

Procjena koštane gustoće u pacijenata tijekom kompjutorizirane tomografije po trauma protokolu

Kutleša, Zvonimir

Doctoral thesis / Disertacija

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:236872>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-24**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



Zvonimir Kutleša, mag. univ. med.

**PROCJENA KOŠTANE GUSTOĆE U PACIJENATA TIJEKOM
KOMPJUTORIZIRANE TOMOGRAFIJE PO TRAUMA PROTOKOLU**

Doktorski rad

Akadska godina: 2024/2025

Mentori:

dr. sc. Danijela Budimir Mršić, dr. med.

Doc. dr. sc. Miljenko Franić, dr. med.

U Splitu, rujan 2024. godine.

SADRŽAJ

1.	UVOD	3
1.1.	Kost – definicija, izgled i uloga u ljudskom organizmu	3
1.2.	Histološka građa kosti	3
1.2.1	<i>Koštane stanice i međustanična tvar</i>	4
1.2.2.	<i>Remodeliranje kosti</i>	5
1.3.	Mineralna gustoća kosti	6
1.4	Mjerenje mineralne gustoće kosti	8
1.4.1.	<i>Denzitometrija</i>	8
1.4.2.	<i>Rendgenske slike</i>	10
1.4.3.	<i>Kvantitativna kompjutorizirana tomografija</i>	11
1.4.4.	<i>Kvantitativni ultrazvuk</i>	11
1.4.5.	<i>Magnetska rezonanca</i>	12
1.4.6.	<i>Višeslojna kompjuterizirana tomografija</i>	13
1.4.6.1.	<i>MSCT uređaj – dijelovi i princip rada</i>	14
1.4.6.2.	<i>MSCT po trauma protokolu</i>	17
2.	PROBLEMATIKA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	19
3.	HIPOTEZE	20
4.	ISPITANICI I POSTUPCI	21
4.1.	Dizajn studije i ispitanici	21
4.2.	Materijal i postupci	22
4.2.1.	<i>Mjerenje gustoće trabekularne kosti u Hounsfieldovim jedinicama</i>	22
4.2.2	<i>Mjerenje volumena visceralne masti</i>	25
4.3.	Statistička obrada podataka	26
5.	REZULTATI	27
6.	RASPRAVA	40
7.	ZAKLJUČCI	49
8.	SAŽETAK	50
9.	SUMMARY	51
10.	LITERATURA	52
11.	ŽIVOTOPIS	58

POPIS OZNAKA I KRATICA

BMD – engl. bone mineral density – mineralna gustoća kosti

TGF- β – transformirajući čimbenik rasta beta

FGF – faktor rasta fibroblasta

IGF – faktor rasta sličan inzulinu

EGF – epidermalni faktor rasta

BMP – koštani morfogenetski protein

DEXA – dvoenergetska rendgenska (engl. X - ray) apsorpciometrija

CT – kompjuterizirana tomografija

qCT – kvantitativna kompjuterizirana tomografija

MSCT – višeslojna kompjutorizirana tomografija

qUS – kvantitativni ultrazvuk

MR – magnetska rezonanca

AP – alkalna fosfataza

PYR – piridinolin

D-PYR – deoksipiridinolin

μ Sv – mikroSiverat

TBS – trabecular bone score

HJ – Hounsfieldova jedinica

QUI – (engl. quantitative ultrasound index) - kvantitativni indeks ultrazvuka

BUA - (engl. broadband ultrasound attenuation) – širokopoljasna atenuacija ultrazvuka

VBQ – engl. „vertebral body bone quality“ score

Sv – Sievert

Gy - Grey

GCS - Glasgow Coma Score

BIS – bolnički informatizacijski sustav

PACS - engl. Picture Archiving and Communication System – sustav pohrane radioloških slika

ROI – engl. region of interest - regija interesa

TNF- α – faktor nekroze tumora alfa

IL-6 – interleukin 6

CRP – C reaktivni protein

1. UVOD

1.1. Kost – definicija, izgled i uloga u ljudskom organizmu

Kosti su žučkasto bijeli organi i u čovjekovu ih tijelu redovito ima 206. Ljudske kosti imaju različite oblike prilagođene djelatnostima, a prema obliku ih dijelimo na 5 skupina: duge, kratke, plosnate, nepravilne i zračne. Kosti su zglobovima međusobno povezane u cjelinu koja je nazvana kostur ili skelet. Kostur čini mehaničku osnovu tijelu i ima funkciju potpornja dajući držanje i stalan oblik čovjekovu tijelu. Kosti imaju i zaštitno djelovanje suprotstavljajući se djelovanjima izvanjskih i unutarnjih sila, te oblikuju lubanjsku, prсну i zdjeličnu šupljinu s kojima štite osjetljive organe. Pored navedene mehaničke osnove ljudskog tijela, kosti imaju važnu ulogu u koordinaciji hematoloških, endokrinih i metaboličkih procesa, izvorište su hematopoeze, rezervoar su faktora rasta te su važan dio homeostaze minerala. U djece se hematopoeza prvenstveno događa u koštanoj srži dugih kostiju, kao što su natkoljениčna i potkoljениčna kost, a u odraslih se odvija uglavnom u zdjelici, lubanji, kralješcima i prsnoj kosti. Koštane stanice oslobađaju hormon osteokalcin, koji pridonosi regulaciji glukoze u krvi i taloženju masti. Koštani matriks pohranjuje kalcij i ima važnu ulogu u metabolizmu kalcija, a koštana srž pohranjuje željezo kao feritin, čime je izravno uključena u metabolizam željeza.

Prema smještaju kostur dijelimo na pridodani (apendikularni) koji čini kostur gornjih i donjih udova i noseći osovinski (aksijalni), koji čini lubanja, kralježnica i kostur prsnog koša. Koštana masa u kosturu čini u prosjeku 14% ukupne tjelesne težine, što odgovara prosječno 10-11 kg koštane mase po osobi, a maksimalna masa se postiže između 25. i 30. godine života. Anatomske razlike koštanog sustava između spolova nisu toliko izražene kao u drugim organskim sustavima, ali su prisutne suptilne razlike između spolova u morfologiji lubanje, zdjelice i dugih kostiju u ljudskoj populaciji. Primjerice, duge kosti općenito su veće u muškaraca nego u žena. Ljudska zdjelica pokazuje najveći spolni dimorfizam u usporedbi s ostalim kostima, što je vidljivo u veličini i obliku zdjelične šupljine, crijevne i sjedne kosti te subpubičnom kutu.

1.2. Histološka građa kosti

Postoje dvije vrste koštanog tkiva, zbijeno (kompaktno) i spužvasto (spongiozno) tkivo, a kosti obično oblikuju oba tkiva u različitim međusobnim omjerima. Zbijeno koštano tkivo se nalazi u vanjskim dijelovima kosti i tvore ga gusto poredani koštani listići (lamelle). Spužvasto koštano tkivo tvori unutarnji dio kosti, a sastoji se od lamela koje tvore mrežasti sustav u obliku koštanih

gredica koje se međusobno križaju i zatvaraju šupljine ispunjene koštanom moždinom. Osnovna građevna jedinica kostiju je osteon ili Haversov sustav. Isti se sastoji od centralnog Haversovog kanala koji sadrži krvne žile i živce oko kojeg su koncentrično raspoređeni slojevi koštanog matriksa koji se nazivaju lamele. Lamelle su građene od kolagenih vlakana i mineralnih soli koje omogućuju veliku čvrstoću kosti. Kolagena vlakna su u svakoj lameli postavljena pod različitim kutom u odnosu na susjednu lamelu što povećava otpornost osteona na sile uvrtnja i pritiska. Između lamela se nalaze male šupljine nazvane lakune u kojima se nalazi po jedan osteocit, koji je važan u održavanju koštanog tkiva. Lakune su povezane kanalićima, koji služe za komunikaciju među osteocitima te razmjenjivanju hranjivih tvari i otpadnih produkata. Pojedini osteoni su povezani Volkmanovim kanalom koji sadrži živce i krvne žile te služi za komunikaciju među osteonima.

1.2.1. Koštane stanice i međustanična tvar

Kost je dinamično tkivo koje se stalno obnavlja kroz proces koštane resorpcije (razgradnja kosti) te proces formacije (stvaranje nove kosti). Kost tvore koštane stanice i međustanična tvar, a sastoji se od organskog i anorganskog dijela.

Osteoblasti su koštane stanice odgovorne za stvaranje nove kosti. One izlučuju organski dio kosti, koji se pretežno sastoji od kolagena tip I, kojeg dalje oblažu mineralne soli, koje daju čvrstoću kosti. Osteoblasti se nalaze na površini kosti i sudjeluju u rastu i obnovi kostiju. Čine 4-6 % ukupnog broja koštanih stanica. Nakon završetka procesa dio postaju osteociti, a dio prelazi u obložne stanice, koje prekrivaju površinu kosti.

Osteociti su zreli osteoblasti zarobljeni unutar koštanog matriksa, u šupljinama (lakunama), koji su sami stvorili. Oni održavaju koštano tkivo i imaju ulogu mehanoreceptora, čime pomažu u procesu remodeliranja kosti. Osteociti su u matriksu međusobno povezani sitnim kanalićima kroz koje međusobno komuniciraju te se kroz njih provodi izmjena tvari. Oni čine 90-95 % svih koštanih stanica i imaju najduži životni vijek među njima, koji može trajati do 25 godina.

Osteoklasti su velike multinuklearne stanice čija je uloga razgradnja kosti oslobađanjem enzima i kiselina, koje razgrađuju mineralizirani dio kosti omogućujući uklanjanje starog ili oštećenog dijela kosti i stvaranje prostora za novu kost. Također su izvor citokina, koji utječu na aktivnost ostalih stanica. Nalaze se na površini kostiju, naročito na mjestima remodeliranja kosti. Aktivnost osteoklasta reguliraju hormoni (tiroksin i kalcitonin) i citokini. Ključne uloge osteoklasta su održavanje zdrave koštane strukture i održavanje normalne razine kalcija u plazmi.

Obložne stanice se nalaze na površini kosti, koja nije u procesu remodeliranja kosti te imaju ulogu u reguliranju procesa kretanja kalcija u i iz kosti te pružaju zaštitu koštanog matriksa.

Međustanična tvar se sastoji od organskog i anorganskog dijela. Organski dio čini cca 35% koštane mase te mu osnovu čini bjelančevina kolagen tip I i vrlo tanka kolagenska vlakna. Ostatak čine nekolageni proteini kao što su osteokalcin, osteonektin, fibronektin i vezana voda. Organski dio kostima daje elastičnost i čvrstoću.

Anorganski dio čini 60-70% cjelokupne koštane mase. Približno sadrži 86% kalcijeva fosfata (u obliku hidroksiapatitnih kristalića), 10% kalcijeva karbonata, 1-2% magnezijeva fosfata, 2-3 % kalcijeva fluorita, natrijeva karbonata, kalcijeva i natrijeva klorida te neznatne količine drugih soli. Anorganski dio daje kostima tvrdoću te je dijagnostičkim metodama mjerljiv, što se izražava mineralnom gustoćom kosti (engl. bone mineral density, BMD).

1.2.2. Remodeliranje kosti

Remodeliranje kosti je proces u kojem se stara ili oštećena kost razgrađuje i zamjenjuje novom koštanom masom. Ovaj proces je ključan za održavanje strukture kosti, preoblikovanje kostura tokom rasta, prilagođavanje na fizičke zahtjeve, održavanje razine kalcija u krvi te popravak koštanih oštećenja. Remodeliranje je stalan proces čija se brzina mijenja s godinama. U mladih osoba formiranje nove kosti nadilazi resorpciju kosti te na taj način omogućava rast kostiju. U odraslih osoba proces resorpcije i formiranja je u ravnoteži, dok u starijih osoba resorpcija nadilazi stvaranje kosti što dovodi do smanjenja koštane mase. Remodeliranje kosti teče u 5 faza:

1. aktivacija – proces počinje aktivacijom koštanih obložnih stanica koje se povlače s površine kosti otkrivajući mineraliziranu kost;

2. resorpcija – na mjesto mineralizirane otvorene kosti dolaze osteoklasti, koji izlučuju kiseline i enzime koji razgrađuju mineralne komponente (hidroksiapatit) i kolageni matriks. Ova faza traje nekoliko tjedana;

3. obrnuti proces (reverzija) – osteoklasti se povlače ili umiru te se uklanjaju ostaci razgradnje kosti, na mjestu resorpcije dolazi do stvaranja tzv. cementne linije koja označava granicu između stare i nove kosti;

4. formacija – osteoblasti se pojavljuju na mjestu resorpcije i počinju izlučivati novi organski matriks – kolagen. Ovaj proces traje po nekoliko mjeseci;

5. mirovanje – nakon formiranja nove kosti površina se prekriva ponovo obložim stanicama čime kost prelazi u fazu mirovanja dok se ciklus ponovo ne pokrene.

Mnogo je čimbenika koji su uključeni u proces reguliranja remodeliranja kosti. Glavni hormonski regulatori su paratiroidni hormon, D3, kalcitonin i estrogen u žena te testosteron u muškaraca. Pored sistemske hormonalne regulacije mnogi su čimbenici rasta uključeni u navedeni proces kao transformirajući čimbenik rasta beta (TGF- β), faktor rasta fibroblasta (FGF-a), faktor

rasta sličan inzulinu (IGF-a), epidermalni faktor rasta (EGF-a), Wnt protein i koštani morfogenetski protein (BMP).

1.3. Mineralna gustoća kosti

Omjer trabekularne i kortikalne kosti ključan je za koštanu masu i čvrstoću same kosti. Nakon koštanog sazrijevanja vanjski stres i hormoni igraju ključnu ulogu u procesu remodeliranja kosti, što može dovesti do povećane ili smanjene koštane mase te poremećaja građe kosti, a opisane promjene su izraženije na trabekularnoj kosti. Građa trabekularne kosti s količinom koštanih gredica, njihovom povezanosti, orijentacijom i debljinom pridonosi čvrstoći kosti. Mjerenje volumena trabekularne kosti, u kojoj dijagnostičkim radiološkim metodama mjerenjem detektiramo volumen njezinog mineralnog sadržaja (engl. volumetric bone mineral density, vBMD), postalo je glavni klinički pokazatelj smanjene koštane mase i glavni klinički prediktor rizika za prijelom kosti. vBMD pokazuje volumen mineralnog sadržaja u odnosu na volumen kosti izražen u g/cm^3 . Drugi način mjerenja je količina mineralnog koštanog sadržaja po jedinici površine (engl. areal bone mineral density, aBMD) izražena u g/cm^2 . Dobivene vrijednosti navedenih mjerenja su različite te se dobivaju različitim dijagnostičkim metodama.

Kod žena se do 17. godine života najčešće razvije oko 90% koštane mase odrasle osobe, dok muškarci taj postotak dosegnu oko 21. godine. Smatra se da odrasla osoba dostiže maksimalnu koštanu masu u 25. godini. Sve do trećeg desetljeća života koštana masa ostaje stabilna, a nakon toga dolazi do postepenog, prirodnog smanjenja mineralne gustoće kostiju, koje se godišnje smanjuje za oko 0,3% do 0,5%. Na volumen koštane mase utječu razni faktori poput spolnog sazrijevanja, dobi, spola, fizičke aktivnosti, načina života, prehrane i hormonalnog statusa. Starenjem ili metaboličkim poremećajima dolazi do poremećaja remodeliranja kosti i smanjenja mineralne koštane gustoće što dovodi do smanjenja čvrstoće kosti i s time povezanih bolesti. Značajniji gubitak koštane mase u žena započinje oko 50. godine života, 6-10 godina nakon početka menopauze godišnji gubitak je 2-3%. Značajniji gubitak koštane mase u muškaraca nastaje iznad 65. godine života (1).

Mjerenje koštane gustoće u dijagnostičke svrhe se provodi radiološkim metodama, od kojih je zlatni standard i najčešće korištena metoda denzitometrija (engl. dual-energy X-ray absorptiometry, DXA), a ostale metode korištene u procjeni koštane gustoće su kvantitativna kompjuterizirana tomografija (qCT), a u novije vrijeme i višeslojna kompjuterizirana tomografija (engl. multislice computed tomography, MSCT), kvantitativni ultrazvuk (engl. quantitative ultrasound, qUS) i magnetska rezonanca (engl. magnetic resonance, MR).

Pored korištenih radioloških metoda u procjeni količine mineralne gustoće kosti, postoje biokemijski pokazatelji koštane pregradnje, koji omogućuju neizravan uvid u smjer koštane pregradnje, a navedene metode se najčešće koriste u žena tokom menopauze. Marker u krvi i u urinu, koji ukazuju na formiranje kosti su koštano – specifična alkalna fosfataza (AP) i osteokalcin, dok deoksipiridinolin (D-Pyr) i piridinolin (Pyr) ukazuju na pojačanu resorpciju kosti. Vrijednosti ovih markera su što u kratkom vremenskom intervalu mogu ukazati na promjene u pregradnji kostiju čak i prije radioloških pokazatelja gubitka koštane mase (2).

Smanjenje gustoće kosti dovodi do razvoja osteopenije i osteoporoze, koje predstavljaju veliki javnozdravstveni problem. Osteopenija je smanjenje koštane gustoće u manjoj mjeri, koje ne predstavlja opasnost za prijelom kosti, ali se smatra prethodnicom osteoporoze. Histološki se očituje kao smanjenje veličine osteona, proširenje Haversovog kanala i stanjenje trabekula. Osteopenija se ne mora razviti u osteoporozu. Osteoporoza je kronična nezarazna bolest karakterizirana većim smanjenjem koštane gustoće nego osteopenija, koja pogađa jednog od 5 muškaraca i jednu od 3 žene starije od 50 godina u cijelome svijetu. Progresivno je oboljenje s višestrukom patologijom, koja zahvaća sustavne, kao i lokalne regulatore koštanog remodeliranja te je sama manifestacija oboljenja na pojedinim kostima različita što potvrđuju i različite vrijednosti koštane gustoće na različitim kostima u istog pacijenta (3). Uzroci osteoporoze su različiti, a uključuju starenje, ženski spol, menopauzu, nizak indeks tjelesne mase, etičko podrijetlo, nedostatak D vitamina i nizak unos kalcija, pušenje, alkohol i dugotrajno korištenje pojedinih lijekova. Osteoporoza u 60% slučajeva zavisi od genetskog nasljeđa pojedinca i postignute maksimalne koštane mase, dok je 40% uzrokovano sekundarnim čimbenicima (4). Pokazalo se da su polimorfizmi u genima za receptor kalcitonina, estrogen receptor-1, tip 1 kolagen alpha -1 lanca ili receptor vitamina D povezani s smanjenjem mineralne gustoće kosti i posljedično razvojem osteoporoze. Sekundarni uzroci uključuju i uzimanje određenih lijekova poput steroida i antiepileptika, kao i određena medicinska stanja poput hipertireoze, anoreksije, malapsorpcije, hiperparatireoidizma i kroničnog zatajenja bubrega. Tiha je bolest jer najčešće nema simptoma te se najčešće dijagnosticira nakon prijeloma kosti (5). Ostali vidljivi znakovi koji bi mogli upućivati na osteoporozu su povećana torakalna kifoza, gubitak visine i smanjena pokretljivost kralježnice. Osteoporotične kosti zbog smanjenja čvrstoće postaju sklone prijelomu što predstavlja znatno narušavanje kvalitete života, uzrokuje gubitak samostalnosti, invaliditet, razvoj psihičkih poremećaja, ovisnost o tuđoj njezi i pomoći, prerane smrti bolesnika te iziskuje ogromne financijske izdatke pojedinaca kao i zdravstvenih sustava svih zemalja (6). Osim prijeloma, osteoporoza uzrokuje bolove u kralježnici, deformacije kralježnice, smanjenje visine i pokretljivosti pacijenata. Prevencija je ključna za očuvanje zdravlja, kvalitete života i neovisnosti starijih osoba. Produženjem životnog vijeka se u ženskoj populaciji produžio period menopauze na 1/3 ukupnog životnog vijeka te se posljedično tome povećala

incidencija osteoporoze, danas se smatra da u svijetu osteoporoza pogađa 200 milijuna žena (7). Najizraženiji gubitak koštane mase kod žena događa se godinu dana prije menopauze, zbog smanjenog lučenja estrogena, a nastavlja se još tri godine prije nego što se postupno uspori. Tijekom menopauze žene prosječno izgube oko 10% gustoće kostiju, zbog toga se preporučuje probir za osteoporozu kod svih žena starijih od 65 godina i muškaraca iznad 70 godina. Porastom broja oboljelih su se razvijale i dijagnostičke metode za praćenje koštane mineralne gustoće te je sve to dovelo do mogućnosti ranog otkrivanja smanjene koštane gustoće, liječenja i prevencije osteoporotičnih prijeloma kosti.

