

Kvaliteta zdravlja u oboljelih od osteoporoze liječenih denosumabom

Andrijić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:171:366829>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-30**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ana Andrijić

**KVALITETA ZDRAVLJA U OBOLJELIH OD OSTEOPOROZE LIJEČENIH
DENOSUMABOM**

Diplomski rad

Akadska godina:

2020./2021.

Mentorica:

izv. prof. dr. sc. Maja Radman

Split, srpanj 2021.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ana Andrijić

**KVALITETA ZDRAVLJA U OBOLJELIH OD OSTEOPOROZE LIJEČENIH
DENOSUMABOM**

Diplomski rad

Akademska godina:

2020./2021.

Mentorica:

izv. prof. dr. sc. Maja Radman

Split, srpanj 2021.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Anatomija kosti	2
1.2. Fiziologija.....	3
1.2.1. Mehanizam kalcifikacije kosti.....	3
1.2.2. Izmjena kalcija između kosti i izvanstanične tekućine.....	3
1.2.3. Pregradnja kosti- odlaganje i apsorpcija kosti	3
1.2.4. Čimbenici regulacije koštanog metabolizma.....	4
1.3. Osteoporoza.....	6
1.3.1. Definicija osteoporoze.....	6
1.3.2. Epidemiologija.....	6
1.3.3. Klinička slika.....	6
1.3.4. Podjela osteoporoze.....	7
1.3.5. Dijagnoza osteoporoze	8
1.3.6. Dijagnostički kriteriji za postmenopauzalnu osteoporozu.....	9
1.3.7. Farmakološka terapija osteoporoze	10
1.3.8. Praćenje tijeka terapije.....	13
1.3.9. Savjeti pacijentu	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	15
3.1. Opis istraživanja.....	18
3.2. Metode prikupljanja i obrade podataka	18
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	20
4.1. Pokazatelji kvalitete zdravlja	22
4.1.1. Strah.....	22
4.1.2. Fizička onesposobljenost.....	23
4.1.3. Potreba za prilagođavanjem.....	24
4.1.4. Smanjenje tjelesne visine.....	25
5. RASPRAVA	31
6. ZAKLJUČCI.....	35
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	37
8. SAŽETAK	44
9. SUMMARY.....	46
10. ŽIVOTOPIS.....	48

1. UVOD

1.1. Anatomija kosti

Uloga koštanog sustava jest višestruka. Potpora je tijelu, štiti organe u tjelesnim šupljinama, služi kao hvatište mišića, mjesto je stvaranja krvnih stanica te djeluje kao biokemijski regulator koncentracije kalcija i drugih minerala u organizmu (1).

Tipični odrasli kostur čovjeka sastoji se od 206 do 350 kostiju ovisno o dobi, iako ovaj broj može biti različit zbog anatomskih varijacija među ljudima (npr. određeni dio ljudi ima dodatno rebro ili dodatni slabinski kralješak). U slijedećoj rečenici slijedi pregled broja kostiju po regijama tijela. U lubanji, uključujući regiju neurokranija i viscerokranija, imamo 2x11 kostiju, u srednjem uhu 2x3 kostiju, u grlu jednu kost (*os hyoideum*), u ramenom pojasu 2x2 kosti, u prsnoj šupljini imamo prsnu kost s 2x12 rebara, u kralježnici 24 kosti, u nadlaktici i podlaktici 2x3 kosti, u šaci 27x2 kostiju, u zdjelici 2x3, u natkoljenici i potkoljenici 2x4, u stopalu 26x2 kosti. Navedene brojke napisane u obliku umnoška, pri čemu broj kostiju jedne strane tijela množimo sa dva (lijeva i desna strana tijela). Izuzetak su *os hyoideum*, prsna kost i kralješci koji se nalaze u medijalnoj liniji tijela, tj. nema odgovarajućeg lijevog i desnog para (2).

Kost je izgrađena od triju vrsta tkiva: koštanog, hrskavičnog i vezivnog. Makroskopski razlikujemo dvije vrste tkiva: *substantia compacta* (zbijeno) i *substantia spongiosa* (spužvasto). Kompaktno koštano tkivo obično oblaže vanjsku stranu kosti, pa se naziva i kortikalnim, *substantia corticalis*. U unutrašnjosti kosti nalazi se spužvasto tkivo. Na mjestima gdje se kosti uzglobljuju, kost je obično glatka i prekrivena hrskavičnim tkivom. Kost je obložena ovojnicom vezivnog tkiva koje se naziva pokosnicom, *periosteum* - ako leži uz koštano tvar, a perikondrijem, *perichondrium* - ako oblaže hrskavicu. Krajevi dugih kostiju nazivaju se epifize, a sredina dugih kostiju dijafiza. Hrskavica između dijafize i epifize naziva se epifiznom pločom ili pločom rasta. Područje dijafize ispod ploče rasta naziva se metafiza. U tom području kost raste u duljinu stalnom pretvorbom hrskavičnog tkiva iz ploče rasta u koštane gredice metafize (1).

Zglob je spoj između dvije kosti. Građa zgloba uvjetuje vrstu i opseg kretnji koji se mogu vršiti u njemu. Neki zglobovi, kao oni između kostiju lubanje, nisu pokretni u odraslih osoba. Drugi zglobovi imaju veći opseg kretnji. Primjerice, u ramenom zglobu, koji se sastoji od kugle i čašice, moguća je unutrašnja i vanjska rotacija (okretanje oko uzdužne osi) kao i kretnje naprijed natrag i u stranu. U lakatnom zglobu i zglobovima prstiju ruke i noge moguće je izvršiti samo pregibanje (fleksiju) i ispružanje (ekstenziju) (3).

1.2. Fiziologija

Kost se sastoji od čvrstog organskog matriksa koji je ojačan istaloženim kalcijevim solima. U prosječnoj kompaktnoj kosti oko 30% mase čini matriks, a 70% soli. Organski matriks sadrži 90 do 95% kolagenskih vlakana, a ostatak čini homogena gelatinozna masa koja se zove osnovna tvar. Kristalne soli koje se talože u matriks sastoje se poglavito od kalcija i fosfata. Glavna kristalna sol jest hidroksiapatit. U koštanim solima nalaze se i ioni magnezija, natrija, kalija i karbonata, a pretpostavlja se da oni ne tvore vlastite kristale, već se vežu za kristale hidroksiapatita (4).

1.2.1. Mehanizam kalcifikacije kosti

U početnoj fazi stvaranja kosti osteoblasti luče molekule kolagena (kolagenski monomeri) i osnovnu tvar. Kolagenski monomeri brzo se polimeriziraju i tvore kolagena vlakna. Nastalo tkivo postaje osteoid, tkivo slično hrskavici, koje se od nje razlikuje po tome što se u njemu mogu taložiti kalcijeve soli. Neki osteoblasti ostaju zarobljeni u osteoidu i postaju neaktivni, tada se nazivaju osteociti. Nekoliko dana nakon završenog procesa stvaranja osteoida počinje taloženje kalcijevih soli. Taložine se najprije pojavljuju u pravilnim razmacima uzduž svakog kolagenskog vlakna. Konačan proizvod jesu kristali hidroksiapatita. Prve soli koje se talože ne stvaraju odmah kristale, nego su mješavina amorfnih (nekrystalnih) spojeva i drugih. Vremenom se te soli preoblikuju u kristale hidroksiapatita. Međutim, mali postotak ostaje u amorfnom obliku, što je važno jer se te amorfne soli mogu brzo apsorbirati, kada je u izvanstaničnoj tekućini potreban dodatan kalcij (4).

1.2.2. Izmjena kalcija između kosti i izvanstanične tekućine

Najveći dio izmjenjivog kalcija nalazi se u kostima. Njegova uloga jest puferiranje. Radi se o mehanizmu koji, kada postoji višak ili manjak kalcija u izvanstaničnoj tekućini, velikom brzinom ispravlja koncentraciju unutar normalnih vrijednosti (4).

1.2.3. Pregradnja kosti- odlaganje i apsorpcija kosti

Osteoblasti su stanice koje neprestano odlažu kost. Osteoklasti su stanice odgovorne za apsorpciju kosti. Učinak ostvaruju lučenjem proteolitičkih enzima koji razgrađuju organski

matriks i kiselina koje otapaju koštane soli. PTH (paratireoidni hormon) regulira osteoklastičnu aktivnost. Veže se za receptore na osteoblastima te ih potiče na lučenje citokina (između ostalih i RANKL - Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). RANKL aktivira receptore na preosteoklastičnim stanicama, uzrokujući njihovu diferencijaciju u zrele osteoklaste. Opisanim mehanizmom PTH potiče osteoklastičnu aktivnost i koštanu resorpciju (4).

Osteoblasti luče i OPG (osteoprotegrin), citokin koji inhibira koštanu resorpciju. Djeluje kao lažni receptor koji se veže na RANKL i tako sprječava vezanje za receptor, čime je zakočena diferencijacija u zrele osteoklaste. Vitamin D i PTH potiču stvaranje zrelih osteoklasta na dva načina: kočenjem stvaranja OPG-a i poticanjem stvaranja RANKL-a. S druge strane, estrogen potiče stvaranje OPG-a. Odlaganje i apsorpcija kosti normalno su u ravnoteži. Čvrstoća kosti redovito se prilagođava razmjerno stupnju opterećenja. Stoga, trajno fizičko opterećenje pobuđuje osteoblaste na odlaganje i kalcifikaciju kosti (4).

1.2.4. Čimbenici regulacije koštanog metabolizma

Prvi mehanizam ispravljanja poremećaja plazmatske koncentracije kalcija jest puferska moć izmjenljivog kalcija. Izmjenljive kalcijске soli u kostima, amorfnu su spojevi kalcijeva fosfata, labavo vezani u kostima i u reverzibilnoj ravnoteži s kalcijevim i fosfatnim ionima u izvanstaničnoj tekućini. Izmjenljive soli se lako odlažu i lako ponovo otapaju tako da povećanje koncentracije kalcijevih i fosfatnih iona u izvanstaničnoj tekućini iznad normalne razine smjesta izaziva odlaganje izmjenljive soli. Obrnuto, smanjenje koncentracije tih iona izaziva naglu apsorpciju izmjenljive soli. Količina izmjenljive soli iznosi 0,5-1% ukupne količine kalcijevih soli u kostima, odnosno ukupno 125 do 250 mmola kalcija (4).

Slijedeći važan mehanizam kontrole koncentracije kalcijevih iona odvija se putem paratireoidnog i kalcitoninskog sustava. Nakon akutnog povećanja koncentracije kalcija, lučenje PTH se smanjuje, a lučenje kalcitonina povećava. Pri dugotrajnom suvišku ili manjku kalcija čini se da je samo sustav PTH zaista važan za održavanje normalne plazmatske koncentracije kalcijevih iona (4).

