

# Suradljivost u bolesnika s osteoporozom u endokrinološkoj ordinaciji KBC Split

---

**Tadić, Ivana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*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:171:697193>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-20**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Tadić**

**SURADLJIVOST U BOLESNIKA S OSTEOPOROZOM U ENDOKRINOLOŠKOJ  
ORDINACIJI KBC SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2015./2016.**

**Mentor:**

**prof.dr.sc. Maja Radman**

**Split, srpanj 2016.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Tadić**

**SURADLJIVOST U BOLESNIKA S OSTEOPOROZOM U ENDOKRINOLOŠKOJ  
ORDINACIJI KBC SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2015./2016.**

**Mentor:**

**prof.dr.sc. Maja Radman**

**Split, srpanj 2016.**

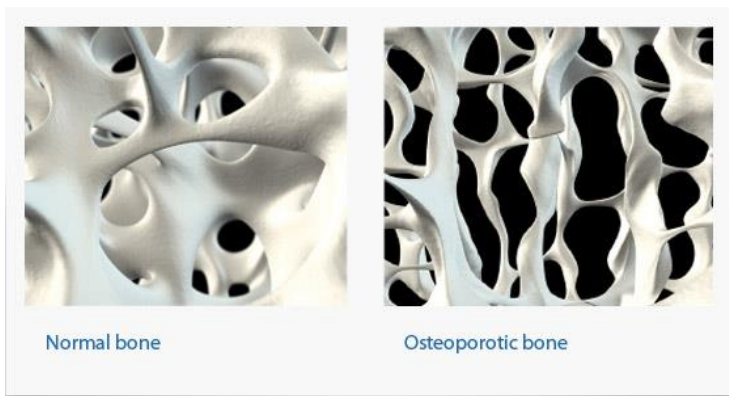
## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Osteoporoza</b> .....	2
1.1.1. Etiologija.....	3
1.1.2. Rizični čimbenici.....	5
1.1.3. Epidemiologija .....	7
1.1.4. Patogeneza.....	7
1.1.5. Klinička slika.....	9
1.1.6. Dijagnoza.....	10
1.1.6.1. DXA.....	11
1.1.7. Liječenje.....	13
1.1.7.1. Opće mjere u liječenju osteoporoze.....	14
1.1.7.2. Ciljano liječenje osteoporoze.....	14
1.1.7.3. Praćenje učinka liječenja.....	17
<b>1.2. Suradljivost</b> .....	18
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	21
<b>3. MATERIJAL I METODE</b> .....	23
<b>4. REZULTATI</b> .....	25
<b>5. RASPRAVA</b> .....	35
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	41
<b>7. LITERATURA</b> .....	43
<b>8. SAŽETAK</b> .....	51
<b>9. SUMMARY</b> .....	53
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	55

## **1. UVOD**

## 1.1. Osteoporoza

Osteoporoza je sistemska bolest koštanog sustava koju karakterizira smanjena mineralna gustoća i poremećena mikroarhitektura koštanog tkiva. Posljedica tih promjena je povećana lomljivost kostiju.<sup>1</sup>



Slika 1. Izgled normalne kosti i osteoporotične kosti. Preuzeto s

<https://www.bonesupport.com/en-us/about-bonesupport/>

Dijagnoza osteoporoze se postavlja na temelju mjerenja mineralne gustoće kosti (BMD). Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) o osteoporozi govorimo kada je mineralna gustoća kosti (BMD) najmanje 2,5 standardne devijacije (SD) niža od prosječne vrijednosti za mlade, zdrave žene. Iste vrijednosti se koriste i za dijagnozu osteoporoze u muškaraca. Dvofotonska apsorpciometrija X-zraka (DXA) zlatni je standard za mjerenje mineralne gustoće kosti (BMD), a mjerenje na proksimalnom kraju bedrene kosti se preporuča kao standard.

Osteoporoza je u početku asimptomatska, a najčešće se klinički očituje tek kad se dogodi prijelom. Najčešći osteoporotički prijelomi su kompresivni prijelomi kralježnice, prijelom vrata bedrene kosti i distalne podlaktice. Posljedice prijeloma su smanjena kvaliteta života, invalidnost, pa čak i smrt.

Gubitak koštane mase napreduje starenjem te se starenjem povećava učestalost prijeloma. Bolest je tri puta učestalija u žena nego u muškaraca, a razlozi su niža vršna koštana masa kod žena i hormonalne promjene u menopauzi. Osim toga žene žive dulje od muškaraca te posljedično dolazi do većeg gubitka koštane mase.<sup>2</sup>

Zbog visoke prevalencije koštanih prijeloma i troškova liječenja osteoporoza je jedan od najvažnijih javnozdravstvenih problema razvijenog svijeta.<sup>3</sup>

### **1.1.1. Etiologija**

Osteoporoza može biti lokalizirana i generalizirana. Lokalizirana se najčešće pojavljuje zbog imobilizacije, a može se vidjeti i oko zglobova zahvaćenih reumatoidnim artritismom, te uz tumore. Generalizirana osteoporoza se dijeli u dvije skupine, primarnu i sekundarnu.

Primarna osteoporoza se javlja u starijih osoba pretežito u dvama oblicima: tip 1 ili postmenopauzalna osteoporoza i tip 2 ili senilna osteoporoza. Juvenilnu osteoporozu i ranu osteoporozu odrasle dobi također svrstavamo u skupinu primarnih osteoporoza, ali su one rijetkost.<sup>4</sup>

Tip 1 nastaje u žena nakon menopauze, obično u dobi između 50 i 65 godina. Primarni uzrok je manjak estrogena. Prijelomi se javljaju u području spužvastih kostiju, najčešće na distalnoj podlaktici i kralješcima.

Tip 2 pojavljuje se u osoba obaju spolova nakon 70 godine života,<sup>3</sup> a dva puta je češći u žena nego u muškaraca. Najvažniji čimbenik u nastanku bolesti jest smanjena aktivnost osteoblasta, odnosno smanjena sposobnost matične stromalne stanice za diferencijaciju u osteoblaste. U tipu 2 osteoporoze zahvaćena je i trabekularna i kortikalna kost. Najčešći su prijelomi vrata bedrene kosti, proksimalnog dijela humerusa i tibije te zdjelčnih kostiju.<sup>4</sup>

Sekundarna osteoporoza je uzrokovana različitim stanjima, bolestima i lijekovima koji onemogućuju postizanje vršne koštane mase u mladosti ili pridonose gubitku koštane mase u kasnijoj dobi.<sup>5</sup> Čini manje od 5% svih slučajeva osteoporoze.<sup>4</sup> Za razliku od primarnog oblika koji se javlja uglavnom u starijoj dobi, sekundarna osteoporoza se javlja i u mlađoj dobi.<sup>5</sup> Glukokortikoidi su lijekovi koji najčešće uzrokuju osteoporozu. Negativni učinak na kost posljedica je djelovanja glukokortikoida na homeostazu kalcija, koštanu pregradnju i mišićnu snagu.<sup>3</sup> Učinci ovise o dozi, a do porasta rizika za nastanak prijeloma dolazi unutar tri mjeseca od početka primjene oralne terapije glukokortikoidima. Rizik je povišen i kod inhalacijske primjene. Više je zahvaćena trabekularna kost nego kortikalna.<sup>6</sup>

Najčešća stanja, bolest i lijekovi koji pridonose gubitku koštane mase i dovode do osteoporoze nalaze se u Tablici 1.

**Tablica 1.** Stanja, bolesti i lijekovi koji uzrokuju ili pridonose osteoporozi i prijelomima.<sup>7</sup>

<b>Endokrinološki poremećaji</b>	<b>Genetske bolesti</b>	<b>Hipogonadizam</b>
Cushingov sindrom	Cistična fibroza	Neosjetljivost na androgene
Šećerna bolest	Ehlers-Danlos sindrom	Anoreksija nervosa
Hiperparatireoidizam	Bolesti nakupljanja glikogena	Hiperprolaktinemija
Tireotoksikoza	Hemokromatoza	Panhipopituitarizam
Addisonova bolest	Marfanov sindrom	Prerana menopauza
	Osteogenesis imperfecta	Amenoreja kod sportašica
		Turnerov sindrom
		Klinefelterov sindrom
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	<b>Hematološki poremećaji</b>	<b>Reumatološke i autoimune bolesti</b>
Celijakija	Hemofilija	Ankilozantni spondilitis
Gastrointestinalne operacije	Leukemija i limfomi	Reumatoidni artritis
Upalne bolesti crijeva	Multipli mijelom	Sistemski lupus
Malapsorpcija	Bolest srpastih stanica	
Bolesti gušterače	Talasemija	
<b>Neurološke i mišićno-koštane bolesti</b>	<b>Razna stanja i bolesti</b>	
Epilepsija	AIDS	Hiperkalciurija
Multipla skleroza	Alkoholizam	Idiopatska skolioza
Mišićna distrofija	Amiloidoza	Posttransplantacijska bolest
Parkinsonova bolest	KOPB	kosti
Cerebrovaskularni inzult	Kongestivno zatajenje srca	Gubitak težine
	Depresija	Trudnoća i dojenje
	Zadnji stadij bubrežne bolesti	Sarkoidoza
<b>Način života</b>	<b>Lijekovi</b>	
Prekomjerno uživanje	Alumnij (antacidi)	GnRh (gonadotropin)



alkohola i kave	Antikoagulansi (heparin)	oslobađajući hormon) agonisti
Pretjerana mršavost (BMD<19)	Antikonvulzivi	Litij
Višak vitamina A	Inhibitori aromataza	Ciklosporin A
Često padanje	Barbiturati	Takrolimus
Prekomjerno uzimanje soli	Kemoterapija za tumore	Metotreksat
Imobilizacija	Depo-medroksi progesteron (premenopauzalna	Infuzijska prehrana
Nedovoljna tjelesna aktivnost	kontracepcija)	Inhibitori protonske pumpe
Nizak unos kalcija	Glukokortikoidi ( $\geq 5$ mg/d	Selektivni inhibitori ponovne
Pušenje	prednizona ili ekvivalenta za	pohrane serotonina
Nedostatak vitamina D	$\geq 3$ mj.)	Tamoxifen
		Tiazolidinoni
		Hormoni štitnjače (prekomjerno)

### 1.1.2. Rizični čimbenici

Osteoporoza je uglavnom asimptomatska i do prijeloma nema upozoravajućih znakova. Zato rizični čimbenici značajno pomažu u otkrivanju bolesti. Svim ženama u postmenopauzi i muškarcima u dobi iznad 50 godina trebalo bi procijeniti rizik za osteoporozu. Osobe s povećanim rizikom upućuju se na mjerenje mineralne gustoće kosti (BMD).<sup>7</sup>

Gubitak koštane mase obično počinje u petom desetljeću života kod muškaraca i žena pa je starija dob važan čimbenik rizika.<sup>8</sup> Dobi prilagođen rizik za nastanak prijeloma značajno raste uz niski indeks tjelesne mase (ITM). Niski indeks tjelesne mase (ITM) najviše pridonosi nastanku prijeloma kuka. Rizik nije linearno raspodijeljen, tako je kod osoba s ITM 20 kg/m<sup>2</sup> rizik 2 puta veći nego u osoba s ITM 25 kg/m<sup>2</sup>, dok je kod osoba s ITM 25 kg/m<sup>2</sup> rizik za 17% veći nego kod osoba s ITM 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>9</sup>

Zbog nedostatka estrogena nakon menopauze dolazi do ubrzanog gubitka kosti kod žena, pa žene imaju tri puta veći rizik za nastanak bolesti.<sup>2</sup> Prijevremena menopauza (prije 40. godine) i dugotrajne amenoreje u reprodukcijskoj dobi žene (dulje od 6 mjeseci) značajno povećavaju rizik.<sup>10</sup>

Genetički čimbenici utječu na vrijednost vršne koštane mase koja je od odlučujuće važnosti za veličinu koštane mase u starosti, pa je pozitivna obiteljska anamneza važan čimbenik rizika.<sup>3</sup>

Prethodni prijelomi povećaju rizik za nastanak novog prijeloma. Najveća povezanost je dokazana među prijelomima kralježnice, prethodni prijelom 4 puta povećava rizik za nastanak novog prijeloma kralježnice.<sup>11</sup>

Važni rizični čimbenici za osteoporotične prijelome su padovi. Oko 90% prijeloma kuka i distalne podlaktice nastaje nakon pada, uglavnom iz stojećeg ili nižeg položaja.<sup>12</sup> Čimbenici koji povećavaju rizik za padanje navedeni su u Tablici 2.

**Tablica 2.** Rizični čimbenici za padove.<sup>7</sup>

Okolišni čimbenici rizika	Medicinski čimbenici rizika
Nedostatak pomagala u kupaonici	Dob
Slaba osvijetljenost	Tjeskoba i uznemirenost
Prepreke na pješачkoj stazi	Aritmije
Skliški uvjeti	Dehidracija
Neurološki i mišićno-koštani čimbenici rizika	Depresija
Kifoza	Nedostatak vitamina D
Smanjena propriocepcija	Pothranjenost
Slaba ravnoteža	Lijekovi za smirenje
Slabi mišići	Ortostatska hipotenzija
Nedostatak kondicije	Slabovidnost
	Prethodni padovi ili strah od pada
	Gubitak kognitivnih sposobnosti
	Brza mokraćna inkontinencija

Ostali rizični čimbenici su nedostatak kalcija i vitamina D, pušenje i imobilizacija. Osobe koje uzimaju dovoljno kalcija i vitamina D imaju 20% do 30% manji rizik za osteoporotički prijelom.<sup>13</sup> Pušenje značajno pridonosi nastanku prijeloma kuka u žena nakon menopauze.<sup>14</sup> Žene koje puše u prosjeku su mršavije od nepušačica te u njih menopauza nastupa dvije godine ranije.<sup>15</sup> Imobilizacija ubrzava gubitak kosti. Gubitak kosti tijekom

imobilizacije u trajanju od jednog mjeseca jednak je gubitku koji bi nastao tijekom jedne do dvije godine kod žena oboljelih od osteoporoze.<sup>16</sup>

**FRAX** (engl. Fracture Risk Assessment tool) je računalni algoritam dostupan na stranicama sveučilišta u Sheffieldu kojeg preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) za računanje rizika za prijelom. FRAX izračunava desetogodišnji rizik za prijelom kralježnice, kuka, proksimalnog dijela nadlaktične kosti i podlaktice kod osoba u dobi između 40 i 90 godina.<sup>17</sup> Podaci potrebni za izračunavanje rizika nalaze se u tablici 3.

