

# Analiza mineralne gustoće kosti u pacijenata oboljelih od posttraumatskog stresnog poremećaja

---

**Kovačević Žižić, Mia**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:055512>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-19**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mia Kovačević Žižić**

**ANALIZA MINERALNE GUSTOĆE KOSTI U PACIJENATA OBOLJELIH OD  
POSTTRAUMATSKOG STRESNOG POREMEĆAJA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:  
2023./2024.**

**Mentor:  
prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir, dr. med.**

**Split, srpanj 2024.**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Posttraumatski stresni poremećaj</b> .....	<b>2</b>
1.1.1. Definicija .....	2
1.1.2. Epidemiologija .....	2
1.1.3. Etiologija i patogeneza .....	3
1.1.4. Klinička slika .....	5
1.1.5. Dijagnostički kriteriji.....	6
1.1.6. Liječenje .....	9
<b>1.1. Osteoporoza</b> .....	<b>11</b>
1.2.1. Definicija .....	11
1.2.2. Epidemiologija .....	11
1.2.3. Etiologija i rizični čimbenici.....	12
1.2.4. Klinička slika i dijagnostika .....	13
1.2.5. Densitometrija .....	14
1.2.5.1. Indeks trabekularne kosti.....	15
1.2.6. Liječenje .....	16
<b>1.3. Povezanost PTSP-a i mineralne gustoće kosti</b> .....	<b>17</b>
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>20</b>
<b>3. ISPITANICI I POSTUPCI</b> .....	<b>22</b>
3.1. Opis istraživanja.....	23
3.2. Ispitanici.....	23
3.3. Postupci i metode.....	23
3.4. Statistička analiza.....	24
<b>4. REZULTATI</b> .....	<b>25</b>
<b>5. RASPRAVA</b> .....	<b>32</b>
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	<b>36</b>
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE</b> .....	<b>38</b>
<b>8. SAŽETAK</b> .....	<b>45</b>
<b>9. SUMMARY</b> .....	<b>47</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	Error! Bookmark not defined.

## ZAHVALA

*Veliko hvala mojoj mentorici prof. dr. sc. Tini Tičinović Kurir na ideji i vodstvu u izradi ovog diplomskog rada, te na svom prenesenom znanju kojeg nesebično dijeli sa studentima. Također se zahvaljujem mom evaluatoru i statističaru dr. Kumricjudo i kolegi dr. Luki Milovcu na ukazanoj pomoći u izradi.*

*Zahvaljujem i svim svojim prijateljima i kolegama koji su mi bili pratnja i podrška u studentskom životu.*

*Posebice želim istaknuti moje najdraže Ivanu i Željka, koji su svojim prisustvom svaki teški trenutak učinili lakšim, a svaki sretni još ljepšim.*

*Hvala i Šimleši koji je pitario s nama sve ove godine.*

*Neizmjereno hvala mojoj obitelji, posebice mami Ivoni, baki Stanki i maloj Lori koji su mi najveća podrška u cijelom životu!*

*Ovaj diplomski rad posvećujem svom „didu“ Andri koji se sigurno s neba i dalje raduje svakom mom uspjehu.*

## **POPIS KRATICA**

**PTSP** – Posttraumatski stresni poremećaj (engl. *PTSD – Posttraumatic stress disorder*)

**DSM** – Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje (engl. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

**HPA** – Os hipotalamus hipofiza (engl. *Hypothalamic-pituitary-adrenal*)

**GABA** – Gama-aminomaslačna kiselina (engl. *Gamma-aminobutyric acid*)

**IL** – Interleukin

**CO<sub>2</sub>** – Ugljični dioksid

**TNF- $\alpha$**  – Faktor nekroze (engl. *Tumor necrosis factor alpha*)

**IFN- $\gamma$**  – Interferon  $\gamma$

**ICD-11** – Međunarodna klasifikacija bolesti, jedanaesto izdanje (engl. *International Classification of Diseases*)

**WHO** – Svjetska Zdravstvena Organizacija (engl. *World Health Organisation*)

**CPTSD** – složeni posttraumatski stresni poremećaj (engl. *Complex post-traumatic stress disorder*)

**DSO** – Poremećaji samoorganizacije (engl. *Disturbances in self-organization, DSO*)

**KBT** – Kognitivno - bihevioralna terapija

**PE** – Terapija produljene izloženosti (engl. *Prolonged exposure PE*)

**SSRI** – inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *Selective Serotonine Reuptake Inhibitors*)

**FDA** – Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

**SD** – Standardna devijacija

**BMD** – Mineralna gustoća kosti (engl. *Bone mineral density*)

**DXA** – Dvo-energetska rendgenska apsorpciometrija (engl. *Dual-energy X-ray absorptiometry*)

**TBS** – Indeks trabekularne kosti (engl. *Trabecular Bone Score*)

**PTH** – Paratireoidni hormon

**ITM** – Indeks tjelesne mase

## **1. UVOD**

## **1.1. Posttraumatski stresni poremećaj**

### **1.1.1. Definicija**

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) mentalni je poremećaj karakteriziran upornim i nametljivim ponovnim proživljavanjem traumatskih događaja, izbjegavanjem podsjetnika na traumu i visokim razinama anksioznosti, što dovodi do značajnog funkcionalnog oštećenja (1). PTSP potiče kontinuirano javljanje traumatskih stanja, što dovodi do stvaranja osjećaja bespomoćnosti, intenzivnog straha i užasa kod osobe (2).

Čimbenici koji pozitivno utječu na pojavnost ovog poremećaja su dob, spol, rasna pripadnost, prethodna traumatska iskustva, pozitivna osobna i obiteljska anamneza na psihijatrijske poremećaje, zlostavljanje i zanemarivanje u djetinjstvu, niža razina obrazovanja i socioekonomski status te slabija socioekonomska podrška, koja prema istraživanjima pokazuje značajan zaštitni učinak na prognozu PTSP-a (3).

Najčešći događaji koji potiču pojavnost ovog poremećaja uključuju teške nesreće, terorističke napade, prirodne katastrofe, ratove, obiteljsko, vršnjačko te seksualno nasilje. Naposljetku, osoba događaje nalik tima doživljava fizički ili emocionalno štetnima te oni dugoročno utječu na njenu fizičku, materijalnu ili socijalnu dobrobit.

Na našim prostorima među najizraženijim uzročnicima ističe se Domovinski rat, od čijih posljedica i 30 godina nakon pati velik broj ratnih veterana. Unatoč činjenici da je PTSP kao entitet prepoznat i opisan već u davnim vremenima, uvršten je u DSM-III (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) klasifikaciju tek osamdesetih godina prošlog stoljeća, te je tada prihvaćen kao službeni psihijatrijski entitet (4).

### **1.1.2. Epidemiologija**

Doživotna prevalencija PTSP-a u cijelom svijetu je približno 4%, u rasponu od 1,3 do 8,8%. Trenutačni dokazi ukazuju na veću vjerojatnost za pojavu PTSP-a u urbanim sredinama, te u zemljama sa srednjim i nižim primanjima, a epidemiološke studije u općoj populaciji diljem svijeta pokazale su da žene imaju dva do tri puta veću vjerojatnost da će razviti PTSP nego muškarci (9,4% naspram 5,9%) kao i više od četiri puta veću vjerojatnost da će razviti kronični PTSP, unatoč činjenici da su manje izložene traumi (6,7).

Otpriblike 6-7% odrasle populacije u Sjedinjenim Američkim Državama će u nekom trenutku tijekom života zadovoljiti kriterije za dijagnozu PTSP-a (5). Najveću sklonost za razvoj PTSP-a imaju ratni veterani te skupine zanimanja koje su izložene traumatskim događajima u najvećoj mjeri primjerice policajci, vatrogasci, hitna medicinska služba. Također, žrtve silovanja, rata, zarobljivanja te genocida imaju velik rizik za razvoj PTSP-a. Istraživanje iz 1999. godine ukazuje na prevalenciju od 16,2% PTSP-a među hrvatskim ratnim veteranima. Točna brojka i dalje nije poznata zbog nedostatka novijih istraživanja (9).

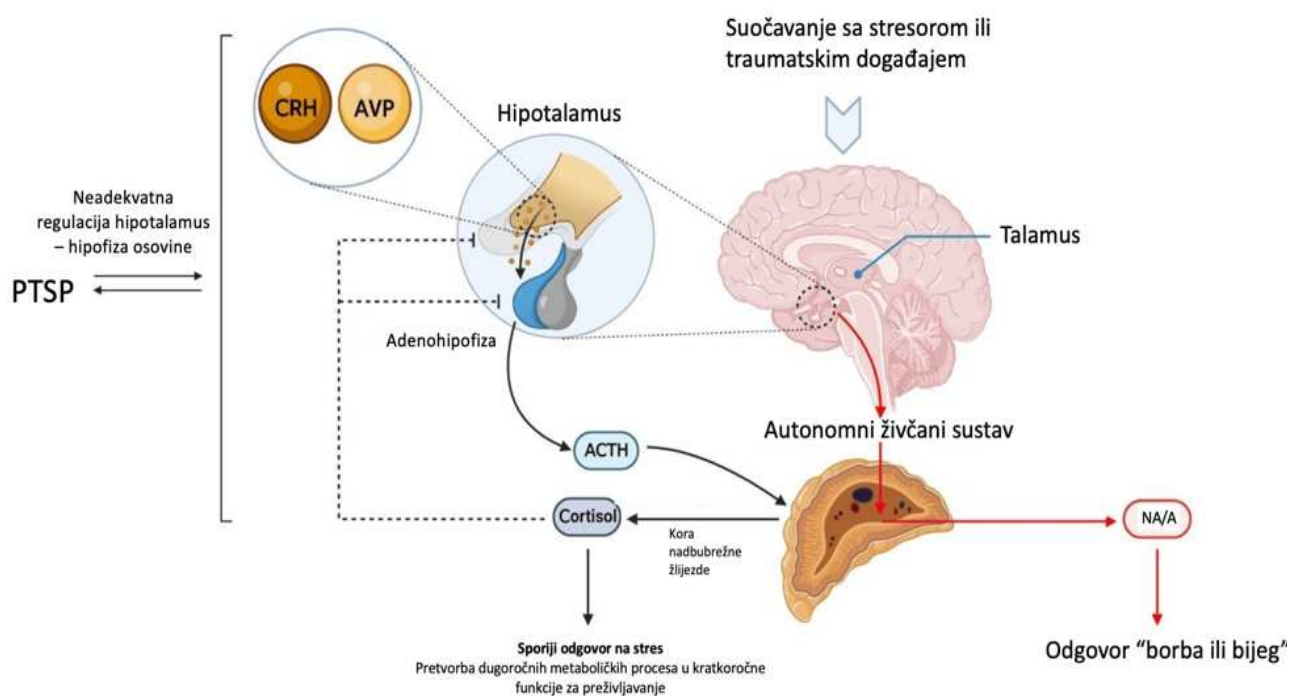
### **1.1.3. Etiologija i patogeneza**

Dok je mnogo toga o patofiziologiji PTSP-a nepoznato, istraživanja patofizioloških aspekata PTSP-a brzo se razvijaju. PTSP se shvaća kao neuspjeh u oporavku uzrokovan djelomično izmijenjenim učenjem straha, to jest neuspjeh u gašenju bihevioralnih odgovora na podražaje povezane s traumom. Nakon traume, simptomi PTSP-a gotovo su univerzalni; međutim, mnogi se ljudi s vremenom mogu suočiti sa strašnim podražajima kao što su sjećanja, podsjetnici ili vizualni znakovi uz postupno smanjenje straha. Kada se to smanjenje ne dogodi, ljudi imaju tendenciju da razviju kognitivne strategije i strategije izbjegavanja u pokušaju da izbjegnu uznemirujuće emocije. Naknadno, ove strategije ometaju istrebljenje straha ograničavajući izloženost sigurnim podsjetnicima (10).