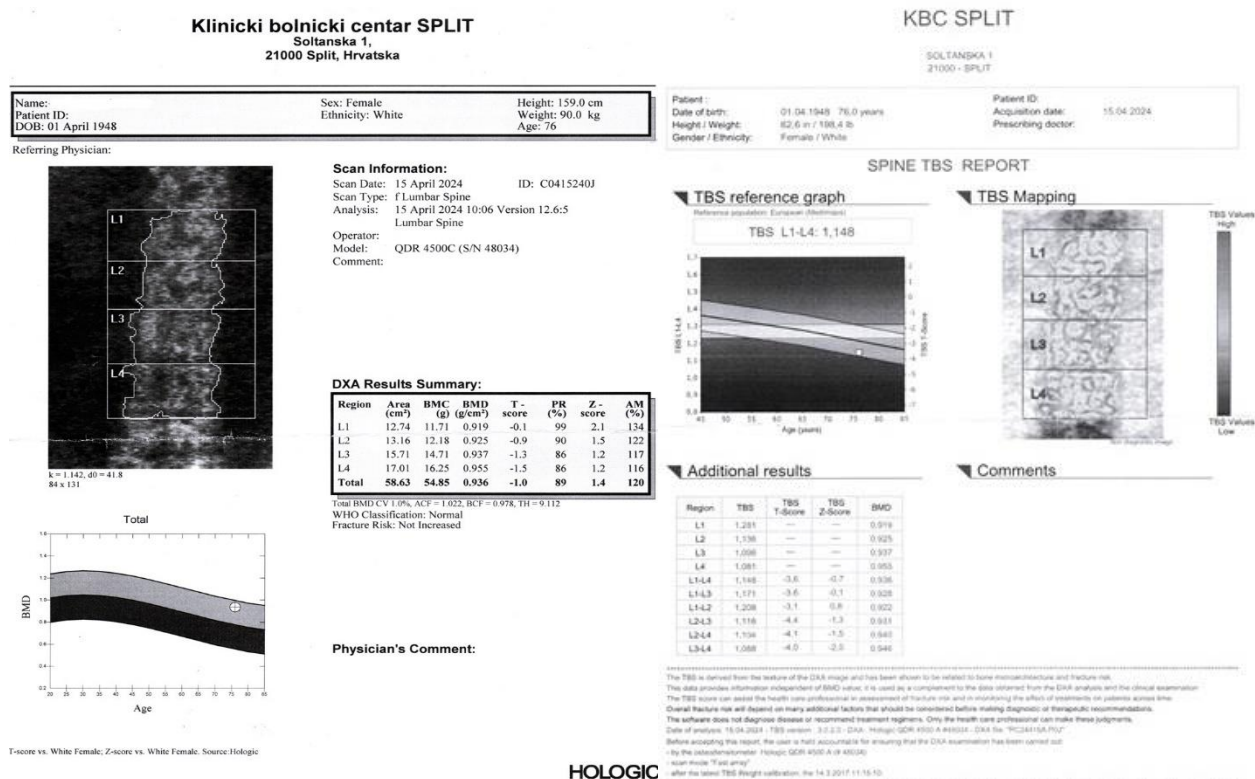
1.4. Mjerenje mineralne gustoće kosti

1.4.1. Denzitometrija

Denzitometrija je dijagnostička neinvazivna radiološka metoda koja se smatra zlatnim standardom u procjeni mineralne koštane gustoće. Služi za dijagnostiku osteoporoze, procjenu rizika od prijeloma kosti, uključivanje antiosteoporotičke terapije te praćenje učinka terapije. Kvantitativna je pretraga koja izračunava srednju količinu minerala po jedinici površine (g/cm^2). Godine 1988. je odobrena od strane Food and Drug Administration (FDA) za korištenje u kliničkoj praksi. Radi na principu emitiranja dviju rendgenskih zraka različite energije, koje prolaze kroz koštano tkivo, i detektora apsorbiranih zraka. Slika i mjerenje se stvaraju softverom, koji izračunava razliku u atenuaciji između dvije emitirane zrake. Koristi iznimno nisku dozu zračenja od 1-10 mikrosiverata (μSv). Mjerenjem se dobivaju T i Z vrijednosti (tzv. „score“), koji predstavljaju odstupanja na normaliziranoj ljestvici mineralne koštane gustoće od zdrave populacije. Osteoporoza se definira kao stanje u kojem je T-vrijednost -2,5 ili niža, što znači da je mineralna gustoća kostiju najmanje 2,5 standardne devijacije manja od prosječne vrijednosti kod mladih, zdravih osoba. Z-vrijednost, s druge strane, pokazuje odstupanje mineralne gustoće kostiju u odnosu na prosjek za osobe iste dobi i spola. Ako je Z-vrijednost manja od -2,0, to ukazuje na nisku gustoću kostiju s obzirom na dob. Z-vrijednost se ponajviše rabi u djece, adolescenata, muškaraca mlađih od 50 godina te premenopauzalnih žena. Denzitometrijom se također može procijeniti koštana mikrostruktura (engl. trabecular bone score – TBS), koja je prediktor rizika za prijelom kosti (8).

Mjerenja kod denzitometrije se najčešće provode na središnjim mjestima, a to su slabinska kralježnica i kuk. Ostale mogućnosti su periferna mjesta, a to su petna kost i distalna podlaktica. Kod samog mjerenja moguće su i pogreške zbog neadekvatnog namještaja pacijenta, artefakata, ostataka jednog kontrastnog sredstva, prijeloma kralješka, degenerativnih promjena kralježnice, Pagetove bolesti, skolioze, tumorskih promjena na kosti i sl. Veliki nedostatak je i nemogućnost

usporedbe dobivenih rezultata među uređajima različitih proizvođača, a ponekad i među različitim uređajima istog proizvođača, s obzirom da je opisano da razlike ponekad mogu biti i do 20%. Slika 1. pokazuje prikaz mjerenja mineralne gustoće kosti denzitometrijom i procjenu koštane mikrostrukture (TBS). Slika 2. prikazuje denzitometrijski uređaj.



Slika 1. Prikaz mjerenja gustoće kosti denzitometrijom na slabinskoj kralježnici (lijeva slika) i procjena koštane mikrostrukture -TBS (desna slika). (Izvor: arhiva KBC Split).



Slika 2. Prikaz denzitometrijskog uređaja u KBC Split.

1.4.2. Rendgenske slike

Rendgenske slike su najstarija korištena metoda u procjeni koštane gustoće. Temelji se na apsorpciji rendgenske zrake pri prolasku kroz tijelo pacijenta, a apsorpcija u kosti prvenstveno ovisi o količini kalcija. Što je kost gušća, tj. sadrži više kalcija, biti će veća apsorpcija rendgenskih zraka u kostima i one će se prikazati svjetlijim tonovima na izrađenoj rendgenskoj slici, i obrnuto. Osnovni nedostatak pretrage je što je potreban gubitak koštane mase od 20-40% da bi bila zamijećena na rendgenskoj snimci. Vidljivi gubitak koštane mase ne daje mogućnost precizne kvantitativne evaluacije gubitka, kao ni detaljniju procjenu stupnju gubitka koštane mase. Najveća korist rendgenske snimke kosti je u praćenju debljine kortikalne kosti, praćenje trajektorija i uočavanje pojačane transparentnosti unutar kosti - sva tri promatrana parametra upućuju na smanjenje koštane gustoće i razvoj osteoporoze. Druga važna funkcija rendgenske snimke je uočavanje stanja koja bi mogla ometati procjenu mjerenja koštane gustoće drugim dijagnostički metodama, kao što su prijelomi kosti, nepravilna građa kosti, osteoartritis, tumori kosti i sl. Zaključno, korištenje rendgenske snimke u procjeni koštane gustoće je najčešće oportunističko uslijed rendgenske obrade pojedinog dijela tijela zbog neke druge problematike. Slika 3. prikazuje smanjenu i normalnu koštanu gustoću uočljivu rendgenskim snimkama.



Slika 3. Usporedba rendgenske snimke zgloba kuka na osteoporotičnoj (lijeva snimka) i normalnoj (desna snimka) kosti. Kod osteoporoze se uočava stanjenje kortikalisa femura i izraženije trabekule uslijed pojačane transparencije trabekularne kosti. (Izvor: arhiva KBC-a Split)

1.4.3. Kvantitativna kompjuterizirana tomografija

Kvantitativna kompjuterizirana tomografija (ili qCT) se počela koristiti 1970. godine kao metoda za mjerenje koštane gustoće. Pri pretrazi se koristi znatno veća doza ionizirajućeg zračenja, oko 60 μSv , što znatno povećava izloženost zračenju pacijenta i zdravstvenog djelatnika koji izvodi pretragu, ali s druge strane omogućuje povećanu rezoluciju i poboljšava razlikovanje tkiva, što smanjuje mogućnost lažnih rezultata. Pretraga se izvodi skeniranjem pacijenta, koji tijekom pretrage leži na stolu uređaja pod kojim se nalazi kalibracijski fantom građen od hidroksiapatita. Fantom služi za pretvorbu mjerne CT jedinice za denzitet (gustoću) tkiva, Hounsfieldove jedinice (HJ), u volumetrijsku koštanu gustoću, izraženu u g/cm^3 . Prednost navedene metode je što može izbjeći precjenjivanje koštane mineralne gustoće denzitometrijom, koja se javlja zbog degenerativnih oštećenja kralježnice, kalcifikata abdominalne arterije i drugih sklerotičnih lezija. Također se može koristiti kod skolioze i operativnih zahvata te za razliku od denzitometrije može mjeriti gustoću samo trabekularne kosti. Pored mjerenja koštane gustoće, metoda omogućuje uvid u arhitekturu kosti, procjenu snage i geometrije kosti. Denzitometrija mjeri samo dvodimenzionalne podatke (u gramima po kvadratnom centimetru), dok CT skeniranje mjeri volumetrijsku gustoću (u miligramima po kubičnom centimetru). Za razliku od denzitometrije, CT nije ovisan o veličini kosti, što znači da ne daje lažno niže rezultate gustoće kostiju niti precjenjuje rizik od prijeloma. Pored svih prednosti nad denzitometrijom, najveći problem qCT-a ostaje koštano masno tkivo, koje može davati lažne vrijednosti koštane gustoće. Navedenim nedostacima qCT-a se pokušava doskočiti „dual energy qCT“-om, koji kao i volumetrijski qCT-om, omogućuje dublje prodiranje rendgenskih zraka te smanjenje izloženosti zračenju koncentrirajući zračenje na manju jedinicu površine (8). Manju dozu zračenja koristi i „peripheral qCT“, koji služi za procjenu koštane gustoće perifernih kostiju, najčešće kostiju distalne podlaktice, kao i najnovija generacija „high-resolution pqCT“, koja daje obećavajuće rezultate u daljnjem smanjivanju lažnih vrijednosti izmjerene koštane gustoće.

1.4.4. Kvantitativni ultrazvuk

Kvantitativni ultrazvuk (ili QUS) je ne tako davno uveden u kliničku praksu, a pokazao se kao učinkovit u probiru osteoporoze. Ima brojne prednosti u odnosu na druge korištene metode procjene koštane gustoće, jeftin je, prenosiv, jednostavan i ne nosi rizik od izlaganja ionizirajućem zračenju. Kost koja se najčešće promatra pri izvođenju pretrage je petna kost, s obzirom da se uglavnom sastoji od trabekularne kosti, ima visoku metaboličku aktivnost te joj je uzorak demineralizacije sličan kralježnici. Nedavne studije pokazuju da se QUS petne kosti pokazao korisnim za ranu dijagnozu i probir osteoporoze.

Frekvencija koja se koristi u QUS je obično između 200 kHz i 1,5 MHz. Zvučni valovi se proizvode u piezoelektričnim sondama, odakle se i emitiraju te putuju uzdužno ili vodoravno kroz kost. Horizontalni prijenos koristi sonde koje mjere brzinu zvuka na kortikalnom sloju kosti na fiksnoj udaljenosti te je takav način mjerenja prikladan za izvođenje na dugim kostima poput palčane i goljenične kosti. U praksi se češće koristi uzdužna transmisija na petnoj kosti. Uređaj koristi dvije sonde, emisijsku i prijemnu, a promatrana kost se nalazi između njih. Za izračunavanje mineralne gustoće kosti koristi se kvantitativni indeks ultrazvuka (engl. quantitative ultrasound index – QUI), koji se dobije kombinacijom dva parametra: procijenjena brzina zvuka (speed of sound – SOS), izražena u m/s, koja označava potrebno vrijeme da ultrazvučni val prođe određenu udaljenost unutar petne kosti, te širokopojasna atenuacija ultrazvuka (engl. broadband ultrasound attenuation – BUA), izražena u dB/MHz, koja je mjera varijacije atenuacije frekvencije zvučnog vala zbog apsorpcije ili raspršenja vala pri prolasku kroz kost. Nedostatak pretrage je utjecaj okolišnih čimbenika na proces mjerenja, što može dovesti do pogrešnih rezultata mjerenja.

1.4.5. Magnetska rezonanca

Magnetska rezonanca je radiološka pretraga, gdje je kost prikazana kao struktura niskog intenziteta u okolnom mekom tkivu višeg intenziteta. Mjerenje koštane gustoće se može vršiti na perifernim kostima, gdje je jasnija razlika intenziteta između koštanog i mekog tkiva te je zbog debljeg kortikalnog dijela kosti veća razlika intenziteta kompaktne kosti i masne koštane srži promatrane periferne kosti. Postupak mjerenja na ovaj način ide u tri faze: binarizacija, registracija i segmentacija, nakon čega slijedi poluautomatski protokol mjerenja i dobivanja rezultata. Ovim postupkom se može dobiti više podataka o koštanoj gustoći i mikroarhitekturi kosti, kao što su koštani volumen, volumen mineralne gustoće kosti, zbroj trabekula i debljina trabekula (9). Pored mjerenja na perifernim kostima moguća su mjerenja na lumbalnoj kralježnici koristeći kvantitativni MRI parametar (M-score) ili precizniji „vertebral body bone quality“ (VBQ score), koji se dobiva

mjerenjem intenziteta kosti i cerebrospinalne tekućine na određenim razinama lumbalne kralježnice. Napretkom pretrage unatrag 10-ak godina razvijeni su automatski protokoli, koji daju pouzdanost i jednostavnost izvođenja pretrage, ali i dalje ostaje problem standardizacije kvalitete slike i visoka cijena same pretrage. U kliničkoj praksi MR je najčešće upotrebljavana oportunistički kod preoperativnih snimanja kralježnice kada mogu dati točniji uvid u čvrstoću trupa kralješka, gdje denzitometrija zbog degenerativnih promjena često daje lažno pozitivne rezultate. Slika 4. prikazuje moderni MR uređaj.

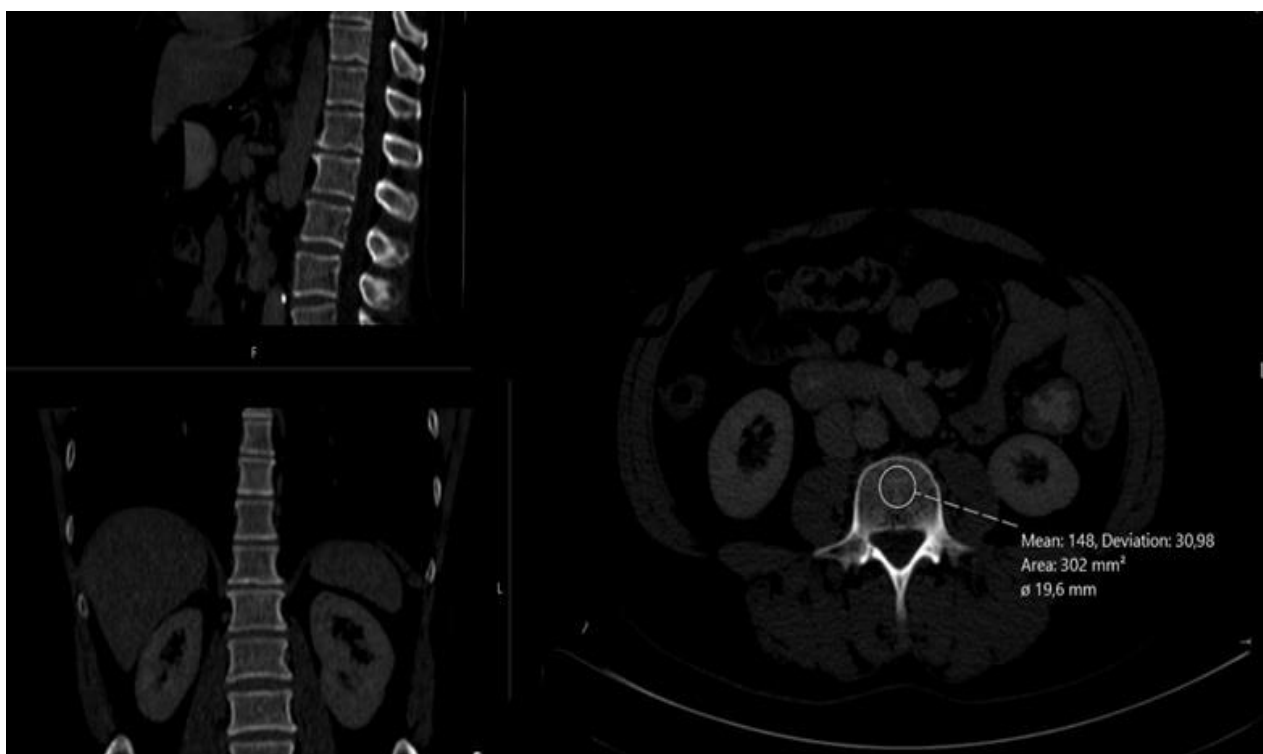


Slika 4. Prikaz modernog MR uređaja u KBC Split; na slici su prikazani kućište i stol za bolesnika.

1.4.6. Višeslojna kompjuterizirana tomografija

Višeslojna kompjuterizirana tomografija (MSCT) posljednjih godina istražuje se kao potencijalna metoda probira za metaboličke bolesti kostiju. Svake godine u svijetu se obavi više od 100 milijuna CT pregleda, pri čemu svaki od njih sadrži neiskorištene podatke koji bi mogli pomoći u otkrivanju smanjene gustoće kostiju. Ovi podaci mogu se iskoristiti bez dodatnih složenih procedura, dodatnih medicinskih troškova ili povećane izloženosti pacijenata ionizirajućem zračenju. Iako se denzitometrija smatra zlatnim standardom u procjeni koštane gustoće, CT lumbalne kralježnice pokazuje istu ili čak veću prediktivnu moć za prijelome kralježaka, uz nekoliko prednosti. Jedna od njih je mogućnost CT-a da mjeri gustoću samo trabekularnog dijela

kosti, koji se pokazao kao bolji prediktor rizika od fraktura u usporedbi s ukupnom gustoćom kosti. Princip mjerenja prikazan je na Slici 5. Također, denzitometrija može biti netočna ili neizvodiva u slučajevima značajnih degenerativnih oštećenja kralježnice, skolioze ili nakon operacije kralježnice, dok takvi problemi ne utječu na mjerenja pomoću CT-a. Nedostatak CT-a je trenutno manjak kliničkih istraživanja koja bi potvrdila njegovu vrijednost u širem kontekstu. Ipak, nekoliko istraživanja već je potvrdilo izvrsnu korelaciju između CT-a i denzitometrijskih vrijednosti koštane gustoće. U studiji Alawi-ja i sur. istraživana je korelacija između vrijednosti koštane gustoće mjerene denzitometrijom i MSCT-om na lumbalnim kralješcima te je pronađena snažna korelacija od $r = 0,544, 0,600, 0,611$ i $0,600$, ($p < 0,001$), između HJ i T vrijednosti na L1-L4 kralješcima (10). Pickhardt i sur. su na populaciji od 2067 pacijenata uspoređivali HJ i denzitometrijske T vrijednosti na L1 kralješku te su pokazali da gustoća lumbalnog kralješka ispod 100 HJ ukazuje na osteoporozu uz 68%-tnu osjetljivost, vrijednosti od 100 do 160 HJ ukazuju na osteopeniju uz 90%-tnu osjetljivost, a vrijednosti iznad 160 HJ ukazuju na normalnu mineralnu gustoću kosti uz 99%-tnu osjetljivost, koeficijent pouzdanosti je iznosio 0,83 (CI 95%, 0,81 do 0,85) (11).