**Tablica 3.** Rizični čimbenici na temelju kojih se računa rizik prijeloma FRAX algoritmom.<sup>17</sup>

Dob	Osobna anamneza netraumatske frakture
Spol	Obiteljska anamneza prijeloma bedrene kosti
Pušenje	Dijagnoza reumatoidnog artritisa
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Sekundarni uzroci osteoporoze
BMD vrata bedrene kosti	Konzumiranje alkohola, više od 3 pića na dan
Uzimanje glukokortikoida, više od 5mg/dan prednizona dulje od 3 mjeseca	

### 1.1.3. Epidemiologija

Osteoporoza je najčešća metabolička bolest kostiju. Zbog svoje se učestalosti i neprimjetne simptomatologije naziva tihom epidemijom.<sup>2</sup>

Procjene su da u svijetu od osteoporoze boluje svaka treća žena i svaki peti muškarac iznad 50 godina, odnosno oko 200 milijuna žena u svijetu i 75 milijuna ljudi u Europi, Japanu i Sjedinjenim Američkim Državama.<sup>18</sup> Osteoporoza je bolest starije populacije, osobito važna zbog visoke učestalosti prijeloma. Tijekom života 40% žena i 15% do 30% muškaraca, koji boluju od osteoporoze, doživi barem jedan osteoporotički prijelom.<sup>19</sup> Prijelomi kralježaka, kuka i ručnog zgloba tipični su osteoporotički prijelomi. Nakon 50. godine života značajno raste broj prijeloma podlaktice, nakon 60. godine broj vertebralnih prijeloma, a nakon 70. godine broj prijeloma kuka.<sup>16</sup>

Pojavnost je najviša u Aziji, sjevernoj Americi i sjevernoj Europi, osobito među pripadnicima bijele rase. Osteoporoza je učestalija u gradskim nego u seoskim područjima.

Procjenjuje se kako će u budućnosti rasti broj oboljelih od osteoporoze. Do 2050. godine predviđa se porast prijeloma kuka za 240% u žena i 310% u muškaraca.<sup>20</sup>

#### 1.1.4. Patogeneza

Kosti su građene od specijaliziranih stanica te mineraliziranog i nemineraliziranog vezivnog matriksa. Postoje tri vrste koštanih stanica: osteoblasti, osteociti i osteoklasti. Osteoblasti su sintetički aktivne stanice, a osteoklasti resorpcijski aktivne multinuklearne stanice. Osteociti su metabolički slabo aktivne stanice koje kontroliraju homeostazu građevnih elemenata već stvorene kosti i prepoznaju mehaničko opterećenje te ovisno o opterećenju utječu na izgradnju odnosno pregradnju kosti. Matriks se sastoji od anorganskih soli, uglavnom kalcija i fosfora, koje čine 75% koštane mase, i organskog dijela koji se zove osteoid. Osteoid je po svom sastavu pretežito kolagen.<sup>4</sup>

Dvije su vrste koštanog tkiva, kompaktna (kortikalna) i spužvasta (trabekularna) kost. Kompaktna kost gradi vanjski, gusti dio, a spužvasta unutrašnji dio kosti. Spužvasta kost ima veliku površinu u odnosu na volumen pa je metabolički aktivnija od kompaktne kosti i podložnija čimbenicima koji uzrokuju osteoporozu.<sup>21</sup>

Važno obilježje koštanog sustava je stalna izmjena koštanog tkiva djelovanjem osteoblasta i osteoklasta, što se naziva pregradnjom kosti. Pregradnja kosti se odvija u tri faze: razgradnja, koja traje 2 do 4 tjedna, izgradnja kosti, koja traje oko 3 mjeseca i mirovanje. Aktivnost tih jedinica odvija se na mnogim mjestima koštanog sustava i godišnje se zamijeni 10% koštanog tkiva. Podražaj za pregradnju jest mehaničko opterećenje kosti.<sup>22</sup> Tijekom rasta svrha pregradnje je izgradnja nove kosti i postizanje vršne koštane mase. Rast koštane mase kod žena značajno opada nakon menarhe, dok je u muškaraca rast koštane mase značajan sve do dvadesete godine. Kostur doseže vršnu koštanu masu oko tridesete godine i zadržava se na toj razini do četrdesete godine nakon čega se količina kosti smanjuje. Svrha pregradnje u odrasloj dobi je održavanje koštane mase i uklanjanje oštećenja.<sup>23</sup>

Poremećaj pregradnje temeljni je uzrok nastanka osteoporoze zbog sustavno manje količine stvorene kosti u odnosu na prethodno razgrađenu kost.<sup>22</sup>

Glavni čimbenik koji kod žena uzrokuje neravnotežu između razgradnje i izgradnje kosti jest nedostatak estrogena.<sup>24</sup> Do gubitka spužvaste kosti dolazi kada su razine slobodnog, biorasploživog estradiola ispod 11 pg/ml, a prag ispod kojeg se ubrzano gubi kompaktna kost je 3 pg/ml.<sup>25</sup> Estrogeni kontroliraju aktivnost osteoklasta posredno pomoću lokalnih medijatora. Ključni lokalni medijatori djeluju u sustavu RANKL-OPG-RANK (receptor aktivatora nuklearnog faktora  $\kappa\beta$  ligand-osteoprotegerin-receptor aktivatora nuklearnog

faktora  $\kappa\beta$ ). RANK ligand (RANKL) se veže na receptor aktivatora nuklearnog faktora  $\kappa\beta$  (RANK) i ubrzava sazrijevanje i funkciju osteoklasta. Estrogen potiče stvaranje osteoprotegerina (OPG) koji se veže na RANK ligand (RANKL) i blokira njegovu interakciju s receptorom aktivatorom nuklearnog faktora  $\kappa\beta$  (RANK) te tako sprječava koštanu razgradnju. Kao posljedica nedostatka estrogena nakon menopauze raste razina RANK liganda (RANKL), što uzrokuje ubranu razgradnju kosti. U nedostatku estrogena povišena je razina interleukina 1 i 6 (IL-1 i IL-6) i čimbenika nekroze tumora  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) koji također potiču razgradnju kosti. Osim ubrzane razgradnje kosti, zbog nedostatka estrogena smanjena je i izgradnja kosti jer je skraćen životni vijek osteoblasta.<sup>3</sup>

Prvih 8 do 10 godina nakon menopauze dolazi do ubranog gubitka kosti. Nakon faze ubranog gubitka kosti slijedi faza sporijeg gubitka kosti za koju je karakterističan porast razine paratireoidnog hormona (PTH), odnosno sekundarni hiperparatireoidizam. Manjak vitamina D, koji je čest u postmenopauzi, i manjak kalcija, kao posljedica izostanka učinka estrogena na apsorpciju kalcija u crijevima i reapsorpciju u bubrezima, uzrok su sekundarnog hiperparatireoidizma. Uz porast paratireoidnog hormona (PTH) dolazi i do porasta biljega koštane pregradnje.<sup>24</sup>

Starenjem muškarci gube 50% manje koštane mase nego žene, a učestalost netraumatskih fraktura je tri puta manja.<sup>26</sup> Ukupna koncentracija testosterona i estrogena starenjem se ne mijenja značajno, ali se njihova slobodna, odnosno bioraspoločiva frakcija značajno smanjuje. Bioraspoločiva frakcija je smanjena zbog porasta globulina koji veže spolne hormone (SHBG). Studije su pokazale kako globulin koji veže spolne hormone (SHBG) u starijih muškaraca raste do 127% i uzrokuje pad slobodnog testosterona za 64%, a slobodnog estrogena za 47%.<sup>27</sup> Gubitku koštane mase kod muškaraca više pridonosi manjak estrogena nego manjak testosterona, a starenjem se i kod muškaraca povećava razina paratireoidnog hormona (PTH).

Iako je gubitak koštane mase prvenstveno posljedica manjka spolnih hormona i sekundarnog hiperparatireoidizma, nastanku osteoporoze pridonose i drugi čimbenici. Neki od njih su: nedostatak vitamina D, smanjena proizvodnja faktora rasta, osobito inzulinu sličnog čimbenika rasta 1 (IGF-1), i niža vršna koštana masa.<sup>24</sup>

### **1.1.5. Klinička slika**

Kliničku sliku osteoporoze karakteriziraju prijelomi kralježnice, vrata bedrene kosti i distalne podlaktice.<sup>3</sup>

Za osteoporozu su karakteristični kompresivni prijelomi sa kolapsom tijela kralješka u prednjem dijelu. Najčešći simptom je bol u leđima kao posljedica loma kralješka. Bol se najčešće javlja u području srednjeg ili donjeg dijela kralježnice i uzrokuje ograničenu pokretljivost kralježnice. Bol se pojačava sjedenjem ili stajanjem, kihanjem, kašljanjem, a smanjuje se u ležećem položaju. Gubitak apetita, abdominalna distenzija te ileus, kao posljedica retroperitonealnog krvarenja, mogu biti popratni znakovi prijeloma donjih prsnih ili gornjih lumbalnih kralježaka. Inspeksijski se može utvrditi bolni grč paravertebralnih mišića, a palpacijski i perkusijski bol na razini prijeloma. Većina bolesnika je u razdoblju između kompresivnih prijeloma bez simptoma, iako se kod nekih javlja kronična, tupa bol. Dugoročne posljedice prijeloma su razvoj torakalne kifoze i gubitak lumbalne lordoze te smanjivanja visine bolesnika. Opstipacija i napuhnutost nastaju zbog pritiska na trbušnu šupljinu, a dispneja zbog deformacije prsne stijenke.<sup>28</sup>

Prijelom kuka smatra se najozbiljnijom posljedicom bolesti. U 90% slučajeva nastaje nakon pada iz stojećeg ili nižeg položaja.<sup>12</sup> Nakon prijeloma javlja se bol i gotovo uvijek je potrebna dugotrajna hospitalizacija. Smrtnost unutar prvog mjeseca nakon prijeloma je od 5% do 10%, a unutar prve godine između 20% i 30%.<sup>29</sup> Povećani rizik za smrt postoji do deset godina od prijeloma i kod muškaraca je veći nego kod žena.<sup>30</sup> Nakon prijeloma većina bolesnika ima problema sa obavljanjem svakodnevnih aktivnosti i ovisna je o tuđoj pomoći.<sup>3</sup>

Prijelomi distalne podlaktice se javljaju u ranijoj dobi nego prijelomi kralježaka i kuka, obično nakon pada na ispruženu ruku. Znatno češće nastaju kod žena nego kod muškaraca. Uzrokuju bol i zahtijevaju dugotrajno nošenje udloge te posljedično smanjuju kvalitetu života.<sup>16</sup> Sindrom bolnog ramena i algodistrofija koja uzrokuje bol, otečenost i ukočenost podlaktice nastaju kao komplikacije prijeloma.<sup>31</sup>

### **1.1.6. Dijagnoza**

Dvoenergetska apsorpciometrija X zraka (DXA) je denzitometrijska metoda koja se koristi kao zlatni standard u dijagnostici osteoporoze.<sup>32</sup> DXA uređajem mjeri se mineralna gustoća kosti (BMD). Klinička dijagnoza osteoporoze donosi se i u slučaju netraumatskog prijeloma bez obzira na BMD. Netraumatska fraktura nastaje spontano, bez poznatog uzroka ili nakon pada iz stojećeg ili nižeg položaja.<sup>33</sup>

Na standardnom rendgenogramu skeleta osteoporoza se može utvrditi tek kad je gustoća koštane mase smanjena za 25 do 30%.<sup>10</sup> Prema hrvatskim smjernicama za dijagnostiku, prevenciju i liječenje osteoporoze rendgenogram torako-lumbalne kralježnice (AP i LL) je potrebno učiniti kod:

1. Sumnje na osteoporotični prijelom
2. Smanjenja tjelesne visine
3. Akutne boli
4. Kliničke sumnje na osteoporozu uz uredan DXA nalaz

Ultrazvukom je moguće grubo procijeniti rizik prijeloma, te se može koristiti kao probirna metoda ili u epidemiološkim studijama.<sup>34</sup>

Kvantitativna kompjuterizirana tomografija (QCT) u odnosu na denzitometriju omogućava trodimenzionalno, volumetrijsko određivanje koštane gustoće. Na rezultate ne utječu degenerativne promjene kralježnice koje često predstavljaju problem kod denzitometrijskog mjerenja kralježnice. Ograničenja metode su znatno veća radijacijska doza, nedostatak referentnih vrijednosti i cijena.

Magnetskom rezonancijom (MR) se ne mogu dobiti podatci o koštanoj gustoći, ali je moguć uvid u unutrašnju strukturu spužvaste kosti. Još uvijek se koristi samo u istraživačke svrhe.<sup>2</sup>

Scintigrafija je korisna za dokazivanje svježih prijeloma i isključivanje koštanih metastaza tumora.