1.2.4.1. Vitamin D

Kolekalciferol (vitamin D₃) nastaje obasjavanjem 7-dehidrokolesterola, koji se normalno nalazi u koži, sunčevim zrakama. Prvi korak aktivacije odvija se u jetri, pretvorbom u 25-hidroksikolekalciferol. Taj je proces sam po sebi ograničen jer 25-hidroksikolekalciferol negativnom povratnom spregom inhibira reakciju pretvorbe. Završni korak aktivacije događa se u proksimalnim kanalićima bubrega. Tu nastaje najaktivniji oblik vitamina D, 1,25-dihidroksikolekalciferol. Za obavljanje ovog koraka potreban je PTH. Proizvodnju 1,25-dihidroksikolekalciferola regulira i serumska koncentracija kalcijevih iona na dva načina. Sami kalcijevi ioni sprječavaju odvijanje završnog koraka aktivacije vitamina D, ali u većoj mjeri kontrolu vrše preko regulacije lučenja PTH. Povećanja plazmatska koncentracija kalcija koči lučenje PTH i obratno. Aktivni oblik vitamina D djeluje na crijeva, bubrege i kosti. U probavnom sustavu povećava apsorpciju kalcija i fosfata. Smanjuje izlučivanje kalcija i fosfata mokraćom. Učinak vitamina D na kost je dvostruk. U prekomjernim količinama vitamina izaziva apsorpciju kosti, a u niskim koncentracijama potiče kalcifikaciju kosti (4).

1.2.4.2. Paratireoidni hormon

Paratireoidni hormon povećava apsorpciju kalcija i fosfata iz kostiju i smanjuje izlučivanje kalcija bubrezima, a povećava izlučivanje fosfata. PTH ima dva učinka na apsorpciju kalcija i fosfata iz kosti. Prvi je učinak brz, započinje za nekoliko minuta. Nastaje zbog aktivacije već postojećih koštanih stanica. Drugi je učinak mnogo sporiji, potrebno je nekoliko dana ili tjedana da se potpuno razvije. Taj učinak nastaje zbog proliferacije osteoklasta. Smanjena ekskrecija kalcija rezultat je povećane tubularne reapsorpcije kalcija za koju je odgovoran PTH. Kao što je već spomenuto, PTH ostvaruje svoj učinak i putem probavnog sustava, gdje povećava crijevnu apsorpciju kalcija i fosfata tako što u bubrezima povećava stvaranje 1,25-dihidroksikolekalciferola (4).

1.2.4.3. Kalcitonin

Kalcitonin je peptidni hormon kojeg luči štitnjača. Općenito djeluje suprotno od PTH, a u regulaciji koncentracije kalcija u plazmi snižava njegovu vrijednost. Neposredno smanjuje apsorpcijsku djelatnost osteoklasta. Drugi i dugotrajniji učinak jest smanjenje stvaranja novih osteoklasta (4).

1.3. Osteoporoza

1.3.1. Definicija osteoporoze

Osteoporoza je najčešća metabolička bolest kostiju koja po nekim procjenama zahvaća svaku treću ženu u postmenopauzi. Radi se o metaboličkoj koštanoj bolesti smanjene koštane mase i poremećene mikroarhitekture koštanog tkiva s povećanim rizikom prijeloma. Po definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, osteoporozom se smatra stanje u kojem je koštana masa manja od 2,5 standardne devijacije od one u mladim i zdravih osoba istog spola. Poremećaj pregradnje kosti temeljni je uzrok nastanka osteoporoze zbog sustavno manje količine novostvorene kosti u odnosu na prethodno razgrađenu „staru“ kost. To djelomično potječe od sve manjeg broja osteoblasta koji stvaraju koštani matriks, što je posljedica starenja (5).

Osteoporoza predstavlja rastući javnozdravstveni problem koji utječe na kvalitetu i kvantitetu života te ima utjecaj na medicinski, socijalni i ekonomski aspekt života (6).

1.3.2. Epidemiologija

Osteoporoza uzrokuje 8,9 milijuna fraktura godišnje širom svijeta. Najveći postotak prijeloma opada na područje Europe (34,8%). Incidencija fraktura viša je u žena nego muškaraca (7).

Etnička pripadnost i rasa bitni su faktori koji utječu na prevalenciju osteoporoze. Mongoloidna rasa ima 50% manji rizik razvoja frakture kuka u usporedbi sa pripadnicima bijele rase (8).

1.3.3. Klinička slika

Prijelomi su najvažnija manifestacija osteoporoze. Osteoporotske frakture obično su potpomognute ozljedama male energije, kao što je pad sa stojeće visine. Frakture povezane sa osteoporozom bolne su, dovode do nesposobnosti i deformiteta te smanjuju kvalitetu i kvantitetu života. Prijelom kuka najozbiljnija je posljedica osteoporoze. Žene imaju povećan rizik smrti za 12-20% tijekom dvije godine od prijeloma kuka. Više od 50% onih koje prežive

nesposobne su vratiti se samostalnom životu nakon prijeloma, zahtijevajući dugoročnu kućnu njegu (9).

Vertebralne frakture najčešće su osteoporotske frakture (10). Mogu nastati za vrijeme obavljanja rutinskih dnevnih aktivnosti, bez specifičnog pada ili ozljede (9). Ukazuju na visok rizik za nastanak prijeloma u budućnosti, čak i kada T vrijednost nije u području osteoporoze. Većina osteoporotskih fraktura ostaje neotkrivena osim ako nije zatražena specifična radiološka obrada (RTG kralježnice) (10). Prethodno i svako buduće smanjenje tjelesne visine povezano je sa novim vertebralnim prijelomom (11, 12).

1.3.4. Podjela osteoporoze

Primarna ili idiopatska osteoporoza uključuje juvenilnu, postmenopauzalnu i senilnu osteoporozu. Radi se o najčešćem tipu osteoporoze. Sekundarna osteoporoza nastaje kao posljedica nekih patoloških stanja: endokrinoloških (hipogonadizam, hipokortizolizam, hiperparatiroidizam, akromegalija, diabetes melitus), hematoloških (talasemija, multipli mijelom), gastrointestinalnih (malapsorpcija, celijakija), reumatskih (reumatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus, ankilozantni spondilitis, sklerodermija), nefroloških (renalno zatajenje, kronična tubularna acidoza) ili nastaje kao posljedica uzimanja određenih lijekova (glukokortikoidi, antikoagulantna terapija, diuretici i drugi) (13, 14).

1.3.4.1. Postmenopauzalna osteoporoza

Sniženje koncentracije estrogena u organizmu nakon menopauze glavni je uzrok nastanka postmenopauzalne osteoporoze. Manjak estrogena uzrokuje povećano lučenje interleukina 1 i 6 te čimbenika tumorske nekroze alfa koji potiču aktivnost osteoklasta. Učinak manjka estrogena se također očituje nižom stopom apoptoze osteoklasta, ali i skraćivanjem života osteoblasta. Posljedica su stanjenje, prekidi i lomovi grebica spužvaste kosti (5).

Postmenopauzalna osteoporoza podvrsta je primarne osteoporoze. Karakterizirana je specifičnim obrascem nastanka bolesti, uključuje pretežno gubitak i perforaciju trabekularne kosti u usporedbi sa gubitkom kortikalne kosti što dovodi do rizika od frakture na tipičnim mjestima, kralješcima i distalnom radiusu (15, 16). Teško je previdjeti razvoj i ishod bolesti za svakog pojedinca (17). U postmenopauzalnom razdoblju, manjak estrogena dovodi do

gubitka kosti kombinacijom dvaju uzroka, širenjem koštane šupljine i endostalne resorpcije. Niska razina serumskog estrogena nakon menopauze može dovesti do inhibicije stvaranja periostalne kosti. Zbog ovih promjena smanjuje se koštana sposobnost da izdrži sile savijanja, tako da su i kvaliteta kosti i gustoća (BMD) neovisni prediktivni faktori za razvoj prijeloma (18).

1.3.5. Dijagnoza osteoporoze

U rizičnu skupinu za razvoj postmenopauzalne osteoporoze spadaju sve žene iznad 50 godina života. Za postavljanje dijagnoze potrebna je detaljna anamneza i fizikalni pregled. Također je potrebno procijeniti rizik nastanka prijeloma, koristeći FRAX alat (engl. *fracture risk assessment tool*) ili alat sličan njemu. Na temelju procijenjenog rizika frakture razmatra se potreba mjerenja mineralne gustoće kostiju, koja je ujedno zlatni standard dijagnostike (6).

1.3.5.1. FRAX alat

FRAX alat lako je dostupan i objedinjuje višestruke, klinički značajne rizične čimbenike koji predviđaju rizik frakture, uglavnom neovisne o gustoći kostiju. Klinički rizični faktori su slijedeći: dob, spol, BMI, pušenje, konzumacija alkohola, prethodne frakture, pozitivna obiteljska anamneza frakture kuka, terapija glukokortikoidima, reumatoidni artritis, sekundarna osteoporoza, BDM vrata femura. FRAX predviđa desetogodišnju vjerojatnost frakture kuka zasebno i glavnih osteoporotskih fraktura sveukupno (kuk, kralježnica, humerus, podlaktica). Postotak rizika dobiven FRAX alatom manji je od stvarnog, jer predviđa samo prijelom kuka i glavnih prijeloma, koji sveukupno čine oko polovinu fragilnih prijeloma. Također, pokazuje manji rizik kod osoba sa povećanim rizikom od pada, jer oni nisu direktno obuhvaćenim alatom (19-26).

1.3.5.2. Denzitometrija

Denzitometrija je radiološka pretraga kojom se mjeri mineralna gustoća kostiju. Razlikujemo nekoliko vrsta denzitometrijskih metoda. Uobičajeno se koriste denzitometri koji su zasnovani na DXA (engl. *dual x-ray absorptiometry*) metodi, odnosno apsorpciometriji s pomoću x-zraka dviju različitih energija. Rezultati gustoće kostiju iskazuju se u gramima minerala po kvadratnom centimetru projicirane površine kosti te se pretvaraju u T i Z vrijednosti. T vrijednost prikazuje odstupanje standardne devijacije od prosječne vrijednosti

dobivene kod mladih odraslih istog spola, dok Z vrijednost predstavlja pomak standardne devijacije u usporedbi s osobom iste dobi, rase, etniciteta i spola. T vrijednost se koristi za dijagnostičko kategoriziranje postmenopauzalnih žena. Osim za postavljanje dijagnoze, ova pretraga koristi se i za praćenje odgovora na terapiju (6).