Prema Kolbu, prekomjerna simulacija živčanog sustava tijekom traumatskog događaja dovodi do trajnih neuronalnih promjena (18). Pretklička istraživanja pridonijela su identifikaciji bioloških čimbenika i mehanizama uključenih u PTSP, koji se mogu opisati na razinama moždanih krugova, neurokemijskih čimbenika i hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda osi (engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA) (11). Opsežno istraživanje o aberacijama funkcije HPA osi u bolesnika s PTSP-om navodi da je dominantan nalaz da pacijenti imaju povećane razine faktora oslobađanja kortikotropina te posljedično glukokortikoida (10). Suprotno očekivanjima, istraživanja pokazuju da su razine kortizola u bolesnika s PTSP-om snižene ili u granicama normale što govori u prilog poremećenog odgovora organizma na stres (13). Klinički i pretklički dokazi sugeriraju da je i disregulacija noradrenergičke signalizacije uključena u patofiziologiju PTSP-a. Povećani noradrenergički tonus kod PTSP-a proizlazi iz povećane središnje i periferne simpatičke aktivnosti što dovodi do povećanja broja otkucaja srca u mirovanju i sistoličkog krvnog



tlaka. Dokazano je da su razine noradrenalina više u urinu osoba s PTSP-om nego u zdravih osoba (11). Osim noradrenalina i kortizola, i drugi neurokemijski čimbenici pokazuju odstupanja u pacijenata s PTSP-om. Gama-aminomaslačna kiselina (engl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA) pokazuje sniženu razinu aktivnosti, dok se bilježi porast aktivnosti glutamata. Koncentracija serotonina, koji je preko amigdale povezan s regulacijom straha i odgovorom na patnje je snižena. Ta činjenica može biti povezana s prekomjernom aktivnošću amigdale i hipokampusa čija je veličina u ovoj bolesti smanjena (14).



**Slika 1.** Patofiziološki mehanizam odgovora na stres; Kratice: PTSP – Posttraumatski stresni poremećaj; ACTH – Adenokortikotropni hormon; NA/A – Noradrenalin / adrenalin; CRH – Hormon otpuštanja kortikotropina (engl. *Corticotropin releasing hormone*); AVP – Arginin vazopresin. Izvor: Raise-Abdullahi P, Meamar M, Vafaei AA, Alizadeh M, Dadkhah M, Shafia S, et al. Hypothalamus and Post-Traumatic Stress Disorder: A Review. *Brain Sci.* 2023;13:1010.)

PTSP je povezan i s disregulacijom imunološkog odgovora, što se odražava povećanjem proupalnih citokina, odnosno IL-6 i IL-17, i smanjenjem IL-4. Nadalje, postoje nalazi koji podržavaju veze između IL-6 i disregulacije osovine HPA za poticanje simptoma PTSP-a. Izlučivanje glukokortikoida kroz HPA osovinu tipično inhibira proliferaciju limfocita i smanjuje izlučivanje proupalnih citokina, odnosno IL-6, IL-12, interferona  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) i faktora nekroze tumora  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) tijekom stresa. Osim toga, mikrobiom crijeva igra vitalnu ulogu u programiranju endokrine HPA osi, ključnog regulatora odgovora na stres (12).

Predmet mnogih istraživanja je i utjecaj psihijatrijskih bolesti na gonadalne hormone. Poznato je da se koncentracija testosterona uvelike povećava nakon akutnog izlaganja stresu. PTSP se čini povezan sa smanjenom razinom testosterona: niske bazalne razine testosterona kao i smanjena reaktivnost testosterona na izazov udisanja CO<sub>2</sub> dokazano potiču razvoj PTSP-a. Nadalje, koncentracije testosterona u cerebrospinalnoj tekućini bile su značajno niže u bolesnika s PTSP-om u usporedbi sa zdravom kontrolom (15).

#### **1.1.4. Klinička slika**

Simptomi bolesti mogu se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi te najčešće počinju unutar prva tri mjeseca nakon traume, no mogu proteći i godine do zadovoljenja kriterija za dijagnozu (19). Klinička slika bolesnika s PTSP-om može varirati. U jedne skupine bolesnika primjetno je ponavljajuće proživljavanje traumatskog događaja praćeno strahom, užasom, emocionalnim te simptomima vezanim uz ponašanje. U druge skupine anhedonija, disforija te negativne misli izazivaju najveću patnju. Osim toga, istaknuti su i simptomi pojačane pobuđenosti i reaktivne eksternalizacije, no u konačnici se pacijenti najčešće prezentiraju kombiniranom simptomatologijom. Prilikom ponovnog proživljavanja traumatskog događaja, uobičajeno je da se ponavljaju nametljiva i uznemirujuća sjećanja koja nisu pod utjecajem vlastite volje, te oni obično uključuju razne senzorne, emocionalne i/ili fiziološke bihevioralne elemente. U bolesnika s PTSP-om česti su uznemirujući snovi u kojima bolesnik nanovo proživljava traumatski događaj. Preko dana u disocijativnom stanju bolesnici se mogu potpuno odvojiti od realnosti, iskusiti traumatski događaj, te se ponašati kao da se on zbiva u realnom vremenu. Takve epizode nazivaju se „*flashback*“ te su u pravilu kratkotrajne, premda mogu potrajati i do nekoliko dana. Bolesnici s PTSP-om gotovo uvijek izbjegavaju misli, sjećanja, osjećaje, razgovore o traumatskom događaju,

kao i aktivnosti, mjesta, situacije i osobe koji im mogu prouzrokovati neugodna sjećanja. Osim navedenih simptoma, bolesnici se često osjećaju beznadno i bezvrijedno te pribjegavaju prekomjernoj konzumaciji alkohola i psihoaktivnih tvari. Također su skloni rizičnom ponašanju, opasnoj vožnji, samoozljeđivanju, te čak i suicidu (19).

Somatske pritužbe bolesnika kao što su glavobolja, impotencija ili bol u prsištu su također česta tegoba, te mogu biti povezane uz razne organske sustave. Prema Henryu Krystalu trauma rezultira nastankom „dediferencijacije afekta“, to jest gubitkom prepoznavanja specifičnih emocija, te nemogućnošću stvaranja semantičkih konstrukcija. To dovodi do nemogućnosti pretvaranja osjećaja u riječi te se osjećaji nijemo izražavaju poremećajima tjelesnog funkcioniranja, prema jednom istraživanju, broj simptoma PTSP-a je u korelaciji s učestalošću javljanja somatskih tegoba i brojem zahvaćenih organskih sustava (20). Nerijetko se u pacijenata s PTSP-om razvijaju i drugi psihijatrijski poremećaji, a među najčešćima su poremećaji raspoloženja, osobnosti, zlouporaba psihoaktivnih supstanci te drugi anksiozni poremećaji (19).

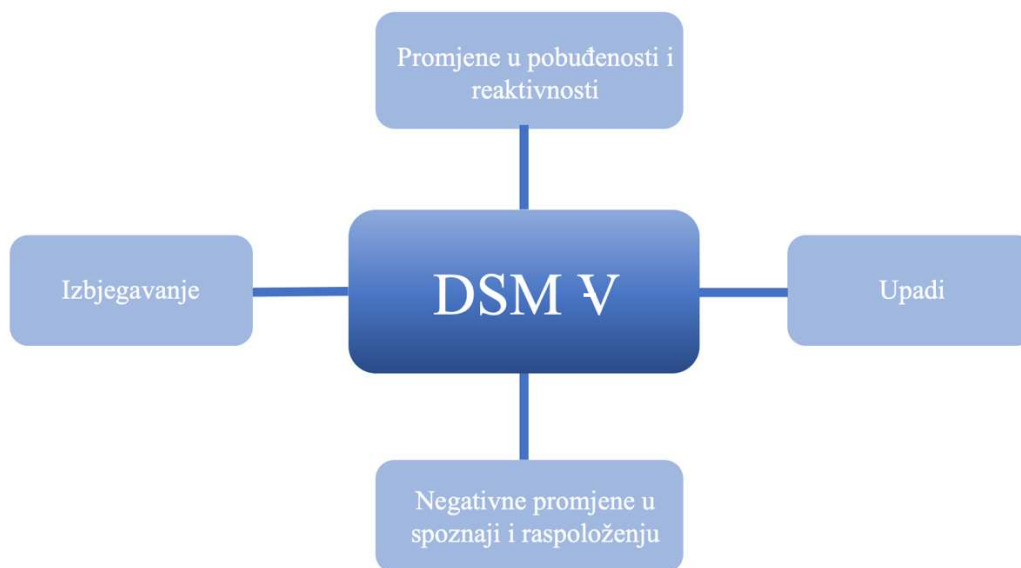
### **1.1.5. Dijagnostički kriteriji**

Anamnestički podatci i detaljan razgovor s bolesnikom ključni su za uspješno dijagnosticiranje PTSP-a. U postavljanju dijagnoze najčešće se koriste se dvije važeće klasifikacije s opsežnim dijagnostičkim kriterijima: Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje peto izdanje (DSM–V) i jedanaesto izdanje Međunarodne klasifikacije bolesti (ICD–11).

Dijagnostički kriteriji za PTSP prvi su put uvedeni u DSM–III i revidirani su 1987. i 2000. Prema najnovijoj verziji DSM–V, PTSP se nalazi unutar skupine poremećaja vezanih uz traumu i stresore. Prema objema klasifikacijama, iskustvo traumatskog događaja neophodan je kriterij za postavljanje dijagnoze PTSP-a. Traumatski događaji opisani u DSM–V uključuju pokušaj ubojstva ili prijetnju smrću, ozbiljne ozljede, seksualno nasilje i druge ekstremne stresore, bilo izravno ili neizravno. U DSM–V opisano je 20 simptoma PTSP-a u četiri skupine (Slika 2.).

Prvu skupinu čini ponovno proživljavanje traume, primjerice sjećanja, noćne more i bljeskovi. Druga skupina simptoma odnosi se na izbjegavanje podsjetnika na podražaje povezane s traumom kao što su mjesta koja su bolesnika podsjećala na događaj, razgovor o traumatskom iskustvu, ili pak izbjegavanje drugih osoba koje su bili sudionici u traumi. Istaknute promjene u pobuđenosti i reaktivnosti osobe čine treću skupinu simptoma. Te promjene uključuju razdražljivo

ponašanje, ispade bijesa, samouništavajuće ponašanje, hipervigilnost, smetnje spavanja i druge. Četvrta skupina simptoma odnosi se na negativne promjene u raspoloženju i spoznajama, ustrajna i pretjerano negativna uvjerenja i očekivanja od sebe i drugih, iskrivljena shvaćanja traume, osjećaj otuđenosti od drugih, te smanjen interes za svakodnevne aktivnosti.

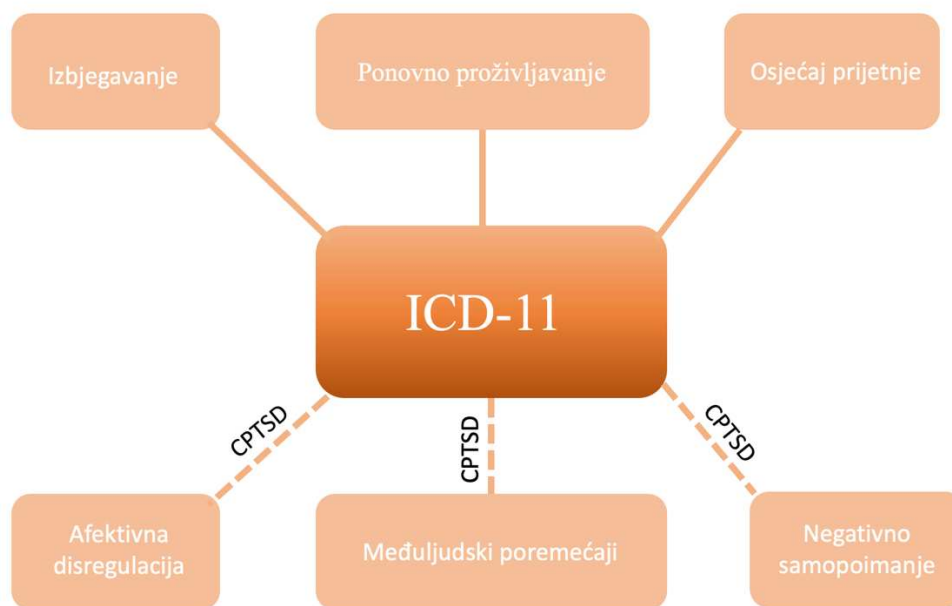


**Slika 2.** Skupine simptoma PTSP-a prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku za mentalne poremećaje, peto izdanje (DSM–V). Izvor: American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5. izdanje. Arlington: APA; 2013. 265-89.