Biopsija kosti se koristi u slučajevima pridruženih metaboličkih bolesti ili u mladih osoba kada postoji sumnja na hematološku bolest.<sup>3</sup>

Od osnovnih pretraga preporuča se učiniti: kalcij u serumu (Ca/s), kalcij u urinu (Ca/u), fosfor (P) i alkalnu fosfatazu (AP). U slučaju kliničke indikacije preporučuju se dodatne pretrage: sedimentacija (SE), kompletna krvna slika (KKS), transaminaze, kreatinin, biljezi pregradnje kosti, estradiol (E2), folikulostimulirajući hormon (FSH), testosteron, prolaktin (PRL), tireostimulirajući hormon (TSH), paratireoidni hormon (PTH intakt.), kalcidiol (25-OHD3), kortizol u 24-satnom urinu, elektroforeza proteina, imunoelktroforeza, magnezij (Mg), željezo (Fe), feritin i homocistein.<sup>34</sup>

#### **1.1.6.1. DXA**

DXA se koristi za postavljanje dijagnoze osteoporoze, procjenu rizika prijeloma i praćenje učinka liječenja. Unatoč velikoj specifičnosti DXA u procjeni rizika prijeloma, osjetljivost metode je niska, pa se ne koristi u svrhe probira u populaciji. DXA mjerenje kratko traje, 5 do 10 minuta, a doza zračenja je minimalna, manja od 7  $\mu$ Sv.<sup>34</sup>

Centralnim DXA uređajima mjeri se mineralni sadržaj kralježnice, kuka, distalne podlaktice ili cijelog tijela. Mineralni sadržaj kralježnice mjeri se na lumbalnoj kralježnici, a standardno obuhvaća područje od L1 do L4 kralješka, s vrijednostima za pojedini kralježak i ukupnom vrijednost za sve kralješke. Snimanje se vrši u anteroposteriornom smjeru.<sup>32</sup> Lukovi i nastavci kralježaka, degenerativne promjene i kalcifikacije aorte mogu lažno povišiti vrijednost mineralne gustoće (BMD).<sup>35</sup> Mjerenjem u području proksimalnog kraja bedrene kosti (kuka) određuje se mineralna gustoća vrata bedrene kosti ili ukupna mineralna gustoća kuka, a degenerativne promjene ne utječu na rezultat.<sup>32</sup>



Slika 2. Položaj pacijenta pri snimanju centralnim DXA-a uređajem. Preuzeto s

<http://www.hologic.com/products/imaging/skeletal-health/discovery-dxa-system>

Denzitometriju trebaju učiniti:

1. Sve žene u postmenopauzi i muškarci iznad 50 godina koji, uz to, imaju jedan ili više čimbenika rizika
2. Sve žene starije od 65 godina i muškarci stariji od 70 godina
3. Žene u postmenopauzi i muškarci stariji od 50 godina s prijelomima
4. Odrasli koji imaju bolest, stanja ili uzimaju lijekove koji su povezani s niskom koštanom masom ili gubitkom kosti
5. Osobe u kojih su prisutni čimbenici rizika, a koje razmatraju mogućnost liječenja osteoporoze
6. Osobe koje se liječe, kontrola učinaka liječenja svakih 12 do 18 mjeseci.<sup>34</sup>



Periferni denzitometri su manji denzitometrijski uređaji. Jeftiniji su i lakše dostupni pa se mogu koristiti kao probirna metoda u svrhu određivanja potrebe za mjerenje centralnim denzitometrom. Najčešće mjere gustoću kosti na podlaktici ili petnoj kosti. Rezultati dobiveni perifernim uređajima ne mogu se koristiti za postavljanje dijagnoze osteoporoze.<sup>32</sup>

DXA mjeri sadržaj minerala (BMC) u gramima i površinu kosti u  $\text{cm}^2$ , a rezultat se izražava kao površinska gustoća kosti (BMD) u  $\text{g}/\text{cm}^2$ . Površinska gustoća se mjeri u dvije dimenzije pa veličina kosti utječe na rezultat. Tako će od dvije kosti, koje imaju jednak sadržaj minerala, veća kost imati veću mineralnu gustoću. Volumetrijska gustoća kosti, koju je moguće mjeriti kompjuteriziranom tomografijom (QCT), ne ovisi o veličini kosti.

Rezultati mjerenja se prikazuju kao T i Z vrijednosti. Obje vrijednosti izražavaju se u standardnim devijacijama (SD) koje predstavljaju odstupanje od referentne vrijednosti. Z vrijednost predstavlja odstupanje izmjerene mineralne gustoće (BMD) od srednje vrijednosti koštane gustoće populacije iste dobi, a T vrijednost odstupanje izmjerene gustoće od srednje vrijednosti koštane gustoće mlade, zdrave populacije.<sup>33</sup> Referentne vrijednosti za izračunavanje T vrijednosti temelje se na podacima dobivenim mjerenjem mineralne gustoće vrata bedrene kosti DXA uređajem kod žena bijele rase starosti između 20 i 29 godina. Iste vrijednosti koriste se i kod muškaraca.<sup>2</sup>

Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) T vrijednost, izračunata mjerenjem gustoće kosti (BMD) dvoenergetskom apsorpcijom X-zraka (DXA), se koristi za dijagnostiku osteoporoze. Vrijednosti koje predstavljaju normalan nalaz, osteopeniju i osteoporozu nalaze se u tablici 4.<sup>2</sup>

**Tablica 4.** Kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za dijagnostiku osteoporoze.<sup>2</sup>

	<b>T vrijednost</b>
<b>Normalan nalaz</b>	iznad -1 SD
<b>Osteopenija</b>	od -1 do -2,5 SD
<b>Osteoporoza</b>	-2,5 ili niža

Osobe koje imaju T vrijednost -2,5 ili nižu i već su doživjele jedan ili više prijeloma imaju tešku osteoporozu.<sup>2</sup>

### 1.1.7. Liječenje

Ciljevi liječenja su prevencija prijeloma, stabilizacija i povećanje gustoće koštane mase, uklanjanje simptoma prijeloma, sprječavanje deformiteta kosti te unaprjeđenje i očuvanje funkcionalne sposobnosti.<sup>34</sup>

Liječenje se preporuča:

1. U osoba s prethodnim netraumatskim prijelomom kuka ili kralježnice
2. Kada je T vrijednosti kuka ili kralježnice niža od -2,5 standardne devijacije (SD), uz isključenje sekundarnih uzroka osteoporoze
3. Kada je T vrijednost između -1 i -2,5 SD, a desetogodišnji rizik za prijelom, izračunat FRAX algoritmom, je najmanje 3% za prijelom kuka, odnosno najmanje 20% za druge osteoporotičke prijelome.<sup>7</sup>

Liječenje osteoporoze uobičajeno se provodi uz opće mjere i primjenom lijekova.<sup>3</sup>

#### **1.1.7.1. Opće mjere u liječenju osteoporoze**

Osnova liječenja osteoporoze jest prekid svih loših navika po zdravlje, prestanak pušenja, pijenja alkohola i uklanjanje čimbenika rizika te poboljšanje prehrane i prema potrebi dodatak suplemenata.<sup>3</sup>

Pripravci kalcija i vitamina D važni su u očuvanju koštane mase kod starijih osoba, osobito kod onih s dijagnosticiranim osteoporozom.<sup>36</sup> Pripravci kalcija snižavaju serumsku koncentraciju paratireoidnog hormona (PTH) te smanjuju razgradnju kosti.<sup>37</sup> Pripravci kalcija i vitamina D kada se uzimaju zajedno dovode do povećanja mineralne gustoće (BMD) na kralježnici i vratu bedrene kosti za 4 do 6%<sup>38</sup> te poboljšavaju mišićnu funkciju i smanjuju rizik za padanje.<sup>36</sup> Dok neke studije pokazuju kako ovi pripravci smanjuju rizik za prijelom kod osoba starijih od 50 godina,<sup>39,40</sup> druge pokazuju kako učinka na rizik za prijelom nema.<sup>41,42</sup> Preporučene doze su 1000 do 1200 mg/dan kalcija i 700 do 800 IU/dan vitamina D.<sup>43</sup>

Tjelesna aktivnost zaustavlja gubitak koštane mase, jača miškulaturu i poboljšava koordinaciju, povećava kvalitetu života, smanjuje rizik za padanje i smanjuje bol.<sup>44</sup>

Prijelomi najčešće nastaju kao posljedica pada te je potrebno provođenje postupaka s ciljem smanjenja rizika od pada. Preporuča se uređenje bolesnikove okoline, kontrole vida i oprezno propisivanje sedativa, anksiolitika, hipnotika, antihipertenziva i diuretika.<sup>3</sup>

### 1.1.7.2. Ciljano liječenje osteoporoze

**Bisfosfonati** su analozi pirofosfata sa snažnim afinitetom za koštani mineral. Inhibiraju koštanu resorpciju usporavanjem sazrijevanja i povećanjem apoptoze osteoklasta. Alendronat i risedronat su najčešće korišteni bisfosfonati za liječenje osteoporoze kod žena i muškaraca. Ibandronat se koristi za liječenje postmenopauzalne osteoporoze u žena.<sup>45</sup> Zolendronat se uglavnom koristi u liječenju osteoporotičkih prijeloma kuka i kralježaka jer ubrzava cijeljenje kosti i smanjuje rizik za nastanak novog prijeloma.<sup>46</sup> Zbog interakcije s hranom moraju se uzimati natašte. Najčešće nuspojave su otežano gutanje, upala jednjaka i želučani vried. Postoje slučajevi osteonekroze čeljusti. Primjena bisfosfonata nije dopuštena u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom.<sup>34</sup>

Alendronat povećava mineralnu gustoću gosti i smanjuje rizik za prijelom. Rizik za nastanak vertebralnih prijeloma smanjuje se već nakon 12 mjeseci korištenja, a rizik za prijelom kuka nakon 18 mjeseci korištenja.<sup>45</sup> Nakon tri godine korištenja rizik za vertebralne i nevertebralne prijelome je 50% manji.<sup>47</sup> Jednak je učinak kod uzimanja alendronata jednom dnevno 10 mg ili 70 mg jednom tjedno.<sup>48</sup>

Risedronat također povećava mineralnu gustoću te smanjuje rizik za vertebralne i nevertebralne prijelome. Incidencija vertebralnih prijeloma nakon tri godine korištenja risedronata u dnevnoj dozi od 5 mg smanjena je za 41%, a nevertebralnih prijeloma za 39%.<sup>49</sup> Kada se usporede učinci alendronata i risedronata tijekom jedne godine uzimanja u tjednim dozama od 70 mg, odnosno 35 mg, alendronat ima veći učinak na povećanje mineralne gustoće kosti,<sup>50</sup> a risedronat više smanjuje rizik za prijelom od alendronata.<sup>51</sup>

Ibandronat je bisfosfonat za oralnu i intravensku primjenu.<sup>45</sup> Oralne doze od 2,5 mg dnevno ili 20 mg svaki drugi dan smanjuju rizik vertebralnih prijeloma za oko 50%,<sup>52</sup> a nevertebralnih prijeloma samo kod pacijenata s T vrijednosti vrata bedrene kosti ispod -3 standardne devijacije (SD).<sup>53</sup> Primjena mjesečnih doza od 150 mg oralno ili intravenskih injekcija jednom u tri mjeseca pokazala se učinkovitija od primjene dnevnih doza ibandronata.<sup>54</sup>

Zolendronat se primjenjuje intravenski u infuziji jednom godišnje. Povećava mineralnu gustoću kosti i nakon tri godine uzimanja smanjuje rizik vertebralnih prijeloma za 70%, a rizik za prijelom kuka za 41%.<sup>55</sup> Nuspojave su brojne: artralgiya, mialgiya, glavobolja,

mučnina i poremećaji bubrežne funkcije zbog porasta razine kreatinina. Najozbiljnija nuspojava je atrijska fibrilacija.<sup>45</sup>

**Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM)** su nesteroidni lijekovi koji se vežu na estrogenske receptore i djeluju kao agonisti ili antagonisti, ovisno o ciljanom tkivu. Imaju estrogene učinke na kost i lipide, ali ne stimuliraju endometriju i maternicu. Raloksifen je SERM koji se koristi za liječenje postmenopauzalne osteoporoze. Oralne doze od 60 mg raloksifena na dan sprječavaju gubitak koštane mase i smanjuju rizik za prijelome kralježaka kod žena. Ne smanjuje rizik za nevertebralne prijelome. Raloksifen povećava rizik od venskog tromboemboličkog incidenta, uključujući duboku vensku trombozu i plućnu emboliju.<sup>45</sup>

**Denosumab** je humano monoklonalno protutijelo s visokim afinitetom i specifičnošću za RANK ligand (RANKL). Vežući se za RANK ligand (RANKL) denosumab inhibira njegovu aktivnost te tako smanjuje resorpciju kosti. Porast mineralne gustoće kosti (BMD) nakon primjene denosumaba je nešto veći nego nakon primjene alendronata u tjednim dozama od 70 mg.<sup>56</sup> Lijek se primjenjuje u dozi od 60 mg supkutano svakih 6 mjeseci.<sup>34</sup>

**Teriparatid**, rekombinantni 1-34 fragment humanog PTH povećava mineralnu gustoću kosti i potiče stvaranje nove kosti.<sup>45</sup> Smanjuje rizik za vertebralne prijelome za 65%, a rizik za nevertebralne prijelome za 40%.<sup>57</sup> Teriparatid se preporučuje za liječenje teške osteoporoze s visokim rizikom za nove prijelome. Prekidom primjene nastaje brzi gubitak kosti. Primjenjuje se supkutano u dnevnoj dozi od 20 µg tijekom 24 mjeseca. Može uzrokovati prolaznu hiperkalciuriju.<sup>34</sup>

**Stroncij ranelat** je lijek s osteoanaboličnim i antiresorptivnim djelovanjem, istovremeno povećava stvaranje koštanog tkiva i smanjuje resorpciju kosti. Odobren je za liječenje teške osteoporoze s visokim rizikom od prijeloma.<sup>34</sup> Tijekom tri godine liječenja sa 2 grama stroncij ranelata dnevno u obliku praška, koji se miješa s vodom, rizik za vertebralne prijelome smanjen je za 41%,<sup>58</sup> a rizik nevertebralnih prijeloma za 16%.<sup>59</sup> Kontraindiciran je u bolesnika s ishemijskom bolesti srca, perifernom arterijskom bolesti, cerebrovaskularnom bolesti ili anamnezom ovih bolesti te u bolesnika s nereguliranom hipertenzijom. Povećava rizik razvoja venske tromboze.<sup>45</sup>

## **Ostali lijekovi**

**Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL)** smanjuje rizik za prijelome kralježnice, kuka i za ostale osteoporotičke prijelome. Dovoljne su niske doze za održavanje i povećanje mineralne gustoće kosti. Prvenstveno je indicirano za dugotrajne amenoreje kod mladih žena, prijevremenu menopauzu i uklanjanje vazomotornih simptoma u perimenopauzi. Nije prvi lijek izbora za liječenje osteoporoze.<sup>34</sup>

**Kalcitonin** je polipeptid koji stvaraju C-stanice štitnjače. Inhibira aktivnost osteoklasta vezanjem za specifične receptore na stanici. Smanjuje rizik od vertebralnih prijeloma.<sup>3</sup> Kalcitonin lososa ima 40 puta snažnije i dulje djelovanje od kalcitonina čovjeka. Primjenjuje se subkutano, intramuskularno ili intranazalno. Kratkotrajno djeluje na smanjivanje boli uzrokovane vertebralnim prijelomima.<sup>45</sup>

### 1.1.7.3. Praćenje učinaka liječenja

Za praćenje učinaka liječenja i progresije bolesti potrebno je ponavljati mjerenja mineralne gustoće kosti DXA uređajem jednom godišnje.

