



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Данијела Д. Базић Сретеновић

**Анализа телесног састава и
метаболичких параметара у зависности
од постојања остеопорозе код жена
преко 65 година старости**
докторска дисертација

Крагујевац, 2021



**UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA**

Danijela D. Bazić Sretenović

**Analiza telesnog sastava i metaboličkih
parametara u zavisnosti od postojanja
osteoporoze kod žena preko 65 godina
starosti**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2021



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Danijela D. Bazić Sretenović

**Analysis of body composition and
metabolic parameters depending on the
presence of osteoporosis in women over
65 years of age**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2021

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I. Аутор</i>
Име и презиме: Данијела Базић Сретеновић
Датум и место рођења: 24.08.1984. Панчево, Република Србија
Садашње запослење: Универзитетски Клинички центар Крагујевац, Центар за реуматологију, алергологију и кл. имунологију
<i>II. Докторска дисертација</i>
Наслов: Анализа телесног састава и метаболичких параметара у зависности од постојања остеопорозе код жена преко 65 година старости
Број страница: 110
Број слика: 4 слика, 23 табела, 40 графика
Број библиографских података: 246
Установа и место где је рад израђен: Универзитетски Клинички центар Крагујевац, Центар за реуматологију, алергологију и кл. имунологију
Научна област (УДК): Медицина, Клиничка и експериментална интерна медицина
Ментор: проф. др Александра Томић Лучић
<i>III. Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 09.11.2017 године
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-353/13 од 17.05.2018. године
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: <ol style="list-style-type: none">1. Проф. др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник2. Проф. др Милан Петронијевић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан3. Доц. др Мирјана Веселиновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације:
Датум одбране дисертације:

<i>I. Autor</i>
Ime i prezime: Danijela Bazić Sretenović
Datum i mesto rođenja: 24.08.1984. Pančevo, Republika Srbija
Sadašnje zaposlenje: Univerzitetski Klinički centar Kragujevac, Centar za reumatologiju, alergologiju i kl. Imunologiju
<i>II. Doktorska disertacija</i>
Naslov: Analiza telesnog sastava i metaboličkih parametara u zavisnosti od postojanja osteoporoze kod žena preko 65 godina starosti
Broj stranica: 110
Broj slika: 4 slika, 23 tabela, 40 grafika
Broj bibliografskih podataka: 246
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Univerzitetski Klinički centar Kragujevac, Centar za reumatologiju, alergologiju i kl. Imunologiju
Naučna oblast (UDK): Medicina, Klinička i eksperimentalna interna medicina
Mentor: prof. dr Aleksandra Tomić Lučić
<i>III. Ocena i odbrana</i>
Datum prijave teme: 09.11.2017 godine.
Broj odluke i datum prihvatanja doktorske disertacije: IV-03-353/13 од 17.05.2018 godine.
Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenosti uslova kandidata: <ul style="list-style-type: none"> 1. Prof. dr Aleksandar Đukić, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Patološka fiziologija, predsednik 2. Prof. dr Milan Petronijević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu za užu naučnu oblast Interna medicina, član 3. Doc. dr Mirjana Veselinović, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Interna medicina, član
Komisija za ocenu i odbranu doktorske/umetničke disertacije:
Datum odbrane doktorske disertacije:

I Autor
Name and surname: Danijela Bazić Sretenović
Date and place of birth: 24.08.1984. Pančevo
Current employment: University Clinical Center Kragujevac, Center for Rheumatology, allergology and cl. Immunology
II Doctoral Dissertation
Title: Analysis of body composition and metabolic parameters depending on the presence of osteoporosis in women over 65 years of age
No. of pages: 100
No. of images: 4 pictures, 23 tables, 40 figures
No. of bibliographic data: 246
Institution and place of work: University Clinical Center Kragujevac, Center for Rheumatology, allergology and cl. Immunology
Scientific area (UDK): Medicine, Clinical and experimental internal medicine
Mentor: Prof. dr Aleksandra Tomić Luči, Full professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
III Grade and Dissertation Defense
Topic Application Date: 09.11.2017.
Decision number and date of acceptance of the doctoral/artistic dissertation topic: IV-03-353/13 од 17.05.2018.
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Prof. dr Aleksandar Đukić, full professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac for the narrower scientific field of Pathological Physiology, President 2. Prof. dr Milan Petronjević, associate professor at the Medical Faculty of the Military Medical Academy of the University of Defense in Belgrade for the narrower scientific field of Internal Medicine, member 3. Doc. Mirjana Veselinović, Assistant Professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac for the narrower scientific field of Internal Medicine, member
Commission for evaluation and defense of doctoral/artistic dissertation:
Date of Dissertation Defense:

САЖЕТАК

Увод: Остеопороза је системски и скелетни поремећај чија је основна одлика смањење коштане масе и оштећење микроархитектуре коштаног ткива. У постменопаузалној остеопорози, утицај безмасног ткива (LM) на минералну коштану густину (BMD) је познат а постоје контрадикторни резултати у погледу утицаја масе масног ткива (FM). Повезана је са повећаним ризик од настанка коштаног прелома и последица које оне носе и као таква представља значајан здравствени и социо-економски проблем савременог, развијеног друштва. Саркопенија представља губитак масе скелетних мишића и мишићне снаге који долази са годинама и најчешће се јавља након 40-е године живота када се у просеку губи око 0.5% мишићне масе годишње. Особе са саркопенијом имају већу инциденцу појаве и развоја остеопорозе што утиче на то да квалитет живота код ових особа буде смањен. Поред тога, скелетни мишићи и кости су ткива која, осим тога што учествују у држању тела, су и примарно место уноса глукозе након оброка, а што је значајно повезано са резистенцијом на инсулин.

Циљ: Циљ истраживања био је да се утврди која од компоненти телесног састава има највећи утицај на BMD, утицај мишићне снаге и физичке перформансе на BMD, и процени њихов утицај на ризик од прелома. Поред тога, циљ је био утврдити утицај инсулинске резистенције на BMD и њен ризик за настанак прелома, као и докаже постојање веза између мишићних карактеристика, BMD и инсулинске резистенције код постменопаузалних жена у Србији, а све са крајњим циљем превенције саркопеније и настанка фрктатура, кориговање терапијског приступа и хигијенско-дијететски режим код старијих особа.

Метод: Студија је дизајнирана као клиничка, неинтервенциска, опсервациона студија пресека и обухватила је 66 жена старијих од 65 година које су одабране случајним узорковањем. BMD је мерена на лумбалном делу кичменог стуба, врату бутне кости и целом телу коришћењем денситометра са двоенергетском X-зрачном апсорпциометријом (DXA). Мишићна снага је одређена тестом стиска шаке а физичка перформанса мерењем брзине хода (GS) на дистанци од 4м. Хомеостатски модел - резистенција на инсулин (НОМА-IR), израчунат је тако што су испитанице подељене у две групе. "Cut-off" вредност инсулинске резистенције за групу са „Ниским НОМА-IR“ била је <2, а за групу са "Високим НОМА-IR" > 2. Ризик од прелома процењен је помоћу FRAX индекса 1 и FRAX индекса 2.

Резултати: Резултати су показали да и масно и безмасно ткиво имају утицај на BMD, али је утицај безмасног ткива био значајнији без обзира на локализацију скелета. HGT и GS су имали значајан степен позитивне корелације са BMD. LM, HGT и GS су били у значајној негативној корелацији са 10-огодишњом вероватноћом прелома за веће преломе остеопорозе, као и преломе кука. Међутим, масна маса је имала значајну негативну корелацију само са преломима кука. Смањење LM и накупљање масти повезано је са већом учесталашћу настанка резистенције на инсулин. Примећена је позитивна корелација између НОМА-IR и BMD на кичми и куку, али није постојала корелација између инсулинске резистенције и ризика за настанак прелома.

Закључак: LM и FM имају значајан утицај на BMD. Такође, потврђена је повезаност између LM, FM, BMD и настанка инсулинске резистенције код постменопаузалних жена. Међутим, жене са вишим нивоом инсулинске резистенције и већим BMD немају мањи ризик за настанак прелома.

Кључне речи: остеопороза, саркопенија, НОМА-IR, телесни састав, постменопауза.

ABSTRACT

Introduction: Osteoporosis is a systemic and skeletal disorder whose main feature is a decrease in bone mass and damage to the microarchitecture of bone tissue. In postmenopausal osteoporosis, the effect of adipose tissue (LM) on bone mineral density (BMD) is known, and there are contradictory results regarding the effect of adipose tissue mass (FM). It is associated with an increased risk of bone fractures and the consequences they carry. As such, it represents a significant health and socio-economic problem of modern, developed society. Sarcopenia is a loss of skeletal muscle mass and muscle strength that comes with age and mostly often occurs after the age of 40 when about 0.5% of muscle mass is lost per year. People with sarcopenia have a higher incidence of the occurrence and development of osteoporosis, which affects the quality of life in these people to be reduced. In addition, skeletal muscle and bone are tissues that, in addition to participating in body posture, are also the primary site of postprandial glucose uptake, which is significantly associated with insulin resistance.

Aim: The study aimed to determine which components of body composition have the most significant impact on BMD, the impact of muscle strength and physical performance on BMD, and assess their impact on fracture risk. In addition, the aim was to determine the impact of insulin resistance on BMD and its risk of fracture, as well as to prove the existence of links between muscle characteristics, BMD, and insulin resistance in postmenopausal women in Serbia, all with the ultimate goal of preventing sarcopenia and fractures. Therapeutic approach and hygienic-dietary regime in the elderly.

Methods: A designed study was to be a clinical, non-interventional, observational cross-sectional study and included 66 women over 65 who were selected by random sampling. BMD was measured on the lumbar spine, femoral neck, and whole-body using a dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) densitometer. Muscle strength was determined by a handgrip test and physical performance by measuring walking speed (GS) at a distance of 4m. Homeostatic model - insulin resistance (HOMA-IR) was calculated by dividing the subjects into two groups. The cut-off value of insulin resistance for the group with "Low HOMA-IR" was <2 , and for the group with "High HOMA-IR" > 2 . Fracture risk was assessed using FRAX index 1 and FRAX index 2.

Results: The results showed that both adipose and adipose tissue affected BMD, but the effect of adipose tissue was more significant regardless of skeletal localization. HGT and GS had a significant degree of positive correlation with BMD. LM, HGT, and GS were significantly negatively correlated with a 10-year fracture probability for larger osteoporosis fractures as well as hip fractures. However, the fat mass had a significant negative correlation only with hip fractures. Decreased LM and fat accumulation are associated with a higher incidence of insulin resistance. A positive correlation was observed between HOMA-IR and BMD in the spine and hip, but there was no correlation between insulin resistance and fracture risk.

Conclusion: LM and FM have a significant impact on BMD. Also, the connection between LM, FM, BMD, and the development of insulin resistance in postmenopausal women has been confirmed. However, women with higher levels of insulin resistance and higher BMD do not have a lower risk of fractures.

Key words: osteoporosis, sarcopenia, HOMA-IR, body composition, postmenopausal.

Велику захвалност дугујем свом ментору, Проф. др Александри Томић Лучић, уз чију су помоћ и подршку многе наизглед непремостиве препреке ипак савладане.

Изузетну захвалност дугујем Проф. др Александру Ђукићу, Проф. др Мирјани Веселиновић и Проф. др Милану Петронијевићу која су ми својим сугестијама и саветима помогли да на адекватан начин дођем до својих резултата.

Посебну захвалност дугујем свом супругу Филипу, на подршци и разумевању, на речима којима ме је охрабривао и подстицао чак и онда када није све ишло по плану.

На крају велико хвала мојим родитељима на свему што су учинили за мене, на безусловној љубави коју су ми пружили, на помоћи да моји снови постану и моја стварност. И што су ми својим личним примером и делима били најбољи узор!

Заједно смо стигли до још једног циља, а знам да их је још много пред нама!

...мама Радмили и тата Десимиру...