Kao podtip PTSP-a, prema DSM–V navodi se i PTSP s disocijativnim simptomima derealizacije i depersonalizacije. Za preciznu dijagnozu svi navedeni simptomi trebali bi trajati dulje od 1 mjeseca. Treba napomenuti da se neki od kriterija PTSP-a u DSM–V preklapaju s drugim psihijatrijskim dijagnozama, poput depresije, tjeskobe, poremećaja spavanja, poteškoća s koncentracijom i razdražljivosti. Ovi simptomi, uključeni kao kriteriji, također se mogu naći u bolesnika s anksioznošću i depresijom.

Za razliku od DSM–V, u ICD–11 koji je objavila Svjetska Zdravstvena Organizacija (engl. *World Health Organisation*) WHO u lipnju 2018., kriteriji PTSP-a uključuju šest simptoma u tri skupine (Slika 3.): ponovno proživljavanje traumatskog događaja, izbjegavanje traumatskih

podsjetnika i osjećaj prijetnje, pri čemu se svaka skupina sastoji od dva simptoma. Kriteriji PTSP-a prema ICD–11 objašnjeni su minimalnim skupom simptoma koji zauzimaju srž posttraumatskog odgovora kako bi se smanjilo preklapanje s drugim poremećajima i povećala klinička korisnost. ICD–11 isključuje mnoge nespecifične simptome PTSP-a (npr. poremećaj spavanja, probleme s koncentracijom i razdražljivost); stoga je prevalencija PTSP-a prema ICD–11 znatno niža od prevalencije PTSP-a u skladu s DSM–V. Za dijagnozu PTSP-a potreban je najmanje jedan simptom iz svake skupine u ICD–11. ICD–11 također predlaže srodnički poremećaj nazvan složeni PTSP (CPTSD), što znači PTSP s poremećajima samoorganizacije (engl. *Disturbances in self-organization*, DSO). DSO simptomi imaju tri skupine: afektivna disregulacija, negativno samopoimanje i međuljudski poremećaji.



**Slika 3.** Skupine simptoma PTSP-a prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (ICD–11). Kratice: CPTSD – složeni posttraumatski stresni poremećaj (engl. *Complex post-traumatic stress disorder*). Izvor: Maercker A, Brewin CR, Bryant RA, Cloitre M, Reed GM, van Ommeren M i sur. Proposals for mental disorders specifically associated with stress in the International Classification of Diseases-11. *Lancet*. 2013;381:1683-5.

Osim navedenih klasifikacija, za procjenu dijagnostičkog statusa, težine simptoma i praćenje tijeka bolesti, napravljeno je i nekoliko upitnika primjerice liječnička ljestvicu PTSP-a (engl. *The Clinically Administered PTSD Scale*, CAPS), kontrolna lista PTSP-a (engl. *The Posttraumatic Stress Disorder Checklist*, PCL), ljestvica posttraumatskog stresa (engl. *posttraumatic stress syndrome*, PTSS), ljestvica samoocjenjivanja posttraumatskog poremećaja ogorčenosti (engl. *Post-traumatic embitterment disorder*, PTED), ljestvica utjecaja događaja (engl. *The Impact of Event Scale*, IES), međunarodni trauma upitnik (engl. *International Trauma Questionnaire*, ITQ) i druge (19,20).

### 1.1.6. Liječenje

S povećanjem znanja o PTSP-u, nekoliko tretmana uključujući psihoterapiju, farmakoterapiju i neuromodulaciju, korišteno je za poboljšanje mentalnog zdravlja pacijenata s PTSP-om. Važno je napomenuti da su prevencija i rana intervencija najbolji pristupi (20).

Većina smjernica identificira psihološke intervencije usmjerene na traumu kao opcije prve linije liječenja, uključujući kognitivno bihevioralnu terapiju (KBT), terapiju kognitivne obrade, kognitivno restrukturiranje, terapiju vještina suočavanja (uključujući terapiju inokulacije stresa), terapije temeljene na izloženosti, desenzitizaciju i ponovnu obradu pokreta očiju, hipnozu i hipnoterapiju te kratku eklektičnu psihoterapiju. Ti se tretmani uglavnom provode na pojedincima, no neki se mogu provoditi i u obiteljskom ili grupnom okruženju (16). Produljena izloženost (engl. *Prolonged exposure*, PE) učinkovita je prva linija liječenja posttraumatskog stresnog poremećaja, bez obzira na vrstu traume, za veterane i vojno osoblje. Opsežna istraživanja i smjernice kliničke prakse raznih organizacija podupiru ovaj zaključak. PE je učinkovit u smanjenju simptoma PTSP-a, a također je pokazao učinkovitost u smanjenju komorbidnih problema kao što su ljutnja, krivnja, negativna percepcija zdravlja i depresija te se koristi za olakšavanje nestanka straha višestrukim izlaganjem podražajima povezanim s traumom ili podsjetnicima i mislima (17,20). Kognitivno zasnovana KBT, uključujući terapiju kognitivne obrade i terapiju prihvaćanja i obvezivanja, može učinkovito modulirati negativnu procjenu sebe i drugih (npr. sram, krivnja, nepovjerenje). Općenito, osobe s PTSP-om primaju tjedne psihoterapije i može trebati nekoliko mjeseci ili čak godina dok se simptomi ne ublaže (20).

Farmakoterapija je također nezaobilazan čimbenik u liječenju bolesnika s PTSP-om, te se najčešće koristi usporedno s psihoterapijom. Antidepresivi, posebice selektivni inhibitori ponovne

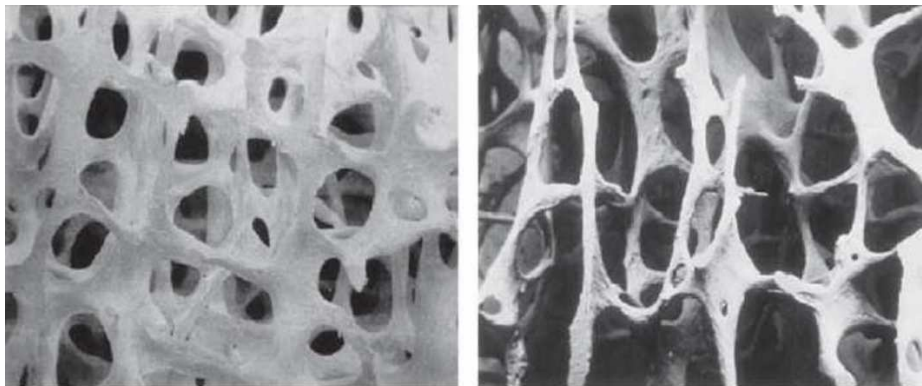
pohrane serotonina (engl. *Selective Serotonine Reuptake Inhibitors*, SSRI), osim što ublažavaju simptome depresije, poboljšavaju i specifične simptome PTSP-a (npr. noćne more). Sertralin i paroksetin, oba kao SSRI, jedina su dva lijeka odobrena od strane Američke agencije za hranu i lijekove, FDA (engl. *Food and Drug Administration*) za liječenje PTSP-a (20,21). Antiadrenergički lijekovi također su primjenjivi u liječenju PTSP-a zbog dokaza o noradrenergičkoj disregulaciji. Stoga se antagonist  $\alpha_1$  receptora prazosin koristi za smanjenje učestalosti i ozbiljnosti noćnih mora i simptoma hiperuzbuđenja. Posljedično disfunkciji HPA osi u bolesnika s PTSP-om, psihijatri su počeli koristiti i niske doze kortizona ili antagoniste glukokortikoidnih receptora za liječenje PTSP-a. Nadalje, pokazalo se da hidrokortizon može biti koristan u prevenciji nastanka PTSP-a. Posljednjih godina razvijeni su novi farmakološki lijekovi za liječenje PTSP-a; to uključuje ketamin i 3,4,-metilendiokmetamfetamin (MDMA). Posebno treba napomenuti da se izbjegavanje i depresivni simptomi pogoršavaju upotrebom benzodiazepina za PTSP, za što se smatra da su posljedica njihovih jakih sedativnih i disocijativnih svojstava.

Duboka moždana stimulacija je invazivna neuromodulacija koja se također koristi za poboljšanje psihijatrijskih poremećaja, te predstavlja obećavajući tretman za PTSP u budućnosti, no na tom polju su potrebna daljna istraživanja (20).

## 1.2. Osteoporoza

### 1.2.1. Definicija

Osteoporoza je najčešći oblik metaboličke bolesti kostiju i karakterizirana je niskom koštanom masom i propadanjem mikroarhitekture kosti, što dovodi do slabosti kostiju i posljedično povećane sklonosti prijelomima. Svjetska zdravstvena organizacija je 1994. godine definirala osteoporozu kao bolest u kojoj pojedinci imaju mineralnu gustoću kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) za 2,5 standardne devijacije (SD), koja se naziva T-vrijednost manju od vršne koštane mase. Vršna koštana masa se obično postiže oko 30. godine života te je vrijednost postavljena za mlade zdrave žene bijele rase. Osteoporozu karakterizira neravnoteža remodeliranja kostura, što rezultira povećanom aktivnošću osteoklasta i/ili smanjenim brojem osteoblasta, te posljedično dolazi do smanjenja čvrstoće i mase kostiju, kao i povećane osjetljivosti na prijelome (23, 24).



**Slika 4.** Normalna građa trabekularne kosti (lijevo); osteoporotična trabekularna kost (desno).  
Izvor: Chhipa N, Sen DDJ. Aminobiphosphonates in Osteoporosis: A Review. *Int J Drug Dev Res.* 2013;5:240–52.

### 1.2.2. Epidemiologija

Društveni i ekonomski teret osteoporoze u stalnom je porastu zbog starenja svjetske populacije. Iako je prevalencija osteoporoze među ženama puno viša nego u populaciji muškaraca, posljednjih se godina sve više podiže svijest o muškoj osteoporozi i osteopeniji koje imaju značajne kliničke posljedice (24). Iz literature je evidentno da se muška osteoporoza podcjenjuje, nedovoljno dijagnosticira i nedovoljno liječi.



Premda je osteoporozna rjeđa kod muškaraca nego kod žena, približno 1,5 milijuna muškaraca starijih od 65 godina u SAD-u boluje od osteoporoze, a čak 3,5 milijuna je u riziku od razvoja te bolesti. Kod oba spola učestalost osteoporotskih ili niskoenergetskih prijeloma povećava se eksponencijalno s dobi, iako u muškoj populaciji počinje desetak godina kasnije (29). Šezdesetogodišnji muškarac ima približno 25 % šanse za osteoporotični prijelom tijekom života (30). Više od 30% muškaraca u dobi od 85 godina života će na denzitometrijskom mjerenju imati T-vrijednost vrata bedrene kosti ispod - 2,5, dok će u dobi od 90 godina svaki šesti muškarac imati prijelom kuka. Stopa smrtnosti povezana s većim prijelomima uključujući prijelom kuka viša je kod muškaraca nego kod žena, te je manja vjerojatnost da će muškarci s prijelomom biti adekvatno dijagnostički obrađeni i liječeni (31).

Studija NHANES 2005. – 2008. koja je procjenjivala gustoću kostiju kuka i lumbalne kralježnice na temelju podataka BMD-a, je pokazala da na uzorku od 3157 odraslih Amerikanaca starijih od 50 godina 49% starijih žena i 30% starijih muškaraca ima osteopeniju na vratu femura, te da 10% žena i 2% muškaraca ima osteoporozu na istom mjestu (26). Drugo istraživanje iz Južne Koreje izvijestilo je o BMD-u 2305 muških osoba u dobi od 50 do 79 godina, podvrgnutih dvo-energetskoj rendgenskoj apsorpciometriji (DXA) ukupne bedrene kosti, vrata bedrene kosti i lumbalne kralježnice. Udjeli osteoporoze na cijelom femuru, vratu femura i lumbalnoj kralježnici bili su 0,7, 3,3, te 7,0% (27). Unatoč istraživanjima, prevalenciju osteoporoze teško je precizno izračunati zbog malog broja ispitanika koji se podvrgavaju DXA probiru (28).

### **1.2.3. Etiologija i rizični čimbenici**

Primarna i sekundarna osteoporozna dva su oblika klasificirana na temelju čimbenika koji utječu na metabolizam kostiju. Primarna osteoporozna razvija se kao rezultat starenja ili demineralizacije kostiju povezane s menopauzom. Nadalje, pod primarnom osteoporozom podrazumijevamo postmenopauzalnu (tip 1), senilnu (tip 2) te idiopatsku osteoporozu (tip 3). Sekundarna osteoporozna uzrokovana je patološkim stanjima i lijekovima, osim starenja i menopauze, koji dovode do gubitka koštane mase i povećanog rizika od prijeloma (43). Premda je neosporno da je osteoporozna četiri puta više zastupljenija kod žena nego kod muškaraca, prvenstveno zbog razdoblja postmenopauze, kod muškaraca je zastupljeniji senilni i idiopatski tip (44).

