

# Usporedba rizika prijeloma u postmenopauzalnih žena i bolesnica s hipotireozom

---

**Poljak, Daniela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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:171:086254>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-29**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Daniela Poljak**

**USPOREDBA RIZIKA PRIJELOMA U POSTMENOPAUZALNIH ŽENA I  
BOLESNICA S HIPOTIREOZOM**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir, dr. med.**

**Split, srpanj 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Daniela Poljak**

**USPOREDBA RIZIKA PRIJELOMA U POSTMENOPAUZALNIH ŽENA I  
BOLESNICA S HIPOTIREOZOM**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir, dr. med.**

**Split, srpanj 2020.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Postmenopauza .....	2
1.1.1. Osteoporoza .....	2
1.1.1.1. Dijagnoza .....	3
1.1.1.2. Osteoporoza i prijelomi .....	9
1.1.1.3. Liječenje osteoporoze u postmenopauzalnih žena .....	11
1.2. Hipotireoza .....	14
1.2.1. Klinička slika .....	15
1.2.2. Dijagnoza .....	16
1.2.3. Liječenje .....	17
1.2.4. Hormoni štitnjače i kost .....	17
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	21
2.1. Cilj istraživanja .....	22
2.2. Hipoteze .....	22
3. MATERIJALI I METODE .....	23
3.1. Ustroj i protokol istraživanja .....	24
3.2. Statistička analiza .....	24
4. REZULTATI .....	25
4.1. Osnovna obilježja ispitanika .....	26
4.2. Nalazi denzitometrije .....	27
4.3. Nalazi trabekularne strukture kosti .....	29
4.4. Nalazi procjene rizika prijeloma pomoću FRAX-a .....	30
5. RASPRAVA .....	31
6. ZAKLJUČCI .....	34
7. LITERATURA .....	36
8. SAŽETAK .....	43

9. SUMMARY .....	45
10. ŽIVOTOPIS .....	47

*Zahvaljujem se svojoj mentorici na velikodušnoj i stručnoj pomoći, na posvećenom vremenu, savjetima, uputama i prenesenom znanju tijekom pisanja ovog rada.*

*Hvala mojim bližnjima na svemu. Hvala za strpljivost, razumijevanje i bezuvjetnu ljubav koju ste mi pružili tijekom života i obrazovanja.*

## POPIS OZNAKA I KRATICA

AACE - American Association of Clinical Endocrinologists

BMD - mineralna gustoća kosti (engl. *bone mineral density*)

DXA - dvoenergetska apsorpciometija X zraka (engl. *dual - emission X - ray absorptiometry*)

FRAX - alat za procjenu rizika (*Fracture Risk Assessment tool*)

FSH - folikulostimulirajući hormon

fT3 - slobodni trijodtironin (engl. *free triiodothyronine*)

fT4 - slobodni tiroksin (engl. *free thyroxine*)

ITM - indeks tjelesne mase

OPG - osteoprotegerin (engl. *osteoprotegerin*)

RANK - receptor aktivatora nuklearnog faktora  $\kappa$ B (engl. *receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B*)

RANKL - ligand receptora aktivatora nuklearnog čimbenika  $\kappa$ B (engl. *receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand*)

SD - standardna devijacija

T3 - trijodtironin

T4 - tiroksin

TBS - trabekularna struktura kosti (engl. *Trabecular bone score*)

TRH - hormon koji oslobađa tireotropin

TSH - tireotropin (engl. *thyroid-stimulating hormone*)

TSHR - receptor za tireotropin

## **1. UVOD**



## 1.1. Postmenopauza

Postmenopauza je dio ženinog života koji nastupa nakon posljednje menstruacije (menopauze) (1). U prosjeku se menopauza javlja u dobi od 51 godine. S obzirom na napredak medicine i produljenje životnog vijeka, većina žena provede više od trećine svog života u postmenopauzi (2,3). Očekuje se da će do 2025. godine do 1,1 milijarda žena biti u postmenopauzi. S produljenjem životnog vijeka, raste i prevalencija kroničnih bolesti, posebice kardiovaskularnih, demencije i osteoporoze. Briga o zdravlju postmenopauzalnih žena postaje jedan od ključnih ciljeva za zdravstvene radnike (4).

Postmenopauza se dijeli na ranu i kasnu. U postmenopauzi se mijenjaju razina i aktivnost hormona zbog čega nastaju brojni simptomi i razne posljedice (1,5).

Rana postmenopauza obuhvaća vrijeme do osam godina nakon posljednje menstruacije. U ovom se periodu češće javljaju vazomotorni simptomi koji nastaju zbog rasta razine folikulostimulirajućeg hormon (FSH) i pada razine estradiola. Takva dinamika uglavnom prevladava prve dvije godine postmenopauze, nakon čega slijedi stabilizacija razine hormona. Vazomotorne tegobe obuhvaćaju valove vrućine i noćna znojenja. Noćna znojenja ometaju kontinuitet i kvalitetu spavanja te dovode do nesаницe. S vazomotornim simptomima, udružene su i psihičke smetnje koje narušavaju kvalitetu života u postmenopauzi (6).

U simptome kasne menopauze, koji zahvaćaju više od 50% postmenopauzalnih žena, spada genitourinarni sindrom koji se manifestira vaginalnom suhoćom i promjenama u mokraćnom sustavu (7,8). Kasne posljedice postmenopauze obuhvaćaju još i kognitivne smetnje, kardiovaskularne bolesti i osteoporozu (1).

### 1.1.1. Osteoporoza

Osteoporoza je sustavna bolest kostiju koju obilježava smanjena gustoća kosti (engl. *bone mineral density* - BMD), poremećaj mikroarhitekture koštanog tkiva i povećan rizik prijeloma. Starenje i menopauza dva su kritična čimbenika izravno povezana s osteoporozom. Sa starenjem stanovništva i sve duljim životnim vijekom, osteoporoza sve više postaje globalna epidemija (9,10).

Osteoporoza se dijeli u dvije glavne skupine: primarnu i sekundarnu (9). Primarna se dijeli na postmenopauzalnu ili tip I, senilnu ili tip II te idiopatsku juvenilnu. Tip 1 ili

postmenopauzalna osteoporozna javlja se u žena petnaest do dvadeset godina nakon posljednje menstruacije. Primarni uzrok je manjak estrogena. Tip 2 ili senilna osteoporozna pojavljuje se u žena i muškaraca nakon 70. godine života. Nastaje zbog smanjenog stvaranja osteoblasta, aktivnog vitamina D te posljedično zbog smanjene apsorpcije kalcija te sekundarnog hiperparatireoidizma (11). Sekundarna osteoporozna ima različite uzroke poput suviška glukokortikoida, hiperparatireoze, hipertireoze, pretjerane konzumacije alkohola i imobilizacije (12,13). Idiopatska juvenilna osteoporozna se javlja u prije zdrave djece i nepoznate je etiologije (14).

#### 1.1.1.1. Dijagnoza

Za dijagnozu osteoporoze i praćenje liječenja koriste se anamneza, klinička slika i denzitometrijske metode (15). Pri uzimanju anamneze za postavljanje dijagnoze postmenopauzalne osteoporoze i predviđanje rizika prijeloma bitno je isključiti uzroke sekundarne osteoporoze te prepoznati čimbenike rizika kao što su starija životna dob, ženski spol, prethodni prijelomi te prijelomi kuka u roditelja, zatim pušenje i pretjerano konzumiranje alkohola te terapija glukokortikoidima. Dodatno, potrebno je obratiti pozornost na gubitak visine od četiri centimetra ili više, te izraženu torakalnu kifozu u kliničkoj slici jer isti mogu upućivati na osteoporozu s posljedičnim prijelomom (16).

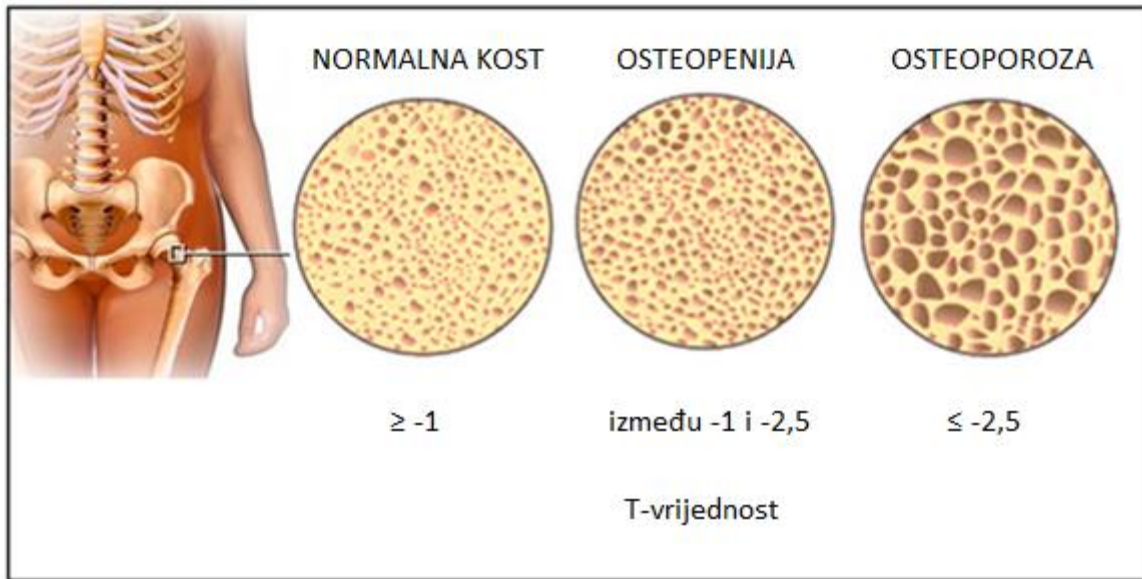
Dostupno je nekoliko neinvazivnih tehnika za procjenu mineralne gustoće kosti. To su dvoenergetska apsorpciometrija X zraka (engl. *dual - emission X - ray absorptiometry* - DXA), jednoenergetska apsorpciometrija X zraka, kvantitativna kompjuterizirana tomografija te ultrazvuk (17). Zlatni standard u dijagnostici osteoporoze je DXA (Slika 1). DXA je kvantitativna metoda koja koristi X zrake dviju različitih energija. DXA uređaji imaju softvere koji izračunavaju BMD i prikazuju ga na monitoru računala (18). DXA mjeri sadržaj minerala u gramima i površinu kosti u  $\text{cm}^2$ , a rezultat se izražava kao BMD u  $\text{g}/\text{cm}^2$  (19). Rezultati mjerenja se prikazuju kao T-vrijednost (engl. *T-score*) i Z-vrijednosti (engl. *Z-score*). Obje vrijednosti izražavaju se u standardnim devijacijama (SD) koje predstavljaju odstupanje od referentne vrijednosti. T-vrijednost označava razliku između mineralne gustoće kosti ispitanika i prosječne vršne gustoće kosti mlade, zdrave populacije. Z-vrijednost predstavlja odstupanje izmjerene mineralne gustoće kosti od srednje vrijednosti koštane gustoće populacije iste dobi (1,18). Prednosti navedene metode su relativno niska cijena, niska doza zračenja i visoka preciznost. Snimanje se standardno vrši u području slabinske

kralježnice, kuka i vrata bedrene kosti, a moguće je mjerenje i u području podlaktice, petne kosti i cijelog tijela (18).