Mjerenje koštane mase preporuča se napraviti u svim slijedećim skupinama: sve žene dobne skupine 65 godina i starije, sve postmenopauzalne žene, pacijentice sa pozitivnom anamnezom fragilnih prijeloma, one sa osteopenijom dijagnosticiranom radiografskom metodom, osobe na glukokortikoidnoj terapiji u trajanju tri ili više mjeseci, pacijentice sa niskim BMI ($<20\text{kg/m}^2$), osobe sa pozitivnom obiteljskom anamnezom osteoporotskih prijeloma, rana menopauza, pušenje cigareta, ekscesivna konzumacija alkohola, sekundarna osteoporoza (27).

Pretraga se ne preporuča obavljati kod djece, adolescenata, zdravih mladih muškaraca ili premenopauzalnih žena, osim u slučaju postojanja značajnog prijeloma u pacijentovoj anamnezi, ili osoba ima specifične rizične faktore za gubitak koštane mase, kao što je dugotrajno uzimanje glukokortikoida (27).

Denzitometrija lumbalne kralježnice (L4-L5) i proksimalnog femura (kuka) pruža precizno i ponovljivo mjerenje na mjestima važnim za nastanak osteoporotičnih prijeloma. 1/3 radijusa također se može koristiti kao mjesto određivanja gustoće kostiju, pogotovo ako prije spomenuta mjesta mjerenja nisu dostupna (27).

Ukoliko je dostupno početno bi trebalo snimiti denzitometrijski oba kuka (27).

1.3.6. Dijagnostički kriteriji za postmenopauzalnu osteoporoza

Klinički se dijagnoza postavlja ako postoji fragilni prijelom (prijelom koji nastaje bez prisutne velike sile) u odsutnosti drugih metaboličkih koštanih bolesti, neovisno o T vrijednosti. Fragilni prijelom definiran je kao prijelom koji nastaje zbog djelovanja sile na kost slične onoj koja nastaje padom iz stojećeg položaja ili manje, koji se ne bi dogodio u normalnoj kosti, s izuzetkom kostiju lubanje, lica, prstiju i nožnih prstiju (28-32).

Dijagnoza se postavlja i temeljem T vrijednosti u rasponu između -1 i -2,5 (osteopenija) u kombinaciji sa povećanim rizikom prijeloma izračunatim pomoću FRAX alata (30-33).

T vrijednost od -2,5 ili manje dovoljan je zaseban kriterij za postavljanje dijagnoze. Jednom kada se T bod zabilježi u vrijednosti -2,5 ili niže, dijagnoza osteoporozе ostaje i u slučaju njegoVa povećanja u višu kategoriju (6).

Kod svih pacijenata sa postavljenom dijagnozom osteoporozе potrebno je napraviti laboratorijske testovi s ciljem isključenja sekundarnih uzroka bolesti. Neka od ovih stanja mogu biti asimptomatska, stoga je laboratorijsko testiranje jedini način detekcije. Ukoliko se osnovnim laboratorijskim pretragama utvrdi patološki otklon u smjeru sekundarne osteoporozе, indicirana je dodatna obrada. Osnovne laboratorijske pretrage obuhvaćaju KKS, 25-hidroksivitamin D, paratiroidni hormon, fosfati te 24 urin za kalcij, natrij i kreatinin (6).

1.3.7. Farmakološka terapija osteoporozе

Farmakološka terapija preporuča se trima skupinama pacijenata. Prvu skupinu čine pacijenti čija je T vrijednost između -1 i -2,5 mjerena u području kralježnice, vrata femura, kuka ili 1/3 radiusa u kombinaciji sa pozitivnom anamnezom fragilnog prijeloma kuka ili kralježnice (34-43). Drugoj skupini T vrijednost iznosi -2.5 i niže u području kralježnice, vrata femura, kuka ili 1/3 radiusa (37,41,42,44-53). Treća skupina ima T vrijednost u rasponu -1 do -2,5 u području kralježnice, vrata femura, kuka ili 1/3 radiusa uz izračunatu FRAX 10-godišnju vjerojatnost za glavne osteoporotske prijelome $\geq 20\%$ ili je desetogodišnja vjerojatnost frakture kuka $\geq 3\%$ u USA ili iznad praga specifičnog za zemlju (54-56).

Prije uvođenja terapije bitno je podijeliti pacijente u kategorije s obzirom na rizik prijeloma budući da razina rizika utječe na odabir početne terapije (6). Jedna je skupina pacijenata koji imaju izrazito visok rizik prijeloma. To su pacijenti sa nedavnim frakturama (unutar zadnjih 12 mjeseci), frakturama koje nastaju za vrijeme uzimanja odobrene terapije za osteoporozu, multiplim frakturama, frakturama kao posljedicama terapije koja oštećuje koštanu masu, jako niska T vrijednost (manje od -3), visok rizik za pad i jako visok rizik za frakture izračunat pomoću FRAX-a (vjerojatnost frakture $>30\%$, frakture kuka $>4,5\%$) (57-60). Svi ostali pripadaju drugoj grupi - grupi visokog rizika za prijelom. Kod osoba koje se nalaze u kategoriji izrazito visokog rizika za frakturu, anabolički lijekovi superiorniji su u usporedbi prema antiresorptivnoj terapiji u smanjenju rizika vertebralnog prijeloma (6).

Četiri lijeka (alendronat, risedronat, zoledronat i denosumab) imaju dokazan širok antifraktorni spektar djelovanja (redukcija rizika prijeloma kralježnice, kuka i nevertebralnih

prijeloma) i trebali bi se, ukoliko nema kontraindikacija, koristiti kao inicijalna terapija za većinu pacijenata koji su kandidati za terapiju (36,37,50,61-64). Pacijenti kategorizirani visokim rizikom frakture terapiju mogu započeti oralnim uzimanjem. Lijekovi koji se injiciraju kao što su denosumab, teriparatid ili zoledronat koriste se kao inicijalna terapija za osobe u kategoriji vrlo visokog rizika prijeloma, zatim za pacijente sa gastrointestinalnim problemima koji ne mogu apsorbirati oralno unesene lijekove, ili za one koji imaju poteškoće pamćenja pa ne bi pouzdano redovito uzimali terapiju. Anabolički lijekovi i lijekovi sa „dvostrukim učinkom“ preferiraju se za pacijente sa vrlo visokim rizikom kao početna terapija. Za pacijente sa visokim rizikom za vertebralne prijelome, ali ne i za nevertebralne ili prijelom kuka, raloksifen je prikladan lijek uz dodatan učinak smanjenja rizika za karcinom dojke. Denosumab nije kontraindiciran kod osoba sa smanjenom bubrežnom funkcijom i nije potrebno prilagođavanje doza kod ove skupine. Međutim, rizik od nastanka hipokalcemije kod započinjanja terapije denosumabom je čini se veći kod osoba sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Postoji minimalno iskustvo korištenja navedenog lijeka kod osoba na dijalizi (6).

1.3.7.1. Bisfosfonati

U najširoj su upotrebi za liječenje osteoporoze. Vežu se za hidroksiapatit u kosti, posebno na mjestima aktivne pregradnje kosti i smanjuje aktivnost osteoklasta. Tri lijeka ove skupine (alendronat, risedronat i zoledronat) imaju dokazan učinak širokog antifrakturnog spektra (35-37,50,63).

1.3.7.2. Kalcitonin

Kalcitonin smanjuje rizik za nastanak novih vertebralnih fraktura u žena sa postmenopauzalnom osteoporozom. Preporuča se ograničiti korištenje kalcitonina dugoročno, primarno zbog postojanja učinkovitijih lijekova za povećanje koštane gustoće. Zbog analgetskog učinka, kratkoročno se preporučuje pacijentima sa akutnim bolnim prijelomom kralježnice (6).

1.3.7.3. Raloksifen

Raloksifen smanjuje rizik vertebralnih prijeloma. Značajno smanjenje rizika za razvoj karcinoma dojke. Za pacijente sa niskom koštanom gustoćom u kralježnici, ali ne i u kuku, prihvatljiva je inicijalna terapija, a posebno je pogodna za pacijentice koje su istodobno u povećanom riziku na razvoj karcinoma dojke (6).

1.3.7.4. Selektivni modulatori estrogenskih receptora

Predstavnik skupine je bazedoksifen. Odobren je od strane FDA kao kombinacija sa konjugiranim konjskim estrogenom. Prednost kombiniranog korištenja s estrogenom jest poboljšavanje koštane gustoće i smanjenje intenziteta valunga, ali bez drugih nuspojava na endometriju i dojci koje su povezane sa izoliranom terapijom estrogena. Pozitivan koštani efekt vidljiv je na multiplim mjestima (6).

1.3.7.5. Anabolički lijekovi (abaloparatid i teriparatid)

Oba su odobrena od strane FDA kao inicijalna terapija za žene sa postmenopauzalnom osteoprozom koje su u visokom riziku prijeloma, a prethodno spomenuti lijekovi nisu učinkoviti. Teriparatid je također odobren za liječenje glukokortikoidima uzrokovane osteoporoze te za osteoporozu kod muškaraca (6).

1.3.7.6. Denosumab

Denosumab je potpuno humanizirano monoklonalno IgG2 protutijelo. Mehanizam djelovanja ostvaruje vezanjem sa visokim afinitetom za RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) sprječavajući njegovo vezanje za RANK te na taj način smanjuje diferencijaciju prekursorskih stanica u zrele osteoklaste te smanjuje funkciju i preživljenje aktiviranih osteoklasta. Za terapiju osteoporoze, doza je 60 mg subkutane injekcije svakih 6 mjeseci. Prijelazom sa bisfosfonata na denosumab ostvaruje se dodatan pozitivan efekt na denzitometriji (6).

Faza III istraživanja lijeka pod nazivom FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months) trajala je tri godine i obuhvaćala je 7868

postemopauzalnih žena (60-90 godina) sa osteoporozom koje su randomizirane i primale su denosumab 60mg svakih 6 mjeseci (n=3902) ili placebo (n=3906). Primarni cilj bio je uvidjeti broj fraktura kralježnice nakon 36 mjeseci od početka. Grupa koja je primala denosumab imala je signifikantno smanjenje relativnog rizika za vertebralne frakture (68%), frakture kuka (40%) i nevertebralne frakture (20%) u usporedbi sa placebom. Ovi podatci doprinijeli su odobrenju denosumaba od strane FDA za liječenje postmenopauzalnih žena sa osteoporozom i visokim rizikom za frakturu (65). U istraživanju u kojem je sudjelovalo 55 osoba sa različitom funkcijom bubrega, od normalne do onih na dijalizi, zaključeno je da denosumab ne zahtjeva prilagodbu doze kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom, jer nisu uočene značajne razlike u farmakodinamskim i farmakokinetičkim parametrima u ovoj populaciji (66).