Ваша Данијела

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
1.1. Остеопороза.....	2
1.1.1. Епидемиологија остеопорозе	2
1.1.2. Дефиниција остеопорозе	2
1.1.3. Подела остеопорозе	2
1.1.4. Патогенеза остеопорозе	4
1.1.5. Фактори ризика за настанак остеопорозе	5
1.1.6. Клиничка слика остеопорозе	12
1.1.7. Дијагноза остеопорозе	12
1.1.7.1. Остеодензитометрија	13
1.1.7.2. FRAX упитник	16
1.1.7.3. Индикатори метаболичке активности кости	17
1.1.8. Терапија остеопорозе	18
1.2. Саркопенија	24
1.2.1. Дефиниција, епидемиологија и етиологија саркопеније	24
1.2.2. Подела саркопеније	25
1.2.3. Дијагноза саркопеније	25
1.2.4. Терапија саркопеније.....	27
2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	28
3. ХИПОТЕЗЕ ИСПИТИВАЊА.....	28
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	29
5. ВРСТА СТУДИЈЕ	34
6. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ.....	34
7. УЗОРКОВАЊЕ	35
8. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ	35
9. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА	35
10. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА.....	36
11. РЕЗУЛТАТИ	36
11.1. Демографске карактеристике испитиваних пацијенткиња са остеопорозом	36

11.1.1. Антропометријске и клиничке карактеристике испитиваних пацијенткиња према групама.....	38
11.2. Заступљеност појединих карактеристика испитиваних пацијенткиња са и без остеопорозе.....	39
11.3. Повезаност минералне коштане густине и параметара телесног састава.....	58
11.3.1. Повезаност минералне коштане густине, FRAX индекса и HOMA-IR.....	60
11.4. Повезаност HOMA-IR и параметара телесног састава.....	60
11.4.1. Повезаност HOMA-IR и параметара телесних карактеристика	61
11.5. Повезаност FRAX индекса и параметара телесног састава и карактеристика	62
11.5.1. Повезаност FRAX индекса и минералне коштане густине (BMD)	63
11.6. Повезаност параметара квалитета живота и остеопорозе.....	63
11.6.1. Повезаност покретљивости и остеопорозе	64
11.6.2. Повезаност бриге о себи и остеопорозе	65
11.6.3. Повезаност уобичајених активности и остеопорозе.....	66
11.6.4. Повезаност бола/нелагодности и остеопорозе.....	67
11.6.5. Повезаност брига/потештеност и остеопорозе.....	68
11.7. Повезаност здравственог стања и остеопорозе	69
11.8. Разлике у антропометријским и телесним карактеристикама испитиваних пацијенткиња са и без саркопеније	70
11.8.1. Заступљеност појединих карактеристика испитиваних пацијенткиња са и без саркопеније.....	71
11.9. Повезаност параметара квалитета живота и саркопеније	75
11.9.1. Повезаност покретљивости и саркопеније	75
11.9.2. Повезаност бриге о себи и саркопеније.....	76
11.9.3. Повезаност уобичајених активности и саркопеније	77
11.9.4. Повезаност бола/нелагодности и саркопеније	78
11.9.5. Повезаност брига/потештеност и саркопеније	79
11.10. Повезаност здравственог стања и саркопеније.....	80
12. ДИСКУСИЈА.....	81
13. ЗАКЉУЧЦИ	93
14. ЛИТЕРАТУРА.....	94

1. УВОД

Коштано ткиво представља један специјализован систем изграђен од потпорног везивног ткива и као такво гради скелет кичмењака. Иако различите по свом облику кости имају и своје заједничке карактеристике. Све кости су обавијене покосницом осим у пределу зглобних површина. Покосница се састоји из два дела а то су спољашњи фиброзни и унутрашњи остеогени слој. У спољашњем слоју налазе се фибробласти који стварају колаген и еластична влакна који пружају флексибилност и еластичност. У унутрашњем слоју налазе се остеохондрогениторске ћелије и остеобласти, чија је улога стварање коштаног матрикса. Покосница је за кост везана Sharpey-овим влакнима која су колагенска и пролазе из покоснице у коштани матрикс (1). Испод покоснице смештено је чврсто коштано ткиво које чини 80% коштане масе, испод кога се налази сунђерасто коштано ткиво. Сунђерасто коштано ткиво садржи медуларну коштану шупљину у чијим шупљим деловима се налази коштана срж. Коштана срж је место где се одвија хематопоеза. Код одраслих особа се углавном налази у плоснатим костима као што су ребра и кости карлице, док се код деце црвена коштана срж налази у готово свим костима. Сунђерасто коштано ткиво је обложено везивном овојницом, ендоостом, која као и везивна овојница периоста (покосница) поседује ћелије из којих се могу развити остеобласти. Ендоост ограничава медуларну коштану шупљину унутар које је смештена коштана срж. Дуге кости у подручју дијафизе садрже мању количину сунђерастог ткива и већу шупљину док је у подручју епифизе сунђерасто ткиво гушће и прошарано мањим шупљинама. Кости су грађене од густог коштаног матрикса кога стварају активне ћелије остеобласти. Након што се окруже матриксом, ове ћелије прелазе у стање мировања и називају се остеоцити. У саставу коштаног матрикса налазе се колагена влакана, кристали и коштани цемент. Остеобласти у матриксу прво излучују колагена влакна и коштани цемент који чини аморфна маса грађена од липида, полисахарида, протеина и воде. Колагена влакна дају еластичност костима и чине готову трећину суве коштане масе. Поред излучивања колагених влакана, остеобласти излучују кристале калцијумових и фосфатних соли, од којих је најзаступљенији хидроксиапатит. Таложењем кристала у коштаном матриксу добија се њена чврстина, и они чине око две трећине суве масе костију. За коштану грађу су одговорна три типа ћелија, и то су остеобласти, остеоцити и остеокласти. Остеобласти су ћелије које секрецијом ванћелиског матрикса стварају коштано ткиво. Остеоцити чине већину коштаных ћелија и одговорне су за контролу одржавања и поправљања костију, док су остеокласти одговорни за разградњу коштаног ткива. (2). Остеобласти могу бити различитих облика и то од јајоликих до правоугаоних и садрже цитоплазматске наставке којима су међусобно повезују са околним ћелијама. Остеобласти су диферентовани облици ћелија који се не деле (3), а настају деобом и диференцијацијом остеохондрогениторних ћелија смештених у унутрашњем слоју покоснице и у ендосту. Остеохондрогениторске ћелије воде порекло од мезенхимских матичних ћелија. Када остеобласти остану заробљени у коштаном матриксу који су излучивали настају остеоцити. Тек настали остеоцити су сличног облика као и остеобласти. Међутим, временом им се смањује волумен цитоплазме и добијају звездасти облик па као и остеобласти имају цитоплазматске наставке. Као што је већ поменуто, то су најбројније ћелије у зрелој кости и као и остеобласти, ни оне се не деле (4). Остеоцити су у костима смештени унутар коштаных тзв. Хаушип-ових лакуна које представљају шупљи простор матрикса, а који у случају смрти остеоцита остаје празан. Како би могли да врше размену материја, остеоцити су повезани цитоплазматским наставцима, који су смештени унутар бројних коштаных каналића тзв. каналикула који уједно повезују и коштане лакуне. Управо оваква повезаност

остеоцитима омогућава контролу над процесима који се дешавају у костима. Остеоцити добијају хранљиве материје из крви, затим имају могућност стварања и разградње коштаног матрикса али и контроле ремоделирања коштаног ткива посредством сигнала који регулишу активност остеобласта и остеокласта. Поред тога, имају улогу у контроли нивоа калцијума у организму (5). Животни век остеоцита је у принципу исти као и животни век самог организма са полуживотом од око 25 година (6).

1.1. Остеопороза

1.1.1. Епидемиологија остеопорозе

Остеопороза данас представља значајан здравствени и социо-економски проблем савременог, развијеног друштва (7). Процењује се да у свету око 200 милиона људи болује од остеопорозе. Према подацима које је у марту 2021 године објавио NCHS (национални центар за здравствену статистику) Сједињених Америчких Држава, преваленца остеопорозе износи 12.6% код особа старијих од 50 година, 17.7% код особа старијих од 65 година и чак 27.1% код жена старијих од 65 година. Они наводе да се код жена учесталост остеопорозе у периоду од 2007-2008 године па све до 2017-2018 године повећала са 14.0% на 19.6% (8). Претпоставља се да ће се на сваких десет година у 21. веку број оболелих увећати за 30% (9). Тек код сваке пете особе постави се благовремена дијагноза, само трећина њих прима адекватну терапију а присуство остеопорозе и последице које она носи значајно смањује квалитет живота пацијената (10).

1.1.2. Дефиниција остеопорозе

Остеопороза је системски и скелетни поремећај чија је основна одлика смањење коштане масе и оштећење микроархитектуре коштаног ткива и повезана је са повећаним ризик од настанка коштаных фрактура и последица које оне носе, у првом реду на смањење квалитета живота (11).

1.1.3. Подела остеопорозе

Према Међународној класификацији болести (скраћеница: МКВ-10) (engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ICD-10) коју је објавила Светска здравствена организација (SZO, engl. World Health Organization, WHO) се класификује као:

- Поглавље XIII: (M00-M99) Болести мишићно-скелетног система и везивног ткива.
- Поремећаји густине и структуре у кости (M80-M85).
- M80 - Osteoporosis cum fractura pathologica - Губитак коштане масе са патолошким преломом.

- M81 - Osteoporosis sine fractura pathologica - Губитак коштане масе без патолошког прелома (12).

Једна од најчешће коришћених подела остеопорозе, с обзиром на то да постоји велики број подела, а на основу различитих критеријума, је према етиологији на примарну и секундарну (13).

Примарну остеопорозу има чак 95% пацијената и настаје у случајевима када нису присутна нека друга обољења, примена медикамената или хирушких поступака који могу довести до губитка коштане масе. Примарна остеопороза се даље може поделити на три подгрупе:

- 1) инволутивну
- 2) сенилну
- 3) идиопатску

Инволутивна остеопороза – остеопороза тип 1 је облик који се најчешће среће у клиничкој пракси, а настаје у перименопаузалном и постменопаузалном периоду живота жене (13).

Сенилна остеопороза – остеопороза тип 2 карактерише се постепеним и спорим смањењем масе коштаног ткива, а као резултат физиолошког процеса старења. Настаје као резултат смањене способности бубрега да стварају 1.25 (ОН)2D или пак због смањене осетљивости црева на 1.25 (ОН)2D што за резултат има смањену апсорпцију калцијума и умерени секундарни хиперпаратиреоидизам и последично смањење осификације. Брзина губитка коштане масе је индивидуална и управо од тога зависи и да ли ће неко у току живота оболети од остеопорозе или не (13).

Идиопатска остеопороза – остеопороза тип 3 је непознатог узрока. Јавља се веома ретко, а карактеристично је да се углавном јавља код младих особа па чак и код деце (јувенилна остеопороза) (14).

Секундарна остеопороза настаје као последица других обољења и стања који доводе до губитка коштане масе и као таква може се појавити у оквиру:

- а) Ендокриних болести као што су оваријална дисгенезија, хипогонадизам, шећерна болест, хиперкортицизам, хипертиреозидизам, тиреотоксикоза, акромегалија.
- б) Гастроинтестиналних болести - субтотална гастректомија, малапсорпциони синдром, тешка потхрањеност, хронична обструктивна жутица, примарна билијарна цироза.
- в) Болести коштане сржи - мултипли мијелом, дисеминовани карцином, системска мастоцитоза.
- г) Болести везивног ткива - остеогенесис имперфекта, хомоцистинурија, Марфан-ов синдром.
- д) Употреба лекова – гликокортикоиди (кортикостероиди), антикоагуланси, хемотерапија, антиепилептици као и дуготрајна терапија литијумом.
- ђ) Други узроци који могу довести до настанка секундарне остеопорозе су дуготрајна имобилизација, хронична употреба алкохола и недостатак витамина С (15, 16).

1.1.4. Патогенеза остеопорозе

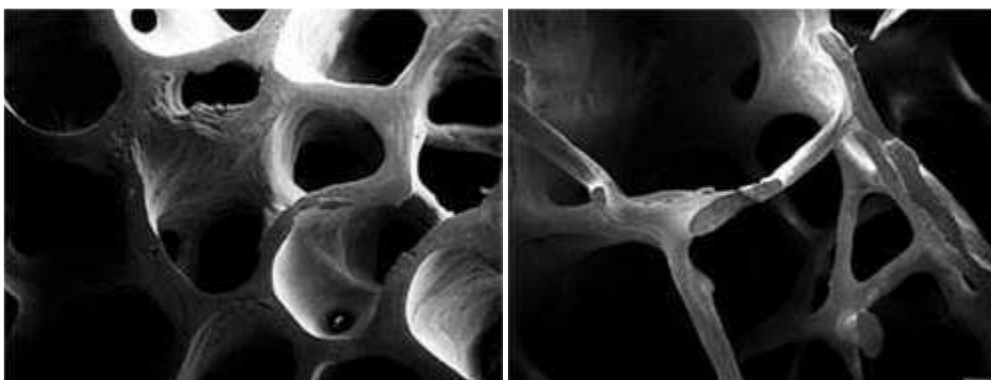
Током читавог живота старе, истрошене кости се разграђују и замењују новим. Тим процесом се омогућава одржавање коштане чврстине. За одржавање нормалне микроскопске коштане грађе, односно коштаног здравља, важно је да разградња и стварање кости током ремоделовања буду адекватно усклађени (17).

Генетски фактори и анализа процеса ремоделовања кости основни су механизми којима промене у овом процесу могу да доведу до губитка масе кости, и чине основу за адекватно разумевање патогенезе остеопорозе. Неке од генетских детерминанти које одређују до 80% варијабилности масе кости одраслих особа су: VDR, COL1A 1, гени за естрогенске и андрогене рецепторе, гени за IL-6, TGF beta 1, PTH рецепторе, калцитонинске рецепторе, као и Аполипо А ген и LPR-5 (18).

У основи ремоделовања кости налазе се два процеса, а то су процес формирања и процес ресорпције кости, са преминацијом формирања (19). Током детињства и ране адолесценције доминира процес моделовања и обликовања кости. Код одраслих особа процес ремоделовања кости, представља процес сличан моделовању кости. Кључна разлика је у томе што се овај процес догађа на појединим деловима једне кости у одређеном временском периоду. Количина новостворене кости је у најбољем случају иста, иако најчешће мања од количине претходно разграђене кости. Основни циљ ремоделовања је поправка коштане микроштете и адаптација кости на промене дејством механичких сила (20).