**Slika 1.** Uređaj za mjerenje mineralne gustoće kosti dvoenergetskom apsorpciometrijom. Preuzeto i dostupno na: <http://www.hologic.com/hologic-products/breast-skeletal/horizon-dxa-system>

Rezultati T-vrijednosti od -1 SD ili veće označavaju normalnu mineralnu koštanu gustoću, rezultati T-vrijednosti između -1 i -2,5 SD označavaju osteopeniju, a T-vrijednosti od -2,5 ili niže osteoporozu (20) (Slika 2).



**Slika 2.** Klasifikacija mineralne gustoće kosti prema T-vrijednosti. Prilagođeno i dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7235906/figure/biosensors-10-00042-f003/>

Mjerenje BMD-a se preporučuje svim ženama starijima od 65 godina. Također se preporučuje i svim postmenopauzalnim ženama koje su imale prijelom nastao bez veće traume ili imaju već dijagnosticiranu osteopeniju ili započinju terapiju glukokortikoidima koja će trajati tri ili više mjeseci, odnosno ako su već na terapiji glukokortikoidima tri ili više mjeseci. Nadalje, mjerenje je indicirano u ostalih perimenopauzalnih i postmenopauzalnih žena koje su voljne razmotriti farmakološke intervencije, a imaju neki od rizičnih čimbenika kao što su niska tjelesna masa, odnosno indeks tjelesne mase (ITM) manji od  $20 \text{ kg/m}^2$ , sistemna terapija glukokortikoidima u trajanju od tri ili više mjeseci, prethodni osteoporotički prijelom u obitelji, rana menopauza, aktivno pušenje i/ili pretjerano uzimanje alkohola. Osobama koje imaju sekundarnu osteoporozu također je indicirana denzitometrija (15) (Tablica 1).

**Tablica 1.** Indikacije za mjerenje mineralne gustoće kosti

- 
1. Sve žene starije od 65 godina
  2. Sve postmenopauzalne žene
    - koje su imale prijelom nastao bez veće traume
    - koje imaju dijagnosticiranu osteopeniju
    - koje započinju terapiju glukokortikoidima koja će trajati tri ili više mjeseci, odnosno ako su već na terapiji glukokortikoidima tri ili više mjeseci
  3. Perimenopauzalne i postmenopauzalne žene koje su voljne razmotriti farmakološke intervencije, a imaju neki od sljedećih rizičnih čimbenika
    - manja tjelesna masa, odnosno ITM manji od 20 kg/m<sup>2</sup>
    - sistemna terapija glukokortikoidima u trajanju od tri ili više mjeseci
    - prethodni osteoporotički prijelom u obitelji
    - rana menopauza
    - aktivno pušenje
    - pretjerano uzimanje alkohola

Sekundarna osteoporoza

---

Klinička dijagnoza osteoporoze se postavlja na temelju prisutnosti netraumatskih prijeloma pod uvjetom da nema drugih metaboličkih poremećaja koji utječu na kost, bez obzira na vrijednosti mineralne gustoće kosti i T-vrijednosti. Netraumatskim prijelomom se smatra prijelom nastao djelovanjem sile pri padu iz stojećeg položaja ili manje, a koji se ne bi dogodio u zdravoj kosti, osim u slučaju prijeloma koji zahvaćaju lubanju, lice i prste. Dijagnoza se također postavlja kada je T-vrijednost  $\leq -2,5$  dobivena antero-posteriornim snimanjem slabinskog dijela kralježnice, vrata bedrene kosti, kuka ili distalne trećine palčane kosti. Osteoporoza se može dijagnosticirati i u pacijenata s dobivenom T-vrijednosti između -1,0 i -2,5 i povećanim rizikom za prijelom izračunatim pomoći FRAX kalkulatora (engl. *Fracture Risk Assessment tool*) (15).

FRAX je računalni algoritam pomoću kojeg se može izračunati desetogodišnja vjerojatnost prijeloma kuka i desetogodišnja vjerojatnost velikog, ozbiljnog prijeloma uzrokovanog osteoporozom. Veliki, ozbiljni prijelom uključuje prijelom kralježnice, podlaktice, kuka ili ramena. FRAX alat je dostupan na stranicama sveučilišta u Sheffieldu, a trenutno ima modele za 66 zemalja te je preveden na 34 jezika (21,22) (Slika 3).

**FRAX<sup>®</sup> Alat za procjenu rizika prijeloma**

Početna    Alat za izračun    Često postavljena pitanja    Reference    Hrvatski

### Alat za izračun

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

Država: **Hrvatska**    Ime:     [O faktorima rizika](#)

**Upitnik:**

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

2. Spol     Muški spol     Ženski spol

3. Težina   

4. Visina (cm)   

5. Prethodni prijelomi     Ne     Da

6. Prijelomi 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 gustoća vrata bedrene kosti  
                   

Odaberi gustoću kostiju izračunate dezintometrijom:

[Ispiši alate i informacije](#)

**Preračunavanje težine**  
 Funte        Kilogram

**Preračunavanje visine**  
 inči        cm

**00018530**  
 Osobe kod kojih je procjena rizika od prijelomima ukinjena nakon 01. lipnja 2011.

**Slika 3.** Grafičko sučelje Alata za procjenu rizika prijeloma (engl. *Fracture Risk Assessment tool* – FRAX). Dostupno na (22).

Za izračun rizika prijeloma koriste se čimbenici rizika koji uključuju dob, spol, tjeesnu masu, visinu, prethodne prijelome, prethodne prijelome kuka u roditelja, pušenje, konzumiranje 3 ili više jedinica alkohola dnevno, terapija glukokortikoidima, dijagnoza reumatoidnog artritisa i sekundarna osteoporoza. Navedeni podaci se uspoređuju s BMD-om pacijenta. Pri unošenju vrijednosti BMD-a, potrebno je odabrati proizvođača korištene denzitometrijske opreme i zatim unijeti vrijednost BMD-a u  $\text{g/cm}^2$  (15,21,22) (Tablica 2).

**Tablica 2.** Čimbenici rizika koji se koriste za procjenu rizika prijeloma uključeni u FRAX .

---

Zemlja prebivališta
Godine (između 40 i 90)
Spol
Tjelesna masa (kg) i visina (cm), odnosno indeks tjelesne mase
Prethodni netraumatski prijelom (uključujući asimptomatski prijelom kralješka)
Prijelom kuka u roditelja
Pušenje
Konzumiranje alkohola (3 ili više jedinica na dan)
Terapija glukokortikoidima ( $\geq 5$ mg prednizona dnevno 3 mjeseca i dulje)
Reumatoidni artritis
Sekundarni uzroci osteoporoze: šećerna bolest tip 1, osteogenesis imperfekta u odraslih, neliječena i dugotrajna hipertireoza, hipogonadizam ili prijevremena menopauza (< 40 godina), kronična malnutricija ili malapsorpcija i kronična jetrena bolest
BMD vrata bedrene kosti

---

Program za analizu trabekularne strukture kosti omogućava nadopunu densitometrijskom snimanju i daje vrijednost indeksa trabekularne kosti (engl. *Trabecular bone score* – TBS). Program vrši analizu DXA snimki slabinskog dijela kralježnice s mogućnošću detaljnog prikaza mikroarhitekture kosti te daje važne podatke o predviđanju rizika prijeloma (20). Pri interpretaciji rezultata više vrijednosti TBS-a znače mikroarhitekturu kosti koja je jača i otpornija na lom, dok su niže vrijednosti povezane s narušenom mikroarhitekturom kosti (23). U postmenopauzalnih žena, TBS vrijednosti od 1,350 i više označavaju očuvanu mikroarhitekturu kosti, djelomično narušenom mikroarhitekturom kosti se smatraju vrijednosti između 1,200 i 1,350, a vrijednosti od 1,200 i niže definiraju narušenu mikroarhitekturu kosti (24) (Tablica 3). TBS ima prediktivnu vrijednost za prijelom neovisno o vjerojatnosti prijeloma izračunatoj pomoću FRAX algoritma. Stoga se koristi u procjeni rizika prijeloma u kombinaciji s BMD i FRAX algoritmom (20).

**Tablica 3.** Referentne vrijednosti trabekularne strukture kosti

Dijagnoza	TBS
Očuvana mikroarhitektura kosti	$TBS \geq 1,350$
Narušena mikroarhitektura kosti	$1,200 < TBS < 1,350$
Potpuno narušena mikroarhitektura kosti	$TBS \leq 1,200$

TBS - vrijednost trabekularne strukture kosti

### 1.1.1.2. Osteoporoza i prijelomi

Osteoporoza je učestalija u žena. Procjenjuje se da će svaka treća žena i svaki peti muškarac imati osteoporotske prijelome (25). Osteoporoza je glavni javnozdravstveni problem. National Osteoporosis Foundation procjenjuje da 10,2 milijuna Amerikanaca ima osteoporozu te da 43,4 milijuna Amerikanaca ima nisku koštanu masu. Godišnje nastane više od dva milijuna osteoporotskih prijeloma u Americi, a više od 70% tih prijeloma se dogodi u žena. Procjenjuje se da će troškovi ovakvih prijeloma, sa starenjem populacije, do 2025. godine biti veći od 25 milijardi dolara. Unatoč navedenom, manje četvrtine žena u dobi od 67 godina ili više, a koje imaju osteoporotski prijelom, imaju izmjeren BMD ili započeto liječenje osteoporoze (15). Nedavna retrospektivna analiza pokazala je da je u Americi godišnji bolnički trošak za zbrinjavanje osteoporotskih prijeloma premašio bolnički godišnji trošak za zbrinjavanje raka dojke, infarkta miokarda ili moždanog udara u žena od 55 godina i starijih (26). Osteoporoza se može prevenirati i liječiti, ali je samo dio osoba s povećanim rizikom za prijelome obrađivan i liječen. Dob negativno korelira sa snagom i kvalitetom kosti. Do dobi od 60 godina, polovica žena bijele rase ima osteoporozu ili osteopeniju. Prosječna T-vrijednost vrata bedrene kosti, izmjerena DXA-om, za 75-godišnjakinje je -2,5. To znači da više od pola žena u dobi od 75 godina i starijih ima osteoporozu. Više od 20% postmenopauzalnih žena ima prijelom kralježnice. Osim postmenopauzalnih žena, osteoporoza zahvaća i muškarce i žene prije menopauze (15).