Najčešće nuspojave denosumaba (koje se mogu javiti u više od 1 na 10 osoba) su bol u rukama, nogama, kostima, zglobovima i mišićima. U bolesnika koji uzimaju navedeni lijek zabilježeni su manje česti ili rijetki slučajevi celulitisa (upale dubokog potkožnog tkiva), hipokalcemije (niske razine kalcija u krvi), preosjetljivosti (alergije), osteonekroze čeljusti (oštećenja kosti čeljusti koja mogu prouzročiti bol, rane u ustima ili klimanje zuba) i neuobičajenih fraktura bedrene kosti. Denosumab ne smije se primjenjivati u osoba s hipokalcemijom (67).

Opisani su slučajevi multiplih fraktura kralježnice nakon prekida uzimanja denosumaba. Zbog ovog fenomena, za kojeg se ne zna kako nastaje, nije preporučljivo prekidati terapiju. Pacijente treba upozoriti zašto je bitno ne preskakati doze. Ukoliko je uzimanje lijeka neredovito, pacijenta treba prebaciti na alternativnu antiresorptivnu terapiju (6).

1.3.8. Praćenje tijekom terapije

Terapija se prati serijskim mjerenjem gustoće kostiju. Bitno je napraviti inicijalni snimak prije početka uzimanja terapije. Za pacijente na terapiji ili za one koje su na inicijalnoj procjeni bili blizu terapijskog praga, denzitometriju bi trebalo raditi svake 1-2 godine, do stabilizacije nalaza. Kasnije se preporuča raditi u širim intervalima, iako učestalost testiranja mora biti individualizirana, ovisno o pacijentovom kliničkom stanju. Cilj praćenja jest prepoznati pacijente sa značajnim gubitkom koštane gustoće. U pacijenata na terapiji, stabilna ili rastuća gustoća kosti zadovoljavajući je odgovor na terapiju. Ukoliko dolazi do značajnog

smanjenja gustoće, treba pronaći uzrok. Pacijent možda ne uzima terapiju redovito, uzima terapiju koja dovodi do koštanog gubitka ili postoje sekundarni uzroci osteoporoze (6).

Cilj terapije je prevencija frakture. Dobar odgovor na terapiju znači stabilizaciju ili povećanje koštane mineralne gustoće, bez novih fraktura ili progresije vertebralnih fraktura. Definicija terapijskog neuspjeha je značajno smanjenje gustoće kostiju ili rekurentne frakture u pacijenata koji redovito uzimaju terapiju. Samo jedan prijelom nastao za vrijeme terapije ne znači nužno da je terapija neuspješna dok dva ili više prijeloma ukazuju na loš odgovor na terapiju (6).

1.3.9. Savjeti pacijentu

Promjena životnog stila ima bitnu ulogu u poboljšanju koštanomišićnog integriteta, očuvanju koštane snage i prevenciji frakture. Pacijentu treba savjetovati redoviti unos kalcija i vitamina D (preporučeni dnevni unos kalcija za osobe starije od 50 godina je 1,200 mg, a vitamina D najmanje 1,000 jedinica). Preporuča se ograničenje unosa kofeina na jednu do dvije šalice dnevno. Konzumaciju alkohola trebalo bi ograničiti na najviše dva alkoholna pića dnevno, pri čemu je jednom piću ekvivalent 120ml vina, 30 ml likera ili 260 ml piva (6). Točan mehanizam kojim pušenje povećava rizik prijeloma nije poznat, ali povezanost postoji, zbog čega cigaretni dim treba izbjegavati. Pacijente treba poticati na redovitu fizičku aktivnost. Adekvatan izbor vježbi jest 30-40 minuta šetnje, par minuta vježbi za leđa i držanje, što se preporuča ponavljati 3-4 puta tjedno. S obzirom na to da je pad glavni uzrok većine prijeloma, adekvatna skrb za ljude s osteoporozom morala bi uključivati program za prevenciju pada (68). Svim pacijentima sa signifikantnom kifoza, boli u leđima i nestabilnosti hoda treba preporučiti fizikalnu terapiju (69). Opisanim načinom života ne ostvaruju se benefiti samo kod osteoporoze, već i kod brojnih drugih kroničnih bolesti (6).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je utvrditi kvalitetu zdravlja oboljelih od osteoporoze liječenih denosumabom putem anketnog upitnika.

Specifični cilj ovog istraživanja je utvrditi povezanost prijeloma sa pokazateljima iz anketnog upitnika o kvaliteti zdravlja.

Hipoteza: Kvaliteta zdravlja bolesnica s osteoporozom liječenih denosumabom je veća kod odsustva komorbiditeta bez obzira na broj prijeloma.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Opis istraživanja

Prema rada radi se o presječnom istraživanju. Isto je provedeno na Klinici za unutarnje bolesti, KBC Split. Odobreno je od strane Etičkog povjerenstva KBC- a Split.

Ispitanici su ženske osobe sa dijagnozom osteoporoze koje se kontroliraju na Zavodu za endokrinologiju i dijabetologiju KBC-a Split. U istraživanje su uključene sve pacijentice koje su usmenim putem pristale odgovarati na anketni upitnik. Sve pacijentice primile su najmanje jednu dozu denosumaba te su starije od 45 godina. Iz ispitivanja su isključene sve pacijentice koje su usmenim putem odbile odgovarati na anketni upitnik. Isključene su pacijentice koje nisu na terapiji denosumabom.

3.2. Metode prikupljanja i obrade podataka

Prikupljanje podataka odvijalo se od studenog 2020. godine do ožujka 2021. godine. Obzirom na pandemiju uzrokovanu SARS-CoV-2 virusom, nije bilo fizičkog kontakta, već su sve pacijentice kontaktirane isključivo telefonskim putem.

Sudionice su odgovarale na anketni upitnik koji se sastojao od više podskupina pitanja. Isti je prethodno korišten od strane Kaštelan D i sur. 2010. godine (70). Općim dijelom upitnika prikupljeni su podatci o dobi, spolu i stupnju obrazovanja. Pitanja specifična za osteoporozu grupirana su u sljedeće kategorije: strah, fizička onesposobljenost, potreba za prilagođavanjem, potencijalno smanjenje tjelesne visine, potencijalno postojanje promjene u tjelesnom držanju (poput pogrbljenosti), potencijalni prijelomi nakon 45. godine života, subjektivna procjena kvalitete života i zdravlja te obiteljska anamneza osteoporoze.

Prisutnost straha ispitana je upotrebom 6 čestica. Ispitanici su na svaku česticu odgovarali upotrebom mjerne skale sa četiri razine intenziteta od nimalo do jako, te su im pridružene vrijednosti na sljedeći način: nimalo = 1; malo = 2; umjereno = 3 te jako = 4. Unutarnja dosljednost korištene mjerne skale ispitana je Cronbach alpha pokazateljem. Cronbach alpha ima vrijednost 0,948, iz čega se može utvrditi postojanje visoke razine unutarnje dosljednosti korištene mjerne skale, odnosno upotreba odabranih 6 čestica kod kreiranja dimenzije promatranja straha je opravdana.

Fizička onesposobljenost je ispitana upotrebom grupe od 7 čestica gdje su ispitanici iskazivali učestalost u rasponu odgovora od nimalo do jako, te su im pridružene vrijednosti na sljedeći način: nimalo = 1; malo = 2; umjereno = 3, te jako = 4. Unutarnja dosljednost korištene mjerne skale ispitana je Cronbach alpha pokazateljem. Cronbach alpha ima vrijednost 0,937,

iz čega se može utvrditi postojanje visoke razine unutarnje dosljednosti korištene mjerne skale, odnosno upotreba odabranih 7 čestica kod kreiranja dimenzije promatranja fizičke onesposobljenosti je opravdana.

Potreba za prilagođavanjem je ispitana upotrebom 9 čestica na koje su ispitanici iskazivali slaganje u rasponu od u potpunosti se slažem do u potpunosti se ne slažem, te su stupnjevima slaganja dodijeljene sljedeće vrijednosti: u potpunosti se slažem = 4; slažem se = 3; ne slažem se = 2, te u potpunosti se ne slažem = 1.

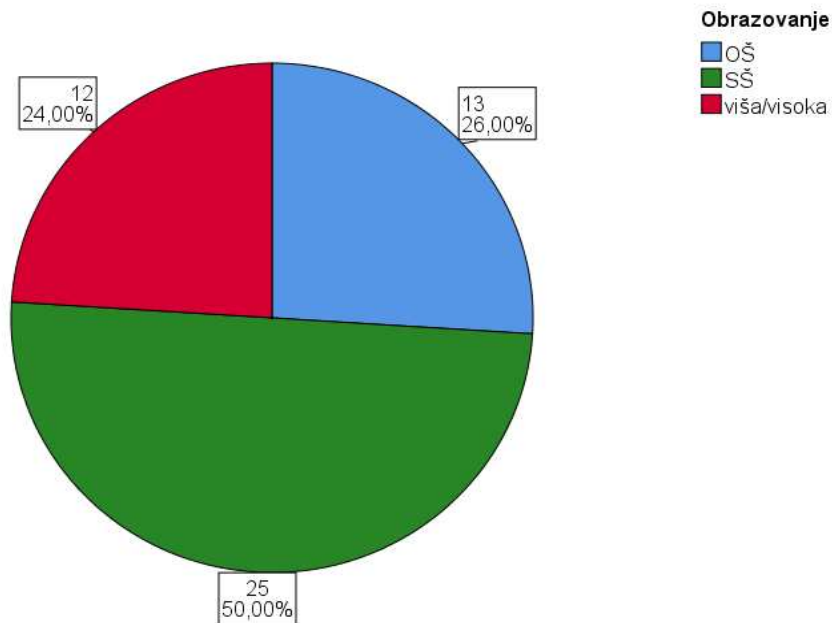
Sve pacijentice upitane su jesu li primijetile smanjenje tjelesne visine nakon 25. godine života. Ukoliko je odgovor bio potvrđan, važno nam je bilo za koliko centimetara. Pacijenticama se također postavilo pitanje jesu li primijetile promjenu u tjelesnom držanju (poput pogrbljenosti). Ako istu nisu uočile, slijedilo je pitanje o važnosti izbjegavanja takvog držanja. S druge strane, ukoliko je došlo do promjene u tjelesnom držanju, ispitanice su upitane o važnosti sakrivanja navedene promjene. Sve sudionice pitane su o povijesti prijeloma kuka, ručnog zgloba ili kralješka nakon 45. godine života. Ukoliko su imale neki od navedenih prijeloma bitna je etiologija istog (da li se dogodio nakon naglog pokreta ili pada sa stojeće visine ili niže). Sve pacijentice procijenile su sveukupno zdravlje i kvalitetu života te su dale podatke o postojanju osteoporoze u obitelji. Uvidom u medicinsku dokumentaciju izvađeni su sljedeći podatci: denzitometrijski nalaz (T vrijednost), anamneza fraktura te komorbiditeti.