На површини кости, на јасно ограниченом простору од околине, под утицајем бројних системских и локалних медијатора, долази до стимулације остеобласта који почињу да луче протеолизне ензиме. Ови ензими разграђују неминерализовану коштану овојницу. Потом огољена минерализована кост привлачи активне остеокласте, а они се преко интегрин $\alpha\beta3$ везују за остеопонтин, протеински матрикса кости. На својој базалној страни, остеокласти потом стварају подозоме, којима се уз присуство адхезионих киназа крећу по површини кости и разграђују је. Такође, лучећи карбо-анхидразу, остеокласти ресорбују и коштани матрикс, након лучења протеаза (металопротеиназе, катепсин К). Излучени истовремено од стране остеокласта, водоникови јони се замењују јонима кацијума из кристала хидроксиапатита (21, 22). Остаци протеина коштаног матрикса уклањају се дејством мононуклеарних ћелија на граници према здравом коштаном ткиву и стварају глатку цементну линију са доста остеопонтин. Следећа фаза је фаза у којој се активира велики број остеобласта који мигрирају из циркулације у област активног формирања кости. Они ту испуњавају ресорптивну шупљину остеоидом, након чега долази до минерализације кости. Сам процес минерализације кости одвија се у две фазе. Прву фазу представља примарна минерализације у оквиру које се наталожи око 60-70% хидроксиапатита. Секундарну фазу минерализације која се одвија у наредним месецима, карактерише таложење остатак минерала у остеоид (23, 24). Обзиром на чињеницу да се налазе у истом простору, остеобласти који воде порекло од матичне мезенхималне ћелије, и остеокласти, као ћелије порекла матичне, хематопоезне, моноцито-макрофагне одређене ћелије, су у међусобном, интерактивном контакту. Систем RANKL-OPG-RANK представља уједно и најважнији механизам функционалне везе између остеобласта и остеокласта. RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand), кога луче остеобластни прекурсори и фибробласти строме представља најбитнији стимулатор стварања и активације остеокласта. На површини

прекурсора остеокласта RANKL се спаја са RANK (receptor activator of nuclear factor κ B) и на тај начин стимулише диференцијацију и активацију остеокласта. Након стварања везе RANKL-RANK, покреће се читав низ фактора који преносе информације према једру остеокласта, што за резултат има продужетак животног века остеокласта, инхибирање апоптозе остеокласта и стимулацију коштане ресорпције (25, 26). Телије остеобластне лозе луче остеопротегерин (OPG), неколагени протеин коштаног матрикса, чији је главни задатак везивање за RANKL, и спречавање стварања везе RANKL-RANK. Остеопротегерин тако скраћује животни век остеокласта и стимулише апоптозу остеокласта, и на тај начин испољава своје антиресорптивно дејство. Пресудну улогу код одређивања метаболичке активности кости и одређивања остеокластогенезе има однос RANKL/OPG. Једнака количина створене и разграђене кости представља уравнотежен однос а повишен однос RANKL/OPG показатељ је убрзане разградње кости, без обзира на то да ли је узрокован повишеним вредностима RANKL-а или сниженим вредностима OPG. RANKL-OPG-RANK означава главни регулатор свих фаза развоја и активације остеокласта. Сви остали механизми могу бити и јесу само помоћни системи регулације остеокластогенезе. Бројни системски медијатори (хормони) као и локални медијатори (IL-1, IL-6, IL-11, TNF α , γ -INF) делујући на прекурсоре остеобласта уједно утичу и на диференцијацију и активност остеокласта. Хормони могу деловати директно стимулативно или инхибиторно, или пак индиректно, преко локалних медијатора и то IL-1, IL-6, TNF α на RANKL-OPG-RANK систем (27, 28).



Слика 1. Електронска микроскопија нормалне и остеопоротичне кости. Пресек кроз кост при чему се види нормална коштана грађа (лево); разређена коштана грађа због пропалих коштаных гредица (десно). (*преузето са <https://www.stetoskop.info/zdravlje-starih/osteoporoza--tihi-kradljivac-kostiju>*)

1.1.5. Фактори ризика за настанак остеопорозе

Остеопороза је четири пута чешћа код жена него код мушкараца. У менопаузи долази до смањења концентрације естрогена, који делује остеопротективно што ће код већине жена довести до постепеног смањења чврстине костију, тј. до остеопеније или остеопорозе. Свака трећа жена након 60. године има остеопорозу, а чак код 45% жена у постменопаузи долази до најмање једне фрактуре услед остеопорозе (29).

Светска здравствена организација, а потом и Национална фондација за остеопорозу истакли су значај фактора ризика за настанак остеопорозе и

остеопоротичних прелома. Како сугеришу, фактори ризика повећавају овај ризик независно од минералне коштане густине (30).

Фактори ризика су подељени у две групе: на непроменљиве и променљиве (31). У непроменљиве факторе ризика спадају: женски пол, старосно доба, позитивна породична анамнеза за настанак прелома, генетска предиспозиција, бела раса, рана менопауза (или хистеректомија), хронична употреба глукокортикоида (32). У променљиве факторе ризика спадају: пушење, конзумирање алкохола, мала телесна маса, дуготрајна лактација и мултипле трудноће, аменореја у генеративном периоду (дуже од 6 месеци), недовољан унос калцијума и витамина D, неадекватна физичка активност (33).

Фактори ризика за остеопорозу	
Релативни ризик ≥ 2 (висок)	Релативни ризик 1 - 2 (средњи)
Старење	Недостатак естрогена
Рана менопауза	Унос калцијума <500mg/d
Недостатак витамина D	Примарни хиперпаратиреоидизам
Хипогонагизам	Реуматоидни артритис
Ранији прелом	Анкилозирајући спондилитис
Преломи код родитеља	Хипертиреозидизам
Кортикостероиди	Diabetes mellitus
Малапсорпција	Депресија
Убрзан коштани метаболизам	Метотрексат
Апогеџа nervosa	Антиконвулзиви
Грацилна конституција (BMI<18)	Пушење
Дуготрајна имобилизација	Алкохол
Хронична бубрежна инсуфицијенција	

Табела 1. Фактори ризика за остеопорозу (табела преузета и модификована *Clinical Practice Guidelines*)

Старосно доба и женски пол

Животно доба и женски пол представљају два можда најважнија непроменљива фактора ризика за настанак остеопорозе. Своју максималну густину (peak bone mass) кости достижу око 25-те године живота а након тог периода коштане густине стагнира, све до периода менопаузе када долази до повећања коштане ресорпције и настанка промена у микроархитектури коштаног ткива што резултира њеним смањивањем (34, 35). Густина кости се у просеку смањује за око 2% годишње код жена у перименопаузи. Код мушкараца је тај губитак знатно мање изражен. У том периоду жене у просеку губе око 7.7% укупне коштане густине. Тај губитак је знатно већи у пределу кичменог стуба у односу на врат бутне кости. У постменопаузи смањење густине кости је уједначено код оба пола. Тај губитак износи око 1-1.5% годишње (36). Код особа старосне доби између 70 и 80 година, уочено је да измерена иста вредност T-score представљала значајно већи фактор ризика на настанак остеопорозе у поређењу са особама у 50-им годинама живота (37).

Позитивна породична анамнеза за настанак прелома и генетска предиспозиција

Генетски фактори имају навећи утицај на достизање максималне коштане густине, по неким истраживањима чак и до 80%. Канис и сар. 2004. године су испитивали породичну историју присуства прелома као фактора ризика за настанак прелома. Они су у мета анализи закључили да је породична историја присуства прелома повезана са значајним ризиком за настанак свих а посебно прелома кука. Овај фактор ризика је независан од вредности минералне коштане густине (16). У студији коју је спровео Бумбаширевић и сар. 2011. године преломи су били чешћи код пацијенткиња са позитивном породичном анамнезом. Такође, утврђено је да фрактурни ризик расте код ћерки чије мајке су пре 50-те године живота имале остеопоротични прелом (38). Истраживања показују велику важност генетских фактора како у коштаног густини тако и у коштаног маси. Резултати истраживања указују на то да је вероватноћа настанка остеопорозе као и да је фрактурни ризик кука два пута већи уколико најближи сродник (мајка, сестра, бака) болује од остеопорозе или су имале фрактуру узрокован остеопорозом (39, 40).

Хронична употреба глукокортикоида и других лекова

Најчешћи јатрогени узрок остеопорозе управо је хронична употреба глукокортикоид, и најинтензивнији губитак коштане масе је у првих 6 месеци терапије. Остеопороза узрокована глукокортикоидима је дозно и временски зависна и испољава се када се Преднизолон примењује дуже од 3 месеца у дози која је већа од 5 mg (или еквивалент Преднизолона). Важна чињеница је да се глукокортикоиди широко користе у лечењу атоимунних, респираторних и гастроинтестиналних болести које саме по себи могу довести до развоја остеопорозе. Поред тога њихова примена представља и фактор ризика за настанак прелома. Утицај кортикостероидне терапије на метаболизам кости огледа се у стимулацији коштане ресорпције и инхибицији коштаног формирања. Такође, смањују мишићну снагу што за резултат има већу склоност ка падовима. (41, 42).

Поред глукокортикоида, и други лекови могу индуковати настанак остеопорозе:

- пролонгирана употреба хепарина индукује повећани губитак коштане масе и тај ефекат је као и код глукокортикоида, дозно и временски зависан. Орални антикоагуланси и антагонисти витамина К имају слабији ефекат на индукцију остеопорозе (43).
- Антиепилептици имају широк спектар ефеката укључујући и индукцију цитохрома P450 као и других ензима. То за последицу може имати катаболизам витамина D, хипокалцемију и друге ефекате који у значајној мери могу утицати на смањење коштане масе. Независни су фактор ризика за смањење минералне коштане масе као и настанак остеопорозе (44).
- код пацијената који у терапији користе Левотироксин и имају низак ниво тиреостимулушућег хормона (TSH) у серуму углавном долази до смањења коштане густине у првој години коришћења овог лека. Тада долази до већег губитка кортикалне кости. Ипак, ризик од настанка фрактура није значајно повећан (45).
- примена имуносупресива у терапији неких болести такође може бити индуктор настанка секундарне остеопорозе. Остеопенија и остеопороза су веома озбиљне компликације трансплантације органа код људи. Ипак, ова појава није само последица основне болести и трансплантације органа већ се сматра и споредим ефектом примене многих лекова који се администрирају пре и после трансплантације, укључујући између осталог и примену имуносупресива Циклоспорина. Ниске концентрације Циклоспорина делују анаболички, повећавајући формирање кости, диференцијацију остеобласта и коштану масу, док високе концентрације изазивају потпуно супротан, катаболички ефекат (46).

Ендокрине болести

Ендокрине болести могу бити фактор ризика за настанак остеопорозе. Вишак глукокортикоида у склопу Кушинг-овог синдрома инхибира формирање кости као и интестиналну апсорпцију калцијума. Поред тога, повећава коштану ресорпцију, ремети секрецију гонадотропина и хормона раста, али и цитокина и фактора раста који утичу на кост. Постоји велики број података који се односе на промене у костима у оквиру шећерне болести. Ипак, не постоји јединствен ентитет дијабетесне остеопатије, најпре због различите етиопатогенезе типа 1 и 2 шећерне болести (47, 48). Карактеристично је смањено формирање костију услед израженог дефицита инсулина и инсулину сличног фактора раста, затим низак обрт метаболизма док ресорпција кости није у значајној мери промењена. Бројна истраживања су доказала смањење минералне коштане густине (engl. Bone Mineral Density, BMD) у хиперпаратиреоидизму које је углавном локализовано у подручјима са кортикалном кости док подручја која су богата у трабекуларној кости показују пак скромну редуцију или чак пораст BMD (49). Смањењу BMD доприноси и не тако ретка појава дефицита и инсуфицијенције витамина D у склопу хиперпаратиреоидизма. Ризик од вертебралних и невертебралних прелома код нелечених особа се повећава, а наводи се да је присутан чак и 10 година пре постављања дијагнозе (50).

Реуматоидни артритис и анкилозирајући спондилитис

Остеопороза се два пута чешће јавља код особа који су оболели од реуматоидног артритиса. Остеопороза у реуматоидном артритису може бити: локализована, са израженим прогресивним губитком кости у зглобу и генерализована, која има мултифакторијалну етиологију. Последица је присуства како самих фактора повезаних са реуматоидним артритисом (присуство цитокина: IL-1, IL-6, IL-12, TNF α ; непокретност пацијената и терапија), тако и присуства фактора ризика за настанак остеопорозе (старење, пол, генетска предиспозиција, постменопаузални период, ниска телесна тежина, дефицит витамина D и калцијума, пушење) (51).

Остеопороза може настати и као компликација анкилозирајућег спондилитиса. Постављање дијагнозе спиналне остеопорозе може у значајној мери бити отежано јер синдесмофити ремете процену BMD, па сама вредност може бити нормална или повећана чак и када је остеопороза присутна (52).

Инфламаторне болести црева, хемофилија, болести бубрега

Остеопороза може представљати екстраинтестиналну манифестацију запаљенских болести црева (IBD). Преваљенца остеопорозе у том случају креће се и до 77%, док је учесталост фрактура за 40% већа у односу на општу популацију (53).

Остеопороза се јавља и код хемофиличара. Томе у највећој мери доприноси смањена физичка активност која је резултат како самог ризика од хемартрозе тако и због саме хемартрозе. То за последицу може имати дуготрајан период имобилизације и укочености зглоба, али и повећану ресорпцију кости која је посредована остеокластима (54).