Koštani promet ili pregradnja kostiju je proces kojem je kost stalno podvrgnuta. Kost se sastoji od hidroksiapatita, kalcijeve soli koji kosti pruža stabilan oblik te od organske komponente koja uključuje stanice i gustu mrežu kolagena. Tri su osnovne vrste stanica u kosti: osteoklasti, osteoblasti i osteociti. U procesu pregradnje kosti, resorpcija je početni korak, a za to su odgovorni osteoklasti. Nakon toga slijedi stvaranje kosti za koju su



odgovorni osteoblasti. Osteociti su stanice nastale od osteoblasta. Međusobno su povezani u sustav koji djeluje kao osjetljiv senzor sposoban otkriti područja mikropukotina u kojima je poželjna pregradnja (25).

Proces pregradnje kosti reguliran je pomoću hormona, uključujući paratireoidni hormon (PTH), kalcitonin, 1,25-dihidroksivitamin D i estrogen. Estrogen utječe na kost pomoću nekoliko mehanizam: smanjuje osjetljivost kosti na PTH čime smanjuje resorpciju kosti, povećava proizvodnju kalcitonina, inhibira resorpciju kosti i ubrzava apsorpciju kalcija iz crijeva. Nadalje, estrogene smanjuju izlučivanje kalcija iz bubrega i imaju izražene učinke na kost preko estrogenskih receptora (27).

U postmenopauzi je normalan ciklus pregradnje kosti poremećen zbog nedostatka estrogena. Resorpcijska aktivnost osteoklasta raste, a aktivnost osteoblasta se smanjuje. Rezultat navedenog je veća resorpcija od stvaranja kosti te dolazi do neto gubitka koštane mase (27).

Postoje dvije faze gubitka kosti u žena. Prva faza zahvaća pretežno trabekularnu kost i započinje u menopauzi. Rezultat je nedostatka estrogena i dovodi do neravnomjernog povećanja resorpcije kosti u usporedbi sa stvaranjem. Ova se faza može definirati kao gubitak kostiju povezan s menopauzom. Nakon četiri do osam godina, druga faza pokazuje trajni, ali sporiji gubitak trabekularne i kortikalne kosti, a uglavnom se pripisuje smanjenom nastanku kosti. Ovakav se gubitak kosti povezuje sa starenjem i događa se u oba spola (27).

Trabekularna kost je više podložna procesu remodeliranja od kortikalne kosti. Kao rezultat toga, osteoporoza ima veći učinak na trabekularnu od kortikalne kosti (28). Kako ručni zglob, kuk i kralježnica imaju relativno veliki omjer trabekularne u odnosu na kortikalnu kost, jasno je da su upravo to najčešća mjesta osteoporotskih prijeloma (16,28).

Osteoporotski prijelomi mogu dovesti do kronične boli, invalidnosti i smrti. Kronična bol, tipična za osteoporozu, posljedica je prijeloma, a prijelomi se javljaju i nakon minimalnih i neprimjetnih ozljeda ili čak bez ikakve traume (9). Prijelomi kralježaka mogu uzrokovati akutnu bol i gubitak funkcije, ali se mogu javiti i bez ozbiljnih simptoma. Prijelomi kralježaka često se ponavljaju, a posljedična invalidnost raste s brojem prijeloma. Prijelomi kuka uzrokuju akutnu bol i gubitak funkcije te gotovo uvijek dovode do hospitalizacije. Oporavak je spor, a rehabilitacija je često nepotpuna. Prijelomi distalnog dijela palčane kosti također dovode do akutne boli i gubitka funkcije, ali je oporavak obično dobar (16).

### 1.1.1.3. Liječenje osteoporoze u postmenopauzalnih žena

Liječenje osteoporoze sastoji se od promjene životnih navika i farmakoterapije (25). Dokazano je da vježbanje smanjuje postmenopauzalne simptome. Vježbanjem se poboljšava i održava ukupni BMD tijela u postmenopauzi, a porast BMD-a smanjuje rizik od prijeloma (29).

Modifikacije u načinu života, osim navedenih, uključuju još i odgovarajući unos kalcija i vitamina D, izbjegavanje pušenja i pretjeranog unosa alkohola te uklanjanje potencijalnih rizičnih čimbenika za pad. Vitamin D ima važnu ulogu u apsorpciji kalcija, važan je za zdravlje kostiju i rad mišića te održavanje ravnoteže i rizik od pada (15). Prikladna razina vitamina D može povećati odgovor na terapiju bisfosfonatima (30). Također, prikladna razina vitamina D može povećati BMD i spriječiti prijelome (31). Preporučuje se izmjeriti razinu 25-hidroksi vitamin D u serumu u bolesnika s rizikom od nedostatka, osobito u onih koji imaju osteoporozu. Učinkovitost liječenja osteoporoze može biti ometana nedostatkom vitamina D. Potrebna doza pri nadoknadi vitamina D ovisi o pojedincima i njihovim čimbenicima rizika poput pretilosti i malapsorpcije (15).

Prikladan unos kalcija je temeljna odrednica prevencije i liječenja osteoporoze (32). Pokazano je da nadoknada kalcija blago povećava BMD. Neka istraživanja su pokazala da nadoknada kalcija i vitamina D smanjuje rizik od ukupnih prijeloma 15% i rizik prijeloma kuka 30 % (33). Ipak, druga istraživanja su pokazala oprečne rezultate o utjecaju kalcija i vitamina D na prijelome (34,35). Prije korištenja pripravaka kalcija važno je individualizirano procijeniti unos kalcija prehranom. Dnevni unos kalcija može povećati konzumiranjem hrane bogate kalcijem, uključujući mliječne i orašaste plodove ili uzimanjem pripravaka kalcija (15).

Nadalje, savjetuje se da dnevni unos pića koji sadrže kofein bude manji od 1 do 2 dnevno. Unos kofeina dovodi do blagog smanjenja apsorpcije kalcija iz crijeva i povećanog izlučivanja kalcija urinom. Također, dostatan unos proteina pomaže poboljšati koštanu gustoću pacijentima koji su pretrpjeli prijelome kuka (15).

Prekomjerni unos alkohola povezan je s povećanim rizikom prijeloma. Mehanizmi kojima alkohol utječe na povećan rizik prijeloma uključuju negativan učinak na formiranje kosti, predispoziciju za pad, manjak kalcija i kroničnu bolest jetre. Kronična bolest jetre dovodi do nedostatka vitamina D. Ženama u postmenopauzi u riziku od osteoporoze savjetuje

se da ne konzumiranju više od 2 pića dnevno (1 piće ekvivalent je 120 ml vina, 30 ml alkoholnog pića ili 260 ml piva) (15,36).

Mehanizam kojim pušenje utječe na kost nije jasan, ali istraživanja su pokazala veći rizik od prijeloma u aktivnih pušača u usporedbi s bivšim pušačima. Korištenje duhanskih proizvoda, kako na cjelokupno zdravlje, tako i na kost ima štetan utjecaj. Stoga se svim pušačima savjetuje prestanak pušenja (15).

Padovi su glavni uzrok većine lomova i učinkovit pristup liječenja osteoporoze mora uključivati program za prevenciju pada. Svim se pacijentima treba savjetovati kako unaprijediti sigurnost okoliša u kojem žive, primjerice ukloniti nered, dovoljno osvijetliti prostorije, nositi prikladnu obuću i slično (15).

Prema smjernicama AACE-a iz 2020. godine (engl. American Association of Clinical Endocrinologists) farmakološka se terapija preporučuje postmenopausalnim ženama ako imaju jedan od sljedećih kriterija:

- T-vrijednost između -1 i -2,5 za kralježnicu, vrat bedrene kosti, ukupnu vrijednost na kuku ili distalnu trećinu palčane kosti uz prethodni netraumatski prijelom kralježnice ili kuka
- T-vrijednost ispod -2,5 za kralježnicu, vrat bedrene kosti, ukupnu vrijednost na kuku ili distalnu trećinu palčane kosti
- T vrijednost između -1 i -2,5 za kralježnicu, vrat bedrene kosti, ukupnu vrijednost na kuku ili distalnu trećinu palčane kosti ako je FRAX-om procijenjen rizik barem 20% za veliki osteoporotični prijelom ili barem 3% za prijelom kuka.

Dvije su temeljne skupine lijekova koji se primjenjuju u liječenju osteoporoze: antiresorptivni i anabolički lijekovi (10). Antiresorptivni lijekovi suprimiraju djelovanje osteoklasta i tako smanjuju razgradnju kosti, dok osteoanabolički lijekovi potiču izgradnju nove kosti (37). Među antiresorptivne lijekove se ubrajaju bisfosfonati, selektivni modulatori estrogenskih receptora, hormonska nadomjesna terapija, kalcitonin i denosumab (38). Svi navedeni lijekovi dokazano smanjuju rizik prijeloma kralježnice, a neki navedenih smanjuju i rizik nevertebralnih prijeloma gdje uključujemo prijelom kuka (39).

Selektivni modulator estrogenski receptor raloksifen, zatim alendronat, ibandronat, risedronat i zoledronatna kiselina od bisfosfonata, derivati PTH i denosumab su najčešće korišteni lijekovi u Europi (16).

Bisfosfonati (alendronat, risedronat i ibandronat) mogu se u većini bolesnika koristiti kao početna farmakoterapija (16). Vežu se za hidroksiapatit u kosti, posebno na mjestima aktivne pregradnje te tako smanjuju aktivnost osteoklasta (15).