Slika 5. MSCT skenovi abdomena u "koštanom prozoru" u multiplanarnim ravninama pokazuju način mjerenja denziteta trabekularne kosti iscrtavanjem kružnog ROI (region of interest) na odabranom trupu kralješka na aksijalnom presjeku (Izvor: arhiva KBC Split).

1.4.6.1. MSCT uređaj – dijelovi i princip rada

Kompjuterizirana tomografija je digitalna radiološka metoda koja se zasniva na atenuaciji rendgenskih zraka dok prolaze kroz tvar, omogućujući tako detaljno snimanje unutarnjih struktura tijela. Rendgenska cijev je najvažniji dio CT uređaja jer proizvodi ionizirajuće zračenje, rendgenske zrake, koje nakon prolaska kroz tijelo bolesnika stvaraju radiološku sliku, građena je od katode i anode. Katoda je izrađena od volframa ili molibdena te proizvodi snop elektrona koji se ubrzava prema anodi. Kada elektroni udare u anodu, njihovo kretanje se zaustavlja, što dovodi do emisije rendgenskih zraka. Anoda je sastavljena od molibdena i postavljena je na sloj grafita.

Detektori CT uređaja registriraju oslabljene rendgenske zrake nakon što prođu kroz tijelo pacijenta i pretvaraju ih u električne signale. Ti signali se digitaliziraju u računalu i transformiraju u sive piksele koji zajedno formiraju sliku. Detektori mogu biti:

- scintilacijski – građeni od natrijevog ili cezijeovog jodida, emitiraju svjetlost kada su izloženi rendgenskim zrakama, a svjetlost je razmjerna količini apsorbiranog zračenja. Visoko su osjetljivi na rendgensko zračenje pa je potrebna manja energija i manja doza zračenja. Nedostatak im je osjetljivost na visoku temperaturu te visoka cijena;
- plinski – rade na principu ionizacije plemenitih plinova, manje su osjetljivi na rendgensko zračenje, stoga je potrebna veća energija i veća doza zračenja, ali su znatno jeftiniji od scintilacijskih detektora.

Suvremeni CT uređaji koriste višeslojni sustav detektora s 4 do 640 redova, omogućujući snimanje više slojeva tkiva u jednoj rotaciji. Ovi detektori apsorbiraju više od 90% oslabljenog zračenja, no njihova ukupna učinkovitost iznosi oko 45% zbog razmaka koji je potreban između detektora.

Drugi važniji dijelovi CT uređaja su kolimatori, koji služe za kontroliranje veličine i oblika snopa, pomažu poboljšati rezoluciju slike smanjujući količinu raspršenog zračenja, te filteri, koji apsorbiraju bespotrebne rendgenske zrake i na taj način smanjuju artefakte slike uzrokovane visokoenergetskim zrakama koje se raspršuju unutar tkiva.

Rendgenska cijev postavlja se vertikalno u odnosu na uzdužnu os dijela tijela koji se snima. Tijekom pregleda, rendgenska cijev i detektori rotiraju se oko pacijenta, dok detektori mjere količinu oslabljenog zračenja nakon prolaska rendgenskih zraka kroz tijelo. Računalo zatim rekonstruira podatke dobivene kolimiranim rendgenskim snopom, stvarajući aksijalne presjeke odabranog sloja. Apsorpcija, koja odražava relativnu gustoću tkiva, izražava se u Hounsfieldovim jedinicama. HJ su standardizirani linearni koeficijenti prigušenja tkiva, koji predstavljaju stupanj slabljenja rendgenskih zraka u tkivima različite gustoće. Kompjuter CT uređaja arhivira veliki broj HJ iz snimanog sloja tijela, koje čine matriks i prikazuju se sivim nijansama na ekranu. Kao referentna vrijednost za Hounsfieldove jedinice koristi se atenuacija vode, koja je dogovorom

postavljena na 0 HJ. Atenuacija zraka iznosi približno -1000 HJ, dok atenuacija metala može dosegnuti vrijednosti do +3000 HJ. Ove vrijednosti omogućuju razlikovanje različitih vrsta tkiva i materijala u tijelu na temelju njihove gustoće (12).

Prvi uređaj na ovom principu je bio rotacijski rendgenski uređaj za tomografiju konstruiran u Japanu 1946. godine, nazvan rotografija. Princip je bio u rendgenskom uređaju i filmu, koji su stajali jedan nasuprot drugoga te su se rotirali uokolo pacijenta praveći polukrug. Daljnjim razvojem te otkrićem kompjutera, engleski fizičar Godfrey Newbold Hounsfield konstruirao je prvi uređaj za kompjuteriziranu tomografiju kojeg je proizveo EMI – Scanner te je upotrijebljen za snimanje glave 1971. godine, a 1973. godine je počela njegova šira klinička primjena. Prvi CT uređaj za skeniranje cijelog tijela je konstruiran 1974. godine. Tijekom razvoja razlikujemo šest generacija CT uređaja, koji se razlikuju po broju detektora i načinu kretanja rendgenske cijevi, stola ili detektora. Danas su u upotrebi spiralni CT uređaji, kod kojih rendgenska cijev kruži kontinuirano, dok je više slojeva detektora usklađeno s linearnim pomicanjem stola na kojem leži pacijent (Slika 6). Ova tehnologija omogućava brže i preciznije skeniranje, s većom razlučivošću i manjom izloženosti zračenju.



Slika 6. Slika - Prikaz modernog CT uređaja u KBC Split; na slici su prikazani kućište i stol za bolesnika. Kućište je prstenastog oblika i u sebi sadrži rendgensku cijev i detektore.

Doza zračenja kod CT uređaja ovisi o volumenu i gustoći područja tijela koje se snima, broju slojeva koje će uređaj skenirati, vrsti i kvaliteti samog uređaja te o primijenjenim mjerama zaštite. Faktori poput prilagođavanja snage zračenja, optimizacije protokola skeniranja i upotrebe zaštitnih sredstava mogu značajno smanjiti ukupnu dozu zračenja za pacijenta. Količina zračenja se mjeri apsorbiranom, ekvivalentnom i efektivnom dozom. Apsorbirana doza predstavlja količinu zračenja koju je određeno tkivo primilo, ali ne uzima u obzir biološki učinak zračenja. Mjerna jedinica za apsorbiranu dozu je Gray (Gy). Ekvivalentna doza predstavlja štetni biološki učinak zračenja na određeno tkivo. Definira se kao umnožak težinskog faktora zračenja i apsorbirane doze, a mjerna jedinica za ekvivalentnu dozu je Sievert (Sv). Efektivna doza uzima u obzir vrstu zračenja, apsorbiranu dozu u različitim tkivima te osjetljivost tih tkiva na oštećenja izazvana zračenjem. Predstavlja zbroj ekvivalentnih doza u različitim dijelovima tijela, pomnoženih empirijski određenim modifikacijskim faktorima ozračenosti. Mjerna jedinica za efektivnu dozu je Sievert (Sv).

U svrhu poboljšanja dobivene slike te preciznije interpretacije dobivenih slika tijekom snimanja CT uređajem često se koriste kontrastna sredstva. Kontrastna sredstva služe za povećanje kontrasta između susjednih tkiva čija je razlika u atenuaciji rendgenskih zraka mala. Koriste se ne samo u kompjuteriziranoj tomografiji, već i u konvencionalnoj radiografiji, dijaskopiji, magnetnoj rezonanci i ultrazvučnoj dijagnostici. U radiografiji i CT-u, kontrastna sredstva apsorbiraju određenu količinu zračenja koja se razlikuje od uobičajene količine zračenja koju tkivo apsorbira, čime se poboljšava vidljivost i diferencijacija između različitih struktura. Kontrastna sredstva dijele se na negativna i pozitivna, ovisno o njihovom učinku na kontrast tkiva. Negativna kontrastna sredstva smanjuju apsorpciju rendgenskih zraka i obično uključuju zrak i plinove poput ugljikovog dioksida, dušikovog oksida i kisika. Oni stvaraju tamniju sjenu na slikama jer manje apsorbiraju rendgenske zrake. Pozitivna kontrastna sredstva povećavaju apsorpciju rendgenskih zraka, što rezultira intenzivnijom sjenom organa. Ova sredstva sadrže elemente visokog atomskog broja, poput joda i barija, koji bolje apsorbiraju rendgenske zrake i omogućuju bolju vidljivost struktura na slikama. Kontrastna sredstva dijele se na:

- netopiva kontrastna sredstva, koja se najčešće koriste u kontrastnim pretragama probavne cijevi, kao što je barijev sulfat. Ova sredstva primjenjuju se isključivo enteralno, odnosno oralno ili rektalno.
- vodotopiva kontrastna sredstva, koja se koriste u različitim pretragama, uključujući kompjutoriziranu tomografiju. Ovi spojevi s jodom mogu se primjenjivati enteralno (oralno) ili intravaskularno (injekcijom u krvotok). Vodotopiva jodna kontrastna sredstva izlučuju se iz tijela putem bubrega ili jetre. Niskoosmolarna jodna kontrastna sredstva su najvažnija jer imaju najrašireniju uporabu u kompjutoriziranoj tomografiji. Njihove najvažnije fizikalne osobine su

niska osmolarnost, što im daje bolju toleranciju, mala viskoznost što skraćuje vrijeme aplikacije, biološka inertnost što smanjuje interakciju s drugim tvarima u organizmu i stabilnost pripravka.

1.4.6.2. MSCT po trauma protokolu

Snimanje pacijenata CT-om po trauma protokolu (engl. pan-scan ili whole body CT) je dijagnostička metoda izbora u odjelima hitne medicine u pacijenata s opsežnim ili nejasnim ozljedama. Prvi put je izvedena u Njemačkoj 1997. godine te je u zadnja dva desetljeća postala neizostavan dio suvremene hitne medicine jer dokazano povećava stopu preživljenja traumatiziranog bolesnika (13). Cilj pretrage je u što kraćem vremenu otkriti životno ugrožavajuće ozljede pacijenata, koje zahtijevaju hitno medicinsko zbrinjavanje, ali i točno dijagnosticiranje svih ostalih ozljeda, koje također zahtijevaju medicinski zbrinjavanje iako ne predstavljaju trenutnu životnu ugrozu. Snimanje u prosjeku traje od 12-15 minuta, a protokol snimanja se razlikuje među ustanovama, premda najčešće obuhvaća nativno (prekontrastno) snimanje glave, vrata, prsišta i trbuha te postkontrastno snimanje prsišta i trbuha u venskoj fazi. Ukoliko se na nativnim snimkama postavi sumnja na određenu ozljedu, poput sumnje na aktivno krvarenje, protokol se može promijeniti i tako snimiti dodatno arterijska, venska i odgođena faza pojedine anatomske regije. Osnovni nedostatak pretrage je visoka doza zračenja, u prosjeku od 14 do 22,7 mSv, kao i visoka cijena pretrage. Stoga su postavljene jasne indikacije za izvođenje pretrage, a uključuju mehanizam ozljede (nesreća pri brzinama većima od 50 km/h automobilom ili motorom, prevrtanje, ispadanje iz vozila, uklještenost u vozilu duže od 30 minuta, pad s visine veće od 3 m, eksplozivna ozljeda), klinički nalaz (vidljive otvorene ili tupe ozljede prsišta i trbuha, prijelom više od 2 duge kosti, sumnja na ozbiljnu ozljedu glave, intubirani bolesnici) ili vitalne znakove (Glasgow Coma Score (GCS) <9, sistolički krvni tlak <90mmHg, perzistentna tahikardija iznad 100 otkucaja/min, usporeno (<10/min) ili ubrzano (>29/min) disanje, saturacija kisika <93%) (14,15). Dosadašnja istraživanja su potvrdila da pacijenti s politraumom, koji su podvrgnuti snimanju CT po politrauma protokolu, imaju znatno višu stopu preživljavanja, kraće trajanje hospitalizacije i bolji sveukupni ishod liječenja. Daljnji razvoj metode je usmjeren na smanjenje doze zračenja i skraćivanje vremena pretrage. tzv. „snimanjem u jednom prolazu” (eng. single - pass scan) te postizanje boljeg prikaza oštećenja vaskularnih struktura i parenhimnih organa koristeći primjenu kontrasta u tri faze za razliku od klasične monofazne aplikacije. Pokazano je da MSCT po trauma protokolu daje pregršt dodatnih nalaza, od kojih neke mogu imati veliki klinički značaj, npr. slučajno otkrivanje tumora, aktivnih infekcija ili aortnih aneurizmi, koje zahtjeva daljnu obradu i liječenje. Također, uvid u MSCT snimke učinjene po politrauma protokolu može pomoći boljem razumijevanju cjelokupne

strukture ljudskog tijela, poput uvida u raspodjelu masnog tkiva, arterijskih kalcifikata i koštane gustoće, što predstavlja visokovrijedne informacije u znanstvenim istraživanjima.

2. PROBLEMATIKA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Poznato je da koštana gustoća nije jednaka na svim kostima skeleta, ali do sada nije provedeno istraživanje koje bi navedenu tvrdnju precizno objasnilo. Objavljeno je nekoliko istraživanja, koji su uglavnom uspoređivali koštanu gustoću bedrene kosti, mjerenu denzitometrijom, i slabinske kralježnice, mjerene CT-om te su našli pozitivnu povezanost između navedenih kostiju. MSCT po trauma protokolu, dijagnostička metoda izbora u politraumatiziranih pacijenata, daje uvid u vrijednosti koštane gustoće kostiju glave, vrata, prsnog košta, abdomena i zdjelice, koji se ne mogu dobiti niti jednom drugom dijagnostičkom metodom. Dobiveni podaci mogu pomoći boljem razumijevanju koštane strukture i pregradnje. Do sada nije objavljeno znanstveno istraživanje u kojemu se koštana gustoća mjerila i uspoređivala na CT-u po trauma protokolu. Prethodna istraživanja pokazala su da koštanu gustoću najviše određuju dob, spol i tjelesna težina, odnosno masno tkivo, te su isti čimbenici uključeni u istraživanje. Smatra se da je za zdravstveni rizik povezan s masnim tkivom odgovorno visceralno masno tkivo, te je isto uključeno u istraživanje. Nezavisan učinak navedenih čimbenika, koji utječu na koštanu gustoću na pojedinom mjestu na skeletu, do sada nije istražen, jer nije postojala metoda, kojom bi se procijenila koštana gustoća trabekularne kosti na velikom dijelu ljudskog skeleta, dok se nije uvelo MSCT snimanje po trauma protokolu.

Ciljevi ovog istraživanja su:

- glavni cilj je izmjeriti i usporediti trabekularnu gustoću kosti na cervikalnoj, torakalnoj, lumbalnoj i sakralnoj kralježnici te glavi nadlaktične kosti, crijevnoj kosti i vratu bedrene kosti u zdravih ispitanika, kojima je učinjeno MSCT snimanje po trauma protokolu.
- sporedni ciljevi su istražiti nezavisnu povezanost dobi, spola i volumena visceralnog masnog tkiva s trabekularnom gustoćom sedam navedenih kostiju ljudskog skeleta, te istražiti učinak intravenski primijenjenog jodnog kontrastnog sredstva na gustoću trabekularne kosti na svim promatranim skeletnim mjestima.

3. HIPOTEZE

U istraživanju smo testirali sljedeće hipoteze:

- koštana gustoća na svih sedam mjerenih mjesta trabekularne kosti ljudskog skeleta je međusobno pozitivno povezana, ali jačina korelacije ovisi o mjestu mjerenja. Najsnažnije su međusobno povezani lumbalna kralježnica i vrat bedrene kosti.
- MSCT-om izmjerena gustoća trabekularne kosti trupova kralježaka najviša je na cervikalnoj kralježnici, a najniža na sakralnoj kralježnici.
- glava nadlaktične kosti i crijevna kost imaju sličnu koštanu gustoću, koja je niža od koštane gustoće trupova kralježaka i vrata bedrene kosti.
- dob ima značajniju povezanost s trabekularnom koštanom gustoćom svih promatranih kostiju, ali povezanost ovisi o spolu i mjestu mjerenja. Najveću negativnu povezanost s dobi imaju lumbalna kralježnica i vrat bedrene kost, a najmanju cervikalna kralježnica i crijevna kost.
- veća količina volumena visceralnog masnog tkiva je negativno povezana s koštanom gustoćom trabekularne kosti svih kostiju, a najviše sa crijevnom kosti i slabinskom kralježnicom.
- jodna kontrastna sredstva povećavaju značajno gustoću trabekularne kosti na svim mjernim mjestima podjednako.

4. ISPITANICI I POSTUPCI

4.1. Dizajn studije i ispitanici

Presječna opservacijska studija retrospektivne naravi obuhvatila je dvogodišnje vremensko razdoblje, unutar kojega se analizirala medicinska dokumentacija i slikovni materijal pacijenata upućenih zbog višestrukih traumatskih ozljeda na hitno MSCT snimanje tijela po trauma protokolu na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

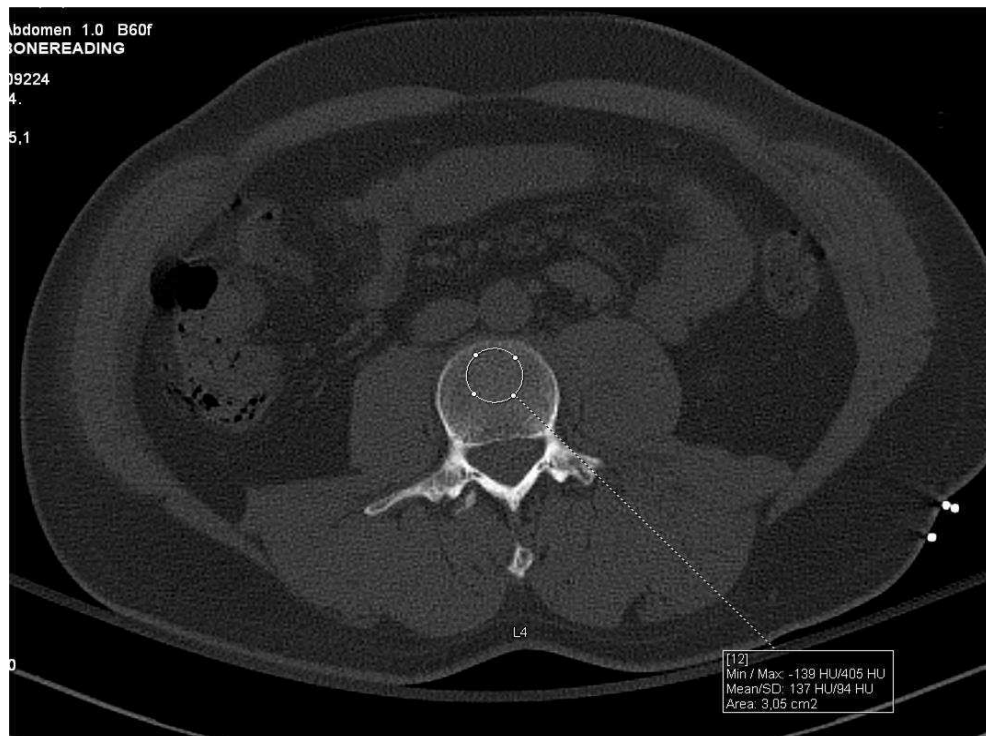
Uvidom u medicinsku dokumentaciju pažljivo su izabrani pacijenti od 20 do 80 godina starosti, kojima je snimljen MSCT po trauma protokolu u dvogodišnjem vremenskom razdoblju od 01.11.2019. do 31.10.2021. godine. Kriteriji uključenja ispitanika u studiju su bili: (1) pacijenti oba spola; (2) punoljetni pacijenti u trenutku snimanja MSCT-a po trauma protokolu. Kriteriji isključivanja iz studije su: (1) pacijenti koji imaju kronične bolesti zbog kojih uzimaju terapiju koja može utjecati na vrijednosti koštane gustoće, a ista uključuje peroralne kortikosteroidne lijekove, lijekove za liječenje osteoporoze, hormonalnu terapiju i onkološku terapiju; (2) pacijenti s nepotpunom medicinskom dokumentacijom; (3) pacijenti s nepotpunom slikovnom dokumentacijom i (4) pacijenti kojima je na određenom mjerenom mjestu kostura pronađen bilo koji patološki nalaz koji može utjecati na mjerene vrijednosti koštane gustoće, najčešće frakture, Schmorlove hernije, hemangiomi, koštane ciste. Podaci o zdravstvenom stanju, anamnezi, dobi i spolu pacijenti uključenih u istraživanje preuzeti su iz bolničkog informacijskog sustava (BIS). Iz sustava pohrane slikovnog materijala (engl. Picture Archiving and Communication System -PACS) preuzet je slikovni materijal, koji uključuje MSCT snimke učinjene po trauma protokolu u navedenom razdoblju. Nakon izračuna statističkoga uzorka i isključivanja pacijenata temeljem navedenih kriterija isključenja u istraživanje je uključeno 296 pacijenta.