Prema epidemiološkim istraživanjima, čak se kod 40 do 60% muškaraca s osteoporotičnim prijelomima kostiju može naći podležeći uzrok (45). Najčešće bolesti koje stoje u pozadini sekundarne osteoporoze kod muškaraca su hipogonadizam, gastrointestinalne bolesti koje uključuju malapsorpciju (celijakija, upalne bolesti crijeva), nedostatak vitamina D, glukokortikoidna terapija, Cushingova bolest, hipertireoza, šećerna bolest, hiperkalciurija, nizak indeks tjelesne mase, pušenje i alkoholizam (46,48). Osim navedenih bolesti koje utječu na pojavnost osteoporoze, poznati su i drugi čimbenici koji mogu biti pod utjecajem bolesnikove volje. Prehrana, manjak tjelesne aktivnosti, prekomjerno uživanje u alkoholu i kofeinskim proizvodima, pušenje i stres se navode kao varijable koje pozitivno koreliraju s pojavnošću osteoporoze. S druge strane, čimbenici rizika na koje bolesnici ne mogu utjecati uključuju genetske faktore, dob, spol te rasnu pripadnost (49).

#### **1.2.4. Klinička slika i dijagnostika**

U većini slučajeva osteoporoza ostaje neprepoznata sve dok ne dođe do prijeloma. Najčešći tip prijeloma koji se prvi uoči jest prijelom trupa kralježaka, te se manifestira boli u području prsnog ili slabinskog dijela kralježnice. Osteoporotični prijelomi kralježnice najčešće nastaju nakon minimalnih trauma, ili pak pri dizanju tereta. Nerijetko se pacijenti odmah prezentiraju i prijelomom kuka. Zbog reperkusija koje svi prijelomi ostavljaju u starijoj životnoj dobi poput povećanog mortaliteta i morbiditeta, te smanjene kvalitete života, trebalo bi pravovremeno utvrditi bolesnike s povećanim rizikom (56).

Dijagnostika osteoporoze temelji se na anamnestičkim podacima, fizikalnom pregledu te laboratorijskim i radiološkim pretragama. Prilikom detaljnog uzimanja anamneze ključno je ispitati postoje li rizični faktori kod bolesnika primjerice hipogonadizam, hiperparatireoidizam te prethodna terapija glukokortikoidima. Premda se bolesnici s osteoporozom većinom ne prikazuju karakterističnim fenotipom, pri fizikalnom pregledu može biti uočljiva torakalna kifoza, lumbarna lordoza, protrudirani abdomen te smanjenje visine kao posljedica kompresivne frakture kralježaka. Također je potrebno tražiti znakove i simptome koji su uzrokovani bilo kojim od mnogih poremećaja koji uzrokuju sekundarnu osteoporozu. Od rutinske laboratorijske obrade preporuča se napraviti kompletnu krvnu sliku, bubrežne i jetrene parametre, alkalnu fosfatazu, ukupni i slobodni testosteron, kalcij, 25-OH vitamin D te kalcij i kreatinin u 24-satnom urinu. Osnovna radiološka pretraga kojom se rutinski vrši procjena stanja kostiju jest denzitometrija (47).

### 1.2.5. Denzitometrija

Najdostupnija i najkvalitetnija pretraga kojom se mjeri mineralna gustoća kosti (engl. *bone mineral density* – BMD) naziva se denzitometrija. S obzirom na najmanju količinu zračenja i najkraće vrijeme snimanja, dvo-energetska apsorpciometrija (engl. *dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA) smatra se zlatnim standardom među raznim denzitometrijskim tehnikama za procjenu BMD-a (52).



**Slika 5.** Uređaj za mjerenje mineralne gustoće kosti dvoenergetskom apsorpciometrijom

(Izvor: <https://www.bluestar-ee.com/horizon-dxa-system/>)

Termin BMD zapravo označava količinu minerala u gramima prema jedinici volumena kosti, te je mjerna jedinica za BMD  $\text{g}/\text{cm}^2$  (50). Rezultate denzitometrijskog mjerenja prikazujemo kao T-vrijednost (engl. T-score) i Z-vrijednosti (engl. Z-score) te ih izražavamo u standardnim devijacijama (SD) koje označavaju odstupanja od referentnih intervala. T-vrijednost označava odstupanje u mineralnoj gustoći kosti u usporedbi s prosječnom gustoćom kosti mladih zdravih ženskih osoba, dok se Z-vrijednost koristi za usporedbu izmjerene vrijednosti i prosječne vrijednosti gustoće kosti u populaciji za istu dob ispitanika (53). Prema WHO, T-vrijednosti u rasponu od +1 do -1 SD govore u prilog normalne gustoće kosti, osteopenijom smatramo nalaz između -1 i -2,5 SD, dok lošiji nalaz od -2,5 SD označuje osteoporozu (51).

Prema ISCD-u (engl. *The International Society For Clinical Densitometry*) proksimalni dio bedrene kosti i lumbalna kralježnica su dijelovi tijela na kojima se preporuča vršiti denzitometrijsko mjerenje. Tijela kralježaka od L1 do L4 su optimalan izbor. Ukoliko su kralješci anatomske deformirani, ili je pak razlika u T-vrijednosti veća od 1,0 između dva susjedna kralješka, ti kralješci bi se trebali isključiti iz mjerenja. Za relevantno mjerenje treba izmjeriti minimalno vrijednosti dva kralješka, no optimalno je da budu četiri. Kod mjerenja gustoće zgloba kuka, može se koristiti i desni i lijevi kuk, te se za interpretaciju rezultata mjerenja koristi niži rezultat vrijednosti vrata ili ukupna vrijednost proksimalnog dijela bedrene kosti (54).

Premda je DXA standardna metoda određivanja rizika prijeloma u kliničkom okruženju, pretraga ima i određena ograničenja, primjerice izostavljanje drugih važnih parametara kao što je veličina kosti. Nadalje, budući da DXA mjeri površinsku, a ne volumetrijsku gustoću, rizik prijeloma često je precijenjen u onih s manjim kostima. Značajno ograničenje mjerenja DXA i BMD-a je da samo polovica onih koji su doživjeli fragilne prijelome ima osteopeniju, identificiranu kao T-vrijednost između -1,0 i -2,498. Stoga, DXA pogrešno identificira mnoge koji zapravo imaju lošu kvalitetu kostiju te su u opasnosti od prijeloma (41). Vrhunske metode snimanja poput magnetske rezonancije ili periferne kvantitativne kompjuterizirane tomografije visoke revolucije, koje mjere ne samo gustoću kostiju nego i druga arhitektonska svojstva, uključujući kortikalne karakteristike i mikrostrukturu kostiju, trenutno se koriste samo u istraživačkim okruženjima, zbog previsoke cijene za široku uporabu (41,55).

#### **1.2.5.1. Indeks trabekularne kosti**

Kao nadopuna BMD vrijednosti za procjenu stanja kostiju, osmišljena je i nova programska podrška DXA uređaja. Indeks trabekularne kosti (engl. *Trabecular Bone Score*, TBS) termin je koji označava indeks koštane teksture i daje indirektnu informaciju o mikroarhitekturi kosti, mjerujući sive varijacije svakog pojedinog piksela na temelju DXA dvodimenzionalnih snimki lumbalne kralježnice. Putem TBS-a možemo dobiti brojčani uvid u 3D mikroarkitekturu svakog pojedinog kralješka, te ukupnu vrijednost za kralješke od L1 do L4. TBS vrijednost upućuje na broj trabekula u koštanom tkivu, njihovu međusobnu povezanost te omjer trabekularnog koštanog i tkivnog volumena (57).

Vrijednost TBS-a veća ili jednaka 1,350 se uzima za primjereno očuvanu mikroarhitekturu kosti, dok za vrijednosti od 1,350 do 1,200 držimo da je mikroarhitektura kosti narušena u određenoj mjeri. Vrijednost TBS-a manja od 1,200 ukazuje na značajno degradiranu kost sklonu prijelomima (58). Ove su vrijednosti definirane za postmenopauzalne žene, dok za druge populacijske skupine još nisu precizirane. Utvrđena su ograničenja u korištenju TBS-a u kliničkoj praksi za bolesnike s ekstremnom pothranjenošću ili pretilošću zbog artefaktskih učinaka prilikom ekstremnih varijacija u debljini tkiva. Povećanje debljine masnog tkiva lažno smanjuje TBS (59). TBS predviđa rizik od prijeloma kuka i većeg osteoporoznog prijeloma, barem djelomično neovisno o BMD-u i kliničkim čimbenicima rizika te se pokazalo da je TBS potencijalno podložan promjenama kao rezultat farmakološke terapije (60).

Zaključno, prema brojnim studijama pokazano je da se rizik za prijelome najbolje procjenjuje vrijednošću TBS-a u kombinaciji s BMD-om zbog poboljšane globalne procjene rizika od prijeloma, koja uzima u obzir oba stupa otpornosti na prijelome: koštanu masu i mikroarhitekturu kosti (61).

### **1.2.6. Liječenje**

Kod svih bolesnika s osteopenijom i osteoporozom, primarno treba poticati promjenu životnih navika. Prestanak pušenja, zdrava prehrana i izbjegavanje unosa alkohola najvažnije su nefarmakološke mjere sprječavanja progresije bolesti. Pojedine opservacijske studije otkrile su da i redovita tjelesna aktivnost može dovesti do povećanja BMD-a, poboljšati mišićnu masu, snagu i otpor, te potencijalno smanjiti rizik od nestabilnosti tijela te posljedičnih padova i prijeloma (24).

Trenutne farmakološke strategije liječenja temeljene su na antiresorptivnim i osteoanaboličkim lijekovima. U antiresorptivne lijekove ubrajamo bisfosfonate, hormonsko nadomjesno liječenje i selektivne modulatore estrogenskih receptora (engl. *selective estrogen receptor modulators*, SERM), denosumab i kalcitonin koji smanjuju koštanu resorpciju inhibirajući sazrijevanje osteoklasta te smanjujući koštanu pregradnju (62). Najznačajniji predstavnik osteoanaboličkih lijekova jest rekombinantni oblik humanog PTH, tirapeptid, koji povećava koštanu masu, potičući stvaranje nove kosti (63). Povećanje razine kalcija i vitamina D putem suplementacije također je zastupljeno u velikoj mjeri u liječenju osteopenije i osteoporoze.

Osim navedenog, istražuju se novije terapije, poput primjene stroncijeva ranelata i protutijela protiv RANKL-a. Terapije matičnim stanicama ispituju se zbog njihove sposobnosti da poboljšaju popravak prijeloma. Transplantacija alogenih neosteoporotskih matičnih stanica mogla bi normalizirati nenormalno preoblikovanje kosti do kojeg dolazi u pacijenata s osteoporozom, čime se smanjuje rizik od prijeloma (23).

### **1.3. Povezanost PTSP-a i mineralne gustoće kosti**

Dokazi brojnih istraživanja ukazuju na moguću povezanost između PTSP-a i osteoporoze. Prema dosadašnjim saznanjima, pacijenti s PTSP-om pokazuju više cirkulirajuće razine proupalnih citokina kao što su TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL-1 što pokazuje da kronična upala i povećana koncentracija proupalnih citokina imaju značajan utjecaj na pregradnju kostiju i rizik od smanjene mineralne gustoće kosti (22). Zupan, Jeras i Marc izvijestili su o nekoliko temeljnih mehanizama za osteoklastogene proupalne citokine u razvoju osteoporoze (33). Obitelj IL-1, koju proizvode makrofagi, snažan je stimulator resorpcije kosti, kako in vitro tako i in vivo. TNF je još jedan citokin s dva polipeptida  $\alpha$  i  $\beta$ , koji su snažni stimulatori osteoklasta. Za IL-6, kojeg sintetiziraju osteoblasti, osteoklasti i stromalne stanice, također je pokazano da je povećao regrutiranje osteoklasta djelovanjem na hematopoetske matične stanice iz granulocitno-makrofagne loze te se zaključuje da igra ključnu ulogu u resorpciji kosti posredovanju osteoklastima. Stoga, kronično upalno stanje PTSP-a i povećane razine proupalnih citokina mogu doprinjeti smanjenju mineralnoj gustoći kosti i mogu dovesti do ranije pojave osteoporoze (34).