Denosumab je humano monoklonsko protutijelo koje se veže na receptore na površini osteoklasta i prekursora osteoklasta. Smanjuje diferencijaciju stanica prekursora u zrele osteoklaste te smanjuje funkciju i preživljavanje aktiviranih osteoklasta. Posljedica toga je smanjena resorpcija kosti. Primjenjuje se u obliku supkutane injekcije jednom svakih šest mjeseci (15,40).

Hormonska nadomjesna terapija može biti kombinirana, što znači da se sastoji od estrogena i progesterona ili može biti samo estrogenska. Iako se kombinirana hormonska terapija smatra učinkovitom u prevenciji postmenopauzalne osteoporoze, preporučuje se kao opcija samo ženama sa značajnim rizikom prijeloma za koje terapije bez estrogena nisu prikladne (41).

Selektivni modulatori estrogenskih receptora su lijekovi koji djeluju na estrogenske receptore. Djeluju kao agonisti ili antagonisti, što ovisi o vrsti estrogenskih receptora u ciljnim tkivima. Za prevenciju i liječenje osteoporoze odobren je raloksifen. Prije uzimanja navedenih lijekova je potrebno usporediti njihovu korist poput, primjerice, smanjenja učestalosti prijeloma kralježaka s nedostacima poput, na primjer, nastanka duboke venske tromboze ili nastanka rijetkog fatalnog moždanog udara kao nuspojave korištenja raloksifena. Nadalje, nakon prestanka uzimanja raloksifena, brzo se smanjuje BMD što je također jedna od stavki pri promišljanju o propisivanju ili prestanku uzimanja navedenog lijeka (42).

Svako jednu do dvije godine treba se pacijenticama napraviti ponovni pregled i ocijeniti rizik prijeloma (15). Rizik od novih prijeloma kralježaka povećava se u pacijentica koji prekinu liječenje. Primjerice, nakon prekida terapije denosumabom se povećava rizik od prijeloma kralježaka te se u takvih pacijentica razmatra uvođenje drugih lijekova (16).

Preporuka je AACE-a ograničiti upotrebu kalcitonina u dugoročnom liječenju osteoporoze jer su na raspolaganju već navedeni učinkovitiji agensi za povećanje gustoće

kosti i smanjenje rizika od prijeloma. Zbog analgetskog učinka, kratkotrajni pripravci kalcitonina mogu se dati pacijentima u slučaju akutnih, bolnih prijeloma kralježnice (15).

Od anaboličkih lijekova koristi se teriparatid. To je rekombinantni oblik paratireoidnog hormona. Preferira se koristiti u pacijentica koje imaju visok rizik od prijeloma (16). Istraživanja su pokazala da teriparatid u postmenopausalnih pacijentica, u usporedbi s bisfosfonatima, smanjuje rizik od prijeloma kralježaka te povećava BMD lumbalne kralježnice i vata bedrene kosti (43).

## 1.2. Hipotireoza

Hipotireoza označava smanjenu funkciju štitnjače, odnosno izostanak učinaka hormona štitnjače u stanicama (44). Jednostavno se dijagnosticira i liječi, ali je potencijalno smrtonosno stanje ako se ne liječi. Zbog varijacije u kliničkoj slici, definicija hipotireoze se dominantno temelji na referentnim vrijednostima tireotropina (engl. *thyroid-stimulating hormone* – TSH) i slobodnog tiroksina (engl. *free thyroxine* - fT4) (45).

Trijodtironin (T3) i tiroksin (T4) su hormoni koje proizvodi štitnjača. TSH je hormon kojeg proizvodi hipofiza (46). Za dovoljnu proizvodnju hormona štitnjače ključan je jod. Nakon ulaska joda u štitnjaču, enzim tireoidna peroksidaza potiče oksidaciju jodida, njegovo vezanje na tirozine u tireoglobulinu i spajanje monojodtirozina i dijodtirozina na tireoglobulinu u T3 i T4 (44).

Proizvodnja hormona štitnjače regulirana je negativnom povratnom spregom u osi koju čine hipotalamus, hipofiza i štitnjača. Hipotalamus proizvodi TRH potiče hipofizu na proizvodnju TSH koji zatim potiče sintezu i izlučivanje hormona štitnjače. Hormoni štitnjače djeluju pretežno putem negativne povratne sprege preko  $\beta_2$  receptora za tireoidni hormon i tako inhibiraju proizvodnju TRH i TSH. T4 se izlučuje iz štitnjače u oko dvadeset puta većim koncentracijama od T3. Oba se hormona vežu na proteine plazme: na tiroksin vežući globulin, transtiretin koji je prije bio poznat i kao tiroksin vežući prealbumin i albumine. Oko 80% vezanih hormona štitnjače vezano je na tiroksin vežući globulin (46). Samo 0,02% T4 i 0,3% T3 od ukupne količine su fT4 i slobodni trijodtironin (engl. *free triiodothyronine* - fT3) i samo kao takvi imaju biološku aktivnost (44). T4 se može smatrati prethodnikom T3. T4 se pretvara u T3 enzimima dejodinaze. Dejodinaza tipa I, koja se nalazi prvenstveno u štitnjači, jetri i bubrezima, ima relativno nizak afinitet prema T4. Dejodinaza tipa II ima veći afinitet za

T4 i nalazi se prvenstveno u hipofizi, mozgu, smeđoj masti i štitnoj žlijezdi. Dejodinaza tipa II omogućava lokalno reguliranje koncentracije T3. Tip II dejodinaza inducirana je niskom vrijednosti hormona štitnjače, što rezultira pojačanom pretvorbom T4 u T3 u tkivima poput mozga i hipofize (46).

Prevalencija klinički manifestne hipotireoze u svijetu iznosi 0,3%, dok je prevalencija subkliničke hipotireoze veća od 4% (47). Češće se javlja u žena, osoba iznad 65 godina života te u bijele rase (45). Prema Honor Society of Nursing, hipotireoza je jedan od najčešćih kroničnih poremećaja u Sjedinjenim Američkim Državama. Najčešća je u starijih žena. Oko 10% starijih žena ima hipotireozu (47). Faktori rizika uključuju još i obiteljsku povijest autoimunih bolesti, poput šećerne bolesti tip I i Gravesove bolesti te prethodno ozračivanje glave i vrata (47). Meta analiza objavljena 2014. godine koja je obuhvatila sedam studija u devet europskih zemalja, procijenila je prevalenciju nedijagnosticirane hipotireoze na 4,94% (48).

Hipotireoza se dijeli na primarnu, sekundarnu, tercijarnu i perifernu. Primarna nastaje zbog nedostatka hormona štitnjače, sekundarna zbog nedostatka tireotropina, tercijarna zbog nedostatka TRH, a periferna zbog poremećaja i bolesti nevezanih uz štitnu žlijezdu, primjerice zbog nekih tumora. Sekundarna i tercijarna hipotireoza su rijetke i čine manje od 1% slučajeva (45).

Hormoni štitnjače utječu na funkciju svih organa. Važni su za normalan razvoj i rad središnjeg živčanog sustava, za održavanje tjelesne temperature, potrošnje energije, kisika i stvaranje slobodnih radikala. Na srce djeluju pozitivno inotropno i kronotropno. Također, utječu na održavanje normalne aktivnosti centra za disanje, stvaranje eritropoetina i otpuštanje kisika s hemoglobina. Utječu na motilitet crijeva, resorpciju kosti i mišićne masu, povećavaju glukoneogenezu i glikolizu, povećaju apsorpciju glukoze iz crijeva te snižuju razinu kolesterola u krvi (44).

### **1.2.1. Klinička slika**

Klinička slika hipotireoze može biti od asimptomatske pa sve do po život opasnih simptoma kao što je miksedsemska koma. Simptomi mogu biti nespecifični, posebno u starijih osoba, a mogu se razlikovati i s obzirom na spol (45). Pokazalo se da pacijenti stariji od šezdeset godina imaju manje simptoma od pacijenata mlađih od pedeset godina (49).

Većina hipotireoza je subklinička te se u četiri petine pacijenata ne nalazi simptoma (44). Kako hormoni štitnjače utječu na sve stanice u ljudskom organizmu, simptomi mogu potjecati iz svih organa i organskih sustava (45). Klinička slika u odraslih oboljelih od hipotireoze posljedica je usporenog metabolizma. Koža je suha i blijeda. Rast noktiju je usporen. Kosa je suha i puca. Ostali znakovi uključuju debljanje unatoč smanjenom apetitu te konstipaciju. Debljanje je uglavnom posljedica retencije tekućine. Libido je smanjen. Mogu biti prisutni poremećaji u menstrualnom ciklusu, smanjena plodnost i povećana učestalost pobačaja. Povećana razina prolaktina može dovesti do galaktoreje. Kada je riječ o kardiovaskularnom sustavu, kontraktilnost miokarda je smanjena i frekvencija pulsa je snižena što dovodi do smanjenog udarnog volumena i bradikardije. Povećan periferni otpor može biti popraćen hipertenzijom, posebno dijastoličkom. Ekstremiteti su hladni zbog protoka krvi koji se preusmjerava iz kože. U do 30% pacijenata može se pojaviti i perikardijalni izljev. U slučaju pojavljivanja simptoma i znakova respiratornog sustava, plućna je funkcija općenito normalna, a dispneja može biti prisutna zbog pleuralnog izljeva. Nadalje, može biti prisutno slabljenje mišićne funkcije, ukočenost, grčevi i bolovi. Promuklost i nespretni govor posljedica su nakupljanja tekućine u glasnice i jezika (50). Miksedemska koma, iako rijetko stanje, rezultira smrću u 40% slučajeva unatoč liječenju. Stoga je rano prepoznavanje od vitalnog značenja. Dolazi do promjene mentalnog statusa, hipotermije, progresivne letargije, bradikardije te na kraju može doći do sindroma multiorganskog zatajenja i smrti (45).