Biokemijski biljezi koštane pregradnje se također koriste za praćenje učinaka liječenja.<sup>33</sup> To su tvari koje stvaraju osteoblasti i tvari koje nastaju razgradnjom koštanog matriksa djelovanjem osteoklasta. Biljezi koštane izgradnje se određuju u krvi, a biljezi koštane razgradnje u krvi ili mokraći.<sup>45</sup> Dostupni biljezi za mjerenje koštane pregradnje nalaze se u tablici 5.

**Tablica 5.** Biljezi koštane pregradnje.<sup>45</sup>

#### **Biljezi koštane izgradnje**

##### **Serum**

Koštana alkalna fosfataza (BSAP)

Osteokalcin (OC)

Karboksiterminalni propeptid kolagena tipa I (PCIP)

Aminoterminalni propeptid kolagena tipa I (PINP)

#### **Biljezi koštane razgradnje**

##### **Serum**

C-telopeptid cross-linked kolagena tipa I (ICTP)

N-telopeptid kolagen cross-links (NTX)

C-telopeptid kolagen cross-links (CTX)

Tartarat-rezistentna kisela fosfataza (TRACP)

## Urin

Hidroksiprolin

Ukupni i slobodni piridinolin (Pyd)

Ukupni i slobodni deoksipiridinolin (Dpd)

N-telopeptid kolagen cross-links (NTX)

C-telopeptid kolagen cross-links (CTX)

Preporuča se mjerenje jednog pokazatelja razgradnje ili i jednog izgradnje. U kliničkoj praksi, određivanje koštanih biljega može pomoći identificirati pacijente koji ne reagiraju na terapiju i one koji se ne pridržavaju uzimanja terapije. Praćenje je posebno važno tijekom prvih nekoliko godina liječenja, dok se ne uspostavi terapijski učinak. Prije početka liječenja treba odrediti bazalne vrijednosti, a nakon 3 mjeseca liječenja se očekuje sniženje njihove koncentracije. Liječenje se smatra učinkovitim ako je koncentracija koštanih biljega smanjena za 20% do 50%.<sup>22</sup>

### 1.1.7.4. Trajanje liječenja

Osteoporoza zahtjeva dugogodišnje praćenje i liječenje. Nema konačnih rezultata koji pokazuju koliko dugo je sigurno i učinkovito uzimati lijekove za liječenje osteoporoze, osim za teriparatid. Teriparatid se može uzimati najviše 24 mjeseca. Nema ni sigurnih dokaza o tome koliko traje učinak lijekova nakon prekida uzimanja.<sup>33</sup>

Odluka o trajanju liječenja mora biti prilagođena za svakog pacijenta posebno, a trebala bi se temeljiti na podacima o dobi, osobnoj anamnezi prijeloma, prisutnosti faktora rizika za prijelom te rezultatima početnog i zadnjeg mjerenja mineralne gustoće kosti. Svake godine je potrebno procijeniti potrebu za nastavkom liječenja.<sup>7</sup>

Nakon dobrog odgovora na liječenje može se razmišljati o prekidu terapije na duži period uz praćenje mineralne gustoće kosti (engl. drug holiday). Najčešće se liječenje prekida nakon 5 godina uzimanja lijeka ili ako dva uzastopna mjerenja mineralne gustoće pokazuju približno jednake rezultate. Kod pacijenata s dobrim odgovorom na liječenje i visokim rizikom za nastanak prijeloma ne preporuča se prekid liječenja.<sup>60</sup>

## 2. Suradljivost

Ustrajnost pacijenta u propisanom liječenju temeljni je čimbenik uspješnog liječenja. Za stupanj pridržavanja uputa o liječenju u literaturi se uglavnom koriste pojmovi „compliance“ i „adherence“. Iako se ova dva pojma uglavnom koriste kao sinonimi, postoji razlika među njima. Suradljivost podrazumijeva da pacijent pasivno slijedi mišljenje liječnika o potrebi za liječenjem, dok je za adherenciju karakterističan aktivan stav u terapiji i razumijevanje potrebe za liječenjem.

Istraživanja su uglavnom usmjerena na mjerenje suradljivosti kod uzimanja lijekova, odnosno održavanje propisane doze i vremenskog rasporeda uzimanja. Mjeriti se mogu i druga ponašanja povezana s održavanjem zdravlja, kao pridržavanje uputa o promjeni načina života ili provođenju dijete.<sup>61</sup>

Ne postoji zlatni standard za mjerenje suradljivosti pacijenata i većina istraživanja koristi više metoda kako bi podaci bili što pouzdaniji. U direktne metode se ubraja mjerenje koncentracije lijeka ili njegovog metabolita u krvi ili mokraći. Također se može mjeriti prisutnost netoksičnih bioloških markera, koji su dodani lijekovima. Indirektne metode su: razgovor s pacijentom o uzimanju lijeka, tiskani upitnici za pacijente, dnevnik uzimanja lijekova, brojanje preostalih jedinica (npr. tableta), korištenje farmaceutskih baza podataka i elektroničkih uređaja koji bilježe vrijeme i datum uzimanja lijeka.<sup>62</sup>

U istraživanjima se najčešće koriste podaci dobiveni iz farmaceutskih baza podataka. Iz tih baza može se doznati kada je pacijent prvi put preuzeo lijek u ljekarni, vremenski redoslijed uzimanja lijeka i kada je prestao uzimati lijek. Na temelju tih podataka izračunava se omjer posjedovanja lijeka prema propisanoj dozi (MPR), odnosno omjer između broja dana za koje pacijent ima lijek i broja dana za koje bi trebao imati lijek.<sup>63</sup>

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) razina suradljivost je određena čimbenicima vezanim uz zdravstveni sustav, čimbenicima vezanim uz pacijenta i čimbenicima vezanim uz liječnika.<sup>61</sup>

Čimbenici vezani za zdravstveni koji smanjuju suradljivost bolesnika su slaba povezanost među pojedinim djelatnostima zdravstvenog sustava, slaba dostupnost tehnologije, preopterećeni zdravstveni sustavi i previsoki troškovi liječenja.<sup>64</sup>

Čimbenici vezani uz pacijenta odnose se na pacijentovo znanje, stavove, vjerovanja, percepciju i očekivanja. Česti razlozi loše suradljivosti su: zaboravljivost, stres, slaba motivacija, nedovoljno shvaćanje važnosti liječenja, negativni stavovi prema uspješnosti terapije, nerazumijevanje i neprihvatanje bolesti, nerazumijevanje uputa za provođenje terapije, slaba očekivanja od terapije i neredovitost na kontrolnim pregledima i savjetovanjima. Zabrinutost obično nastaje zbog straha od nuspojava i straha zbog dugoročnih učinaka lijekova i mogućnosti razvoja ovisnosti.<sup>65</sup>

Liječnici nekada svojim postupcima pridonose nesuradljivosti pacijenata. Uzroci su složeni terapijski režimi, nedovoljne informacije koje daju pacijentima o prednostima i nuspojavama liječenja te zanemarivanje financijskih mogućnosti pacijenta.<sup>62</sup>

Suradljivost je značajno niža među bolesnicima koji se liječe od kroničnih bolesti nego kod akutno bolesnih. Prema izvještajima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) u razvijenim zemljama pridržavanje uputa o pravilnom uzimanju dugotrajne terapije za kronične bolesti iznosi prosječno 50%, a u zemljama u razvoju od 26% do 43%.<sup>61</sup>

Posljedice loše suradljivosti su pogoršanje bolesti, smrt i povećanje troškova u zdravstvenom sustavu.<sup>62</sup>



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Starenjem populacije osteoporoza je postala veliki i rastući javnozdravstveni problem u razvijenim zemljama svijeta. Danas postoji velik izbor djelotvornih lijekova za liječenje osteoporoze koji smanjuju rizik nastanka prijeloma te povećavaju kvalitetu života. Ustrajnost pacijenata u propisanom liječenju ključna je za uspješnost terapije. Slaba suradljivost bolesnika povećava mortalitet i morbiditet te troškove liječenja. Cilj ovog istraživanja je odrediti koliko dugo se pacijenti koji su započeli liječenje osteoporoze u endokrinološkoj ordinaciji KBC Split nastavljaju liječiti.

### **3. MATERIЈALI I METODE**

**Organizacija studije:** Provedeno istraživanje se s obzirom na pristup ubraja u teorijsko istraživanje, s obzirom na razinu i namjenu u primijenjeno istraživanje, a s obzirom na način dobivanja podataka u opservacijsko. Prema vremenskoj orijentaciji radi se o retrospektivnom istraživanju, a prema specifičnom ustroju ovo je presječna studija.

**Ispitanici:** Ispitanici su bolesnici koji su liječeni zbog osteoporoze u endokrinološkoj ordinaciji KBC Split u razdoblju između 1. siječnja 2003. i 31. prosinca 2006. godine. U istraživanje su uključeni svi oni pacijenti kod kojih je bilo moguće pratiti pridržavanje terapijskih uputa najmanje godinu dana. Isključeni su pacijenti koji su se 2006. godine prvi put javili u endokrinološku ordinaciju zbog nemogućnosti praćenja.

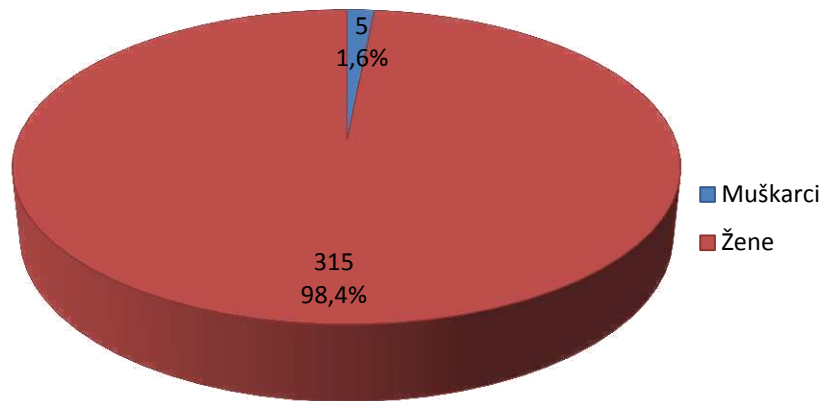
**Obilježja ispitanika:** dob, spol, visina, težina, BMI, dob menopauze, godina postavljanja dijagnoze, godina kontrolnog pregleda, BMD kuka i lumbalne kralježnice i pripadajuće T vrijednosti na svakoj kontroli, terapija, uzimanje kortikosteroida, pušenje i komorbiditet.

**Mjesto studije:** Istraživanje je provedeno na Kliničkom odjelu za endokrinologiju i dijabetologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Split.

**Metode prikupljanja i obrade podataka:** Podaci su prikupljeni pretraživanjem arhive Klinike za unutarnje bolesti. Svi podaci iz dokumentacije su upisivani i obrađeni u programu Microsoft Excel.

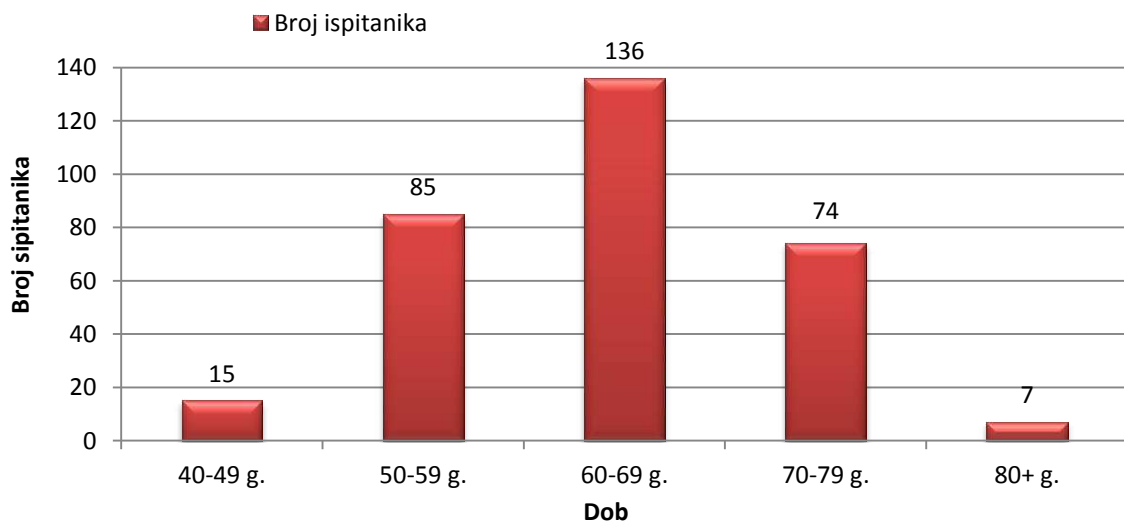
#### **4. RESULTATI**

U izabranom studijskom razdoblju, od 1. siječnja 2003. do 31. prosinca 2006. godine, istraživanje je obuhvatilo 320 pacijenta koji su liječeni zbog osteoporoze u endokrinološkoj ordinaciji KBC Split. Od ukupno 320 pacijenata, bilo je 315 žena (98,4%) i 5 muškaraca (1,6%), Slika 3.