Osim toga, disregulacija HPA osovine može biti još jedan potencijalni medijator odnosa između PTSP-a i osteoporoze. Yuqing i sur. izvijestili su o značajno višim razinama kortizola u serumu kod preživjelih potresa, bilo s PTSP-om ili subkliničkim PTSP-om od onih u kontrolnoj skupini (35). Sve više dokaza pokazuje da su prekomjerni egzogeni glukokortikoidi povezani s smanjenom mineralnom gustoćom kosti, a povećane razine cirkulirajućih endogenih glukokortikoida utječu na stopu gubitka koštane mase putem RANK signalizacije (36). Osim toga, poznato je da glukokortikoidi djeluju izravno na koštane stanice, što dovodi do smanjene vitalnosti osteocita, smanjene funkcije osteoblasta zbog smanjenja inzulinu sličnom faktoru rasta (*engl. Insulin like growth factor-2*, IGF-2) i produljene održivosti osteoklasta (37). Jedan od načina na

koji psihološki stres može utjecati na rizik i težinu osteoporotične bolesti je kateholaminom inducirana aktivacija  $\beta$ -adrenergičkih receptora na osteoblastima i osteoklastima. Pokazalo se da aktivacija  $\beta$ -adrenergičkog receptora povećava ekspresiju RANKL-a, što rezultira diferencijacijom osteoklasta (38). Također se pokazalo da  $\beta$ -adrenergička signalizacija pogoršava gubitak koštane mase potičući osteoklastogenezu stvaranjem reaktivnih kisikovih radikala (39).

Spolni hormoni također pokazuju važnu ulogu u razvijanju i održavanju mineralne gustoće kosti. Uz estrogen, višestruke učinke na kvalitetu i metabolizam kostiju izravno putem androgenog receptora koji se eksprimira na osteoblastima, osteoklastima te osteocitima pokazao je testosteron. On također pridonosi indirektnim učincima na kost pretvorbom putem atomataze u estrogen (24). U kliničkim ispitivanjima dokazana je smanjena mineralna gustoća kosti kod razine testosterona manje od 200 ng/dL. U prilog tome govori i smanjen BMD kod bolesnika s hipogonadizmom, neosjetljivošću na androgene te konstitucionalnim kašnjenjem puberteta (42).

Na nekoliko neovisnih čimbenika rizika za razvoj osteoporoze mogu također utjecati istovremeni poremećaji mentalnog zdravlja povezani sa stresom, kao što su pušenje, uporaba alkohola i zlouporaba tvari (24). Pušenje, alkoholizam i ovisnost o opioidima koji se učestalije pojavljuju među pacijentima koji traže skrb o mentalnom zdravlju, posebno predstavljaju snažane čimbenike rizika za razvoj osteoporoze (23). Pretilost može predstavljati još jedan čimbenik rizika za osteoporozu, zbog povećane neaktivnosti, te je poznato da tjelovježba može poboljšati BMD i smanjiti rizik od prijeloma. Osim toga, pretilost dovodi do povećane sistemske upale, pri čemu su mnogi signali, poput NF- $\kappa$ B i TNF- $\alpha$ , faktori diferencijacije i za osteoklaste. Također postoji jasna veza između pretilosti i razvoja dijabetesa tipa 2, što je još jedan dokazani čimbenik rizika za razvoj osteoporotičnog prijeloma (40).

Istraživanje Tajvanskih znanstvenika na uzorku od 6041 bolesnika s PTSP-om i 24164 kontrolne osobe je pokazalo da su bolesnici s PTSP-om imali povećanu vjerojatnost razvoja osteoporoze (HR: 2,66, 95% CI [1,91, 3,71]) kasnije u životu u usporedbi s kontrolnom skupinom, te da su pacijenti s PTSP-om imali su veći rizik od razvoja osteoporoze u ranijoj dobi nego oni bez PTSP-a (22). Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razjasnila definitivna patofiziologija između PTSP-a i osteoporoze te kako bi se istražilo mogu li brze intervencije za PTSP smanjiti

ovaj rizik. Iako dokazi ukazuju na moguću povezanost između PTSP-a i osteoporoze, vremenska povezanost između PTSP-a i osteoporoze još uvijek ostaje nejasna. Zajedno, ove studije pokazuju da, u pacijenata s ekstremnim i/ili kroničnim psihološkim stresom, rizik od osteoporoze može biti pogoršan složenim učincima navedenih čimbenika rizika (22,23).



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi mineralnu gustoću kosti u pacijenata oboljelih od PTSP-a. Daljnji cilj istraživanja bio je analizirati antropometrijska obilježja, prisustvo šećerne bolesti, vrijednosti serumskog testosterona, vitamina D i kortizola u pacijenata s PTSP-om koji imaju manju mineralnu gustoću kosti u odnosu na pacijente s PTSP-om koji imaju veću mineralnu gustoću kosti.

### **HIPOTEZE OVOG ISTRAŽIVANJA SU:**

1. Ispitanici s PTSP-om koji imaju manju mineralnu gustoću kosti imati će manji ITM, češće će uzimati neprimjerene količine alkohola i pušiti u odnosu na ispitanike s PTSP-om i većom mineralnom gustoćom kosti.
2. Ispitanici s PTSP-om koji imaju manju mineralnu gustoću kosti češće će bolovati od šećerne bolesti u odnosu na ispitanike s PTSP-om i većom mineralnom gustoćom kosti.
3. Serumske koncentracije slobodnog testosterona bit će manje u ispitanika s PTSP-om koji imaju manju mineralnu gustoću kosti u odnosu na ispitanike s PTSP-om koji imaju veću mineralnu gustoću kosti.
4. Serumske koncentracije kortizola bit će veće u ispitanika s PTSP-om koji imaju manju mineralnu gustoću kosti u odnosu na ispitanike s PTSP-om i većom mineralnom gustoćom kosti.
5. Serumske koncentracije vitamina D bit će manje u ispitanika s PTSP-om koji imaju manju mineralnu gustoću kosti u odnosu na ispitanike s PTSP-om koji imaju veću mineralnu gustoću kosti.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. Opis istraživanja**

Provedba ovog presječnog istraživanja odvila se u razdoblju od siječnja 2023. do lipnja 2024. godine sukladno odobrenju Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split (Klasa: 500-03/22- 01/203, Ur. Broj: 2181-147/01/06/LJ.Z.-22-03). Istraživanje je provedeno prema aktualnim smjernicama Helsinške deklaracije. Svih 30 ispitanika je bilo detaljno upoznato s namjenom i načinom provedbe istraživanja prije potpisivanja suglasnosti za sudjelovanje.

### **3.2. Ispitanici**

U istraživanje je uključeno 30 veterana Domovinskog rata koji boluju od PTSP-a te se liječe putem Programa oporavka od traume. Tijekom redovnih pregleda u Centru za psihotraumu, Klinike za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Split, ispitanici su dobrovoljno pristupili studiji. Svi sudionici istraživanja su muškarci. Uključeni ispitanici bili su dobi od 49 do 68 godina starosti.

Kriteriji uključenja: pacijenti muškoga spola s dijagnozom PTSP-a koji su sudjelovali u Domovinskom ratu i liječe se u Centru za psihotraumu u sastavu Klinike za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Split. Ispitanici su podjeljeni u dvije skupine prema višoj ili nižoj T-vrijednosti dobivene denzitometrijskim mjerenjem.

Kriteriji isključenja: odbijanje sudjelovanja u istraživanju zbog bilo kojeg razloga, ženski spol, kronično zatajenje srca, gastrointestinalne bolesti, maligne bolesti te bolesnici s psihijatrijskim dijagnozama koje nisu povezane s PTSP-om.

### **3.3. Postupci i metode**

Denzitometrijsko snimanje kosti napravljeno je pri Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KBC-a Split. Denzitometrom QDR 4500C (Hologic, Marlborough, SAD) snimljena je lumbalna kralježnica (L1-L4), ukupno područje kuka te vrat bedrene kosti. Analiza je napravljena uz pomoć BMD vrijednosti ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) i T-vrijednosti. TBS indeks koji procjenjuje strukturu trabekularne kosti izračunat je analizirajući sive varijacije piksela DXA snimke lumbalne kralježnice (L1-L4) te koristeći softversku aplikaciju TBS iNsight (verzija 3.0.2.0, Medimaps Group SA, Ženeva, Švicarska).

Svim sudionicima je uzet uzorak periferne krvi nakon 12-satnog posta. Nakon ekstrakcije, svi uzorci su obrađeni istog dana prema standardnim laboratorijskim procedurama u KBC-u Split. Obradu su obavili iskusni medicinski biokemičari, a glavni laboratorijski parametri od interesa su bili vitamin D, ukupni testosteron, slobodni testosteron te kortizol.

### **3.4. Statistička analiza**

Za statističku analizu upotrebljen je program MedCalc, v22.007 (MedCalc Software, Ostend, Belgija), koristeći t-test za nezavisne uzorke. Normalnost distribucije procjenjivana je Shapiro-Wilkovim testom. Kvantitativne varijable s normalnom raspodjelom prikazane su kao srednju vrijednost  $\pm$  standardna devijacija (SD), a ostale kao medijan i interkvartilni raspon. Kategorijske varijable prikazane su cijelim brojevima i postotcima. Za testiranje razlike između skupina ispitanika za kategorijske i ordinalne varijable korišten je  $\chi^2$ -test, dok je za analizu numeričkih varijabli korišten Mann-Whitneyjev U test. Za analizu korelacije numeričkih varijabli korišten je Spearmanov rank test. Granica je za statističku značajnost postavljena na  $P < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

U ovu je studiju uključeno 30 ispitanika oboljelih od PTSP-a. Svi su ispitanici ove studije bili muškarci. Prosječna dob svih ispitanika bila je 54 godine, najmlađi ispitanik imao je 49 godina, a najstariji 68 godina. Ispitanici su imali prosječnu visinu od 183,5 cm i masu od 94,8 kg. Prosječna vrijednost BMD-a u području vrata u ukupnoj populaciji ispitanika bila je 0,95. U području lumbalne kralježnice i kuka, vrijednosti BMD su bile 0,94 i 0,96. Srednja T-vrijednost za područje vrata bila je 0,2, dok je za područje lumbalne kralježnice srednja vrijednost bila -1,4 i za područje kuka -0,5. U ukupnoj ispitivanoj populaciji izmjerena je prosječna vrijednost TBS-a u području lumbalne kralježnice od 1,365.

Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine s obzirom na veću i manju T-vrijednost. Osim u tjelesnoj masi, koja je bila veća u ispitanika s većom mineralnom gustoćom kosti ( $P=0,040$ ), nije bilo značajnih razlika u temeljnim karakteristikama između dviju skupina od interesa. U Tablici 1. prikazane su opće karakteristike ispitanika podijeljenih u skupine ispitanika s većom i manjom T-vrijednošću.

**Tablica 1.** Opće karakteristike ispitanika oboljelih od PTSP-a s nižom i višom T-vrijednošću.

Parametar	Ispitanici s manjom	Ispitanici s većom	P
	T-vrijednošću (N=15)	T-vrijednošću (N=15)	
Dob (godine)	55 (51-58)	54 (48-68)	0,269*
Visina (cm)	182,7 ± 4,86	184,3 ± 5,65	0,413 <sup>†</sup>
Masa (kg)	87 (79-99)	97 (90-106)	0,040*
ITM (kg/cm <sup>2</sup> )	27,5 (23,4-29,6)	28,4 (26,4-33,1)	0,101
Pušenje, N (%)			
Pušači i bivši pušači	7 (46,7)	8 (53,3)	0,719 <sup>‡</sup>
Nepušači	8 (53,3)	7 (46,7)	
Konзумacija alkohola; N (%)			
Konzumira	5 (33,3)	2 (13,3)	0,203 <sup>‡</sup>
Ne konzumira	10 (66,7)	13 (86,7)	
Šećerna bolest, N (%)	3 (20)	3 (20)	1,000 <sup>‡</sup>

Podaci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon, srednja vrijednost ± standardna devijacija i cijeli broj (postotak). Kratice: ITM – indeks tjelesne mase \*Mann-Whitney test <sup>†</sup>t-test za nezavisne uzorke <sup>‡</sup>hi-kvadrat test

Vrijednosti dobivene denzitometrijskim mjerenjem prema skupinama ispitanika prikazane su u Tablici 2. U skladu sa stratifikacijom bolesnika, vrijednosti BMD-a i T-vrijednosti na svim mjerenim područjima bile su niže u ispitanika s nižom T-vrijednošću. Ipak, TBS vrijednosti za područje lumbalne kralježnice (L1-L4) nisu pokazale statistički značajnu razliku između skupina (P=0,389).