### **1.2.2. Dijagnoza**

Određivanje razine TSH u serumu koristi se kao početni test za dijagnozu hipotireoze. U primarnoj hipotireozu je povišena razina TSH (47). Stoga, normalna razina TSH isključuje primarnu, ali ne i sekundarnu hipotireozu. Ako je TSH povišen, potrebno je odrediti razinu fT4 u serumu. Visoka razina TSH, niska razina fT4 i prisustvo simptoma upućuju na klinički manifestnu hipotireozu. Visoka razina TSH, niska razina fT4 i oskudna ili odsutna klinička slika upućuju na subkliničku hipotireozu (50). Razina slobodnog cirkulirajućeg fT3, normalna je u oko 25% pacijenata, što može biti odraz adaptivne reakcije dejodinaze na hipotireozu. Razina T3 u referentnim intervalima može biti odraz sinteze i izlučivanja T3 ostatnog funkcionalnog tkiva štitnjače na koji djeluje povećana razina TSH u serumu (44). Stoga, mjerenje serumskog T3 nije indicirano (50). Ako je uz sniženi fT4, snižen i TSH postavlja se dijagnoza centralne hipotireoze. Iznimka su pacijenti koji su nedavno imali tireotoksikozu s

niskim TSH. U tom slučaju niska razina fT4 može biti povezana sa smanjenim TSH i do nekoliko mjeseci nakon liječenja (47).

Kada se postavi dijagnoza hipotireoze, etiologija se utvrđuje nalazom prisutnosti protutijela na tireoidnu peroksidazu i protutijela na tireoglobulin koji su prisutni u više od 95% bolesnika s autoimunom hipotireozom. Imunoglobulini koji inhibiraju vezanje tireotropina mogu se naći u 10 do 20% bolesnika (50).

### 1.2.3. Liječenje

Dostupno je više nadomjesnih hormona poput pripravaka levotiroksina, liotironina i kombinacije navedenih. Monoterapija pripravkom levotiroksina u obliku tablete i natašte je liječenje izbora za primarnu hipotireozu. Doza lijeka se titrira prema vrijednostima hormona štitnjače, TSH i simptomima bolesnika. Nakon početka terapije, mjerenje hormona se ponavlja nakon 4 do 6 tjedana, zatim svakih 6 mjeseci, a nakon stabilizacije jednom godišnje (45,51,52).

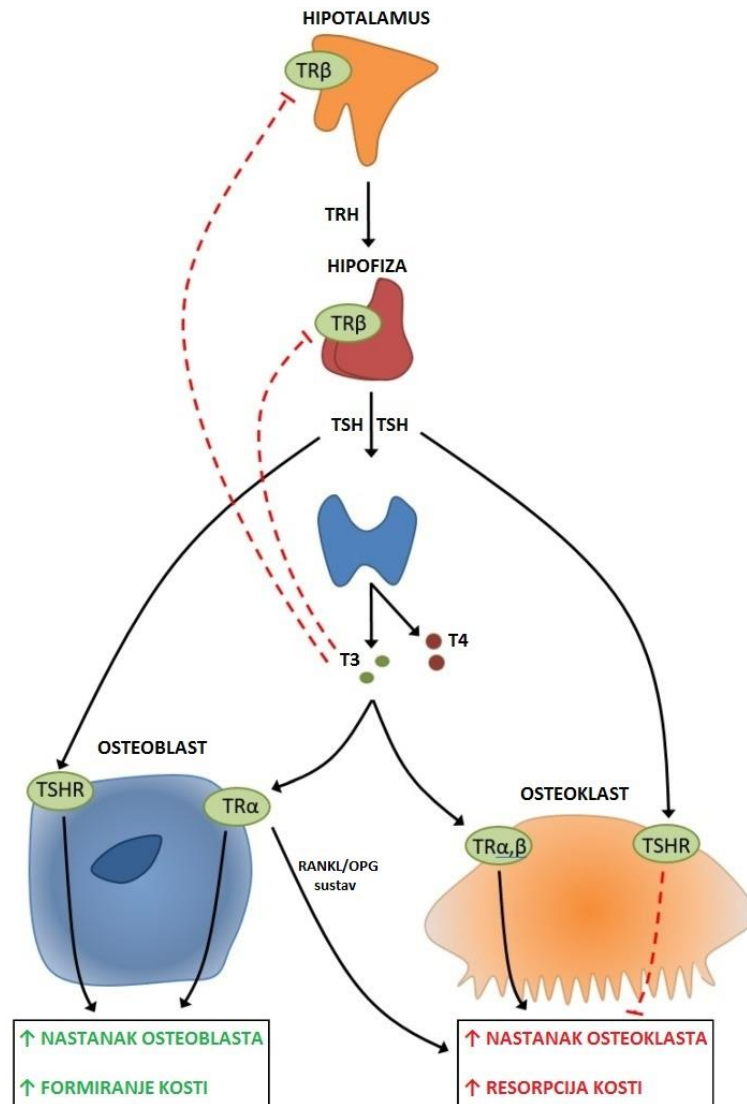
### 1.2.4. Hormoni štitnjače i kost

Osteoblasti i osteoklasti imaju receptore za hormone štitnjače i receptore za TSH (TSHR). Tiroksin veže se na receptor ( $TR\alpha$ ) na osteoblastima i na osteoklastima. Djelujući na osteoblaste, smatra se da hormoni štitnjače povećavaju nastajanje osteoblasta i formiranje kostiju, dok djelujući na osteoklaste mogu povećati nastajanje osteoklasta i proces resorpcije kosti. Još nije jasno djeluje li T3 na osteoklaste izravno ili neizravno preko RANKL/OPG (engl. *receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand/osteoprotegerin*) sustava. (53) (Slika 4). RANKL je citokin kojeg stvaraju osteoblasti, osteociti i stanice imunološkog sustava. RANKL se veže na receptor aktivatora NF- $\kappa$ B (engl. *receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B - RANK*) na osteoklastima. Vezanjem RANKL-a za RANK dolazi do diferencijacije, aktivacije i preživljavanja osteoklasta. Osteoblasti također izlučuju osteoprotegerin (OPG) koji se veže za RANKL. OPG se također veže na RANKL i neutralizira ga što dovodi do smanjenja nastajanja i preživljavanja osteoklasta (17) (Slika 4).

Hipofiza također može izravno djelovati na koštane stanice djelovanjem TSH na receptore (TSHR) koji se nalaze i u osteoblastima i u osteoklastima (53) (Slika 4). TSH



proizvodi hipofiza, a njihova proizvodnja regulirana je negativnom povratnom spregom preko T3 proizvedenog u štitnjači. TSH ima anaboličke i osteoprotektivne učinke na kost jer stimulira diferencijaciju osteoblasta i inhibira formiranje i preživljavanje osteoklasta (54).



**Slika 4.** Os hipotalamus-hipofiza-štitnjača i metabolizam kosti. (TR – receptor za hormone štitnjače, TRH – hormon koji oslobađa tireotropin, TSH – tireotropin, T3 - trijodtironin, T4 – tiroksin, TSHR – receptor za tireotropin, RANKL - receptor aktivatora nuklearnog čimbenika  $\kappa$ B liganda, OPG - osteoprotegerin). Prilagođeno i dostupno prema (53).

Hormoni štitnjače imaju važan učinak na rast i razvoj ljudskog skeleta, na rast kosti u djetinjstvu te na održavanje koštane mase i snage u odraslih (55). Promjene u funkciji štitnjače u odraslih utječu na metabolizam kosti što može dovesti do osteoporoze i prijeloma. Dokazano je da promjene u hormonskom statusu u hipertireozu imaju negativan utjecaj na koštani metabolizam, odnosno da dovode do smanjenja mineralne gustoće kosti i povećanog rizika prijeloma. Međutim, rezultati provedenih istraživanja nisu jasno definirali utjecaj hipotireoze na koštani metabolizam (53).

Hipotireoza u odraslih rezultira smanjenjem formiranja nove kosti i smanjenjem resorpcije postojeće kosti (55). Istraživanja pokazuju da se normalni ciklus remodeliranja kostiju od oko 200 dana smanjuje na gotovo 100 dana u slučaju hipertireoze i povećava na oko 700 dana u slučaju hipotireoze. Neki podaci podržavaju ideju da hipertireoza smanjuje mineralnu gustoću kostiju za gotovo 10% za svaki ciklus remodeliranja kostiju, dok hipotireoza povećava mineralnu gustoću kostiju za gotovo 17% za svaki ciklus remodeliranja kostiju (53). S patofiziološkog stajališta bi se moglo očekivati da hipotireoza neće promijeniti kvalitetu kosti jer postojeća saznanja sugeriraju da hormoni štitnjače imaju kataboličko djelovanje na kost (56). Ipak, dok neka istraživanja upućuju na povećanu gustoću kostiju u hipotireozu, druga govore u prilog smanjene gustoće kostiju (53). Usprkos navodima da je u slučaju hipotireoze BMD povećan, moguće je da će rizik od prijeloma ipak biti povećan zbog veće krutosti kosti (43,54). Produljeni ciklus remodeliranja kosti u hipotireozu uključuje dulje razdoblje mineralizacije što rezultira povećanjem mineralizacije odnosno kvalitete kosti. Takve su promjene veoma spore te bi dugoročno praćenje oboljelih, ali neliječenih od hipotireoze trebalo pokazati klinički značajne promjene BMD-a neinvazivnim tehnikama snimanja. Ne postoje dobri klinički podaci koji pokazuju skeletne posljedice hipotireoze u odraslih (55). U istraživanju u kojem su bile uključene postmenopauzalne žene s hipotireozom koje nisu liječene dvanaest mjeseci prije uključivanja u studiju, objavljen je rezultat da hipotireoza negativno utječe na BMD (56).

Nadalje, terapija hipotireoze levotiroksinom i razina TSH u serumu također utječu na BMD i rizik prijeloma (56). Retrospektivna populacijska kohortna studija, objavljena 2016. godine, koja je obuhvatila 1 097 žena u dobi od 65 godina i starijih, naglašava da je niska razina TSH povezana s nižim vrijednostima BMD-a vrata bedrene kosti, ali ne i s nižim vrijednostima BMD-a lumbalne kralježnice (57).

Više studija opisuje učinak terapije levotiroksina na BMD, ali se njihovi rezultati razlikuju (58-60). Hormonska nadomjesna terapija nepovoljno utječe na mineralnu gustoću kosti. Dakle, povećan je rizik od prijeloma u populaciji koja se liječi od hipotireoze (58). Odnosno, liječenje hipotireoze levotiroksinom smanjuje serumsku koncentraciju TSH, ali i mineralnu gustoću kostiju (59). Ipak, nije uočena značajna razlika u dugoročnom riziku prijeloma kada su koncentracije TSH bile unutar referentnih vrijednosti (60).