3.6. Statistička obrada podataka

U ovom radu koriste se primijenjene kvantitativne metode u biomedicini. Kao instrument istraživanja koristi se anketni upitnik koji je proveden među 50 ispitanika u razdoblju od studenog 2020 do ožujka 2021. U radu se koriste metode grafičkog i tabelarnog prikazivanja kojima se prezentira struktura odgovora na anketna pitanja. Upotrebom metoda deskriptivne statistike prezentiraju se srednje vrijednosti, i to aritmetička sredina i medijan, dok se kao pokazatelji odstupanja oko srednjih vrijednosti koriste standardna devijacija te interkvartilni raspon. Normalnost je prethodno ispitana Kolmogorov-Smirnov testom. χ^2 testom se ispituje razlika u zastupljenosti odgovora na anketna pitanja. Hipoteze se ispituju upotrebom Pearsonove korelacije, dok je analiza rađena u statističkom softveru STATISTICA 12 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, Californica). Zaključci se donose pri razini značajnosti od 5%. Razlike u numeričkim vrijednostima se provodi upotrebom T-testa.

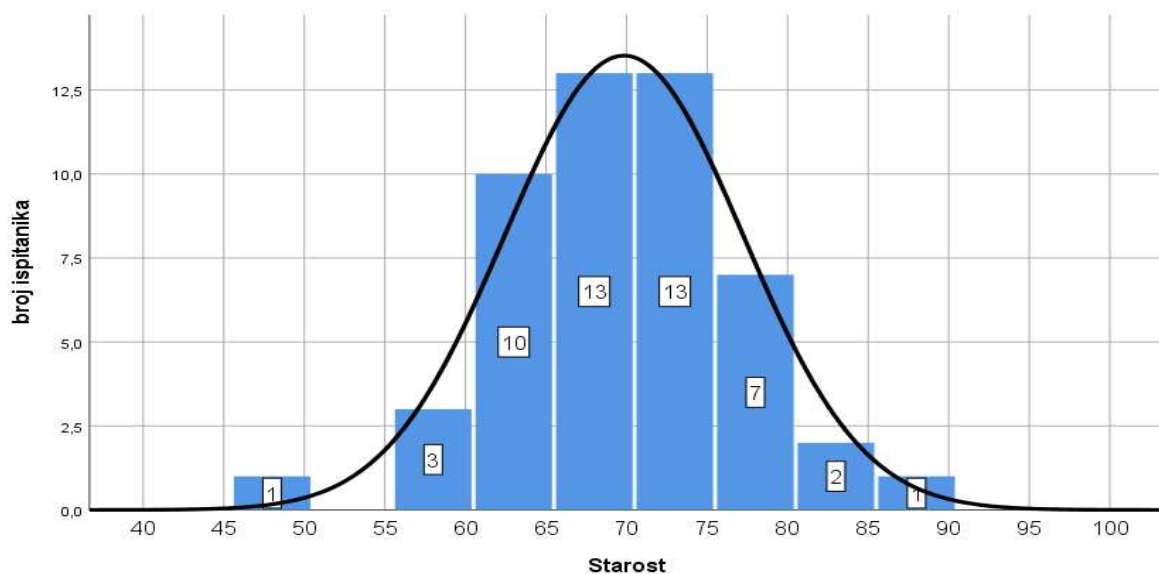
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Prema stupnju obrazovanja najveći broj ispitanika ima završenu srednju stručnu spremu, te ih je za 13 više u odnosu na zastupljenost ispitanika za završenom višom/visokom stručnom spremom ($\chi^2= 6,28$; $p=0,043$), što je prikazano na slici 1.



Slika 1. Raspodjela ispitanici prema stupnju obrazovanja

Srednja životna dob ispitanika je 69 godina (IQR=65,00-75,00). Riječ je o ispitanicima starije životne dobi. Podatci su prikazani na slici 2.



Slika 2. Raspodjela ispitanika prema dobi

4.1. Pokazatelji kvalitete zdravlja

4.1.1. Strah

Najveća razina straha je utvrđena kod čestice „Da li strah od boli uzrokovane prijelomom kosti utječe na Vaš život?“ gdje je utvrđena srednja razina straha 3,00 sa interkvartilnim rasponom 1,00 - 4,00, dok je najmanja razina straha utvrđena kod čestice „Da li strah od bespomoćnosti zbog osteoporoze utječe na Vaš život?“ gdje je utvrđena srednja razina straha 2,00 sa interkvartilnim rasponom 1,00 - 3,00. Ukupna razina straha je u prosjeku izmjerena u vrijednosti 2,33 sa interkvartilnim rasponom 1,00 - 3,00 (Tablica 1).

Tablica 1. Čestice kojima se ispituje strah

	N	Medijan	IQR
Da li strah od pada, ukoliko se ne pridržavate za nešto, utječe na Vaš život?	50	3,00	(1,00-3,00)
Da li strah od pada i nemogućnosti da se ustanete utječe na Vaš život?	50	2,00	(1,00-4,00)
Da li strah od pada i posljedičnog prijeloma kosti utječe na Vaš život?	50	2,00	(1,00-4,00)
Da li strah od boli uzrokovane prijelomom kosti utječe na Vaš život?	50	3,00	(1,00-4,00)
Da li strah od ograničene pokretljivosti zbog osteoporoze utječe na Vaš život?	50	2,00	(1,00-4,00)
Da li strah od bespomoćnosti zbog osteoporoze utječe na Vaš život?	50	2,00	(1,00-3,00)
Strah	50	2,33	(1,00-3,00)

4.1.2. Fizička onesposobljenost

Najveća razina fizičke onesposobljenosti ispitanika je utvrđena kod čestice „Kolike (fizičke) poteškoće imate pri podizanju težeg tereta, na primjer vrećice u kupovini ili manjeg djeteta?“ gdje je utvrđena srednja razina onesposobljenosti 3,50 sa interkvartilnim rasponom 2,00-4,00, dok je najmanja razina fizičke onesposobljenosti utvrđena kod čestice „Koliko (fizičkih) poteškoća imate pri obavljanju aktivnosti kao što su šetanje, plivanje, kuglanje, golf?“ gdje je utvrđena srednja razina onesposobljenosti 3,00 sa interkvartilnim rasponom 1,00-3,00. Ukupna razina fizičke onesposobljenosti je 3,14 sa interkvartilnim rasponom 1,57 - 3,71 (Tablica 2).

Tablica 2. Čestice kojima se ispituje fizička onesposobljenost

	N	Medijan	IQR
Kolike (fizičke) poteškoće imate pri guranju ili povlačenju teških vrata?	50	3,00	(2,00-4,00)
Kolike (fizičke) poteškoće imate pri usisavanju?	50	3,00	(2,00-4,00)
Kolike (fizičke) poteškoće imate pri podizanju težeg tereta, na primjer vrećice u kupovini ili manjeg djeteta?	50	3,50	(2,00-4,00)
Koliko (fizičkih) poteškoća imate pri obavljanju aktivnosti kao što su šetanje, plivanje, kuglanje, golf?	50	3,00	(1,00-3,00)
Koliko (fizičkih) poteškoća imate pri kupovanju odjeće ili poklona?	50	3,00	(1,00-4,00)
Koliko (fizičkih) poteškoća imate pri pripremanju hrane za posebne obiteljske skupove ili prijatelje?	50	3,00	(2,00-4,00)
Koliko (fizičkih) poteškoća imate pri posjetu rođacima ili prijateljima koji ne žive u blizini?	50	3,00	(1,00-4,00)
Fizička onesposobljenost	50	3,14	(1,57-3,71)

4.1.3. Potreba za prilagođavanjem

Najveća potreba za prilagođavanjem je utvrđena kod čestice „Zbog vlastite sigurnosti nosim praktične cipele“ gdje je utvrđena srednja razina slaganja 4,00 sa interkvartilnim rasponom 4,00-4,00, dok je najniža razina potrebe za prilagođavanjem utvrđena kod čestice „Koristim sprave za doseganje ili hvatanje koje mi pomažu kada želim nešto dohvatiti“ gdje je utvrđena srednja razina slaganja s tvrdnjom 3,00 sa interkvartilnim rasponom 2,00-4,00. Ukupna razina potrebe za prilagođavanjem je 2,94 interkvartilnim rasponom 2,44-3,67 (Tablica 3).

Tablica 3. Čestice kojima se ispituje potreba za prilagođavanjem

	N	Medijan	IQR
Moram pažljivo planirati svoje aktivnosti kako se ne bih iscrpila	50	3,00	(2,00-4,00)
Izbjegavam putovanja jer mi stvaraju previše problema ili me previše umaraju	50	3,00	(2,00-4,00)
Izbjegavam aktivnosti u grupi zato što ih mogu izvoditi samo vlastitom brzinom	50	3,00	(2,00-4,00)
Moje fizičko zdravlje sprječava me u obavljanju društveno korisnih aktivnosti ili dobrovoljnom radu	50	3,00	(2,00-4,00)
Teško mi je planirati aktivnosti čak i samo nekoliko dana unaprijed budući da ne mogu predvidjeti moje fizičko zdravlje	50	3,00	(2,00-4,00)
nosim odjeću koju smatram manje privlačnom budući da mi samo ona pristaje	50	4,00	(3,00-4,00)
Zbog vlastite sigurnosti nosim praktične cipele	50	4,00	(4,00-4,00)

Koristim sprave za dosezanje ili hvatanje koje mi pomažu kada želim nešto dohvatiti	50	3,00	(2,00-4,00)
teško mi je dohvatiti stvari koje se nalaze poviše ili naniže tako da ih držim uglavnom u visini očiju	50	3,00	(3,00-4,00)
Potreba za prilagođavanjem	50	2,94	(2,44-3,67)

4.1.4. Smanjenje tjelesne visine

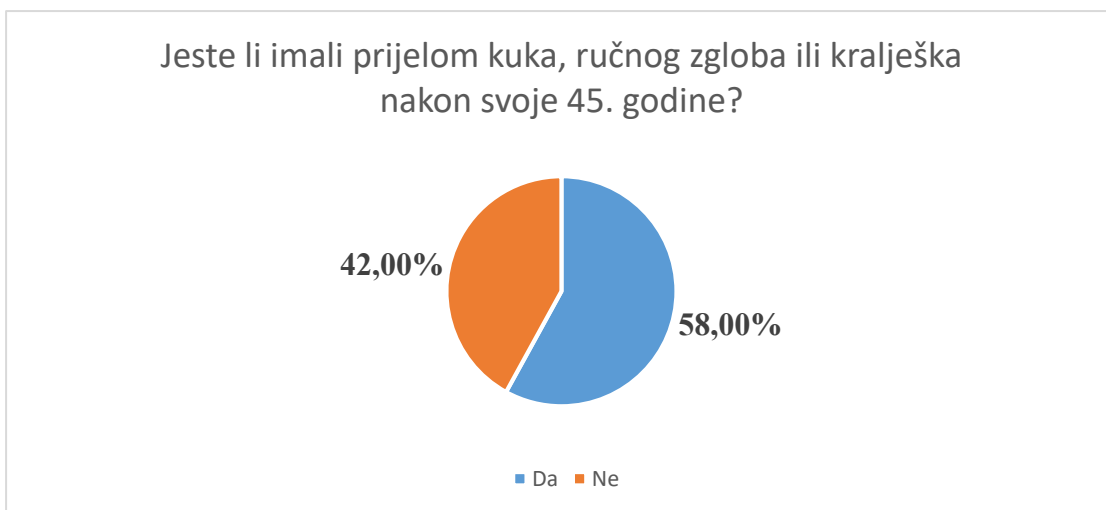
Smanjenje tjelesne visine utvrđeno je kod 49 ispitanika (98%). Prosječno smanjenje tjelesne visine nakon 25 godine je 4,63 cm sa prosječnim odstupanjem od aritmetičke sredine 2,76 cm.