4.2 Materijali i postupci

4.2.1. Mjerenje gustoće trabekularne kosti u Hounsfieldovim jedinicama

MSCT protokol po trauma protokolu se na Zavodu snima na sljedeći način: native (prekontrastne) snimke glave, vratne kralježnice, prsnog koša, trbuha i zdjelice, nakon kojih slijedi postkontrastno skeniranje u venskoj fazi prsnog koša, trbuha i zdjelice. Po potrebi učine se i postkontrastne snimke u arterijskoj ili odgođenoj fazi. Uređaj na kojemu su snimani pacijenti je 128-slojni CT, proizvođača Siemens (MSCT Somatom, Siemens, Njemačka).

Postupak mjerenja koštane gustoće na slikovnim materijalima izveo se ručno odabiranjem željene regije interesa, tzv. kružni ROI (engl. ROI, region of interest) veličine oko 3 cm² na trabekularnom dijelu određene kosti, kako bi se dobili podaci o gustoći tkiva u HJ. Mjerena mjesta na kostima su bila sljedeća: prednji dio trupa četvrtog vratnog (C4), sedmog prsnog (Th7), četvrtog slabinskog (L4) i drugog sakralnog (S2) kralješka, glave nadlaktičnih kostiju, krila crijevnih kostiju i vratovi bedrenih kostiju. Kako bi se smanjile varijacije u HJ postavile su se precizne lokacije za sva mjesta mjerenja, kao i određeni opseg ROI-a. Prednji dio trupa kralješka odabran je kako bi se izbjegao krvožilni kanal u stražnjem dijelu kralješka. Ako se na mjestu mjerenja pronašla bilo kakva patološka promjena, poput prijeloma kosti, koštanih cista ili duboka Schmorlova hernija, ista mjerna mjesta su se isključila iz analize. Za one kosti, koje se nalaze na lijevoj i desnoj strani tijela (npr. nadlaktična kost, krilo crijevne kosti, bedrena kost) mjerenja su se izvodila na obje strane, a u analizu su se uzele prosječne vrijednost HJ s obje strane. Mjerenja su izvodili radiolozi, koji su prije mjernih postupaka prošli posebnu edukaciju, a provjera pouzdanosti između i unutar promatrača je provedena i koeficijent pouzdanosti je iznosio izvrsnih 0,989 (95% CI: 0,985–0,991) i 0,975 (95% CI: 0,967–0,981) (Slike 7-10.)



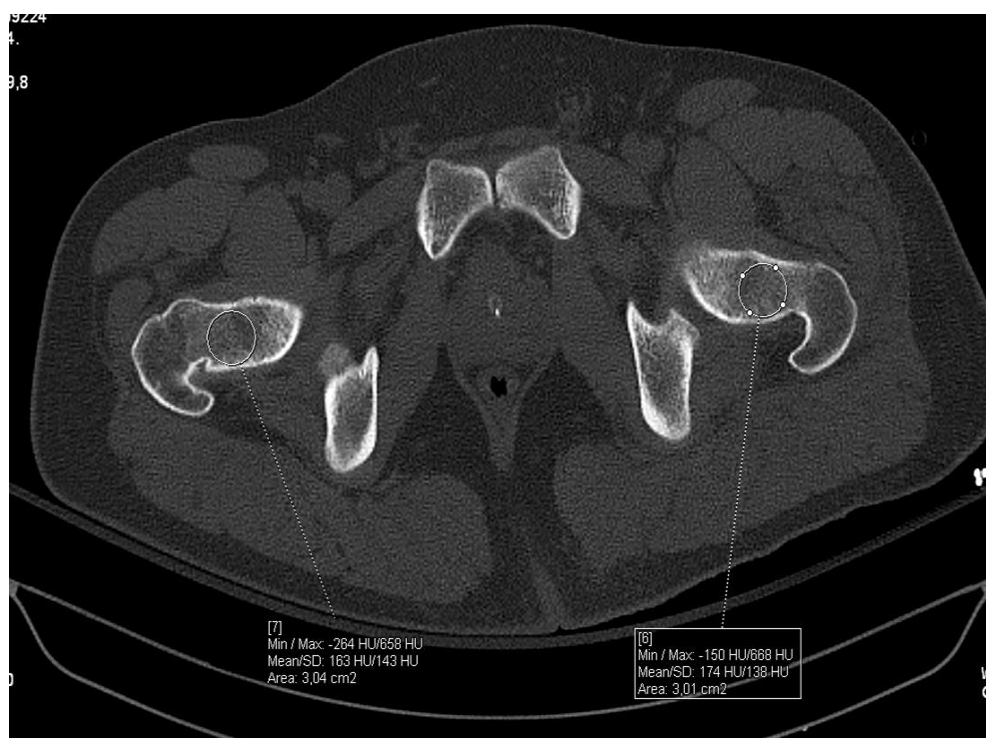
Slika 7. Prikaz mjerenja denziteta trabekularnih kostiju na trupovima kralježaka.



Slika 8. Prikaz mjerenja denziteta glave nadlaktične kosti.



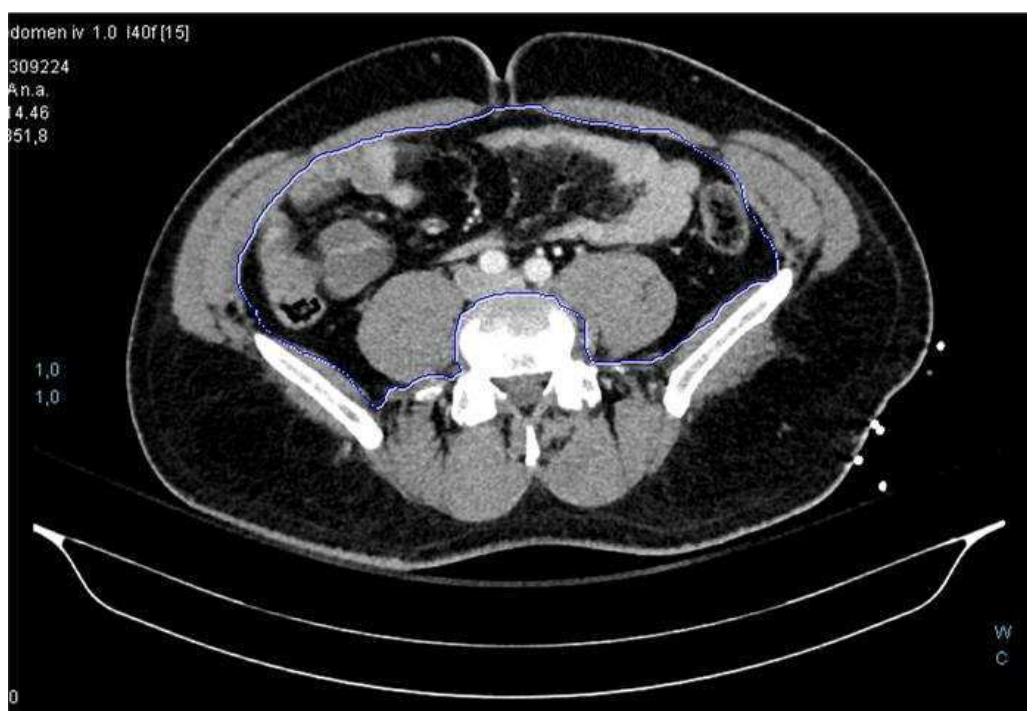
Slika 9. Prikaz mjerenja denziteta krila crijevne kosti.



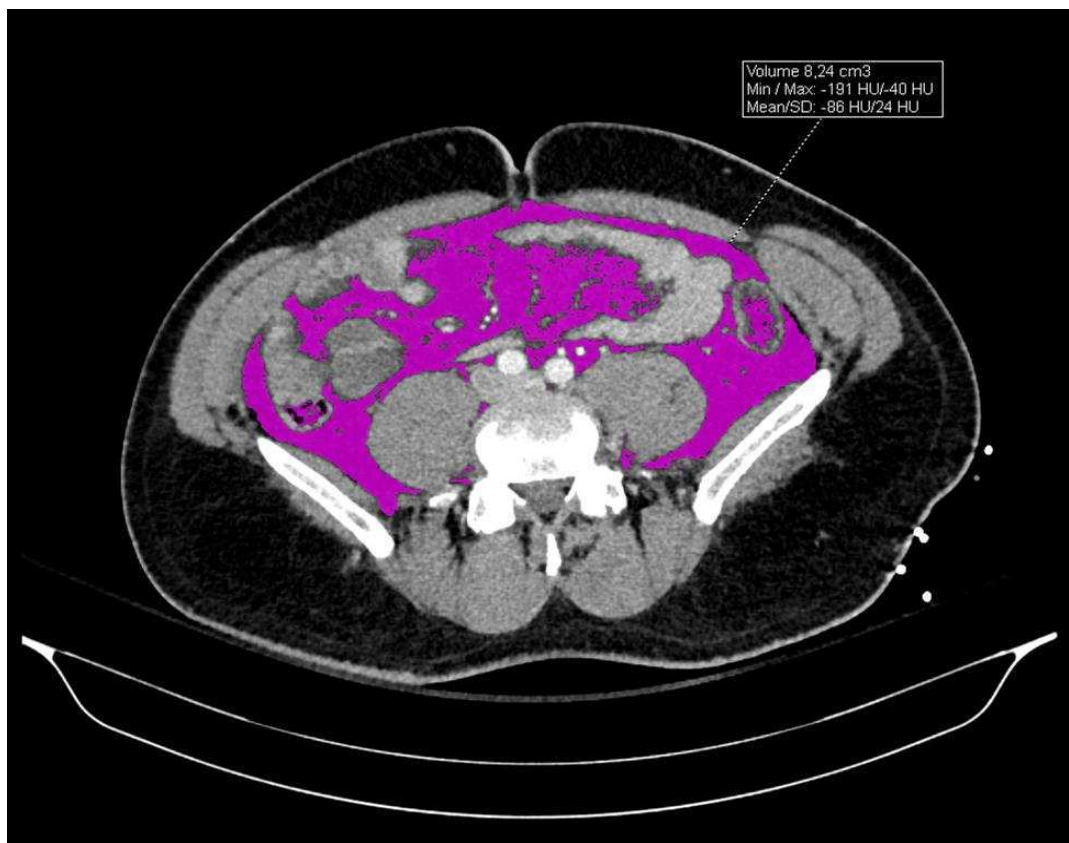
Slika 10. Prikaz mjerenja denziteta vrata bedrene kosti.

4.2.2. Mjerenje volumena visceralne masti

Volumen visceralne masti je mjereno poluautomatski koristeći Siemens syngo.via VB60A_HF08 softver na sljedeći način. Ručno se na prekontrastnom poprečnom presjeku CT-a u razini pupka povlačenjem linije duž unutarnje konture mišića trbušne stijenke označilo tkivo koje okružuje trbušnu šupljinu, a unutar označenog tkiva CT uređaj je automatski označio masno tkivo na osnovu CT vrijednosti atenuacije masnog tkiva, koja iznosi od -200 do -40 HJ (na slici prikazano ljubičastom bojom). Nakon navedenih postupaka, Siemensov softver korištenog CT uređaja automatski je izračunao volumen visceralne masti u cm^3 . (Slike 11,12.)



Slika 11. Ručno označavanje tkiva unutrašnjosti trbušne šupljine na CT snimci.



Slika 12. Prikaz visceralnog masnog tkiva na CT snimci trbušne šupljine.

4.3. Statistička obrada podataka

Statistička analiza prikupljenih podataka je izvedena u programu SPSS20. Kako je Shapiro-Wilkov test ukazao na statistički značajna odstupanja od normalne distribucije svih numeričkih varijabli, korišteni su medijan i interkvartalni raspon za prikaz podataka te neparametrijski testovi. Mann-Whitney U i Kruskal-Wallis testovi su korišteni za ispitivanje razlika između nezavisnih skupina. Wilcoxon test korišten je za usporedbu mjerenja dva povezana uzorka. Korelacije između dviju kvantitativnih varijabli izračunate su Spearman-ovim testom. Za ispitivanje razlika između kategoričkih varijabli korišten je hi-kvadrat test. Naposljetku je izvedena multivarijatna binarna logistička regresijska analiza, s CT gustoćom trabukularne kosti u HJ kao zavisnom varijablom, te dobi, spolom i volumenom visceralne masti kao nezavisnim varijablama. Statistička značajnost je postavljena na $P < 0,05$.

5. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 296 pacijenata podvrgnutih MSCT snimanju po trauma protokolu. Od ukupnog broja, 63 (21%) bolesnika bilo je ženskog spola, a 233 (79%) muškog spola. Medijan dobi svih uključenih bolesnika iznosio je 51 godinu (Q1-Q3: 32-62; min.-max. 20-80 godina). Medijan životne dobi žena iznosio je 57 godina (Q1-Q3: 40-69), a muškaraca 48 godina (Q1-Q3: 31-61, $P=0,004$). Medijan volumena visceralne masti u ukupnoj populaciji ($N=296$) iznosio je 18,4 (Q1-Q3: 11-29; min.-max.:0,79-75), a razlikovao se među spolovima. U muških ispitanika medijan je iznosio 20,3 cm³ (Q1-Q3: 11-30; min.-max. 0,79-75), a u ženskih 15,6 cm³ (Q1-Q3: 9,6-21,6; min.- max. 0,93-46,5), što je bila statistički značajna razlika ($Z=2,4;P=0,015$).

Najviše izmjerene HJ vrijednosti trabekularne kosti na svim promatranim mjestima kostiju na nativnim (prekontrastnim) skenovima bile su na vratnoj kralježnici, a iste su opadale pravilno u kraniokaudalnom smjeru od vratne do slabinske kralježnice, kako slijedi prikazano medijanima HJ u ukupnoj populaciji: 307 HJ trup C4 kralješka, 165 HJ trup Th7, 154 HJ trup L4 i 114 HJ trup S2 kralješka (Tablica 1). Općenito, HJ na promatranom proksimalnom apendikularnom kosturu (glava nadlaktične kosti, krilo crijevne kosti i vrat bedrene kosti) bile su niže u usporedbi s većinom aksijalnih skeletnih mjernih mjesta. Glava nadlaktične kosti i vrat bedrene kosti imale su sličan medijan HJ vrijednosti (132 HJ nasuprot 125 HJ), poput trupa S2 kralješka i krila crijevne kosti (114 nasuprot 114 HJ). Post hoc analizom (Pairwise comparisons) uočene su značajne razlike u vrijednostima HJ većine mjernih mjesta (hi kvadrat test =2099, $P<0.001$):

- trup S2 u odnosu na trup L4 i C4 kralješka,
- krilo crijevne kosti u odnosu na trup L4 i C4 kralješka,
- glava nadlaktične kosti u odnosu na trup Th7 i C4 kralješka,
- glava bedrene kosti u odnosu na trup Th7 i C4 kralješka,
- trup L4 kralješka u odnosu na trup C4 kralješka i
- trup Th7 u odnosu prema trupu C4 kralješka.

Post hoc analizom (Pairwise comparisons) nismo dobili statistički značajnu razliku vrijednosti HJ:

- trupa L4 kralješka u odnosu na trup Th7 kralješka, glavu nadlaktične i vrat bedrene kosti,
- trupa S2 kralješka u odnosu na krilo crijevne kosti, vrat bedrene i glavu nadlaktične kosti i
- glave nadlaktične kosti u odnosu na krilo crijevne kosti i vrat bedrene kosti.

Ista mjerenja HJ trabekularne kosti na promatranim mjestima izvela su se i nakon intravenske primjene jodnog kontrastnog sredstva, koji je dio MSCT snimanju po trauma protokolu, a sva snimanja su učinjena u venskoj fazi. Atenuacija trabekularne kosti u HJ na svim promatranim mjestima bila je statistički značajno viša nakon primjene kontrastnog sredstva ($P < 0,001$). Najmanja prosječna razlika u mjerenjima je bila na krilu crijevne kosti, a iznosila je 19 HJ ($Z=2,6$; $P < 0,001$) prije i nakon primjene kontrastnog sredstva, a najviša prosječna izmjerena razlika je bila na vratu bedrene kosti i iznosila je 32 HJ ($Z=9,8$; $P < 0,001$) prije i nakon primjene kontrastnog sredstva, prikazano u Tablici 1. Što se tiče ostalih mjerenih mjesta, razlika nakon primjene kontrastnog sredstva za trup Th7 kralješka iznosila je 30 HJ ($Z=13,5$; $P < 0,001$). U 10 mjerenja (3,5%) došlo je do pada vrijednosti HJ nakon primjene kontrastnog sredstva, u 255 (95%) mjerenja došlo je do porasta vrijednosti, a u 4 slučaja (1,5%) vrijednost je ostala ista ($N=269$). Razlika za glavu nadlaktične kosti bila je 25 HJ ($Z=10,5$; $P < 0,001$). U 41 mjerenja (15%) došlo je do pada vrijednosti HJ nakon primjene kontrastnog sredstva, u 223 (84%) mjerenja došlo je do porasta vrijednosti, a u 1 slučaju (1%) vrijednost je ostala ista ($N=265$). Razlika za trup L4 kralješka nakon aplikacije kontrasta iznosila je 26 HJ u odnosu na prije aplikacije ($Z=14$; $P < 0,001$). U 5 mjerenja (2%) došlo je do pada vrijednosti HJ nakon primjene kontrasta, u 260 (97%) mjerenja došlo je do porasta vrijednosti, a u 3 (1%) slučaja vrijednost je ostala ista ($N=268$). Za trup S2 kralješka razlika HJ nakon primjene kontrasta u odnosu na HJ prije aplikacije bila je 27 HJ ($Z=12$; $P < 0,001$). U 26 mjerenja (10 %) došlo je do pada vrijednosti HJ nakon primjene kontrastnog sredstva, u 240 (89%) mjerenja došlo je do porasta vrijednosti, a u 3 (1%) slučaja vrijednost je ostala ista ($N=269$). Za krilo crijevne kosti razlika je iznosila 19 HJ više nakon primjene kontrastnog sredstva ($Z=2,6$; $P < 0,001$), kao što je ranije navedeno. U 22 mjerenja (8%) došlo je do pada vrijednosti HJ nakon primjene kontrastnog sredstva, u 248 (91%) mjerenja došlo je do porasta vrijednosti, a u 1 (1%) slučaju vrijednost je ostala ista ($N=271$). Naposljetku, za vrat bedrene kosti, razlika je iznosila 32 HJ ($Z=9,8$; $P < 0,001$), kao što je ranije navedeno. U 36 mjerenja (16 %) došlo je do pada vrijednosti HJ nakon primjene kontrasta, u 183 (82,5%) mjerenja došlo je do porasta vrijednosti, a u 3 (1,5%) slučaja vrijednost je ostala ista ($N=222$).

Tablica 1. Prikaz medijana (Q1-Q3;min-max) HJ kosti prema istraživanim lokalizacijama kosti prije i nakon primjene jodnog kontrastnog sredstva u venskoj fazi, kao i razlike u HJ prije i nakon primjene kontrastnog sredstva.