U 2002. godini objavljena je studija u koju je bilo uključeno 16 249 pacijenata s hipotireozom i hipertireozom. Studija je pokazala da je rizik prijeloma povećan u pacijenata s hipotireozom (61). U istraživanju koje je provedeno u Italiji i objavljeno 2016. godine, potvrđeno je da su ispitanici s klinički manifestnom hipotireozom imali veću učestalost prijeloma u odnosu na ispitanike sa subkliničkom hipotireozom (3,8% nasuprot 2,6%). Međutim, razlika u broju ispitanika među skupinama je bila velika. Grupa ispitanika s kliničkom hipotireozom veća je od skupine sa subkliničkom hipotireozom (3 332 nasuprot 118) (58).

Na kraju, potencijalni utjecaj hipotireoze na kost može biti i posljedica cirkulirajućih protutijela u autoimunoj hipotireozu (56). Pokazalo se je da prisustvo protutijela na tireoidnu peroksidazu povezano sa sniženim BMD-om i povećanim rizikom prijeloma čak i u eutiroidnih postmenopauzalnih žena (62).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Cilj istraživanja**

Cilj ovog istraživanja bio je usporediti rizike prijeloma u postmenopauzalnih žena s hipotireozom u odnosu na postmenopauzalne žene bez hipotireoze.

## **2.2. Hipoteze**

1. Mineralna gustoća kosti i T-vrijednosti niže su u postmenopauzalnih žena s hipotireozom u usporedbi sa zdravim postmenopauzalnim ženama.

2. Vrijednosti trabekularne strukture kosti su niže u postmenopauzalnih žena s hipotireozom u usporedbi sa zdravim postmenopauzalnim ženama.

3. Desetogodišnji rizik prijeloma kuka i velikih prijeloma izračunat pomoću FRAX alata je veći u postmenopauzalnih žena s hipotireozom u usporedbi sa zdravim postmenopauzalnim ženama.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Ustroj i protokol istraživanja**

Istraživanje je provedeno u Regionalnom centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra Split. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Na početku istraživanja sve su ispitanice obaviještene o načinu provođenja istraživanja te su potpisale suglasnost za sudjelovanje. Sve uključene ispitanice su anketirane za vrijeme redovnih pregleda. Za prikupljanje podataka o ispitanicama korišten je anketni upitnik, nalaz denzitometrije iz kojih je izračunat FRAX i nalaz TBS-a.

U istraživanju je sudjelovalo 38 postmenopauzalnih žena. Glavnu skupinu su činile 19 ispitanica koje su liječene od hipotireoze, a kontrolnu skupinu 19 ispitanica koje nisu bolovale od hipotireoze. Iz istraživanja su isključene pacijentice koje nisu u postmenopauzi, kojima je dijagnosticirana druga kronična bolest koja ima utjecaj na koštani metabolizam i koje su na terapiji za osteoporozu. Podatci su prikupljeni u razdoblju od 21. siječnja 2019. godine do 15. veljače 2020. godine.

### **3.2. Statistička analiza**

Podatci su analizirani pomoću deskriptivne i inferencijalne statistike. Za analizu FRAX kuka i indeks tjelesne mase korišten je Mann Whitney U-test. Za sve ostale analize korišten je T-test za nezavisne uzorke. Podaci su izraženi kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija i medijan (interkvartilni raspon). Razina statističke značajnosti je postavljena na  $P < 0.05$  i svi su intervali pouzdanosti (CI) postavljeni na 95%. Za statističku analizu korišten je program MEDCALC (2019).

#### **4. REZULTATI**



#### 4.1. Osnovna obilježja ispitanika

Usporedbom antropometrijskih mjerenja nismo pronašli statistički značajnu razliku između skupine ispitanica s hipotireozom i kontrolne skupine u dobi ( $67,5 \pm 7,41$  god. vs.  $68,5 \pm 6,86$  god.;  $P=0,70$ ), tjelesnoj visini ( $163,6 \pm 4,7$  cm vs.  $162,95 \pm 5,6$  cm;  $P=0,68$ ), tjelesnoj masi ( $71,6 \pm 10,3$  kg vs.  $71,6 \pm 11,9$  kg;  $P=0,98$ ) i indeksu tjelesne mase ( $26,8 \pm 4,13$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $26,5 \pm 4,56$  kg/m<sup>2</sup>;  $P=0,95$ ) (Tablica 4).

Tablica 4. Osnovna obilježja ispitanica.

Varijable	Ispitanice s hipotireozom (n = 19)	Kontrolna skupina (n =19)	P-vrijednost
Dob (god.)	$67,5 \pm 7,41$	$68,5 \pm 6,86$	0,70*
Visina (cm)	$163,6 \pm 4,7$	$162,95 \pm 5,6$	0,68*
Masa (kg)	$71,6 \pm 10,3$	$71,6 \pm 11,9$	0,98*
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	$26,8 \pm 4,13$	$26,5 \pm 4,56$	0,95**

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija.

\*t-test za nezavisne uzorke

\*\* Mann Whitney U-test

Kratice: ITM – indeks tjelesne mase.

## 4.2. Nalazi denzitometrije

Nisu pronađene statistički značajne razlike između skupine ispitanica s hipotireozom i kontrolne skupine u prosječnoj vrijednosti BMD-a za kuk ( $0,83 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$  vs.  $0,82 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$ ;  $P=0,76$ ), prosječnoj vrijednosti BMD-a za vrat bedrene kosti ( $0,73 \pm 0,11 \text{ g/cm}^2$  vs.  $0,71 \pm 0,11 \text{ g/cm}^2$ ;  $P=0,45$ ) ni u prosječnoj vrijednosti BMD-a za slabinski dio kralježnice (L1-L4) ( $0,81 (0,75 - 1,01) \text{ g/cm}^2$  vs.  $0,89 \pm 0,15 \text{ g/cm}^2$ ;  $P=0,85$ ) (Tablica 5).

**Tablica 5.** Usporedba vrijednosti mineralne gustoće kosti i T-vrijednosti u ispitivanim skupinama.

Parametri	Ispitanice s hipotireozom (n = 19)	Kontrolna skupina (n =19)	P*
BMD kuka ( $\text{g/cm}^2$ )	$0,83 \pm 0,13$	$0,82 \pm 0,13$	0,76
BMD vrata bedrene kosti ( $\text{g/cm}^2$ )	$0,73 \pm 0,11$	$0,71 \pm 0,11$	0,45
BMD slabinske kralježnice ( $\text{g/cm}^2$ )	$0,81 (0,75 - 1,01)$	$0,89 \pm 0,15$	0,85

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) i kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija.

\*t-test za nezavisne uzorke

Kratice: BMD- mineralna gustoća kosti.

Skupina ispitanica s hipotireozom i kontrolna skupina je imala osteopeniju prema nalazu prosječne T-vrijednosti vrata bedrene kosti ( $-1,2 (-1,75 \text{ do } -0,38)$  vs.  $-1,29 \pm 0,98$ ) i slabinskog dijela kralježnice ( $-1,36 (-2,65 \text{ do } -0,28)$  vs.  $-1,45 \pm 1,38$ ), ali nije ustanovljena statistički značajna razlika među promatranim skupinama u T-vrijednostima ( $P=0,41$  te  $P=0,86$ ). Skupina ispitanica koje su liječene zbog hipotireoze, u odnosu na kontrolnu skupinu, je imala nešto niže T-vrijednosti za kuk, ali nije ustanovljena statistički značajna razlika među promatranim skupinama ( $-0,92 \pm 1,06$  vs.  $-1,02 \pm 1,05$ ;  $P=0,77$ ) (Tablica 6).

**Tablica 6.** Usporedba T-vrijednosti u ispitivanih skupina.

<b>Parametri</b>	<b>Ispitanice s hipotireozom (n = 19)</b>	<b>Kontrolna skupina (n = 19)</b>	<b>P*</b>
<b>T-vrijednost za kuk</b>	-0,92 ± 1,06	-1,02 ± 1,05	0,77
<b>T-vrijednost za vrat bedrene kosti</b>	-1,2 (-1,75 do -0,38)	-1,29 ± 0,98	0,41
<b>T-vrijednost za slabinsku kralježnicu</b>	-1,36 (-2,65 do -0,28)	-1,45 ± 1,38	0,86

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) i kao srednja vrijednost ± standardna devijacija.

\*t-test za nezavisne uzorke

### 4.3. Nalazi trabekularne strukture kosti

Prema rezultatima TBS-a slabinske kralježnice (L1 – L4) ispitanice s hipotireozom ( $1,28 \pm 0,095$ ) i kontrolna skupina ( $1,25 \pm 0,1$ ) imale su narušenu mikroarhitekturu kosti, ali nije ustanovljena statistički značajna razlika među promatranim skupinama ( $P=0,48$ ) (Tablica 7).

**Tablica 7.** Usporedba vrijednosti trabekularne strukture kosti u ispitivanim skupinama.

Parametri	Ispitanice s hipotireozom (n = 19)	Kontrolna skupina (n = 19)	P*
<b>TBS slabinske kralježnice</b>	$1,28 \pm 0,095$	$1,25 \pm 0,1$	0,48

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija

\*t test za nezavisne uzorke

Kratice: TBS - vrijednost trabekularne strukture kosti (engl. *Trabecular bone score*)

#### 4.4. Nalazi procjene rizika prijeloma pomoću FRAX-a

Iz rezultata FRAX-a vidimo da skupina ispitanica s hipotireozom ne spada u skupinu visokog rizika za prijelom kuka ( $1,27\% \pm 0,98\%$ ) ni u skupinu visokog rizika za velike (ozbiljne) osteoporotične prijelome ( $6,12\% \pm 2,03\%$ ).

Nije ustanovljena statistički značajna razlika među promatranim skupinama u vrijednostima FRAX-a za kuk ( $P=0,17$ ) ni u vrijednosti FRAX-a za velike osteoporotičke prijelome ( $P=0,28$ ) (Tablica 8).

**Tablica 8.** Usporedba rizika prijeloma kuka u ispitivanim skupinama dobivena FRAX alatom.

Parametri	Ispitanice s hipotireozom (n=19)	Kontrolna skupina (n=19)	P
FRAX za kuk (postotci)	$1,27 \pm 0,98$	$1,87 \pm 1,49$	0,17*
FRAX za velike osteoporotski prijelomi (postotci)	$6,12 \pm 2,03$	$7,1 \pm 3,15$	0,28**

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija

\* Mann Whitney U-test

\*\* t-test za nezavisne uzorke

Kratice: FRAX - instrument procjene rizika za prijelom (engl. *Fracture Risk Assessment Tool*)

## **5. RASPRAVA**

Ovim istraživanjem nismo dokazali da postoji povećan rizik prijeloma u bolesnica s hipotireozom u usporedbi sa zdravim, postmenopauzalnim ženama.