**Tablica 2.** Vrijednosti dobivene denzitometrijskim mjerenjem prema skupinama ispitanika.

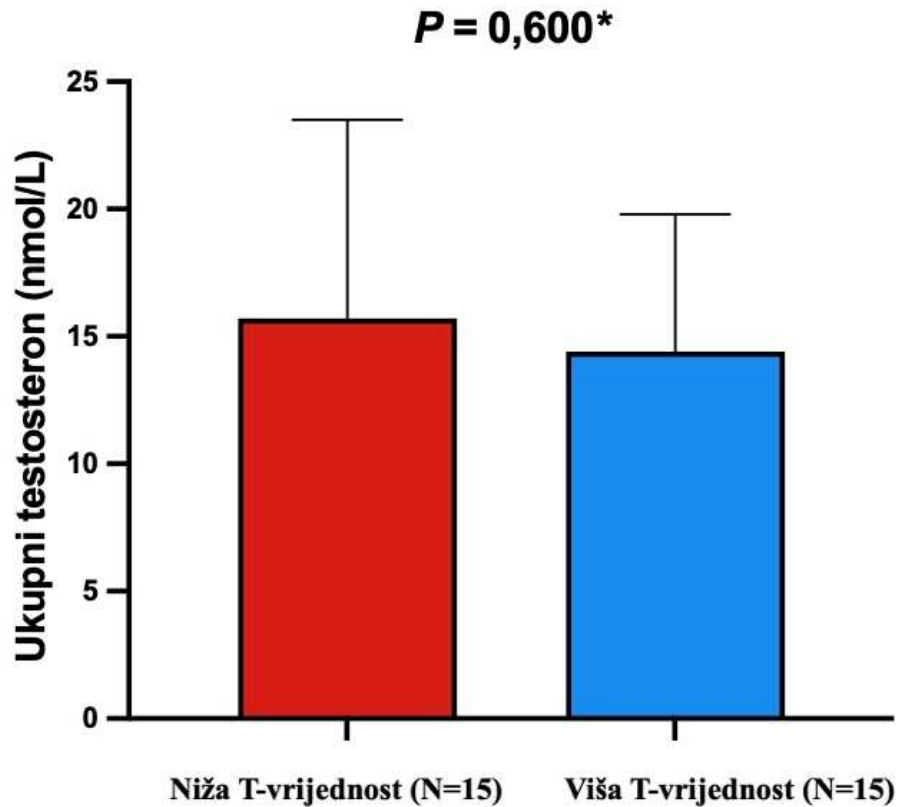
<b>Parametar</b>	<b>Ispitanici s nižom T- vrijednošću (N=15)</b>	<b>Ispitanici s višom T- vrijednošću (N=15)</b>	<b>P*</b>
BMD u području vrata	0,78 (0,74-0,90)	0,94 (0,85-1,07)	0,002
BMD u području lumbalne kralježnice (L1-L4)	0,94 (0,92-1,03)	1,21 (1,05-1,33)	<0,001
BMD u području kuka	0,88 (0,83-0,94)	1,09 (0,92-1,20)	0,006
T-vrijednost u području vrata	-1,10 (-1,35 – -0,25)	0,10 (-0,55 – 1,20)	0,002
T-vrijednost području lumbalne kralježnice (L1-L4)	-1,40 (-1,50 – -0,55)	1,10 (-0,30 – 2,10)	<0,001
T-vrijednost u području kuka	-1,00 (-1,30 – -0,70)	0,40 (-0,30 – 1,05)	<0,001
TBS u području lumbalne kralježnice (L1-L4)	1,3 (1,3-1,4)	1,3 (1,2-1,3)	0,389

Podaci su prikazani kao cijeli broj (postotak). Kratice: BMD – mineralna gustoća kosti (engl. *Bone Mineral Density*); TBS – trabekularna struktura kosti (engl. *Trabecular Bone Score*)

\*Mann-Whitney U test

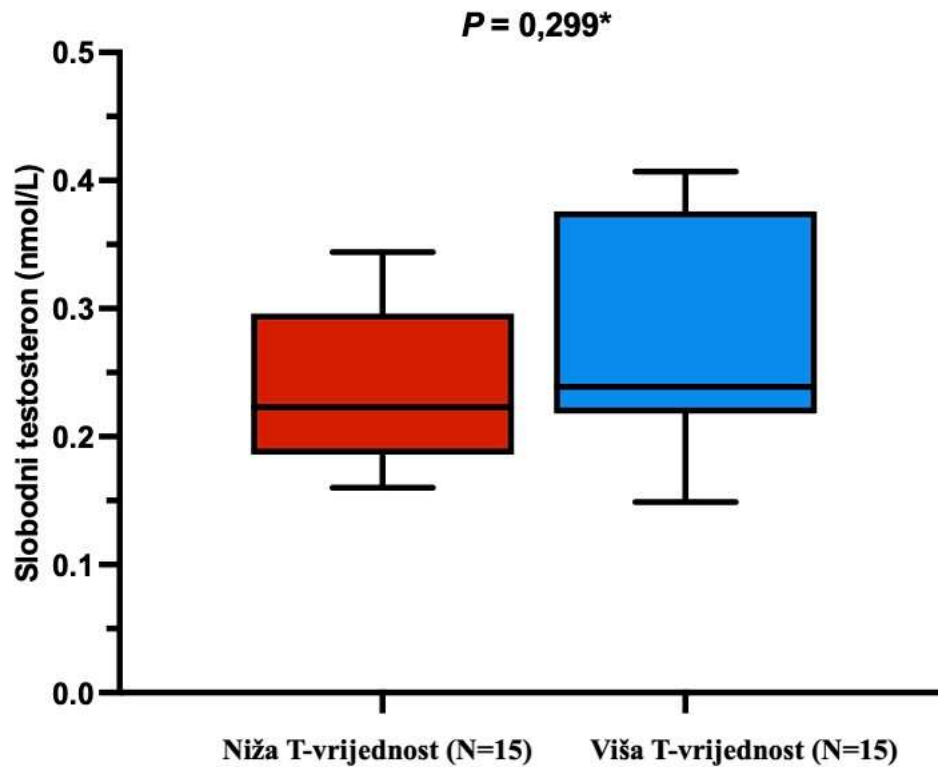


Skupine ispitanika s nižom i višom T-vrijednošću nisu se statistički značajno razlikovale u koncentraciji ukupnog testosterona ( $15,7 \pm 7,8$  nmol/L vs  $14,4 \pm 5,4$  nmol/L,  $P=0,600$ ) (Slika 6.).



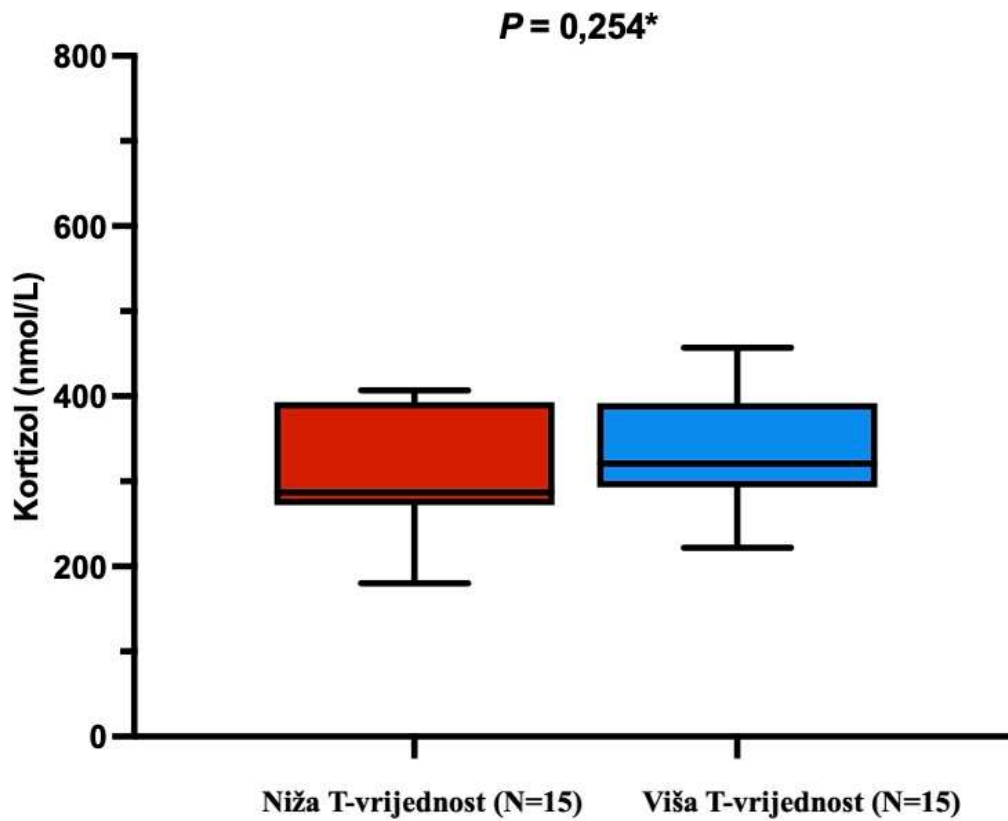
**Slika 6.** Usporedba koncentracije ukupnog testosterona između ispitanika s nižom i višom T-vrijednošću \*Mann-Whitney U test

Skupine ispitanika s nižom i višom T-vrijednošću nisu se statistički značajno razlikovale u serumskoj koncentraciji slobodnog testosterona (0,239 nmol/L vs 0,223 nmol/L,  $P=0,299$ ) (Slika 7.).



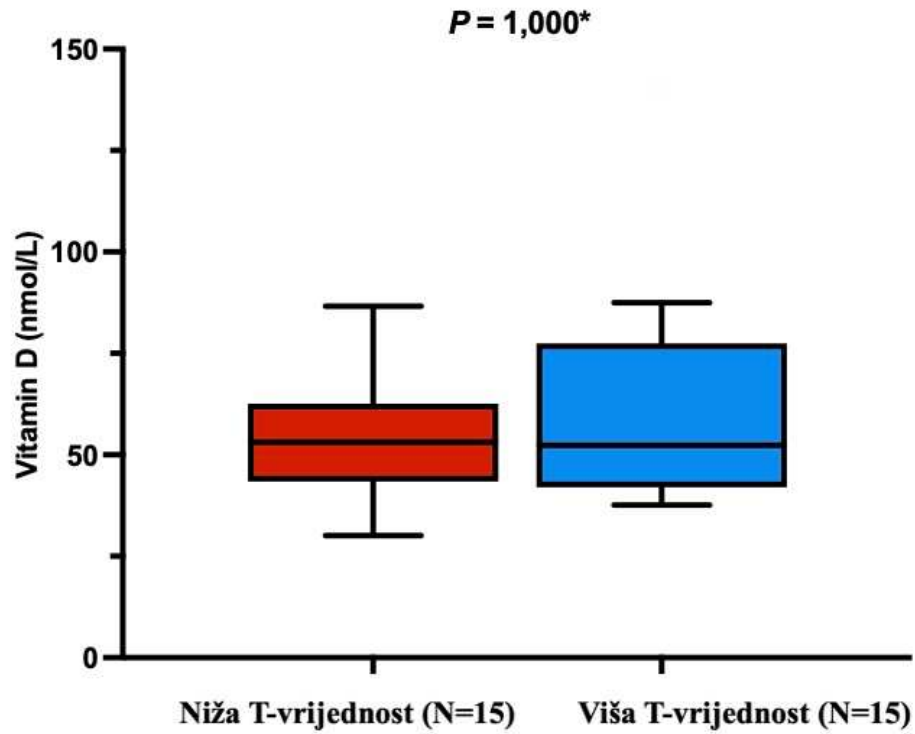
**Slika 7.** Usporedba serumske koncentracije slobodnog testosterona između ispitanika s nižom i višom T-vrijednošću \*Mann-Whitney U test

Skupine ispitanika s nižom i višom T-vrijednošću nisu se statistički značajno razlikovale u serumskoj koncentraciji kortizola (287 (273-383) nmol/L vs 321 (293-386) nmol/L,  $P=0,254$ ) (Slika 8.).