Promjenu u tjelesnom držanju uočilo je 76,00% ispitanika, te je utvrđeno da je riječ o većini pacijenata.

Kod ispitanih pacijenata koji nisu primijetili promjenu u tjelesnom držanju, važno je navedenu promjenu držanja izbjeći u umjerenoj (n=5) i jakoj (n=6) razini (ispitanice se trude da do navedene promjene u tjelesnom držanju ne dođe). Postojanje razlike u zastupljenosti navedenih odgovora nije utvrđeno.

Najvećem broju ispitanih pacijenata koji su primijetili promjenu u držanju nije nimalo važno sakriti takvu promjenu, te ih je za 13 više u odnosu na zastupljenost pacijenata kojima je navedeno malo važno, te je razlika u zastupljenosti utvrđena.

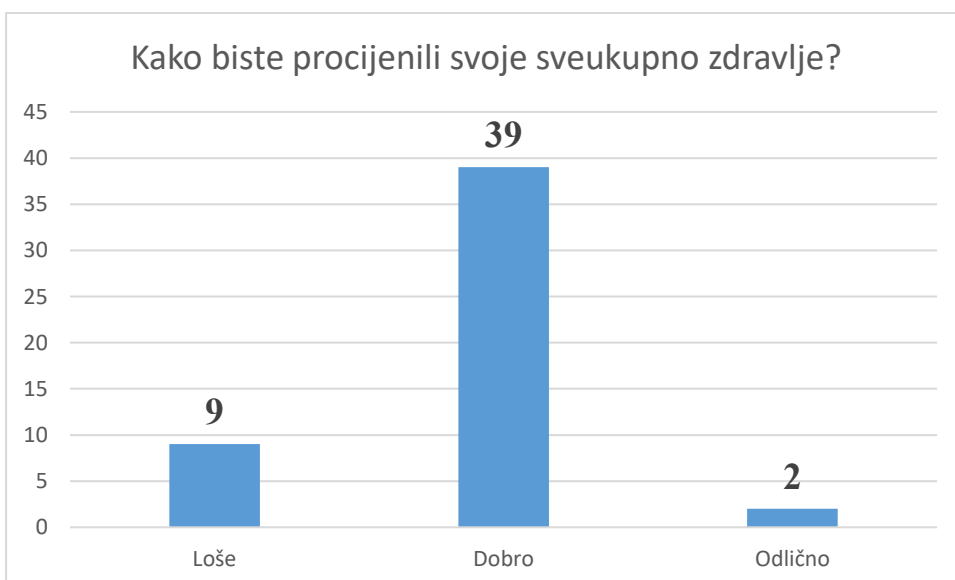
Prijelom kuka, ručnog zgloba ili kralješka nakon svoje 45. godine imalo je 29 ispitanih pacijenata (58,00%), dok isti nije imalo 21 ispitanih pacijenata (42%), što je prikazano na slici 3.



Slika 3. Omjer ispitanica s i bez prijeloma do 45. godine života

Među ispitanim pacijentima koji su imali prijelom kuka, ručnog zgloba ili kralješka nakon svoje 45. godine, prijelom se najčešće dogodio nakon naglog pokreta ili pada sa stojeće visine ili niže.

Najveći broj ispitanih pacijenata svoje bi sveukupno zdravlje ocijenilo kao dobro (n=39; 78,00%), 2 ispitanika (4%) kao odlično, a 9 ispitanika (18%) kao loše (slika 4).



Slika 4. Subjektivna procjena zdravlja

Kvalitetu života vezanu uz zdravlje najveći broj ispitanih pacijenata je ocijenilo kao dobro (n=42; 84,00%), dok najmanji broj ispitanika (n=3 ; 6,00%) ocijenilo kao loše, te je ispitivanjem utvrđeno da je najčešća kvaliteta života vezana uz zdravlje dobra.

U obitelji je najčešće osteoporozi imala mama (n=14; 28%), dok je osteoporoza kod ispitanika muškog spola (brat) zastupljena kod tek jednog ispitanika.

Ispitivanjem povezanosti između starosne dobi i straha nije utvrđeno postojanje povezanosti ($r=-0,027$; $p=0,425$). Starosna dob nije povezana niti sa fizičkom onesposobljenosti ($r=0,139$; $p=0,168$), dok je postojanje povezanosti između starosne dobi i potrebe za prilagođavanjem pozitivna i statistički značajna, odnosno osobe starije životne dobi u većoj mjeri imaju potrebu za prilagođavanjem i suprotno ($r=0,258$; $p=0,036$). Ispitivanjem povezanosti između straha i fizičke onesposobljenosti je utvrđeno postojanje statistički značajne povezanosti ($r=0,418$; $p=0,001$), odnosno osobe sa većom razinom straha imaju veću razinu fizičke onesposobljenosti i suprotno. Strah i potreba za prilagođavanjem nisu statistički značajno povezani ($r=0,232$; $p=0,053$). Ispitivanjem povezanosti između fizičke onesposobljenosti i potrebe za prilagođavanjem je utvrđeno postojanje pozitivne i statistički značajne povezanosti ($r=0,640$; $p<0,001$). Dakle osobe sa većom razinom fizičke onesposobljenosti imaju veću potrebu za prilagođavanjem i suprotno.

Srednja vrijednost T-broja lumbalne kralježnice je -2,57 sa prosječnim odstupanjem od prosjeka 1,09, dok je među pacijentima utvrđena srednja vrijednost T- broja femura -2,31 s prosječnim odstupanjem od prosjeka 0,84.

30 ispitanica (60%) u svojoj anamnezi ima zabilježen vertebralni prijelom, dok je nevertebralni prijelom imalo 13 pacijentica (26%).

Vrijednost denzitometrijskog mjerenja (T vrijednost) lumbalne kralježnice je pozitivno povezana sa starosti, odnosno starije osobe imaju niže vrijednosti ($r=0,349$; $p=0,013$), dok povezanost sa ostalim varijablama nije utvrđena.

Ispitivanjem povezanosti između T-vrijednosti femura i starosti, straha, fizičke sposobnosti, te prilagođavanja nije utvrđeno postojanje povezanosti ($p>0,050$) (Tablica 4).

Tablica 4. Korelacija između T vrijednosti i pokazatelja kvalitete zdravlja

		Korelacija					
		T vrijednost u području lumbalne kralježnice	T vrijednost u području femura	Starost	Strah	Fizička sposobnost	Prilagođavanje
vrijednost denzitometrijskog mjerenja lumbalne kralježnice	r	1					
	P*						
	N	50					
vrijednost denzitometrijskog mjerenja femura	r	,128	1				
	P*	,377					
	N	50	50				
Starost	r	,349*	,270	1			
	P*	,013	,058				
	N	50	50	50			
Strah	r	-,053	-,015	-,027	1		
	P*	,716	,919	,850			
	N	50	50	50	50		
Fizička sposobnost	r	-,157	-,035	,139	,418**	1	
	P*	,276	,809	,335	,002		
	N	50	50	50	50	50	
Prilagođavanje	r	,057	-,019	-,258	-,232	-,640**	1
	P*	,692	,895	,071	,105	,000	
	N	50	50	50	50	50	50

*. Korelacija je statistički značajna pri graničnoj razini signifikantnosti 0,05

** . Korelacija je statistički značajna pri graničnoj razini signifikantnosti 0,01

Ispitivanjem povezanosti između vertebralnog prijeloma i nevertebralnog prijeloma sa strahom, starosti, fizičkom sposobnosti, te prilagođavanjem nije utvrđeno postojanje povezanosti ($p > 0,050$) (Tablica 5).

Tablica 5. Korelacija između prijeloma i pokazatelja kvalitete zdravlja

	Korelacija						
		vertebralni prijelom	nevertebralni prijelom	Strah	Fizička sposobnost	Prilagođavanje	Starost
vertebralni prijelom	rho	1,000					
	P*	.					
	N	30					
nevertebralni prijelom	rho	,801	1,000				
	P*	,056	.				
	N	6	13				
Strah	rho	-,283	,392	1,000			
	P*	,130	,186	.			
	N	30	13	50			
Fizička sposobnost	rho	,005	,032	,401**	1,000		
	P*	,978	,918	,004	.		
	N	30	13	50	50		
Prilagođavanje	rho	,153	-,116	-,238	-,633**	1,000	
	P*	,421	,705	,096	,000	.	
	N	30	13	50	50	50	1,000
Starost	rho	-,328	,210	-,024	,127	-,276	
	P*	,077	,492	,871	,379	,052	.
	N	30	13	50	50	50	50

** . Korelacija je statistički značajna pri graničnoj razini signifikantnosti 0,01

*Spearmanova korelacija

Za 2,85 puta je veći broj promatranih pacijenata koji imaju komorbiditete u odnosu na zastupljenost pacijenata koji nemaju komorbiditete, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje razlike u zastupljenosti pacijenata s obzirom na prisutnost komorbiditeta.

Za 0,34 boda je veća razina straha kod promatranih pacijenata koji nemaju komorbiditete u odnosu na razinu straha pacijenata koji imaju komorbiditete, dok ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike ($t=0,98$; $p=0,333$).

Fizička sposobnost je za 0,02 boda veća kod promatranih pacijenata koji nemaju komorbiditete u odnosu na pacijente koji imaju komorbiditete, dok ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike ($t=0,06$; $p=0,955$).

Razina prilagođavanja je za 0,22 boda veća kod promatranih pacijenata koji nemaju komorbiditete u odnosu na pacijente koji imaju komorbiditete, dok ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike ($t=1,10$; $p=0,277$) (Tablica 6).