Da bismo ispitili postoji li povećan rizik prijeloma u žena s hipotireozom u usporedbi sa zdravim, postmenopauzalnim ženama, koristili smo nekoliko mjernih parametara. Kao prvo, analizirali smo prosječni BMD vrata bedrene kosti, kuka i slabinske kralježnice. Rezultati su pokazali da nema statistički značajnih razlika među promatranim skupinama u parametrima BMD-a slabinske kralježnice, kuka i vrata bedrene kosti.

Dosadašnja istraživanja nisu jasno definirala utjecaj hipotireoze na koštani metabolizam (53). Naime, produljeni ciklus remodeliranja kosti u hipotireozu uključuje dulje razdoblje sekundarne mineralizacije što rezultira povećanjem mineralizacije i mase kosti, bez promjene volumena kosti. Takve su promjene veoma spore te bi dugoročno praćenje oboljelih, ali neliječenih od hipotireoze trebalo pokazati klinički značajno povećanje BMD-a. (55). Međutim, iako se smatra da je u slučaju hipotireoze BMD povećan, moguće je da će rizik od prijeloma ipak biti povećan zbog veće krutosti kosti (43,54).

Tsevis i suradnici u studiji objavljenoj 2018. godine, u koju su uključene postmenopauzalne žene s hipotireozom koje nisu liječene u posljednjih dvanaest mjeseci prije provođenja studije, dobili su rezultat da hipotireoza negativno utječe na BMD (56). Također Karimifar i suradnici u svojoj studiji iznose rezultate da liječenje hipotireoze levotiroksinom smanjuje serumsku koncentraciju TSH, ali i BMD. Zanimljivo je da se u vrijeme dijagnoze hipotireoze BMD nije značajno razlikovao od normalnih ispitanica, dok su pacijentice koje su primale nadomjesnu terapiju levotiroksinom dvije godine imale niži BMD kralježnice (48).

Oprečne rezultate donosi studija Thayakaran i suradnika u studiji objavljenoj 2019. godine koja je uključila muškarce i žene starije od osamnaest godina kojima je dijagnosticirana hipotireoza. Naime, nije uočena klinički značajna razlika u prijelomima kada su koncentracije TSH bile unutar preporučenih granica, a rizik od prijeloma je bio povećan u osoba s koncentracijom TSH većom od 10 mIU/L (60).

2002. godine objavljena je studija koja je pokazala da je rizik prijeloma povećan u pacijenata s hipotireozom (61). U istraživanju objavljenom 2016. godine, objavljeno je da su ispitanici s klinički manifestnom hipotireozom imali veću učestalost prijeloma u odnosu na ispitanike sa subkliničkom hipotireozom (3,8% nasuprot 2,6%) (58).

Potencijalni utjecaj hipotireoze na kost može biti i posljedica cirkulirajućih protutijela u autoimunoj hipotireozu (56). Polovina i suradnici sugeriraju da je prisustvo protutijela na tiroidnu peroksidazu povezano sa sniženim BMD-om i povećanim rizikom prijeloma čak i u eutireoidnih postmenopauzalnih žena (62).

Nadalje, prema rezultatima TBS-a, ispitanice s hipotireozom i kontrolna skupina imale su narušenu mikroarhitekturu kosti. Međutim, nije ustanovljena statistički značajna razlika među promatranim skupinama.

U ovom istraživanju korištenjem FRAX-a procijenjen je desetogodišnji rizik za veliki osteoporotični prijelom i kuk u obje skupine ispitanika. Rezultati FRAX-a za velike osteoporotične prijelome i kuk u skupini bolesnica s hipotireozom i u kontrolnoj skupini nisu utvrdile visok rizik za veliki osteoporotični prijelom i prijelom kuka te nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih skupina.

Rezultati ovog istraživanja, uspoređujući vrijednosti BMD-a, mikroarhitekture kosti procijenjene TBS-om i vrijednostima FRAX-a, pokazuju da bolesnice s hipotireozom nisu imale veći rizik prijeloma u odnosu na zdrave, postmenopauzalne žene. Bitno je naglasiti ograničenja naše studije. Ovo istraživanje je presječnog dizajna pa se ne može utvrditi kauzalnost. Uzorak ispitanika je malen za ekstrapolaciju na cijelu populaciju bolesnica s hipotireozom. Ograničenja ovog istraživanja je i nedostatak anamnestičkih podataka o duljini liječenja, razini protutijela ako je uzrok hipotireoze autoimuna etiologija koji bi mogli utjecati na parametre rizika prijeloma. Potrebna su daljnja prospektivna istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se razjasnila povezanost hipotireoze i koštanog metabolizma.



## **6. ZAKLJUČCI**

Ovim istraživanjem nije potvrđena hipoteza da je rizik prijeloma u postmenopauzalnih žena liječenih zbog hipotireoze veći od rizika prijeloma u postmenopauzalnih žena koje nisu liječene zbog hipotireoze

1. Nije pronađena značajna razlika u mineralnoj gustoći kosti kuka, vratu bedrene kosti ni slabinskom dijelu kralježnice u ispitivanim skupinama.

2. Nije pronađena značajna razlika u vrijednosti trabekularne strukture kosti u ispitivanim skupinama.

3. Desetogodišnji rizik prijeloma kuka i velikih prijeloma izračunat pomoću FRAX alata nije se značajno razlikovao između ispitivanih skupina.

## **7. LITERATURA**

1. Šimunić V. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. str. 368.-81.
2. Mohammadalizadeh Charandabi S, Rezaei N, Hakimi S, Montazeri A, Taheri S, Taghinejad H i sur. Quality of Life of Postmenopausal Women and Their Spouses: A Community-Based Study. *Iran Red Crescent Med J.* 2015;17:e21599.
3. Abedzadeh Kalarhoudi M, Taebi M, Sadat Z, Saberi F. Assessment of Quality of Life in Menopausal Periods: A Population Study in Kashan, Iran. *Iran Red Crescent Med J.* 2011.;13:811–7.
4. Stute P, Ceausu I, Depypere H, Lambrinoudaki I, Mueck A, Pérez-López FR i sur. A model of care for healthy menopause and ageing: EMAS position statement. *Maturitas.* 2016;92:1–6.
5. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW i sur. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril.* 2012;97:843–51.
6. Thurston RC, Joffe H. Vasomotor Symptoms and Menopause: Findings from the Study of Women’s Health Across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38:489–501.
7. Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women’s Sexual Health and The North American Menopause Society. *Menopause.* 2014;21:1063–8.
8. Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B i sur. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2016;215:704–11.
9. Sözen T, Özişik L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 2017;4:46–56.
10. Huang D, Wang Y, Lv J, Yan Y, Hu Y, Liu C i sur. Proteomic profiling analysis of postmenopausal osteoporosis and osteopenia identifies potential proteins associated with low bone mineral density. *PeerJ.* 2020;8:e9009
11. Koršić M, Giljević Ž. Osteoporoza. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vučelić B, urednici. *Interna medicina.* Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1330-6.
12. Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis: Definition and Clinical Presentation. *Spine.* 1997;22:12S.
13. Riggs BL, Melton LJ. Involutional Osteoporosis. *N Engl J Med.* 1986;314:1676–86.

14. Tan LO, Lim SY, Vasanwala RF. Primary osteoporosis in children. *BMJ Case Rep.* 2017; 2017:bcr2017220700.
15. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A i sur. American association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2020 update executive summary. *Endocrine Practice.* 2020;26:564–70.
16. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30:3–44.
17. Lindsay R, Cosman F. Osteoporosis. U: Longo L, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo JL, urednici. *Harrison's principles of internal medicine.* McGraw-Hill Professional;2018. str. 2942-58.
18. Mazess R, Collick B, Trempe J, Barden H, Hanson J. Performance evaluation of a dual-energy X-ray bone densitometer. *Calcif Tissue Int.* 1989;44:228–32.
19. WHO Scientific Group on the Prevention and Managment of Osteoporosis. Prevention and managment of osteoporosis: report of a WHO scientific group [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2003 [citirano 15. lipnja 12]. Dostupno na: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42841/1/WHO\\_TRS\\_921.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42841/1/WHO_TRS_921.pdf)
20. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi M-L, Cooper C i sur. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone.* 2015;78:216–24.
21. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX® and its applications to clinical practice. *Bone.* 2009;44:734–43.
22. FRAX: Centar za bolesti metaboličkih kostiju [Internet]. Velika Britanija, Sveučilište u Sheffieldu; 2008-2020 [citirano 29. lipanj 2020.]. Dostupno na: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=60>
23. Hans D, Goertzen AL, Krieg M-A, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: The manitoba study. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2011;26:2762–9.
24. Silva BC, Bilezikian JP. Trabecular bone score: perspectives of an imaging technology coming of age. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58:493–503.
25. Hidalgo-Mora J, Cano-Marquina A, Szeliga A, García Pérez MA, Cano A. Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women. U: Pérez-López FR,

- urednik. Postmenopausal Diseases and Disorders. Springer International Publishing; 2019. str. 367–85.
26. Singer A, Exuzides A, Spangler L, O'Malley C, Colby C, Johnston K i sur. Burden of Illness for Osteoporotic Fractures Compared With Other Serious Diseases Among Postmenopausal Women in the United States. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015;90:53–62.
  27. Ji M-X, Yu Q. Primary osteoporosis in postmenopausal women. *Chronic Dis Transl Med*. 2015;1:9–13.
  28. Xiao W, Li S, Pacios S, Wang Y, Graves DT. Bone Remodeling Under Pathological Conditions. *Front Oral Biol*. 2016;18:17-27.
  29. Zhao R, Zhang M, Zhang Q. The Effectiveness of Combined Exercise Interventions for Preventing Postmenopausal Bone Loss: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017;47:241–51.
  30. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D Level Needed To Maintain A Favorable Bisphosphonate Response Is  $\geq 33$ ng/ml. *Osteoporos Int*. 2012;23:2479–87.
  31. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin d levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *The American Journal of Medicine*. 2004;116:634–9.
  32. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK i sur. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:53–8.
  33. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS i sur. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016;27:367–76.
  34. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE i sur. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures. *New England Journal of Medicine*. 2006;354:669–83.
  35. Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T i sur. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ*. 2005;330:1003.
  36. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA i sur. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int*. 2005;16:737–42.