**Slika 8.** Usporedba serumske koncentracije kortizola između ispitanika s nižom i višom T-vrijednošću \*Mann-Whitney U test

Skupine ispitanika s nižom i višom T-vrijednošću nisu se statistički značajno razlikovale u serumskoj koncentraciji vitamina D (53,1 (44,6-62,3) nmol/L vs 52,3 (42,6-74,5) nmol/L,  $P=1,000$ ) (Slika 9.).



**Slika 9.** Usporedba serumske koncentracije vitamina D između ispitanika s nižom i višom T-vrijednošću \*Mann-Whitney U test

## **5. RASPRAVA**

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi mineralnu gustoću kosti u pacijenata oboljelih od PTSP-a. Pokazalo se da su ispitanici s dijagnozom PTSP-a prema srednjoj T-vrijednosti u području lumbalne kralježnice i kuka imali urednu mineralnu gustoću kosti. Dosadašnja istraživanja su ukazala da bolesnici sa PTSP-om pokazuju više cirkulirajuće razine proupalnih citokina kao što su TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL-1 koji imaju značajan negativan utjecaj na pregradnju kostiju i povećavaju rizik smanjenja mineralne gustoće kosti i pojave osteoporoze (22,33,34). Ta saznanja se podudaraju s rezultatima ove studije koja je po prvi put pokazala da je mikroarhitektura kosti prema vrijednostima TBS-a u bolesnika sa PTSP-om narušena.

Dotadni cilj istraživanja bio je analizirati antropometrijska obilježja, navike, učestalost šećerne bolesti i vrijednosti serumskog testosterona, kortizola i vitamina D u pacijenata sa PTSP-om koji imaju manju mineralnu gustoću kosti u odnosu na skupinu pacijenata sa PTSP-om koji imaju veću mineralnu gustoću kosti. Pokazalo se da je skupina ispitanika s većom mineralnom gustoćom kosti prema srednjoj T-vrijednosti imala statistički značajno veću prosječnu tjelesnu masu i ITM-e u odnosu na skupinu ispitanika koji imaju manju mineralnu gustoću kosti procijenjenu prema T vrijednosti. Dosadašnja istraživanja potvrđuju da su tjelesna masa i ITM-e pozitivno povezani s mineralnom gustoćom kosti, a negativno s rizikom od prijeloma kosti (65). Jedno od objašnjenja je da veća tjelesna masa uslijed povećanog mehaničkog opterećenja na kost povećava vrijednosti BMD-a. Tu činjenicu podupiru i rezultati nedavnog istraživanja koje je obuhvatilo više od 100 tisuća ispitanika i koje je pokazalo da je učestalost osteoporoze kod osoba s normalnom tjelesnom masom 7,2% dok je kod osoba s prekomjernom 5,8%. Rezultati za pretilo osobe bili su najniži i iznosili su 4,6% (64).

U ovom istraživanju nije nađena značajna razlika u konzumaciji alkohola i pušenju između skupina ispitanika s obzirom na T vrijednosti. Rezultati se ne podudaraju sa dosadašnjim saznanjima budući da pušenje cigareta predstavlja jedan od najvažnijih promjenjivih čimbenika osteoporoze. Zapravo, duhanski dim, koji sadrži više od 7000 kemijskih spojeva koji izravno i neizravno utječe na BMD i rizik osteoporotičnog prijeloma, budući da utječe na ključne puteve u koštanoj pregradnji, sastav crijevne mikrobiote i ravnotežu kalcija i fosfata (66, 67). Isto tako, brojni su dokazi da prekomjerni unos alkohola može negativno utjecati na BMD i rizik od osteoporotičnih prijeloma (68).

U ovom istraživanju nije potvrđena hipoteza da će ispitanici sa PTSP-om koji imaju manju mineralnu gustoću kosti prema T-vrijednosti češće bolovati od šećerne bolesti u odnosu na

ispitanike sa PTSP-om i većom T-vrijednosti. Naime, šećerna bolest putem brojnih patofizioloških puteva izravno i neizravno negativno utječe na pregradnju kosti, strukturu kolagena pa time povisuje poroznost kosti i posljedično smanjuju koštanu snagu, uz mikroangiopatske promjene u koštanom tkivu što sve doprinosi nižem BMD-u i većoj učestalosti prijeloma (69).

Ovo istraživanje nije potvrdilo hipotezu da pacijenti koji imaju manju mineralnu gustoću kosti u odnosu na skupinu ispitanika koji imaju veće T vrijednosti imati niže vrijednosti slobodnog i ukupnog testosterona. Prema dosadašnjim istraživanjima o utjecaju testosterona na mineralnu gustoću kosti i osteoporotične prijelome rezultati su oprečni. Neka istraživanja utvrdila su značajno niže razine testosterona u muškaraca starije životne dobi s osteoporotičnim prijelomima u usporedbi s kontrolnom skupinom iste dobi, dok druge studije nisu pronašle povezanost između razine testosterona i rizika od prijeloma (24). Razilaženje u saznanjima o ulozi testosterona u BMD-u i riziku prijeloma mogu biti povezani s činjenicom da većina studija promatraju ukupne tjelesne razine testosterona koje ne odražavaju metabolizam i učinke testosterona u samoj kosti.

U ovom istraživanju prosječne razine serumskog kortizola u ispitanika s dijagnozom PTSP-a bile su unutar referentnih vrijednosti što se ne podudara sa dosadašnjim saznanjima. Istraživanja su potvrdila da za razliku od normalne akutne stresne reakcije, gdje povišena razina kortikotropina dovodi do pojačanog lučenja kortizola, kod bolesnika sa dugim trajanjem PTSP-a pojačana negativna sprega u osovini HPA dovodi do supresije serumske razine kortizola (10,11). U ovom istraživanju nije potvrđena hipoteza da će serumske koncentracije kortizola biti veće u bolesnika u ispitanika sa PTSP-om koji imaju manju mineralnu gustoću kosti u odnosu na ispitanike sa PTSP-om koji imaju veću mineralnu gustoću kosti. Naime, kortizol doprinosi gubitku koštane mase te povećanom riziku prijeloma, što je posredovano izravnim učincima na osteoblaste, osteoklaste i osteocite, te neizravnim učincima kroz promjene u gonadotropnim hormonima i neuromuskularnom sustavu (70).

U ovom istraživanju prema prosječnoj vrijednost serumske razine vitamina D od 50,6 nmol/L utvrdili smo manjak vitamina D u populaciji ispitanika oboljelih od PTSP-a bez značajne razlike između skupina ispitanika s obzirom na T vrijednosti. Brojna istraživanja pokazala su da vitamin D ima ključan utjecaj na pregradnju kosti i njenu mineralnu gustoću, te da niske koncentracije mogu imati posljedicu lošiju mineralnu gustoću kosti i veći rizik prijeloma (71).

Rezultati ovog istraživanja potvrdili su da je mineralna gustoća bolesnika sa PTSP-om uredna uz narušenu mikroarhitekturu kosti procijenjenu prema vrijednosti TBS-a. Uspoređujući serumske vrijednosti testosterona, kortizola i vitamina D pokazalo se da bolesnici sa PTSP-om koji imaju veću mineralnu gustoću kosti procijenjenom sa T-vrijednosti nisu imali značajno bolje vrijednosti u odnosu na skupinu ispitanika s manjom T-vrijednosti.

Bitno je naglasiti ograničenja naše studije. Uzorak ispitanika (N=30) je vrlo malen i ne može se primijeniti na cijelu populaciju bolesnika sa PTSP-om. Ograničenja ovog istraživanja su i nedostatak anamnestičkih podataka o duljini bolesti i uzimanju terapije za druge kronične bolesti koje bi mogli utjecati na parametre koštane čvrstoće i strukture. Potrebna su daljnja prospektivna istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se razjasnila povezanost PTSP-a i koštanog metabolizma.



## **6. ZAKLJUČCI**

1. Ispitanici s PTSP-om koji imaju manju mineralnu gustoću kosti imaju značajno manju tjelesnu masu i ITM-e u odnosu na ispitanike s PTSP-om i većom mineralnom gustoćom kosti.
2. Nema značajne razlike u unosu neprimjerenih količina alkohola i pušenju između skupine ispitanika s PTSP-om koji imaju manju mineralnu gustoću kosti u odnosu na ispitanike s PTSP-om i većom mineralnom gustoćom kosti.
3. Učestalost šećerne bolesti značajno se ne razlikuje između skupine ispitanika s PTSP-om koji imaju manju mineralnu gustoću kosti u odnosu na ispitanike s PTSP-om i većom mineralnom gustoćom kosti.
4. Serumske koncentracije slobodnog testosterona ne razlikuju se u ispitanika s PTSP-om koji imaju manju mineralnu gustoću kosti u odnosu na ispitanike s PTSP-om koji imaju veću mineralnu gustoću kosti.
5. Serumske koncentracije kortizola ne razlikuju se u ispitanika s PTSP-om koji imaju manju mineralnu gustoću kosti u odnosu na ispitanike s PTSP-om koji imaju veću mineralnu gustoću kosti.
6. Serumske koncentracije vitamina D ne razlikuju se u ispitanika s PTSP-om koji imaju manju mineralnu gustoću kosti u odnosu na ispitanike s PTSP-om koji imaju veću mineralnu gustoću kosti.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Mayer A, Mizdrak M, Babić M, Mastelić T, Glavina T, Božić J i sur. Knowledge, attitudes, and screening for obstructive sleep apnea and diabetes mellitus among war veterans seeking treatment of posttraumatic stress disorder. *Healthcare (Basel)*. 2021;9:1698.
2. Thakur A, Choudhary D, Kumar B, Chaudhary A. A Review on Post-traumatic Stress Disorder (PTSD): Symptoms, Therapies and Recent Case Studies. *Curr Mol Pharmacol*. 2022;15:502-16.
3. Skogstad M, Skorstad M, Lie A, Conradi HS, Heir T, Weisæth L. Work-related post-traumatic stress disorder. *Occup Med (Lond)*. 2013;63:175-82.
4. Begić D, Jukić V, Medved V. *Psihijatrija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. 199-211. str.
5. Schrader C, Ross A. A Review of PTSD and Current Treatment Strategies. *Mo Med*. 2021;118:546-51.
6. Robles-García R, Fresán A, Yoldi M. Posttraumatic stress disorder in urban women. *Curr Opin Psychiatry*. 2020;33:245-9.
7. Atwoli L, Stein DJ, Williams DR. Trauma and posttraumatic stress disorder in South Africa: analysis from the South African Stress and Health Study. *BMC Psychiatry*. 2013;13:182.
8. Begić D, Jukić V, Medved V. *Psihijatrija*. Zagreb: Medicinska naklada. 2015. str. 200-10.
9. Komar Z, Vukusic H. Post-traumatic stress disorder in Croatian war veterans: prevalence and psychosocial characteristics, Croatian Academy of Sciences and Arts' symposium New insights in post-traumatic stress disorder, Zagreb, 1999.
10. Kirkpatrick HA, Heller GM. Post-traumatic stress disorder: theory and treatment update. *Int J Psychiatry Med*. 2014;47:337-46.
11. O'Donnell T, Hegadoren KM, Coupland NC. Noradrenergic mechanisms in the pathophysiology of post-traumatic stress disorder. *Neuropsychobiology*. 2004;50:273-83.
12. Aliev G, Beeraka NM, Nikolenko VN, Svistunov AA, Rozhnova T, Kostyuk S, et al. Neurophysiology and Psychopathology Underlying PTSD and Recent Insights into the PTSD Therapies-A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2020;9:2951.
13. Daskalakis NP, Lehrner A, Yehuda R. Endocrine aspects of post-traumatic stress disorder and implications for diagnosis and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42:503-13.
14. Mann SK, Marwaha R. Posttraumatic Stress Disorder [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [citirano 10. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644555/>

15. Deuter CE, Duesenberg M, Hellmann-Regen J, Metz S, Roepke S, Wolf OT, et al. Psychosocial stress increases testosterone in patients with borderline personality disorder, post-traumatic stress disorder and healthy participants. *Borderline Personal Disord Emot Dysregulation*. 2021;8:3.
16. Miao XR, Chen QB, Wei K, Tao KM, Lu ZJ. Posttraumatic stress disorder: from diagnosis to prevention. *Mil Med Res*. 2018;5:32.
17. Rauch SAM, Eftekhari A, Ruzek JI. Review of exposure therapy: a gold standard for PTSD treatment. *J Rehabil Res Dev*. 2012;49:679-87.
18. Kolb LC. Neuropsychophysiological hypothesis explaining posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1987;144:989-95.
19. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5. izdanje. Arlington: APA; 2013. 265-89.
20. Du J, Diao H, Zhou X, Zhang C, Chen Y, Gao Y, et al. Post-traumatic stress disorder: a psychiatric disorder requiring urgent attention. *Med Rev*. 2:219-43.
21. Ebert MH, Leckman JF. *Current diagnosis & treatment psychiatry 3e*. 3rd ed. Columbus, OH: McGraw-Hill Education; 2018.
22. Post-traumatic stress disorder and risk of osteoporosis: A nationwide longitudinal study - PubMed [Internet]. [citirano 5. srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29656531/>
23. Kelly RR, McDonald LT, Jensen NR, Sidles SJ, LaRue AC. Impacts of Psychological Stress on Osteoporosis: Clinical Implications and Treatment Interactions. *Front Psychiatry*. 2019;10:200.
24. Golds G, Houdek D, Arnason T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:4602129.
25. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(2 Suppl):S3-11.
26. Looker, A.C.; Melton, L.J., 3rd; Harris, T.B.; Borrud, L.G.; Shepherd, J.A. Prevalence and trends in low femur bone density among older US adults: NHANES 2005–2006 compared with NHANES III. *J. Bone Miner. Res*. 2010, 25, 64-71.