Promatrano mjesto na kostima	Medijan HJ kosti u ukupnoj populaciji (Q1-Q3; min-max) na prekontrastnim mjeranjima	Medijan HJ u ukupnoj populaciji (Q1-Q3; min-max) na postkontrastnim mjeranjima	Razlika medijana HJ u ukupnoj populaciji (Q1-Q3; min-max)	P*
Trup C4 kralješka	307 (263-337; 101-570)	–	–	
Trup Th7 kralješka	165 (134-203; 0-298)	195 (161-229; 0-374)	30 (12-44; -193 do 194)	<0,001
Glava nadlaktične kosti	132 (81-186; -75 do 313)	157 (112-215; -56 do 355)	25 (8-40; -124 do 258)	<0,001
Trup L4 kralješka	152 (114-192; 0-321)	179 (143-217; 45-328)	26 (16-38; -208 do 237)	<0,001
Trup S2 kralješka	114 (64-151; -34 do 385)	132 (89-179; -22 do 271)	27 (8-39; -192 do 268)	<0,001
Krilo crijevne kosti	114 (67-159; -35 do 365)	133 (81-190; -30 do 367)	19 (-34 do 55; -306 do 213)	<0,001
Vrat bedrene kosti	125 (68-192; -15 do 424)	157 (100-229; -30 do 592)	32 (6-33; -289 do 372)	<0,001

*Wilcoxon test

S obzirom na ispitivanu razliku u CT gustoći kostiju muškaraca i žena, uspoređivane su dobivene vrijednosti HJ kosti po spolu te su pronađene različite vrijednosti za pojedina mjerena mjesta, što je detaljno prikazano u Tablici 2. Muški ispitanici su imali više vrijednosti HJ trupa Th7 kralješka, glave nadlaktične kosti, trupa L4 kralješka i vrata bedrene kosti. Prema medijanima HJ navedenih mjesta, statistički značajna viša vrijednost medijana u muških ispitanika bila je na trupu Th7 kralješka za 17 HJ ($Z=2,8$; $P=0,006$), glavi nadlaktične kosti za 44 HJ ($Z=3,3$; $P=0,001$), trupu L4 kralješka za 29 HJ ($Z=2,3$; $P=0,022$) i vratu bedrene kosti za 47 HJ ($Z=3,3$; $P=0,001$) u usporedbi sa ženskim ispitanicama. Statistički značajna razlika u HJ vrijednostima između muškaraca i žena

nije pronađena na trupu C4 kralješka ($Z=1,6$, $P=0,113$), trupu S2 kralješku ($Z=1,14$; $P=0,256$) i krilu crijevne kosti ($Z=0,140$; $P=0,888$) (Tablica 2).

Tablica 2. Prikaz medijana (Q1-Q3;min-max) HJ na mjerenim mjestima na kostima u odnosu na spol ispitanika

Mjereni mjesto na kostima	Medijan HJ kosti u žena (Q1-Q3; min-max)	Medijan HJ kosti u muškaraca (Q1-Q3; min-max)	Značajna razlika (95% CI) HJ vrijednosti između spolova (Q1-Q3; min-max)	Z;P*
Trup C4 kralješka	298 (218-364;101-570)	314 (270-374;150-540)		1,6; 0,113
Trup Th7 kralješka	152 (104-183;0-284)	169 (141-204;0-298)	17 (-8 do 42)	2,8; 0,006
Glava nadlaktične kosti	100 (60-145;-75 do 313)	144 (90-189;-24 do 300)	44 (19-70)	3,3; 0,001
Trup L4 kralješka	127 (90-190;14-321)	156 (122-193;0-293)	29 (-0.25 do 58)	2,3; 0,022
Trup S2 kralješka	114 (57-148;-34 do 263)	114 (68-153;-19 do 285)		1,14; 0,256
Krilo crijevne kosti	118 (62-151;-33 do 295)	112 (67-159;-35 do 365)		0,140; 0,888
Vrat bedrene kosti	97 (39-162;-15 do 391)	144 (78-195;-8 do 424)	47 (15 – 79)	3,3; 0,001

*Mann-Whitney test

Vrijednosti HJ kosti su pokazale značajnu jaku do umjerenu korelaciju s dobi ispitanika na većini mjernih mjesta u ukupnoj populaciji (Tablica 3). Korelacija je bila najjača na slabinskoj kralježnici ($Rho=-0,762$, $P<0,001$), a najmanja na glavi nadlaktične kosti ($Rho=-0,369$; $P<0,001$). Na nekim mjernim mjestima korelacija s dobi je ovisila o spolu. Gledajući općenito, žene su imale jaču korelaciju s dobi u odnosu na muškarce na svim mjerenim mjestima osim na trupu Th7 i S2 kralježaka te krilu crijevne kosti (Tablica 3). Pronađena je statistički značajna veća negativna korelacija s dobi na glavi nadlaktične kosti (za 2 puta; $Z=2,6$; $P=0,008$), trupu L4 kralješka (za 1,2 puta; $Z=2,6$; $P=0,009$), vratu bedrene kosti (za 1,6 puta, $Z=2,5$; $P=0,012$) i trupu C4 kralješka (za 1,6 puta; $Z=2,1$; $P=0,037$) u žena u usporedbi s muškarcima. Pozitivna korelacija s dobi pronađena je

kod volumena visceralne masti s dobi ispitanika u ukupnoj populaciji $Rho=0,483$; $P<0,001$, te u oba spola posebno ($Rho=0,410$, $P=0,001$ u žena i $Rho=0,550$, $P<0,001$ u muškaraca) (Tablica 3).

Tablica 3. Prikaz Spearman-ovog koeficijenta korelacije (Rho) HJ trabekularne kosti promatranih mjesta na kostima s dobi ispitanika u ukupnoj populaciji te u muških i ženskih ispitanika posebno

Promatrano mjesto na kostima	Rho (P)			Z; P
	Ukupna populacija	Muški ispitanici	Ženske ispitanice	
Trup C4 kralješka	-0,438 ($<0,001$)	-0,377 ($<0,001$)	-0,604 ($<0,001$)	2,1; 0,037
Trup Th7 kralješka	-0,651 ($<0,001$)	-0,611 ($<0,001$)	-0,718 ($<0,001$)	1,33; 0,183
Glava nadlaktične kosti	-0,369 ($<0,001$)	-0,280 ($<0,001$)	-0,582 ($<0,001$)	2,6; 0,008
Trup L4 kralješka	-0,762 ($<0,001$)	-0,724 ($<0,001$)	-0,860 ($<0,001$)	2,6; 0,009
Trup S2 kralješka	-0,551 ($<0,001$)	-0,537 ($<0,001$)	-0,588 ($<0,001$)	0,515; 0,606
Krilo crijevne kosti	-0,633 ($<0,001$)	-0,611 ($<0,001$)	-0,745 ($<0,001$)	1,73; 0,083
Vrat bedrene kosti	-0,507 ($<0,001$)	-0,436 ($<0,001$)	-0,681 ($<0,001$)	2,5; 0,012
Volumen visceralne masti	0,483 ($<0,001$)	0,550 ($<0,001$)	0,410 ($0,001$)	1,26; 0,207

Tijekom daljnje analize, ispitanici su podijeljeni u četiri dobne skupine temeljem medijana i kvartila živote dobi:

- I. skupina: < 32 godina (N=78 ispitanika),
- II. skupina 32-51 godinu (N=73 ispitanika),
- III. skupina 52 -62 god (N=71 ispitanika) i
- IV. skupina > 62 godine (N=74 ispitanika).

Uočena je statistički značajna razlika u HJ trabekularne kosti između određenih skupina (Tablica 4). Generalno gledajući, gustoća kosti mjerena u HJ smanjivala se s porastom godina na svim mjerenim kostima, a najveći pad uočen je na slabinskoj kralježnici (od medijana 207 do 98 HJ u prvoj i četvrtoj dobnoj skupini ($P < 0,001$), i na kostima zdjelice (krilo crijevne kosti od 175 HJ u prvoj do 63 HJ u četvrtoj dobnoj skupini ($P < 0,001$), te vrat natkoljencične kosti od 194 HJ u prvoj do 89 HJ u četvrtoj dobne skupine ($P < 0,001$). Na vratnoj i prsnoj kralježnici pad HJ s dobi bio je najmanji (na vratnoj 366 HJ do 266 HJ u prvoj i četvrtoj dobnoj skupini ($P < 0,001$), a na prsnoj kralježnici od 212 HJ do 123 HJ, u prvoj i četvrtoj dobnoj skupini ($P < 0,001$) (Tablica 4).

Gledajući raspodjelu vrijednosti HJ pojedinih kostiju po dobnim skupinama, uočilo se da je trup C4 kralješka najveću vrijednost HJ imao u skupini ispitanika od 20-32 godine, 366 HJ. Općenito, dva najizraženija gubitka gustoće kostiju na svim promatranim mjestima uočena su između prve i druge te treće i četvrte dobne skupine. U slučaju glave nadlaktične kosti, HJ su naglo počele padati iznad 62. godine života (od 175 HJ, 141 HJ i 142 HJ u prve tri dobne skupine do 94 HJ u četvrtoj, $P < 0,001$), a sličan pad HJ uočen je i na prsnoj (od 212 HJ, 175 HJ, 151 HJ do 123 HJ, $P < 0,001$) i slabinskoj kralježnici (od 207 HJ, 160 HJ, 137 HJ do 98 HJ, $P < 0,001$). Vrijednosti HJ vrata bedrene kosti i krila crijevne kosti su se tijekom života slično ponašale te je početak pada HJ bio značajniji u skupini ispitanika starosti 52-62 godine (vrat bedrene kosti 194 HJ, 120 HJ, 97 HJ, 89 HJ te krilo crijevne kosti 175 HJ, 125 HJ, 80 i 63 HJ četiri dobne skupine, oboje $P < 0,001$) (Tablica 4). Volumen visceralne masti je rastao s dobi, kako je prikazano u Tablici 4 (zadnji redak).

Vežano za dobnu razliku za svako mjereno mjesto, posthoc testovima za svako mjereno mjesto na kostima uočeno je sljedeće:

- Pronađena je statistički značajna razlika medijana HJ cervikalne kralježnice, mjerene na trupu C4 kralješka, u odnosu na dobne skupine ($\chi^2=61,5; P < 0,001; \eta^2=0,21$). Između dobnih skupina 32-51 i skupine 52-62 nije bilo statistički značajne razlike ($P=0,274$) u medijanu HJ. U skupini ispitanika od 20-32 godina medijan HJ trupa C4 kralješka bio je statistički značajno veći u uspoređi sa skupinom 32-51 godina ($P=0,002$), skupinom 52-62 godina ($P < 0,001$) i skupinom 62-80 godine ($P < 0,001$). U skupini ispitanika 32-51 godine medijan HJ trupa C4 kralješka bio je statistički značajno veći nego u skupini 62-80 godina ($P < 0,001$). U skupini ispitanika 52-62 godine medijan HJ trupa C4 kralješka bio je statistički značajno veći nego u skupini 62-80 godina ($P=0,022$).
- Pronađena je statistički značajna razlika medijana HJ glave nadlaktične kosti u odnosu na dobne skupine ($\chi^2=39,7; P < 0,001, \eta^2=0,13$). Na glavi nadlaktične kosti u skupini ispitanika 62-80 godina medijan HJ bio je statistički značajno manji u uspoređbi sa skupinom 52-62 godine ($P < 0,001$), skupinom 32-51 godine ($P < 0,001$) i skupinom 20-32 godine ($P < 0,001$).

- Pronađena je statistički značajna razlika medijana HJ prsne kralježnice, mjerene na trupu Th7 kralješka, u odnosu na dobne skupine ($\chi^2=118,9; P<0,001, \eta^2=0,42$). Medijan HJ trupa Th 7 kralješka u skupini od 20-32 godine bio je statistički značajno veći u usporedbi sa skupinom 32-51 godine ($P=0,002$), skupinom 52-62 godine ($P<0,001$) i skupinom 62-80 godine ($P<0,001$). Medijan HJ trupa Th 7 kralješka u skupini 32-51 godine bio je statistički značajno veći u usporedbi sa skupinom 52-62 godine ($P=0,001$) i skupinom 62-80 godina ($P<0,001$). HJ vrijednosti trupa Th 7 kralješka u skupini 52-62 godine bio je statistički značajno veći nego u skupini 62-80 godina ($P=0,026$).
- Pronađena je statistički značajna razlika medijana HJ slabinske kralježnice, mjerene na trupu L4 kralješka, u odnosu na dobne skupine ($\chi^2=157; P<0,001, \eta^2=0,56$). Medijan HJ trupa L4 kralješka u skupini od 20-32 godine bio je statistički značajno veći u usporedbi sa skupinom 32-51 godine ($P<0,001$), skupinom 52-62 godine ($P<0,001$) i skupinom 62-80 godina ($P<0,001$). Medijan HJ trupa L4 kralješka u skupini 32-51 godine bio je statistički značajno veća nego u skupini 52-62 godine ($P=0,023$) i skupini 62-80 godina ($P<0,001$). HJ trupa L4 kralješka u skupini 52-62 godine bila je statistički značajno veća nego u skupini 62-80 godina ($P<0,001$).
- Pronađena je statistički značajna razlika medijana HJ sakralne kralježnice, mjerene na trupu S2 kralješka u odnosu na dobne skupine ($\chi^2=77,5; P<0,001; \eta^2=0,28$). Medijan HJ trupa S2 kralješka u skupini od 20-32 godine bio je statistički značajno veći u usporedbi sa skupinom 32-51 godine ($P<0,001$), skupinom 52-62 godine ($P<0,001$) i skupinom 62-80 godina ($P<0,001$). HJ vrijednosti trupa S2 kralješka u skupini 32-51 godine nije bila statistički značajno veća nego u skupini 52-62 godine ($P=0,580$), ali je bila statistički značajno veća nego u skupini 62-80 godina ($P<0,001$). HJ vrijednosti trupa S2 kralješka u skupini 52-62 godine bila je statistički značajno veća nego u skupini 62-80 godina ($P=0,022$).
- Pronađena je statistički značajna razlika vrijednosti HJ krila crijevne kosti u odnosu na dobne skupine ($\chi^2=105; P<0,001, \eta^2=0,375$). Medijan HJ krila crijevne kosti u skupini od 20-32 godine bio je statistički značajno veći u usporedbi sa skupinom 32-51 godine ($P=0,002$), skupinom 52-62 godine ($P<0,001$) i skupinom 62-80 godina ($P<0,001$). Medijan HJ krila crijevne kosti u skupini 32-51 godine bio je statistički značajno veći nego u skupini 52-62 godine ($P=0,001$) i skupini 62-80 godina ($P<0,001$). Medijan HJ krila crijevne kosti u skupini 52-62 godine nije se statistički značajno razlikovao u usporedbi sa skupinom 62-80 godina ($P=0,218$).
- Pronađena je statistički značajna razlika vrijednosti HJ vrata bedrene kosti u odnosu na dobne skupine ($\chi^2=75; P<0,001; \eta^2=0,27$). Medijan HJ vrata bedrene kosti u skupini od 20-32 godine bio je statistički značajno veći u usporedbi sa skupinom 32-51 godine ($P<0,001$),

skupinom 52-62 godine ($P < 0,001$) i skupinom 62-80 godina ($P = 0,020$). Medijan HJ vrata bedrene kosti u skupini 32-51 godine bio je statistički značajno veći nego u skupini 52-62 godine ($P = 0,039$) i nego u skupini 62-80 godina ($P = 0,020$). Medijan HJ vrata bedrene kosti u skupini 52-62 godine nije se statistički značajno razlikovao od skupine 62-80 godina ($P = 0,836$).

- Pronađena je statistički značajna povezanost volumena visceralne masti sa životnom dobi ($\chi^2 = 62.4; P < 0,001, \eta^2 = 0.23$). U skupini ispitanika od 20-32 godine pronađen je statistički značajno manji volumen visceralne masti u usporedbi sa skupinom 32-51 godine ($P = 0,001$), skupinom 52-62 godine ($P < 0,001$) i skupinom 62-80 godina ($P < 0,001$). Volumen visceralne masti je bio niži u skupini 32-51 godine nego u skupini 62-80 godina ($P = 0,012$) ali se nije razlikovao u odnosu na skupinu 52-62 godine ($P = 0,064$). Između dobrih skupina 52-62 godine i 62-80 godina nije bilo statistički značajne razlike u volumenu visceralne masti ($P = 0,99$).

Tablica 4. Prikaz medijana HJ trabekularne kosti na ispitivanim mjestima kostiju u četiri dobne skupine (20–32, 33–51, 52–62 i 63–80 godina).

Promatrano mjesto na kostima	Medijan HJ u četiri dobne skupine (Q1-Q3;min-max)				P*
	20-32 godine; N=78	32-51 godine; N=73	52-62 godine; N=71	62-80 godine; N=74	
Trup C4 kralješka	366 (320-427; 209-570)	305 (271-374; 191-529)	300 (267-358; 147-468)	266 (215-325; 101-540)	<0,001
Glava nadlaktične kosti	175 (119-214; 8-313)	141 (93-186; 10-286)	142 (99-186; 21-300)	94 (45-132; -75 do 290)	<0,001
Trup Th7 kralješka	212 (187-235; 0-295)	175 (154-197; 105-284)	151 (127-179; 0-248)	123 (96-152; 21-298)	<0,001
Trup L4 kralješka	207 (180-238; 104-321)	160 (134-184; 86-229)	137 (112-161; 65-195)	98 (72-124; 0-195)	<0,001
Trup S2 kralješka	154 (123-188; 44-263)	116 (78-151; -6 do 236)	102 (63-125; -3 do 285)	62 (31-98; -34 do 192)	<0,001
Krilo crijevne kosti	175 (127-232; 55-338)	125 (98-162; -20 do 271)	80 (54-121; -13 do 365)	63 (41-87; -35 do 245)	<0,001
Vrat bedrene kosti	194(163-257; 16-424)	120(83-182; 10-390)	97(50-150; -8 do 299)	89(47-136; -15 do 345)	<0,001
Volumen visceralne	11(5-17;0.8-33)	18.4(11-26;0.9-74)	23(16-32;6-75)	25(17-34;5-61)	<0,001

masti					
-------	--	--	--	--	--

*Kruskal-Wallis test

Istraživanje povezanosti HJ trabekularne kosti na promatranim mjestima i volumen visceralnog masnog tkiva provedeno je tako što su ispitanici su podijeljeni u četiri skupine u odnosu na medijane volumena visceralne masti, kako slijedi:

- I. $<11 \text{ cm}^3$ (N=64 ispitanika),
- II. $11-18,4 \text{ cm}^3$ (N=71 ispitanika),
- III. $18,41-28,9 \text{ cm}^3$ (N=69 ispitanika),
- IV. $> 29 \text{ cm}^3$ (N=69 ispitanika).

Pronađene su razlike u medijanima HJ trabekularne kosti u navedene četiri skupine volumena visceralnog masnog tkiva na svim mjerenim mjestima kostiju, osim na trupu C4 kralješka ($\chi^2=7,2; P=0,067$). Na svim drugim mjestima pronađeno je smanjenje medijana HJ s povećanjem volumena visceralnog masnog tkiva (Tablica 5). Slabinska kralježnica (trup L4 kralješka) i krilo crijevne kosti pokazale su najizraženije promjene HJ u skupinama volumena visceralnog masnog tkiva te su pokazale umjerenu do slabu značajnu korelaciju ($Rho = -0,384$ i $Rho = -0,240$), Tablica 5. Preciznije, pronađena je statistički značajna razlika medijana HJ trupa L4 kralješka ($\chi^2=39; P<0,001; \eta^2=0,015$) u odnosu na kategorije ispitanika podijeljene prema volumenu visceralne masti. Medijan HJ trupa L4 kralješka je bio veći u skupini ispitanika s volumenom visceralne masti $<11 \text{ cm}^3$ u odnosu na skupinu $11-18,4 \text{ cm}^3$ ($P=0,003$), $18,41-28,9 \text{ cm}^3$ ($P<0,001$) i $>29 \text{ cm}^3$ ($P<0,001$). Vezano za krilo crijevne kosti, također je pronađena statistički značajna razlika u HJ ($\chi^2=18,3; P<0,001; \eta^2=0,07$) u kategorijama ispitanika podijeljenih prema volumenu visceralne masti. HJ vrijednost krila crijevne kosti bila je veća u skupini ispitanika s volumenom visceralne masti $<11 \text{ cm}^3$ u odnosu na skupine $11-18,4 \text{ cm}^3$ ($P=0,011$), $18,41-28,9 \text{ cm}^3$ ($P=0,001$) i $>29 \text{ cm}^3$ ($P=0,001$).