37. Leder BZ. Optimizing Sequential and Combined Anabolic and Antiresorptive Osteoporosis Therapy. *JBMR Plus*. 2018;2:62–8.
38. Tabatabaei-Malazy O, Salari P, Khashayar P, Larijani B. New horizons in treatment of osteoporosis. *Daru*. 2017;25:2.
39. Majanović SK, Orlić ŽC, Eržen DJ, Palčevski VV, Štimac D. Terapijski pristup osteoporozi. *medicina fluminensis*. 2011;47:13.
40. Deeks ED. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs Aging*. veljača 2018.;35:163–73.
41. Gambacciani M, Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Prz Menopauzalny*. 2014;13:213–20.
42. Palacios S. Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs): State of the Art. U: Pérez-López FR, urednik. *Postmenopausal Diseases and Disorders*. Springer International Publishing; 2019. str. 349–66.
43. Yuan F, Peng W, Yang C, Zheng J. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2019;66:1–11.
44. Žmire J, Solter M. Bolesti štitnjače. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vučelić B, urednici. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1196-209.
45. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390:1550–62.
46. Jameson JL, Mandel SJ, Weetman A. Thyroid Gland hysiology and Testing. U: Longo L, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo JL, urednci. *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill Professional;2018. str. 2692-8.
47. Moini J, Pereira K, Samsam M. Epidemiology of Thyroid Disorders. Elsevier;2020. str.89–120.
48. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Europe: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:923–31.
49. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Andersen S i sur. Hypothyroid Symptoms Fail to Predict Thyroid Insufficiency in Old People: A Population-Based Case-Control Study. *The American Journal of Medicine*. 2016;129:1082–92.

50. Jameson JL, Mandel SJ, Weetman A. Hypothyroidism. U: Longo L, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo JL, urednici. Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill Professional; 2018. str. 2698-703.
51. Hennessey JV. The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism. *Endocrine*. 2017;55:6–18.
52. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS i sur. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. 2014;24:1670–751.
53. Apostu D, Lucaciu O, Oltean-Dan D, Mureşan A-D, Moisescu-Pop C, Maxim A i sur. The Influence of Thyroid Pathology on Osteoporosis and Fracture Risk: A Review. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10.
54. Baliram R, Latif R, Zaidi M, Davies TF. Expanding the Role of Thyroid-Stimulating Hormone in Skeletal Physiology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8.
55. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Invest*. 2018;41:99–109.
56. Tsevis K, Trakakis E, Pergialiotis V, Alhazidou E, Peppas M, Chrelias C i sur. The influence of thyroid disorders on bone density and biochemical markers of bone metabolism. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2018;35.
57. Ding B, Zhang Y, Li Q, Hu Y, Tao X, Liu B i sur. Low Thyroid Stimulating Hormone Levels Are Associated with Low Bone Mineral Density in Femoral Neck in Elderly Women. *Archives of Medical Research*. 2016;47:310–4.
58. Maccagnano G, Notarnicola A, Pesce V, Mudoni S, Tafuri S, Moretti B. The Prevalence of Fragility Fractures in a Population of a Region of Southern Italy Affected by Thyroid Disorders. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6017165.
59. Karimifar M, Esmaili F, Salari A, Kachuei A, Faragzadegan Z, Karimifar M. Effects of Levothyroxine and thyroid stimulating hormone on bone loss in patients with primary hypothyroidism. *J Res Pharm Pract*. 2014;3:83–7.
60. Thayakaran R, Adderley NJ, Sainsbury C, Torlinska B, Boelaert K, Šumilo D i sur. Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: longitudinal study. *BMJ*. 2019;366.
61. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid*. 2002;12:411–9.



62. Polovina SP, Miljic D, Zivojinovic S, Milic N, Micic D, Brkic VP. The impact of thyroid autoimmunity (TPOAb) on bone density and fracture risk in postmenopausal women. *Hormones*. 2017;16:54–61.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj:** Svrha ovog istraživanja bila je usporediti rizike prijeloma u postmenopauzalnih žena s hipotireozom u odnosu na postmenopauzalne žene bez hipotireoze.

**Materijali i metode:** Ovo istraživanje je provedeno u Regionalnom centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra Split. Podatci su prikupljeni u razdoblju od 21. siječnja 2019. godine do 15. veljače 2020. godine. U istraživanju je sudjelovalo 19 postmenopauzalnih žena s hipotireozom i 19 kontrolnih ispitanica. Sve uključene ispitanice su anketirane za vrijeme redovnih pregleda. Za prikupljanje podataka o ispitanicama korišten je anketni upitnik, nalaz denzitometrije iz kojih je izračunat FRAX i nalaz TBS-a.

**Rezultati:** Nisu pronađene statistički značajne razlike između skupine ispitanica s hipotireozom i kontrolne skupine u prosječnoj vrijednosti BMD-a kuka ( $P=0,76$ ), prosječnoj vrijednosti BMD-a vrata bedrene kosti ( $P=0,45$ ), kao ni u prosječnoj vrijednosti BMD-a slabinske kralježnice ( $P=0,85$ ). Skupina ispitanica s hipotireozom i kontrolna skupina je imala osteopeniju prema nalazu prosječne T-vrijednosti vrata bedrene kosti i slabinskog dijela kralježnice, ali nije ustanovljena statistički značajna razlika među promatranim skupinama u T-vrijednostima ( $P=0,41$  te  $P=0,86$ ). Skupina ispitanica koje su liječene zbog hipotireoze, u odnosu na kontrolnu skupinu je imala nešto niže T-vrijednosti za kuk, ali nije ustanovljena statistički značajna razlika među promatranim skupinama ( $P=0,77$ ). Prema rezultatima TBS-a slabinske kralježnice ispitanice s hipotireozom imale su narušenu mikroarhitekturu kosti, ali nije ustanovljena statistički značajna razlika među promatranim skupinama ( $P=0,48$ ). Nijedna skupina ispitanica, prema rezultatima FRAX-a, nije imala visok desetogodišnji rizik za velike osteoporotičke prijelome ni za prijelome kuka i nije bilo statistički značajne razlike među promatranim skupinama u desetogodišnjem rizik za velike osteoporotičke prijelome ( $P=0,28$ ) ni za prijelome kuka ( $P=0,17$ ).

**Zaključak:** Ovo istraživanje je pokazalo da su postmenopauzalne žene s hipotireozom imale podjednaku mineralnu gustoću kosti i trabekularnu strukturu kosti u odnosu na zdrave postmenopauzalne žene. Rizik prijeloma u bolesnica s hipotireozom bio je jednak riziku prijeloma zdravih postmenopauzalnih žena.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Comparison of fracture risks in postmenopausal women and patients with hypothyroidism.

**Objectives:** The aim of this study was to compare risk fractures between postmenopausal women with hypothyroidism and postmenopausal women without hypothyroidism.

**Materials and methods:** This study was conducted at the Regional Center for Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases of the Clinical Hospital Center Split. Data were collected in the period from 21st of January 2019 to 15th of February 2020. It included a total of 19 postmenopausal women with hypothyroidism and 19 control subjects matched for age and BMI. All respondents were interviewed during regular examinations. A survey questionnaire, densitometry findings from which FRAX was calculated, and TBS findings were used to collect data on the respondents.

**Results:** Statistically significant differences weren't found between group of subjects with hypothyroidism and control group in mean values of BMD for hip ( $P=0,76$ ), mean values of BMD for femoral neck ( $P=0,45$ ) and in mean values of BMD for lumbar spine ( $P=0,85$ ). Group of subjects with hypothyroidism and control group had osteopenia according findings of average T-score at femoral neck, but there was no statistically significant differences between observed groups in T-score ( $P= 0,41$  and  $P=0,86$ ). Group of subjects that were under treatment of hypothyroidism, compared to control group, had lower T-score for hip, but there was no significant differences between observed groups ( $P=0,77$ ). According to results of TBS for lumbar spine, group of subjects with hypothyroidism had impaired microarchitecture bone, but no statistically significant difference was found between the observed groups ( $P=0,48$ ). Both groups of subjects, according to the results of FRAX, did not have a high 10-year probability of a major osteoporotic fracture and hip fracture and there was no statistically significant difference between the observed groups in the 10-year probability of a major osteoporotic fracture ( $P=0,28$ ) and hip fracture ( $P=0,17$ ).

**Conclusions:** This study showed that postmenopausal women with hypothyroidism had equal bone mineral density and bone trabecular structure compared to healthy postmenopausal women. The risk of fracture in patients with hypothyroidism was equal to the risk of fracture in healthy postmenopausal women.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

**Ime i prezime:** Daniela Poljak

**Datum i mjesto rođenja:** 13. travnja 1994. godine, Split, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Gašpina mlinica 40 g, 21231 Klis, Republika Hrvatska

**E-mail:** daniela.poljak4@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2001. - 2009. Osnovna škola Don Lovre Katića, Solin

2009. - 2013. V. gimnazija „Vladimir Nazor“, Split

2014. - 2020. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Studij medicine

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

Aktivno služenje engleskim i talijanskim jezikom.

Vozačka dozvola B kategorije.

Upotreba Microsoft Office™ alata (MS Word, MS Power Point, MS Excel).

## **OSTALE AKTIVNOSTI**

2018. - sudjelovanje u projektu popularizacije znanosti pod pokroviteljstvom Ministarstva

znanosti i obrazovanja „Zdrava prehrana ili zdrava dijeta: znanost ili znanstvena fantastika?“

- koautorica poster prezentacije na temu Prehrambene navike gimnazijalaca u

Splitu, prezentirane na kongresu Hranom do zdravlja

2019. - sudjelovanje u projektu popularizacije znanosti pod pokroviteljstvom Ministarstva znanosti i obrazovanja „Znanost na tanjuru: hrana Mediterana“

- koautorica poster prezentacije na temu Prevalence of unhealthy lifestyle habits in high school students from Split, Croatia, prezentirane na kongresu o lifestyle medicini održanom u Rimu

2020. - volontiranje u karanteni hotela "Zagreb" za vrijeme pandemije bolesti COVID-19

2020. - rad u Respiratorno-intenzivističkom centru KBC-a Split u vrijeme pandemije bolesti COVID-19