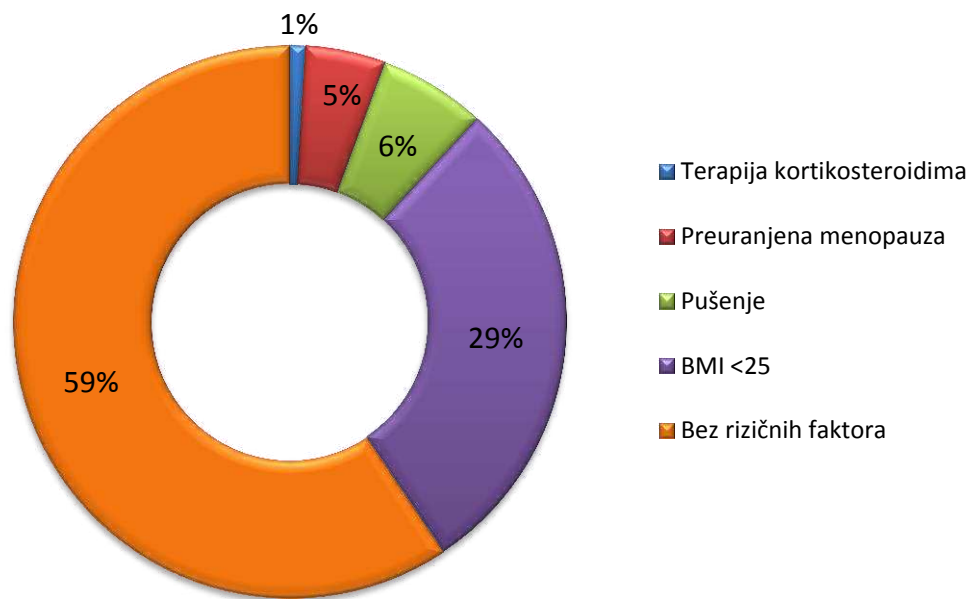
**Slika 3.** Raspodjela ispitanika po spolu.

Srednja vrijednost životne dobi svih ispitanika je 63,6 godina. Najmlađa ispitanica imala je 41 godinu, a najstarija 83 godine. Dobna raspodjela promatrane populacije prikazana je na Slici 4.



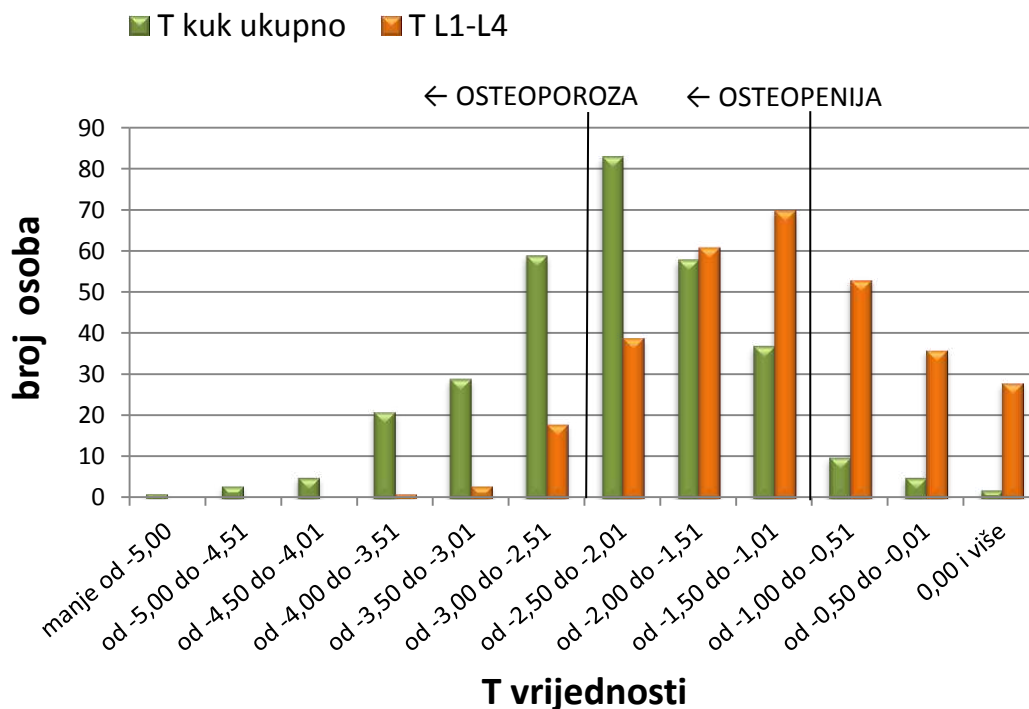
**Slika 4.** Raspodjela bolesnika prema dobnim skupinama

Osteoporoza je uglavnom asimptomatska i do prijeloma nema upozoravajućih znakova. Rizični čimbenici značajno pomažu u otkrivanju bolesti. Što se nalazi više rizičnih čimbenika, viši je rizik od osteoporotičnog prijeloma. Čimbenici rizika analizirani u ovoj studiji su: uzimanje kortikosteroida, preuranjena menopauza, pušenje i indeks tjelesne mase. Većina ispitanika (59%) nije imala ni jedan od navedenih čimbenika rizika, Slika 5.



**Slika 5.** Udio ispitanika s rizičnim čimbenicima za osteoporozu

Normalan nalaz denzitometrijskog mjerenja, T vrijednost iznad -1 standardne devijacije (SD), u istraživanju je imalo 17 ispitanika (5,3%). U 178 ispitanika (55,6%) vrijednosti mjerenja bile su između -2,5 i -1 standardne devijacije (SD), što govori o niskoj koštanoj masi, odnosno osteopeniji. T vrijednost -2,5 ili niža koja je potrebna za dijagnozu osteoporoze prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) izmjerena je kod 118 pacijenata (36,9%). Raspodjela T vrijednosti prema razredima i zastupljenosti u ispitivanoj populaciji prikazana je na Slici 6.

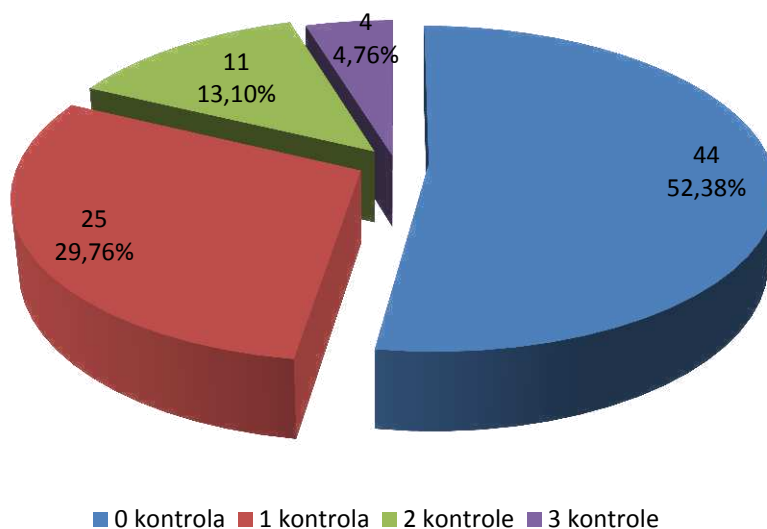


**Slika 6.** T vrijednosti prema razredima i zastupljenosti u ispitivanoj populaciji

Uobičajeno je da bolesnici s osteoporozom u kojih je uvedena terapija dolaze na jednogodišnje kontrole. Na kontrolama se ponavlja denzitometrijsko mjerenje u svrhu praćenja progresije bolesti te se potvrđuje nastavak liječenja ili vrši korekcija terapije. Na svakom kontrolnom pregledu pacijenti su detaljno ispitani o pridržavanju terapijskim uputama i mogućim problemima s terapijom u prethodnom periodu. Nedolazak na kontrolni pregled značio je odustajanje od liječenja.

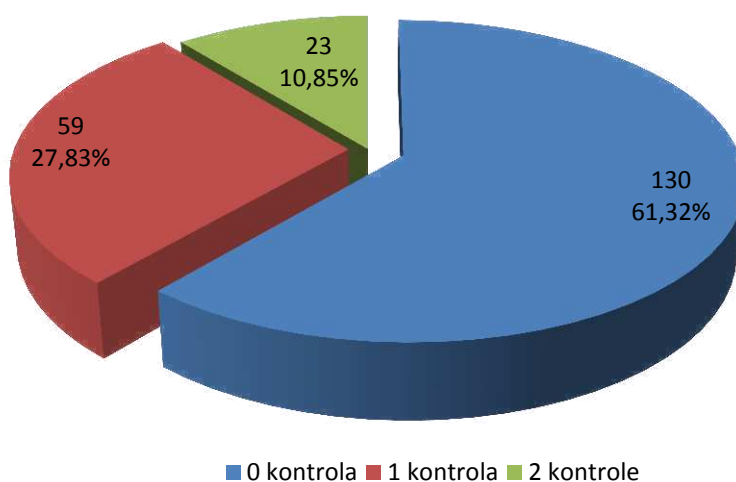
U prvoj godini promatranog trogodišnjeg razdoblja kod 81 pacijenta dijagnosticirana je osteoporoza i započeli su liječenje. Najveći broj pacijenata, njih 44 (54,38%), je tijekom prve godine prekinuo s liječenjem. Na prvi kontrolni pregled nakon godinu dana javilo se 25 pacijenata (29,76%), a dvije godine nakon početka uzimanja terapije 11 pacijenata (13,10%). Nakon tri godine samo 4 pacijenta su nastavila dolaziti na kontrolne preglede (4,76%), Slika 7.





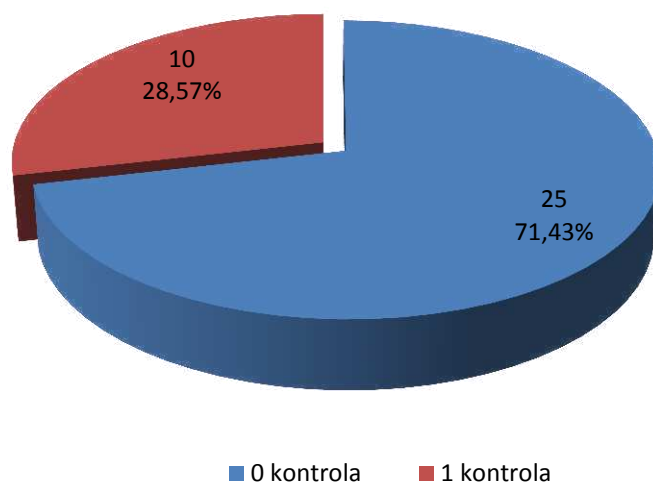
**Slika 7.** Raspodjela pacijenata koji su započeli liječenje osteoporoze 2003. godine po broju kontrola

U 2004. godini liječiti su se započela 204 ispitanika. Ovi pacijenti praćeni su sljedeće dvije godine. Kao i u prethodnoj godini, najveći broj pacijenata, njih 130 (61,32%) je u prvoj godini odustao od liječenja. Godinu dana od početka uzimanja terapije 59 pacijenata (27,83%) je nastavilo uzimati terapiju. Nakon dvije godine 23 pacijenta (10,85%) su potvrdila da još uzimaju terapiju, Slika 8.



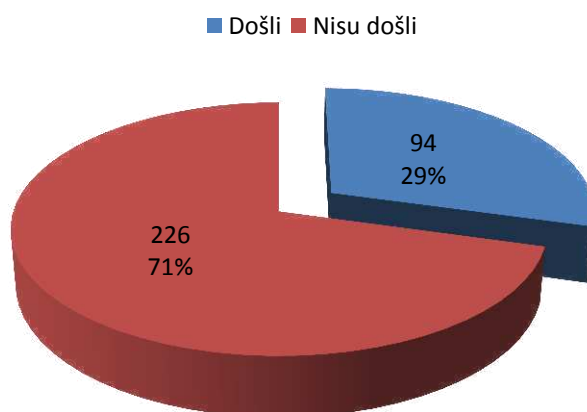
**Slika 8.** Raspodjela pacijenata koji su započeli liječenje osteoporoze 2004. godine po broju kontrola

U zadnjoj godini praćeni su bolesnici kod kojih je osteoporozna dijagnosticirana 2005. godine. Od ukupno 35 pacijenata, unutar prve godine lijećenja, 25 pacijenata (71,43%) se odlučilo na prekid lijećenja, a 10 pacijenata (28,57%) je nastavilo liječenje, Slika 9.



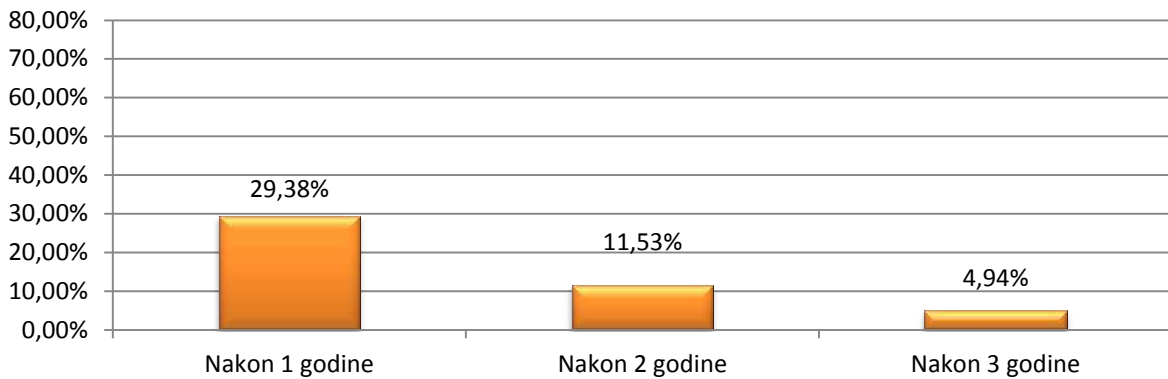
**Slika 9.** Raspodjela pacijenata koji su započeli liječenje osteoporoze 2005. godine po broju kontrola

Od ukupnog broja pacijenata koji su uključeni u istraživanje njih 71%, odnosno 226 pacijenata, nije došlo na dogovoreni kontrolni pregled nakon godinu dana od postavljanja dijagnoze bolesti, Slika 10.