Tablica 6. Utjecaj komorbiditeta na pokazatelje kvalitete zdravlja

	Komorbiditeti				p*
	Ne		Da		
	Medijan	IQR	Medijan	IQR	
Strah	2,67	(2,00-3,00)	2,33	(1,00-3,00)	0,324
Fizička sposobnost	3,28	(1,71-3,43)	3,14	(1,57-3,71)	0,991
Prilagođavanje	2,33	(2,00-2,56)	1,78	(1,33-2,44)	0,357

*Mann-Whitney U test

5. RASPRAVA

Cilj istraživanja je utvrditi kvalitetu zdravlja oboljelih od osteoporoze liječenih denosumabom putem anketnog upitnika. Kvalitetu zdravlja definiramo kao parametar koji pokazuje zdravstvene aspekte pojedinca, poput fizičke, emocionalne i socijalne komponente života. Praćenjem dinamike kvalitete zdravlja dobivamo uvid u stupanj progresije bolesti kao i učinkovitost provedenih terapijskih intervencija (71). U ovom istraživanju analizirano je više parametara čime smo dobili uvid u kvalitetu zdravlja ispitanika. Analizirani su slijedeći podatci: dob ispitanika i stupanj obrazovanja, strah, posljedice osteoporoze, zdravlje i demografski podatci, fizička sposobnost te potreba za prilagođavanjem. Pronađena je statistički značajna razlika između starosne dobi i potrebe za prilagođavanjem. Time je pokazano kako osobe starije životne dobi u većoj mjeri imaju potrebu za prilagođavanjem i suprotno. Statistički značajna razlika pronađena je između straha i fizičke onesposobljenosti, odnosno osobe s većom razinom straha imaju veću razinu fizičke onesposobljenosti i suprotno. Ispitivanjem povezanosti između fizičke onesposobljenosti i potrebe za prilagođavanjem je utvrđeno postojanje pozitivne i statistički značajne povezanosti ($r=0,640$; $p<0,001$). Dakle, osobe sa većom razinom fizičke onesposobljenosti imaju veću potrebu za prilagođavanjem i suprotno.

Kvalitetu zdravlja Rumunjskih postmenopauzalnih žena sa osteoporozom i fragilnim prijelomima analizirali su Ciubean A.D. i sur.. Pokazali su da žene sa osteoporozom imaju lošiju kvalitetu zdravlja u usporedbi s kontrolnom skupinom žena bez navedene dijagnoze. Također, unutar skupine žena sa osteoporozom postoji razlika u kvaliteti zdravlja, preciznije u domeni boli. Žene koje imaju pozitivnu anamnezu fragilnih prijeloma detektiraju veću razinu boli (71).

Istraživanje Hayashi S i sur. provedeno 2019. godine ima sličnosti s ovim radom. Njihovi sudionici redom su osobe s dijagnozom osteoporoze, komorbiditete ima 71.7% ispitanika (u našem istraživanju 74%). Također se svi sudionici liječe denosumabom. Glavna razlika jest u frekvenciji provođenja anketnog upitnika. U ovom radu istraživanje je bazirano na jednoj provedenoj anketi, a u radu Hayashi S i sur. provedeno je anketiranje svakih šest mjeseci u trajanju od dvije godine (0,6,12,18,24 mjeseca). Temeljem više anketnih upitnika, pokazali su da liječenje denosumabom dovodi do povećanja koštane mineralne gustoće. Na ljestvici boli vidi se trend snižavanja, što ukazuje na poboljšanje kvalitete zdravlja kod osoba liječenih denosumabom. Obzirom na rezultate Hayashi S i sur. , bez obzira što je u ovom istraživanju provedena samo jedna anketa, zbog limitiranosti suradnje uslijed pandemije

uzrokovane SARS-CoV-2 virusom, očekujemo da će kvaliteta zdravlja i koštana mineralna gustoća anketiranih ispitanika biti poboljšana u narednom periodu (72).

Specifični cilj istraživanja bio je utvrditi povezanost prijeloma sa pokazateljima iz anketnog upitnika o kvaliteti zdravlja. Sudionici predmetnog ispitivanja imali su ukupno 30 vertebralnih i 13 nevertebralnih prijeloma. Ispitivanjem povezanosti između vertebralnog i nevertebralnog prijeloma sa strahom, starosti, fizičkom sposobnosti, te prilagođavanjem nije utvrđeno postojanje statistički značajne povezanosti.

Posljedice osteoporotskog prijeloma su višestruke. Nakon osteoporotske frakture pojedinac ima povećan rizik nastanka naknadnog prijeloma. Prema analizama baze podataka Medicare-a provedenim od strane Hansen D i sur., rizik nastanka naknadnog prijeloma raste za tri puta tijekom narednih godinu dana u usporedbi s osobama bez prethodnog prijeloma. Prema tome, godina nakon prijeloma ključna je za postavljanje dijagnoze i liječenja osteoporoze, kao i za educiranje pacijenta s ciljem smanjenja individualnog rizika za nastanak prijeloma. Procijenjeno je da je 260 000 korisnika Medicare-a, odnosno svaka peta osoba, umrla unutar 12 mjeseci od novonastale osteoporotske frakture u 2015. godini. U slučaju prijeloma kuka, 30 % korisnika Medicare-a umrlo je unutar 12 mjeseci od nastanka frakture (73).

Osteoporotski prijelomi, osim smanjenja kvalitete života, predstavljaju veliki trošak za zdravstveni sustav. Prema podacima iz literature, procijenjeni godišnji trošak zbrinjavanja osteoporotskih prijeloma u Medicare-u za 2018. godinu iznosi 57 milijarda dolara te se procjenjuje porast troškova na 95 milijadra dolara u 2040. godini. Uzima se da je godišnji trošak za jednog pacijenta nakon osteoporotskog prijeloma porastao na dvostruko veću razinu (73).

Zaključno, podatci iz literature ukazuju da liječenje pacijenata denosumabom poboljšava kvalitetu života i rezultat denzitometrijskog mjerenja, čime se smanjuje rizik nastanka prijeloma. Manji rizik nastanka prijeloma znači manju vjerojatnost nastanka komplikacija za pojedinca kao i ukupni trošak liječenja pacijenata sa osteoporozom (71-73).

Hipoteza istraživanja je bila da kvaliteta zdravlja bolesnica s osteoporozom liječenih denosumabom je veća kod odsustva komorbiditeta bez obzira na broj prijeloma. U rezultatima smo vidjeli visoku zastupljenost pacijenata s komorbiditetima (2,85 puta je veći broj osoba s komorbiditetima). Unatoč tome, hipoteza nije potvrđena. Vidjeli smo da je strah veći kod osoba bez komorbiditeta, ali nema statistički značajne razlike. Moguće tumačenje navedene tvrdnje

jest to da su osobe s komorbiditetima već prošle psihičku prilagodbu nakon dobivenih drugih kroničnih dijagnoza. Naučile su prevladati strah od bolesti i živjeti život na najkvalitetniji mogući način. S druge strane, osobe bez komorbiditeta nikad se prije nisu morale prilagođavati novom načinu života, pa prilikom prve kronične dijagnoze imaju strah od nepoznatog. Fizička sposobnost oboljelih od osteoporoze je veća kod osoba bez komorbiditeta. Prema anketnom upitniku ovog istraživanja oboljeli od osteoporoze bez komorbiditeta su pokazali i veću mogućnost prilagođavanja.

Među ograničenjima u interpretaciji rezultata najvažnije je istaknuti da veliki postotak naših ispitanika (74%) ima komorbiditete. Svi ispitanici su u tijeku provođenja anketnog upitnika naglasili kako su njihovi odgovori zbirni rezultat starosne dobi, osteoporoze i drugih bolesti. Zbog toga se njihovi odgovori ne mogu povezati isključivo sa osteoporozom. Anketni upitnik sadrži brojna pitanja vezana za kvalitetu života, a odgovori su subjektivni. Nedostatak objektivnih odgovora i nemogućnost vizualizacije pitanja (anketa je provedena telefonski, zbog ograničenja nametnutih SARS-CoV-2 pandemijom) vjerojatno su utjecali na rezultate. Još jedno ograničenje istraživanja je mali uzorak ispitanika koji je posljedica smanjenog priliva pacijenata uvjetovan s pandemijom uzrokovanom SARS-CoV-2 virusom i ograničenjima u kretanju ljudi. Iako na ispitivanom uzorku nije dokazana statistički značajna razlika među ispitivanim skupinama, brojčano je vidljivo da postoji razlika što bi se kroz veći uzorak ispitanika i jasnije statistički demarkiralo.

6. ZAKLJUČCI

1. Pacijentice koje nemaju komorbiditete imaju izraženiji strah u usporedbi sa pacijenticama koje iste imaju, dok statističkim ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike.
2. Ispitanice koje nemaju komorbiditete imaju izraženiju fizičku sposobnost u odnosu na ispitanice koje ih imaju, dok ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike među grupama.
3. Razina prilagođavanja je veća kod promatranih pacijentica koje nemaju druge kronične bolesti u odnosu na pacijentice koje ih imaju, bez dokaza o statistički značajnoj razlici.
4. Nije utvrđena razlika kvalitete zdravlja oboljelih od osteoporoze koji imaju i koji nemaju komorbiditete.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Krmpotić Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 17-22.
2. Wikipedija. Popis kostiju kostura čovjeka [Internet]. 2020 [citirano 08.07. 2021.]. Dostupno na: https://hr.wikipedia.org/wiki/Popis_kostiju_kostura_%C4%8Dovjeka
3. MSD priručnik. Kost, zglobovi i mišići [Internet]. Split: Placebo d.o.o.; 2014 [citirano 08.07.2021.]. Dostupno: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-kostiju-zglobova-i-misica/kosti-zglobovi-i-misici>
4. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 12. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 955-967.
5. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija. 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 811-812.
6. 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. *Endocr Pract.* 2020;26:1-46.
7. Holroyd C, Cooper C, Dennison E. Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:671-85.
8. Lei S, Chen Y, Xiong D, Li L, Deng H. Ethnic difference in osteoporosis-related phenotypes and its potential underlying genetic determination. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2006;6:36.
9. Orwig DL, Chan J, Magaziner J. Hip fracture and its consequences: differences between men and women. *Orthop Clin North Am.* 2006;37:611-22.
10. Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical review: Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4215-22.
11. Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, et al. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2005;16:403-10.
12. Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, Lee K. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2006;17:290-6.
13. Maggi S, Noale M, Giannini S, Adami S, Defeo D, Isaia G, Sinigaglia L i sur. Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the ESOPPO study. *Osteoporos Int.* 2006;17:237-44.