Za ostala promatrana mjesta na kostima, pronađena je statički značajna razlika vrijednosti HJ glave nadlaktične kosti ($\chi^2=9,8; P=0,020; \eta^2=0,04$) u odnosu na kategorije ispitanika prema volumenu visceralne masti. Razlika je bila veća u skupini volumena visceralne masti $<11 \text{ cm}^3$ u odnosu na skupinu volumena visceralne masti od $18,41-28,9 \text{ cm}^3$ ($P=0,036$). Također, pronađena je statistički značajna razlika HJ prsne kralježnice ($\chi^2=23; P<0,001; \eta^2=0,09$) u odnosu na kategorije ispitanika prema volumenu visceralne masti kako slijedi: medijan HJ trupa Th 7 kralješka je bio u veći u skupini ispitanika s volumenom visceralne masti $<11 \text{ cm}^3$ u odnosu na skupine $11-18,4 \text{ cm}^3$ ($P=0,003$), $18,41-28,9 \text{ cm}^3$ ($P=0,002$) i $>29 \text{ cm}^3$ ($P<0,001$). Značajna razlika je pronađena i na sakralnoj kralježnici ($\chi^2=12; P=0,009; \eta^2=0,05$) u odnosu na kategorije ispitanika prema volumenu

visceralne masti. Medijan HJ trupa S2 kralješka bio je veći u skupini ispitanika s volumenom visceralne masti $<11 \text{ cm}^3$ u odnosu na skupine $11-18,4 \text{ cm}^3$ ($P=0,031$), $18,41-28,9 \text{ cm}^3$ ($P=0,030$) i $>29 \text{ cm}^3$ ($P=0,026$). I za vrat bedrene kosti pronađena je statistički značajna razlika medijana HJ ($\chi^2=16.2; P=0,001; \eta^2=0.06$) u skupinama ispitanika podijeljenih prema volumenu visceralne masti. Medijan HJ vrijednost vrata bedrene kosti bio je veći u skupini ispitanika s volumenom visceralne masti $<11 \text{ cm}^3$ u odnosu na skupine $11-18,4 \text{ cm}^3$ ($P=0,002$) i $18,41-28,9 \text{ cm}^3$ ($P=0,003$), a nije bilo razlike u odnosu na skupinu $>29 \text{ cm}^3$ ($P=0,213$), Tablica 5.

Tablica 5. Prikaz medijana (Q1-Q3;min-max) medijana HJ trabekularne kosti na mjerenim mjestima u odnosu na kategorijske vrijednosti volumena visceralne masti, kao i Spearman koeficijent korelacije visceralne masti sa HJ vrijednostima pojedinih lokacija (Rho;P)

	Medijan (Q1-Q3;min-max) medijana HJ kosti u četiri skupine prema volumenu visceralne masti				P*	Rho;P**
	$<11 \text{ cm}^3$	$11-18,4 \text{ cm}^3$	$18,41-28,9 \text{ cm}^3$	$>29 \text{ cm}^3$		
Mjerno mjesto na kostima						
Trup C4 kralješka	323 (274-396; 147-570)	322 (267-384; 140 -540)	294 (249-351; 101-458)	310 (263-363; 169-486)	0,067	-0,158; 0,010
Glava nadlaktične kosti	154 (99-206; 6-313)	145 (96-188; 34-300)	105 (69-161; -26 do 241)	130 (83-170; -75 do 286)	$< 0,020$	-0,15; 0,020
Trup Th7 kralješka	196 (163-223; 82-295)	161 (122-196; 0-272)	153 (129-197; 77 -298)	155 (121-184; 0-236)	$<0,001$	-0,3; $<0,001$
Trup L4 kralješka	198 (148-228; 41-311)	161 (118-186; 0-264)	134 (98-168; 36-293)	128 (103-168; 14-321)	$<0,001$	-0,384; $<0,001$
Trup S2 kralješka	130 (95-171; -6 do 263)	94 (64-142; -29 do 245)	102 (58-146; -34 do 236)	96 (66-144; -19 do 285)	$<0,001$	-0,176; 0,005

Krilo crijevne kosti	139 (106-199; 0,20 do 323)	99 (64-146; -13 do 328)	93 (59-145; -33 do 338)	83 (54-145; -35 do 365)	<0,001	-0,24; <0,001
Vrat bedrene kosti	190 (87-252; 11-424)	106 (60-180; -8 do 392)	108 (59-170; -15 do 345)	132 (97-174; -10 do 309)	0,001	-0,144; 0,021

*Kruskal-Wallis test; **Spearman koeficijent korelacije

Naposljetku, izvedena je multivarijatna binarna logistička regresija u kojoj su zavisne varijable Hounsfieldove jedinice promatranih mjesta na kostima, podijeljene temeljem medijana u dvije kategorije (\leq i $>$ od medijana). Nezavisne varijable su uključivale spol (muški i ženski), dobne skupine (od 20-32; 32-51; 52-62 i 62-80 godina) i kategorije visceralne masti ($<11 \text{ cm}^3$; $11-18,4 \text{ cm}^3$; $18,41-28,9 \text{ cm}^3$ i $>29 \text{ cm}^3$). U prethodnim univarijatnim analizama utvrđeno je da su sve tri varijable utjecale na vrijednost HJ svih ispitivanih mjesta na kostima. Multivarijatna logistička regresija pokazala je da je dob najjači nezavisni prediktor za HJ svih promatranih kostiju, s izgledom za pojavnost (engl. odds ratio, OR) OR 1,6 – 4,4 (Tablica 6.). Spol je bio nezavisni prediktor za HJ glave nadlaktične kosti (OR 2,1 – 7,8), dok za ostala mjerena mjesta nije pokazano da posjeduje nezavisan učinak. Iako je u prethodnoj analizi volumen visceralne masti značajno korelirao s HJ mjerenih mjesta na kostima, multivarijatna regresija nije pokazala da je imao nezavisan učinak, što je moguće objasniti prvenstveno zbog njegove značajne pozitivne kolinearnosti s dobi, koja je iznosila $Rho = 0,483$, $P < 0,001$.

Preciznije, rezultati multivarijantne regresije su pokazali:

- Izgled za pojavnost HJ vrijednosti trupa C4 kralješka ≤ 307 u odnosu na vrijednosti >307 rasla je pri svakom povećanju dobne skupine za 2,1 puta ($P < 0,001$). Izgled za pojavnost HJ vrijednosti trupa C4 kralješka ≤ 307 u odnosu na vrijednosti >307 rasla je za 1,3 puta pri svakom povećanju skupine volumena visceralne masti ($P = 0,001$).
- Izgled za pojavnost HJ glave nadlaktične kosti ≤ 132 u odnosu na vrijednosti >132 rasla je pri svakom povećanju dobne skupine za 1,6 puta ($P < 0,001$). Izgled za pojavnost HJ vrijednosti glave nadlaktične kosti ≤ 132 u odnosu na vrijednosti >132 za 2,7 puta bila veća u žena nego u muškaraca ($P = 0,004$).
- Izgled za pojavnost HJ trupa Th7 kralješka ≤ 165 u odnosu na vrijednosti >165 rasla je pri svakom povećanju dobne skupine za 4,3 puta ($P < 0,001$).
- Izgled za pojavnost HJ trupa L4 kralješka ≤ 152 u odnosu na vrijednosti >152 rasla je pri svakom povećanju dobne skupine za 4,4 puta ($P < 0,001$).

- Izgled za pojavnost HJ trupa S2 kralješka ≤ 114 u odnosu na vrijednosti > 114 rasla je pri svakom povećanju dobne skupine za 2,5 puta ($P < 0,001$).
- Izgled za pojavnost HJ krila crijevne kosti $\leq 114,5$ u odnosu na vrijednosti $> 114,5$ rasla je pri svakom povećanju dobne skupine za 3,3 puta ($P < 0,001$).
- Izgled za pojavnost HJ vrata bedrene kosti ≤ 125 u odnosu na vrijednosti > 125 rasla je pri svakom povećanju dobne skupine za 2,8 puta ($P < 0,001$).

Tablica 6. Rezultati multivarijantne binarne logističke regresijske analize spola (muškarci/žene), dobnih skupina (20-31;32-51;52-62;62-80 godina) i skupina volumena visceralne masti (< 11 ;11-18,4;18,41-28,9; > 29 cm³) s HJ na promatranim mjerenim mjestima. OR je izračunat prema medijanu HJ na svakom mjernom mjestu.

Mjerno mjesto na kostima i podjela HJ na temelju medijana	OR (95%CI); P		
	Spol (muškarci;žene)	Dobne skupine (20-31;32-51;52-62;62-80 godina)	Skupine prema volumenu visceralne masti (< 11 ;11-18,4;18,41-28,9; > 29 cm ³)
Trup C4 kralješka ≤ 307 < 307	1(0,53-2);0,939	2,1 (1,6-2,7); $< 0,001$	1.3 (0,99-1.7);0,051
Glava nadlaktične kosti ≤ 132 < 132	2.1 (1.4-5.5);0,004	1,6 (1,2-2,1); $< 0,001$	0.94 (0,72-1,2);0,667
Trup Th7 kralješka ≤ 167 > 167	0,565 (0,25-1,3);0,166	4,3 (3-6); $< 0,001$	1.1 (0,78-1,5);0,650
Trup L4 kralješka ≤ 152 < 152	0,73 (0,32-1,7);0,460	4,4(3-6,4); $< 0,001$	0.8(0,58-1.12);0,204

Trup S2 kralješka ≤114 >114	1,4 (0,71-2,9);0,308	2,5 (1,9-3,4);<0,001	1.13(0.85-1,5);0,408
Krilo crijevne kosti ≤114,5 >114,5	2,0(0,95-4,4);0,066	3,3 (2,4-4,6);<0,001	1.2 (0,88-1,6);0,2714
Vrat bedrene kosti ≤125 >125	0.65 (0,31-1,3);0,238	2,8 (2-3,8);<0,001	1.3 (0,97-1,8);0,074

Napomena: reference za spol su žene osim za glavu nadlaktične kosti, reference za dobne skupine su mlađa skupina u usporedbi sa sljedećom starijom dobnom skupinom, reference za skupine volumena visceralne masti su veće vrijednosti u usporedbi sa sljedećom nižom skupinom.

6. RASPRAVA

Rezultati istraživanja pokazali su da se CT gustoća trabekularne kosti na odabranim trupovima kralježaka, crijevnoj, glavi nadlaktične i vratu bedrene kosti značajno međusobno razlikuje. Najveća prosječna gustoća trabekularne kosti izmjerena je na vratnoj kralježnici, a najmanja na sakralnoj kralježnici i na crijevnoj kosti. Također, svako pojedino promatrano mjesto različito je bilo ovisno o dobi, spolu i volumenu visceralne masti. Najveća negativna povezanost s dobi potvrđena je na slabinskoj kralježnici, a najmanja na vratnoj kralježnici i glavi nadlaktične kosti. Žene su u prosjeku imale snažniju negativnu povezanost s dobi, a ista je bila značajna na vratnoj i slabinskoj kralježnici te na glavi nadlaktične i vratu bedrene kosti u ženskih ispitanica u usporedbi s muškim ispitanicima. Slično tome, prosječna razlika atenuacije kosti između muškaraca i žena ovisila je o promatranoj kosti, na način da je najveća razlika zamijećena na glavi nadlaktične i vratu bedrene kosti te prsnoj i slabinskoj kralježnici, a na ostalim kostima nije bilo značajne razlike između spolova. Najsnažnija značajna negativna povezanost s visceralnim masnim tkivom zamijećena je na slabinskoj i prsnoj kralježnici te crijevnoj kosti, najslabija pak na vratu bedrene i glavi nadlaktične kosti te vratnoj kralježnici.

Nadalje, iako su sva tri čimbenika pokazala značajnu povezanost u navedenim univarijantnim analizama, u multivarijantnoj analizi dob je ostala najvažniji čimbenik koji određuje CT gustoću trabekularne kosti, ali ne podjednako na svim kostima. Dob je pokazala nezavisni učinak najviše na prsnoj i slabinskoj kralježnici, a najmanje na vratnoj kralježnici i glavi nadlaktične kosti. Spol nije pokazao značajan nezavisni učinak na većinu kostiju, izuzev glave nadlaktične kosti (ista kost je bila značajna i u univarijantnoj analizi), dok visceralno masno tkivo nije pokazalo značajan nezavisni učinak.

I naposljetku, učinak intravenski primijenjenog jodnog kontrastnog sredstva na CT gustoću trabekularne kosti je bio značajan, zamijećen je na svim promatranim mjestima, gdje je povećao atenuaciju trabekularne kosti za oko 25-30 HJ.

Mjerenje gustoće trabekularne kosti na MSCT-u izraženo u HJ je nakon denzitometrije najčešće korištena metoda za procjenu koštane gustoće u kliničkoj praksi zbog velike dostupnosti i visoke korelacije dobivenih vrijednosti s denzitometrijom. Unatoč visokoj korelaciji između CT gustoća različitih kostiju, ovo istraživanje je pokazalo da treba biti oprezan jer nemaju sve kosti istu koštanu gustoću, poput vratne kralježnice, koja je pokazala najslabiju povezanost s ostalim skeletnim mjestima, za razliku od slabinske kralježnice i vrata bedrene kosti, koji su pokazali snažnu međusobnu povezanost, ali i jaku povezanost s denzitometrijskim mjerenjima u prethodnim istraživanjima. Generalno, rezultati ovog istraživanja su pokazali da su najviše izmjerene HJ

vrijednosti trabekularne kosti bile na vratnoj kralježnici, a iste su opadale pravilno u kraniokaudalnom smjeru od vratne do sakralne kralježnice, te su iznosile: 307 HJ trup C4 kralješka, 165 HJ trup Th7, 154 HJ trup L4 i 114 HJ trup S2 kralješka. Općenito, mjerena mjesta na promatranom proksimalnom apendikularnom kosturu (glava nadlaktične kosti, krilo crijevne kosti i vrat bedrene kosti) imale su niže izmjerene vrijednosti HJ u usporedbi s većinom aksijalnih skeletnih mjernih mjesta. Glava nadlaktične kosti i vrat bedrene kosti imale su sličan medijan HJ vrijednosti (132 HJ nasuprot 125 HJ), poput trupa S2 kralješka i krila crijevne kosti (114 nasuprot 114 HJ). Moguća objašnjenja navedenih rezultata su da je kost metabolički aktivno tkivo koje se tijekom života remodelira, kao odgovor na fiziološke zahtjeve i mehaničko opterećenje. Opisane razlike dijelom se mogu objasniti različitim načinima osifikacije, metaboličkim aktivnostima kostiju te mehaničkim opterećenjem. Aksijalni skelet općenito je imao više vrijednosti gustoće trabekularne kosti od promatranog proksimalnog apendikularnog skeleta, što se može objasniti nosivom funkcijom aksijalnog skeleta. Međutim, isto ne objašnjava dobivene više vrijednosti atenuacije trabekularne kosti kralježnice u kranijalnom dijelu (vratna kralježnica), koje se ne mogu u potpunosti objasniti mehaničkim zakonitostima, koji sugeriraju više vrijednosti koštane gustoće u kaudalnim dijelovima kralježnice zbog višeg mehaničkog opterećenja. Navedeni rezultati mogu biti posljedica izraženijeg metaboličkog procesa koštanog remodeliranja kralježaka u usporedbi s ostalim kostima, kao i same anatomske građe pojedinih kralježaka na svim razinama. Građa cijele kralježnice sa anatomske krivinama, različitim oblicima i veličinom pojedinog kralješka pruža bezbroj mjesta na kojima se vrše različite kombinacije opterećenja. Mjesta pričvršćivanja ligamenata i tetiva, kao i mali zglobovi među kralješcima, dovode do varijacija u vrsti i veličini opterećenja na pojedinim mjestima jednog kralješka, kao i među kralješcima na svim razinama. Niže vrijednosti atenuacije u kraniokaudalnom smjeru kralježnice, kao i apendikularnom skeletu u ovom istraživanju mogu biti vezane i za promatranu skupinu ispitanika i njihovu dob. Srednja dob ispitanika je iznosila 51. godinu što je i u drugim istraživanjima (16) dokazana dobna granica kada nastupa značajniji gubitak koštane gustoće na nosivom skeletu, a posebice brzo koštanu gustoću gube metabolički aktivnije kosti poput slabinske kralježnice i vrata bedrene kosti. Navedene kosti su nosive kosti te su pod konstantnim cjeloživotnim mehaničkim opterećenjem što dovodi do većeg procesa remodeliranja, koji fiziološki naginje prema većoj resorpciji povećanjem životne dobi i posljedično smanjenjem gustoće na kostima većeg opterećenja, kao što su promatrani L4 i S2 kralježak ili vrat bedrene kosti u odnosu na kosti s manjim mehaničkim opterećenjem, poput C4 i Th7 kralješka. Dobivene vrijednosti HJ mjerene na MSCT uređaju trupa L4 kralješka od 152 HJ (114-192; 0-321) i vrata bedrene kosti od 125 HJ (68-192; -15 do 424), kao najistraživanije koštane lokacije, u našem istraživanju se podudaraju sa sličnim istraživanjima drugih autora (17-20). Analizirajući dobivene HJ vrijednosti krila crijevne kosti možemo zaključiti da se ponašaju slično

kao i ostale kosti zdjeličnog obruča, dobivene vrijednosti su slične trupu S2 kralješka te se u ostalim analizama slično ponašaju. U medicinskoj literaturi nisu opisana slična mjerenja na navedenoj kosti te naši dobiveni rezultati nisu izravno usporedivi s jedinim istraživanjem, koje je promatralo koštanu gustoću crijevne kosti sa sjednom i preponskom kosti (20). Međutim, postoji nekoliko studija, koje su istraživale koštanu gustoću na više kostiju kralježnice na CT skenovima, poput studije Schreiber-a i suradnika iz 2014. te Meredith i sur. iz 2013. godine (21,22), koje su postavile prosječne vrijednosti HJ za trupove kralježaka od Th1 do L5, čime su također pokazali da HJ u kralježnici opadaju pravilno kraniokaudalnim smjerom, kao što je bio naš rezultat. Istraživanja i usporedbe glave nadlaktične kosti s ostalim kostima nisu pronađene u dostupnoj literaturi. Naše istraživanje je pokazalo da su prosječne HJ vrijednosti glave nadlaktične kosti najbližije gotovo susjednoj vratnoj kralježnici i vratu bedrene kosti, koja je također dio proksimalnog apendikularnog skeleta kao glava nadlaktične kosti.

Uz razlike između pojedinih kostiju, istraživanje je pronašlo dobne i spolne razlike, s naglaskom da je dob bila posebice važna odrednica kosti, ali ne jednako na svim kostima. Pojednostavljeno, istraživanje je pokazalo da su spolne razlike bile značajnije u kranijalnim kostima poput vratne kralježnice i nadlaktične kosti, ali i u vratu bedrene kosti, dok su dobne razlike bile dominantne i značajne na svim kostima, ali ipak najuočljivije su bile u prsnoj i slabinskoj kralježnici, gdje je dob pokazala nezavisan učinak na gustoću navedenih kostiju. Nakon uklanjanja ostalih čimbenika, spolne razlike ostale su najizraženije i imale nezavisan učinak jedino u glavi nadlaktične kosti. Učinak dobi se može razjasniti činjenicom da je gubitak koštane mase povezan sa starenjem najizraženiji u trabekularnoj kosti (23) i kostima s viskom metaboličkom aktivnošću, što bi moglo objasniti snažnu povezanost dobi sa slabinskom kralježnicom i zdjeličnim kostima, jer te kosti imaju veći trabekularni sadržaj od drugih kostiju u ljudskom organizmu, metabolički su aktivnije i pod mehaničkim su opterećenjem pa su podložne remodeliranju, koja podrazumijeva osteoklastičku aktivnost. Koštana gustoća se smanjuje s dobi i zbog drugih fizioloških čimbenika, poput smanjene bubrežne funkcije, gonadalne funkcije i manjka fizičke aktivnosti. Koštani gubitak je uvijek jače izražen u trabekularnoj nego kortikalnoj kosti. Studija Janga i suradnika iz 2019. (24) godine provedena na više od 20 000 ispitanika pokazala je da se prosječna gustoća trupa L1 smanjuje linearno s dobi, tj. oko -2,5 HJ sa svakom godinom života. Pokazali su i da žene imaju više atenuacijske vrijednosti u komparaciji s muškarcima sve do menopauze, nakon čega oba spola imaju slične vrijednosti gustoće trupa L1 kralješka. Također, naše istraživanje je pokazalo da je raniji gubitak koštane mase počeo u aksijalnom skeletu, što je također ranije predloženo (25-27). Studija Yao iz 2000. godine provedena denzitometrijskim mjerenjima 6 skeletnih mjesta pokazala je da koštana gustoća aksijalnog skeleta značajno počinje opadati ranije (45-50 godina) nego apendikularnog (50 – 55 godina), rezultat sličan našoj studiji na MSCT-u. Studija Celenk i sur. (28)

na 114 pacijenta istražujući HJ trabekularne kosti vratne kralježnice dobila je slabu negativnu korelaciju s dobi ($r = -0,354$, $P = 0,0001$), rezultat vrlo sličan našem. Vratna kralježnica i sve mjerene kranijalne kosti su slabije korelirale s dobi nego kosti koje su podložne višim mehaničkim opterećenjima.