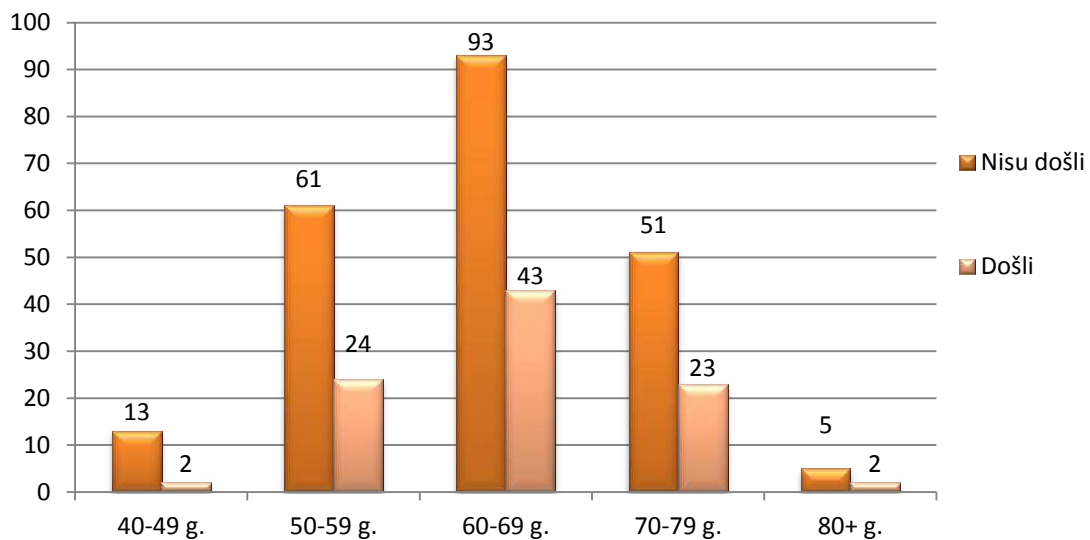
**Slika 10.** Dolasci na prvu redovitu kontrolu

Na temelju podatka o dolascima na dogovorene jednogodišnje kontrole izračunat je postotak suradljivih pacijenata nakon svake godine uzimanja terapije. Svi pacijenti su praćeni najmanje jednu godinu. Suradljivost za sve pacijente nakon prve godine liječenja je 29,38%, nakon druge godine liječenja 11,53%, a nakon treće 4,94%, Slika 11.



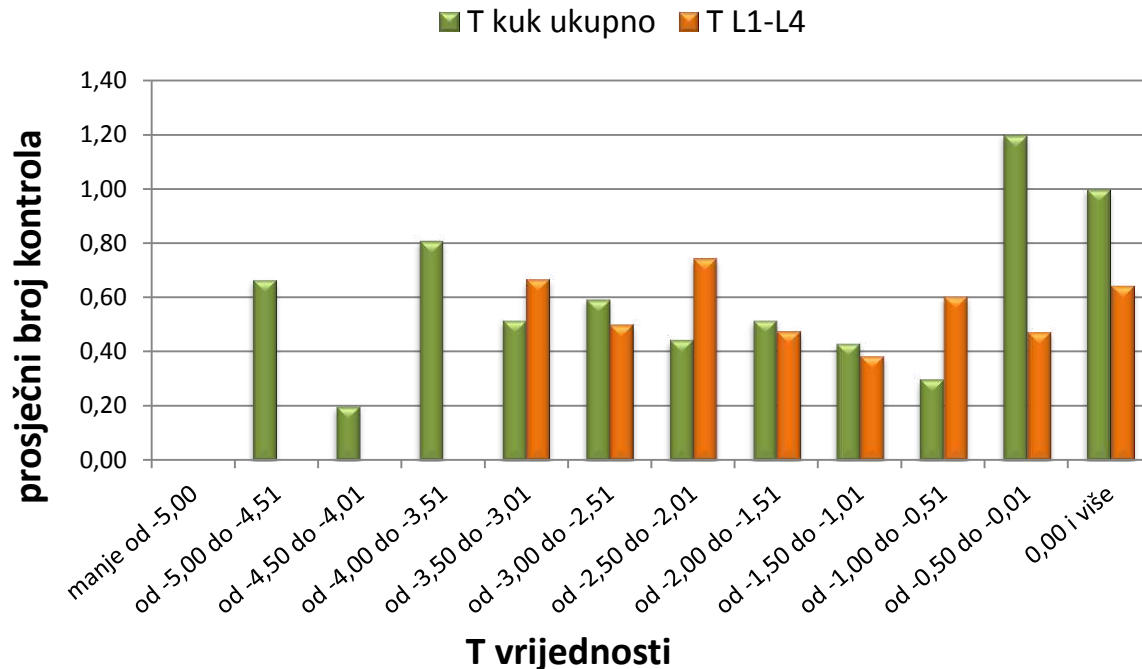
**Slika 11.** Suradljivost kroz vrijeme

Na Slici 12 prikazan je broj dolazaka na prvu dogovorenu kontrolu prema dobnim skupinama pacijenata. Iz slike je vidljivo da je najmanji postotak dolazaka (13,3%) među najmlađom dobnom skupinom (od 40 do 49 godina).



**Slika 12.** Broj dolazaka na kontrolu prema dobnim skupinama ispitanika

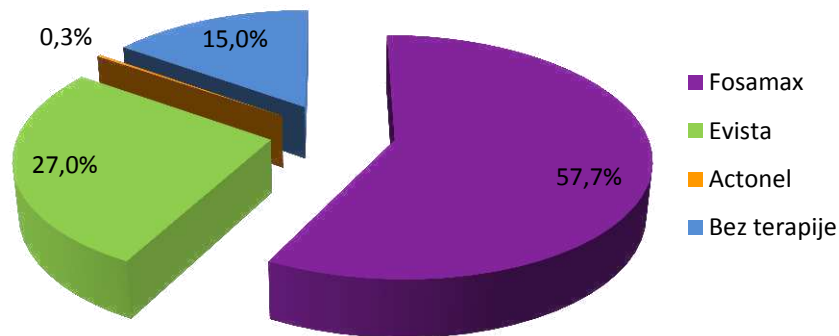
U svrhu dobivanja podataka o povezanosti veličine gubitka koštane mase i broja dolazaka na kontrolu uspoređen je prosječan broj dolazaka s razinama T vrijednosti izmjerenima na kuku i lumbalnoj kralježnici, Slika 13.



**Slika 13.** Prosječan broj kontrola u odnosu na T vrijednost

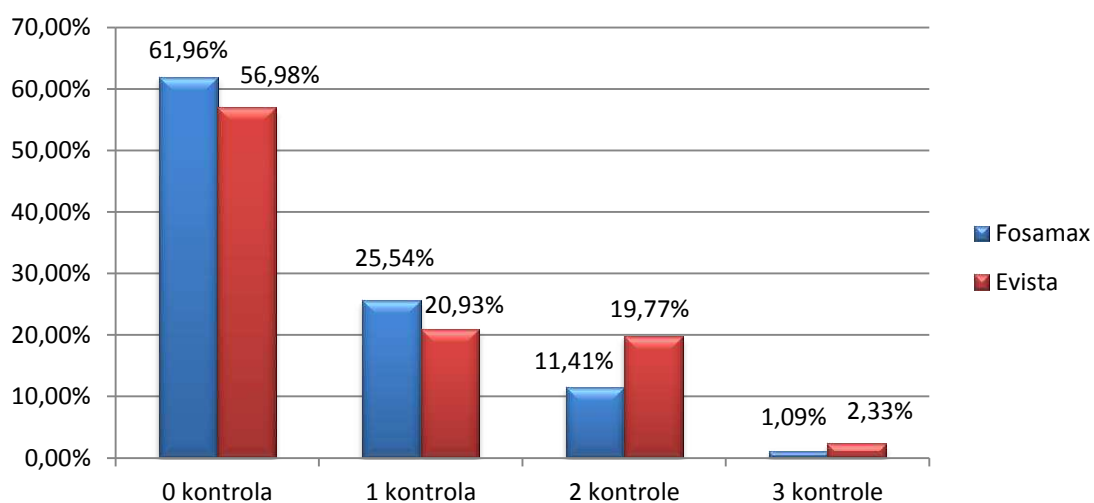
Liječenje osteoporozе uobičajeno se provodi uz opće mjere i primjenom lijekova. U promatranom trogodišnjem razdoblju farmakološko liječenje preporučeno je kod 271 pacijenta, a ostatku od 49 pacijenata preporučene su opće mjere koje promoviraju zdrav život i po potrebi su im dodani suplementi (kalcij i vitamin D).

Pacijentima uključenima u ovu studiju propisivani su bisfosfonati, alendronat (Fosamax) i risedronat (Actonel), i raloksifen (Evista) koji pripada skupini selektivnih modulatora estrogenskih receptora (SERM). Fosamax je propisan za 184 pacijenata, Evista za 86 pacijenata, a Actonel za jednog pacijenta, Slika 14.



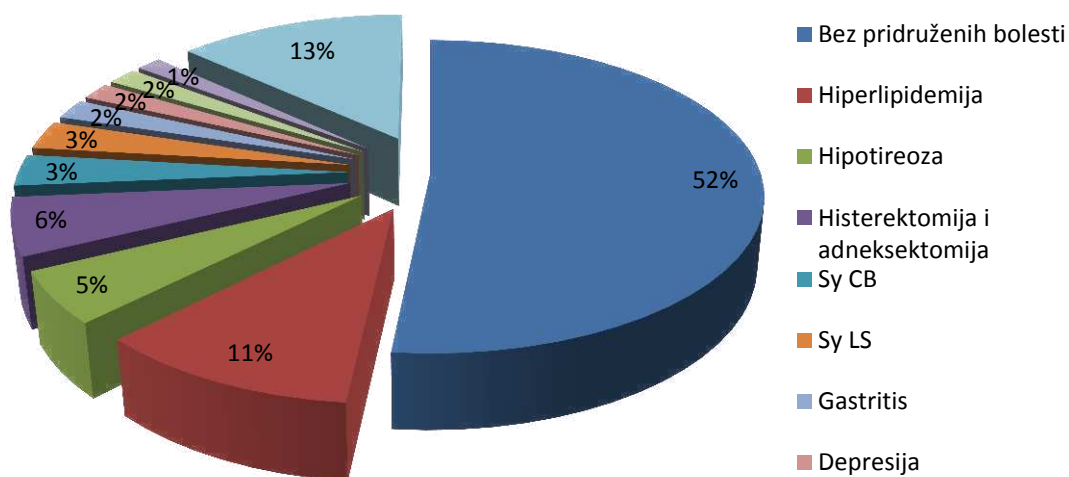
**Slika 14.** Zastupljenost propisane terapije u ispitivanoj populaciji

Ispitanik kojem je bio propisan Actonel nije ni jednom došao na kontrolu. Najveći postotak pacijenata koji su koristili Fosamax i Evistu nisu došli na kontrolu sljedeće godine. Kada se uspoređuju ova dva lijeka međusobno, među pacijentima koji su se javili na dogovorenu kontrolu nakon godine dana više je onih koji su koristili Fosamax (25,54% prema 20,93%). Nakon dvije godine među pacijentima koji su se javili na kontrolu više je onih koji uzimaju Evistu (19,77% prema 11,41%), a među pacijentima koji su se javili nakon tri godine uzimanja lijeka približno je jednak broj liječenih Fosamaxom i Evistom (1,09% prema 2,33%), Slika 15.



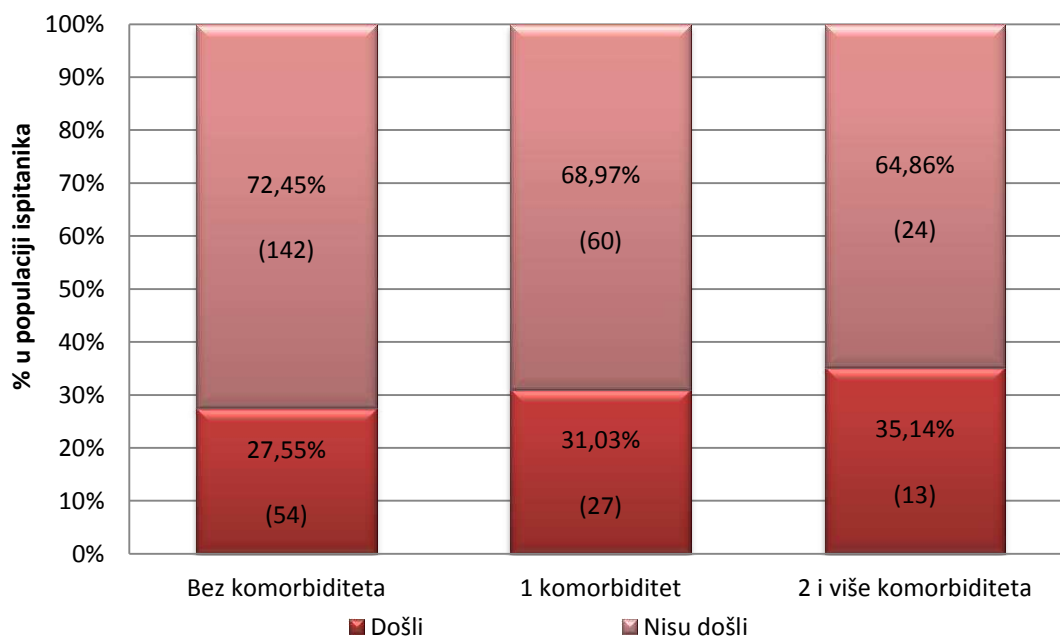
**Slika 15.** Usporedba pridržavanja terapije kod pacijenata liječenih Fosamaxom i Evistom

Iz dostupne medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci o pridruženim bolestima. Raspodjela najčešćih komorbiditeta u ispitivanoj populaciji prikazana je na Slici 16.



**Slika 16.** Komorbiditet ispitanika u istraživanju

Uspoređen je broj dolazaka na prvu dogovorenu kontrolu u pacijenta bez pridruženih bolesti, s jednom pridruženom bolesti i sa dvije ili više pridruženih bolesti i nije uočena značajna razlika među pojedinim kategorijama, Slika 17.



**Slika 17.** Dolazak pacijenta na kontrolu ovisno o komorbiditetu

## **5. RASPRAVA**

Osteoporoza je jedan od najvažnijih javnozdravstvenih i društveno-ekonomskih problema razvijenog svijeta. Osobito je važna zbog visoke prevalencije koštanih prijeloma i troškova liječenja.<sup>3</sup>

Iz rezultata su vidljive osnovne karakteristike bolesti. To je bolest starije populacije, češća u žena nego u muškaraca. Nakon 30. godine kost se polako gubi, a nakon 50. godine života količina kosti se značajno smanjuje.<sup>66</sup> Iz dobne raspodjele pacijenata uključenih u ovu studiju vidljivo je kako stariji od 50 godina čine 94,4% ispitanika, a najveći broj ispitanika ima između 60 i 69 godina. Prosjek životne dobi svih ispitanika u studiji iznosi 63,6 godina.

Iako podaci iz literature govore kako muškarci čine oko 20% oboljelih,<sup>67</sup> u ovom istraživanju je među 320 ispitanika bilo tek 1,6% muškaraca. Mogući razlog niskog postotka muškaraca koji se liječe zbog osteoporoze je podcjenjivanje problema osteoporoze kod muškaraca. Osteoporoza se smatra ženskom bolesti pa se muškarci rjeđe upućuju na mjerenje mineralne gustoće kosti (BMD) i rjeđe započinju liječenje.<sup>68</sup>

Osim dobi i spola rizični čimbenici analizirani u ovom istraživanju bili su indeks tjelesne mase (ITM), preuranjena menopauza, pušenje i uzimanje kortikosteroida. Većina, odnosno 59% ispitanika, nije imala ni jedan od navedenih čimbenika rizika.

Iako je povećana tjelesna težina čimbenik rizika za brojne kroničnih bolesti kod osteoporoze se smatra zaštitnim čimbenikom. Pozitivan učinak na kost proizlazi iz utjecaja mehaničkog opterećenja, uzrokovanog povećanom tjelesnom masom, na izgradnju kosti.<sup>69</sup> Najveći rizik za osteoporozu imaju osobe s indeksom tjelesne mase ispod  $19 \text{ kg/m}^2$ , a rizik je dva puta manji kod osoba s indeksom između  $19 \text{ kg/m}^2$  i  $25 \text{ kg/m}^2$ . Najmanji rizik imaju osobe s indeksom tjelesne mase (ITM) iznad  $25 \text{ kg/m}^2$ .<sup>9</sup> U ovom istraživanju samo su dvije ispitanice imale indeks tjelesne mase ispod  $19 \text{ kg/m}^2$  pa je kao rizični čimbenik za osteoporozu uzet indeks tjelesne mase ispod  $25 \text{ kg/m}^2$ . Indeks tjelesne mase niži od  $25 \text{ kg/m}^2$  imalo je 29% ispitanica.

Postotak pušača među ispitanicima u studiji je 6%. Podaci govore kako pušenje povećava gubitak kosti nakon 50. godine za dodatnih 2% svakih deset godina, u odnosu na gubitak kosti kod nepušača. Svaki osmi prijelom kuka kod žena starijih od 50 godina uzrokovan je pušenjem.<sup>14</sup>



Prijeвременa menopauza je ona koja se javlja prije 40. godine života, a može nastupiti prirodno ili zbog operativnog zahvata. Učestalost u populaciji je oko 1%.<sup>70</sup> U studiji je kod 5% žena menopauza nastupila prije 40. godine.

Kortikosteroidi su lijekovi koji najčešće uzrokuju osteoporozu. Učinci su ovisni o dozi i o trajanju terapije. U velikoj retrospektivnoj studiji u Velikoj Britaniji nađeno je kako 0,9% populacije starije od 70 godina u osobnoj anamnezi ima podatke o uzimanju kortikosteroida.<sup>71</sup> Među ispitanicima u ovoj studiji 1% je imalo pozitivnu anamnezu uzimanja kortikosteroida.

Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) o osteoporozu govorimo kada je koštana gustoća manja za više od 2,5 standardne devijacije (SD) od srednje vrijednosti za odrasle mlade osobe (T vrijednost -2,5 SD ili niža). Za manji gubitak koštane gustoće, T vrijednost od -1 do -2,5 standardne devijacije (SD), upotrebljava se izraz osteopenija. Kada koštana gustoća nije manja od -1 standardne devijacije (SD) ispod srednje vrijednosti za mlade osobe nalaz se smatra normalnim. Klinička dijagnoza osteoporoze se donosi i u slučaju netraumatskog prijeloma bez obzira na rezultate mjerenja mineralne gustoće kosti.<sup>33</sup>

Od ukupnog broja ispitanika kod njih 17 (5,3%) nalaz denzitometrijskog mjerenja je bio normalan, kod 178 ispitanika (55,6%) rezultati mjerenja odgovarali su osteopeniji, a kod 118 ispitanika (36,9%) rezultati mjerenja odgovarali su osteoporozu.

Osteoporozu je važno što prije dijagnosticirati jer je tada učinkovitost liječenja veća. Liječenje se najčešće započinje u fazi kada je bolest asimptomatska pa pacijenti nisu svjesni važnosti liječenja. Pridržavanje uputa i ustrajnost u liječenju kod svih kroničnih bolesti, neovisno o ozbiljnosti stanja ili propisanoj terapiji, nije zadovoljavajuća.<sup>72</sup> U razvijenim zemljama ustrajnost u liječenju kod bolesnika koji pate od kroničnih bolesti, kao što je osteoporozu, je u prosjeku samo 50%.<sup>73</sup> Osim ustrajnosti važno je uzimati lijek onako kako je to propisao liječnik. Slaba suradljivost pacijenata smanjuje kliničku korist terapije. Uz pozitivni utjecaj na zdravstveni status pacijenta, bolja suradljivost pacijenta smanjuje i troškove liječenja. Osim izravnih troškova bolničkog i izvanbolničkog liječenja za osteoporozu su značajni i neizravni troškovi, koji nastaju kao posljedica smanjene radne sposobnost i kvalitete života.<sup>74</sup>

Pacijentima koji su sudjelovali u ovoj studiji osteoporoza je dijagnosticirana između 2003. i 2005. godine te su praćeni do 2006. godine. Svi ispitanici praćeni su najmanje jednu godinu. Od ukupnog broja pacijenata na prvu dogovorenu kontrolu nakon prve godine od

početka liječenja javilo se 29,4% pacijenata, dvije godine nakon početka liječenja 11,6%, a nakon tri godine liječiti se nastavilo tek 4,9% pacijenta. Takvi nalazi su nešto niži od onih u postojećoj literaturi prema kojima razina suradljivosti varira između 40% i 70% nakon prve godine liječenja.<sup>75</sup> Najmanja razina suradljivosti nužna za minimalnu učinkovitost je 50%, a porastom suradljivosti raste i učinak liječenja.<sup>76</sup> Kod nesuradljivih osoba rizik za nastanak osteoporotičkih prijeloma je veći za 26% do 45% nego kod onih koji se pridržavaju terapijskih uputa.<sup>73</sup>

Čimbenici koji pozitivno utječu na ustrajnost u liječenju su: ženski spol, mlađa dob, izostanak pridruženih bolesti i uzimanja druge kronične terapije, prethodni prijelomi te mjerenje mineralne gustoće kosti prije početka liječenja i za vrijeme liječenja.<sup>77</sup> Istraživanja su pokazala da nadzor od strane medicinskog osoblja i praćenje podataka o vrijednostima koštanih biljega pozitivno utječu na ustrajnost u liječenju i mogu povećati suradljivost do 57%. Lijekovi koji se uzimaju jednom tjedno ili mjesečno, ili rjeđe, u odnosu na one koji se uzimaju svaki dan također povećavaju suradljivosti. Dobar odnos između pacijenta i liječnika je iznimno važan.<sup>72</sup>

Razlozi neustrajnosti prema terapiji su mnogobrojni. Kao najčešći uzrok nepridržavanja uputa o liječenju pacijenti navode zaboravljivost i neodgovarajući režim uzimanja lijeka.

Smatra se kako starija dob negativno utječe na ustrajnost pacijenata u pridržavanju terapijskim uputama. Starije osobe češće boluju od drugih bolesti osim osteoporoze pa mogu imati simptome koji se mogu tumačiti kao nuspojava liječenja. Također su skloniji razvoju kontraindikacija za uzimanje terapije. Starije osobe češće uzimaju drugu kroničnu terapiju što također smanjuje ustrajnost u liječenju osteoporoze.<sup>78</sup> Usporedbom broja dolazaka na prvu dogovorenu kontrolu sa dobi ispitanika ne može se zaključiti da stariji rjeđe dolaze na dogovorene kontrole. Suprotno očekivanjima najmanji postotak dolazaka na prvu kontrolu bio je među najmlađom dobnom skupinom (između 40 i 49 godina).

Već je spomenuto kako se postojanje pridruženih bolesti smatra čimbenikom koji negativno utječe na ustrajnost u liječenju. Bez pridruženih bolesti u istraživanju je bilo 52% ispitanika. Manji broj dolazaka na kontrolu nije bilo moguće povezati s većim brojem komorbiditeta.

Kao i za druge kronične bolesti i za osteoporozu je karakteristična lošija suradljivost ako su simptomi minimalni ili ih nema, odnosno veća aktivnost bolesti povezana je s boljim pridržavanjem terapijskim uputama. Što je koštana masa niža prijelomi su češći, kao i simptomi koji nastaju kao posljedica prijeloma, na prvom mjestu bol.<sup>79</sup> Analizom podataka nije dokazana povezanost između niže koštane mase i većeg broja kontrola.

Danas postoji velik izbor djelotvornih lijekova za liječenje osteoporoze. Brojna klinička istraživanja dokazala su smanjivanje rizika prijeloma te poboljšanje kvalitete života kod pacijenata koji uzimaju lijekove.<sup>77</sup> Većina pacijenata u ovom istraživanju uzimala je bisfosfonat alendronat (Fosamax), njih 184 (67,9%). Raloksifenom (Evista) je liječeno 86 pacijenta (31,7%), a jedan pacijent je uzimao bisfosfonat risedronat (Actonel).

Oralno primijenjeni bisfosfonati apsorbiraju se u početnom dijelu tankog crijeva, a njihova bioraspoloživost je izuzetno niska. Apsorbira se samo 1 do 3 % primijenjene doze, a apsorpcija se dodatno smanjuje istovremenim unosom hrane, kalcija i napitaka, osim čiste vode. Stoga je preporuka uzimati bisfosfonate ujutro, nakon ustajanja, na prazan želudac s vodom. Alendronat (Fosamax) i risedronat (Actonel) se uzimaju jednom tjedno, a nakon uzimanja pacijenti ne smiju leći ili jesti najmanje sljedećih 30 minuta. Raloksifen (Evista) se uzima kao jedna tableta dnevno, s hranom ili bez nje, u bilo koje doba dana.<sup>33</sup>

Iako se raloksifen rijetko prepisuje ženama sa povećanim rizikom za nevertebralne prijelome istraživanja navode kako nema značajne razlike u smanjivanju rizika za vertebralne i nevertebralne prijelome među alendronatom i raloksifenom. Alendronat je učinkovitiji u povećanju mineralne gustoće kosti u odnosu na raloksifen.<sup>80</sup>

Nuspojave su najčešći uzrok prekida liječenja.<sup>72</sup> U odnosu na raloksifen alendronat smanjuje rizik za vazomotorne simptome za 57%, a povećava rizik od gastrointestinalnih nuspojava za 133%. Zbog čestih gastrointestinalnih nuspojava za dnevno primjenjivane bisfosfonate karakteristična je niska suradljivost i ustrajnost u liječenju. Primjena alendronata u jednokratnoj tjednoj dozi značajno je smanjila učestalost gastrointestinalnih nuspojava i povezana je s većom suradljivošću pacijenata i dužom ustrajnošću u uzimanju lijeka.<sup>80</sup> Za bisfosfonate koji se primjenjuju u jednokratnim mjesečnim dozama karakterističan je najveći stupanj suradljivosti.<sup>81</sup>

Ova studija kao i podaci iz literature govore kako nema značajnih razlika u pridržavanju terapijskim uputama kod bolesnika koji uzimaju raloksifen (Evista) i alendronat

(Fosamax) jednom tjedno. Među onima koji su nakon godinu dana nastavili sa uzimanjem terapije nešto je više pacijenata koji su uzimali Fosamax (25,54% prema 20,93%). Nakon dvije godine više je pacijenata nastavilo uzimati raloksifen nego alendronat (19,77% prema 11,41%). Broj onih koji su bili na tri kontrole je zanemariv i približno jednak broj osoba je uzimao raloksifen i alendronat (2,33% prema 1,09%).

Istraživanje je pokazalo kako pridržavanje uputa i ustrajnost u liječenju kod pacijenata liječenih od osteoporoze nije zadovoljavajuća. S obzirom na starenje populacije i predviđanja o porastu incidencije osteoporotičkih prijeloma potrebno je poraditi na povećanju suradljivosti pacijenata.

## **6. ZAKLJUČAK**

1. Osteoporoza je kronična progresivna metabolička bolest koštanog sustava obilježena smanjenjem mineralne gustoće.
2. U razdoblju od siječnja 2003. do prosinca 2006. godine liječeno je 320 bolesnika s osteoporozom u endokrinološkoj ambulanti KBC Split, od čega 315 žena (98,4%) i 5 muškaraca (1,6%).
3. Osteoporoze je bolest starije populacije. Srednja vrijednost životne dobi pacijenata iznosila je 63,6 godina.
4. Pridržavanje uputa i ustrajnost u liječenju kod svih kroničnih bolesti nije zadovoljavajuća. U razvijenim zemljama ustrajnost u liječenju kod bolesnika koji pate od kroničnih bolesti, kao što je osteoporoza, je u prosjeku samo 50%.
5. Suradljivih pacijenata nakon prve godine liječenja bilo je 29,38%, nakon druge godine liječenja 11,53%, a nakon treće 4,94%.
6. S obzirom na starenje populacije i predviđanja o porastu incidencije osteoporotičkih prijeloma potrebno je poraditi na povećanju suradljivosti pacijenata.

## **7. LITERATURA**

1. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94(6):646-50.
2. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group [Internet]. 192 str. Geneva: World Health Organization; 2003 [citirano 2016 Jun 12]. Dostupno na: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42841/1/WHO\\_TRS\\_921.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42841/1/WHO_TRS_921.pdf)
3. Koršić M, Giljević Z. Osteoporoza. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. *Interna medicina*. 4.izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1330-36.
4. Manojlović S, Damjanov I, Seiwerth S. Bolesti kostiju, zglobova i mekih tkiva. U: Damjanov I, Jukić S, Nola M, ur. *Patologija*. 3.izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2011. str. 875-914.
5. Bours SPG, van Geel TACM, Geusens PPM, Janssen MJW, Janzing HMJ, Hoffland GA, i sur. Contributors to secondary osteoporosis and metabolic bone diseases in patients presenting with a clinical fracture. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1360-7.
6. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2006;79(3):129-37.
7. Cosman F, De Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B Randall, i sur. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359–81.
8. Guglielmi G, Muscarella S, Bazzocchi A. Integrated imaging approach to osteoporosis: state-of-the-art review and update. *Radiographics.* 2011;31(5):1343-64.
9. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, i sur. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16(11):1330-8.
10. Šimunić V. Klimakterij, menopauza i postmenopauza. U: Šimunić V, ur. *Ginekologija*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. str.368-387.
11. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000;15(4):721-39.
12. Youm T, Koval KJ, Kummer FJ, Zuckerman JD. Do all hip fractures result from a fall? *Am J Orthop.* 1999;28(3):190-4.



13. McCulloch RG, Bailey DA, Houston CS, Dodd BL. Effects of physical activity, dietary calcium intake and selected lifestyle factors on bone density in young women. *CMAJ*. 1990;142(3):221–7.
14. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ*. 1997;315(7112):841-6.
15. Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Di Paola M, Quarta E, i sur. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. *World J Orthop*. 2016;7(3):171–81.
16. World Health Organization. Assesment of fracture risk and its applications to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1994 [citirano 2016 Jun 16]. 129 str. Dostupno na: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39142/1/WHO\\_TRS\\_843\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39142/1/WHO_TRS_843_eng.pdf)
17. Najafi DA, Dahlberg LE, Hansson EE. A combination of clinical balance measures and FRAX® to improve identification of high-risk fallers. *BMC Geriatr*. 2016;16:94.
18. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int*. 1992;2(6):285-9.
19. Randell A, Sambrook PN, Nguyen TV, Lapsley H, Jones G, Kelly PJ, i sur. Direct clinical and welfare costs of osteoporotic fractures in elderly men and women. *Osteoporos Int*. 1995;5(6):427-32.
20. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int*. 1997;7(5):407-13.
21. Cooper C. Bone and its characteristics in postmenopausal women. U: Roux C, ur. *The Living Skeleton*. Paris: Wolters Kluwer Health; 2007. str.61-77.
22. Kušec V. Metaboličke bolesti koštanog sustava. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, ur. *Patofiziologija*. 7.izd. Zagreb: Medicinska Naklada; 2011. str. 808-13.
23. Seeman E. The size, shape, spatial distribution and strenght of boone in adulthood. U: Roux C. *The Living Skeleton*. Paris: Wolters Kluwer Health; 2007. str. 27-41.
24. Clarke BL, Khosla S. Physiology of bone loss. *Radiol Clin North Am*. 2010;48(3):483–95.
25. Khosla S, Riggs BL, Robb RA, Camp JJ, Achenbach SJ, Oberg AL, i sur. Relationship of volumetric bone density and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5096-103.
26. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev*. 2008;29(4):441-64.

27. Khosla S, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(7):2266-74.
28. Antičević D. Opći poremećaji koštano-zglobnog sustava. U: Pećina M, ur. *Ortopedija. Medicinska biblioteka*; 2004. str. 60-82.
29. Parker M, Johansen A. Hip fracture. *BMJ.* 2006;333(7557):27-30.
30. Paksima N, Koval KJ, Aharanoff G, Walsh M, Kubiak EN, Zuckerman JD, i sur. Predictors of mortality after hip fracture: a 10-year prospective study. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008;66(2):111-7.
31. Bickerstaff DR, Kanis JA. Algodystrophy: an under-recognized complication of minor trauma. *Br J Rheumatol.* 1994;33(3):240-8.
32. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: Scientific Review. *JAMA.* 2002;288(15):1889-97.
33. Karelović D, Marković V, Vlák T, Vućinović Z. *Osteoporoza. Split: Jedinica za znanstveni rad KBC Split*; 2008.
34. Hrvatski konsenzus o osteoporozi. Smjernice za dijagnostiku, prevenciju i liječenje osteoporoze (temeljene na EBM). *Medix.* 2014;20(113/114):36-41.
35. Grampp S, Genant HK, Mathur A, Lang P, Jergas M, Takada M i sur. Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination and diagnostic classification. *J Bone Miner Res.* 1997;12(5):697-711.
36. Boonen S, Vanderscheren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis - a clinical update. *J Intern Med* 2006;259(6):539-52.
37. Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, O'Connor MK, Kumar R, Melton LJ. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res.* 1998;13(2):168-74.
38. Adams JS, Kantorovich V, Wu C, Javanbakht M, Hollis BW. Resolution of vitamin D insufficiency in osteopenic patients results in rapid recovery of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2729-30.
39. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, i sur. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med.* 1992;327(23):1637-42.

40. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ*. 1994;308(6936):1081–2.
41. Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T, i sur. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ*. 2005;330(7498):1003.
42. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, i sur. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006;354(7):669-83.
43. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1415-23.
44. Caputo EL, Zanusso Costa M. Influence of physical activity on quality of life in postmenopausal women with osteoporosis. *Rev Bras Ortop*. 2014;54(6):467-73.
45. Rizzoli R, Kraenzlin M. Approaches to optimizing bone health. U: Roux C. *The Living Skeleton*. Paris: Wolters Kluwer Health; 2007. str. 93-113.
46. Cengiz Ö, Polat G, Karademir G, Tunç OD, Erdil M, Tuncay İ, i sur. Effects of Zoledronate on Mortality and Morbidity after Surgical Treatment of Hip Fractures. *Adv Orthop*. 2016;2016:1-7.
47. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, i sur. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*. 1996;348(9041):1535-41.
48. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, i sur. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging (Milano)*. 2000;12(1):1-12.
49. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, i sur. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*. 1999;282(14):1344-52.
50. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnicksen SL, McClung M, Miller P, Broy S, i sur. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg

- in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res.* 2005;20(1):141-51.
51. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int.* 2007;18(1):25–34.
  52. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, i sur. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int.* 2004;15(10):792-8.
  53. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, i sur. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1241-9.
  54. Delmas PD, Adami S, Strugala C, Stakkestad JA, Reginster J-Y, Felsenberg D, i sur. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(6):1838-46.
  55. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, i sur. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1809-22.
  56. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, i sur. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006;354(8):821-31.
  57. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, i sur. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344(19):1434-41.
  58. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, i sur. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004;350(5):459-68.
  59. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, i sur. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2816-22.

60. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis--for whom and for how long? *N Engl J Med.* 2012;366(22):2051-3.
61. Sabaté E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003 [citirano 2016 Jun 20]. 198 str. Dostupno na: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf>
62. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-97.
63. Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M, i sur. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health.* 2007;10(1):3-12.
64. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO Cares? *Mayo Clin Proc.* 2011;86(4):304–14.
65. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res.* 1999;47(6):555-67.
66. Rizzoli R, Bonjour JP. Determinants of peak bone mass and mechanisms of bone loss. *Osteoporos Int.* 1999;9 Suppl 2:S17-23.
67. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, i sur. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):1802-22.
68. Feldstein AC, Nichols G, Orwoll E, Elmer PJ, Smith DH, Herson M, i sur. The near absence of osteoporosis treatment in older men with fractures. *Osteoporos Int.* 2005;16(8):953-62.
69. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res.* 2011;6:30.
70. Okeke T, Anyaehie U, Ezenyeaku C. Premature Menopause. *Ann Med Health Sci Res.* 2013;3(1):90–5.
71. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM.* 2000;93(2):105-11.
72. Clowes JA, Peel NFA, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1117-23.
73. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Finkelstein JS, Arnold M, Polinski JM, i sur. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med.* 2005;165(20):2414-9.

74. Gonnelli S, Masi L, Brandi ML, Nuti R. Implementing adherence to osteoporosis treatments. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2009;6(3):193–6.
75. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(12):1493-501.
76. Silverman SL, Schousboe JT, Gold DT. Oral bisphosphonate compliance and persistence: a matter of choice? *Osteoporos Int.* 2011;22(1):21–6.
77. Seeman E, Compston J, Adachi J, Brandi ML, Cooper C, Dawson-Hughes B, i sur. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int.* 2007;18(6):711-9.
78. Warriner AH, Curtis JR. Adherence to osteoporosis treatments: room for improvement. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(4):356–62.
79. Lekkerkerker F, Kanis JA, Alsayed N, Bouvenot G, Burlet N, Cahall D, i sur. Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1311-7.
80. Lin T, Yan S-G, Cai X-Z, Ying Z-M, Yuan F-Z, Zuo X. Alendronate versus Raloxifene for Postmenopausal Women: A Meta-Analysis of Seven Head-to-Head Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:1-16.
81. Briesacher BA, Andrade SE, Harrold LR, Fouayzi H, Yood RA. Adherence and occurrence of fractures after switching to once-monthly oral bisphosphonates. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(12):1233-40.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je odrediti koliko dugo se pacijenti koji su započeli liječenje osteoporoze u ednokrinološkoj ordinaciji KBC Split nastavljaju liječiti i u kojoj mjeri se pridržavaju terapijskih uputa.

**Metode:** Ovo retrospektivnom istraživanje obuhvatilo je 320 ispitanika koji su liječeni zbog osteoporoze u endokrinološkoj ambulanti KBC Split u razdoblju između 1. siječnja 2003. i 31. prosinca 2006. godine. Podaci su prikupljeni pretraživanjem arhive Klinike za unutarnje bolesti.

**Rezultati:** Među 320 ispitanika bilo je 315 žena (98,4%) i 5 muškaraca (1,6%). Srednja vrijednost životne dobi svih ispitanika je 63,6 godina. Čimbenici rizika analizirani u ovoj studiji su: dob, spol, uzimanje kortikosteroida, preuranjena menopauza, pušenje, indeks tjelesne mase i niska koštana gustoća. Suradljivih pacijenata nakon prve godine liječenja bilo je 29,38%, nakon druge godine liječenja 11,53%, a nakon treće godine 4,94%. Najmanji postotak dolazaka (13,3%) zabilježen je među najmlađom dobnom skupinom (od 40 do 49 godina). Među pacijentima koji su se javili na dogovorenu kontrolu nakon godine dana više je onih koji su koristili Fosamax nego Evistu (25,54% prema 20,93%).

**Zaključak:** Stupanj suradljivosti pacijenata u liječenju osteoporoze u provedenom istraživanju je ispod zadovoljavajućih razina. Posljedice su smanjena učinkovitost terapije te povećavan rizik za prijelome i viši troškovi liječenja.



## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis title:** Compliance with osteoporosis therapy at Clinical Department for Endocrinology of University Hospital Split.

**Objectives:** To determine compliance with osteoporosis treatments and to evaluate factors influencing compliance.

**Material and Methods:** From January 2003 to December 2006 the medical history of 320 patients treated for osteoporosis were retrospectively reviewed. The data was gathered using hospital records from the Department's archives.

**Results:** In the current study period, the study included 320 patients treated for osteoporosis. Of the total number of patients, 315 were women (98,4%) and 5 men (1,6%) with the average age of 63,6. The risk factors for osteoporosis analyzed included the following: age, gender, corticosteroid use, age at menopause, BMI, smoking and lumbar and femoral BMD. One year after initiating treatment for osteoporosis only 29,38% of patients were compliant, compliance dropped to 11,53% at 2 year and 4,94% after 3 years. Younger people (40 to 49 years old) were found less likely to be compliant to the medication. Compliance was slightly higher in the Fosamax than in the Evista group (25,54% vs 20,93%).

**Conclusion:** Long-term compliance with osteoporosis therapy in this study was very poor. Poor compliance lead to diminished medication efficacy. These in turn lead to higher fracture rates and medical costs.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podaci:**

Ime i prezime: Ivana Tadić

Datum i mjesto rođenja: 20.ožujka.1992. Split, Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa stanovanja: Udovičići 72, 21242 Grab

Telefon. +385919315220

E-adresa: [it71049@mefst.hr](mailto:it71049@mefst.hr)

**Obrazovanje:**

1998.- 2006. Osnovna škola „Kamešnica“ Otok

2006.- 2010. Gimnazija Dinka Šimunovića u Sinju

2010.- 2016. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

**Znanja i vještine:**

Aktivno napredno poznavanje i služenje engleskim jezikom, osnovno poznavanje i služenje talijanskim jezikom

Vješto poznavanje rada s Microsoft Office paketom programa

Vozačka dozvola B kategorije