14. World Health Organization. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. Geneva: WHO; 1998
15. Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, Iuliano-Burns S, Mirams M, Price RI i sur. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet*. 2010;375:1729-36.
16. Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med*. 2003;349:327-34.
17. Rogers A, Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers as predictors of rates of bone loss after menopause. *J Bone Miner Res*. 2000;15:1398-404.
18. Tarantino U, Iolascon G, Cianferotti L, Masi L, Marcucci G, Giusti F i sur. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology. *J Orthop Traumatol*. 2017;18:3-36.
19. McCloskey E, Kanis JA. FRAX updates 2012. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24:554-60.
20. Silverman SL, Calderon AD. The utility and limitations of FRAX: A US perspective. *Curr Osteoporos Rep*. 2010;8:192-7.
21. Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS. FRAX facts. *J Bone Miner Res*. 2009;24:975-9.
22. van den Bergh JP, van Geel TA, Lems WF, Geusens PP. Assessment of individual fracture risk: FRAX and beyond. *Curr Osteoporos Rep*. 2010;8:131-7.
23. Kreidieh OI, El-Hajj Fuleihan G. Impact of changes in mortality on FRAX-derived fracture probabilities. *Bone*. 2014;62:43-50.
24. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2011;22:809-16.
25. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int*. 2011;22:839-47.
26. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. Does osteoporosis therapy invalidate FRAX for fracture prediction? *J Bone Miner Res*. 2012;27:1243-51.
27. The international society for clinical densitometry. Adult positions [Internet]. Middletown: ISCD; 2019 [citirano 15. svibnja 2021.]. Dostupno na: <https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions/>
28. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention diagnosis, and therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.

29. Guglielmi G, Muscarella S, Bazzocchi A. Integrated imaging approach to osteoporosis: state-of-the-art review and update. *Radiographics*. 2011;31:1343-64.
30. Leslie WD, Majumdar SR, Lix LM, et al. High fracture probability with FRAX usually indicates densitometric osteoporosis: implications for clinical practice. *Osteoporos Int*. 2012;23:391-7.
31. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus M J i sur. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int*. 2014;25:1439-43.
32. Siris ES, Boonen S, Mitchell PJ, Bilezikian J, Silverman S. What's in a name? What constitutes the clinical diagnosis of osteoporosis? *Osteoporos Int*. 2012;23:2093-7.
33. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, Hillier TA i sur. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2787-93.
34. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC i sur. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996;348:1535-41.
35. Chesnut CH, 3rd, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A i sur. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1241-9.
36. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M i sur. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*. 1999;282:1344-52.
37. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML i sur. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int*. 2000;11:83-91.
38. Kanis JA, Barton IP, Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporos Int*. 2005;16:475-82.
39. Chesnut CH, 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S i sur. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med*. 2000;109:267-76.

40. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK i sur. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*. 1999;282:637-45.
41. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR i sur. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756-65.
42. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY i sur. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1434-41.
43. Lyles KW, Cólón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Piper CF, Mautalenet C i sur. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357:1799-809.
44. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC i sur. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4118-24.
45. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP i sur. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350:1189-99.
46. Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B i sur. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1315-22.
47. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL i sur. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:654-61.
48. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, Czerwinski E, Recknor C, Prince R i sur. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol*. 2008;35:488-97.
49. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C i sur. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*. 2001;344:333-40.
50. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, i sur. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356:1809-22.

51. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D i sur. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone*. 2003;32:120-6.
52. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML i sur. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*.2002;288:321-33.
53. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA i sur. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006;296:2927-38.
54. Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ, Baim S, Favus MJ, Khosla S i sur. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int*. 2008;19:449-58.
55. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Dawson-Hughes B, Melton LJ 3rd, McCloskey EV. The effects of a FRAX revision for the USA. *Osteoporos Int*. 2010;21:35-40.
56. Ettinger B, Black DM, Dawson-Hughes B, Pressman AR, Melton LJ, 3rd. Updated fracture incidence rates for the US version of FRAX. *Osteoporos Int*. 2010;21:25-33.
57. Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. *Osteoporos Int*. 2017;28:1765-9.
58. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int*. 2017;28:775-80.
59. Bonafede M, Shi N, Barron R, Li X, Crittenden DB, Chandler D. Predicting imminent risk for fracture in patients aged 50 or older with osteoporosis using US claims data. *Arch Osteoporos*. 2016;11:26-33.
60. Deloumeau A, Moltó A, Roux C, Briot K. Determinants of short term fracture risk in patients with a recent history of low-trauma non-vertebral fracture. *Bone*. 2017;105:287-91.
61. Austin M, Yang YC, Vittinghoff E, Adami S, Boonen S, Bauer DC i sur. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *J Bone Miner Res*. 2012;27:687-93.
62. Kendler DL, Marin F, Zerbini CA, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V i sur. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;391:230-40.

63. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA i sur. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280:2077-82.
64. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y i sur. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2149-57.
65. Zaheer S, LeBoff M, Lewiecki EM. Denosumab for the Treatment of Osteoporosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11:461-70.
66. Block G, Bone H, Fang L, Lee E, Padhi D. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res*. 2012; 27:1471-9.
67. European medicines agency. Prolia (denosumab) [Internet]. London E14 5EU: European medicines agency; 2018 [citirano 10. lipnja 2021.]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/prolia-epar-summary-public_hr.pdf
68. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 1988;319:1701-7.
69. Li WC, Chen YC, Yang RS, Tsauo JY. Effects of exercise programmes on quality of life in osteoporotic and osteopenic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2009;23:888-96.
70. Kastelan D , Vlaskovic T , Lozo P , Gradiser M , Mijic S , Nikolic T. Health-Related Quality of Life Among Patients with Postmenopausal Osteoporosis Treated with Weekly and Monthly Bisphosphonates. *Endocrine Research*. 2010;35:165–173.
71. Ciubean AD, Ungur RA, Irsay L, Ciortea VM, Borda IM, Onac I i sur. Health-related quality of life in Romanian postmenopausal women with osteoporosis and fragility fractures. *Clin Interv Aging*. 2018; 13:2465-72.7.
72. Hayashi S, Fukuda K, Maeda T, Chinzei N, Kihara S, Miura Y i sur. Denosumab Treatment Improved Health-Related Quality of Life in Osteoporosis: A Prospective Cohort Study. *JBMR Plus*. 2019;3: e10191.
73. Milliman research report. Medicare cost of osteoporotic fractures [Internet]. Milliman research report; 2019 [03.07.2021.]. Dostupno na: https://www.milliman.com/-/media/Milliman/importedfiles/ektron/medicare_cost_of_osteoporotic_fractures.ashx

8. SAŽETAK

Cilj: Cilj ovog istraživanja je utvrditi kvalitetu zdravlja oboljelih od osteoporoze liječenih denosumabom putem anketnog upitnika.

Ispitanici i postupci: U istraživanje je uključeno 50 pacijentica sa Zavoda za internu medicinu. Sve imaju dijagnozu osteoporoze te se liječe denosumabom. Podatci su prikupljeni pregledom medicinske dokumentacije i provedbom anketnog upitnika. Anketiranje ispitanica je provedeno telefonskim putem, jer zbog pandemije uzrokovane novim SARS-CoV-2 virusom nismo željeli izlagati pacijentice riziku razvoja infekcije.

Rezultati: Najveći broj ispitanica svoje je zdravlje subjektivno ocijenilo kao dobro (84%), dok je manji broj ocijenilo kao odlično (10%), a najmanji kao loše (6%). Ispitivanjem povezanosti između fizičke onesposobljenosti i potrebe za prilagođavanjem je utvrđeno postojanje pozitivne i statistički značajne povezanosti isto kao i od povezanosti između starosne dobi i potrebe za prilagođavanjem te straha i fizičke onesposobljenosti. Strah i potreba za prilagođavanjem nisu statistički značajno povezani. Pronađena je pozitivna povezanost između vrijednosti denzitometrijskog mjerenja lumbalne kralježnice i starosti. Ispitivanjem povezanosti između vrijednosti denzitometrijskog mjerenja femura i starosti, straha, fizičke sposobnosti, te prilagođavanja nije utvrđeno postojanje povezanosti. Veća je razina straha kod promatranih pacijenata koji nemaju komorbiditete u odnosu na razinu straha pacijenata koji imaju komorbiditete, dok ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike. Fizička sposobnost veća je kod promatranih pacijenata koji nemaju komorbiditete u odnosu na pacijente koji imaju komorbiditete, dok ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike. Razina prilagođavanja je veća kod promatranih pacijenata koji nemaju komorbiditete u odnosu na pacijente koji imaju komorbiditete, dok ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike.

Zaključci: Nismo dokazali razliku u kvaliteti zdravlja kod ispitanica sa osteoporozom koje imaju komorbiditete u usporedbi sa ispitanicama koje iste nemaju.

9.SUMMARY

Diploma thesis title: Health-related quality of life in women with osteoporosis treated with denosumab

Objectives: The aim of this study was to determine health-related quality of life among patients with osteoporosis treated with denosumab through a questionnaire.

Subjects and methods: The study included 50 patients from the Department of Internal Medicine. They are all diagnosed with osteoporosis and are treated with denosumab. Data were collected by reviewing medical records and conducting a survey questionnaire. The respondents were interviewed by telephone, because due to the pandemic caused by the new SARS-CoV-2 virus, we did not want to expose the patient to the risk of developing an infection.

Results: The largest number of respondents subjectively rated their health as good (84%), while a smaller number rated it as excellent (10%), and the smallest as poor (6%). Examining the association between physical disability and the need for adjustment, the existence of a positive and statistically significant association was found, as well as the relationship between age and the need for adjustment, and fear and physical disability. Fear and the need for adjustment are not statistically significantly related. A positive correlation was found between the values of densitometric measurement of the lumbar spine and age. Examination of the association between the values of densitometric measurement of the femur and age, fear, physical ability, and adjustment did not establish the existence of an association. The level of fear was higher in the observed patients who did not have comorbidities compared to the level of fear in patients who had comorbidities, while the examination did not determine the existence of a difference. Physical capacity was higher in the observed patients who did not have comorbidities compared to patients who had comorbidities, while the examination did not establish the difference. The level of adjustment is higher in the observed patients who do not have comorbidities compared to the patients who have comorbidities, while the examination did not establish the existence of a difference.

Conclusions: We did not prove a difference in the quality of health in subjects with osteoporosis who have comorbidities compared to subjects who do not.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

IME I PREZIME: Ana Andrijić

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 16.04.1997. Dubrovnik

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: 20272 Smokvica, Brna

KONTAKT: +385 98 924 1637

E – ADRESA: ana.andrijic97@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2003.-2007. : OŠ Smokvica

2007.-2011.- OŠ Blato

2011.-2015.- Opća gimnazija Blato

2015.-2021.- Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij medicine

OSOBNNA ZNANJA I VJEŠTINE:

Aktivno služenje engleskim jezikom

Vozač B kategorije

Demonstrator na Katedri za kliničke vještine