Prekomjerna tjelesna težina i pretilost je u medicinskoj literaturi poznati faktor rizika za mnoga oboljenja te postaje jedan od najvećih javnozdravstvenih problema današnjice zbog sve veće incidencije pretilosti u sveukupnoj populaciji. Smatra se da se u zadnjih 30 godina prevalencija pretilosti udvostručila. Poznati su učinci prekomjerne tjelesne težine na razvoj mnogih kardiovaskularnih, endokrinih i onkoloških bolesti te su istraženi i dokazani mnogi mehanizmi koji do toga dovode. U povijesti se masno tkivo promatralo samo kao rezervoar energije dok se nije otkrio složeni metabolički proces, koji se u masnim stanicama neprestano odvija te se danas masno tkivo smatra endokrinim organom. Taj metabolički proces je odgovoran za mnoge važne blagotvorne učinke masnog tkiva na funkciju organizma. U početku se promatralo i istraživalo samo potkožno masno tkivo, ali se razvojem dijagnostike sve veća važnost pridodaje visceralnom masnom tkivu koje predstavlja najveći rizik za mnogobrojna oboljenja povezana s visokim indeksom tjelesne mase. U povijesti se smatralo da debljina pridonosi višoj koštanoj gustoći ponajviše zbog mehaničkog opterećenja, ali se unatrag par godina otkrićem metaboličkih procesa masnih stanica ustanovilo više čimbenika, koji imaju i pozitivne i negativne učinke na mineralnu gustoću kosti. Otkriveni su različiti molekularni putevi, kojima masno tkivo djeluje na kost, u što je uključeno više čimbenika, kao što su adiponektin, leptin, proupalni citokini i vitamin D. Osim toga, koštano tkivo utječe na metaboličke parametre, uključujući kontrolu tjelesne težine, kroz enzime kao što su osteokalcin i osteopontin (29). Novijim istraživanjima je utvrđeno da visceralna mast ima negativan učinak na vrijednosti koštane gustoće (30-32). Pored svih istraživanih enzima smatra se da najveći utjecaj u smanjenju gustoće kosti imaju protuupalni enzimi TNF- α i IL-6. Ekspresija TNF- α korelira s postotkom tjelesne masti i inducira gubitak koštane mase povećavajući aktivnost osteoklasta. IL-6 također korelira sa volumenom masti te sudjeluje u osteoklastogenezi. Pretilost se smatra kroničnom upalom niskog stupnja koja je izraženija u visceralnoj masti zbog čega dolazi do pojačanog lučenja protuupalnih citokina (CRP, TNF- α i IL-6) te daljnjeg ubrzanog gubitka koštane mase uočene u pretilih bolesnika (30). Promatrajući vrijednosti HJ kostiju i volumen visceralnog masnog tkiva u ovom istraživanju pronađene su značajne razlike HJ vrijednosti kostiju u svim skupinama sa različitim volumenom masnog tkiva na svim mjerenim mjestima osim na trupu C4 kralješka. Na svim drugim mjestima je nađeno smanjenje medijana mineralne gustoće kosti sa povećanjem volumena visceralnog masnog tkiva, što potvrđuje dokazanu činjenicu da visceralna mast djeluje resorptivno na kost, a ne povećava njezinu masu, kao što se smatralo za ukupnu mast u organizmu. Prsna i slabinska kralježnica te krilo crijevnice su pokazale najizraženije promjene u

gustoći kosti po skupinama s različitim volumenom masnog tkiva te umjerenu do slabu korelaciju s volumenom visceralne masti, što govori u prilog da visceralna mast izgledno ima najizraženije „lokalno“ djelovanje. Međutim, nakon oduzimanja učinka dobi i spola, volumen visceralne masti nije ostao nezavisan prediktor, a rezultati statičke analize su pokazali da je to moguće zbog visoke kolinearnosti visceralne masti s dobi. Rezultati ovog istraživanja upućuju da je učinak masnog tkiva na kost vjerojatno slabiji u usporedbi s dobi i spolom, a isti nije primijećen u udaljenim kostima, poput vratne kralježnice. Do sada je objavljeno nekoliko istraživanja o utjecaju visceralnog masnog tkiva na koštanu gustoću kosti. U odnosu na ovo istraživanje korištene su druge metode procjene volumena visceralnog masnog tkiva te su korelirane sa denzitometrijskim mjerenjima koštane gustoće. U većini istraživanja pronađena je negativna korelacija, što se može usporediti i s našim rezultatima na MSCT-u (33-36). U većini istraživanja korelacija nije bila snažna, slično kao i u našem istraživanju, te je često ovisila i o drugim odrednicama promatranih skupina ispitanika kao što su dob, rasa i spol. Bez obzira na postojanje pronađene korelacije, možemo zaključiti da do sada nije jasno definiran utjecaj volumena visceralne masti na mineralnu gustoću kosti, a posebice kako ona utječe na različite kosti, te će ovo istraživanje potaknuti daljnja istraživanja povezanosti ljudskog skeleta i visceralne masti.

Korištenje kontrastnih sredstava u MSCT snimanju po trauma protokolu omogućuje bolju vizualizaciju tkiva te točnije postavljanje dijagnoze povećavajući kontrastnost među susjednim tkivima. Djelovanje kontrastnog sredstva pri procjenu HJ koštane gustoće dovodi najčešće do lažno povišenih HJ vrijednosti što je prikazano u dosadašnjim istraživanjima (37-39), a također i u ovom istraživanju. Jodna kontrastna sredstva su po strukturi tri-jodirani benzenski prstenovi. Jod ima visok atomski broj i jako atenuira rendgenske zrake pojačavajući gustoću tkiva u kojem se nalazi. Trenutno se više od polovice MSCT pretraga snima uz primjenu kontrastnog sredstva. U svrhu smanjenja ukupne radijacijske doze, u zadnjem desetljeću se preporučuju činiti postkontrastna monofazna snimanja, bez nativnih snimki te interpretacija i razumijevanje mjerenja oportunističke koštane gustoće na dostupnim postkontrastnim snimkama postaje izrazito važna. Razlike u kontrastnoj opacifikaciji kostiju ovisi o nekoliko drugih čimbenika, kao što su dob, spol ili neka specifična zdravstvena stanja, a tumačenje postkontrastnih skeniranja treba uzimati s oprezom (39). U ovom istraživanju je korišteno niskoosmolarno jodno kontrastno sredstvo u venskoj fazi snimanja, a mjerenja HJ na promatranim kostima su se izvela prije i nakon intravenske aplikacije kontrastnog sredstva te su na svim kostima pronađene značajno više vrijednosti HJ u postkontrastnim mjerenjima. Najmanja prosječna razlika u mjerenjima je pronađena na krilu crijevne kosti, 19 HJ, a najveća prosječna izmjerena razlika na vratu bedrene kosti iznosila je 32 HJ. Drugi zanimljivi podatak je postotak ispitanika u kojih je došlo do porasta HJ vrijednosti na postkontrastnim mjerenjima, gdje se vrat bedrene kosti i glava bedrene kosti nalaze na začelju sa 84

% i 82% ispitanika u kojih je došlo do porasta vrijednosti HJ, u ostatku ispitanika došlo je do pada vrijednosti ili je ona ostala ista. Na ostatku promatranog skeleta postotak viših vrijednosti HJ je u preko 90% ispitanika. Jedno od mogućih objašnjenja manjeg postotka povišenih vrijednosti na navedenim mjestima je udaljenost od centralnog krvotoka i vrijeme potrebno da kontrastno sredstvo ispuni trabekularnu strukturu navedenih kostiju, a kod vrata bedrene kosti u obzir dolazi i poznata lošija anatomska cirkulacijska opskrba, koja ovisi o nizu čimbenika. Jang i suradnici su 2019. (24) godine na velikom uzorku pacijenata pokazali da primjena intravenskog kontrastnog sredstva povisuje atenuacijske vrijednosti, tj. gustoću trupa L1, rezultat sličan našem. Sustavni pregledni članak našeg tima također je potvrdio da vrijednosti atenuacije trabekularne kosti rastu s primjenom kontrastnog sredstva. U svih 16 studija uključenih u pregledni članak, zabilježen je porast atenuacije, koji se kretao od 0,8 % do 30,3%, ali je najznačajnije bilo u kojoj je fazi primijenjeno kontrastno sredstvo. U arterijskoj fazi porast je manji, s više interindividualnih razlika i nepredviv, za razliku od venske faze, u kojoj se pojačana atenuacija posljedično jodu iz kontrasta relativno stabilizira na oko 15% od vrijednosti atenuacije na prekontrastnim skenovima. Osim postkontrastne faze, važna je i lokacija na kosturu, jer je pokazano da je porast iznosio 10-15% za kralježnicu i 5-10% za bedrenu kost. Porast atenuacije ovisi i o spolu, dobi i dozi kontrastnog sredstva, na način da slabija cirkulacija u starijih pacijenata dovodi do slabije opacifikacije kostiju i nižeg porasta atenuacije na postkontrastnim snimkama, a da veća doza kontrasta i ženski spol dovode do veće atenuacije, što se dijelom može objasniti vazodilatacijskim učinkom ženskih spolnih hormona. Sustavni pregledni članak je ukazao na razumijevanje svih čimbenika prije interpretacije koštane gustoće na postkontrastnim skenovima (39).

Ljudsko tijelo je većinom u stojećem položaju i u pokretu. Zbog funkcije pokreta u ljudskom tijelu snažni mišići pokreću tijelo, a mehanička osnova pokreta je ljudski kostur, koji je obavijen mišićima. Ljudski kostur je najvažniji građevni element ljudskog tijela, a nedostatak i jednog dijela od 206 kostiju ljudskog kostura najčešće predstavlja problem normalnom funkcioniranju pojedinog dijela ili cijelog tijela. Pored mehaničke osnove dobro su poznate i ostale važne funkcije ljudskih kostiju. Navedena važnost koštanog sustava obvezuje znanstvenike i liječnike da neprekidno rade na unaprijeđenju očuvanja funkcije te posljedično i pokretljivosti ljudskog tijela. Čvrstoća kosti, u medicini iskazivana mineralnom gustoćom kosti, je parametar koji suvremenim dijagnostičkim metodama možemo mjeriti, proučavati te po potrebi liječiti. Poznati su brojni čimbenici, koji djeluju na mineralnu gustoću kosti kao što su genetski čimbenici, dob, spol, fizička aktivnost, način života, prehrana i hormonalni status. Pokazano je da se vršak koštane gustoće u ljudskome tijelu postiže oko 25. godine života, a postupni fiziološki gubitak nastupa u trećem desetljeću života. Pored poznatih čimbenika koji sudjeluju u stvaranju koštane gustoće, postoje brojni znanstveno dokazani uzroci smanjenja mineralne gustoće kosti, a uključuju starenje, ženski spol, menopauzu, nizak

indeks tjelesne mase, etičko podrijetlo, nedostatak D vitamina i nizak unos kalcija, pušenje, alkohol, dugotrajno korištenje pojedinih lijekova te genetsku predispoziciju. Trabekularna kost povećava svoju gustoću i čvrstoću povećanim stvaranjem kosti i promjenom orijentacije, debljine, broja i razmakom između pojedinih trabekula. Osim biomehaničke funkcije, trabekularna kost ima i druge značajne uloge. Ona čini gotovo 90% ukupnog iznosa površine kosti i zadužena je za oko 80% izmjene kalcija u kostima. Bez obzira na poznate i dokazane čimbenike djelovanja na mineralnu gustoću kosti, i dalje ostaje puno nepoznanica koje zahtijevaju daljnja istraživanja.

U medicinskoj literaturi opisane su mnoge metode mjerenja koštane gustoće, a najčešće korištena je denzitometrija, radiološka neinvazivna metoda mjerenja koštane gustoće najčešće na vratu bedrene kosti i slabinskim kralješcima. Navedena metoda je ciljana pretraga namijenjena isključivo za procjenu koštane gustoće na opisanim mjestima ljudskog skeleta, jednostavna je, jeftina i smatra se zlatnim standardom u otkrivanju osteoporoze i osteopenije. Razvojem medicine i rastom troškova liječenja uvidjela se važnost ranog otkrivanja bolesti zbog čega se suvremena medicina temelji na pretragama probira (engl. „screening“) jer se većina bolesti otkrivenih u što ranijoj fazi uspješnije i jeftinije liječe. Drugi važan izvor vrijednih podataka, koji pomažu u ranom otkrivanju bolesti i provođenju znanstvenih istraživanja su oportunistička mjerenja, provedena na već učinjenim dijagnostičkim pretragama zbog neke druge indikacije, bez provođenja bilo kakve dodatne intervencije na bolesniku i bez dodatnih financijskih izdataka za zdravstveni sustav. Jedna takva oportunistička mjerenja upotrijebljena su u ovom istraživanju pomoću kojih su izmjerene i objašnjene razlike u atenuaciji kostiju regija vrata, prsišta, trbuha i zdjelice prilikom snimanja MSCT-a po trauma protokolu u do tada zdravih politraumatiziranih pacijenta. MSCT snimanje po trauma protokolu daje uvid u veliki dio ljudskog kostura te omogućuje procjenu atenuacije rendgenskih zraka kao indikatora koštane gustoće na više kostiju aksijalnog i apendikularnog skeleta u iste osobe, što nijednom drugom metodom nije bilo izvedivo te do sada nije učinjeno slično istraživanje. Do sada nije objavljeno istraživanje, koje je promatralo koštanu gustoću trabekularne kosti na čak 7 mjesta ljudskog skeleta. Sva dosadašnja istraživanja na MSCT-u su promatrala samo pojedinu kost, najčešće L1 kralješak (25) jer se isti prikaže i na CT snimanjima prsišta i trbuha, ili su pak istraživanja češće koštanu gustoću procijenjenu CT-om iz jedne regije uspoređivala s denzitometrijom (40-43). Od rijetkih studija provedenih u potpunosti na CT-u mjerenjem atenuacije (HJ), vrlo slični rezultati našima pokazani su u studiji Celenk i sur. (28), koji su na 114 ispitanika pokazali pozitivnu korelaciju atenuacije trabekularne kosti donje čeljusti i vratne kralježnice ($r = 0,269$, $P = 0,004$). Još jedno slično istraživanje je također uspoređivalo koštanu gustoću na više mjernih mjesta CT skeniranjem lubanje, ključne kosti, slabinske kralježnice i bedrene kosti na netom preminulih 60 pacijenata su proveli Nishi i sur. (44). Isto je pokazalo da su lubanjske kosti najslabije korelirale s dobi, a najjača korelacija s dobi pronađena je s kostima

bogatim trabekularnim dijelom u muškaraca i s kostima sa izraženijim kortikalisom u žena. Međutim, malo je prethodnih istraživanja provedeno u potpunosti na CT-u, kao što su gore navedena dva istraživanja. Češće se koštana gustoća procijenjena CT-om iz jedne regije uspoređivala s denzitometrijskim mjerenjima pri čemu treba napomenuti razlike u uređajima, koji su korišteni za mjerenje koštane gustoće (45,46). Denzitometrija je dvodimenzionalna, a kvantitativna računalna tomografija (qCT) je volumetrijska (trodimenzionalna) tehnika za procjenu koštane gustoće. Moguće neslaganje u procjeni koštane gustoće među različitim uređajima općenito ovisi o spolu i veličini kostiju. Na primjer, denzitometrija može podcijeniti gustoću u manjim kostima, što treba uzeti u obzir pri prevođenju rezultata s jedne tehnike na drugu. Dosadašnja usporedba CT mjerenja i denzitometrije je istraživana u nekoliko radova, od kojih su navedeni sljedeći. Studija Amin-a i sur. iz 2021.godine (41) je usporedila 537 CT-ova prsišta (Th7 kralježak), 159 trbuha (L3 kralježak) i 151 zdjelice (lijevi kuk) s denzitometrijom slabinske kralježnice i bedrene kosti, a obje metode su snimljene unutar jedne godine. CT-gustoća lijevog kuka je najviše korelirala s denzitometrijskim T-score-om slabinske kralježnice i vrata bedrene kosti, s korelacijskim koeficijentima $r=0,664-0,708$, $P < 0,001$. Studija Colantonio i sur. iz 2020. godine (42) traživala je povezanost CT gustoće vratne kralježnice (C4 kralježak) i denzitometrije bedrene kosti na 149 pacijenta te dobila pozitivnu umjerenu korelaciju, $r=0,531$; $P<0,0001$. Ista studija nije pronašla spolne razlike u atenuaciji trupa C4 kralješka. Studija Pickhardt-a i sur. (11) na 1867 pacijenata je pokazala pozitivnu korelaciju između T12 i L5 trupova kralježaka snimljenih na CT abdomena i denzitometrijskim mjerenjima. Isti autori su postavili referentne vrijednosti za osteoporozu i osteopeniju na trupu L1 kralješka, 160 HJ za osteopeniju i 110 HJ za osteoporozu.

I na kraju, naše istraživanje ima nekoliko nedostataka. Osnovni nedostatak ovog istraživanja je nemogućnost procjene CT atenuacije trabekularne kosti cijelog skeleta, poput vrlo važnih kostiju gornjih i donjih udova. Isti se rutinski ne snimaju tijekom snimanja MSCT cijelog tijela po trauma protokolu. Jedan od najčešćih prijeloma je prijelom palčane kosti na tipičnom mjestu te je važno istražiti gustoću navedene kosti i usporediti je s drugim kostima. Drugi nedostatak je mali broj ženskih ispitanica uključenih u studiju. Razlog je taj da politraumu češće doživljavaju muški ispitanici, stoga su bili brojniji i u našoj instituciji. Treći nedostatak je retrospektivna i presječna narav istraživanja, koja onemogućuje detaljniji uvid u uzročno-posljedične povezanosti.

Međutim, istraživanje ima i nekoliko prednosti. Istraživanje je procijenilo gustoću trabekularne kosti na većem dijelu skeleta i pokazalo njezine točne vrijednosti na promatranim kostima te dokazalo da je gustoća trabekularne kosti drukčija na različitim mjestima ljudskog kostura, te da su promjene u kosti povezane sa starenjem, spolom i količinom masnog tkiva, složene i ovisе o skeletnom mjestu. Također, pokazano je da se koštana gustoća ne može jednostavno

objasniti mehaničkim opterećenjem ili starenjem jer sve kosti ne slijede isti obrazac. Na trabekularnu kost utječu različiti složeni fiziološki, patofiziološki, razvojni i genetski čimbenici koji utječu na remodeliranje kostiju različito na različitim kostima. S obzirom na mehaničku i fiziološku složenost funkcije trabekularne kosti, zajednički utjecaj svih čimbenika nije lako interpretirati. Stoga, ne predlažemo jednostavnu oportunističku translaciju CT-dobivenih vrijednosti koštane gustoće izmjerene u kostima jedne regije na drugu, kao što su neki od prethodnih autora predlagali posljednjih godina. Kost je složeno tkivo, čija gustoća ovisi o mnogim čimbenicima te su potrebna daljnja istraživanja koja će dalje upotpuniti rezultate dobivene ovim istraživanjem.

