetes tip 1	☐ DA ☐ NE
Dijabetes tip 2	☐ DA ☐ NE
Prijevremena menopauza (< 45 godina)	☐ DA ☐ NE
Reumatoidni artritis	☐ DA ☐ NE
Osteogenesis imperfecta	☐ DA ☐ NE
Hipertireoidizam	☐ DA ☐ NE
Hronična malapsorpcija	☐ DA ☐ NE
Hronična malnutricija	☐ DA ☐ NE
Hronična bubrežna insuficijencija	☐ DA ☐ NE
Hronične bolesti jetre	☐ DA ☐ NE
Hronična opstruktivna bolest pluća	☐ DA ☐ NE
FRAX REZULTATI–MOF	
Vrijednost bez BMD-a	_____ %
Vrijednost sa BMD-om	_____ %
Interpretacija	☐ Nizak ☐ Srednji ☐ Visok
FRAX REZULTATI–HF	
Vrijednost bez BMD-a	_____ %
Vrijednost sa BMD-om	_____ %
Interpretacija	☐ Nizak ☐ Srednji ☐ Visok

Objašnjenje za interpretaciju FRAX rezultata (BHOE smjernice):

- Visok rizik: MOF $\geq 20\%$ i HF $\geq 3\%$
- Srednji rizik: MOF 10-19,9% i HF 1,5-2,9%
- Nizak rizik: MOF < 10% i HF < 1,5%

BIOGRAFIJA AUTORA

Zorić (Milan) Mirela rođena je 17.10.1981. godine u Sanskom Mostu. Osnovno i srednje obrazovanje završila je u Prijedoru. Po završetku srednjeg obrazovanja 2000. godine stekla je zvanje pedijatrijska sestra–tehničar. Stručni ispit za navedeno zvanje položila je 26.12.2003. godine pred ispitnom komisijom Ministarstva zdravlja i socijalne zaštite Republike srpske.

Akadske studije prvog ciklusa upisala je 2007. godine na Visokoj medicinskoj školi u Prijedoru, na studijskom programu Zdravstvena njega, gdje je 2010. godine stekla zvanje diplomirani medicinar zdravstvene njege –180 ECTS bodova. Stručni ispit za navedeno zvanje položila je 02.08.2014. godine.

Četvrtu godinu studija upisala je 2014. godine na Visokoj medicinskoj školi u Prijedoru, na studijskom programu Zdravstvena njega, te je 2015. godine stekla zvanje diplomirani medicinar zdravstvene njege – 240 ECTS bodova.

U želji za daljim stručnim i akademskim usavršavanjem, školske 2020/2021. godine upisuje master studije drugog ciklusa na studijskom programu Zdravstvena njega na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci.

Master rad pod nazivom „Procjena rizika od nastanka osteoporotičnih preloma na nivou primarne zdravstvene zaštite upotrebom FRAX upitnika“ izradila je pod mentorstvom prof. dr Suzane Savić.

Autor je dva objavljena rada, predstavljena na stručnim skupovima sa međunarodnim učešćem.

Zaposlena je u JZU „Dom zdravlja“ u Prijedoru, u službi Porodične medicine od 2006. godine.

Izjava 1

IZJAVA O AUTORSTVU

Izjavljujem da je master rad

Naslov rada: „**Procjena rizika od nastanka osteoporotičnih preloma na nivou primarne zdravstvene zaštite upotrebom FRAX upitnika**“

Naslov rada na engleskom jeziku: „ **Assessment of osteoporotic fracture risk in primary health care using the FRAX questionnaire**“

- ☒ rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- ☒ da master rad, u cjelini ili u dijelovima, nije bio predložen za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- ☒ da su rezultati korektno navedeni i
- ☒ da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica.

U Banjoj Luci, 24.03.2026. godine

Potpis kandidata

Zoric Mirela

Izjava 2

Izjava kojom se ovlašćuje Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci da master rad učini javno dostupnim

Ovlašćujem Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci da moj master rad, pod nazivom

„Procjena rizika od nastanka osteoporotičnih preloma na nivou primarne zdravstvene zaštite upotrebom FRAX upitnika“

koji je moje autorsko dijelo učini javno dostupnim.

Master rad sa svojim priložima predala sam u elektronskom formatu, pogodnom za trajno arhiviranje.

Moj master rad pohranjen u digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci, mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (*Creative Commons*), za koju sam se odlučila.

1. Autorstvo
2. Autorstvo – nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. **Autorstvo – nekomercijalno – dijeliti pod istim uslovima**
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – dijeliti pod istim uslovima

U Banjoj Luci, 24.03.2026. godine

Potpis kandidata

Loric Mirela

Izjava 3

Izjava o identičnosti štampane i elektronske verzije rada

Ime i prezime autora: **Mirela Zorić**

Naslov rada: **„Procjena rizika od nastanka osteoporotičnih preloma na nivou primarne zdravstvene zaštite upotrebom FRAX upitnika“**

Mentor: **Prof. dr Suzana Savić**

Izjavljujem da je štampana verzija mog master rada identična elektronskoj verziji koju sam predala za digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci.

U Banjoj Luci, 24.03.2026. godine

Potpis kandidata

Zoric Mirela

UNIVERZITET U BANJOJ LUCI

PODACI O AUTORU ODBRANJENOG MASTER RADA

Ime i prezime autora master rada: Mirela Zorić

Datum, mjesto i država rođenja autora: 17.10.1981. godine u Sanskom Mostu, Bosna i Hercegovina

Naziv završenog fakulteta autora i godina diplomiranja: Visoka medicinska škola Prijedor, 2015. godine

Datum odbrane završnog rada autora: 30.10.2015. godine

Naslov završnog rada autora: Prevalencija gojaznosti kod pacijenata sa dijabetes mellitusom

Akademsko zvanje koje je autor stekao odbranom završnog rada: Diplomirani medicinar zdravstvene njege – 240 ECTS bodova

Akademsko zvanje koje je autor stekao odbranom master rada: Master zdravstvene njege

Naziv fakulteta na kome je master rad odbranjen: Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Naslov master rada i datum odbrane: „Procjena rizika od nastanka osteoporotičnih preloma na nivou primarne zdravstvene zaštite upotrebom FRAX upitnika“, 24.03.2026. godine

Imena mentora i članova komisije za odbranu master rada:

1. Prof. dr Verica Petrović, vanredni profesor, predsjednik komisije;
2. Prof. dr Suzana Savić, vanredni profesor, mentor i član komisije;
3. Doc. dr Duška Jović, docent, član komisije;
4. Doc. dr Zorislava Bajić, docent, član komisije.

U Banjoj Luci, 24.03. 2026. godine

Dekan