27. Yang, Y.J.; Kim, J. Factors in relation to bone mineral density in Korean middle-aged and older men: 2008–2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann. Nutr. Metab.* 2014, 64, 50-9.
28. Frost, M.; Wraae, K.; Abrahamsen, B.; Høiberg, M.; Hagen, C.; Andersen, M.; Brixen, K. Osteoporosis and vertebral fractures in men aged 60-74 years. *Age Ageing* 2012, 41, 171-77.
29. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17:1726-33.
30. Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev.* 1995;16:87-116.
31. Trajanoska K, Schoufour JD, de Jonge EAL, Fracture incidence and secular trends between 1989 and 2013 in a population based cohort: The Rotterdam Study. *Bone.* 2018;114:116-124.
32. Chhipa N, Sen DDJ. Aminobiphosphonates in Osteoporosis: A Review. *Int J Drug Dev Res.* 2013;5:240-52.
33. Zupan J, Jeras M, Marc J. Osteoimmunology and the influence of pro-inflammatory cytokines on osteoclasts. *Biochem Medica.* 2013;23:43-63.
34. Lucaci C, Acalovschi M. Hormonal and cytokine implications in the pathophysiology of osteoporosis occurring in chronic liver diseases. *Maedica (Bucur).* 2012;7:358-63.
35. Song Y, Zhou D, Wang X. Increased serum cortisol and growth hormone levels in earthquake survivors with PTSD or subclinical PTSD. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33:1155-9.
36. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. Clinical Review #: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4514-21.
37. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open.* 2015;1:e000014.
38. Kondo H, Togari A. Continuous treatment with a low-dose  $\beta$ -agonist reduces bone mass by increasing bone resorption without suppressing bone formation. *Calcif Tissue Int.* 2011;88:23-32.
39. Kondo H, Takeuchi S, Togari A.  $\beta$ -Adrenergic signaling stimulates osteoclastogenesis via reactive oxygen species. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;304:E507-15.
40. Walsh JS, Vilaca T. Obesity, Type 2 diabetes and bone in adults. *Calcif Tissue Int.* 2017;100:528-35.

41. Grigoryan S, Clines GA. Hormonal Control of Bone Architecture Throughout the Lifespan: Implications for Fracture Prediction and Prevention. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2024;S1530-891X(24)00496-8.
42. Finkelstein JS, Lee H, Leder BZ i sur. Gonadal steroid-dependent effects on bone turnover and bone mineral density in men. *J Clin Invest*. 2016;126:1114-25.
43. Amarnath SS, Kumar V, Das SL. Classification of Osteoporosis. *Indian J Orthop*. 2023 ;57(Suppl 1):49-54.
44. Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis. definition and clinical presentation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997;22:12S-6S.
45. Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev*. 1995;16:87-116
46. Kelepouris N, Harper KD, Gannon F, Kaplan FS, Haddad JG. Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med*. 1995;123:452-60.
47. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP i sur; Endocrine Society. Osteo- porosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1802-22.
48. Rinonapoli G, Ruggiero C, Meccariello L, Bisaccia M, Ceccarini P, Caraffa A. Osteoporosis in Men: A Review of an Underestimated Bone Condition. *Int J Mol Sci*. 2021;22:2105.
49. Pouresmaeili F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, Goh YM. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:2029-49.
50. Bazzocchi A, Ponti F, Albisinni U, Battista G, Guglielmi G. DXA: Technical aspects and application. *Eur J Radiol*. 2016;85:1481-92.
51. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993;94:646-50.
52. Oei L, Koromani F, Rivadeneira F, Zillikens MC, Oei EH. Quantitative imaging methods in osteoporosis. *Quant Imaging Med Surg*. 2016;6:680-98.
53. Sheu A, Diamond T. Bone mineral density: testing for osteoporosis. *Aust Prescr*. 2016;39:35-9.
54. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment , DX A Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom*. 2019;22:453-71.

55. Liu X.S. Zhang X.H. ,Sekhon K.K. et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomography can assess microstructural and mechanical properties of human distal tibial bone. *J Bone Miner Res.* 2010;25:746-56.
56. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO); Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30:3-44.
57. Warzecha M, Czerwiński E, Amarowicz J, Berwecka M. Trabecular Bone Score (TBS) in Clinical Practice - Rewiew. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2018;20:347-59.
58. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, i sur. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016;3:940-8.
59. Amnuaywattakorn S, Sritara C, Utamakul C, Chamroonrat W, Kositwattanarek A, Thamnirat K, et al. Simulated increased soft tissue thickness artefactually decreases trabecular bone score: A phantom study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:17.
60. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, Kendler D, Lamy O, Laslop A, Camargos BM, Reginster JY (2015) Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone* 78:216-24.
61. Shevroja E, Reginster JY, Lamy O, Al-Daghri N, Chandran M, Demoux-Baiada AL, et al. Update on the clinical use of trabecular bone score (TBS) in the management of osteoporosis: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), and the International Osteoporosis Foundation (IOF) under the auspices of WHO Collaborating Center for Epidemiology of Musculoskeletal Health and Aging. *Osteoporos Int.* 2023;34:1501-29.
62. Fontalis A, Kenanidis E, Kotronias RA, Papachristou A, Anagnostis P, Potoupnis M i sur. Current and emerging osteoporosis pharmacotherapy for women: state of the art therapies or preventing bone loss. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20:1123-34.



63. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY i sur. Effect of parathyroid hormone on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1434-41.
64. Chiu CT, Lee JI, Lu CC, Huang SP, Chen SC, Geng JH. The association between body mass index and osteoporosis in a Taiwanese population: a cross-sectional and longitudinal study. *Sci Rep.* 2024;14:8509.
65. Gonnelli S, Caffarelli C, Nuti R. Obesity and fracture risk. *Clin Cases Miner Bone Metab.*2014;11:9-14.
66. Iki M. Osteoporosis and smoking. *Clin. Calcium.* 2005;15:156-58.
67. Al-Bashaireh A.M., Haddad L.G., Weaver M., Chengguo X., Kelly D.L., Yoon S. The Effect of Tobacco Smoking on Bone Mass: An Overview of Pathophysiologic Mechanisms. *J. Osteoporos.* 2018;2018:1206235.
68. Godos J, Giampieri F, Chisari E, Micek A, Paladino N, Forbes-Hernández TY, et al. Alcohol Consumption, Bone Mineral Density, and Risk of Osteoporotic Fractures: A Dose–Response Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:1515.
69. Picke AK, Campbell G, Napoli N, Hofbauer LC, Rauner M. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties. *Endocr Connect.* 2019;8:R55-R70.
70. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018;61:7-16.
71. Sadat-Ali M, Al Elq AH, Al-Turki HA, Al-Mulhim FA, Al-Ali AK. Influence of vitamin D levels on bone mineral density and osteoporosis. *Ann Saudi Med.* 2011;31:602-8.

## **8. SAŽETAK**

**Naslov:** Analiza mineralne gustoće kosti kod pacijenata s posttraumatskim stresnim poremećajem

**Ciljevi:** Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi mineralnu gustoću kosti u pacijenata oboljelih od PTSP-a. Daljnji cilj istraživanja bio je analizirati antropometrijska obilježja, prisustvo šećerne bolesti, navike i vrijednosti serumskog testosterona, vitamina D i kortizola u pacijenata sa PTSP-om koji imaju manju mineralnu gustoću kosti u odnosu na pacijenate sa PTSP-om koji imaju veću mineralnu gustoću kosti.

**Materijali i metode:** U istraživanje je uključeno 30 veterana Domovinskog rata koji boluju od PTSP-a te se liječe kroz Program oporavka od traume. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine po 15 bolesnika, s obzirom na višu, odnosno nižu T- vrijednost. Za potrebe istraživanja, ispitanici su podvrgnuti denzitometrijskom snimanju i laboratorijskim testovima.

**Rezultati:** Srednja T-vrijednosti za područje lumbalne kralježnice je bila -1,4, a prosječna vrijednost TBS-a u području lumbalne kralježnice je bila 1,365. Skupina ispitanika s većom mineralnom gustoćom kosti prema srednjoj T vrijednosti imala je značajno veću prosječnu tjelesnu masu ( $P=0,04$ ) u odnosu na skupinu ispitanika koji imaju manju T vrijednosti. Nije bilo značajne razlike u unosu neprimjerenih količina alkohola ( $P = 0,203$ ), pušenju ( $P = 0,719$ ) i učestalosti šećerne bolesti ( $P = 1,000$ ) između skupine ispitanika s PTSP-om te nižom i višom T-vrijednošću. Skupine ispitanika s PTSP-om s nižom i višom T-vrijednošću nisu se statistički značajno razlikovale u serumskoj koncentraciji vitamina D ( $P = 1,000$ ), ukupnog testosterona ( $P = 0,600$ ), slobodnog testosterona ( $P = 0,299$ ) te kortizola ( $P = 0,254$ ).

**Zaključak:** Ispitanici s PTSP-om imaju nisku mineralnu gustoću kosti i narušenu mikroarhitekturu kosti. Između skupina ispitanika s PTSP-om i nižom i višom T-vrijednošću nije bilo značajne razlike u unosu neprimjerenih količina alkohola, pušenju, učestalosti šećerne bolesti, te serumskih vrijednosti testosterona, kortizola i vitamina D.

## **9. SUMMARY**

**Title:** Analysis of bone mineral density in patients with post-traumatic stress disorder.

**Objectives:** The aim of this study was to determine bone mineral density in patients with PTSD. The further aim of the study was to analyze anthropometric characteristics, presence of diabetes, habits and values of serum testosterone, vitamin D and cortisol in patients with PTSD who have lower bone mineral density compared to patients with PTSD who have higher bone mineral density.

**Subjects and methods:** The study included 30 veterans of the Croatian War of Independence who suffer from PTSD and are being treated through the Trauma Recovery Program. The examinees were divided into two groups of 15 patients each, due to the higher and lower T-value. For the purposes of the research, the examinees were exposed to densitometric imaging and laboratory tests.

**Results:** The mean T-score for the lumbar spine region was -1.4 and the mean TBS value in the lumbar spine region was 1.365. The group of examinees with higher bone mineral density according to the mean T-score had a significantly higher average body mass ( $P = 0.04$ ) compared to the group of examinees with a lower T-score. There was no significant difference in the intake of inappropriate amounts of alcohol ( $P = 0.203$ ), smoking ( $P = 0.719$ ), and the frequency of diabetes ( $P = 1.000$ ) between the group of examinees with PTSD with lower and higher T-score. Groups of subjects with PTSD with lower and higher T-score did not show statistically significant differences in the serum concentrations of vitamin D ( $P = 1.000$ ), total testosterone ( $P = 0.600$ ), free testosterone ( $P = 0.299$ ) and cortisol ( $P = 0.254$ ).

**Conclusion:** Subjects with PTSD have low bone mineral density and impaired bone microarchitecture. Between the groups of examinees with PTSD with lower and higher T-score, there was no significant difference in intake of inappropriate amounts of alcohol, smoking, incidence of diabetes, and serum values of testosterone, cortisol and vitamin D.