7. ZAKLJUČCI

1. Rezultati istraživanja pokazuju da je CT gustoća kosti različita na promatranim odabranim trupovima kralježaka, crijevnoj, glavi nadlaktične i vratu bedrene kosti te se značajno međusobno razlikuje.
2. Najveće prosječne izmjerene vrijednosti mineralne gustoće kosti su na vratnoj kralježnici te se općenito smanjuju u kraniokaudalnom smjeru.
3. Najmanje prosječne vrijednosti mineralne gustoće kosti su izmjerene na slabinskoj kralježnici i krilu crijevne kosti.
4. Dob je najjači nezavisni prediktor za vrijednost gustoće kosti svih promatranih kostiju.
5. Dob je negativno povezana sa vrijednosti mineralne gustoće kosti, najizraženije na slabinskoj kralježnici. Žene su u prosjeku imale snažniju negativnu povezanost s dobi na većini mjernih mjesta u odnosu na muškarce.
6. Spol je nezavisni prediktor za vrijednost koštane gustoće glave nadlaktične kosti dok za ostala mjerna mjesta ne pokazuje nezavisni učinak.
7. Muškarci su imali statistički veće vrijednosti mineralne gustoće kosti na glavi nadlaktične i vratu bedrene kosti te na prsnoj i slabinskoj kralježnici u odnosu na žene. Na ostalim promatranim kostima nije uočena statistički značajna razlika vrijednosti mineralne gustoće kosti među spolovima.
8. Dokazana je značajna negativna povezanost mineralne gustoće kosti s volumenom visceralne masti naročito na slabinskoj i prsnoj kralježnici te krilu crijevne kosti, najslabija povezanost je sa glavom nadlaktične i vratom bedrene kosti te vratnom kralježnicom.
9. Oportunistička MSCT mjerenja vrijednosti koštane gustoće se mogu koristiti kao probir na smanjenju mineralnu gustoću košti, ali ne savjetujemo jednostavnu translaciju CT-dobivenih vrijednosti koštane gustoće izmjerene u kostima jedne regije na drugu regiju.

8. SAŽETAK

Uvod: CT skeniranje politraumatiziranih pacijenata po trauma protokolu omogućuje otkrivanje brojnih dodatnih nalaza, poput procjene CT gustoće kostiju na višestrukim mjestima kostura. Isto bi moglo pomoći u boljem razumijevanju mineralne gustoće kostiju i njezine povezanosti s dobi, spolom i masnim tkivom.

Metode: Podaci su retrospektivno preuzeti iz CT skeniranja po trauma protokolu tijekom 2-godišnjeg razdoblja. Gustoća trabekularne kosti, izražena u CT Hounsfieldovim jedinicama (HJ), mjerena je na četiri trupa kralješka (C4, Th7, L4 i S2), krilu crijevne kosti, glavi nadlaktične kosti i vratu bedrene kosti. Mjerenja su izvedena na nativnim i postkontrastnim snimkama u venskoj fazi. Mjeren je i volumen visceralnog masnog tkiva. Analiza podataka je uključivala ispitivanje učinka dobi, spola i volumena visceralne masti na svim promatranim koštanim mjestima, kao i učinak primjene kontrastnog sredstva.

Rezultati: Uključeno je ukupno 296 pacijenata, s medijanom dobi od 51 godine. CT gustoća kosti je bila u rasponu od najviših HJ u C4 kralješku (307 HJ) do najnižih u kostima zdjelice (114 HJ), $P < 0,001$. Spol je pokazan kao neovisni prediktor koštane gustoće na glavi nadlaktične kosti. Pad HJ s dobi bio je značajan u svim ostalim kostima, no povezanost s dobi razlikovala se između mjesta mjerenja, a bila je najveća u prsnoj i slabinskoj kralježnici. Visceralno masno tkivo je pokazalo najjaču povezanost sa slabinskom kralježnicom i krilom crijevne kosti, iako je multivarijatna analiza otkrila da nije neovisni prediktor gustoće kostiju, poput dobi i spola. Kontrastna sredstva značajno su povećala gustoću kostiju, od 19 do 32 HU na postkontrastnim snimkama, ovisno o kosti.

Zaključci: CT skeniranje po trauma otkrio je varijacije CT gustoće kostiju na prikazanim kostima. Gustoća trabekularne kosti bila je najveća u vratnoj kralježnici (proksimalni aksijalni skelet), a najniža u proksimalnom apendikularnom skeletu i zdjelici. Promjene vezane uz dob općenito su bile izraženije od promjena povezanih sa spolom. Visceralno masno tkivo pokazalo je više lokalni učinak na gustoću kosti, koji je bio slabiji od ostalih promatranih parametara. Kontrastna sredstva značajno su povećala gustoću kostiju na svim promatranim mjestima skeleta.

Ključne riječi: mineralna gustoća kosti, kontrasti, CT, osteoporoza, politrauma

9. SUMMARY

Background: Trauma protocol CT scan in polytrauma patients enables the detection of numerous incidental findings, such as estimates of bone mineral density at multiple skeletal sites. This could help in better understanding of age-, sex- and fat tissue-related changes in bone mineral density (BMD) through skeleton.

Methods: Data were retrospectively retrieved from the trauma protocol CT scans requested during a 2-year period. BMD, expressed in CT Hounsfield units (HU), was measured at trabecular part of four vertebrae (C4, Th7, L4, and S2), iliac wings, humeral head, and femur neck. Measurements were done on native and postcontrast scans in a venous phase. The effects of age, sex and visceral fat volumes were examined, as well as effects of contrast media opacification.

Results: A total of 296 patients were included, with a median age of 51 years. BMD varied from the highest HU in C4 vertebra (307 HU) to the lowest HU in the pelvic bones (114 HU), $P < 0.001$. Sex differences were independent predictors of BMD at humeral head. The age-related decline in BMD was significant in all other bones, but the association with age differed among the measurement's sites, being the highest in thoracic and lumbar spine. Visceral fat showed the strongest correlation with the lumbar spine and iliac wing, although multivariate analysis revealed it was not an independent predictor of bone density, such as age and sex. Contrast media increased bone density significantly, from 19 to 32 HU on postcontrast scans.

Conclusions: Trauma protocol CT scan revealed bone density variations throughout the skeleton. Trabecular CT density was the highest in cervical spine (proximal axial skeleton) and the lowest in proximal extremities and pelvis. Skeletal age-related changes were generally more pronounced than sex-related changes. Visceral fat showed more local but weak effect on bone density. Contrast media increased significantly bone density in all measured bone sites.

Keywords: bone mineral density, contrast media, CT, osteoporosis, polytrauma

10. LITERATURA

1. Rizzoli R, Bonjour JP. Determinants of peak bone mass and mechanisms of bone loss. *Osteoporos Int* 1999;9(2):517-523. [doi: 10.1007/pl00004155](https://doi.org/10.1007/pl00004155)
2. Bernardi D, Zaninotto M, Plebani M. Requirements for improving quality in the measurement of bone markers. *Chlinica Chimica Act* 2004;346:79-86. [doi: 10.1016/j.cccn.2004.02.036](https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.02.036)
3. Khurana J, Fitzpatrick L. Bone pathology. 2nd edition; Denton (TX): Humana press;217-238.
4. Booth FW, Laye MJ, Roberts MD. Lifetime sedentary living accelerates some aspects of secondary aging. *J App Physiol* 2011;111(5):1497-1504. [doi:10.1152/jappphysiol.00420.2011](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00420.2011)
5. Akkawi I, Zmerly H. Osteoporosis: Curent Concepts. *Joints* 2018;6(2):122-127. [doi: 10.1055/s-0038-1660790](https://doi.org/10.1055/s-0038-1660790)
6. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24(1):23-57. [doi: 10.1007/s00198-018-4704-5](https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5)
7. Kehler T. Epidemiologija osteoporoze i osteoporotičnih prijeloma. *Reumatizam* 2014;61(2):60-64.
8. Bonnick SL. Bone Densitometry in Clinical Practice - Application and Interpretation, III ed. Denton (TX):Humana press;2010.
9. Kraiger M, Martirosian P, Opriessnig P, Eibofner F, Rempp H, Hofer M, et al. A fully automated trabecular bone structural analysis tool based on T2*-weighted magnetic resonance imaging. *Comput Med Imaging Graph* 2012; 36(2):85-94. [doi: 10.1016/j.compmedimag.2011.07.006](https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2011.07.006)

10. Alawi M, Begum A, Harraz M, Alawi H, Bamagos S, Yaghmour A, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) scan versus computed tomography for bone density assessment. *Cureus* 13:e13261. [doi: 10.7759/cureus.13261](https://doi.org/10.7759/cureus.13261)
11. Pickhardt PJ, Pooler BD, Lauder T, del Rio AM, Bruce RJ, Binkley N. Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications. *Ann Intern Med* 2013;158(8):588-585. [doi: 10.7326/0003-4819-158-8-201304160-00003](https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-8-201304160-00003)
12. Schreiber JJ, Anderson AA, Rosas HG, Buchholz AL, Au AG. Hounsfield units for assessing bone mineral density and strength: a tool for osteoporosis management. *J bone Joint Surg Am* 2011;93(11):1057-1063. [doi: 10.2106/JBJS.J.00160](https://doi.org/10.2106/JBJS.J.00160)
13. Huber-Wagner S, Lefering R, Qvick LM, Körner M, Kay MV, Pfeifer KJ, et al. Working Group on Polytrauma of the German Trauma Society (2009). "Effect of whole-body CT during trauma resuscitation on survival: A retrospective, multicentre study. *Lancet* 2009;373(9673):1455-1461. [doi: 10.1016/S0140-6736\(09\)60232-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60232-4)
14. Çorbacıoğlu SK, Gökhan A. Whole body computed tomography in multi trauma patients: review of the current literature. *Turk J Emerg Med* 2018;18(4):142-147. [doi: 10.1016/j.tjem.2018.09.003](https://doi.org/10.1016/j.tjem.2018.09.003)
15. Thippeswamy PB, Rajasekaran RB. Imaging in polytrauma – Principles and current concepts. *J Clin Orthop Trauma* 2021;16:106-113. [doi: 0.1016/j.jcot.2020.12.006](https://doi.org/0.1016/j.jcot.2020.12.006)
16. Korpinen N, Oura P, Junno JA. Sex- and site-specific, age-related changes in bone density – a Terry collection study. *Homo* 2023;74(1):17-32. [doi: 10.1127/homo/2023/1662](https://doi.org/10.1127/homo/2023/1662)
17. Christensen DL, Nappo KE, Wolfe JA, Wade SM, Brooks DI, Potter BK, et al. Proximal Femur Hounsfield Units on CT Colonoscopy Correlate With Dual-energy X-ray Absorptiometry. *Clin Orthop Relat Res* 2018;477(4):850-860. [doi: 10.1097/CORR.0000000000000480](https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000000480)
18. Lee S, Chung CK, Oh SH, Park SB. Correlation between bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry and Hounsfield units measured by diagnostic CT in

- lumbar spine. *J Korean Neurosurg Soc* 2013;54(5):384-389. [doi: 10.3340/jkns.2013.54.5.384](https://doi.org/10.3340/jkns.2013.54.5.384)
19. Schreiber JJ, Anderson PA, Rosas HG, Buchholz AL, Au AG. Hounsfield units for assessing bone mineral density and strength: a tool for osteoporosis management. *J bone Joint Surg Am* 2011;93(11):1057-1063. [doi:10.2106/JBJS.J.00160](https://doi.org/10.2106/JBJS.J.00160)
 20. Weaver AA, Ronning IN, Armstrong W, Miller AN, Kiani B, Martin RS, et al. Computed tomography assessment of pelvic bone density: Associations with age and pelvic fracture in motor vehicle crashes. *Accid Anal Prev* 2023;193:107291. [doi: 10.1016/j.aap.2023.107291](https://doi.org/10.1016/j.aap.2023.107291)
 21. Schreiber JJ, Anderson PA, Hsu WK. Use of computed tomography for assessing bone mineral density. *Neurosurg Focus* 2014;37(1):E4. [doi: 10.3171/2014.5.FOCUS1483](https://doi.org/10.3171/2014.5.FOCUS1483)
 22. Meredith DS, Schreiber JJ, Taher F, Cammisa FP Jr, Girardi FP. Lower preoperative Hounsfield unit measurements are associated with adjacent segment fracture after spinal fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;38(5):415-418. [doi: 10.1097/BRS.0b013e31826ff084](https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31826ff084)
 23. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002;359(9320):1841-1850. [doi: 10.1016/S0140-6736\(02\)08706-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08706-8)
 24. Jang S, Graffy PM, Ziemelewickz TJ, Lee SJ, Summers RM, Pickhardt PJ. Opportunistic Osteoporosis Screening at Routine Abdominal and Thoracic CT: Normative L1 Trabecular Attenuation Values in More than 20 000 Adults. *Radiology* 2019;291(2):360-367. [doi: 10.1148/radiol.2019181648](https://doi.org/10.1148/radiol.2019181648)
 25. Riggs BL, Melton LJ 3rd, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, Peterson JM, et al. Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 2004;19:1945–1954. [doi: 10.1359/JBMR.040916](https://doi.org/10.1359/JBMR.040916)
 26. . Riggs BL, Wahner HW, Melton LJ 3rd, Richelson LS, Judd HL, Oford KP. (1986) Rates of bone loss in the appendicular and axial skeletons of women. Evidence of substantial vertebral bone loss before menopause. *J Clin Invest* 1986: 77(5):1487–1491. [doi:10.1172/JCI112462](https://doi.org/10.1172/JCI112462)

27. . Yao WJ, Wu CH, Wang ST, Chang CJ, Chiu NT, Yu CY. Differential changes in regional bone mineral density in healthy Chinese: age-related and sex-dependent. *Calcif Tissue Int* 2001;68:330– 336. [doi:10.1007/s002230001210](https://doi.org/10.1007/s002230001210)
28. Celnek C, Celnek P. Relationship of mandibular and cervical vertebral bone density using computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol* 2008;37(1):47-51. [doi: 10.1259/dmfr/90511049](https://doi.org/10.1259/dmfr/90511049)
29. Gkastaris K, Goulis DG, Potoupnis M, Anastasilakis D, Kapetanios G. Obesity, osteoporosis and bone metabolism. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2020;20(3):371-381.
30. Savvidis C, Tournis S, Dede AD. Obesity and bone metabolism. *Hormones* 2018;17(2):205-217.
31. Cohen A, Dempster DW, Recker RR, Lappe JM, Zhou H, Zwahlen A, et all. Abdominal fat is associated with lower bone formation and inferior bone quality in healthy premenopausal women: a transiliac bone biopsy study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(6):2562–2572. [doi: 10.1210/jc.2013-1047](https://doi.org/10.1210/jc.2013-1047)
32. Katzmarzyk PT, Barreira TV, Harrington DM, Staiano AE, Heymsfeld SB, Gimble JM. Relationship between abdominal fat and bone mineral density in white and African American adults. *Bone* 2012;50(2):576–579 [doi: 10.1016/j.bone.2011.04.012](https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.012)
33. Zhu K, Hunter M, James A, Lim EM, Cooke BR, Walsh JP. Article Relationship between visceral adipose tissue and bone mineral density in Australian baby boomers. *Osteoporos Int* 2020;31(12):2439-2448. [doi: 10.1007/s00198-020-05556-0](https://doi.org/10.1007/s00198-020-05556-0)
34. Lin Y, Zhong X, Lu D, Yao W, Zhou J, Wu R, et all. Association of visceral and subcutaneous fat with bone mineral density in US adults: a cross-sectional study. *Sci Rep* 2023;13(1):110682. [doi:10.1038/s41598-023-37892-6](https://doi.org/10.1038/s41598-023-37892-6)
35. Jain RK, Vokes T. Visceral Adipose Tissue is Negatively Associated With Bone Mineral Density in NHANES 2011-2018. *J Endocr Soc* 2023;7(4):bvad008. [doi: 10.1210/jendso/bvad008](https://doi.org/10.1210/jendso/bvad008)

36. Kim J, Kwon H, Heo BK, Joh HK, Lee CM, Hwang SS, et al. The association between fat mass, lean mass and bone mineral density in premenopausal women in Korea: a cross-sectional study. *Korean J Fam Med* 2018;39(2):74-84. [doi: 10.4082/kjfm.2018.39.2.74](https://doi.org/10.4082/kjfm.2018.39.2.74)
37. Boutin RD, Kaptuch JM, Bateni CP, Chalfant JS, Yao L. Influence of IV contrast administration on CT measures of muscle and bone attenuation: implications for sarcopenia and osteoporosis evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 2016;207(5):1046–1054. [doi:10.2214/AJR.16.16387](https://doi.org/10.2214/AJR.16.16387)
38. Pompe E, Willemink MJ, Dijkhuis GR, Verhaar HJ, Mohamed Hoessein FA, de Jong PA. Intravenous contrast injection significantly affects bone mineral density measured on CT. *Eur Radiol* 2015;25(2):283–289. [doi: 10.1007/s00330-014-3408-2](https://doi.org/10.1007/s00330-014-3408-2)
39. Kutleša Z, Jerković K, Ordulj I, Budimir Mršić D. The effect of contrast media on CT measures of bone mineral density: a systematic review. *Skeletal Radiol* 2022;52(4):687-694. [doi:10.1007/s00256-022-04222-2](https://doi.org/10.1007/s00256-022-04222-2)
40. Na MK, Won YD, Kim CH, Kim JM, Cheong JH, Ryu JI, et al. Opportunistic osteoporosis screening via the measurement of frontal skull Hounsfield units derived from brain computed tomography images. *PLoS One* 2018;13(5):e0197336. [doi: 10.1371/journal.pone.0197336](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197336)
41. Amin MFM, Zakaria WMW, Yahya N. (2021) Correlation between Hounsfield unit derived from head, thorax, abdomen, spine and pelvis CT and t-scores from DXA. *Skeletal Radiol* 2021;50(12):2525–2535. [doi: 10.1007/s00256-021-03801-z](https://doi.org/10.1007/s00256-021-03801-z)
42. Colantonio DF, Saxena SK, Vanier A, Rodkey D, Tintle S, Wagner SC. Cervical spine computed tomography Hounsfield units accurately predict low bone mineral density of the femoral neck. *Clin Spine Surg* 2020;33(2):E58–E62. [doi: 10.1097/BSD.0000000000000879](https://doi.org/10.1097/BSD.0000000000000879)
43. Naitoh M, Takada ST, Kurosu Y, Inagaki K, Mitani A, Ariji E. Relationship between findings of mandibular cortical bone in inferior border and bone mineral densities of lumbar vertebrae in postmenopausal women. *Okajimas Folia Anat Jpn* 2014;91(3):49–55. [doi: 10.2535/ofaj.91.49](https://doi.org/10.2535/ofaj.91.49)

44. Nishi K, Endo D, Hasegawa T, Moriuchi T, Ogami-Takamura K, Saiki K, et al. Similarities and Differences in Bone Mineral Density between Multiple Sites in the Same Individual: An Elderly Cadaveric Study. *Biomed Res Int* 2022;6094663. doi: [10.1155/2022/6094663](https://doi.org/10.1155/2022/6094663)
45. Lewiecki EM, Lane NE. Common mistakes in the clinical use of bone mineral density testing. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4(12):667–674. doi: [10.1038/ncprheum0928](https://doi.org/10.1038/ncprheum0928)
46. Engelke K, Adams JE, Armbrrecht G, Augat P, Bogado CE, Bouxsein ML, et al. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2008;11(1):123–162. doi: [10.1016/j.jocd.2007.12.010](https://doi.org/10.1016/j.jocd.2007.12.010)

11. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Prezime/ Ime **KUTLEŠA ZVONIMIR**

Adresa

Telefonski broj

E-mail

Državljanstvo HRVATSKO

Datum rođenja 16.08.1982. god.

Spol M

ZANIMANJE Liječnik, specijalist ortopedije

Radno iskustvo

15.02.2022. – Specijalistička ortopedska ordinacija, Dom Zdravlja SDŽ

06/2017. – 14.02.2022. KBC Split, Klinika za Kirurgiju, Odjel ortopedije

03/2016. – 06/2017. Specijalna bolnica za ortopediju Biograd na moru

01/2016. – 03/2016. OB Dubrovnik, Odjel Ortopedije i traumatologije

2009. – 2011. rad u ambulantama opće/obiteljske medicine na području Splitsko-dalmatinske županije.

Obrazovanje

1988. – 1994. Osnovna škola Ivan Goran Kovačić, Cista Velika

1994. – 1996. Osnovna škola Don Lovre Katić, Solin

1996. – 2000. Srednja zdravstvena škola Split, smjer medicinski tehničar

2000. – 2007. Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru

2009. položio stručni ispit Ministarstva zdravlja RH

2011. – 2015. Specijalističko usavršavanje iz Ortopedije u KBC Split, KBC Zagreb i Klinici za Ortopediju Lovran

2014. – 2015. Poslijediplomski stručni studij Ortopedije i traumatologije, MEF Zagreb

2013. – danas Poslijediplomski doktorski studij TRIBE pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu