

Uloga modificiranoga upitnika kao mjernoga instrumenta u predviđanju niske vrijednosti mineralne gustoće kosti

Punda, Marija

Doctoral thesis / Disertacija

2014

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:010969>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





Središnja medicinska knjižnica

Punda, Marija (2014) *Uloga modificiranoga upitnika kao mjernoga instrumenta u predviđanju niske vrijednosti mineralne gustoće kosti [The role of a modified questionnaire as a tool in prediction of low bone mineral density]. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.*

<http://medlib.mef.hr/2186>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marija Punda

**Uloga modificiranoga upitnika kao
mjernoga instrumenta u predviđanju
niske vrijednosti mineralne gustoće kosti**

DISERTACIJA



Zagreb, 2014.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marija Punda

**Uloga modificiranoga upitnika kao
mjernoga instrumenta u predviđanju
niske vrijednosti mineralne gustoće kosti**

DISERTACIJA

Zagreb, 2014.

Disertacija je izrađena u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu.

Voditelj rada: Akademik Zvonko Kusić

Zahvaljujem svome mentoru i učitelju, akademiku Zvonku Kusiću, na potpori i poticaju mojem znanstvenom i stručnom radu.

Zahvaljujem članicama Povjerenstva za disertaciju prof. dr.sc. Kristini Potočki i prof. dr.sc. Vanji Zjačić - Rotkvić na susretljivosti, te osobito predsjedniku Povjerenstva prof.dr.sc. Mirku Koršiću na konstruktivnom usmjeravanju ove disertacije prema uspješnom cilju.

Zahvaljujem prof. dr.sc. Simeonu Graziju na dugogodišnjoj potpori mojem radu i vjeri u moj uspjeh.

Zahvaljujem dr.sc. Milanu Miloševiću na nesebičnoj pomoći i strpljivosti i bez čije statističke obrade podataka izvedba ove disertacije ne bi bila moguća.

Zahvaljujem svojim kolegama i suradnicima te osobito svojim „curama“ za denzitometrijska snimanja: Ani, Branki, Perici, Željki, Mirjani i Lini zbog dugogodišnje uspješne suradnje i uzajamnog povjerenja.

Ovu disertaciju posvećujem svojoj majci zbog njezine bezuvjetne podrške te svojem suprugu i djeci čija ljubav mi je poticaj u radu.

SADRŽAJ

Popis oznaka i kratica

1. UVOD	1
1.1. Definicija i dosadašnje spoznaje o osteoporozu	1
1.2. Epidemiologija osteoporoze	3
1.3. Patogeneza i klasifikacija osteoporoze	4
1.4. Denzitometrija	7
1.5. Značaj upitnika kao mjernoga instrumenta u znanstvenom istraživanju	13
1.6. Smjernice i klinička pravila odlučivanja za upućivanje bolesnika na denzitometrijsko snimanje	13
1.7. Klinički algoritmi namijenjeni procjeni rizika za prijelom	18
2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	21
3. ISPITANICE I METODE	22
3.1. Ispitanice	22
3.2. Metode	22
3.2.1. Uzimanje podataka od ispitanica-popunjavanje upitnika	22
3.2.2. Mjerenje mineralne gustoće kosti dvoenergijском апсорциометријом	24
3.2.3. Primjena i obrada dobivenih podataka uz oblikovanje modificiranoga upitnika	24
3.2.3.A. Razvoj modificiranoga upitnika – pilot studija	24
3.2.3.B. Primjena, evaluacija i prikaz rezultata novoformiranoga modificiranoga upitnika	26
3.2.4. Usporedna primjena novoformiranoga modificiranoga upitnika sa ostalim instrumentima za predviđanje niske vrijednosti mineralne gustoće kosti	26

3.2.5. Oblikovanje novoformiranoga modificiranoga upitnika i grafičkog prikaza za procjenu rizika za nisku vrijednost mineralne gustoće kosti	29
3.3. Statističke metode	31
4. REZULTATI	32
4.1. Rezultati pilot studije – oblikovanje modificiranoga upitnika	32
4.2. Primjena novoformiranoga modificiranoga upitnika	38
4.2.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanica	38
4.2.2. Raspodjela ispitanica prema registriranoj vrijednosti mineralne gustoće kosti	40
4.2.3. Raspodjela ispitanica prema zastupljenosti pojedinih kliničkih varijabli odabranih i bodovanih na temelju modificiranoga upitnika	41
4.3. Evaluacija modificiranoga upitnika	43
4.4. Rezultati usporedne primjene modificiranoga upitnika sa ostalim instrumentima za predviđanje niske vrijednosti mineralne gustoće kosti	44
4.5. Završni tablični i grafički prikaz modificiranoga upitnika	45
5. RASPRAVA	48
6. ZAKLJUČCI	58
7. SAŽETAK	60
8. SUMMARY	61
9. LITERATURA	62
10. ŽIVOTOPIS	70

POPIS OZNAKA I KRATICA

ABONE	- dob, tjelesna težina, neuzimanje estrogena (engl. Age, Body Size, No Estrogen)
AP	- antero-posteriorna projekcija
AUROC	- površina ispod krivulje osjetljivosti (engl. Area Under Receiver Operating Curve)
BMD	- mineralna gustoća kosti (engl. Bone Mineral Density)
BMI	- indeks tjelesne mase (engl. Body Mass Index)
CRMRF	- (engl. Case- Finding strategy based on the presence of a major risk factor for future fracture)
DEXA (DXA)	- dvoenergetska apsorpciometrija X zraka (engl. Dual Energy X-ray Absorptiometry)
DPA	- dvo-fotonska apsorpciometrija (engl. Dual- Photon Absorptiometry)
EFPIA	- (engl. European Federation of Pharmaceutical Industry Associations)
FDA	- Američka agencija za kontrolu hrane i lijekova (engl. Food and Drug Administration)
FORE FRC	- Fondacija za edukaciju o osteoporozi i kalkulator za istraživanje rizika za prijelom (engl. Foundation for Osteoporosis Education and Research Fracture Risk Calculator)
FRAX	- Instrument procjene rizika za prijelom (engl. Fracture Risk Assessment Tool)
IOF	- Međunarodna fondacija za osteoporozi (engl. International Osteoporosis Foundation)
ISCD	- Međunarodno društvo za kliničku denzitometriju (engl. International Society of Clinical Densitometry)
HS-QCT	- kvantitativna kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije (od engl. High-Resolution Quantitative Computed Tomography)
IVA	- postranična snimka torakolumbalne kralježnice DXA uređajem (engl. Instant Vertebral Assessment)
LK	- lumbalna kralježnica
L1-L4	- područje od 1. do 4. lumbalnog kralješka
MORES	- Procjena rizika za osteoporozi u muškaraca (engl. The Male Osteoporosis Risk Estimation Score)

Neck	- vrat bedrene kosti (engl. femoral neck)
NHANES	- (engl. National Health and Nutrition Examination Survey)
NOF	- Američka fondacija za osteoporozu (engl. National Osteoporosis Foundation)
NORA	- engl. National Osteoporosis Risk Assessment (naziv studije)
OP	- osteoporoza
OPERA	- Procjena predprobiranja rizika za osteoporozu (engl. Osteoporosis Prescreening Risk Assessment)
OR	- omjer izgleda (engl. odds ratio)
ORAI	- Instrument za procjenu rizika za osteoporozu (engl. Osteoporosis Risk Assessment Instrument)
OSIRIS	- Indikator rizika za osteoporozu (engl. Osteoporosis Index of Risk)
OST	- Instrument za samovrednovanje osteoporoze (engl. Osteoporosis Self-assessment Tool)
PA	- postero-anteriorna projekcija
PBM	- vršna koštana masa (engl. Peak Bone Mass)
pDXA	- periferna DXA
pQCT	- periferna kvantitativna kompjuterizirana tomografija (engl. Quantitative Computed Tomography)
QCT	- kvantitativna kompjuterizirana tomografija (engl. Quantitative Computed Tomography)
QUS	- kvantitativna ultrazvučna denzitometrija kosti (engl. Quantitative Bone Densitometry)
RTG	- rendgen
RA	- radiografska apsorpciometrija
ROC	- krivulja osjetljivosti (engl. Receiver Operating Curve)
ROI	- područje interesa (engl. region of interest)
SCORE	- Jednostavni izračun procjene rizika za osteoporozu (engl. Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation)

SD	- standardna devijacija
SZO	- Svjetska zdravstvena organizacija
SPA	- jedno-fotonska apsorpciometrija (engl. Single Photon Absorptiometry)
SOFSURF	- (engl. The Study of Osteoporotic Fractures Simple Useful Risk Factor System)
SXA	- jedno-eneretska apsorpciometrija X zraka (engl Single-energy X-ray Absorptiometry)
TBS	- program za analizu trabekularne strukture kosti (od engl. Trabecular Bone Score)
TT	- tjelesna težina
T-score	- T-vrijednost
TV	- tjelesna visina
UZV	- ultrazvuk
USPSTF	- (engl. U.S. Preventive Services Task Force)
VBK	- vrat bedrene kosti
VFA	- postranično DXA slikanje kralježnice (engl. Vertebral Fracture Assessment)
WB	- cijelo tijelo (engl. Whole Body)
X-zrake	- rendgenske zrake
χ^2 - test	- hi-kvadrat test
Z-score	- Z-vrijednost

1. UVOD

1.1 Definicija i dosadašnje spoznaje o osteoporozi

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 1991. godine, osteoporoza je sistemska metabolička bolest kosti karakterizirana smanjenom koštanom masom i promjenama u mikroarhitekturi kosti što dovodi do povećane lomljivosti kosti i povećanja rizika za prijelom (1). Prema novijoj definiciji SZO iz 1994. godine osteoporoza u žena određena je prema denzitometrijskom mjerenju, kao vrijednost mineralne gustoće kosti (engl. bone mineral density, skr. BMD) koja je najmanje 2,5 standardne devijacije (SD) manja od prosječne vrijednosti za mlade zdrave žene (T-vrijednost $\leq -2,5$) (2). Obzirom da je denzitometrija (engl. Dual Energy X-ray Absorptiometry ili skr. DXA) brza, neinvazivna metoda s minimumom zračenja (4-6 mRem-a), relativno precizna i reproducibilna metoda, usvajanje ove praktične definicije omogućilo je masovno korištenje denzitometrije u dijagnostici osteoporoze i praćenju učinka liječenja. Utvrđeno je da je smanjenje vrijednosti BMD-a za svaku standardnu devijaciju povezano sa 1,5-2,5- strukim povećanjem rizika za nastanak prijeloma (3). Prema smjernicama za dijagnostiku i liječenje osteoporoze denzitometrija i nadalje predstavlja „zlatni standard“ te je njen nalaz temelj dijagnoze osteoporoze, odluke o terapiji kao i praćenju učinka liječenja. Prema navedenim preporukama indikaciju za denzitometriju a tako i liječenje treba temeljiti na individualnom riziku za osteoporozu (4-6). Prema tome, da bi se omogućilo liječenje s ciljem prevencije daljnjih prijeloma, a da se istovremeno izbjegne masovna primjena denzitometrije kao metode probiranja, nužna je identifikacija osoba sa velikom vjerojatnošću niske vrijednosti mineralne gustoće kosti (7).

Osteoporoza je veliki javnozdravstveni problem te se procjenjuje da prijelomi zbog osteoporoze pogađaju svaku drugu ženu te jednog od pet muškaraca u dobi iznad 50 godina života (8). Prijelomi zbog osteoporoze uzrokuju značajnu nesposobnost, gubitak kvalitete života i mortalitet. Stoga je rana prevencija gubitka kosti, osobito prije prvog prijeloma, značajna s ciljem odlaganja progresije bolesti (9-11). Osteoporoza se vrlo često naziva „tihom epidemijom“ modernog doba zbog velike učestalosti u populaciji i uglavnom neprepoznate kliničke slike, a u najrazvijenijim zemljama svijeta liječi se samo 10-20% bolesnika (2). Čak dvije trećine vertebralnih fraktura je klinički neprepoznato (12).

BMD izmjeren uz pomoć DXA uređaja omogućuje dijagnozu osteoporoze ili niske koštane mase, dobro korelira sa mehaničkom čvrstoćom, dobar je prediktor rizika za prijelom i omogućuje izvrsnu preciznost i točnost uz minimalno izlaganje bolesnika ionizirajućem zračenju. Nažalost, primjena DXA-e je ograničena jer je raspoloživa samo u specijaliziranim centrima (13). Danas se ne preporuča masovno probiranje koristeći DXA-u zbog troškova izvođenja (14). National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) studija u SAD-u na približno 150.000 postmenopauzalnih žena bijele rase potvrdila je da 82 % žena s osteoporotičnim prijelomom ima zadovoljene SZO kriterije za osteoporozu (15), a u Study of Osteoporotic Fractures 54% postmenopauzalnih žena s prijelomom vrata bedrene kosti nema zadovoljene SZO kriterije za osteoporozu (T-vrijednost $\leq -2,5$) (16). Dobiveni rezultati ukazuju da su mnoge žene s rizikom prijeloma samo na osnovu vrijednosti BMD-a isključene iz rizične populacije. Obzirom na navedeno, a u svrhu poboljšanja procjene rizika prijeloma, javila se potreba za sagledavanjem ostalih čimbenika rizika koji su značajno povezani sa nastankom prijeloma (17,18).

Zbog populacijski uvjetovanih razlika u kliničkom značaju osteoporoze i rizika za prijelom u raznim dijelovima svijeta danas nema sveukupno univerzalno prihvaćenog konsenzusa o kriterijima na temelju kojih je potrebno započeti liječenje osteoporoze. Liječenje se najčešće provodi prema klasifikaciji SZO na temelju T-vrijednosti $\leq -2,5$, no uz prisutne čimbenike rizika liječenje je indicirano i kod T-vrijednosti od $-2,0$ ili $-1,5$, ovisno o algoritmu liječenja u određenoj populaciji (19-21). S obzirom da se denzitometrija ne preporuča kao masovna metoda probiranja zbog niske senzitivnosti i troškova izvođenja, danas se prednost daje strategiji identifikacije čimbenika rizika za osteoporozu (engl. „Case-finding“ strategija). Smatra se da bi porast BMD-a od 10% u ženskoj populaciji doveo do smanjenja rizika od prijeloma uz minimalnu traumu za 50%. Čimbenici rizika koji su najčešće korišteni u smjernicama za procjenu rizika za osteoporozu su: dob, spol, indeks tjelesne mase (BMI od engl. Body Mass Index), prethodni prijelomi uz minimalnu traumu u osobnoj anamnezi, prijelom kuka u roditelja, terapija kortikosteroidima (> 5 mg prednizolona dnevno tijekom > 3 mjeseca), pušenje, konzumacija alkohola > 3 jedinice dnevno, reumatoidni artritis, te ostali sekundarni uzroci osteoporoze (neliječeni hipogonadizam u žena i muškaraca, upalne bolesti crijeva, produžena imobilizacija, transplantacija organa, inzulin ovisni diabetes melitus, bolesti štitnjače, kronična opstruktivna bolest pluća i maligne bolesti (22).

Primjenom strategije identifikacije čimbenika rizika za osteoporozu na temelju njihovog bodovanja može se procijeniti rizik za nisku mineralnu gustoću (23). Danas se u kliničkoj praksi najčešće vrši procjena rizika za prijelom, a najpoznatiji je Instrument procjene rizika za prijelom FRAXTM (engl. Fracture Risk Assessment Tool) kojeg je objavila SZO 2008. godine (24).

1.2. Epidemiologija osteoporoze

Osteoporoza je najčešća metabolička bolest kostiju koja zbog svoje velike učestalosti u populaciji i rizika nastanka prijeloma ima veliko kliničko i javnozdravstveno značenje. Prema dostupnim podacima u Hrvatskoj, nažalost, ne postoji jedinstveni zdravstveni sustav registriranja i praćenja oboljelih od osteoporoze (25). U razdoblju od 1999.-2009. godine u Hrvatskoj je provedeno epidemiološko istraživanje ultrazvučnim (UZV) mjerenjem mineralne gustoće petne kosti koje je obuhvatilo 19.338 ispitanika (srednja dob 59.9 ± 11.5 godina; 92,4% žena) iz 17 županija. Na temelju korelacije UZV nalaza i DXA mjerenja u području lumbalne kralježnice i vrata bedrene kosti osteopenija je utvrđena u 46,1% ispitanika, a u 35,4% ispitanika je utvrđena osteoporoza. Najveća učestalost osteoporoze zabilježena je u Zagrebačkoj regiji (38,6%) a najmanja u Istočnoj Hrvatskoj (32,9%) (26).

Velika studija nastala u suradnji sa IOF (engl. International Osteoporosis Foundation) i EFPIA (engl. European Federation of Pharmaceutical Industry Associations) objavljena 2013. godine obuhvatila je 27 država Europske unije (EU), ali ne i Hrvatsku koja je pristupila EU tek 1.srpnja 2013. godine. Procjenjuje se da 22 milijuna žena i 5,5 milijuna muškaraca ima osteoporozu. Također je procijenjeno je da je ukupan broj novo-pretrpljenih prijeloma uz malu traumu oko 3,5 milijuna, od čega je 610.000 prijeloma bedrene kosti, 520.000 prijeloma kralješaka, 560.000 prijeloma podlaktice a 1.800.000 čine prijelomi u ostalim lokalizacijama (kosti zdjelice, rebra, nadlaktica, kosti potkoljenice, ključna kost, lopatica). Ukupno ekonomsko opterećenje zbog prethodnih i novonastalih prijeloma procjenjuje se na oko 37 bilijuna eura. Od te svote na troškove vezane uz nove prijelome otpada 66%, na dugotrajno liječenje posljedica prijeloma 29%, a na farmakološku prevenciju 5% (27).

Prijelomi kosti su najozbiljnija komplikacija osteoporoze, a najčešći su na kralješcima, bedrenoj kosti i podlaktici. Povećanje starije dobne strukture populacije i način života slijedećih 50 godina udvostručiti će broj bolesnika, tako da se procjenjuje povećanje broja prijeloma kuka u Europi s oko 1,7 milijuna 1990. godine na 6,3 milijuna 2050.godine (28).

Prijelom kuka je najozbiljnija komplikacija osteoporoze jer oko 30% ozlijeđenih umire unutar godinu dana nakon prijeloma. Osim toga, direktni troškovi liječenja osteoporotskih prijeloma u Europi za 2005. godinu iznosili su 32 milijarde eura, a procjenjuje se da će 2025. godine iznositi oko 38,5 milijardi eura. U Hrvatskoj je 2005. godine registrirano 5489 prijeloma kuka od kojih su 382 bolesnika (6,96%) umrla zbog komplikacija nakon prijeloma. Ukupno je 97,38% bolesnika koji su umrli bilo starije od 65 godina (29).

1.3 Patogeneza i klasifikacija osteoporoze

Osteoporoza je multifaktorijalno uvjetovana bolest koja nastaje uslijed genetskih čimbenika i čimbenika rizika iz vanjske sredine. Prema definiciji SZO iz 1994.godine dijagnoza osteoporoze temelji se na vrijednosti BMD-a koja je za 2,5 SD niža od prosječne koštane gustoće u mladoj odrasloj populaciji zdravih žena. Niska mineralna gustoća kosti može biti rezultat niske vršne koštane mase (engl. Peak Bone Mass, skr. PBM) ili posljedica bolesti ili djelovanja lijekova koji u kasnijoj dobi dovode do gubitka koštane mase (30).

Vršna koštana masa definira se kao maksimalna koštana gustoća postignuta do 35. godine života (31). Do 90% ukupne vršne koštane mase postigne se do dvadesete godine života, uz postepeni daljnji porast koštane mase do 30-te godine života. Vršna koštana masa uvjetovana je kombinacijom nasljeđa i okolišnih čimbenika. Nasljeđe je odgovorno za do 75% a okolišni čimbenici za preostalih 25% stvorene koštane mase (32). Najvažniji okolišni čimbenici koji uvjetuju vrijednost BMD-a su prehrana, osobito unos kalcija, te tjelesna aktivnost. Štetne navike, kao što su konzumacija alkohola i pušenje cigareta, negativno utječu na koštanu gustoću (33).

U Hrvatskoj je provedeno istraživanje koje je obuhvatilo zagrebačku studentsku populaciju u dobi od 18-25 godina i njihove roditelje (220 djevojaka, 51 mladić i 83 para roditelja tj. majki i očeva). Rezultati su pokazali da se u našoj populaciji vršna koštana gustoća postiže prije 20. godine života na trabekularnoj kosti, a na kortikalnom dijelu skeleta nakon 25. godine života. Zabilježene vrijednosti u našoj populaciji slične su onima u NHANES (engl. National Health and Nutrition Examination Survey) i u drugim sličnim studijama, osim na kortikalnom dijelu skeleta gdje su u našoj populaciji registrirane značajno niže vrijednosti. Nasljeđe je imalo veći utjecaj na koštanu gustoću od okolišnih faktora (34).

Vrijednosti BMD-a izmjerene denzitometrijskim uređajem izražavaju se kao T-vrijednost, odnosno kao broj standardnih devijacija (SD) ispod prosječne vrijednosti BMD-a za zdrave mlade žene. Mnoge države koriste referentne vrijednosti BMD-a temeljene na podacima o vršnoj koštanoj masi vlastite populacije. Međutim, u Hrvatskoj nedostaju vlastite vrijednosti „vršnog“ BMD-a te se u interpretaciji T-vrijednosti koriste podaci nastali mjerenjem u populaciji odraslih Amerikanaca iz NHANES III studije (34).

Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije postoje dvije vrste osteoporoze: primarna i sekundarna. Primarna osteoporoza je najčešći oblik osteoporoze, a dijagnoza se postavlja isključivanjem drugih poznatih uzroka osteoporoze. Sekundarna osteoporoza nastaje uslijed različitih bolesti koje svojom patogenezom i primjenom lijekova kojima se liječe, te imobilizacijom uslijed slabije pokretljivosti ili bolova dovode do smanjenja koštane mase. Procjenjuje se da sekundarna osteoporoza pogađa oko 2/3 muškaraca sa osteoporozom, više od polovine premenopauzalnih i perimenopauzalnih žena sa osteoporozom te oko petinu postmenopauzalnih žena sa osteoporozom. Bolesti koje uzrokuju sekundarnu osteoporozu su hiperparatireoidizam, hiperkortizolizam, hipertireoza, hipogonadizam, malnutricija, kronična bubrežna insuficijencija, neke reumatske bolesti. Gubitak mineralne gustoće kosti također može biti uzrokovan primjenom nekih lijekova kao što su glukokortikoidi, kemoterapeutici, heparin te u novije vrijeme sve šira primjena inhibitora aromataze kod karcinoma dojke i androgen deprivacijska terapija kod karcinoma prostate (35, 36).

Prema Klasifikaciji Mayo klinike iz 1986. godine postoje dva tipa osteoporoze: postmenopauzalna i senilna osteoporoza. Postmenopauzalna osteoporoza ili tip I, nalazi se u žena 15-20 godina nakon menopauze i uvjetovana je niskom razinom estrogena u krvi. Senilna osteoporoza ili tip II, javlja se u osoba oba spola u dobi iznad 70 godina života uslijed smanjene aktivnosti osteoblasta. U osteoporozi tipa I se prvenstveno gubi trabekularna kost te je povezana s prijelomima podlaktice i kralježnice. U osteoporozi tipa II dominantno se gubi kompaktna kost te je povezana s prijelomima kuka i kralježnice (37).

Uzroci koji uvjetuju gubitak koštane mase u žena su neredoviti menstrualni ciklusi i ovulacijski poremećaji u generativnoj dobi, dok trudnoća i dojenje dovode do prolaznog gubitka koštane mase što je povezano sa pojačanim potrebama za kalcijem i amenorejom zbog dojenja. Nagli gubitak estrogena u ranoj postmenopauzalnoj dobi dovodi do vrlo brzog gubitka koštane mase zbog ubrzane pregradnje. Postmenopauzalna ubrzana razgradnja kosti traje 10-ak godina, a potom se usporava (38).

Čimbenici iz vanjske sredine, odnosno negenetski čimbenici koji utječu na koštanu masu i lomljivost kosti su: ženski spol, starija dob, manja tjelesna težina, deficit estrogena u ranijoj životnoj dobi, smanjen unos kalcija, deficit D vitamina, smanjena ekspozicija sunčevom svjetlu, pušenje, konzumacija alkohola, crne kave, imobilizacija, različite bolesti i lijekovi. Najčešći uzrok ubrzane razgradnje kosti i nastanka osteoporoze je deficit spolnih hormona, i u žena i u muškaraca, iako sam deficit spolnih hormona nije dovoljan da dovede do osteoporoze, jer se osteoporoza ne razvija u svih postmenopauzalnih žena (39).

Prema rezultatima brojnih istraživanja tjelesna težina je godinama smatrana značajnom determinantom BMD-a, i utvrđene su pozitivne korelacije između tjelesne težine i BMD-a. Posebno su žene sa prekomjernom tjelesnom težinom smatrane zaštićene od osteoporoze i osteoporotičnih prijeloma. Međutim, prema rezultatima opsežnih epidemioloških istraživanja posljednjih godina debljina više nije isključivo protektivna za nastanak osteoporoze jer je utvrđena povezanost debljine sa povećanim rizikom za prijelom kuka, nadlaktice, podlaktice, potkoljenice, gležnja i natkoljenice. Rezultati studija upućuju da pretilost ima negativan učinak na kvalitetu kosti unatoč urednim vrijednostima BMD-a izmjerenim denzitometrijom (40).

Tijekom oblikovanja vlastitog instrumenta za predviđanje rizika za osteoporozu u postmenopauzalnih žena (OPERA, engl. Osteoporosis Prescreening Risk Assessment), Salaffi i koautori detaljnim pretraživanjem literature identificirali su ukupno 21 najvažnijih čimbenika rizika. To su: dob, tjelesna težina, rasa, kasni pubertet (nakon 15-e života), rana menopauza (prije 45-e godine života), neuzimanje hormonske nadomjesne terapije, osteoporoza u obiteljskoj anamnezi, pušenje cigareta (više od 10 dnevno), konzumacija alkohola (više od 4 čaše dnevno), svakodnevna konzumacija kofeina, oskudna tjelesna aktivnost (manje od 30 minuta dnevno), sklonost padovima, oskudan unos kalcija hranom, primarni ili sekundarni hipogonadizam, netraumatski prijelom u osobnoj anamnezi, sumnja na smanjenu koštanu gustoću na standardnom rendgenogramu, anamneza o produljenoj imobilizaciji (više od 3 mjeseca), produljena amenoreja (zbog anoreksije nervoze, intenzivne tjelesne aktivnosti, hiperprolaktinemije), bolesti koje rezultiraju promjenama u kostima (poremećaji funkcije štitnjače, malapsorpcija, alkoholizam, Cushing-ova bolest, hiperparatireoidizam, kronično zatajenje bubrega, reumatoidni artritis), terapija steroidima tijekom više od 6 mjeseci (u dozi > 5 mg prednizolona dnevno), dugotrajno (dulje od 6

mjeseci) uzimanje lijekova koji negativno utječu na koštani metabolizam (antiepileptici, hormoni štitnjače, heparin, itd.) (41).

1.4. Denzitometrija

Denzitometrija je prvi put opisana prije više od stotinu godina u području dentalne radiologije kada da su stomatolozi pokušavali kvantificirati koštanu gustoću u području donje čeljusti. Današnje tehnike namijenjene procjeni gustoće kosti kreću se od onih jednostavnijih i dostupnijih kao što je standardno rendgensko (RTG) snimanje do najnovijih koje omogućuju detaljniju kvantifikaciju kao što je kvantitativna kompjuterizirana tomografija (engl. quantitative computed tomography, skr.QCT).

Na običnim rendgenogramima skeleta demineralizacija postaje vidljiva tek nakon što dođe do gubitka više od 40% koštane gustoće. Prema tome, kad se na običnim rendgenogramima postavi sumnja na demineralizaciju, pretpostavlja se da je demineralizacija već nastupila u značajnoj mjeri (42). Dolaskom foton-apsorpciometrijskih tehnika, prestala je primjena većine ranije i početno primjenjivanih metoda .

Radiografska denzitometrija

Začeci današnje denzitometrije potječu od ranih radova fotodenzitometrije bazirane na X-zrakama. U fotodenzitometriji rendgenogrami su nastali izloženošću širokom snopu X-zraka i gustoća slike skeleta je kvantificirana primjenom denzitometra za snimanje. Međutim, zbog tehničkih ograničenja uvjetovanih raspršenim zračenjem i atenuacijom u dublje smještenim dijelovima tijela, ova je tehnika bila ograničena samo na mjerenje u području šake, podlaktice i pete.

Radiografska apsorpciometrija

Radiografska apsorpciometrija (RA) je suvremeni potomak radiografske fotodenzitometrije. Mogućnost digitalizacije radiografskih slika visoke rezolucije i njihova kompjuterska analiza većinom je uklonila nedostatke prijašnjih tehnika vezano uz tehničko izvođenje i prevladavanje učinka debljine mekih tkiva kao što su raspršenje i apsorpcija zračenja. Mogućnost predviđanja koštane gustoće radiografskom apsorpciometrijom šaka je dobra kao i primjenom drugih tehnika, kao što su jednofotonska apsorpciometrija, dvofotonska apsorpciometrija, dvoenergetska apsorpciometrija ili kvantitativna kompjuterizirana

tomografija kralježnice. RA sistemi su komercijalno dostupni (Osteogram proizvođača CompuMed, Metriscan proizvođača Alara).

Foton-apsorpciometrijske tehnike

Primjena foton-apsorpciometrijskih tehnika zasniva se na razlici u atenuaciji energije fotona X-zraka u različitim tkivima što se očituje kontrastom u prikazu takvih slika. U najranijim foton-apsorpciometrijskim tehnikama u stvaranju energije fotona korišteni su radionuklidi. Danas su radionuklidi zamijenjeni RTG tehnikama, iako je osnovni princip primjene jednak (43).

Jedno-fotonska apsorpciometrija

Cameron i Sorenson su 1963. godine u časopisu „Science“ opisali jedno-fotonsku apsorpciometriju (SPA od engl. Single Photon Absorptiometry) kao tehniku za utvrđivanje koštane gustoće in vivo prolaskom monokromatskog ili jedno-energetskog snopa zraka kroz kost i meko tkivo. Mineralna gustoća kosti je kvantificirana prema razlici intenziteta ulaznog snopa prema izlaznom snopu, najčešće kroz područje srednjeg dijela radijusa. Tada je kao izvor zračenja korišten izotop I-125. Danas se SPA rijetko koristi jer je istisnuta prvo sa jedno-energetskom apsorpciometrijom X-zraka (SXA, engl. Single-energy X-ray Absorptiometry) te zatim sa dvoenergetskom apsorpciometrijom X zraka (engl. Dual- Energy X-ray Absorptiometry, DXA) koja se koristi danas.

Dvo-fotonska apsorpciometrija

Osnovni princip dvo-fotonske apsorpciometrije (DPA od engl. Dual- Photon Absorptiometry) u mjerenju koštane gustoće je sličan jedno-fotonskoj apsorpciometriji, ali se koristi jedan ili dva izotopa koji emitiraju energiju sa dva različita energetska vrška. Na taj način se omogućuje kvantifikacija pri prolasku energetskog snopa kroz kost odnosno meko tkivo pa se može koristiti i za područja skeleta uklopljena u veću količinu mekog tkiva, kao što su kralježnica i proksimalni femur. U tu svrhu korišten je Gd-153, no nedostatak u njegovoj primjeni su skupoća, ograničeno vrijeme polu-života Gd-153 (240 dana) te duljina samog snimanja (oko 30 minuta za područje kralježnice i 30-45 minuta za područje proksimalnog femura).

Dvo-energetska apsorpciometrija

Dvo-energetska apsorpciometrija (DXA) u mjerenju mineralne gustoće kosti koristi princip dvo-fotonske apsorpciometrije, ali umjesto izotopa koristi X-zrake dviju različitih energija (Slika 1). Prednost ove metode su kraće snimanje i bolja rezolucija slika, manja doza zračenja te bolja preciznost u interpretaciji. Snimanje se standardno vrši u području lumbalne kralježnice te proksimalnog femura, a moguće je mjerenje i u području podlaktice, petne kosti i cijeloga tijela. Mjerenje u području lumbalne kralježnice može se vršiti u antero-posteriornom (AP) i lateralnom položaju. Snimanjem lumbalne kralježnice u lateralnoj projekciji omogućuje se prevladavanje doprinosa distrofičnih kalcifikacija, lukova i trnastih nastavaka kralješaka ukupnoj vrijednosti mineralne gustoće koje su inače obuhvaćene mjerenjem u postero-anteriornoj (PA) projekciji. Doprinos posteriornih elemenata iznosi do 47% iznosu mineralne gustoće kosti ako se mjerenje vrši u PA projekciji. Nedostatak i ograničenje mjerenja mineralne gustoće kosti u lateralnoj projekciji su prekrivanje L1 i L2 kralješka od strane rebra odnosno L4 kralješka od strane zdjelice što smanjuje područje mjerenja. Trajanje snimanja sa DXA u usporedbi sa SPA je znatno kraće, a primjenom novijih DXA uređaja iznosi manje od jedne minute za područje lumbalne kralježnice ili proksimalnog femura. Izloženost zračenju je izrazito mala za sve tipove DXA snimanja. Izraženo kao doza zračenja na područje kože, izloženost zračenju tijekom snimanja lumbalne kralježnice ili proksimalnog femura je samo 2-5 mrem (44).



Slika 1. Uređaj za mjerenje mineralne gustoće kosti dvo-energetskom apsorpciometrijom (DXA) (preuzeto sa <http://mnap.com/radiology/dexa-scan/dexa-scan/>)

Periferna DXA

DXA mjerenje je moguće izvršiti i u jednom ili dva apendikularna područja prenosivim uređajima koji se nazivaju periferni ili pDXA uređaji. Snimanje se vrši u području podlaktice i petne kosti a rezultati se izražavaju kao BMD (g/cm²) odnosno T- score i Z-score.

Kvantitativna kompjuterizirana tomografija

Posebnost kvantitativne kompjuterizirane tomografije (QCT od engl. Quantitative Computed Tomography) prema drugim foton-apsorpciometrijskim tehnikama je u tome što omogućuje trodimenzionalno ili volumetrijsko mjerenje koštane gustoće i prostorno odvajanje trabekularne od kortikalne kosti tijekom analize. Mjeri se regija interesa (engl. ROI –region of interest) u području prednjeg dijela trupa kralješka, na način da se ROI pažljivo smješta tako da se izbjegne kortikalni, rubni dio kralješka. Snimanje traje oko 30 minuta. Nedostatak ove metode je značajno veća radijacijska doza nego primjenom drugih apsorpciometrijskih metoda. U primjeni postoji i periferni QCT (pQCT) za mjerenje koštane gustoće u području podlaktice.

Kvantitativna kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije

Kvantitativna kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije (HS-QCT od engl. high-resolution Quantitative Computed Tomography) je novija generacija QCT-a kod koje je prostorna rezolucija povećana tako da se mogu analizirati pojedinačne trabekule kosti. Moguće je kvantificirati trabekule obzirom na njihov broj, raspored i gustoću. Mjerenje se vrši u području radiusa i tibije.

Ultrazvučna denzitometrija kosti

Kvantitativna ultrazvučna denzitometrija kosti (QUS od engl. Quantitative Ultrasound Bone Densitometry) osniva se na mjerenju brzine, slabljenju i refleksiji ultrazvuka kroz kost ovisno o njezinoj gustoći odnosno kvaliteti. Koristi ultrazvučne valove dužine 200 do 1000 kHz, a slabljenje frekvencije pri prolasku kroz kost se uspoređuje sa onim koje izaziva sama voda. Najčešće se mjerenje vrši u području kalkaneusa, dok postoje i QUS uređaji za mjerenje u području radiusa, prsta i tibije. Prednost ove metode je što nema ionizirajućeg zračenja te se može provoditi opetovano mjerenje u epidemiološkim istraživanjima ili u probiru rizične populacije, ali ne i za dijagnozu osteoporoze (45).

Karakteristike skeleta u denzitometriji

Skelet je sačinjen od kortikalne i trabekularne kosti. Od trabekularne kosti izgrađeni su uglavnom kralješci i epifizni dio velikih zglobova, dok je korteks dugih kostiju uglavnom sačinjen od kortikalne kosti. U trabekularnoj kosti odvija se najjači metabolizam tako da su promjene BMD-a izraženije u trabekularnoj nego u kortikalnoj kosti. No, kod hiperparatireoidizma demineralizacija predominantno zahvaća kortikalnu kost, npr. vrat bedrene kosti ili distalnu trećinu dio palčane kosti. Suprotno tome, kod Cushingove bolesti zahvaćena je trabekularna kost aksijalnog skeleta, kod hipogonadizma trabekularna kost kralježnice, a kod akromegalije suvišak hormona rasta može dovesti do porasta gustoće kortikalne kosti apendikularnog skeleta.

Standardne regije mjerenja u denzitometriji su bedrena kost (regija vrata bedrene kosti tzv. „neck“ i total T-score), lumbalna kralježnica (total T-score za područje L1-L4), podlaktica i mjerenje ukupne količine minerala u skeletu (tzv. Whole Body ili WB). Iako su bedrena kost i lumbalna kralježnica standardne regije mjerenja, u žena starijih od 65 godina mjerenje u području vrata bedrene kosti je vrlo važno jer je nizak BMD u toj regiji značajni prediktor prijeloma kuka čiji rizik raste porastom dobi (46). Također, nakon 65-godine života vrijednost BMD-a u području L-kralježnice može biti lažno povišena zbog doprinosa degenerativnih promjena. Međutim, zbog većih očekivanih promjena u trabekularnoj kosti, lumbalna kralježnica je regija izbora za praćenje promjena u BMD-u bolesnika koji uzimaju terapiju kortikosteroidima te kod žena u ranijoj postmenopauzalnoj dobi (47).

Kralježnica u denzitometriji

Snimanje lumbalne kralježnice primjenom DXA uređaja vrši se prolaskom energije fotona iz posteriorne prema anteriornoj odnosno u PA projekciji. No, uobičajeno se takve studije nazivaju anteroposteriornim (AP) snimkama, vjerojatno zbog toga što se rendgensko snimanje vrši u AP projekciji.

Lateralna DXA kralježnice

Učinak degenerativnih promjena čija prisutnost lažno povišuje vrijednost BMD-a prilikom mjerenja L1-L4 u AP ili PA položaju, može se prevladati mjerenjem DXA u lateralnom položaju. Mjerenje se provodi položajem bolesnika u tzv. lateralnom dekubitus-položaju. Prilikom analize L1-L4 kralježnice snimljene u lateralnom položaju moguće je eliminirati

posteriorne elemente i dio kortikalne kosti, tako da dobivene vrijednosti sadržavaju veći dio trabekularne kosti. Takvu idealnu analizu sa potpunom eliminacijom kortikalnog dijela nije moguće u cijelosti postići, jer dio kortikalnog dijela ipak bude obuhvaćeno analizom. Identifikacija kralješaka snimljenih u lateralnom položaju može biti otežana: L4 kralješak je obično prekriven kostima zdjelice (u čak 80% ljudi), a L1 i L2 donjim parom rebara. Prema tome, ispada da je jedino L3 kralješak moguće analizirati u cijelosti (48).

Dijagnostika prijeloma kralješaka primjenom DXA uređaja

Noviji DXA uređaji sadrže programsku nadogradnju kojom je moguće izvršiti snimanje torako-lumbalne kralježnice (T4-L4) u cilju detekcije prijeloma kralješaka. Navedena dijagnostička metoda, koju je moguće učiniti tijekom istog posjeta kad i denzitometrijsko snimanje, naziva se IVA (engl. Instant Vertebral Assessment) ili VFA (engl. Vertebral Fracture Assessment). VFA snimanje traje svega 10 sekundi, a doza zračenja za bolesnika je značajno manja nego prilikom standardnog rendgenskog snimanja (3 μ SV za područje T4-L4 kod VFA, 600 μ SV za standardni RTG lumbalne kralježnice). Nakon snimanja slijedi manualna ili automatska analiza VFA slika, a rezultati se izražavaju u stupnjevima odnosno % deformacije kralješaka primjenom semikvantitativne metode analize po Genantu. Nedostaci ove metode su slabija rezolucija u usporedbi sa standardnim rendgenogramima, slabija vizualizacija torakalnih kralješaka iznad T7 kralješka te problem interpretacije prijeloma kralješaka kod izraženih degenerativnih promjena (49).

Program za analizu trabekularne strukture kosti (engl. Trabecular Bone Score, skr. TBS) je nova programska podrška DXA uređaja koja omogućava nadopunu rutinskom denzitometrijskom snimanju. TBS vrši analizu DXA snimki lumbalne kralježnice s mogućnošću detaljnog prikaza mikroarhitekture kosti te daje podatke važne u predviđanju rizika za prijelom (50).

1.5. Značaj upitnika kao mjernoga instrumenta u znanstvenom istraživanju

Upitnik je instrument koji služi za prikupljanje odgovora na pitanja upotrebom jednog formulara kojeg ispitanik ispunjava sam ili podatke uzima u tu svrhu educirani ispitivač. To je razmjerno jeftina, brza i djelotvorna metoda kojom se od velikog broja ljudi dobiva velika količina podataka. Svaki upitnik mora biti valjan, što znači da se odnosi na problem koji se istražuje, i pouzdan, tj. da se u ponovljenom istraživanju dobiju identične (ili barem slične) vrijednosti kao u prethodnom. Vrijednost rezultata znanstvenog istraživanja uvelike ovisi zadovoljava li korišteni upitnik standardima valjanosti i pouzdanosti. Najjednostavniji način provjere odgovara li upitnik svim ispitivačevim potrebama jest pretestiranje ili „pilot studija“ na manjem uzorku kako bi se utvrdila njegova iskoristivost te kako bi se moguće prilagodili pojedini dijelovi u svrhu boljih izlaznih rezultata te provjerila njegova pouzdanost i valjanost. Također treba provjeriti njegove statističke (metrijske) karakteristike kako bi se izbjeglo da nakon provođenja istraživanja utvrdimo kako je cijeli instrument znanstveno bezvrijedan (51). Konačan cilj bio bi dobivanje „idealnog“ upitnika kao mjernog instrumenta koji je valjan, pouzdan te jednostavno primjenjiv u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

1.6. Smjernice i klinička pravila odlučivanja za upućivanje bolesnika na denzitometrijsko snimanje

Prve kliničke smjernice u svrhu selekcije bolesnika za mjerenje mineralne gustoće kosti objavile su velike stručne organizacije u području osteoporoze i denzitometrije 1980-ih godina. Američka agencija za kontrolu hrane i lijekova (engl. FDA- Food and Drug Administration) odobrila je korištenje denzitometrije u kliničkoj praksi 1988. godine. Preciznost dobivena mjerenjem mineralne gustoće kosti DXA uređajem na taj je način omogućila praktično praćenje terapijskog učinka u bolesnika sa osteoporozom. Svjetska zdravstvena organizacija je 1994. godine objavila preporuke prema kojima se dijagnoza osteoporoze temelji na nalazu denzitometrijskog mjerenja (2).

Međunarodno društvo za kliničku denzitometriju (engl. ISCD- International Society of Clinical Densitometry) objavilo je prve smjernice za upućivanje na denzitometriju 1996. godine, a nakon toga nekoliko novijih i nadopunjenih verzija. Prema najnovijim smjernicama ISCD-a objavljenim 2013. godine indikacije za mjerenje mineralne gustoće u kosti u žena su:

dob 65 godina i više, u postmenopauzalnih žena mlađih od 65 godina prisutnost čimbenika rizika (niska tjelesna težina, prethodni prijelom, uzimanje lijekova koji smanjuju koštanu gustoću, bolesti ili stanja povezana sa gubitkom kosti) te u žena u razdoblju perimenopauze sa kliničkim čimbenicima rizika za prijelom, kao što su niska tjelesna težina, prethodni prijelom ili uzimanje lijekova koji smanjuju koštanu gustoću. Smjernice također sadrže i preporuke za upućivanje muškaraca na denzitometriju, referentne T i Z-vrijednosti za interpretaciju denzitometrijskih nalaza u oba spola te u dječjoj dobi (52).

Prema prijašnjim kriterijima Američke fondacije za osteoporozu (engl. NOF - National Osteoporosis Foundation) žena se upućuje na denzitometrijsko snimanje ako ima jedan ili više od navedenih čimbenika rizika od kojih svaki nosi po jedan bod: dob ≥ 65 godina, tjelesnu težinu $< 57,6$ kg, prijelom uz minimalnu traumu u osobnoj anamnezi u dobi nakon 40 godina života, prijelom u obiteljskoj anamnezi i pušenje cigareta (53). Prema najnovijim i nadopunjenim smjernicama, NOF preporuča liječenje u osoba sa povećanim rizikom za prijelom temeljeno na vrijednosti FRAX-a (engl. Fracture Risk Assessment Tool). Navedene preporuke uključuju postmenopauzalne žene i muškarce starije od 50 godina sa niskom koštanom masom ili osteopenijom (T-vrijednost između -1,0 i -2,5) u regiji vrata bedrene kosti ili L-kralježnici te sa vrijednosti FRAX-a koja ukazuje na 10-godišnji rizik za prijelom bedrene kosti koji je $\geq 3\%$ ili 10-godišnji rizik od tzv. velikih osteoporotičnih prijeloma u bolesnika $\geq 20\%$ (54).

Preporuke USPSTF-a (engl. U.S. Preventive Services Task Force) nadopunjene 2011. godine preporučaju denzitometrijsko probiranje u svih žena u dobi 65 godina i više te u žena mlađih od 65 godina sa povećanim rizikom za prijelom (čiji je rizik za prijelom jednak ili veći od 65-godišnje žene bijele rase bez dodatnih čimbenika rizika; ili 10-godišnji rizik za prijelom od 9,3% u 65-godišnje žene bijele rase sa indeksom tjelesne mase (engl. BMI-Body Mass Index) od 21 kg/m^2 na temelju FRAX-a (55).

Hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje osteoporoze objavljene 2013. godine, osim indikacija za upućivanje na denzitometriju koje su u skladu sa smjernicama ISCD-a, naglašavaju da indikaciju za denzitometriju treba temeljiti na individualnom riziku za osteoporozu uzimajući u obzir čimbenike rizika. Kriteriji za osteoporozu su: T-vrijednost $\leq -2,5$ na najmanje 2 kralješka ili ukupna T-vrijednost $\leq -2,5$ za područje L1-L4; ili ako je T-vrijednost $\leq -2,5$ u području bedrene kosti (total hip ili neck T-score). Indikacije za farmakološku prevenciju i liječenje osteoporoze su: T-vrijednost $< -2,0$ u području kuka u

bolesnika bez rizičnih čimbenika; T-vrijednost $< -1,5$ u području kuka u bolesnika sa jednim ili više čimbenika rizika; T-vrijednost $\leq -2,5$ prema kriteriju za osteoporozu te raniji prijelom kralješka ili kuka nakon male traume (56).

U svrhu bolje selekcije postmenopauzalnih žena za denzitometrijsko testiranje doneseno je više instrumenata za predviđanje niske vrijednosti mineralne gustoće kosti primjenom čimbenika rizika za nastanak osteoporoze koji uključuju jasne kliničke kriterije. U literaturi se opisuju pod nazivom „indeksi za samoprocjenu“ (engl. self-assessment indices), instrumenti (engl. tools), upitnici ili nomogrami. Većina upitnika namijenjena je procjeni rizika u žena iako je manji broj primjenjiv i u muškoj populaciji. Njihovom primjenom se uzimajući podatke putem upitnika te na osnovi dobivenog broja bodova za kliničke čimbenike rizika omogućuje identifikacija i selekcija postmenopauzalnih žena za denzitometrijsko testiranje (41, 53, 57-62). Podaci o koristi navedenih pravila odlučivanja u kliničkoj praksi su oskudni a rezultati njihove primjene u različitim populacijama su osobito značajni s ciljem utvrđivanja učinkovitosti njihove primjene u praksi (57, 63-65). Svrha utvrđivanja indikatora rizika je ne dijagnosticirati osteoporozu nego identificirati žene u kojih je veća vjerojatnost da imaju niski BMD. Na taj način bi se povećala efikasnost mjerenja BMD-a fokusiranjem na osobe s povećanim rizikom za osteoporozu i mogla povećati vjerojatnost uspjeha učinkovitog i ekonomičnog programa probiranja koji bi bio prihvatljiv za javnozdravstveni sustav (66,67).

Oblikovanje instrumenata namijenjenih predviđanju niske vrijednosti BMD-a obuhvaća nekoliko razvojnih stupnjeva. U prvoj fazi se identificiraju čimbenici rizika i provodi mjerenje mineralne gustoće kosti uključujući inicijalnu grupu ispitanika, tzv. razvojnu kohortu. Statističkom regresijskom analizom izdvoje se čimbenici rizika koji se pokazuju značajnim u predviđanju niske vrijednosti mineralne gustoće kosti. Potom se tako oblikovan test testira u drugoj grupi ispitanika, tzv. validacijskoj kohorti. Korisnost testa procjenjuje se računanjem osjetljivosti, specifičnosti i površinom ispod krivulje osjetljivosti (engl. AUROC - Area Under the Receiver-Operating characteristic Curve). Visoka osjetljivost znači da će većina ispitanika sa niskim BMD-em biti identificirana i pravilno upućena na denzitometrijsko snimanje. Visoka specifičnost testa znači da će uspješno procjeniti ispitanike sa niskim rizikom za osteoporozu i na taj način izbjeći nepotrebno denzitometrijsko snimanje.

U svrhu selekcije postmenopauzalnih žena za denzitometrijsko testiranje u literaturi je opisano i u praksi se primjenjuje veći broj instrumenata: SCORE, ORAI, ABONE, kriterij

tjelesne težine, OST, OPERA, OSIRIS, SOFSURF i ostali instrumenti nastali u pojedinim populacijama gdje se primjenjuju.

Jednostavni izračun procjene rizika za osteoporozu skr. SCORE instrument (engl. Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation) nastao je na temelju analize odnosa između više od 350 varijabli i osteoporoze. Statističkom analizom i njihovim vredovanjem, veliki početni broj varijabli reduciran je na njih šest. Prema SCORE kriterijima različitim brojem bodova boduju se: rasa koja nije crna, ako osoba boluje od reumatoidnog artritisa, prijelom uz minimalnu traumu u dobi nakon 45 godina života, dob ≥ 65 godina, neuzimanje terapije estrogenima, tjelesna težina. Navedenim testom procjenjuje se da žena ima veliku vjerojatnost T- vrijednosti $\leq -2,0$ u regiji vrata bedrene kosti ako ima ukupno barem 6 bodova prema zadanim čimbenicima rizika te se stoga upućuje na denzitometrijsko testiranje (68).

ORAI, instrument za procjenu rizika za osteoporozu (engl. Osteoporosis Risk Assessment Instrument) je jednostavan instrument kojim se bodovno ocjenjuju tri klinička parametra: dob, tjelesna težina i podatak o uzimanju terapije estrogenima. Prema zadanim kriterijima veći broj bodova dodjeljuje se ženama koje su starije, imaju manju tjelesnu težinu i koje ne uzimaju terapiju estrogenima. Žene koje imaju ≥ 9 bodova upućuju se na denzitometrijsko snimanje (60).

Weinstein i suradnici oblikovali su kriterij ABONE - dob, tjelesna težina, neuzimanje estrogena (engl. Age, Body Size, No Estrogen) 1999. godine. U identificiranju čimbenika rizika za osteoporozu korištena je multivarijantna regresijska analiza za procjenu niske T- vrijednosti u području lumbalne kralježnice, kuka (total hip T-score) i vrata bedrene kosti (neck T-score). Ženi se dodjeljuje po jedan bod ako je starija od 65 godina, ima tjelesnu težinu manju od 63,5 kg te ako nikad nije uzimala oralne kontraceptive ili ne uzima terapiju estrogenima dulje od 6 mjeseci. Žene koje imaju barem 2 od navedenih kriterija odnosno 2 boda ili više, upućuju se na denzitometrijsko snimanje (69).

Michaëlsson i koautori objavili su „kriterij tjelesne težine“ (engl. Body Weight Criterion) prema kojem je denzitometrijsko snimanje indicirano u žena sa tjelesnom težinom manjom od 70 kg (70).

Instrument za samovrednovanje osteoporoze skr. OSTA (engl. Osteoporosis Self-assessment Tool) je početno namijenjen populaciji postmenopauzalnih žena u Aziji, no kasnije se

pokazao korisnim u primjeni kod pripadnica bijele rase te je naziv skraćen u OST (71). Rezultati dobiveni bodovanjem predviđaju rizik za T-vrijednost $\leq -2,5$ u regiji vrata bedrene kosti. OST uzima u obzir dob i tjelesnu težinu bolesnika a procjena se vrši jednostavnim grafičkim prikazom procijenjenog rizika ili računanjem pomoću formule: $0,2 \text{ (težina-dob)}$. Prema broju bodova rizik za osteoporozu izražava se kao niski (> 1), umjereni (1 do -3) i visoki (< -3) (66).

Procjena predprobiranja rizika za osteoporozu OPERA (engl. Osteoporosis Prescreening Risk Assessment) svakom od navedenih čimbenika rizika dodjeljuje po jedan bod: dobi ≥ 65 godina, tjelesnoj težini manjoj od 57 kg, prijelomu uz minimalnu traumu u dobi nakon 45 godina života u anamnezi, ranoj menopauzi (prije 45-te godine života), terapiji kortikosteroidima tijekom više od 6 mjeseci u dozi od > 5 mg dnevno. Žena kod koje je ukupni broj bodova 2 ili veći upućuje se na denzitometrijsko snimanje (41).

Računanje bodova u svrhu selekcije žena za denzitometrijsko snimanje primjenom kriterija „Indikator rizika za osteoporozu“ skraćenog naziva OSIRIS (engl. Osteoporosis Index of Risk) nešto je kompleksnije a uključuje podatke o dobi, tjelesnoj težini, uzimanju terapije estrogenima i o prijelomu uz minimalnu traumu (72).

SOFSURF (engl. The Study of Osteoporotic Fractures Simple Useful Risk Factor System) je statistički model koji se temelji na čimbenicima rizika za predviđanje T-vrijednosti $\leq -2,5$ u regiji kuka (total hip T-score) u žena u dobi ≥ 67 godina. U ukupnom bodovanju po 1 bod dodjeljuje se: tjelesnoj težini manjoj od 68 kg, pušenju cigareta, prijelomu nakon 50-e godine života u anamnezi. Tjelesnoj težini manjoj od 59 kg dodjeljuju se 2 boda, a svakoj godini nakon 65-e godine života dodaje se po 0,2 boda (73).

Procjena rizika za osteoporozu u muškaraca skr. MORES (engl. The Male Osteoporosis Risk Estimation Score) je jedan od instrumenata za procjenu rizika za osteoporozu u muškaraca. Veći broj bodova dodjeljuje se muškarcima u starijoj dobi (4 boda za dob ≥ 75 godina), onima koji imaju manju tjelesnu težinu (6 bodova za ≤ 70 kg) te muškarcima koji boluju od kronične opstruktivne bolesti pluća (3 boda). Muškarci u kojih je ukupni broj bodova 6 ili veći upućuju se na denzitometrijsko snimanje (74).

1.7. Klinički algoritmi namijenjeni procjeni rizika za prijelom

Budući da je glavna neželjena posljedica osteoporoze prijelom kosti, danas se u literaturi sve više opisuju i u kliničkoj praksi primjenjuju algoritmi za procjenu rizika za prijelom. Osteoporotični prijelom nastaje kao rezultat minimalne traume (engl. low trauma fracture) u porotičnoj kosti. To se smatra prijelomom u odrasle osobe koji nastaje padom sa stojeće visine, bez značajnije traume koja bi je mogla uzrokovati, najčešće u području grudne i lumbalne kralježnice, vrata bedrene kosti i podlaktice. Neki algoritmi uzimaju u obzir samo čimbenike rizika za prijelom dok drugi uz čimbenike rizika u obzir uzimaju i BMD izmjeren denzitometrijskim snimanjem. Navedeni instrumenti namijenjeni procjeni rizika za prijelom su: FRAX, FORE FRC algoritam, Indeks prijeloma, Garvan kalkulator, Qfracture score i CRMRF.

Svjetska zdravstvena organizacija oblikovala je 2008. godine Instrument procjene rizika za prijelom poznat pod nazivom **FRAX**TM (engl. Fracture Risk Assessment Tool) kojim se može predvidjeti 10-godišnji rizik za prijelom. FRAX obuhvaća 12 čimbenika rizika (uključujući i podatak o spolu), a može se primjenjivati sa ili bez izmjerene vrijednosti BMD-a u regiji vrata bedrene kosti, za svaki spol posebno. Nakon nedavnog uključivanja podataka i za Hrvatsku, FRAX je danas dostupan za primjenu u 57 zemalja u svijetu. Budući da izračun dobiven pomoću FRAX-a ovisi o epidemiološkim podacima o prijelomima kuka i velikim osteoporotičnim prijelomima u pojedinoj populaciji, specifičan je za svaku populaciju odnosno državu posebno. Primjenom FRAX-a može se predvidjeti 10-godišnji rizik od tzv. velikih osteoporotičnih prijeloma u bolesnika (kralježnice, podlaktice, kuka ili proksimalnog dijela nadlaktice) ili zasebno prijeloma kuka. Koristi se u procjeni rizika za prijelom u osoba starijih od 40 godina koje nisu bile liječene zbog osteoporoze. Od 2008. godine je procjena rizika za prijelom pomoću FRAX-a dostupna na internetu na e-adresi: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/> (24,62). Računanje rizika za prijelom pomoću FRAX-a uključeno je u smjernice NOF-a za liječenje osteoporoze 2008. godine. Revidirani WHO FRAXTM iz 2010. godine nastao na temelju podataka specifičnih za SAD i nakon provedene opsežne procjene isplativosti (eng. cost-effectiveness analyses) uključen je u novije smjernice NOF-a. Prema navedenim smjernicama farmakološko liječenje treba razmotriti u osoba sa osteopenijom na temelju denzitometrijskog mjerenja i FRAX-ovim 10-godišnjim rizikom za prijelom kuka koji je $\geq 3\%$ ili za veliki osteoporotični prijelom od $\geq 20\%$ (54).

Fondacija za edukaciju o osteoporozu i kalkulator za istraživanje rizika za prijelom skr. FORE FRC (engl. Foundation for Osteoporosis Education and Research Fracture Risk Calculator) je algoritam koji predviđa 10-godišnji rizik za prijelom. Poput FRAX-a i ovaj algoritam je dostupan kao web-aplikacija na <https://riskcalculator.fore.org>. Namijenjen je predviđanju 10-godišnjeg rizika za prijelom u postmenopauzalnih žena i muškaraca starijih od 45 godina koji ne uzimaju lijekove za osteoporozu. Rezultati se izražavaju u % kao 10-godišnji rizik za veliki osteoporotski prijelom (kralježnice, kuka, podlaktice i nadlaktice) ili za prijelom kuka. Rezultati se prikazuju brojčano ili grafički (75).

Black i suradnici konstruirali su tzv. BLACK-ov INDEKS PRIJELOMA (engl. The Black Fracture Index) čija je primarna uloga procjena rizika za prijelom a na taj se način ujedno vrši i odabir žena u kojih je potrebno provesti denzitometrijsko testiranje. Primjenjuje se sa ili bez mjerenja mineralne gustoće kosti. Različiti broj bodova dodjeljuje se slijedećim varijablama: dobi, prijelomu kosti nakon 50-e godine života, prijelomu kuka u majke nakon 50-e godine života, tjelesnoj težini $\leq 56,9$ kg, pušenju cigareta, podatku o korištenju ruku ispitanice prilikom podizanja sa stolice, te podatku o T-vrijednosti u regiji bedrene kosti (total hip T-score) ukoliko je izvršeno denzitometrijsko snimanje (76).

Garvan-ov kalkulator rizika za prijelom (engl. Garvan Fracture Risk Calculator) je nastao na temelju podataka dobivenih u poznatoj međunarodnoj studiji „Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study“ provedenoj u sklopu programa za istraživanje kosti i minerala u Garvan institutu za medicinska istraživanja u Australiji. Dubbo studija, koja je započela 1989. godine, uključila je više od 2500 muškaraca i žena starijih od 60 godina iz australskog grada Dubbo. Dostupna je kao web-aplikacija gdje nakon upisivanja traženih podataka (spol, dob, podatak o netraumatskom prijelomu nakon 50-e godine života, broj padova u posljednjih 12 mjeseci, podatak o mjerenju mineralne gustoće kosti i tjelesnoj težini) dobiva procjena 5-godišnjeg i 10-godišnjeg rizika za prijelom izražen u postotcima (%). Web-aplikacija dostupna je na: <http://garvan.org.au/promotions/bone-fracture-risk/calculator/> (77).

„Qfracture score“ je noviji algoritam koji procjenjuje 10-godišnji apsolutni rizik za nastanak osteoporotskih prijeloma i prijeloma bedrene kosti u muškaraca i žena. Nastao je i namijenjen je primjeni u populaciji muškaraca i žena u Velikoj Britaniji. Uključuje širi dobni raspon (dob 33-99 godina) te neke kliničke podatke koji nedostaju kod FRAX-a kao što su broj padova, diabetes melitus tip II, kardiovaskularne bolesti, podatak o bolesti jetre i bubrega, korištenje hormonske nadomjesne terapije, podatke o menopauzalnim simptomima i korištenju

trikličkih antidepresiva (78). Qfracture score također ima dostupnu web-aplikaciju za primjenu u praksi: <http://www.qfracture.org/>

U primjeni algoritama za procjenu rizika za prijelom postoje i neka ograničenja. Prvo ograničenje u primjeni FRAXTM, FORE FRC i Black Fracture Risk Index algoritama je to što u predikciji rizika uzimaju u obzir samo BMD vrata femura, ali ne i BMD kralježnice. Prema preporukama Ettingera, kad je vrijednost BMD-a u području kralježnice značajno niža nego u regiji proksimalnog femura (neck i total hip BMD), tada u procjenu rizika za prijelom treba uključiti BMD kralježnice (79). Također, navedeni algoritmi ne obuhvaćaju sve čimbenike rizika za prijelom. I konačno, u primjeni FRAX-a i FORE FRC algoritma potrebna je dostupnost interneta. No unatoč navedenim ograničenjima, navedeni algoritmi predstavljaju značajan napredak u predviđanju rizika za prijelom.

2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Hipoteza

Modificirani upitnik o čimbenicima rizika za osteoporozu je učinkovit i jednostavno primjenjiv instrument predviđanja niske vrijednosti mineralne gustoće kosti

Ispunjavanjem modificiranoga upitnika moguća je preciznija identifikacija žena s povećanim rizikom za primarnu osteoporozu

Ciljevi istraživanja

OPĆI CILJ: Napraviti modificirani upitnik procjene rizika za smanjenu koštanu masu prema dostupnoj literaturi te procijeniti njegovu valjanost, pouzdanost i praktičnu primjenu

SPECIFIČNI CILJEVI:

1. Primjena i evaluacija modificiranoga upitnika u identifikaciji žena s malim, umjerenim i visokim rizikom za nisku vrijednost mineralne gustoće kosti
2. Usporedna primjena modificiranoga upitnika sa ostalim instrumentima namijenjenim predviđanju niske vrijednosti mineralne gustoće kosti
3. Identifikacija čimbenika rizika specifičnih za primarnu osteoporozu u žena starijih od 45 godina upućenih na inicijalno denzitometrijsko snimanje s posebnim osvrtom na žene u dobi od 45-64 godina
4. Oblikovanje grafičkog prikaza za procjenu rizika za nisku vrijednost mineralne gustoće kosti na temelju bodovanja prisutnih čimbenika rizika za osteoporozu

3. ISPITANICE I METODE

3.1. Ispitanice

U presječno istraživanje je uključeno 1000 žena u dobi od 45 godina i više koje su upućene od strane liječnika opće medicine u našu Kliniku radi mjerenja mineralne gustoće kosti pomoću dvoenergijske apsorpciometrije, a anamnestički i uvidom u medicinsku dokumentaciju je isključena sumnja na sekundarni uzrok osteoporoze. Prije snimanja od ispitanica su dobiveni podaci o rizičnim čimbenicima za osteoporozu popunjavanjem anamnestičkih upitnika. Kriteriji isključenja su prethodno utvrđena koštana bolest ili sekundarni uzrok osteoporoze, kao i uzimanje lijekova koji utječu na vrijednost mineralne gustoće kosti. Sve ispitanice su prije uključivanja u ispitivanje potpisale informirani pristanak, a istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

3.2. Metode

3.2.1. Uzimanje podataka od ispitanica-popunjavanje upitnika

U ispitivanju je korišten upitnik konstruiran po modelima već postojećih validiranih upitnika korištenih u kanadskoj multicentričnoj studiji o osteoporozi tzv. CaMos (engl. Canadian Multicentre Osteoporosis Study) (80, 81), prema preporukama NOF-a (54), validiranih instrumenata za predviđanje rizika za osteoporozu (57-62, 82) te preliminarnih istraživanja. Preliminarno istraživanje korištenjem upitnika procjene rizika za nastanak osteoporoze u našoj Klinici započelo je 2009. godine. Budući da je temeljem preliminarnih istraživanja procijenjeno da su navedeni upitnici, osobito onaj korišten u CaMos studiji, preopširni za potrebe ovog istraživanja, izabran je samo određeni broj pitanja iz navedenih upitnika te je obuhvaćena većina pitanja zastupljenih u objavljenim instrumentima za predviđanje niske vrijednosti BMD-a. Primjenom tako modificiranoga upitnika proveden je prospektivni dio istraživanja.

Podatke o čimbenicima rizika od ispitanica je uzimao u tu svrhu educirani ispitivač prilikom prvog dolaska na mjerenje mineralne gustoće kosti denzitometrijom popunjavanjem upitnika. Navedeni podaci su: životna dob u trenutku snimanja (godine), visina (cm), tjelesna težina (kg), indeks tjelesne mase (BMI; kg/m^2), dob menopauze, trajanje postmenopauze (godine), podatak o osteoporozi ili prijelomu kuka u majke nakon 50 godina života, prijelom uz minimalnu traumu u osobnoj anamnezi nakon 45 godina života, tip i lokalizacija prijeloma,

podaci o pušenju, konzumiranju mliječnih proizvoda, alkoholnih pića te provođenju tjelesne aktivnosti (Slika 2). Menopauza je definirana kao odsutnost menstrualnog ciklusa od najmanje godinu dana. Prije uključivanja u istraživanje anamnestički i uvidom u medicinsku dokumentaciju je isključena sumnja na sekundarni uzrok osteoporoze: bolesti ili lijekovi koji utječu na mineralnu gustoću kosti (npr. reumatoidni artritis, maligne bolesti, terapija kortikosteroidima u trajanju > 3 mjeseca, kemoterapija, terapija estrogenima, bisfosfonatima i drugim lijekovima koji utječu na koštani metabolizam).

Datum _____
Identifikacijski broj _____
Prezime i ime _____
Datum rođenja (dan/mjesec/godina) _____
Dob (godine) _____
Spol: M Ž
Tjelesna težina _____ kg Tjelesna visina _____ cm
BMI _____ kg/cm²
Dob menopauze (godine): _____ Trajanje postmenopauze (godine): _____
Osteoporoza ili prijelom kuka u majke nakon 50-e godine života 1- DA 2- NE
Prijelom uz minimalnu traumu u osobnoj anamnezi nakon 45-e godine života 1- DA 2- NE
Tip (lokalizacija) prijeloma _____

Pušenje cigareta: 1- da
 2- bivši pušač
 3- ne (nikada)

Konzumiranje alkoholnih pića² 1- < 1 jedinice dnevno
 2- 1-3 jedinice dnevno
 3- > 3 jedinice dnevno

Tjelesna aktivnost³ 1- < 2x tjedno
 2- ≥ 3x tjedno
 3- aktivno bavljenje tjelesnom aktivnosti

Konzumiranje mlijeka i mliječnih proizvoda: 1- ne
 2- 1 šalica dnevno
 3- 2/više šalica dnevno

1- BMI- indeks tjelesne mase, BMI= težina (kg) / visina² (m)

2- Jedinica alkohola= ekvivalent 285 ml piva, 30 ml žestokih pića ili 120 ml vina

3- iz ref. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low mineral density in postmenopausal women. Results from the National osteoporosis risk assessment, JAMA, 2001, 286: 2815-2822.

Slika 2 . Inicijalni modificirani upitnik za procjenu rizičnih čimbenika za nastanak osteoporoze

3.2.2. Mjerenje mineralne gustoće kosti dvoenergijskom apsorpciometrijom

Denzitometrijom je izvršeno mjerenje mineralne gustoće kosti (BMD) u području kuka i lumbalne kralježnice (regija L1-L4) korištenjem denzitometra Hologic Delphi C (Bedford, USA) u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu. Rezultati dobiveni mjerenjem su iskazani u apsolutnim vrijednostima u g/cm^2 i kao T-vrijednost koja predstavlja odstupanje rezultata mjerenja od prosječnog vršnog BMD-a koji je karakterističan za zdrave mlade djevojke (20-25 godina), iskazano u standardnim devijacijama. Prema klasifikaciji SZO iz 1994. godine, rezultati koji su u rasponu T-vrijednosti između +1 i -1 označavaju normalnu koštanu masu, T-vrijednost između -1 i -2,5 označava osteopeniju, a T-vrijednost $\leq -2,5$ osteoporozu. Tijekom statističke analize odnosa pojedinih rizičnih čimbenika sa dobivenim vrijednostima BMD-a kao i u prikazu rezultata, korištene su vrijednosti izmjerene u regijama vrata bedrene kosti (neck T-score) i regije L1-L4 kralježnice (total T-score).

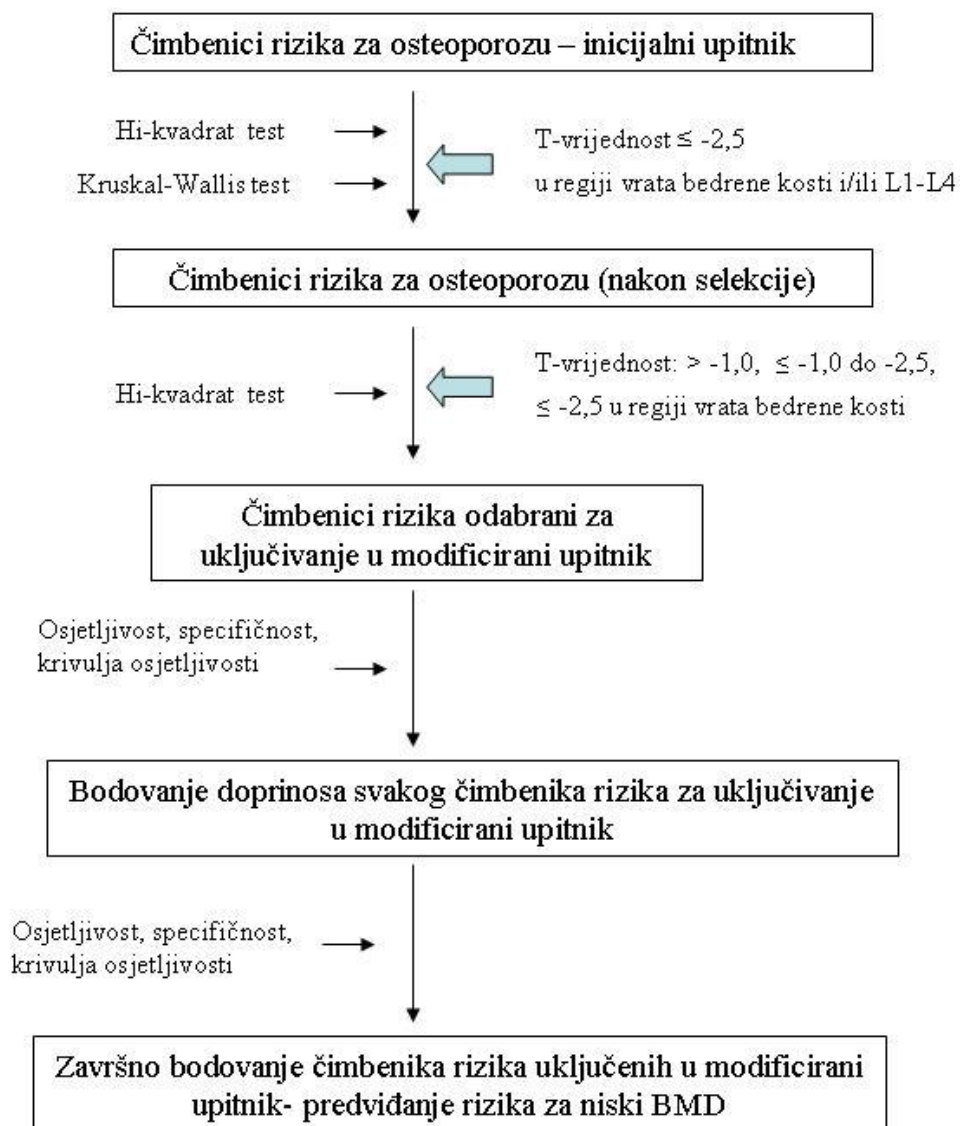
3.2.3. Primjena i obrada dobivenih podataka uz oblikovanje modificiranoga upitnika

3.2.3. A. Razvoj modificiranoga upitnika – pilot studija

U pilot studiju bilo je uključeno 200 ispitanica (tzv. inicijalna ili razvojna kohorta) koje su ispunjavale navedene uključujuće/isključujuće kriterije te od kojih su podaci dobiveni popunjavanjem inicijalnog modificiranog upitnika. Na temelju statističke logističke regresijske analize svake pojedinačne varijable (čimbenika rizika) sa T-vrijednosti $\leq -2,5$ izmjerenoj ili u području vrata bedrene kosti (neck T-score) i/ili u području lumbalne kralježnice (total T-score za L1-L4) odabrane su one varijable koje najbolje predviđaju nisku vrijednost BMD-a. Budući da je područje vrata bedrene kosti bilo područje mjerenja u ostalim klinički validiranim instrumentima za usporedbu, one varijable koje su najbolje predvidjele T-vrijednost $\leq -2,5$ u toj regiji odabrane su za uključivanje u novoformirani modificirani upitnik. Generiranjem krivulje osjetljivosti (ROC krivulja od engl. Receiver Operating Curve), uzevši u obzir odabrane varijable, prema dobivenoj optimalnoj osjetljivosti i specifičnosti određen je granični broj bodova koji predviđa zadanu T- vrijednost $\leq -2,5$ u regiji vrata bedrene kosti (Dijagram 1).

OBLIKOVANJE MODIFICIRANOGA UPITNIKA

(200 žena \geq 45 godina)



Dijagram 1. Shematski prikaz postupka oblikovanja modificiranoga upitnika u pilot studiji

3.2.3. B. Primjena, evaluacija i prikaz rezultata novoformiranoga modificiranoga upitnika

Novoformirani modificirani upitnik sa odabranim čimbenicima rizika zatim je primijenjen u drugoj grupi ispitanica, tzv. validacijskoj kohorti (1000 ispitanica), istih uključujućih i isključujućih kriterija kao i ispitanice u pilot studiji. Sposobnost našeg bodovanja da identificira ispitanice sa niskom vrijednosti BMD-a u području vrata bedrene kosti, izraženo kao 3 kategorije T-vrijednosti ($< -2,5$, $< -2,0$ i $< -1,0$), ocijenjena je računanjem osjetljivosti i specifičnosti i površinom ispod krivulje (AUROC od engl. Area Under Receiver Operating Curve). Prema optimalnoj osjetljivosti i specifičnosti odabrane su granične vrijednosti bodova navedenih varijabli koje će biti korištene u konačnom modelu za predviđanje niske vrijednosti BMD-a. Shematski prikaz primjene i evaluacije modificiranoga upitnika prikazan je u Dijagramu 2.

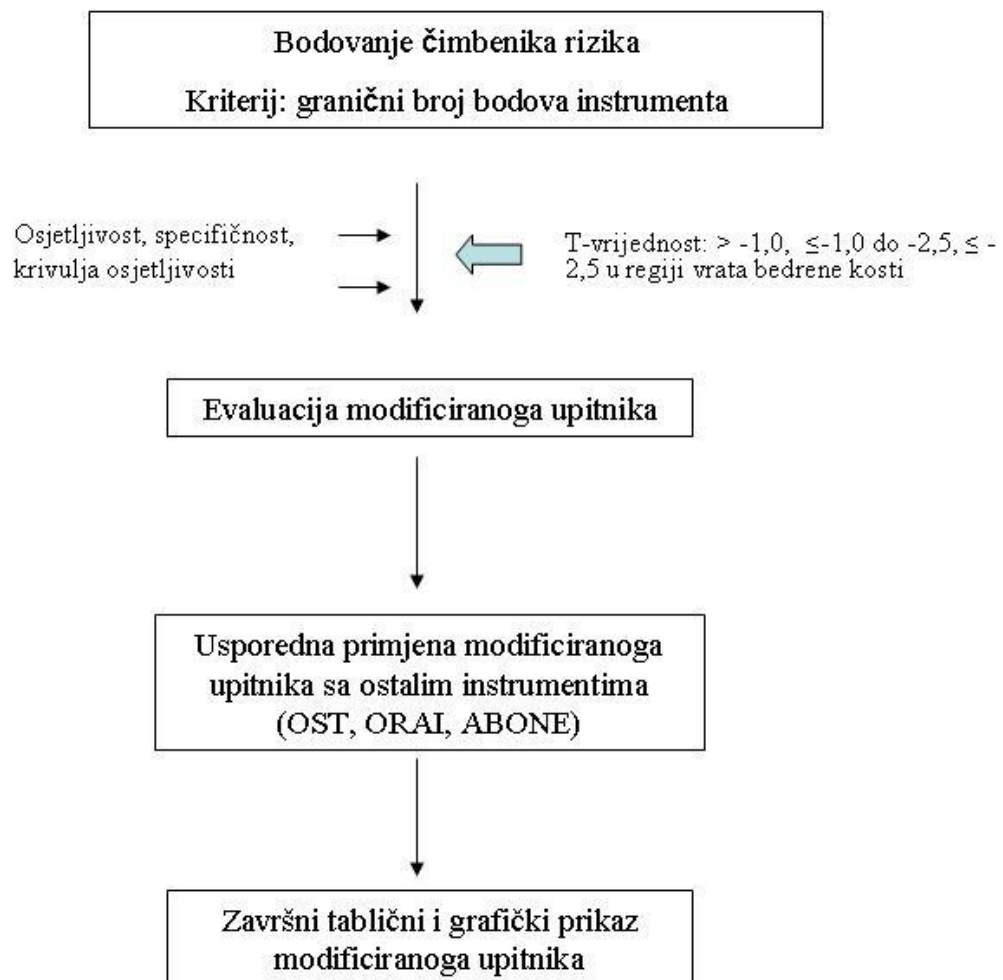
3.2.4. Usporedna primjena novoformiranoga modificiranoga upitnika sa ostalim instrumentima za predviđanje niske vrijednosti mineralne gustoće kosti

Za svaku od ukupno 1000 ispitanica u validacijskoj kohorti izračunat je broj bodova prema zadanim kriterijima za pojedini instrument: modificirani upitnik, OST, ORAI i ABONE. U procjeni uspješnosti pojedinog instrumenta u predviđanju niske vrijednosti BMD-a za uključujući broj bodova korišten je granični broj bodova predviđen od autora svakog modela i prema studijama u kojima su navedeni instrumenti validirani: 9 i više bodova za ORAI, ≥ 2 boda za ABONE, manje od 2 boda za OST (60, 66,69) (Tablica 1).

Evaluacija modificiranoga upitnika učinjena je usporedbom (računanjem osjetljivosti, specifičnosti i oblikovanjem ROC krivulje) našeg upitnika sa modelima ORAI, ABONE i OST u predviđanju 3 kategorije T-vrijednosti u području vrata bedrene kosti: $< -1,0$; $< -2,0$ i $< -2,5$.

**PRIMJENA I EVALUACIJA
MODIFICIRANOGA UPITNIKA**

(1000 žena \geq 45 godina)



Dijagram 2. Shematski prikaz primjene i evaluacije modificiranoga upitnika

Tablica 1. Obilježja instrumenata za predviđanje niske vrijednosti BMD-a, granični broj bodova i način bodovanja prema zadanim kriterijima

Instrument za predviđanje niske vrijednosti BMD-a	Granica bodova za evaluaciju, regija DXA mjerenja i granična T-vrijednost instrumenta	Računanje broja bodova prema zadanom kriteriju
ORAI - Instrument za procjenu rizika za osteoporozu	≥ 9 VBK* ili LK** $\leq -2,0$	Dob: 15 za ≥ 75 godina 9 za 65-74 godina 5 za 55-64 godina Težina: 9 za < 60 kg 3 za 60-69,9 kg Terapija estrogenima: 2 ako je sad ne uzima
ABONE - Dob, tjelesna težina, neuzimanje estrogena	≥ 2 UK*** ili VBK* ili LK** $\leq -2,5$	Dob: 1 za > 65 godina Težina: 1 za $< 63,5$ kg Terapija estrogenima: 1 ako nikad nije uzimala oralne kontraceptive ili terapiju estrogenima najmanje 6 mjeseci
OST- Instrument za samovrednovanje osteoporoze	< 2 VBK* $\leq -2,5$	Računanje bodova prema formuli: $0,2x$ (tjelesna težina (kg)-dob (godine))

* VBK – T-vrijednost u regiji vrata bedrene kosti

** LK – ukupna T-vrijednost za područje L1-L4

*** UK – ukupna T-vrijednost u regiji kuka

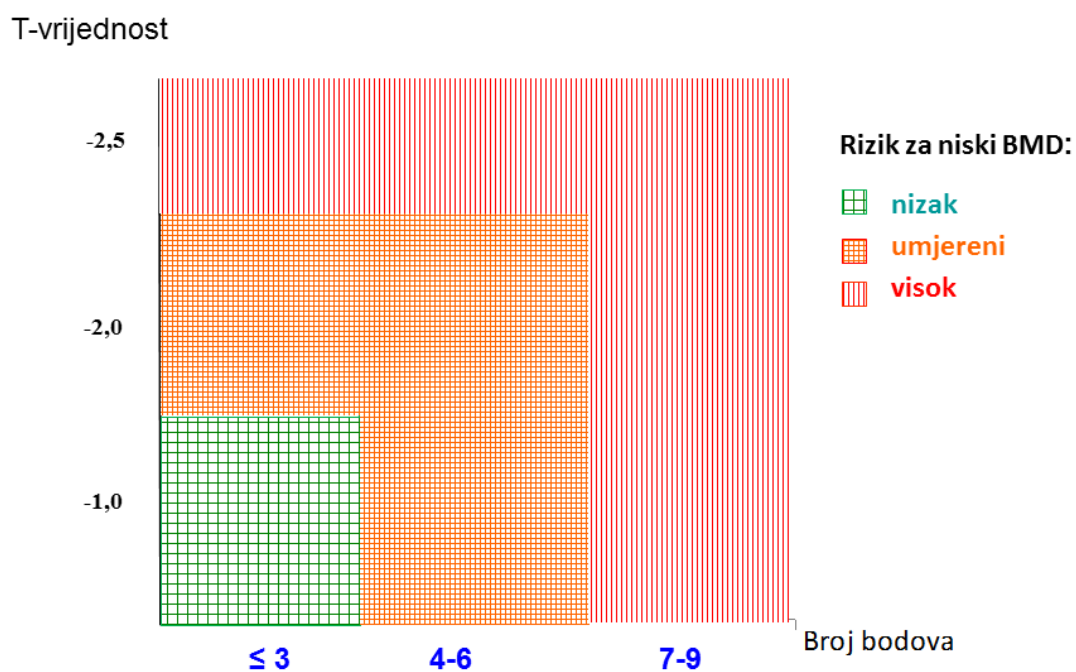
3.2.5. Oblikovanje novoformiranoga modificiranoga upitnika i grafičkog prikaza za procjenu rizika za nisku vrijednost mineralne gustoće kosti

Nakon odabira čimbenika rizika i njihova bodovanja, zamišljeni model novoformiranoga modificiranoga upitnika prikazan je na Slici 3.

Varijabla	kategorije	Broj bodova
DOB	45-54 55-64 65-74 ≥ 75	
Težina (kg)	< 60 60-69 ≥ 70	
Trajanje menopauze (godine)	< 5 5-9 ≥ 10	
Osteoporoza/prijelom kuka u obitelji	1- Da 2- Ne	
Prijelom nakon 45-e godine života	1- Da 2- Ne	
Pušenje cigareta	1-da 2-bivši 3-ne	
Konzumiranje alkohola	1-ne 2-prigodno 3-da	
Konzumiranje mlijeka	1-ne 2-1šalica 3-2/više	
	UKUPNI ZBROJ BODOVA:	X
	Rizik za niski BMD:	A = nizak B= umjereni C= visoki

Slika 3. Zamišljeni model modificiranoga upitnika sa čimbenicima rizika i zamišljenim načinom bodovanja u svrhu predviđanja niske vrijednosti BMD-a

Nakon evaluacije i validacije našeg modela, cilj je oblikovati grafički prikaz predviđanja snižene vrijednosti BMD-a (izraženo kao 3 kategorije T-vrijednosti) s obzirom na broj bodova (Slika 4).



Slika 4. Zamišljeni model grafičkog prikaza predviđanja različitih T-vrijednosti (-1,0; -2,0, -2,5) prema očekivanim rezultatima dobivenih bodovanjem

3.3. Statističke metode

Podaci su prikazani tablično i grafički. Smirnov-Kolmogorovljevim testom je napravljena analiza normalnosti raspodjele podataka i shodno dobivenim podacima su se u daljnjoj analizi koristili odgovarajući neparametrijski testovi. Razlike u kategorijskim varijablama između kategorija T-vrijednosti ($>-1,0$, $\leq -1,0$ do $-2,5$; $\leq -2,5$) analizirane su χ^2 (hi-kvadrat) testom, dok su se razlike u kvantitativnim vrijednostima analizirale Kruskal-Wallisovim testom. Na temelju statističke logističke regresijske analize svake pojedinačne varijable (čimbenika rizika) sa T-vrijednosti $\leq -2,5$ izmjerenoj ili u području vrata bedrene kosti (neck T-score) i/ili u području lumbalne kralježnice (total T-score za L1-L4) odabrane su one varijable koje najbolje predviđaju nisku vrijednost BMD-a. Od odabranih varijabli, za svaku pojedinačnu varijablu koja predviđa T-vrijednost $\leq -2,5$ u regiji vrata bedrene kosti izvedene su krivulje osjetljivosti (engl. Receiver Operating Curve, skr. ROC) te su na temelju najoptimalnije dobivene osjetljivosti i specifičnosti utvrđene granične vrijednosti svake pojedinačne varijable koja će biti korištena u daljnjem bodovanju. Temeljem tih podataka, na pilot uzorku (inicijalna kohorta) je načinjeno najoptimalnije bodovanje upitnika u predviđanju T-vrijednosti $\leq -2,5$ u regiji vrata bedrene kosti te je isti način bodovanja primijenjen na ukupnom broju ispitanica (validacijska kohorta). Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima. U analizi se koristila programska podrška MedCalc Statistical Software version 13.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014).

4. REZULTATI

4.1. Rezultati pilot studije – odabir kliničkih varijabli za oblikovanje modificiranoga upitnika na temelju statističke analize

U prvoj fazi oblikovanja modificiranoga upitnika, u pilot studiji, bilo je uključeno 200 ispitanica u dobi od 45 godina i više koje su zadovoljavale uključujuće /isključujuće kriterije za sudjelovanje u istraživanju. Zastupljenost pojedinih čimbenika rizika u odnosu na najnižu T-vrijednost izmjerenu u regiji vrata bedrene kosti ili u području lumbalne kralježnice prikazana je u Tablici 2. Uporabom hi-kvadrat (χ^2) testa nisu registrirane statistički značajne razlike između 3 skupine ispitanica prema izmjerenoj T-vrijednosti ($> -1,0$; $\leq -1,0$ do $-2,5$; $\leq -2,5$) s obzirom na navedene čimbenike rizika: osteoporozu ili prijelom kuka u majke nakon 50-e godine života u obiteljskoj anamnezi, prijelom uz minimalnu traumu nakon 45-e godine života u osobnoj anamnezi, pušenje cigareta, konzumaciju alkoholnih pića, konzumaciju mlijeka i mliječnih proizvoda, tjelesnu aktivnost i uzimanje hormonske nadomjesne terapije u anamnezi (Tablica 2).

Tablica 2. Prikaz raspodjele i statističke povezanosti rizičnih čimbenika s obzirom na zadanu T-vrijednost u pilot studiji (200 ispitanica u pilot studiji)

Čimbenici rizika i statistička značajnost		STATUS (N=200)							
		T-vrijednost > -1,0		T-vrijednost ≤ -1,0 do > -2,5		T-vrijednost ≤ -2,5		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%	N	%
OP u obitelji* P=0,422	Ne	59	95,2	85	89,5	40	93,0	184	92,0
	Da	3	4,8	10	10,5	3	7,0	16	8,0
Prijelom P= 0,163	Ne	55	88,7	77	81,1	32	74,4	164	82,0
	Da	7	11,3	18	18,9	11	25,6	36	18,0
Pušenje P=0,787	Nikada	43	69,4	65	68,4	33	76,7	141	70,5
	Bivši	4	6,5	9	9,5	2	4,7	15	7,5
	Da	15	24,2	21	22,1	8	18,6	44	22,0
Alkohol P=0,435	< 1 jed.	57	91,9	88	92,6	37	86,0	182	91,0
	1-3 jed.	5	8,1	7	7,4	6	14,0	18	9,0
	> 3 jed.	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Konzumiranje mlijeka i mliječnih proizvoda P=0,763	Ne	20	32,3	28	29,5	9	20,9	57	28,5
	1 šalica	28	45,2	45	47,4	24	55,8	97	48,5
	Više	14	22,6	22	23,2	10	23,3	46	23,0
Tjelesna aktivnost P=0,536	Ne	14	22,6	26	27,4	13	30,2	53	26,5
	≤ 2x tjedno	45	72,6	68	71,6	28	65,1	141	70,5
	≥ 3x tjedno	3	4,8	1	1,1	2	4,7	6	3,0
HNT** P= 0,871	Ne	56	90,3	86	90,5	40	93,0	182	91,0
	Da	6	9,7	9	9,5	3	7,0	18	9,0

U analizi je korišten χ^2 test uz statističku značajnost $p < 0,05$

*osteoporozu ili prijelom kuka u majke nakon 50-e godine života u obiteljskoj anamnezi

** uzimanje hormonske nadomjesne terapije

Tri skupine ispitanica prema zadanim kategorijama T-vrijednosti u regiji vrata bedrene kosti ili u području lumbalne kralježnice ($> -1,0$; $\leq -1,0$ do $-2,5$; $\leq -2,5$) statistički su se značajno razlikovale s obzirom na dob, tjelesnu težinu (TT), tjelesnu visinu (TV) i trajanje menopauze. Nije registrirana statistički značajna razlika s obzirom na indeks tjelesne mase (BMI) i dob menopauze (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela i statistička povezanost rizičnih čimbenika s obzirom na T- vrijednost u regiji vrata bedrene kosti ili u području lumbalne kralježnice u pilot studiji (200 ispitanica)

T-vrijednost i statistička značajnost	Broj	Srednja vrijednost	SD	percentile			
				25	50 (medijan)	75	
DOB (god)	$> -1,0$	62	55,65	8,19	49,75	54,00	59,25
	$\leq -1,0 > -2,5$	95	60,36	9,90	52,00	60,00	68,00
	$\leq -2,5$	43	66,14	10,24	58,00	64,00	75,00
TT (kg)	$> -1,0$	62	75,77	12,31	67,00	75,00	84,00
	$\leq -1,0 > -2,5$	95	70,23	9,07	64,00	70,00	77,00
	$\leq -2,5$	43	68,91	11,10	61,00	68,00	75,00
TV (cm)	$> -1,0$	62	165,27	5,48	160,00	165,00	169,25
	$\leq -1,0 > -2,5$	95	163,28	6,01	160,00	164,00	168,00
	$\leq -2,5$	43	160,93	6,04	158,00	160,00	165,00
BMI (kg/m ²)	$> -1,0$	62	27,76	4,61	24,13	27,35	31,30
	$\leq -1,0 > -2,5$	95	26,39	3,51	23,50	26,20	29,40
	$\leq -2,5$	43	26,69	4,55	23,00	26,50	29,30
Dob menopauze (god)	$> -1,0$	42	48,90	5,35	45,00	49,00	53,00
	$\leq -1,0 > -2,5$	78	48,21	5,17	45,00	49,00	52,00
	$\leq -2,5$	42	48,12	6,11	44,75	50,00	52,50
Trajanje menopauze (god)	$> -1,0$	62	6,37	8,32	0,00	3,50	7,25
	$\leq -1,0 > -2,5$	95	11,87	10,53	3,00	9,00	21,00
	$\leq -2,5$	43	17,93	10,45	10,00	15,00	24,00

U analizi je korišten Kruskal-Wallis test; vrijednosti $p < 0,05$ su statistički značajne i označene sa*
SD- standardna devijacija

U cilju dodatne usporedbe našeg modela sa ostalim instrumentima koji su u obzir uzimali T-vrijednost u regiji vrata bedrene kosti, uporabom χ^2 testa dodatno je učinjena usporedba svake pojedinačne varijable za svaku od 3 kategorije T-vrijednosti u regiji vrata bedrene kosti u odnosu na ostale kategorije T-vrijednosti ($< -2,5$: ostali; $< -2,0$: ostali; $< -1,0$: ostali). Budući da su se dob ispitanica, tjelesna težina, tjelesna visina i trajanje menopauze pokazali značajnim u predikciji za sve zadane kategorije T-vrijednosti u regiji vrata bedrene kosti, te

varijable su korištene u daljnjem formiranju našeg mjernoga instrumenta za predviđanje niske vrijednosti BMD-a. Tjelesna težina pokazala je graničnu značajnost u predviđanju T-vrijednosti $\leq -2,5$, no za ostale T- vrijednosti ($< -2,0$ i $< -1,0$) pokazala je visoku statističku značajnost (Tablica 4).

Tablica 4. Prikaz povezanosti pojedinih kliničkih varijabli prema kategorijama T-vrijednosti u regiji vrata bedrene kosti

Varijabla	T-vrijednost	Statistička značajnost (P)
DOB/dexa (god)	$\leq -2,5$	$<0,001^*$
	$< -2,0$	$0,001^*$
	$< -1,0$	$<0,001^*$
TT (kg)	$\leq -2,5$	0,213
	$< -2,0$	$0,003^*$
	$< -1,0$	$<0,001^*$
TV (cm)	$\leq -2,5$	$0,006^*$
	$< -2,0$	$0,005^*$
	$< -1,0$	$0,002^*$
BMI (kg/m ²)	$\leq -2,5$	0,797
	$< -2,0$	0,132
	$< -1,0$	0,057
Dob menopauze (god)	$\leq -2,5$	0,388
	$< -2,0$	0,067
	$< -1,0$	0,142
Trajanje menopauze (god)	$\leq -2,5$	$<0,001^*$
	$< -2,0$	$0,000^*$
	$< -1,0$	$<0,001^*$

U analizi je korišten χ^2 - test; vrijednosti $p < 0,05$ su statistički značajne i označene sa*

Za svaku pojedinačnu varijablu koja predviđa T-vrijednost $\leq -2,5$ u regiji vrata bedrene kosti izvedene su krivulje osjetljivosti te su na temelju najoptimalnije dobivene osjetljivosti i specifičnosti utvrđene granične vrijednosti svake pojedinačne varijable koja će biti korištena u daljnjem bodovanju.

S obzirom na dobivene ROC krivulje, najznačajniji prediktori za T-vrijednost $\leq -2,5$ u regiji vrata bedrene kosti su: duljina trajanja menopauze, dob ispitanica, tjelesna visina i tjelesna težina. Primjenom hi-kvadrat testa najveća statistička povezanost između odabranih varijabli i T- vrijednosti $\leq -2,5$ u regiji vrata bedrene kosti utvrđena je za: trajanje menopauze >14 godina (osjetljivost 86,7%; specifičnost 71,4%), zatim za dob > 65 godina (osjetljivost 80,0%; specifičnost 74,1%), tjelesnu visinu ≤ 160 cm (osjetljivost 80,0%; specifičnost 65,9%) dok je podjednaka osjetljivost ali manja specifičnost utvrđena za tjelesnu težinu ≤ 73 kg (osjetljivost 80,0%, specifičnost 43,2%) (Tablica 5).

Tablica 5. Prikaz osjetljivost, specifičnosti i površine ispod krivulje osjetljivosti varijabli odabranih za uključivanje u modificirani upitnik

Varijabla	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	AUROC
Trajanje menopauze > 14 godina	86,7	71,4	0,836
Dob > 65 godina	80,0	74,1	0,795
Tjelesna visina ≤ 160 cm	80,0	65,9	0,711
Tjelesna težina ≤ 73 kg	80,0	43,2	0,597

AUROC - površina ispod krivulje osjetljivosti

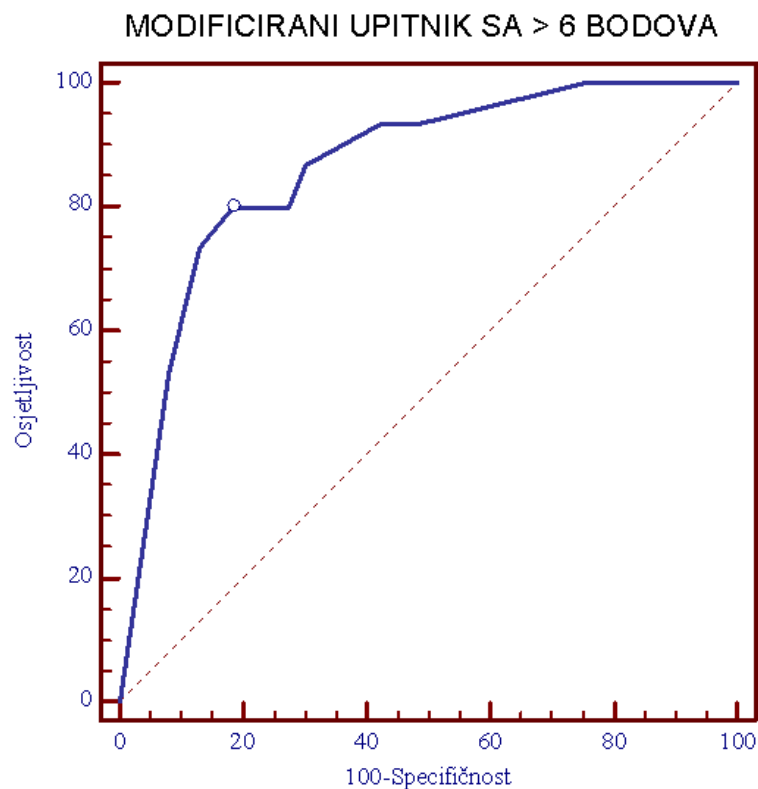
S obzirom na doprinos predviđanju rizika za T-vrijednost $\leq -2,5$ u regiji vrata bedrene kosti svakom čimbeniku rizika dodijeljen je određeni broj bodova: po 3 boda za dob > 65 godina i za trajanje menopauze > 14 godina, 2 boda za tjelesnu visinu ≤ 160 cm i 1 bod za tjelesnu težinu do 73 kg (Tablica 6).

Tablica 6. Bodovanje pojedinih varijabli uključenih u modificirani upitnik s obzirom na njihov doprinos predviđanju rizika za T-vrijednost $\leq -2,5$ u regiji vrata bedrene kosti

Varijabla	kategorije	Rizik za T-vrijednost $\leq -2,5$ u regiji VBK*	Dodijeljen broj bodova
DOB/dexa (godine)	< 65	0,270	-
	> 65	3,083	3
Trajanje menopauze (godine)	< 14	0,187	-
	> 14	3,025	3
Tjelesna visina (godine)	> 160	0,303	-
	\leq 160	2,349	2
Tjelesna težina (kg)	> 73	0,463	-
	\leq 73	1,410	1

* VBK- vrat bedrene kosti

Generiranjem krivulje osjetljivosti uzevši u obzir sve 4 varijable (dob > 65 godina, trajanje menopauze > 14 godina, tjelesnu visinu ≤ 160 cm i tjelesnu težinu ≤ 73 kg) utvrđeno je da se zastupljenošću više od 6 bodova postiže visoka osjetljivost (80%) i specifičnost (81,6%) u predviđanju T-vrijednosti $\leq -2,5$ u regiji vrata bedrene kosti. Zbog toga je za novoformirani model predviđanja niske vrijednosti BMD-a odabran kriterij sa granicom bodovanja većom od 6 bodova (Slika 5).



Slika 5. Prikaz krivulje osjetljivosti novoformiranog bodovanja ako su uključene 4 varijable: dob ispitanice > 65 godina, trajanje menopauze > 14 godina, tjelesna visina \leq 160 cm i tjelesna težina \leq 73 kg. Za postizanje osjetljivosti od 80% i specifičnosti od 81,62 %, ispitanice moraju imati više od 6 od ukupno 9 mogućih bodova prema zadanim graničnim vrijednostima za pojedini čimbenik rizika

4.2. Primjena novoformiranoga modificiranoga upitnika

4.2.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanica

Novoformirani upitnik sa 4 odabrana kriterija primijenjen je u 1000 žena u dobi ≥ 45 godina (validacijska kohorta) koje su zadovoljavale jednake uključujuće i isključujuće kriterije kao i ispitanice u pilot studiji. Prosječna dob ispitanica bila je 60,4 godina (raspon 45-87). U postmenopauzi je bilo 841 (84,1%) ispitanica sa trajanjem menopauze u rasponu od 1-54 godine (prosjek 13,7). Dobiveni anamnestički podaci o osteoporozi u obitelji bili su nešto opširniji od traženih prema upitniku te je osteoporozi u obitelji navelo 67 (6,7%) ispitanica: 58 u majke, u 6 ispitanica osteoporozi je imala sestra, u dvije ispitanice baka, a kod jedne ispitanice osteoporozi je imao otac. Prema klasifikaciji SZO za vrijednosti indeksa tjelesne mase 355 (35,5%) ispitanica imalo je urednu tjelesnu težinu (BMI od 18,5-24,9), 420 (42,%) prekomjernu tjelesnu težinu (BMI od 25-29,9) a u 21,2% i 0,8% ispitanica je utvrđena pretilost odnosno teška pretilost. Od 593 ispitanice sa tjelesnom težinom ≤ 73 kg njih 35% je imalo normalan BMI (18,5-24,9) dok je 229 (22,9%) odnosno 14 (0,14%) žena imalo prekomjernu tjelesnu težinu odnosno debljinu. Demografske karakteristike i zastupljenost pojedinih rizičnih čimbenika za osteoporozi u 1000 ispitanica uključenih u istraživanje prikazano je u Tablici 7. Anamnestički podatak o prijelomu bilo koje lokalizacije navelo je ukupno 163 (16,3%) ispitanica. Najveći broj prijeloma registriran je u području podlaktice (37,4%), zatim u području skočnog zgloba (10,4%), potkoljenice (10,4%) i kostima stopala (10%), dok je manji broj zabilježen u ostalim lokalizacijama (rebra, kralješci, šaka, nadlaktica, ključna kost). Višebrojni prijelomi zabilježeni su u 24 (14,7%) ispitanice.

Tablica 7. Demografske i kliničke karakteristike ispitanica (n=1000)

Obilježje	Rezultat
Dob (godine) *	60,4 (45-87)
Tjelesna težina (kg) *	71,7 (43-120)
Tjelesna visina (cm) *	163,3 (145-185)
BMI *	26,9 (16,8-46,2)
BMI**	
<18,5	5 (0,5)
18,5-24,9	355 (35,5)
25-29,9	420 (42,0)
30-39,9	212 (21,2)
≥40	8 (0,8)
Dob menopauze (godine) * (n=841)	48,4 (26-57)
Trajanje menopauze (godine) * (n=841)	13,7 (1-54)
Osteoporoza u obitelji **	67 (6,7)
Prijelom u anamnezi **	163 (16,3)
Pušenje cigareta u anamnezi **	
Nepušač	700 (70,0)
Sadašnji pušač	197 (19,7)
Bivši pušač	103 (10,3)
Konsumacija alkohola**	
< 1 jedinice dnevno***	902 (90,2)
1-3 jedinice dnevno	98 (9,8)
Konsumacija mlijeka i mliječnih proizvoda **	
Ne konzumira	319 (31,9)
1 šalica dnevno	474 (47,4)
Više od 2 šalice dnevno	207 (20,7)
Tjelesna aktivnost **	
< 2x tjedno	322 (32,2)
≥ 3x tjedno	664 (66,4)
Aktivna tjelesna aktivnost	14 (1,4)

* prosjek (raspon)

** broj (%)

*** jedinica alkohola= ekvivalent 285 ml piva, 30 ml žestokih pića ili 120 ml vina

4.2.2. Raspodjela ispitanica prema registriranoj vrijednosti mineralne gustoće kosti

Uzevši u obzir najnižu izmjerenu T-vrijednost u jednoj od regija mjerenja (vrat bedrene kosti ili ukupnu vrijednost za L1-L4) osteoporoza (T-vrijednost $\leq -2,5$) je registrirana u 223 (22,3%) ispitanice, a osteopenija (T-vrijednost $\leq -1,0$) u njih 487 (48,7%). U skupini ispitanica u dobi od 45-64 godine T-vrijednost $\leq -2,5$ registrirana je u ukupno 110 (16,2%) žena: u 12,8% u području L1-L4, u njih 0,9% u regiji vrata bedrene kosti, a u 2,5 % žena u obje regije. U skupini ispitanica u dobi 65 godina i više, T-vrijednost $\leq -2,5$ izmjerena je u 113 (34,4%) žena: 21(6,5 %) u regiji vrata bedrene kosti, 19,7% u području L1-L4, a u 9,1% njih u obje regije. Zastupljenost pojedinih kategorija T-vrijednosti ($> -1,0$; $< -1,0$ do $-2,5$; $< -2,5$) prema regijama mjerenja prikazana je u Tablici 8.

Tablica 8. Raspodjela ispitanica prema registriranim T-vrijednostima u području vrata bedrene kosti i lumbalne kralježnice (L1-L4)

	Broj (%) ispitanica 45 - 64 godina (n=680)	Broj (%) ispitanica ≥ 65 godina (n=320)
T-vrijednost vrat bedrene kosti		
$> -1,0$	338 (49,7)	81 (25,3)
$< -1,0$ do $-2,5$	319 (46,9)	189 (59,1)
$< -2,5$	23 (3,4%)	50 (15,6)
T-vrijednost L1-L4		
$> -1,0$	319 (46,9)	107 (33,4)
$< -1,0$ do $-2,5$	257 (37,8)	121 (37,8)
$< -2,5$	104 (15,3)	92 (28,8)
T-vrijednost $\leq -2,5$		
Obje regije	17 (2,5)	29 (9,1)
Samo VBK	6 (0,9)	21 (6,5)
Samo L1-L4	87 (12,8)	63 (19,7)

4.2.3. Raspodjela ispitanica prema zastupljenosti pojedinih kliničkih varijabli odabranih i bodovanih na temelju modificiranoga upitnika

U skupini ispitanica starijih od 65 godina, 209 (65,3%) imalo je ispunjen kriterij za predviđanje niske vrijednosti BMD-a primjenom modificiranoga upitnika: 61 sa 7 bodova, 48 ispitanica sa 8 bodova, a 100 ispitanica imalo je 9 bodova.

U skupini ispitanica u dobi od 45 do 64 godine, niti jednoj ispitanici nije dodijeljeno više od 6 bodova. Najveći broj ispitanica u dobi do 64 godine imalo je 1 bod (34,7%), a 198 (29,1%) ispitanica nije dodijeljen niti jedan bod (Tablica 9).

Tablica 9. Broj dodijeljenih bodova primjenom modificiranoga upitnika u dvije grupe ispitanica s obzirom na dob (45-64 godine i ≥ 65 godina)

Broj bodova	Broj (%) ispitanica 45 - 64 godina (n=680)	Broj (%) ispitanica ≥ 65 godina (n=320)
0	198 (29,1)	4 (1,2)
1	236 (34,7)	0
2	39 (5,7)	1 (0,3)
3	165 (24,3)	14 (4,4)
4	17 (2,5)	6 (1,9)
5	8 (1,2)	4 (1,2)
6	17 (2,5)	82 (25,6)
7	0	61 (19,1)
8	0	48 (15)
9	0	100 (31,3)

T-vrijednost $\leq -2,5$ u regiji vrata bedrene kosti registrirana je u ukupno 73 (7,3%) ispitanice. U skupini žena od 45 -64 godine navedena T-vrijednost registrirana je u njih 23 (3,4%): 1 ispitanica je imala 0 bodova, dvije 4 boda, 8 je imalo 3 boda, a 11 (48 %) žena

imalo je samo 1 bod koji je dodijeljen zbog kriterija tjelesne težine ≤ 73 kg. Ukupno je 20 (87%) žena u toj skupini imalo tjelesnu težinu manju od 73 kg.

U dobnoj skupini ≥ 65 godina T-vrijednost $\leq -2,5$ u regiji vrata bedrene kosti izmjerena je u 50 žena: 22 (44%) ispitanica imalo je 9 bodova, a manje od graničnih 7 bodova imalo je njih 5. 33 (66%) ispitanica u toj dobnoj skupini imalo je tjelesnu visinu ≤ 160 cm. Ispitanice u dobi ≥ 65 godina sa osteoporozom u regiji vrata bedrene kosti, a u usporedbi sa mlađom skupinom, bile su u prosjeku 17,2 godina starije, imale su veću prosječnu tjelesnu težinu (67,9 prema 63,9 kg), nižu tjelesnu visinu (159,7 prema 164,7 cm) i znatno dulje prosječno trajanje menopauze (25,8 prema 7,3 godine) (Tablica 10).

Tablica 10. Usporedba dvije grupe ispitanica (45-64 godine i ≥ 65 godina) sa izmjerenom T-vrijednosti $\leq -2,5$ u regiji vrata bedrene kosti s obzirom na zastupljenost pojedinih varijabli

Varijabla	Broj ispitanica (%) 45-64 godine (n=23)	Broj ispitanica (%) ≥ 65 godina (n= 50)
Dob (godine) Srednja vrijednost (raspon)	56,4 (45-63)	73,6 (65-86)
Tjelesna težina (kg) Srednja vrijednost (raspon)	63,9 (52-87)	67,9 (50-90)
≤ 60	9 (39,1)	13 (26,0)
61-73	11 (47,8)	24 (48,0)
≥ 74	3 (13,1)	13 (26,0)
Tjelesna visina (cm) Srednja vrijednost (raspon)	164,7 (153-173)	159,7 (150-173)
≤ 160	7 (30,4)	33 (66,0)
≥ 161	16 (69,6)	17 (34,0)
Trajanje menopauze (godine) Srednja vrijednost (raspon)	7,3 (0-21)	25,8 (15-54)
1-5	9 (38,1)	0
6-14	11 (47,8)	0
15-20	2 (8,7)	13(26,0)
21-29	1(4,3)	19 (38,0)
≥ 30	0	18 (36,0)
Dodijeljen broj bodova		
0	1 (8,7)	0
1	11 (47,8)	0
2	0	0
3	8 (34,8)	0
4	2 (8,7)	0
5	0	0
6	0	5 (10,0)
7	0	14 (28,0)
8	0	9 (18,0)
9	0	22 (44,0)

4.3. Evaluacija modificiranoga upitnika

Novoformirani modificirani upitnik primijenjen je u 1000 ispitanica, te je svakoj dodijeljen odgovarajući broj bodova prema prisutnim čimbenicima rizika. Povezanost broja bodova sa niskom vrijednosti BMD-a u području vrata bedrene kosti, izraženo za 3 kategorije T-vrijednosti, ocijenjena je računanjem osjetljivosti i specifičnosti i krivuljom osjetljivosti. Naš upitnik je pokazao najbolju sposobnost predviđanja niske vrijednosti BMD-a u području vrata bedrene kosti uzimajući kao kriterij granicu bodova > 6 bodova: za T-vrijednost $< -2,5$ (osjetljivost 58,9%; specifičnost 82,1%) i za T-vrijednost $< -2,0$ (osjetljivost 47,2%; specifičnost 84,9%). U predviđanju T- vrijednosti $< -1,0$ specifičnost raste (91,4%) ali uz pad osjetljivosti (29,8%) (Tablica 11)

Tablica 11. Osjetljivost i specifičnost našeg upitnika u predviđanju različitih kategorija T-vrijednosti ($<-2,5$; $<-2,0$; $<-1,0$) u regiji vrata bedrene kosti

Broj bodova	Osjetljivost %	95% CI za osjetljivost	Specifičnost %	95% CI za specifičnost	OR	95% za OR
< -2,5	58,9	46,77-70,29	82,1	79,47-84,51	6,57	3,89-11,7
< -2,0	47,2	39,75-54,79	84,9	82,24-87,26	5,02	3,48-7,22
< -1,0	29,8	26,08-33,68	91,4	88,3-93,91	4,51	3,04-6,82

CI – raspon pouzdanosti (engl. confidence interval)

OR – omjer izgleda (engl. odds ratio)

4.4. Rezultati usporedne primjene modificiranoga upitnika sa ostalim instrumentima za predviđanje niske vrijednosti mineralne gustoće kosti

Svakoj od ukupno 1000 ispitanica dodatno je dodijeljen broj bodova prema zadanim kriterijima za pojedini instrument: OST, ORAI i ABONE. U procjeni uspješnosti pojedinog instrumenta u predviđanju niske vrijednosti BMD-a za uključujući broj bodova korišten je granični broj bodova predviđen od autora svakog modela i prema studijama u kojima su navedeni instrumenti validirani: 9 i više bodova za ORAI, ≥ 2 boda za ABONE, manje od 2 boda za OST (Tablica 1), (60, 66, 69). Primjenom uključujućeg kriterija od > 6 bodova (dakle, 7-9 bodova), a u usporedbi sa ostalim instrumentima, naš upitnik je sveukupno pokazao podjednaku sposobnost u predviđanju svih zadanih kategorija T-vrijednosti u području vrata bedrene kosti. Vrijednosti OR (od engl. odds ratio), pokazatelji kvalitete predikcije bodovanja, za T-vrijednost $< -1,0$ u regiji vrata bedrene kosti bile su u rasponu od 3,4 za ABONE do 4,51 za naš upitnik. Za niže T- vrijednosti sposobnost predikcije svih upitnika je nešto veća: za T-vrijednost $< -2,0$ u rasponu od 5,02 za naš upitnik do 6,32 za ABONE, a za T-vrijednost $< -2,5$ u rasponu od 5,95 za OST do 6,95 za ORAI. Međutim, naš upitnik je pokazao znatno veću specifičnost ali manju osjetljivost za sve tri kategorije T-vrijednosti: od 82,1% za T-vrijednost $< -2,5$ do 91,4% za T-vrijednost $< -1,0$. U usporedbi sa ostalim instrumentima, ORAI je pokazao najveću osjetljivost za sve zadane T-vrijednosti ($< -2,5$, $< -2,0$ i $< -1,0$) (Tablica 12).

Tablica 12. Osjetljivost i specifičnost našeg upitnika te usporedba sa ostalim instrumentima u predviđanju različitih kategorija T-vrijednosti u području vrata bedrene kosti (<-2,5; <-2,0; <-1,0)

	% (95% CI)		OR	95% za OR
	Osjetljivost	Specifičnost		
T-vrijednost < -2,5				
Naš upitnik	58,9	82,1	6,57	3,89-11,7
ORAI	86,30 (76,25 - 93,23)	52,48 (49,21- 55,7)	6,95	3,5-15,4
ABONE	83,56 (73,05 - 91,21)	55,90 (52,63 -59,14)	6,44	3,37-13,31
OST	80,82 (69,92 - 89,10)	58,58 (55,33 - 61,77)	5,95	3,22-11,71
T-vrijednost < -2,0				
Naš upitnik	47,2	84,9	5,02	3,48-7,22
ORAI	81,67 (75,23 - 87,03)	56,53 (53,06 - 59,96)	5,79	3,83 – 8,94
ABONE	80,56 (74,01 - 86,07)	60,42 (56,97 - 63,79)	6,32	4,21 - 9,66
OST	77,22 (70,39 - 83,13)	62,93 (59,52 - 66,24)	5,75	3,91 - 8,59
T-vrijednost < -1,0				
Naš upitnik	29,8	91,4	4,51	3,04 - 6,82
ORAI	64,20 (60,15- 68,10)	68,90 (64,22 -73,31)	3,97	3,01- 5,24
ABONE	59,24 (55,11 - 63,27)	70,02 (65,38 -74,39)	3,4	2,58 - 4,48
OST	58,18 (54,05 - 62,22)	74,94 (70,5 - 79,02)	4,16	3,13 - 5,54

CI – raspon pouzdanosti (engl. confidence interval)

OR – omjer izgleda (engl. odds ratio)

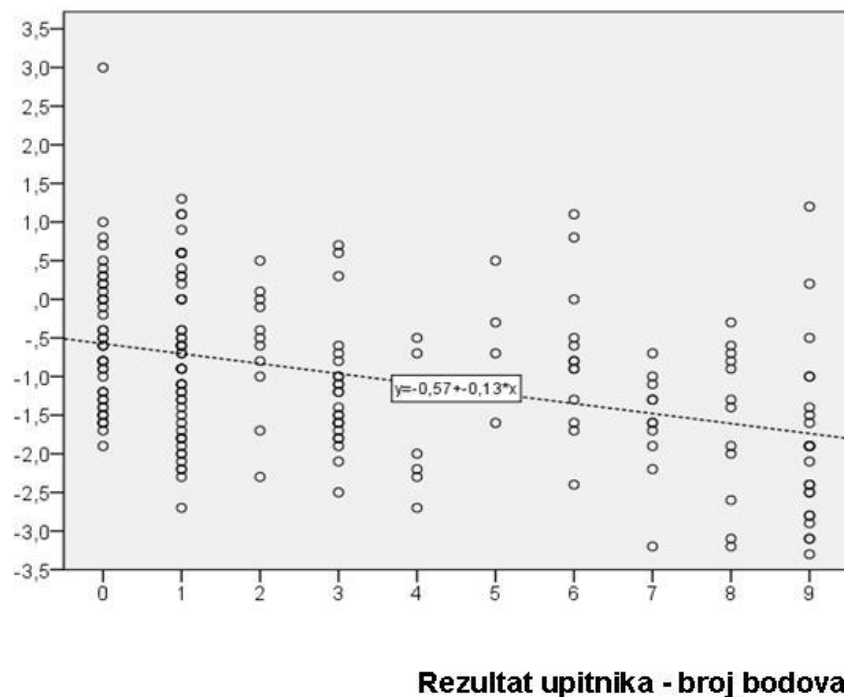
4.5. Završni tablični i grafički prikaz modificiranoga upitnika

Konačni grafički prikaz primjene bodovanja oblikovan je na temelju povezanosti T-vrijednosti u regiji vrata bedrene kosti sa brojem bodova koji su dodijeljeni na temelju modificiranoga upitnika. U tzv. „raspršenom prikazu“ regresijski pravac prikazuje negativnu linearnu povezanost broja bodova sa T-vrijednosti u regiji vrata bedrene kosti: veći broj bodova predviđa nižu T-vrijednost.

Iako je regresijski pravac pokazao očekivanu negativnu linearnu povezanost između većeg dodijeljenog broja bodova i niže T-vrijednosti u regiji vrata bedrene kosti, zbog rasapa broja bodova u povezanosti sa pripadajućim T-vrijednostima, prikazana korelacija nije

potpuna. Iako su niže T-vrijednosti većim dijelom povezane sa većim brojem dodijeljenih bodova, u određenog broja ispitanica kojima je dodijeljen manji broj bodova denzitometrijsko snimanje bilo bi propušteno odnosno ne bi bilo indicirano denzitometrijsko snimanje primjenom modificiranog upitnika (Slika 6).

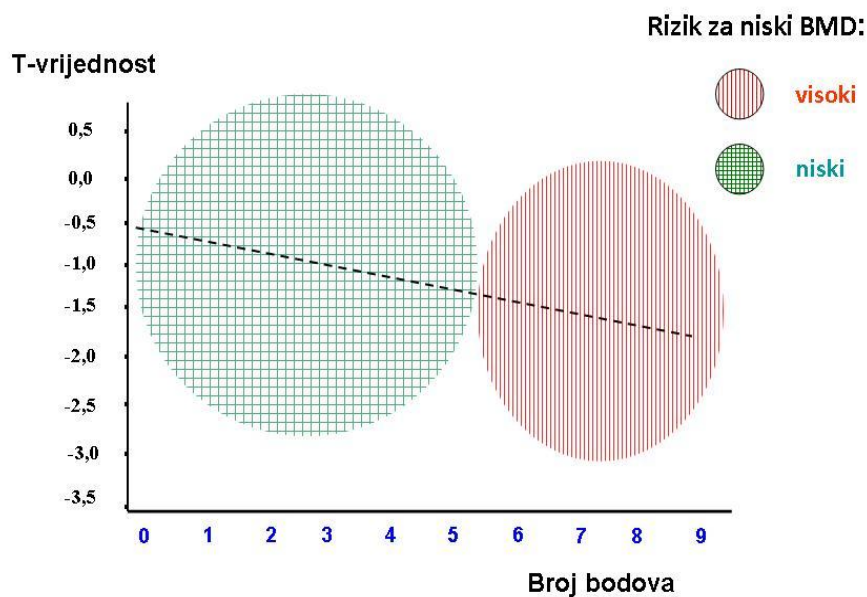
T-vrijednost



Slika 6. Raspršeni prikaz odnosa broja bodova dobivenih primjenom modificiranoga upitnika sa pripadajućim T-vrijednostima u regiji vrata bedrene kosti

S obzirom na grafički prikaz dobiven na temelju primjene modificiranog upitnika, umjesto zamišljenog modela sa 3 kategorije bodova oblikovan je grafički prikaz sa samo dvije kategorije: niskim (≤ 6 bodova) i visokim (7-9 bodova) rizikom za niski BMD (Slika 7).

Sukladno tome, konačni model modificiranoga upitnika također je oblikovan na način da sadrži dvije kategorije bodova u predviđanju rizika za niski BMD (Slika 8).



Slika 7. Konačni grafički prikaz predviđanja različitih kategorija T-vrijednosti u području vrata bedrene kosti prema očekivanim rezultatima dobivenim bodovanjem na temelju modificiranoga upitnika

Varijabla	Kategorije	Broj bodova
Trajanje menopauze (godine)	> 14	3
	< 14	0
DOB	> 65	3
	< 65	0
Tjelesna visina (cm)	≤ 160 cm	2
	> 160 cm	0
Težina (kg)	≤ 73 kg	1
	> 73 kg	0
	UKUPNI BROJ BODOVA:	Maksimalno 9 bodova
	Rizik za niski BMD:	≤ 6 niski 7-9 visoki

Slika 8. Novoformirani modificirani upitnik sa zadanim uključujućim kriterijima i načinom bodovanja

5. RASPRAVA

Većina postojećih smjernica za upućivanje žena na denzitometrijsko snimanje preporučuje mjerenje mineralne gustoće kosti u žena starijih od 65 godina neovisno o čimbenicima rizika za osteoporozu, te u postmenopauzalnih žena mlađih od 65 godina uz prisutnost rizičnih čimbenika kao što su reumatoidni artritis, bolesti gastrointestinalnog sustava, hipertireoza, hiperparatireoidizam, te druge bolesti i primjena lijekova koji negativno utječu na metabolizam kosti (52, 54, 56). Osim bolesti i lijekova za koje je utvrđen rizik za nastanak osteoporoze, u literaturi su opisani brojni drugi čimbenici rizika za osteoporozu, no doprinos pojedinih je specifičan za svaku promatranu populaciju. Upravo je stoga unatoč već postojećim instrumentima za predviđanje niske vrijednosti mineralne gustoće kosti potrebno evaluirati njihovu primjenu u dotad neispitivanoj populaciji. Na taj način može se utvrditi koji od postojećih instrumenata najtočnije predviđa nisku vrijednost mineralne gustoće kosti i vrši najbolju selekciju žena za denzitometrijsko snimanje.

U oblikovanju modificiranoga upitnika korišteni su čimbenici rizika zastupljeni u drugim validiranim instrumentima za predviđanje niske vrijednosti BMD-a. U većini postojećih instrumenata u tu svrhu najčešće je korištena regija vrata bedrene kosti kao jedina regija (u instrumentu OST) ili jedna od regija (vrat ili ukupna T-vrijednost u području bedrene kosti ili ukupna vrijednost za L1-L4) u kojoj je zabilježena najniža zadana T-vrijednost (instrumenti ABONE i ORAI) (Tablica 1). U oblikovanju modificiranoga upitnika kao granična vrijednost prema kojoj je procjenjivana značajnost pojedinih čimbenika rizika, prema definiciji SZO za osteoporozu odabrana je T-vrijednost $\leq -2,5$. Međutim, s obzirom na veći udio žena u dobi do 64 godine života kada su očekivane izraženije promjene BMD-a u području lumbalne kralježnice, a kako bi bili obuhvaćeni i čimbenici rizika koji predviđaju nisku vrijednost BMD-a upravo u tom području, u početnoj fazi pilot studije korištene su obje regije denzitometrijskog mjerenja (vrat bedrene kosti i ukupna T-vrijednost za područje L1-L4). Čimbenici rizika koji su najznačanije predvidjeli najnižu T-vrijednost u jednoj od regija odabrani su za daljnje oblikovanje modificiranoga upitnika. Radi usporedbe modificiranoga upitnika sa ostalim instrumentima koji su oblikovani prema T-vrijednosti u regiji vrata bedrene kosti, oni čimbenici rizika koji su najsnažnije predvidjeli niski BMD u toj regiji odabrani su za konačno oblikovanje modificiranoga upitnika.

Varijable odabrane za uključivanje u modificirani upitnik na pilot uzorku od 200 ispitanica pokazale su visoku osjetljivost ($\geq 80\%$ za sve varijable) i nešto nižu specifičnost

(od 74,2% za dob >65 godina do 43,2% za tjelesnu težinu), dok je konačni model predviđanja sa 4 odabrane varijable pokazao visoku osjetljivost (80%) i specifičnost (81,62%). Međutim, primjenom navedenog načina bodovanja na ukupnom broju ispitanica (1000 žena) modificirani upitnik je pokazao visoku specifičnost u predviđanju zadanih T-vrijednosti u regiji vrata bedrene kosti (od 82,1% za < -2,5 do 91,41% za < -1,0) ali uz pad osjetljivosti (od 58,9 za < -2,5 do 29,8% za < -1,0). Iako su ispitanice u obje grupe (pilot studija i validacijska kohorta) bile sukladne s obzirom na dob, uključujuće kriterije i promatrane kliničke parametre (tjelesna visina, tjelesna težina), praktičnom primjenom odabranih varijabli na većem uzorku došlo je drugačijih rezultata od očekivanih. Slični primjeri opisani su i prilikom oblikovanja i nekih drugih kasnije validiranih instrumenata. Tako su Lydick i koautori registrirali različitu osjetljivost i specifičnost u oblikovanju, validaciji i kliničkoj primjeni instrumenta SCORE: u pilot studiji od 89% i 50%, u validacijskoj kohorti 91% i 40%, dok je kliničkom primjenom u većoj populaciji žena registrana osjetljivost od 98% uz specifičnost od samo 12,5% (83). Moguće objašnjenje „rasapa“ u dobivenim rezultatima u odnosu na očekivane može biti u tome što vjerojatno postoje drugi čimbenici rizika koji nisu bili obuhvaćeni ispitivanjem. Također, budući da se radi o ženama koje su prvi puta upućene na denzitometrijsko snimanje i u kojih su sekundarni uzroci osteoporoze isključeni na temelju anamneze o čimbenicima rizika i o poznatim bolestima koje bi mogle dovesti do osteoporoze, moguće je da u njima postoje neke druge dotad netvrđene ili „tihe“ bolesti i stanja koje su uzrokovale osteoporozu.

Modificirani upitnik je usporednom primjenom sa drugim instrumentima (ORAI, OST, ABONE) u našoj skupini ispitanica pokazao veću specifičnost i nešto nižu osjetljivost u predviđanju niske vrijednosti BMD-a. Prema tome, naš upitnik je pokazao znatno bolju sposobnost u identifikaciji žena u kojih nije indicirano denzitometrijsko snimanje. Primjenom u našoj skupini ispitanica najveću osjetljivost u predviđanju svih kategorija T-vrijednosti pokazao je instrument ORAI, koji procjenu temelji prema dobi, tjelesnoj težini i podatku o uzimanju terapije estrogenima. Iako navedeni instrument boduje dvije od četiri varijable zastupljene u modificiranom upitniku (dob i tjelesnu težinu), zbog različitog načina bodovanja zadanih varijabli (npr. 15 bodova za ≥ 75 godina, a 5 bodova za 55-64 godine) omogućuje bodovanje i mlađim ženama u usporedbi sa modificiranim upitnikom koji boduje tek dob ≥ 65 godina. U većini drugih objavljenih radova koji su ispitivali uspješnost instrumenata OST, ORAI i ABONE u predviđanju T-vrijednosti $\leq -2,5$ u regiji vrata bedrene kosti registrirana je slična osjetljivost ($> 80\%$) ali sveukupno nešto niža specifičnost uz širi raspon dobivenih vrijednosti nego primjenom navedenih instrumenata u našoj skupini ispitanica (u našoj skupini

od 52,5%-58,6%, a u drugim studijama od 27,8% za ORAI do 90% za OST) (Tablica 13). Značaj primjene istog instrumenta u različitim populacijama vidljiva je na primjeru instrumenta ORAI: u populaciji žena srednje dobi od 50,5 godina registrirana je osjetljivost i specifičnost od 50% odnosno 75%, dok su primjenom istog instrumenta u drugoj populaciji žena slične srednje dobi ($54,2 \pm 5,4$ godine) registrirane osjetljivost od 64,1% i specifičnost od 58,9% (84, 57). Sveukupno su drugi instrumenti primjenjeni u našoj skupini ispitanica, uz veći broj zadanih varijabli i kompliciranijeg bodovanja, pokazali podjednake rezultate kao i naš upitnik u predviđanju T-vrijednosti $\leq -2,5$ u regiji vrata bedrene kosti. Prednosti našeg modela su jednostavnost, jer koristi samo 4 kliničke varijable kojima se u slučaju njihove prisutnosti dodjeljuje odgovarajući broj bodova.

Modificirani upitnik je pokazao slabiju sposobnost u predviđanju niske vrijednosti BMD-a u dobnoj skupini žena od 45-64 godine. Prema rezultatima prikazanim u Tablici 9 vidljivo je da primjenom modificiranoga upitnika uz kriterij > 6 bodova (dakle, 7-9 bodova) niti jedna žena u toj dobnoj skupini ne bi bila upućena na denzitometrijsko snimanje. Na taj način bi bila propuštena dijagnoza a time i liječenje osteoporoze u 3,4% žena u kojih je registrirana osteoporoza u regiji vrata bedrene kosti. Uzmemo li kao dijagnozu osteoporoze najnižu T-vrijednost u jednoj od regija mjerenja (vrat bedrene kosti i/ili ukupnu T-vrijednost za L1-L4) udio žena u kojih je propuštena dijagnoza osteoporoze bio bi značajno veći (16,2%). Razlog slabijeg predviđanja niske vrijednosti BMD-a u navedenoj skupini žena može se objasniti primjenom kriterija „dob > 65 godina“ koji je ujedno i snažnije bodovan te na taj način uskraćuje mogućnost bodovanja u mlađoj dobnoj skupini. Također, samo 12,1% žena u toj dobnoj skupini ispunilo je isto tako snažnije bodovan kriterij „trajanje menopauze > 14 godina“ te su na taj način uskraćene u bodovanju. Primjenom kriterija „tjelesna visina ≤ 160 cm“ nije se uspjelo osigurati dovoljan doprinos bodova: u žena starijih od 65 godina izmjerena je manja tjelesna visina pa su na taj način dodatno pojačale svoju prednost u bodovanju u usporedbi sa mlađom skupinom. Usporedbom dvije grupe ispitanica sa izmjerenom T-vrijednosti $\leq -2,5$ u regiji vrata bedrene kosti, vidljivo je da je glavna determinanta koja određuje osteoporozu u dobi od 45-64 godine snižena tjelesna težina: čak 47,8% žena u toj skupini imalo je samo 1 bod i to na temelju kriterija tjelesne težine ≤ 73 kg. U starijoj dobnoj skupini žena osteoporoza je očekivano bila predviđena većim brojem bodova, a glavne determinante koje su predviđjele osteoporozu su dob, trajanje menopauze i tjelesna visina.

Tablica 13. Prikaz rezultata publikacija koje su uspoređivale učinkovitost instrumenata OST, ORAI i ABONE u populaciji perimenopauzalnih i postmenopauzalnih žena

Autor, referenca, populacija	Instrument	Osjetljivost	Specifičnost
Disertacija-modificirani upitnik 1000 žena, 84,1% postmenopauzalnih žena dob 45- 87 godina Srednja dob 60,4	Modificirani upitnik	58,9*	82,1*
	OST	80,8	58,6
	ORAI	86,3	52,5
	ABONE	83,6	55,9
Richy F, Q J Med 2004; (58) 4305 postmenopauzalnih žena Dob 45-96 godina Srednja dob 61,5 godina	OST	92	37
	ORAI	82	45
Cadarette SM, Osteoporos Int 2004; (64) 644 žene 45-90 godina uključene žene sa HNT Srednja dob 62,4 godina	OST	95,3	39,6
	ORAI	92,5	38,7
Cadarette SM, JAMA 2001; (59) 2365 postmenopauzalnih žena Dob ≥ 45 godina Srednja dob 66,4 godine	ORAI	97,5	27,8
	ABONE	83,3	47,7
Martínez-Aguilá D, Rheumatol 2007; (84) 665 postmenopauzalnih žena dob 40-69 godina srednja dob 54,2±5,4 godine	OST	69,2	58,8
	ORAI	64,1	58,9
Rud B. Osteoporosis Int 2005; (57) 2009 žena u perimenopauzi i ranj menopauzi dob 45-58 godina srednja dob 50,5 godina	OST	92	71
	ORAI	50	75
Gourlay ML. Osteoporosis Int 2005; (65) 2539 žena u dobi 45-64 i 1496 žena u dobi 65-96 godine	OST 45-64 godine	89,2	45,0
	≥ 65 godina	84,6	47,5
	ORAI 45-64 godine	88,5	46,2
	≥ 65 godina	89,2	44,7
Hawker G. Osteoporos Int 2012; (85) 994 žene, 53% premenopauzalne Srednja dob 49,4 godina	OST		
	Postmenop. Peri/ premenop.	36 64	82 90

Prema tome, modificirani upitnik nije univerzalno primjenjiv u svim dobnim skupinama: zbog većeg bodovanja dobi i trajanja menopauze, njegova primjena je prihvatljivija za primjenu u dobi od 65 godina i više. Iako prema zadanoj graničnoj vrijednosti sa više od 6 bodova modificirani upitnik nije pokazao sposobnost predviđanja osteoporoze u mlađoj dobnj skupini, utvrdio je značajan doprinos snižene tjelesne težine niskoj vrijednosti mineralne gustoće kosti u mlađoj dobnj skupini u kojoj bi ta varijabla stoga trebala biti bodovana većim brojem bodova. Slične rezultate objavio je Hawker sa koautorima, gdje se snižena tjelesna težina pokazala najsnažnijom determinantom niske koštane mase u žena srednje dobi, a granična vrijednost tjelesne težine je 70 kg (85).

Prema rezultatima denzitometrijskog mjerenja u našem istraživanju, u skupini žena od 45-64 godine, uzevši kao kriterij T-vrijednost $\leq -2,5$ u jednoj od regija mjerenja, u 5 od 6 žena koje su upućene na denzitometrijsko snimanje nije utvrđena osteoporoza. U starijoj skupini žena, osteoporoza je utvrđena u trećine žena koje su upućene na denzitometriju. Međutim, zbog lažno povišenih vrijednosti BMD-a u starijoj dobi uslijed degenerativnih promjena i kompresivnih prijeloma kralješaka, moguće da je stvarni broj žena sa osteoporozom u ovoj dobnj skupini veći a time i broj žena koje su opravdano upućene na denzitometrijsko snimanje.

Prednost modificiranoga upitnika je jednostavnost jer koristi samo 4 varijable kojima se u slučaju njihove prisutnosti dodjeljuje odgovarajući broj bodova. Također, sve varijable su lako dostupni podaci koji se mogu doznati od ispitanica anamnestički (dob ispitanica, dob menopauze) ili utvrditi mjerenjem (tjelesna visina, tjelesna težina). Iako se u gotovo svim ostalim instrumentima kao ključne varijable u predviđanju niske vrijednosti BMD-a navode starija dob i manja tjelesna težina, tijekom formiranja našeg upitnika značajnima su se pokazale dodatne dvije varijable koje tamo nisu navedene kao zasebni kriterij: duljina trajanja menopauze i tjelesna visina (Tablica 14).

Tablica 14. Zastupljenost i granične vrijednosti bodovanja varijabli zastupljenih u našem upitniku i u ostalim instrumentima za predviđanje niske vrijednosti BMD-a

Model	Trajanje menopauze (godine)	Dob (godine)	Tjelesna visina (cm)	Tjelesna težina (kg)
Naš upitnik	> 14 godina	> 65	≤ 160	≤ 73
OPERA	*	≥ 65	-	< 57
NOF	-	≥ 65	-	< 57,6
ABONE	**	> 65	-	< 63,5
ORAI	**	55-65 5 bodova 65-74 10 bodova ≥ 75 15 bodova	-	60-70 3 boda < 60 9 bodova
SCORE	**	≥ 65	-	jednadžba ^a
OSIRIS	**	jednadžba ^b	-	jednadžba ^c
OST	-	jednadžba ^d	-	jednadžba ^d
NOF	-	> 65	-	< 57,6
Kriterij tjelesne težine	-	-	-	< 70

* podatak o ranoj menopauzi < 45 godina

** podatak o neuzimanju estrogena u anamnezi

^a Broj bodova: $-1 \times \text{tjelesna težina} / 10$, zaokruženo na cijeli broj

^b Broj bodova: $-2 \times \text{dob}$ i ukloniti zadnju znamenku u broju

^c Broj bodova: $2 \times \text{kg}$ i ukloniti zadnju znamenku u broju

^d Broj bodova: $0,2 \times (\text{težina} - \text{dob})$, zaokruženo na cijeli broj

Prednost kriterija „trajanje menopauze“, iako se najčešće povezuje sa uznapredovalom dobi žena, jest mogućnost dodjele bodova i mlađim ženama koje su imale preuranjenu menopauzu. Tjelesna visina ≤ 160 cm kao kriterij bodovanja u oblikovanju našeg upitnika pokazao se snažnijim prediktorom u predviđanju niske vrijednosti mineralne gustoće kosti nego snižena tjelesna težina. Iako je tjelesna visina zastupljena kao parametar u računanju vrijednosti indeksa tjelesne mase ($BMI = \text{težina (kg)} / \text{visina}^2 \text{ (m)}$) čija snižena vrijednost se u kliničkim smjernicama navodi kao jedan od čimbenika rizika za osteoporozu, tjelesna visina nije zastupljena kao zasebni kriterij u prikazanim modelima. Ispitanice sa osteoporozom u regiji vrata bedrene kosti starije od 65 godina bile su niže (66% sa tjelesnom visinom ≤ 160 cm) u usporedbi sa mlađom dobnom skupinom (30,4% ispitanica ≤ 160 cm). Unatoč tome što od ispitanica nisu uzimani podaci o tjelesnoj visini u mladosti i mogućem smanjenju tjelesne visine starenjem, taj podatak može upućivati na druge promjene koje uzrokuju smanjenu mineralnu gustoću i kvalitetu kosti te dovode do posljedičnog smanjenja visine (kompresivni prijelomi kralješaka, prethodno neutvrđene reumatske bolesti). U ovom istraživanju tjelesna težina kao kriterij pokazala je graničnu značajnost u povezanosti sa T-vrijednosti $< -2,5$ u regiji vrata bedrene kosti, dok je za ostale kategorije T-vrijednosti ($< -2,0$ i $< -1,0$) ta povezanost značajna. Navedeni kriterij je u svim instrumentima zastupljen kao neizostavna varijabla, a sve granične vrijednosti su niže od naše granice od ≤ 73 kg (raspon od < 57 kg za OST do < 70 kg u „kriteriju tjelesne težine“) (Tablica 14). Prosječna tjelesna težina izmjerena u naših ispitanica (71,7 kg) je veća nego u ostalim objavljenim radovima (65 - 70,3 kg) prikazanim u tablici 13, a 22% žena ima prekomjernu tjelesnu težinu ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Čak je 58% žena sa tjelesnom težinom do 73 kg, što je kriterij za bodovanje, imalo prekomjernu tjelesnu težinu (BMI od 25 i više). Na taj način je za selekciju čimbenika rizika bila na raspolaganju populacija žena sa povišenom i prekomjernom tjelesnom težinom te je granična vrijednost tjelesne težine u modificiranom upitniku viša od granice u drugim instrumentima.

Odnos između tjelesne težine i rizika za prijelom je kompleksniji. Temeljem prethodnih zaključaka da je snižena tjelesna težina povezana sa niskim BMD-em a time i povećanim rizikom za prijelom, taj kriterij je kao čimbenik rizika uključen u FRAX-ov i Garvan-ov algoritam predviđanja rizika za prijelom (86).

Novije studije objavile su da osobe sa većim % masnog tkiva imaju niži BMD i veću prevalenciju osteoporoze. GLOW studija (engl. Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women), velika međunarodna studija koja je obuhvatila žene starije od 55 godina, utvrdila je

sličnu učestalost kliničkih prijeloma u žena sa prekomjernom (23%) i normalnom (22%) tjelesnom težinom. Međutim, lokalizacija prijeloma je drugačija: u osoba sa prekomjernom tjelesnom težinom su češći prijelomi gležnja i natkoljenice, dok je rizik za prijelom ručnog zgloba znatno manji (86). U pretilih osoba sa prijelomima kosti izmjerene vrijednosti BMD-a iako unutar referentnih vrijednosti bile su niže nego u osoba iste tjelesne težine i bez zadobivenih prijeloma. Prema tome, to potvrđuje značaj evaluacije BMD-a i u osoba sa prekomjernom tjelesnom težinom (87,88).

Iako je prilikom oblikovanja modificiranoga upitnika bilo zamišljeno da će se njegovom primjenom dobiti 3 kategorije bodova kojima će se predvidjeti niski, umjereni i visoki rizik za niski BMD, konačni regresijski pravac koji je prikazao povezanost broja bodova sa T-vrijednostima u regiji vrata bedrene kosti nije bio idealan. Naime, iako je pravac pokazao linearni tijek povezanosti većeg broja bodova sa niskom T-vrijednosti, raspodjela bodova prikazana je poput „raspršenog“ uzorka: i u ispitanica sa manjim i sa većim brojem bodova bio je zastupljen širi spektar pripadajućih T-vrijednosti od očekivanog. Na taj način dobivenim brojem bodova prema čimbenicima rizika ne bi se mogla precizno predvidjeti očekivana pripadajuća T-vrijednost. Stoga se primjenom modificiranoga upitnika i zamišljenog grafičkog prikaza ispitanice mogu svrstati u dvije kategorije: sa niskim (≤ 6 bodova) i one sa visokim rizikom za niski BMD (7-9 bodova) koje zbog povećanog rizika za niski BMD trebaju biti upućene na denzitometrijsko snimanje. Zbog svoje visoke specifičnosti (82,1%) i nešto niže osjetljivosti (58,9%) modificirani upitnik pokazao se učinkovitiji u selekciji bolesnica u kojih nije indicirano denzitometrijsko snimanje.

Neke studije ukazuju da u praksi postoji prekomjerna primjena DXA-e u žena mlađih od 65 godina i da je do čak 41,3 % žena te dobi neprimjereno upućeno na denzitometrijsko probiranje, ne uzimajući u obzir prepoznate čimbenike rizika (89). U studiji koja je obuhvatila 944 zdravih postmenopauzalnih žena u dobi od 40-90 godina, u čak 75% žena upućenih na inicijalno denzitometrijsko testiranje nije utvrđeno postojanje čimbenika rizika za niski BMD ili prijelom. Međutim, činjenica da je u navedenoj studiji čak trećina bolesnica sa osteoporozom bilo u premenopauzi ili perimenopauzi, potvrđuje da denzitometrija ne smije biti ograničena samo na postmenopauzalne žene. Dijagnoza osteoporoze u pre/perimenopauzalnih žena usmjerava ih na daljnju dijagnostiku u smislu sekundarnih uzroka osteoporoze, npr. celijakije, deficijencije vitamina D, te omogućava uključivanje preventivnih strategija o pravilnoj prehrani i tjelesnoj aktivnosti (85). U kliničkoj praksi veći

je problem zabilježeno neprovođenje denzitometrijskog snimanja u žena starijih od 65 godina (90). U našem istraživanju 20% žena upućenih na inicijalno denzitometrijsko testiranje bilo je starije od 70 godina.

Važnost evaluacije instrumenata namijenjenih predviđanju niske vrijednosti mineralne gustoće kosti u različitim populacijama vidljivo je na primjeru OSTA instrumenta (OST u azijskih žena). Iako se navedeni instrument zbog svoje jednostavne primjene, jer uključuje samo kriterij tjelesne težine i dobi pokazao najprikladnijim u većini studija, njegova primjena u populaciji Thai žena nije pokazala takvu učinkovitost. Instrument OST pokazao je visoku osjetljivost ali nisku specifičnost i nisku pozitivnu prediktivnu vrijednost, što znači da bi njegova primjena u praksi dovela do velikog broja nepotrebnih denzitometrijskih snimanja i značajnih troškova (91). U našem istraživanju OST se nije pokazao najprikladnijim u predviđanju niske vrijednosti mineralne gustoće kosti, vjerojatno zbog sveukupno manjeg doprinosa snižene tjelesne težine niskoj vrijednosti BMD-a u našoj populaciji žena.

Iako se snižena vrijednost BMD-a smatra glavnim prediktorom rizika za prijelom, zbog drugih čimbenika rizika koji povećavaju rizik za prijelom neovisno o nalazu BMD-a, danas se u tu svrhu u kliničkoj praksi primjenjuje FRAX-ov algoritam. Prema rezultatima dobivenim na temelju FRAX-a procjenjuje se rizik za prijelom kuka ili za nastanak velikih osteoporotičnih prijeloma, te kliničar donosi odluku o provođenju liječenja osteoporoze. Iako se FRAX široko primjenjuje zbog svoje uspješnosti u predviđanju rizika za prijelom i jednostavnosti primjene u obliku web-aplikacije, u nekim studijama koje su uspoređivale primjenu FRAX-a samog ili u kombinaciji sa rezultatom BMD-a FRAX nije pokazao bolje rezultate u predviđanju rizika za prijelom u usporedbi sa jednostavnijim instrumentima (OST, ORAI, OSIRIS, SCORE) (92-94). Danas se primjena FRAX-ovog algoritma u kliničkoj praksi smatra „standardom“ u predviđanju rizika za prijelom te je navedeni rezultat uz registrirane BMD vrijednosti sastavni dio denzitometrijskog nalaza. Nalaz FRAX-a sa vrijednosti BMD-a izmjerenom u području vrata bedrene kosti bolje predviđa rizik od prijeloma kuka, ali i velikih osteoporotičkih prijeloma nego bez uključivanja vrijednosti BMD-a (95). To potvrđuje važnost rezultata denzitometrijskog mjerenja u predviđanju rizika za prijelom.

S obzirom na presječni oblik ovog istraživanja namjenjenog predviđanju rizika za nisku mineralnu gustoću a ne za prijelom, ovim istraživanjem nije obuhvaćena usporedba sa algoritmima procjene rizika za prijelom kao što su FRAX, Qfracture score i Garvan. Međutim,

rezultati dobiveni ovim istraživanjem omogućuju temelj daljnjem prospektivnom praćenju ispitanica sa registracijom novonastalih prijeloma a time i moguću usporedbu sa algoritmima namijenjenim procjeni rizika za prijelom.

6. ZAKLJUČCI

Tijekom istraživanja oblikovan je modificirani upitnik za predviđanje niske vrijednosti mineralne gustoće kosti te se na temelju rezultata može zaključiti sljedeće:

- modificirani upitnik je mjerni instrument kojeg odlikuje jednostavnost u primjeni budući da obuhvaća samo četiri anamnestički i mjerenjem lako dostupne kliničke varijable (dob ispitanica, dob odnosno trajanje menopauze, tjelesnu visinu, tjelesnu težinu) kojima se u slučaju njihove prisutnosti dodjeljuje odgovarajući broj bodova, a ukupni mogući broj bodova je 9
- granični broj bodova na temelju kojeg modificirani upitnik predviđa nisku vrijednosti BMD-a je više od 6 bodova
- tijekom formiranja našeg upitnika značajnima su se pokazale dodatne dvije varijable koje nisu navedene kao zasebni kriterij u drugim instrumentima za predviđanje niske vrijednosti BMD-a: duljina trajanja menopauze i tjelesna visina
- Modificirani upitnik je usporednom primjenom sa drugim instrumentima (ORAI, OST, ABONE) u našoj skupini ispitanica korištenjem manjeg broja varijabli i jednostavnijeg bodovanja pokazao sveukupno podjednaku sposobnost, ali uz veću specifičnost i nešto nižu osjetljivost u predviđaju niske vrijednosti BMD-a
- primjenom u našoj skupini ispitanica najveću osjetljivost u predviđanju svih kategorija T-vrijednosti pokazao je instrument ORAI
- utvrđena je viša granična vrijednost za bodovanje tjelesne težine (≤ 73 kg) nego u drugim instrumentima i smjernicama za upućivanje na denzitometrijsko snimanje.
- modificirani upitnik je zahvaljujući uključujućem kriteriju „dob > 65 godina“ pokazao smanjenu mogućnost bodovanja a time i primjenu u skupini žena od 45-65 godina
- primjenom modificiranoga upitnika i jednostavnog grafičkog prikaza praktično se na temelju dobivenog broja bodova ispitanice mogu svrstati u jednu od dvije kategorije: sa niskim (≤ 6 bodova) i visokim (7-9 bodova) rizikom za niski BMD

- tijekom istraživanja izdvojile su se determinante osteoporoze prema dobi: u dobi ≥ 65 godina to su trajanje menopauze, starija dob i snižena tjelesna visina, dok je najsnažniji prediktor osteoporoze u dobi do 64 godine snižena tjelesna težina
- Novoformirani modificirani upitnik značajnije predviđa u kojih žena nije indicirano denzitometrijsko snimanje te primjenom u kliničkoj praksi može doprinjeti ekonomičnom programu probiranja koji bi bio prihvatljiv za javnozdravstveni sustav

7. SAŽETAK

Uvod: Osteoporoza je veliki javnozdravstveni problem, međutim u kliničkoj praksi se ne preporuča masovni probir radi utvrđivanja niske vrijednosti mineralne gustoće kosti (BMD) primjenom dvoenergetske apsorpcionometrije (DXA). Cilj istraživanja je napraviti modificirani upitnik na temelju rizičnih čimbenika za osteoporozu koji će u populaciji žena biti primjenjiv kao instrument pred-probira u cilju predviđanja povećanog rizika za niski BMD.

Ispitanice i metode: Istraživanje je obuhvatilo 1000 žena u dobi od 45 godina i više bez prethodno utvrđene dijagnoze osteoporoze ili uzimanja lijekova koji utječu na koštani metabolizam, i u kojih je učinjeno mjerenje gustoće kosti u području kuka i lumbalne kralježnice DXA uređajem. Podaci o čimbenicima rizika za osteoporozu dobiveni su od ispitanica popunjavanjem upitnika a oni čimbenici rizika koji su najbolje predvidjeli zadanu T-vrijednost $\leq -2,5$ u regiji vrata bedrene kosti odabrani su za uključivanje u modificirani upitnik. Analiza oblikovanjem krivulje osjetljivosti (ROC) korištena je radi utvrđivanja granične vrijednosti rizičnih čimbenika koji će identificirati žene sa povećanim rizikom za niski BMD.

Rezultati: Modificirani upitnik primjenom jednostavnog sustava bodovanja oblikovan je na temelju 4 varijable: dobi > 65 godina, trajanju menopauze > 14 godina, tjelesnoj težini ≤ 73 kg i tjelesnoj visini ≤ 160 cm. Granična vrijednost od > 6 bodova (od ukupno 9 mogućih) pokazala je najbolju sposobnost (osjetljivost, specifičnost) u predviđanju T- vrijednosti $\leq -2,5$ u regiji vrata bedrene kosti. Modificirani upitnik pokazao je podjednaku sposobnost u predviđanju niske vrijednosti BMD-a u usporedbi sa drugim kliničkim pravilima predviđanja (OST, ORAI, ABONE). Međutim, zbog svoje veće specifičnosti i nešto niže osjetljivosti, modificirani upitnik je pokazao znatno bolju sposobnost u identifikaciji žena u kojih nije indicirano denzitometrijsko snimanje. Modificirani upitnik je pokazao bolju sposobnost u predviđanju niske vrijednosti BMD-a u žena starijih od 65 godina u usporedbi sa ženama u dobi od 45-64 godine uglavnom zahvaljujući jače bodovanom kriteriju «dob > 65 godina».

Zaključak: Primjena modificiranoga upitnika u kliničkoj praksi korištenjem jednostavnog sustava bodovanja temeljenog na čimbenicima rizika za osteoporozu može doprinjeti ekonomičnom programu probiranja koji bi bio prihvatljiv za javnozdravstveni sustav. Potrebno je daljnje istraživanje u cilju utvrđivanja sustava bodovanja temeljenog na čimbenicima rizika za osteoporozu u cilju bolje selekcije za BMD testiranje u žena u dobi od 45-64 godine.

Ključne riječi: denzitometrija kosti, čimbenici rizika, osteoporoza

8. SUMMARY

The role of a modified questionnaire as a tool in prediction of low bone mineral density

Introduction: Osteoporosis is a major health concern, however massive screening on low bone mineral density (BMD) using dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) is not recommended in a clinical practice. The aim of our study was to develop a modified questionnaire based on risk factors for osteoporosis that will be applicable in population of women as a prescreening tool aimed to predict an increased risk for low BMD.

Study participants and methods: Our study included 1000 women aged 45 years or more without previous diagnosis of osteoporosis or treatment that affects bone metabolism, who underwent bone density measurements of the hip and the lumbar spine using DXA machine. Data on risk factors for osteoporosis were collected by completing the questionnaire and those risk factors that best predicted required T-score $\leq -2,5$ at the femoral neck were selected for inclusion into the modified questionnaire. Receiver-operating characteristic (ROC) analysis was used to identify the specific cut-point value of risk factors that would identify women at increased risk for low BMD.

Results: A modified questionnaire using simple scoring system was developed based on 4 variables: age > 65 years, duration of postmenopausal period > 14 years, weight ≤ 73 kg and height ≤ 160 cm. Cut –off value of > 6 points (out of 9 possible) showed the best ability (sensitivity, specificity) in prediction of a T-score $\leq -2,5$ at the femoral neck. The modified questionnaire showed the similar performance in prediction of low BMD compared to other clinical risk tools (OST, ORAI, ABONE). However, due to its higher specificity and somewhat lower sensitivity, modified questionnaire showed better performance in discrimination of women in whom BMD testing is unnecessary. A modified questionnaire showed better performance in prediction of low BMD in women >65 years compared to women aged 45-64 years mostly due to the high-scored criterion “age > 65 years”.

Conclusion: Applying of modified questionnaire in clinical practice using a simple scoring system based on clinical risk factors for osteoporosis may contribute to cost-effective screening program that would be acceptable to the public health system. Further investigation is needed to determine scoring system based on risk factors for osteoporosis aimed for better selection for BMD testing among women aged 45-64 years.

Key words: Bone densitometry, risk factors, osteoporosis

9. LITERATURA

1. Consensus Development Conference. Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991; 90:107-110.
2. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series 843. Geneva:WHO,1994.
3. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Saambrock Pn, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353:878-82.
4. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-795.
5. Kanis J A, McCloskey Eugene V, Johansson H and Oden A. Approaches to the targeting of treatment for osteoporosis. *Nat.Rev. Rheumatol*. 2009; 5, 425-431.
6. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women *Osteoporos Int* 2008; 19:399-428
7. Solomon DH, Levin E, Helfgott SM. Patterns of medications use before and after bone densitometry: factors associated with appropriate treatment. *J Rheumatol* 2000; 27:1496-500.
8. Poole K, Compston J. Osteoporosis and its management. *BMJ* 2006; 333(7581): 1251-56.
9. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporosis Int* 2005; 16(3):229-238.
10. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis Int* 1992; 2:285-289.
11. Randell AG, Nguyen TV, Bhalerao N, Silverman SL, Sambrook PN, Eisman JA. Deterioration in quality of life following hip fracture: a prospective study. *Osteoporosis Int*. 2000; 11: 460-466.
12. Kanis JA, McCloskey EV. Epidemiology of vertebral osteoporosis. *Bone* 1992; 13 (Suppl 2): S1-S10.
13. US Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis in postmenopausal women: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 137:526-8.

- 14 Raisz. Screening for osteoporosis. *New Engl J Med* 2005; 353:164-71.
- 15 Siris ES, Chen YT, Abbott TA et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004; 164:1108.
- 16 Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2787.
- 17 Fracture Risk Calculator. Educational Tool Provided by The Alliance for Better Bone Health. Sanofi-aventis, 2007; HR:RIS.07.05.08.01
- 18 Lewiecki EM. Review of guidelines for bone mineral density testing and treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2005; 3:75.
- 19 National Osteoporosis Foundation. Analysis of the effectiveness and cost of screening and treatment strategies for osteoporosis. A basis for development of practice guidelines. *Osteoporos Int.* 1998;8(suppl 4):1-88.
- 20 National Osteoporosis Foundation. Physicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington: Excerpta Medica; 1998.
- 21 World Health Organization. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary report of a WHO Scientific Group. WHO. Geneva: WHO, www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/index.html;2007
- 22 Kanis John A, McCloskey Eugene V, Johansson H and Oden Anders. Approaches to the targeting of treatment for osteoporosis. *Rheumatol.* 5, 425-431 (2009)
- 23 Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. How to decide who to treat. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009 Dec;23(6):711-26. doi:10.1016/j.berh.2009.09.002.
- 24 Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008 Apr;19(4):385-97. doi: 10.1007/s00198-007-0543-5. Epub 2008 Feb 22.
25. Giljević Z. Značaj problema osteoporoze u Hrvatskoj. Zbornik: Simpozij o osteoporozi, Zagreb, 2005,17.
- 26 Kralik M, Potočki K, Štern-Padovan R i sur. Epidemiološki pokazatelji osteoporoze u rizičnoj populaciji Republike Hrvatske-desetogodišnja studija. U: 5. hrvatski kongres o osteoporozi; Rovinj, 2009, str. 11.
27. Hernlund, E. Svedbom, A. Ivergård, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden *A.Arch Osteoporos* 2013; 8:136

28. Melton LJ 3rd, Chrschilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7:1005-10.
29. Pećina M, Smoljanović, Cicvara-Pećina T, Tomek Roksandić S. Osteoporosis fractures in the elderly. *Arh Hig Rada Toksikol* 2007 Mar; 58(1):41-47.
30. Seeman E, Delmas PD. Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*. 2006 May 25;354(21):2250-61.
31. Löfman O, Larsson L, Toss G. Bone mineral density in diagnosis of osteoporosis: reference population, definition of peak bone mass, and measured site determine prevalence. *J Clin Densitom*. 2000 Summer;3(2):177-86.
32. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, Andon MB, Smith KT, Heaney RP. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest*. 1994 Feb;93(2):799-808.
33. Korkor AB, Eastwood D, Bretzmann C. Effects of gender, alcohol, smoking, and dairy consumption on bone mass in Wisconsin adolescents. *WMJ*. 2009 Jul;108(4):181-8.
34. Cvijetić Avdagić S, Colić Barić I, Keser I, Rumbak I, Šatalić Z. Influence of heredity and environment on peak bone density: a review of studies in Croatia. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2012;63 Suppl 1:11-6. doi: 10.2478/10004-1254-63-2012-2130.
35. Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract*. 2006 Jul-Aug;12(4):436-45.
36. Diab DL, Watts NB. Secondary osteoporosis: differential diagnosis and workup. *Clin Obstet Gynecol*. 2013 Dec;56(4):686-93. doi: 10.1097/GRF.0b013e3182a9b5f9.
37. Riggs BL, Melton LJ 3rd. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med*. 1986 Jun 26;314(26):1676-86.
38. Clinical review 8: Clinical heterogeneity of involutional osteoporosis: implications for preventive therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 May;70(5):1229-32.
39. Carani C, Qin K, Simoni M et al. Effects of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *New England Journal of Medicine* 1997;337:91-95.
40. Caffarelli C, Alessi C, Nuti R, Gonnelli S. Divergent effects of obesity on fragility fractures. *Clin Interv Aging*. 2014 Sep 24;9:1629-1636. eCollection 2014.
41. Salaffi F, Silveri F, Stancati A, Grassi W. Development and validation of the osteoporosis prescreening risk assessment (OPERA) tool to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Clin Rheumatol*. 2005 Jun; 24(3):203-11.

42. Johnston CC, Epstein S. Clinical, biochemical, radiographic, epidemiologic, and economic features of osteoporosis. *Orthop Clin North Am.* 1981;12:559-69.
43. Wahner HW. Comparison of dual-energy x-ray absorptiometry and dual photon absorptiometry for bone mineral measurements of the lumbar spine. *Mayo Clin Proc.* 1988;63:1075-84.
44. Mazess R, Collick B, Trempe J i sur. Performance evaluation of dual-energy x-ray bone densitometer. *Calcif Tissue Int.* 1989;44:228-32.
45. Khaw KT, Reeve J, Luben R i sur. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus. EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet.* 2004;363:197-202.
46. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res.* 1997 Nov;12(11):1761-8.
47. Black D, Nevitt M, Cummings SR. Bone densitometry and spine films. In: Cummings SR, Cosman F, Jamal S, eds. *Osteoporosis: An Evidence-Based Guide to Prevention and Management* . Philadelphia, American College of Physicians; 2002: 29-58.
48. Blake GM, Jagathesan T, Herd RJ, Fogelman I. Dual X-ray absorptiometry of the lumbar spine: the precision of paired anteroposterior/lateral studies. *Br J Radiol.* 1994 Jul;67(799):624-30.
49. Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical review: Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4215-22. Epub 2006 Aug 29.
50. Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B; Scientific Committee of the Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int.* 2012 May;23(5):1489-501. doi: 10.1007/s00198-011-1824-6. Epub 2011 Nov 15.
51. Milas G. Istraživačke metode u psihologiji i drugim društvenim znanostima. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2005. 373-379.
52. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive Summary of the 2013 ISCD Position Development Conference on Bone Densitometry. *J Clin Densitom* 2013; 16(4):455-467
53. National Osteoporosis Foundation. *Physician's guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis.* National Osteoporosis Foundation, Washington DC, 1999.

54. Osteoporosis Foundation National. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
55. Nelson HD, Haney EM, Dana T, Bougatsos C, Chou R. Screening for osteoporosis: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2010 Jul 20;153(2):99-111. doi: 10.7326/0003-4819-153-2-201007200-00262. Epub 2010 Jul 5.
56. Hrvatski konsenzus o osteoporozu. Smjernice za dijagnostiku, prevenciju i liječenje osteoporoze. *Medix broj104/105, travanj/svibanj 2013.* str. 68- 71.
57. Rud B, Jensen JE, Mosekilde L, Nielsen SP, Hiden J, Abrahamsen B. Performance of four clinical screening tools to select peri- and early postmenopausal women for dual X-ray absorptiometry. *Osteoporosis Int* 2005; 16:764-72.
58. Richy F, Gourlay M, Ross P.D., Sen S.S., Radican L, De Ceulaer F. Validation and comparative of the osteoporosis self-assessment tool (OST) in a Caucasian population from Belgium. *Q J Med* 2004; 97:39-46.
59. Cadarette SM, Jaglal SB, Murray TM, Melsaac WJ, Joseph L, Brown JP; Canadian Multicentre Osteoporosis Study. Evaluation of decision rules for referring women for bone densitometry by dual-energy x-ray absorptiometry. *JAMA* 2001; 286:57-63.
60. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, Melsaac WJ, Darlington GA, Tu JV Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *CMAJ* 2000 May 2; 162(9):1289-94.
61. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A; National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporosis Int.* 2008 Oct;19(10):1395-408. Epub 2008 Aug 28.
62. <http://www.shef.ac.uk/FRAX> (WHO Fracture Risk Assessment Tool, a new clinical tool for informed treatment decisions)
63. Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. The International Osteoporosis Foundation: history, objectives and achievements. *Osteoporosis Int.* 2009 May;20 Suppl 3:S241-2.
64. Cadarette SM, McIsaac WJ, Hawker GA, Jaakkimainen L. The validity of decision rules for selecting women with primary osteoporosis for bone mineral density testing. *Osteoporosis Int.* 2004 May; 15 (5):361-6.
65. Gourlay ML, Miller WC, Richy F, Garret JM, Hanson LC, Reginster JY. Performance of osteoporosis risk assessment tools in postmenopausal women aged 45-64 years. *Osteoporosis Int* 2005; 16:921-7.

66. Sedrine WB, Broers P, Devogelaer JP et al. Interest of a prescreening questionnaire to reduce the cost of bone densitometry. *Osteoporosis Int* 2002; 13:434-442.
67. Sedrine, Reginster JY. Risk indices and osteoporosis screening: scope and limits (editorial). *Mayo Clin Proc* 2002; 77:622-623
68. Lydick E, Cook K, Turpin J, Melton M, Stine R, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care*. 1998 Jan;4(1):37-48.
69. Weinstein L, Ullery B. Identification of at-risk women for osteoporosis screening. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183: 547-549.
70. Michaëlsson K, Bergström R, Mallmin H, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Screening for osteopenia and osteoporosis: selection by body composition. *Osteoporos Int*. 1996;6(2):120-6.
71. Koh LK, Sedrine WB, Torralba TP, Kung A, Fujiwara S, Chan SP, Huang QR, Rajatanavin R, Tsai KS, Park HM, Reginster JY; Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians (OSTA) Research Group. A simple tool to identify asian women at increased risk of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2001;12(8):699-705.
72. Sedrine WB, Chevallier T, Zegels B, et al. Development and assessment of the Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS) to facilitate selection of women for bone densitometry. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16(3):245-250.
73. Black DM, Palermo L, Pearson J, Abbott T, Johnell O. SOFSURF: a simple, useful risk factor system can identify the large majority of women with osteoporosis. *Bone* 1998; 23:S605.
74. Shepherd AJ, Cass AR, Carlson CA, Ray L. Development and internal validation of the male osteoporosis risk estimation score. *Ann Fam Med*. 2007 Nov-Dec;5(6):540-6.
75. Ettinger B, Black DM, Dawson-Hughes B, et al. Updated fracture incidence rates for the US version of FRAX. *Osteoporos Int* 21:25-33, 2010.
76. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, Johnell O. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2001;12(7):519-28.
77. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int*. 2008 Oct;19(10):1431-44. doi: 10.1007/s00198-008-0588-0. Epub 2008 Mar 7.

78. Hippisley-Cox, J, Copeland, C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study, *BMJ* 2012;344: e3427
79. Ettinger B. A personal perspective on fracture risk assessment tools. *Menopause*. 2008 Sep-Oct;15(5):1023-6. doi: 10.1097/gme.0b013e31817f3e4d.
80. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, Melsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *CMAJ* 2000 May 2; 162(9):1289-94.
81. Cadarette SM, McIsaac WJ, Hawker GA, Jaakkimainen L. The validity of decision rules for selecting women with primary osteoporosis for bone mineral density testing. *Osteoporos Int*. 2004 May; 15 (5):361-6.
82. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, Johnell O. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2001;12(7):519-28.
83. Lydick E, Cook K, Turpin J, Melton M, Stine R, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care*. 1998 Jan;4(1):37-48.
84. Martínez-Aguilà D, Gómez-Vaquero C, Rozadilla A, Romera M, Narváez J, Nolla JM. Decision rules for selecting women for bone mineral density testing: application in postmenopausal women referred to a bone densitometry unit. *J Rheumatol*. 2007 Jun;34(6):1307-12.
85. Hawker G, Mendel A, Lam MA, Akhavan PS, Cancino-Romero J, Waugh E, Jamal S, Mian S, Jaglal S. A clinical decision rule to enhance targeted bone mineral density testing in healthy mid-life women. *Osteoporos Int*. 2012 Jul;23(7):1931-8. doi: 10.1007/s00198-011-1862-0. Epub 2011 Dec 10.
86. Compston J. Obesity and bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2013 Mar;11(1):30-5. doi: 10.1007/s11914-012-0127-y.
87. Khosla S, Atkinson EJ, Riggs BL, Melton LJ 3rd. Relationship between body composition and bone mass in women. *J Bone Miner Res*. 1996 Jun;11(6):857-63.
88. Cawsey S, Padwal R, Sharma AM, Wang X, Li S, Siminoski K. Women with severe obesity and relatively low bone mineral density have increased fracture risk. *Osteoporos Int*. 2014 Aug 15.
89. Schnatz PF, Marakovits KA, Dubois M, O'Sullivan DM. Osteoporosis screening and

- treatment guidelines: are they being followed? *Menopause*. 2011 Oct;18(10):1072-8. doi: 10.1097/gme.0b013e318215101a.
- 90 Laster AJ. Dual-energy x-ray absorptiometry: overused, neglected, or just misunderstood? *N C Med J*. 2014 Mar-Apr;75(2):132-6.
- 91 Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Clinical risk indices, prediction of osteoporosis, and prevention of fractures: diagnostic consequences and costs. *Osteoporos Int*. 2005 Nov;16(11):1444-50. Epub 2005 Sep 17.
- 92 Rubin KH, Abrahamsen B, Friis-Holmberg T, Hjelmborg JV, Bech M, Hermann AP, Barkmann R, Glüer CC, Brixen K. Comparison of different screening tools (FRAX®, OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study. *Bone*. 2013 Sep;56(1):16-22. doi: 10.1016/j.bone.2013.05.002. Epub 2013 May 10.
- 93 van Geel TA, Eisman JA, Geusens PP, van den Bergh JP, Center JR, Dinant GJ. The utility of absolute risk prediction using FRAX® and Garvan Fracture Risk Calculator in daily practice. *Maturitas*. 2014 Feb;77(2):174-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.10.021. Epub 2013 Nov 8.
- 94 FitzGerald G, Boonen S, Compston JE, Pfeilschifter J, LaCroix AZ, Hosmer DW Jr, Hooven FH, Gehler SH; GLOW Investigators. Differing risk profiles for individual fracture sites: evidence from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *J Bone Miner Res*. 2012 Sep;27(9):1907-15. doi: 10.1002/jbmr.1652.
- 95 Briot K, Paternotte S, Kolta S, Eastell R, Felsenberg D, Reid DM, Glüer CC, Roux C. FRAX®: prediction of major osteoporotic fractures in women from the general population: the OPUS study. *PLoS One*. 2013 Dec 30;8(12):e83436. doi: 10.1371/journal.pone.0083436. eCollection 2013.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 2. listopada 1972. godine u Zagrebu, Republika Hrvatska. Osnovnu i srednju školu završila sam u Zagrebu. Diplomirala sam u predviđenom roku na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1997. godine. Obavezni pripravnički staž u trajanju od godinu dana odradila sam u KBC „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu tijekom 1998. godine. Od siječnja 1999. godine radim kao znanstveni novak u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC „Sestre milosrdnice“, gdje u siječnju 2004. godine započinjem specijalizaciju iz nuklearne medicine. Tijekom specijalizacije prošla sam stručna usavršavanja u području nuklearne medicine u organizaciji Europskog društva za nuklearnu medicinu (EANM). 2008. godine završila sam tromjesečnu stručnu edukaciju stipendiranu od strane Međunarodnog društva za atomsku energiju (IAEA) u Klinici za nuklearnu medicinu i molekularnu dijagnostiku u Groningenu, Nizozemska. U srpnju 2009. godine sam položila specijalistički ispit, te nastavljam raditi kao specijalist nuklearne medicine u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu. Sudjelujem u nastavnim aktivnostima Klinike na dodiplomskoj nastavi u kolegiju „Nuklearna medicina“ za studente Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, kao predavač na dodiplomskom studiju za studente na engleskom jeziku, te u nastavi izbornog predmeta „Bolesti štitnjače – dijagnostika i liječenje“ za studente Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Nakon ispunjenih svih uvjeta prema programu doktorskog studija „Biomedicina i zdravstvo“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, u listopadu 2010. godine je prihvaćena naslovljena tema moje disertacije. Uže područje mojeg svakodnevnog rada su nuklearna medicina i bolesti štitnjače, a područjem densitometrije i osteoporoze aktivno se bavim od 2003. godine. U suradnji sa stručnjacima iz područja reumatologije, traumatologije i osteoporoze objavila sam više znanstvenih radova koji se referiraju u Current Contents (u prilogu). Udana sam, majka dvoje djece.

Marija Punda, dr.med.

Popis radova iz područja teme disertacije:

1. Punda M, Grazio S.
Bone densitometry--the gold standard for diagnosis of osteoporosis.
[Article in Croatian] Reumatizam. 2014;61(2):70-4.
2. Vidovic D, Matejcic A, Punda M, Ivica M, Tomljenovic M, Bekavac-Beslin M, Mijic A, Bakota B. Periprosthetic bone loss following hemiarthroplasty: a comparison between cemented and cementless hip prosthesis. *Injury*. 2013 Sep;44 Suppl 3:S62-6.
3. Matejcic A, Vidović D, Ivica M, Durđević D, Tomljenović M, Bekavac-Beslin M, Mijić A, Punda M, Bakota B, Misir Z. Internal fixation with locking plate of 3- and 4-part proximal humeral fractures in elderly patients: complications and functional outcome. *Acta Clin Croat*. 2013 Mar;52(1):17-22.
4. Grazio S, Razdorov G, Erjavec I, Grubisic F, Kusic Z, Punda M, Anticevic D, Vukicevic S, Grgurevic L. Differential expression of proteins with heparin affinity in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis: a preliminary study. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Sep-Oct;31(5):665-71. Epub 2013 May 29.
5. Grazio S, Cvijetić S, Vlasković T, Grubišić F, Matijević V, Nemčić T, Punda M, Kusić Z. Osteoporosis in psoriatic arthritis: is there any? *Wien Klin Wochenschr*. 2011 Dec;123(23-24):743-50. Epub 2011 Nov 29.
6. Grazio S, Kusić Z, Cvijetić S, Grubišić F, Balenović A, Nemčić T, Matijević-Mikelić V, Punda M, Sieper J. Relationship of bone mineral density with disease activity and functional ability in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study *Rheumatol Int*. 2012 Sep;32(9):2801-8.

Autor/koautor predavanja i sažetka na kongresima iz područja teme disertacije:

1. Punda M, Grazio S. Denzitometrija skeleta – zlatni standard za dijagnozu osteoporoze. XVI. kongres Hrvatskoga reumatološkog društva, Šibenik, Solaris, 23.-26. listopada 2014. - pozvani predavač
2. Punda M. Značajke denzitometrije kuka. Simpozij povodom Svjetskog dana traume: „Prijelomi gornjeg okrajka bedrene kosti“. KBC „Sestre milosrdnice“ 31. listopada 2014. - pozvani predavač
3. Punda M. Denzitometrija. 9th Annual meeting of the Croatian Society of Nuclear Medicine Technologists. May 9-12, 2014 Šibenik - Croatia - pozvani predavač
4. Punda M, Jukić T, Grubišić F, Mustapić M, Grazio S, Kusić Z. Značaj detekcije vertebralnih prijeloma utvrđenih denzitometrijskim aparatom u dijagnosticiranju osteoporoze bolesnika sa reumatskim bolestima. 7. hrvatski kongres o osteoporozi, 11.-13.04.2013. (sažetak odabran za usmeno predavanje)
5. Punda M, Vidović D, Matejčić A, Kusić Z. Periprosthetic femoral bone mineral density following joint replacement surgery after femoral neck fracture. 7th International congress of the Croatian society of Nuclear Medicine, Opatija-Croatia, May 15-18, 2011 Book of abstracts p. 74. (sažetak odabran za usmeno predavanje)
6. Grazio S, Matejčić A, Đurđević D, Nikolić T, Punda M, Balen D, Tajsić G, Mustapić M, Miklić D, Car D, Altabas V, Nemčić T, Grubišić F, Kolundžić R, Muljačić A. Setting the secondary fracture Liaison programme at the University Hospital Centre as an example for the nationwide service in Croatia. *Osteoporosis Int.* 2014; 25 (Supplement 2): 203.
7. Grazio S, Kusić Z, Cvijetić S, Grubišić F, Balenović A, Nemčić T, Matijević-Mikelić V, Punda M, Sieper J. Relationship of bone mineral density with disease activity and functional ability in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study *Rheumatol Int.* 2012 Sep;32(9):2801-8.

8. Grubišić F, Grazio S, Punda M, Kovačević J, Kusić Z. Morphometric x-ray absorptiometry in the assessment of vertebral fractures in patients with psoriatic arthritis and their relationship to disease activity and functional ability. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(Suppl3): 573.
9. Grazio S, Kusić Z, Grubišić F, Nemčić T, Matijević V, Maričić G, Punda M, Skala H, Kern I, Matić A. Osteoporosis in psoriatic arthritis: is there any? *Osteoporosis Int* (2009) 20: Supl 1 S 63
10. Grazio S, Tešija-Kuna A, Miler M, Grubišić F, Vukasović I, Vrkić N, Perić P, Nemčić T, Matijević V, Punda M, Skala H, Kern I, Matić A, Kusić Z. Negative finding of antibodies targeting modified citrullinated vimentin in patients with psoriatic arthritis: a cross sectional study. XIII Mediterranean Congress of Rheumatology; Cavtat, Croatia, 18-21 November 2009; *Clin and Exp Rheumatology* 2009; 27: p.720.
11. Grazio S, Kusić Z, Grubišić F, Vlasković T, Nemčić T, Matijević V, Punda M, Skala H, Kern I, Matić A. No correlation of psoriasis with clinical features, measures of severity and activity in psoriatic arthritis XIII Mediterranean Congress of Rheumatology; Cavtat, Croatia, 18-21 November 2009; *Clin and Exp Rheumatology* 2009; 27: p.723.
12. Punda M, Kovačić K, Kusić Z. Bone mineral density in postmenopausal patients with breast cancer. Sixth International Congress of the Croatian Society of Nuclear Medicine, May 9-12, 2008, Opatija. Book of abstracts, 2008; p.70.
13. Balenović A, Punda M, Bodor D, Sonicki Z, Jurčić Z, Kusić Z. "Bone mineral density in lumbar and femoral regions of adolescent patients with eating disorders" *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(1): S226.
14. Punda M, Balenović A, Gladić-Nenadić V, Jukić T. Rizični čimbenici za osteoporozu u bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače. Prvi kongres Hrvatskog društva za štitnjaču-rak štitnjače, 26.-28.listopada 2007, Split. *Acta Clin Croat* vol.46 suppl.2 Book of abstracts p.135.

15. Balenović A, Punda M, Bodor D, Sonicki Z, Jurčić Z, Kusić Z. The influence of eating disorders on BMD values in adolescents. 3rd Croatian Osteoporosis Congress, April 2005, Šibenik. Book of abstracts p22, Šibenik, Croatia.
16. Punda M, Balenović A, Bodor D, Jurčić Z, Kusić Z. Possible diagnostic mistakes due to misinterpretation of DEXA in pediatric patients. Fifth International Congress of the Croatian Society of Nuclear Medicine, May 15-18, 2005, Opatija. Book of abstracts, 2005;p.92.

Nazočnost na međunarodnom znanstvenom skupu iz područja teme disertacije:

- 2012- Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) Minneapolis, Minnesota, USA
- 2011- Annual Meeting of the ASBMR, San Diego, California, USA
- 2010 - IOF WCO-ECCEO, 10. congress, Florence, May 5-8, 2010

USAVRŠAVANJA I CERTIFIKATI

- 2003 - Certifikat za izvođenje denzitometrijskog mjerenja mineralne gustoće kosti dvoenergijskom apsorpciometrijom od strane proizvođača denzitometrijskog uređaja „Hologic“
- 2006 - tečaj Europskog društva za kalcificirana tkiva (ECTS) „Principi sistemske i lokalne regeneracije kosti“ (Cavtat, 9-10 listopada)
- 2007 - 37. Tečaj Europske škole nuklearne medicine (EANM) (Opatija, 18-20 svibnja)
- 2007 - PET/CT u onkologiji –tečaj europskog društva za nuklearnu medicinu (EANM, Beč, 07-08 srpnja)
- 2008 - EANM tečaj o terapiji i dozimetriji (Beč, 03-04, svibnja)
- 2008 - certifikat Europskog društva za nuklearnu energiju (IAEA) za usavršavanje iz područja nuklearne medicine (stipendija IAEA-e, UMC Groningen, Nizozemska)
- 2010 CME certifikat tijekom 10. IOF WCO-ECCEO kongresa, Firenca, svibanj 2010.
- 2012 IAEA Regional Training Course on Hybrid Imaging in Head & Neck Cancers, Nov 19-23, Brescia, Italy