Многи пацијенти са остеопорозом имају и низак ниво гломеруларне филтрације. Међутим, статус остеопорозе у класификацији минералних и коштаных поремећаја у хроничној болести бубрега није добро дефинисан. Епидемиолошки подаци указују на значајно повећан ризик од прелома међу пацијентима у завршном стадијуму бубрежне болести. Опсервациона студија која је спроведена на дијализираним пацијентима у 11 земаља и на 4 континента указује да је укупан ризик од новог прелома кука 9 пута већи у односу на општу популацију. (55).

Пушење и конзумирање алкохола

Поред наведеног утврђено је и да је пушење (како активно тако и пасивно) повезано са смањењем минералне коштане густине. Фактором ризика за настанак прелома сматра се дуготрајан пушачки стаж и то са више од 10 цигарета дневно. Мета анализе сугеришу да пушење нарочито повећава ризик од прелома кука. Приликом поређења пушача и непушача, закључено је да је ризик од прелома кука сличан до 50. године живота, ипак са годинама се тај ризик повећава. Када је у питању алкохол, познато је да он има двојак дејство на BMD. У малим количинама делује стимулативно на метаболизам кости, док у хронична употреба алкохола доводи до смањенја BMD. Наиме, прекомерно конзумирање алкохола (и то више од 3 јединице дневно) је фактор ризика за настанак остеопорозе нарочито код мушкараца. Ефекти

умереног уноса алкохола, као што је већ поменуто, не сматрају се штетним по здравље скелета. И заиста, унос алкохола у количини од 210g (26 јединица) недељно може бити повезан са повећањем BMD и смањеним ризиком за настанак прелома (56, 57).

Мала телесна маса

Према великом броју истраживања мала телесна маса представља фактор ризика за настанак остеопорозе. Особе са телесном тежином мањом од 65 kg имају већи ризик за остеопорозу (58). У истраживању које су 2015 год. спровели Игић Н. и Звекић-Сворцан Ј., наводи се да од фактора ризика обухваћених у истраживању, за настанак остеопорозе са предилекцијом појаве на куку, статистички најјаче утичу индекс телесне масе (BMI), затим године уласка у менопаузу као и постојање претходних прелома (59). Поред тога BMI се показао као статистички најзначајан фактор ризика за настанак остеопорозе и то у пределу кичменог стуба. Особе са већом BMI имају већи BMD а самим тим и смањену могућност настанка остеопорозе (60).

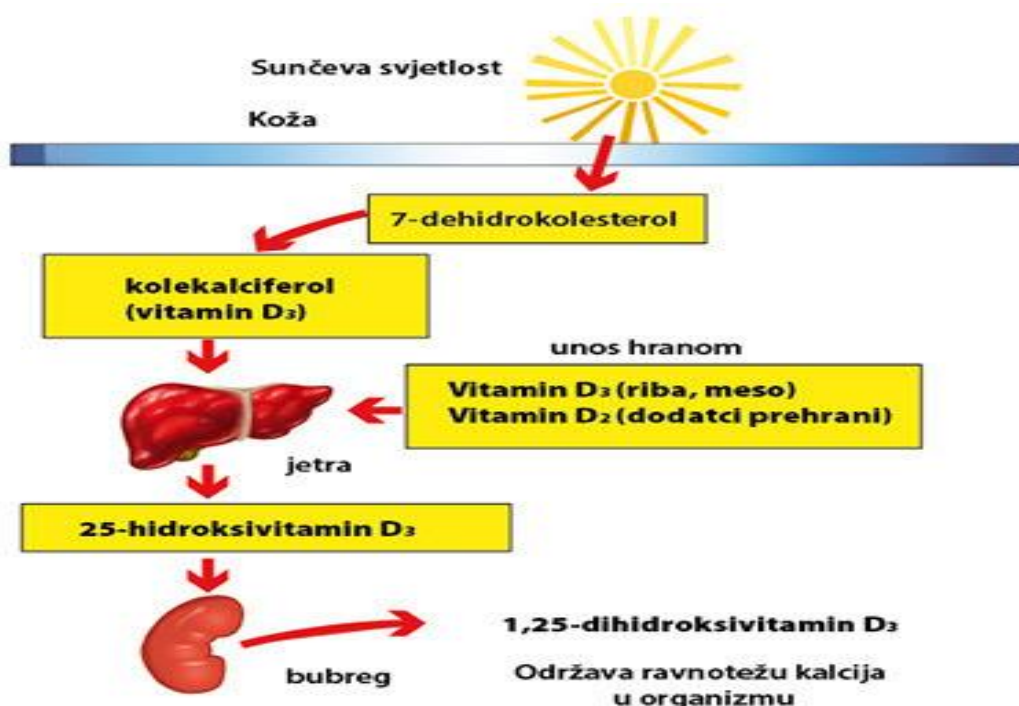
Недовољан унос калцијума и витамина D

Адекватан унос како калцијума тако и витамина D су вероватно најбитнији за коштани метаболизам и саветују се као главна суплементација медикаментозној терапији (61).

Организам одрасле особе у просеку ресорбује између 25 - 50% укупно унетог калцијума храном. Калцијум се ресорбује у дуоденуму и проксималном делу јејунума везивањем за свој транспортни протеин, а синтетише се као одговор на деловање 1.25-дихидроксихолекалциферола. Ресорпцију калцијума инхибишу једињења која заједно са њим граде нерастворљиве соли калцијума као што су оксалати, фитати, фосфати као и неразградљиве масти које заједно са њим граде калцијумове сапуне. Значајно је напоменути и то да се велики део калцијума који је унет путем хране не ресорбује већ се из организма излучује путем фецеса. Такође, ниво калцијума у крви регулисан је витамином D и заједничким деловањем хормона као што су паратироидни хормон и калцитонин. Паратиреоидни хормон (PTH) се синтетише у паратиреоидним жлездама. Свој директни ефекат испољава на костима и бубрезима стимулишући разградњу и мобилизацију калцијума из костију и на так начин повећава његову концентрацију у крви. Физиолошки антагониста PTH је калцитонин. Овај хормон, синтетисан у парафоликуларним C ћелијама, регулише концентрацију калцијума и фосфата у организму снижавајући њихову концентрацију у крви. Наиме, они имају улогу да контролишу ресорпцију калцијума из црева, екскрецију на нивоу бубрега и брзину његове уградње у кости. Са старењем се секреција и резерва калцитонина у организму смањују док се ниво PTH повећава, што је уједно и један од главних разлога настанка остеопорозе у старости. У стањима када постоји дефицит витамина D, ресорпција калцијума опада на чак 10 - 15% од укупно унете количине путем хране. У условима неадекватног уноса калцијума у организам, долази до његовог повлачења из депоа који се налази у костима и користи се за одржавање нивоа калцијума у крви. И други хормони имају утицај на ниво калцијума а то су естроген, гликокортикоиди, тироидни хормон и хормон раста.

Калцијум је неопходан за процес ране и касне минерализације кости. На апсорпцију калцијума код жена у периоду постменопаузе поред старости и броја година након менопаузе утичу и почетна концентрација калцијума у серуму, изложеност сунцу, примена постменопаузне хормонске супституционе терапије и степен физичке активности (62). Поред тога потребно је напоменути и чињеницу да се са старењем смањује апсорптивна моћ танког црева, тако да је потребна већа количина унетог калцијума за одржавања његове хомеостазе (63). Ефекат калцијума је значајно већи у костима које имају већу количину кортикалне кости (64).

Једини витамин који се у човековом организму може синтетисати је управо витамин D. Чак 80% овог витамина се синтетише у кожи и то када је она изложена сунчевој светлости. Осталих 20% се у организму обезбеђује из унете хране и дијететских суплемената. Како би испољио свој физиолошки ефекат, витамин D мора у јетри и бубрезима да прође кроз две метаболичке реакције хидроксилације. Под утицајем сунчевих UVB зрака у кожи се дешава синтеза витамина D из холестерола, тачније у кератиноцитимс и у епидерму преко 7-дехидрохолестерола настаје прехолекалциферол који се потом термалном изомеризацијом претвара у витамин D₃ односно холекалциферол. Потом се везан за витамин D везујући протеин (DBP, engl. vitamin D-binding protein) транспортује из коже у јетру где се одвија хидроксилација у 25-хидроксихолекалциферол (калцидол), који је уједно и главни циркулишући облик витамина D₃ али и клинички показатељ статуса витамина D. Калцидол се помоћу DBP-а транспортује у бубреге где се помоћу ензима 1 α хидроксилазе (CYP27B1) конвертује у свој биолошки активан облик 1,25-дихидроксихолекалциферол (калцитриол). CYP24A1 инхибира 1,25-дихидроксихолекалциферол и тако повратним механизмом спречава интоксикацију организма витамином D (65).



Слика 2. Синтеза витамина D (преузето са <http://www.precisionnutrition.com/stop-vitamin-d>)

Активан облик витамина D, омогућава како абсорпцију калцијума из танког црева тако и реабсорпцију калцијума из бубрега. Као што је већ поменуто, у недостатку витамина D, апсорбује се свега око 10-15% храном унетог калцијума. На површини остеобласта $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ реагује са витамин D-рецептором, стимулишући експресију RANK-a који потом стимулише RANKL на незрелим моноцитима. Активирани моноцити диферентују се према зрелим остеокластима, који ресорбују коштани матрикс (66). Недостатак витамина D доводи до смањене апсорпције калцијума и фосфора што последично повећава лучење паратиреоидног хормона. Секундарни хиперпаратиреоидизам нормализује ниво калцијума и фосфора у серуму, и то на рачун повећане мобилизације из кости и повећања екскреције фосфора бубрезима. То за последицу има смањену минерализацију кости (смањен BMD), и последичну појаву остеопеније или остеопорозе (67).

Неадекватна физичка активност

Познато је да повећана физичка активности повољно утиче на коштану густину. Након 35-те године живота долази до повећане ресорпције кости која превазилази њено формирање. На тај начин смањује се коштана густина што за последицу има могућност развоја остеопорозе. Адекватна физичка активност доприноси одржавању коштане масе током овог периода, док код старијих особа успорава губитак њене масе и утиче на смањење фрактурног ризика (68). Битна чињеница је и та да се квалитет кости који се постигао вежбањем не може трајно одржава у каснијем периоду живота уколико се не настави са физичком активношћу (69). Поред тога, имобилизација, као што смо већ поменули, може довести до редукције коштане масе (70).

1.1.6. Клиничка слика остеопорозе

Остеопороза је асимптоматска болест. Појава симптома указује на узнапредовалост обољења и последица је насталих прелома. Један од симптома остеопорозе може бити акутни бол у леђима који је уједно и најчешћа манифестација остеопорозом изазване вертебралне фрактуре, затим кифоза торакалне кичме, редукција телесне висине и губитак лумбалне лордозе. Најтеже последице остављају преломи и то врата бутне кости и интертрохантерични преломи, доводећи до компликација, деформитета и последичног инвалидитета (71). Процене показују да се око 30 до 35% ових прелома лечи под надзором лекара. Глобални подаци указују на то да 20% жена са преломом кука умире унутар прве године од прелома, а да 50% њих више никад не постигну функционалну независност. Прелом зглоба кука је стога уједно и најозбиљнија траума везана за остеопорозу, јер након оваквих прелома више од 50% пацијената више није у могућности да извршава свакодневне животне активности без помоћи других особа (72).

1.1.7. Дијагноза остеопорозе

Клинички се дијагноза остеопорозе може поставити уколико постоји прелом приликом минималне трауме (прелом настао услед дејства силе сличне паду из стојећег положаја или мање силе до које не би настао код здраве кости) а у одсуству

других метаболичких болести костију неvezано за вредност минералне коштане густине (BMD) или T score-a (73).

Ажуриране смернице Америчког удружења клиничких ендокринолога (ААСЕ) из 2020. године управо наводе следеће критеријуме за постављање дијагнозе остеопорозе код жена у постменопаузи:

- T score \leq -2.5 на лумбалној кичми, врату бутне коти, укупном куку или 1/3 радијуса
- Преломи кичменог стуба или кука приликом минималне трауме (па чак и са нормалном минералном коштаном густином), у одсуству других метаболичких болести костију
- T score између -1.0 и -2.5 уз фракилне преломе проксималне надлактице, карлице или дисталне подлактице
- T score између -1.0 и -2.5 уз велику вероватноћу прелома на основу FRAX индекса (73).

Златни стандард у постављању дијагнозе остеопорозе је двоенергетска X зрачна апсорпциометрија / остеодензитометрија (eng. Dual X - ray absorbtometry- DXA). Процена фрактурног ризика представља кључни циљ дијагностичког поступка остеопорозе (74). Индивидуална процена фрактурног ризика обухвата остеодензитометрију, детаљну анализу фактора ризика и одређивање биохемијских маркера коштаног метаболизма (75).

Поред остеодензитометрије за мерење минералне коштане густине могу се користити и једнофотонска апсорпциометрија (SPA) и квантитативна компјутеризована томографија (QTC). Једнофотонска апсорпциометрија је метода која се примењује за мерење BMD-a у периферним деловима коштаног система (за предео пете и подлактице) (76, 77), док је квантитативна компјутеризована томографија метода којом је могуће веома поуздано тродимензионално и волуметријско мерење BMD-a и одређивање чврстине костију (78).

1.1.7.1. Остеодензитометрија

Мерење минералне коштане густине методом остеодензитометрије, данас се сматра најважнијом процедуром, златним стандардом, у дијагностици остеопорозе, а мерење BMD у пределу лумбалне кичме и оба кука методом DXA прихваћено је као најваљиднија дијагностичка метода јер је једноставна, јефтина, прецизна и тачна техника са могућношћу грешке у прецизности и тачности мање од 2% (79). BMD се израчунава у грамима минерала по површини (g/cm²) или по волумену (g/cm³) и свака индивидуа има свој максимум коштане масе (peak bone mass) и различит интензитет коштаног губитка. T-score показује одступање изражено у стандардним девијацијама (SD) добијене минералне коштане густине пацијента од просечне коштане густине особе истог пола и конституције у 30-ој години старости (80). Одступање од 1 SD одговара одступању од 10% коштане масе. Z-score представља одступање минералне коштане густине пацијента у односу на вредности особе истог пола, конституције и старосне доби изражено у SD. Светска здравствена организација остеопорозу дефинише само на основу вредности T-score \geq -2.5. Тешка остеопороза је она са T-score

≥ -2.5 а која је компликована појавом прелома. Остеопенијом се сматра вредност T-score од -1.0 до -2.5 . Код примарне остеопорозе очекивани Z-score је приближно једнак 0, због учесталог губитка BMD у истој старосној популацији. Велика негативна девијација овог индекса говори да коштани губитак условљавају неки други процеси изван процеса старења (81, 82). Фрактурни ризик се повећава 2.6 пута за сваку SD смањења BMD на врату бутне кости. Повећање BMD је директно повезано са смањењем фрактурног ризика (83).

Нормална и смањена густина кости према дефиницији Међународне фондације за остеопорозу	
Нормална густина	до -1.0 SD
Остеопенија Остеопороза	од -1.0 до -2.5 SD < -2.5 SD
Тешка остеопороза	< -2.5 SD са фрактурама

Табела 2. Вредности нормалне и смањене минералне коштане густине.

Индикације за остеодензитометрију су:

1. Жене старије од 65 година
2. Све жене у постменопаузи
 - Са историјом прелома без веће трауме
 - Са радиографски идентификованом остеопенијом
 - Почетак или дуготрајно системска примена гликокортикоидне терапије (≥ 3 месеца)
3. Жене у перименопаузи или постменопаузи са факторима ризика за остеопорозу ако сте спремни да размотрите фармаколошке интервенције
 - Мала телесна тежина (< 57 kg или индекс телесне масе < 20 kg/m²)
 - Дуготрајна системска терапија глукокортикоидима (≥ 3 месеца)
 - Породична историја прелома остеопорозе
 - Рана менопауза
 - Тренутно пушење
 - Прекомерна конзумација алкохола
4. Секундарна остеопороза (73).

Лабораторијски тестови за откривање секундарне остеопорозе

Лабораторијски тестови за дијагностику секундарне остеопорозе
Комплетна крвна слика
Биохемијске анализе: калцијум, фосфор, укупни протеини, албумини, ензими јетре, алкална фосфатаза, креатинин и електролити
24h скупљање екскрета и одређивање: калцијума, натријума и креатинина (да би се идентификовала малапсорпција калцијума или хиперкалциурија)
Серумска вредност 25-хидрокси витамина D
Додатни тестови који су клинички индиковани и могу укључивати одређивање (али нису ограничени): <ul style="list-style-type: none"> - Концентрација паратироидног хормона у серуму за потврду могућег примарног или секундарног хиперпаратиреоидизма - Серумска вредност тиротропина - Антитела на ткивну трансглутаминазу код сумње на целијакију - Електрофореза серумских протеина и слободних капа и ламбда лаких ланаца код сумње на мијелом - Кортизол у урину или други тестови код сумње на хиперсекрецију надбубрежне жлезде - Серумска триптаза, N-метилхистидин у урину или други тестови за мастоцитозу - Аспирација коштане сржи и биопсија за тражење болести коштане сржи - Биопсија некалцификованог гребена илијачне кости са двоструким обележавањем тетрациклина
Код пацијената са обољењем костију и бубрежном инсуфицијенцијом за постављање тачне дијагнозе и одлуку о терапији
Као помоћ у процени пацијената код којих су присутна следећа стања: <ul style="list-style-type: none"> - Сумња на остеомалацију или мастоцитозу када су резултати лабораторијских тестова неубедљиви - Преломи без веће трауме упркос нормалној или високој минералној коштаног густини - Остеомалација отпорна на витамин D и слични поремећаји за процену терапијског одговора
Генетско тестирање на необичне карактеристике које указују на ретке метаболичке болести костију

Табела 3. Лабораторијски тестови за дијагностику секундарне остеопорозе (*преузето и модификовано према Clinical Practice Guidelines*)

1.1.7.2. FRAX упитник

Остеопороза је значајан здравствени и социо-економски проблем савременог, развијеног друштва (84) који је често асимптоматски и који се испољава појавом прелома "на минималну трауму". Појава остеопоротичних прелома повезана је са повећањем морбидитета и морталитета у светској популацији, и управо та појава указала је потребу за креирањем упитника који би помогао у препознавању и дијагностици остеопорозе (85).

Канис је заједно са сарадницима идентификовао и објединио факторе ризика за настанак фрактура у Fracture Risk Assessment (FRAX) упитник (86). Користећи податке о полу, старости, факторима ризика, штетним навикама, постојању других обољења, антропометријских мера и налаза T- score на врату бутне кости овај упитник представља средство за израчунавање десетогодишњег ризика (87, 88).

Овај упитник је индикација за увођење терапије остеопорозе, и то ако су вредности FRAX индекса за преломе кука преко 3% а за остале преломе преко 20% (89). Основни циљ FRAX упитника је тај да се код особа са малом коштаном густином процени да ли су кандидати за фармакотерапију или не. Ово је засновано на индивидуалном ризику за настанак фрактуре. Након примене упитника на популацију Велике Британије, спроведена је његова калибрација у 45 држава (90, 91). Уочени су и недостаци FRAX упитника. Уколико је особа претходно имала два прелома, FRAX упитник то не препознаје као већи фактор ризика у односу на особу са једним преломом, па тако не постоји градијација утицаја појединих фактора ризика на настанак прелома (92). Други недостатак FRAX упитника је тај што се фрактурни ризик не може код свих жена у постменопаузалном периоду живота проценити на основу мерења T-score-а искључиво на врату бутне кости, а не и на осталим предилекционим местима (93).

Коришћењем FRAX алгоритма дефинисане су следеће категорије фрактурног ризика:

1. Низак ризик не укључује претходне преломе кука или кичменог стуба, T score на куку и кичменом стубу ≥ -1.0 , 10-о годишњи ризик за преломе кука $<3\%$ и ризик од већих остеопоротичних прелома $<20\%$
2. Умерени ризик не укључује претходне преломе кука или кичменог стуба, T score на куку и кичменом стубу > -2.5 и 10-о годишњи ризик за преломе кука $<3\%$ или ризик од већих остеопоротичних прелома $<20\%$
3. Висок ризик укључује укључује претходни прелом кичменог стуба или кука, или T score на куку или кичменом стубу ≤ -2.5 , или 10-о годишњи ризик од прелома кука $\geq 3\%$, или ризик од већег остеопоротичног прелома $\geq 20\%$
4. Веома висок ризик укључује вишеструке преломе и T score на куку или кичменом стубу ≤ -2.5 , као и преломи код пацијената који су већ на терапији за остеопорозу, или су дуго на терапији гликокортикоидима, или имају веома низак T score < -3 , или FRAX за велике остеопоротичне преломе $> 30\%$, или за преломе кука $> 4.5\%$ (73).

Србија нема национални водич, ни калибрацију FRAX упитника па би резултати овог истраживања допринели формирању овог упитника за популацију Србије.

Бројни водичи препоручују да код особа са ранијим преломима "на малу трауму" није неопходно мерење T score нити процена FRAX упитника; то је довољан разлог за започињање лечења и секундарну превенцију прелома (94).

Фактори који повећавају ризик од пада и прелома
Неуролошки поремећаји <ul style="list-style-type: none"> - Паркинсонова болест - Периферна неуропатија - Претходни мождани удар - Деменција - Поремећаји хода или равнотеже (или оба) - Аутономна дисфункција са ортостатском хипотензијом
Оштећење вида
Оштећење слуха
Проксимална миопатија
Саркопенија
Лекови <ul style="list-style-type: none"> - Седативи и хипнотици - Антихипертензивни лекови - Наркотички аналгетици
Фактори животне средине <ul style="list-style-type: none"> - Лоше осветљење - Степенице - Клизави подови - Мокар, залеђен или нераван тротоар - Неравни путеви - Електрични или телефонски каблови - Шетање великих паса, саплитање о мале псе - Бачене простирке - Улазак у мокру или суву каду

Табела 4. Фактори који повећавају ризик од пада и прелома (*преузето и модификовано према Clinical Practice Guidelines*)

1.1.7.3. Индикатори метаболичке активности кости

Индикатори метаболичке активности кости су ензими специфични за коштану активност остеобласта и остеокласта. Ови ензими се луче у циркулацију у складу са актуелном коштаном активношћу. Индикатори метаболичке активности кости користе

се за процену фрактурног ризика, избор врсте терапије и праћење њеног ефекта, као и за праћење адхеренције и комплијансе. Мерење минералне коштне густине најбољи је предиктор фактора ризика према бројним препорукама. Повишен ниво биохемијских коштаних маркера је повезан са убрзаним коштаним метаболизмом што се доводи у везу са нарушавањем коштаног квалитета (95, 96). Ниво биохемијских маркера рефлектује промене скелетног метаболизма без обзира на узрок, тако да нису везани за одређену болест или стање организма (97). Утврђивањем нивоа биохемијских коштаних маркера могу се идентификовати жене са високим коштаним метаболизмом, а самим тим и брзина коштаног губита и донети одлука о адекватној превенцији и терапији (98). Одређивање биохемијских маркера значајно је за праћење ефеката терапије. Антирапортивна терапија доводи до редукције 30 до 70% нивоа биохемијских маркера ресорпције, док анаболичка терапија повећава за 30 до 50% ниво маркера коштаног формирања (99). Биохемијски маркери се примењују за праћење адхеренције (прихватања) и комплијансе (узимања) терапије за остеопорозу (100).

Маркери коштаног формирања су: укупна и за кост специфична алкална фосфатаза (у серуму), остеокалцин (у серуму), С-терминални пропептиди проколагена типа 1 (PICP), N-терминални пропептиди проколагена типа 1 PINP) и други неколагени протеини кости (101).

Маркери коштане ресорпције су: тартарат резистентна кисела фосфатаза (плазма), калцијум (у урину), хидроксипролин (у урину), пиридиниум крос линкс / pyridinium cross links (у урину), колаген типа 1 телопептид бета-црос лапс / kolagen tipa 1 telopeptid beta-cross laps (у урину и серуму), С-терминални телопептид колагена типа 1 (ICTP-серуму), N-терминални телопептид NTH-урину) (89).

1.1.8. Терапија остеопорозе

Терапија остеопорозе за циљ има превенцију прелома, стабилизацију/повећање масе кости, смањење симптома који су последица насталих прелома или скелетних деформитета и повећање моторне функције организма. Терапија остеопорозе може бити медикаментозна, физикална и хирушка (обухвата примену ортопедских процедура).

Опште мере којима се започиње терапија остеопорозе обухватају: оптималну исхрану, адекватан унос калцијума и витамина D, одговарајући степен физичке активности (смањење седанторног начина живота и одржавање нормалне телесне тежине), престанак пушења и конзумирања алкохола као и превенцију падова (102).

Према ажурираним смерницама Америчког удружења клиничких ендокринолога (ААСЕ) из 2020 године а које су сличне смерницама NOF-а, препоручује се фармаколошко лечење остеопорозе женама у постменопаузи у случајевима када је:

1. T score између -1.0 и -2.5 на лумбалном делу кичменог стуба, врату бутне кости, укупном куку или 1/3 радијуса уз присуство податка о патолошком прелому кука или кичме у анамнези
2. T score \leq -2.5 на лумбалном делу кичменог стуба, врату бутне кости, укупном куку или 1/3 радијуса

3. T score између -1.0 и -2.5 на лумбалном делу кичменог стуба, врату бутне кости, укупном куку или 1/3 радијуса, ако је 10-о годишња вероватноћа за настанак већих остеопоротичних прелома $\geq 20\%$ или за преломе кука $\geq 3\%$ на основу FRAX индекса (73).

Фармаколошка терапија за лечење остеопорозе обухвата употребу антиресорптивних средстава за смањење ресорпције костију. Ту се убрајају бисфосфонати, деносунаб и модулатори естрогенских рецептора (SERM) којима припадају ралоксифен, базедоксифен, ласофоксифен. Фармаколошко лечење такође укључује примену анаболичких агенаса који подстичу стварање костију код особа са високим ризиком за настанак остеопорозе (аналози паратиroidних хормона: терипаратид и абалопаратид). Моноклонално антителио (IgG2), Ромосозумаб, везује склеростин, регулаторни фактор у метаболизму костију чија инхибиција повећава стварање костију али у мањој мери и смањује ресорпцију костију. Уз све лекове за остеопорозу неопходан је адекватан унос калцијума и витамина D (73).

Према ААСЕ смерницама из 2020. године, прва линија за лечење остеопорозе код већине жена у постменопаузи су управо лекови са антиресорптивним ефектом: бисфосфонати и деносунаб. Поред тога, препоручује се да лекови прве линије за третман пацијената са високим ризиком за настанак прелома а који не могу користити оралну терапију буду: абалопаратид, деносунаб, ромосозумаб, терипаратид и золедронат. Код пацијенткиња са високим ризиком за преломе као и код оних које су већ имале вишеструке преломе неопходно је размотрити увођење анаболичких лекова као што су терипаратид или абалопаратид, или пак лекова са двоструким механизмом дејства (ромосозумаб). Примена абалопаратида и терипаратида је ограничена на период до 2 године, док је за ромосозумаб тај период ограничен на 1 годину. По завршетку примене лекова са анаболичким ефектом (Терипаратид, Абалопаратид, Ромосозумаб,) терапију наставити са бисфосфонатом или деносунабом. Потребно је навести и да се хормонска супституциона терапија (естрогени) не препоручује као прва линија у превенцији и лечењу остеопорозе код жена у постменопаузи и пременопаузи. Разлог за то је повећан ризик од настанка карцинома дојке, венских тромбоза и емболија, мозданог удара и коронарне болести (73).

Утицај фармаколошке терапије на ризик за настанак прелома			
	Смањење ризика од прелома		
Лек	Вертебралних	Невертебралних	Кука
Абалопаратид (TymsoL) Алендронат (Fosamax)	Да Да	Да Да	Нема доказаног ефекта ^а Да
Калцитонин (Miacalcin, Fortical)	Да	Нема доказаног ефекта ^а	Нема доказаног ефекта ^а
Деносумаб (Prolia)	Да	Да	Да
Ибандронат (Bonviva)	Да	Нема доказаног ефекта ^а	Нема доказаног ефекта ^а
Ралоксифен (Evista)	Да	Нема доказаног ефекта ^а	Нема доказаног ефекта ^а
Риседронат (Actonel, Atelvia) Ромосозумаб (Evenity)	Да	Да _б	Да _б
Терипаратид (Forteo)	Да	Да	Нема доказаног ефекта ^а
Золендронат (Reclast)	Да	Да	Да

^аНедостатак доказаног ефекта на овим локацијама треба размотрити у контексту да снага студија можда није била адекватна

^бУ оба испитивања показано је клиничко смањење прелома. Смањење невертебралних прелома и прелома кука показано је у 24. месецу за пацијенте који су примали 12 месеци ромосозумаба, након чега је следило 12 месеци Алендроната у поређењу са пацијентима који су примали 24 месеца Алендронат

Табела 5. Утицај фармаколошке терапије на ризик за настанак прелома (*преузето и модификовно према Clinical Practice Guidelines*)

У перспективи: остеопоротегерин, антагонисти TNF- α , антагонисти IL-1, ВР 49, инхибитори катепсина К, антитела на склеростин (103).

Бисфосфонати

Бисфосфонати су лекови који изазивају инхибицију ресорпције кости, имају општи анаболни ефекат и стимулишу синтезу органског матрикса кости (104). Ови лекови својим дејством доводе до смањења турновера кости, трабекуларне перфорације, повећања минерализације и ВМД-а и смањења фрактурног ризика (103). Код постменопаузне остеопорозе повећање ресорпције кости је главна манифестација недостатка естрогена. У тим случајевима они су лек избора код жена у постменопаузи.

Такође се примењују и код остеопорозе узроковане малигним болестима и применом кортикостероидне терапије (105).

Оралне бисфосфонате треба примењивати искључиво са пуном чашом воде, ујутру на празан стомак, 30 минута пре оброка или примене других лекова (60 минута за ибандронат). Након узимања лека неопходно је остати у усправном положају најмање 30 минута како би се избегла иритација једњака. Циљ оваквог начина узимања лека је повећање његове биорасположивости и спречавање настанка нежељених реакција на лекове. На пример, једна од најзначајнијих нежељених реакција на примену лека повезана са оралним бисфосфонатима је управо осећај нелагодност у горњем делу гастроинтестиналног тракта, а која може укључивљти и горушицу, пробавне сметње, ерозију једњака и улкус истог. Појава грознице, болова у мишићима повезана је са и.в. начином примене лека и често изискује претходно превентивно давање Парацетамол-а, орално (106).

Селективни модулатори естрогенских рецептора (SERM)

Селективни модулатори естрогенских рецептора (SERM) се везују за естрогенске рецепторе са високим афинитетом и посредују у транскрипционим догађајима као агониста или антагониста у зависности од циљног ткива (107). Представници ове групе лекова су Ралоксифен (Raloxifen) и Базедоксифен (Bazedoxifen). Ралоксифен је селективни естроген рецепторни модулатор. Има активност естрогенског агонисте на костима и липидима и естрогенског антагонисте у утерусу и дојци. Ефикасан је у редукцији вертебралних прелома, међутим не показује ефикасност на куку и за невертебралне преломе. Смањује ризик за настанак естроген зависног карцинома дојке код жена у постменопаузи са присутном остеопорозом. Током примене Ралоксифен-а уочена је честа појава вазомоторних симптома. Његова примена се не препоручује код жена које су имале мождани удар, транзиторни исхемијски атак и атријалну фибрилацију (103,107). Базедоксифен редукује ризик од вертебралних прелома за 35 до 40%. Доводи до пораста БМД-а, редукције нивоа маркера коштаног обрта, а има и позитивне ефекте на липидне параметре. Употреба Базедоксифен-а повезана је са вазомоторним симптомима, појавом грчева у доњим екстремитетима и тромбоемболијом (108).

Паратиroidни хормон (PTH) - Терипаратид

Терипаратид (Forteo) је рекомбинантни хумани паратиреоидни хормон који у значајној мери обнавља коштану ткиво и повећава густину кости. Тај ефекат је нарочито запажен у пределу кичменог стуба. Његова примена је индикована код особа са остеопоротичним преломима као и код оних који имају веома ниску минералну коштану густину, испод -3.0. Поред тога, представља добру опцију код особа које се већ налазе на неком од терапијских режима за лечење остеопорозе а настављају да губе коштану густину или пак долази до прелома и поред примењене терапије. Овај лек се примењује у периоду од две године. Грчеви и вртоглавица се наводе као најчешћа нежељена дејства (104).

Абалопаратид

Абалопаратид (Tymso) је аналог PTHrP (протеин повезан са паратиреоидним хормоном). У питању је синтетички пептид који је повезан са hPTHrP а који је у претклиничким испитивањима показао потенцијал да прошири анаболички прозор за третман костију и то стимулишући формирање костију са ограниченим ефектом на ресорпцију костију и мобилизацију минерала. У циљаним ћелијама абалопаратид делује као агонист на рецептор PTH типа 1 (PTH1R) и активира сигнале cAMP посредоване G протеином и сигналне путеве ERK-1/2 посредоване b-арестином (A19105). абалопаратид се вежује за RG конформацију PTH1R са већом селективношћу што резултира пролазним ћелијским сигналним одговором. То би омогућило бољу ефикасност у односу на тренутно доступну анаболичку терапију. Овај лек се примењује у периоду од две године (73).

Ромосозумаб

Ромосозумаб (Evenity) је моноклонско антитело које везује и инхибира склеросина. Делује тако што двоструко повећава производњу коштаног матрикса и смањује коштану ресорпцију. Његова примена је индикована у периоду од једне године и то за третман тешке остеопорозе код жена у постменопаузалном периоду код којих постоји висок ризик од прелома. Његова примена је контраиндикована код особа са претходним инфарктом миокарда или можданим ударом.

Калцитонин

Калцитонин је хормон кога лучи тироидна жлезда и који регулише хомеостазу калцијума у организму човека. Овај хормон има аналгетски ефекат код пацијената са фрактуром и инхибира активност остеокласта, успорава ресорпцију кости и изазива благи пораст коштане густине (100). Представља другу терапијску линију у лечењу остеопорозе. Може се примењивати парентералним путем или путем назалног спреја. Доза је 200 јединица сваког другог дана током два месеца након чега следи пауза од два месеца у циљу избегавања резистенције калцитонинских рецептора. Поред њега обавезна је и истовремена примена препарата калцијума у дози од 1000 mg/дан (101). Калцитонина се најчешће добија од лососа, јегуља, свиња, али постоји и хумани калцитонин.

Витамин D и калцијум

Надокнада витамина D и калцијума основни је предуслов за постизање адекватног терапијског одговора, повећања коштане масе и смањења фрактурног ризика (9).

Алфакалцидол се на нивоу кости претвара у D хормон који повећава интестиналну апсорпцију калцијума. Своје директно дејство испољава на кост тако што делује на остеобласте преко VDR рецептора повећавајући синтезу остеокалцина, алкалне фосфатазе и колегена тип I. Такође има улогу и антиресорбера тако што

директно делује на диференцијацију промијелоцита у моноците који су прекурсорни остеокласта као и преко имуномодулаторских ефеката смањујући стварање TNF-alfa, IL 1 и IL 6 (109). Препоруке Националне Фондације за Остеопорозу (NOF), за особе преко 50 година старости износе 800-1000 IU/дневно. Дневни унос витамина D у дози од 700-800 IU/дневно превенира код старијих особа настанак прелома кука (95). Извори витамина D су: сунчева светлост, храна и суплементи. Масна риба садржи витамин D, посебно туна, лосос и скуша. Витамин D се додаје млеку (укључујући и сојино млеко), соку од поморанце и цереалијама. Постоје два типа суплемента: витамин D2 (ергокалциферол) и витамин D3 (холекалциферол) као и два синтетска аналога: 1 α -хидроксихолекалциферол и дихидротахистерол (110). Код пацијената са доказаним дефицитом витамина D, ергокалциферол у дози од 50000 IU/недељно орално, током периода од 8 недеља обично је ефикасан третман. Након тога треба наставити са применом у дози од 50000 IU на сваке 2 до 4 недеље или са оралним холекалциферолом у дози од 1000 IU једанпут дневно. Третман је успешан уколико се постигне серумски ниво 25-хидроксивитамина D више од 30 ng/ml. Мерење серумског нивоа током третмана је важно због могућег ризика за настанак токсичности (109).

Препоруке Националне Фондације за Остеопорозу (NOF-a) су 1000 до 1200mg калцијума дневно (110). Најбољи извор калцијума је храна и то пре свега немасно млеко или оно са ниским садржајем масти, јогурт и сир. У мањој количини калцијум садрже и поморанце, соја, купус, кел, броколи и зеље, а додаје се и неким соковима, сојином млеку, житарицама, хлебу и флашираној воду. Већина жена у постменопаузалном периоду има неадекватни унос калцијума на дневном нивоу тако да је неопходна његова суплементација. Како би апсорпција била оптимална, једна доза суплемента треба да садржи 500mg или мање елементарног калцијума а то захтева мултипле дневне дозе. Суплементи калцијума се обично узимају заједно са оброком јер желудачна киселина помаже апсорпцију калцијума. Нежељени ефекти примене суплемената обично су опстипација или поремећаји гастроинтестиналног тракта (111).

Хормонска супституциона терапија

Примена хормонске супституционе терапије на коштану ткиво делује тако што инхибира активност остеокласта тј. смањује коштану разградњу, а то секундарно условљава повећање коштане масе. Дефицит конкретно естрогена код жена у постменопаузалном периоду доводи до повећане ресорпције кости што резултира настанком примарне остеопеније и остеопорозе. Циљ хормонске супституционе терапије је да ублажи или по могућству елиминише симптоме и превенира настанак каснијих метаболичких компликација естрогенског дефицита код жена у менопаузи. Иако употреба хормонске супституционе терапије доводи до секундарног повећања коштане густине, при дугорочној примени показује се само антиресорптивни ефект (112).

Класична хормонска супституциона терапија обухвата надокнаду естрогена и прогестагена или прогестерона. Неки препарати којима се надокнађује естроген садрже естрогене индентичне онима које лучи јајник нпр. естрадиол, док други пак садрже спојеве естрогена који се у телу метаболишу у природне метаболите естрадиола и као такви остварују свој ефекат. Доза се одређује индивидуално, пратећи терапијске ефекте и појаву нежељених симптома. Могу се примењивати у континуираном или пак цикличном режиму. Континуирани режим обухвата свакодневну примену естрогена

без паузе, док циклички режим подразумева да се естрогени дају свакодневно током три недеље, након чега следи једна недеља паузе. Прогестагени се укључују искључиво због протективног деловања на ендометријум, па је њихова примена индикована само код оних жена које имају интактан утерус. Његов ефекат на ендометријум зависи искључиво од дозе и дужине у којој се примењује (113). Контраиндикације за примену хормонске терапије су присуство оштећења јетре, сумња на постојање тумора дојке или венске тромбозе.

Стронцијум ранелат

Стронцијум ранелат делује на два начина, тако што повећава формирање коштаног ткива и смањује његову ресорпцију. Међутим, тачан механизам дејства још увек није у потпуности јасан. Бројне студије су показале да у току прве године лечења, примењен у дози од 2g/дневно, редукује ризик од настанака прелома за чак 49%. Као најчешћи нежељени ефекти наводе се мучнина и пролив али и благ, пролазни пораст креатин киназе. Контраиндикован је код особа са регистрованим тромбоемболијским догађајима. Овај лек нема повољан безбедносни профил управо због повећане инциденце тромбоемболијских догађаја. Дуготрајна примена стронцијум ранелата је безбедна а повезана је и са одрживим порастом минералне коштане густине (114).

1.2. Саркопенија

1.2.1. Дефиниција, епидемиологија и етиологија саркопеније

Са циљем да опише стање смањене мишићне масе које настаје током процеса старења, Ирвин Розенберг је 1989. год, предложио термин "саркопенија" (која води порекло од Грчке речи "сарк" што значи месо и "пениа" а значи губитак). Саркопеније се према томе дефинише као губитак масе скелетних мишића, мишићне снаге и физичких способности који настаје са годинама (115).

Саркопенија се обично јавља после 40-е године живота, када се у просеку годишње губи око 0.5% мишићне масе, а најчесталија је у седмој деценији (после 65-е године) (116). Особе са саркопенијом имају већу инциденцу појаве и развоја остеопорозе а квалитет живота код ових особа је смањен (117).

Етиологија саркопеније је мултифакторијална (118), а патогенетски механизми за настанак саркопеније су многобројни и могу укључивати поремећај синтезе протеина, протеолизу, поремећај неуромускуларног интегритета и инфилтрација мишића масним ткивом, затим смањење број алфа моторних неурона, смањену перфузију ткива, промене хормонског статуса и цитокинског профила, као и смањен унос калорија и протеина. Значи, на настанак саркопеније поред старења, утичу и начин живота, неуролошке и хормонске промене, инфламаторни процеси, хроничне болести, масна инфилтрација, лоша исхрана и нутритивни статус (116).

1.2.2. Подела саркопеније

Саркопенија се може поделити на примарну и секундарну. Примарна је старошћу узрокована саркопенија, док секундарна саркопенија може бити повезана са различитим обољењима као што су респираторна инсуфицијенција, инсуфицијенција срца, бубрега и јетре, оштећењима мозга, инфламаторним болестима, малигнитетима и ендокринопатијама, лошим нутритивним статусом (неадекватан унос протеина, гладовање, малапсорпција, примена леокова који узрокују анорексију), као и са изразито смањеним степеном физичке активности (седентерни начин живота, дуготрајна имобилизација, боравак у простору без гравитације). Поред класичне саркопеније постоји и твз. саркопенијска гојазност која претставља губитак мишићне масе и постојање мишићне слабости уз повећање масног ткива (119).

Фактори ризика за настанак саркопеније су, поред старости, и женски пол, физичка некативност, неадекватан унос протеина и дефицит витамина D, дуготрајна имобилизација итд.

Значај препознавања саркопеније

Оптимална нега и адекватан третман пацијената са саркопенијом је неопходан, јер уколико се не препозна али и не лечи на време, може има веома значајне личне, социјалне и економске последице. Саркопенија повећава ризик од падова и настанка прелома, негативно утиче на обављање свакодневних животних активности и у значајној мери је повезана са срчаним, пулмолошким и когнитивним поремећајима. Поред тога, ремети покретљивост и доводи до губитка самосталности пацијента и потребе за туђом негом и помоћи што у крајњој инстанци у значајној мери доприноси лошијем квалитету живота и већој смртности.

У економском смислу саркопенија повећава ризик за хоспитализацију и уједно повећава трошкове неге и лечења у току хоспитализације од 2 до 5 пута, без обзира на основни узрок хоспитализације. Трошкови хоспиталног лечења код пацијената са саркопенијом су за чак 58.5% већи код особа испод 65 година старости, а за 34% већи за особе старије од 65 година (120).

У зависности од тежине клиничког стања, саркопенија има три степена а то су:

- пресаркопенија,
- саркопенија и
- тешка саркопенија (120).

1.2.3. Дијагноза саркопеније

Европска радна група за саркопенију код старијих особа (European Working Group on Sarcopenia in Older People - EWGSOP) је 2010. године дефинисала саркопенију као синдром који се одликује прогресивним и генерализованим губитком мишићне масе и снаге уз ризик за настанак лошег исхода, као што су физичка неспособност, лош квалитет живота и смрт. Другим речима смањење мишићне масе, мишићне снаге и физичких способности, параметри су којима се дефинише саркопенија (121).

Након скоро деценије од првобитног састанка, почетком 2018. године EWGSOP група се поново састала како би ажурирала првобитну дефиницију а на основу научних и клиничких доказа који су произишли током последње деценије. Ова група смањење мишиће снаге дефинисала је као критеријум 1, смањење мишићне масе (или квалитета мишића) као критеријум 2 а смањење физичке перформансе као критеријум 3. О вероватној саркопенији ради се уколико постоји само критеријум 1. Дијагноза саркопеније може се поставити ако су присутни критеријуми 1 и 2, а тешка саркопенија уколико су присутна сва три критеријума (122).

Постоји више начина којима се може измерити мишићна снага у клиничкој пракси. Један од њих је уз помоћ динамометра стиском руке (Handgrip test – HGT) која је јако повезана са снагом мишића доњих екстремитета (123). Код мушкараца се највећа мишићна снага стиска шаке измерена динамометром региструје између 29 - 39 године старости и просечно износи око 51kg, док је за жене у периоду између 26 - 42 године живота и износи око 31kg. Вредности стиска шаке зависе од типа динамометра али и од положаја у коме је мерење извршено. Смањена јачина стиска шаке дефинисана је као снага мања од 2.5 SD од средње максималне вредности за пол. Јачина стиска шаке опада са годинама и смањена је значајно код 23% мушкараца и 27% жена око 80 година старости. Смањена мишићна снага за мушкарце је вредност HGT<27kg а за жене вредност HGT<16kg (113). Такође, мишићна снага се може измерити и тестом устајања са столице (Chair stand). Према EWGSOP2 cut-off вредност која указују на смањену мишићну снагу за Chair stand >15s за пет устајања (124).

За мерење мишићне масе у клиничкој пракси користе се: дензитометрија X зрацима двоструке енергије (DXA) и метода биоимпенданце (BIA). У неким истраживањима мерење је вршено компјутеризованом томографијом, магнетном резонанцом, или магнетном спектроскопијом. Вредност "cutoff" за мишићну масу (125, 126) добија се израчунавањем индекса скелетне мишићне масе (skeletal muscle mass index - SMI). SMI представља количник апендикуларне скелетне масе (apendicular skeletal muscle mass - ASMM) изражене у килограмима (kg) и квадрата телесне висине (m^2), а која је за 2SD испод вредности за здраву младу референтну групу од 18-39 године према Националном водичу за здравље и исхрану (National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES) (125).

Смањена мишићна маса према EWGSOP2 је:

- ASMM <20 kg (М) ASMM <15 kg (Ж)
- SMI <7.0 kg/m² (М) SMI <5.5 kg/m² (Ж)

Физичка перформанса се процењује брзином хода на дистанци од 4m (gait speed - GS), тестом устани – крени (TUG), SPPB тестом (short physical performance battery), и тестом 400m хода. Cutt-off вредност за GS≤0.8m/s за 4m. (127).

Смањена физичка способност према EWGSOP2 су вредности:

- GS<0.8m/s за 4m
- SPPB скор ≤8
- TUG ≥20 s
- 400m хода немогућност завршавања теста или време ≥6 min (122).

1.2.4. Терапија саркопеније

Терапија саркопеније обухвата оптималан унос есенцијалних аминокиселина, суплементацију витамином D, примену физикалне терапије и вежби за повећање апендикуларне скелетне мишићне масе али и снаге екстензорних мишића колена, као и брзину хода.

Превенција настанка саркопеније подразумева постизање максималног развоја мишићне снаге у периоду младости, одржавање достигнутог максимума у средњим годинама живота што омогућава минимални губитак мишићне снаге у старости и одлагање настанка саркопеније (128).

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

1. Испитати која од компоненти телесног састава има највећи утицај на минералну коштану густину (BMD)
2. Испитати утицај мишићне снаге и физичких перформанси на BMD
3. Испитати утицај мишићне снаге и физичких перформанси на ризик за настанак прелома
4. Испитати утицај инсулинске резистенције на минералну коштану густину (BMD)
5. Испитати утицај инсулинске резистенције на ризик за настанак прелома
6. Испитати постојање везе и степен повезаности између мишићних карактеристика и BMD и инсулинске резистенције код жена у постменопаузалном периоду живота у Србији

3. ХИПОТЕЗЕ ИСПИТИВАЊА

1. Телесни састав жена старијих од 65 година значајно утиче на минералну коштану густину. Постоји позитивна корелација између мишићне масе и минералне коштане густине.
2. Код пацијенткиња са смањеном масом мишићног ткива смањене су серумске вредности 25(OH)D витамина.
3. Код пацијенткиња са повећаним процентом телесне масти и саркопенијом смањена је минерална коштану густина.
4. Жене са саркопенијом и остеопорозом имају смањене серумске вредности IGF-1.
5. Ризик од настанка фрактура је повећан код жена са саркопенијом старијих од 65 година.
6. Код жена са саркопенијом смањен је квалитет живота.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Антропометријске мере

За мерење телесне висине и тежине коришћена је Вага SECA SE-709 са висиномером SE-220. Обе вредности су добијене као средња вредност три узастопна мерења.

Индекс телесне масе (BMI) је израчунат као телесна тежина (kg) подељена са квадратом телесне висине (m^2). BMI је класификован према систему који користи Светска здравствена организација: $<18.5 \text{ kg/m}^2$ недовољна телесна тежина (неухраћеност); $18.5 - 24.9 \text{ kg/m}^2$ нормална телесна тежина; $25 - 29.9 \text{ kg/m}^2$ пре гојазноост; $30.0 - 34.9 \text{ kg/m}^2$ гојазност класа I; 35.0 до 39.9 kg/m^2 гојазност класа II; $\geq 40.0 \text{ kg/m}^2$ гојазност класа III.

Обим струка је мерен помоћу Медицинске траке SECA, на средини растојања између ребарних лукова и кристе илијаче, преко пупка.

Лабораторијске анализе и тестови

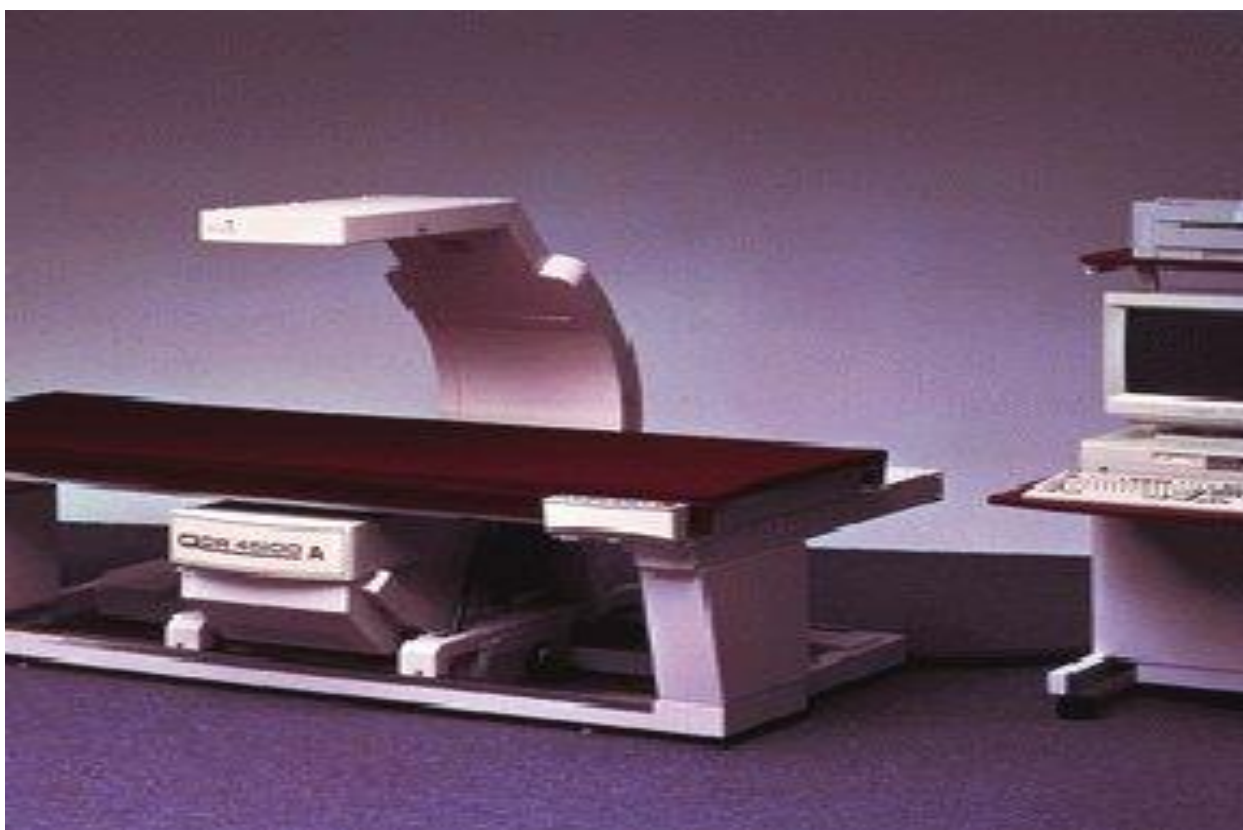
Одређиване су:

1. Комплетна крвна слика
2. STH (соматотропни хормон),
3. IGF-1 (insulin growth factor-1),
4. 25(OH)D витамин,
5. PTH (паратхормон),
6. хормони штитасте жлезде:
 - FT4 (слободни тироксин),
 - TSH (тирео стимулишући хормон),
 - anti TPO At (антитиреоидна антитела),
 - anti TG At (антитиреоглобулинска антитела),
7. инсулин,
8. калцијум,
9. фосфор,
10. алкална фосфатаза,
11. магнезијум,
12. глукоза,
13. холестерол,
14. триглицериди,
15. HDL и LDL холестерол,
16. албумини,
17. укупни протеини,
18. глобулини.

За процену инсулинске резистенције коришћен је НОМА-IR модел који је израчунат коришћењем следеће формуле: глукоза наше након гладовања (mmol/L) x инсулин наше (mIU/mL) подељено са 22.5. Потврду инсулинске резистенције означавале су вредности НОМА-IR > 2 (129).

Минерална коштана густина

Минерална коштана густина (BMD) мерена је на лумбалном делу кичменог стуба (L1-L4) и на куку (врат бутне кости и тотал) помоћу DXA (QDR 4500, Hologic Model Discoveri Inc., Valtham, MA).



Слика 3. Апарат за остедензитометрију (преузето са https://www.researchgate.net/publication/221905874_Whole_Body_Composition_by_Hologic_QDR_4500A_DXA_System_Reliability_versus_User_Accuracy_and_Precision/figures)

Налази су тумачени на основу вредности T score:

- T score ≥ -1.0 SD – нормлана коштана густина
- T score -1.0 - 2.5 SD – остеопенија
- T score ≤ -2.5 SD – остеопороза (73).

Помоћу DXA методе мерени су и:

1. укупна телесна маса у грамима (gr) и % телесне масти,
2. ВМС (bone mineral content) у грамима (gr),
3. укупна масна маса / маса масног ткива (FM) у грамима (gr) и процентуално (%),
4. укупна мишићна маса / маса безмасног ткива (LM) у грамима (gr) и процентуално (%),
5. FFM (fat-free mass) у грамима (gr),
6. апендикуларна мишићна маса (apendicular muscle mass – ASMM),

Поред тога израчунати су и: индекс масног ткива (FMI; FM/ висина²), индекс безмасног ткива (LMI; LM / висина²), индекс FFM (индекс масе без масти) (FFMI; ВМС + LM] / висина²) и индекс скелетне мишићне масе (skeletal muscle mass index) (SMI; ASMM / m²).

Одређивање мишићне масе

За процену мишићне масе спроведено је мерење на DXA апарату, и то скенирањем целог тела и одређивањем индекса скелетних мишића (SMI). Да би се израчунао SMI мере се:

- апендуларна скелетна мишићна маса (ASMM) у килограмима, збир од четири екстремитета
- индекс скелетних мишића (SMI) се израчунава као количник ASMM (kg) са квадратом висине (m²).

$$SMI = \frac{ASMM \text{ (kg)}}{TV^2 \text{ (m)}} \text{ (kg/m}^2\text{)}$$

Вредности SMI за жене су:

- SMI < 5.25 kg/m² – смањена мишићна маса
- SMI > 5.25 kg/m² – нормална мишићна маса (122).

Одређивање мишићне снаге

Мишићна снага је добијена из средње вредности три поновљена мерења, на недоминантној руци помоћу снаге стиска (Handgrip test – HGT). За ту сврху коришћен је хидраулични динамометар (JAMAR®). Спроведено је тако што испитанице стегну динамометар на 3 до 5 секунди користећи максималну снагу а затим понављају стисак након 30 секунди одмора. Мишићна снага је израчуната из средње вредности HGT-а, три узастопна мерења у односу на дати норматив за животну доб и према EGWSOP вредности HGT < 16 kg за жене (130).



Слика 4. Хидраулични динамометар (ЈАМАР®).

Одређивање физичке способности

Физичка способност је процењена на основу брзине хода на дистанци од 4m (gait speed- GS). Физичка способност се сматрала смањеном уколико је брзина хода била испод $<0.8\text{m} / \text{s}$ на 4m (131).

НОМА – IR индекс

Једна од најчешће коришћених метода за процену инсулинске резистенције је НОМА-IR индекс (*Homeostasis model insulin resistance assessment index*) којим се добијају вредности инсулинске сензитивности и функционалног капацитета β -ћелија панкреаса (процентно изражено у односу на нормалну вредност), а користи се вредност глукозе наше у односу на вредности инсулина или С-пептида. Модел НОМА је адекватан и поуздан метод за процену промена у инсулинској резистенцији, јер примарно прецизно одређује вредност базалне инсулинске резистенције. Ово је метод који се све више примењује у проспективним епидемиолошким студијама, јер обезбеђује поуздане мере базалне инсулинске сензитивности уз примену формуле:

$$\text{НОМА-IR индекс} = [\text{гликемија (mg/dL)} \times \text{инсулин } (\mu\text{U/mL})] / 405 \quad (132)$$

Процена квалитета живота

За процену здравственог стања и квалитета живота коришћен је стандардизовани упитник EQ-5D, који је саставила Euro QoL група 1990. године као инструмент за мерење квалитета живота у вези са здравственим стањем појединца (133). Упитник се састоји из пет делова. Први део састоји се од три питања којима се процењују проблеми у кретању. Други део састоји од три питања којима се испитује проблем са личном хигијеном и облачењем. Треће део садржи три питања којима се

утврђује степен уобичајених активности које се односе на посао, обављање кућних послова, активности у породици или у слободно време. Четврти део се састоји од три питања којима се утврђује степен бола/осећаја нелагодности. Пето се састоји од три питања којима се утврђује степен бриге и потиштености. Упитник EQ-5D је осмишљен тако да га особа самостално попуњава, и погодан је за одговарање путем поште, као и током разговора с лекаром. За попуњавање упитника потребно је неколико минута, а упутство за попуњавање било је саставни део упитника (134). Превод упитника EQ-5D коришћеног у испитивању представљен је у табели 1, док је на крају овог упитника била приказана визуелна скала (у облику термометра) од 0-100 где су се пацијенти изјашњавали о свом здравственом стању (135).

Покретљивост

1. Немам проблема са кретањем
2. Имам неких проблема при кретању
3. Везан сам за постељу

Брига о себи

1. Немам проблема са бригом о себи
2. Имам неких проблема при прању и облачењу
3. Нисам у стању да се сам оперем или обучем

Уобичајене активности (нпр. посао, учење, кућни послови, породичне или слободне активности)

1. Немам проблема са обављањем својих уобичајених активности
2. Имам неких проблема у обављању својих уобичајених активности
3. Нисам у стању да обављам своје уобичајене активности

Бол/Нелагодност

1. Не осећам бол или нелагодност
2. Осећам умерен бол или нелагодност
3. Осећам крајњи бол или нелагодност

Брига/Потиштеност

1. Нисам брижан(а) или потиштен(а)
2. Умерено сам брижан(а) или потиштен(а)
3. Крајње сам брижан(а) или потиштен(а)

Табела 6. Српска верзија упитника за квалитет живота EQ-5D

Процена фрактурног ризика

За процену ризика од настанка прелома одређиван је FRAX индекс. FRAX алгоритам коришћен је за израчунавање вероватноће појаве већих остеопоротских фрактура и фрактура кука ([/www.sheffield.ac.uk/FRAX/](http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/)), користећи податке специфичне за нашу земљу. [18,19]. FRAX Index 1 представља вероватноћу настанка великог остеопоротског прелома (клинички прелом кичме, подлактице, кука или рамена), док FRAX Index 2 представља вероватноћу прелома кука (136).

Сви подаци пацијената прикупљани су анонимно, са претходно потписаним пристанком пацијената за учешће у студији. Пацијенти који задовољавају критеријуме укључени су у студију до броја који је прерачунат за укупну величину узорка.

5. ВРСТА СТУДИЈЕ

Студија је дизајнирана као клиничка, неинтервенцијска, опсервациона, студија пресека.

Студија је одобрено од стране Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац (број 01/17-3765) и Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу (број 01-15581/3-6).

Студија је спроведена од априла 2018. године до априла 2019. године.

6. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ

Студијска популација је обухватила особе женског пола преко 65 година старости које имају остеопорозу (T score <-2.5 измерен на L1-L4 сегменту кичменог стуба или фемуру) и које су потписале информисани пристанак за учешће у студији.

Искључујући критеријуми за испитивану групу су: дисфункције штитасте жлезде (TSH <0.3 или >5.5), анамнестички подаци о дисфункцији ендокриног система (надбубрежне жлезде, хипофизе), diabetes mellitus тип I и II, рана менопауза (пре 45 године, прематурна оваријална дисфункција, јатрогена, постоперативна), малигне болести (изузев базоцелуларног карцинома који је лечен пре више од 5 година), инсуфицијенција јетре (> 3 пута повећане вредности AST (Aspartat Aminotransferaza) и ALT (Alanin Aminotransferaza)), инсуфицијенција бубрега (вредности серумског креатинина >150 $\mu\text{mol/L}$), запаљенске болести зглобова и системске болести везивног ткива, гастроинтестинална обољења са малапсорпцијом, кахексија, поремећаји исхране, срчана инсуфицијенција (New York Heart Association Functional Classification - NYHA градус III /IV), анамнестички подаци о употреби гликокортикоида (дуже од 2 недеље), антиепилептика, антипсихотика.

Контролну групу ће чинити особе женског пола преко 65 година старости које немају остеопорозу (T score \geq -2.5 измерен на L1-L4 сегменту кичменог стуба и фемуру, без података о фрактурама) и немају ниједну претходно наведену болест.

7. УЗОРКОВАЊЕ

Узорковање је обављено по принципу простог случајног узорка, на основу резултата мерења DXA методом у кабинету за остеодезитометрију, Клинике за интерну медицину, Клиничког центра Крагујевац, који потенцијално испуњавају укључујуће критеријуме. Сваки болесник је био прегледан од стране истраживача, ради утврђивања укључујућих и искључујућих критеријума.

8. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ

Независне варијабле

1. Женски пол
2. Старост жена преко 65 година
3. Анамнестички подаци о преломима (личним и породичним)

Зависне варијабле

1. Серумска вредност 25(OH)D витамина (у студијској и контролној групи).
2. Серумска вредност IGF-1 (insulin growth factor-1) (у студијској и контролној групи).
3. Серумска вредност PTH (паратхормона) и инсулина (у студијској и контролној групи).
4. Апендикуларна скелетна мишићна маса (ASMM), индекс скелетне мишићне масе (SMI), % телесне масти, укупна телесна масноћа (у студијској и контролној групи).
5. Минерална коштана густина на лумбалном делу кичменог стуба (L1-L4) и бутној кости (у студијској и контролној групи).
6. Мишићна снага (HGT), брзином хода (GS) (у студијској и контролној групи).

Збуњујуће варијабле

1. Примена друге медикаментозне терапије услед присуства коморбидитета.
2. Социо-епидемиолошки подаци и навике испитаница.

9. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима претходно публиковане студије (Pei-Yang Liu, Jasminka Z. Pich,1 Ken Brummel-Smith et al. New Insight into Fat, Muscle and Bone Relationship in Women: Determining the Threshold at Which Body Fat Assumes Negative Relationship with Bone Mineral Density. Int J Prev Med. 2014; 5(11): 1452–1463). На основу следећих почетних параметара: снаге студије од 95%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0.05, за двосмерно тестирање хипотезе, величина ефекта (E) износи 1.03. Уношењем наведених података у програмски пакет G power, коришћењем алокације 2:1, укупна величина узорка (total sample size=58) израчуната је коришћењем теста (Means:Different between two independent means (two groups)). Узорак је увећан за претпоставку непараметријске расподеле тако да је минимални

укупан студијски узорак утврђен на 66 испитаника, у испитиваној групи 44, а у контролној групи 22 испитаника.

10. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Статистичка обрада података урађена је на следећи начин - за континуалне варијабле одређене су мере централне тенденције и варијабилитета, док је за категоријске варијабле одређене учесталости по категоријама. У зависности од тога да ли континуалне варијабле прате нормалну расподелу или не испитана је значајност разлике у вредностима варијабли помоћу параметарског Т-теста за $p < 0.05$ односно непараметарског Man-Whitney-*ev* U теста ако је $p > 0.05$. Вредности добијених података су сматране статистички значајним уколико је $p < 0.05$. За статистичку обраду података коришћен је пакет SPSS 20. Резултати студије су изражени као средња вредност \pm стандардна девијација. Добијени резултати приказани су табеларно и графички.

11. РЕЗУЛТАТИ

Истраживање је обухватило укупно 66 особа женског пола које су биле у постменопаузалном периоду живота, старости од 65 до 83 године, а које су од стране изабраног лекара упућене у КЦ Крагијевац ради скрининга на остеопорозу. Свим испитаницама је урађена остеодензитометрија (DXA) лумбалног дела кичменог стуба и кука, а потом и скенирање целог тела (Whole body). За процену ризика од настанка фрактура одређиван је FRAX индекс коришћењем FRAX алгоритма. Коришћењем НОМА-IR индекса извршена је процена инсулинске резистенције. Испитанице су саме или уз помоћ медицинске сестре или лекара попуњавале упитник за процену квалитета живота EQ-5D.

Подаци који су добијени су: старост, антропометријске карактеристике, позитивна породична анамнеза за остеопорозу и фрактуре, чести падови, раније фрактуре, $BMI < 19 \text{ kg/m}^2$, примена кортикостероидне терапије, присуство реуматоидног артритиса, хипертиреозидизма и хиперпаратиреозидизма, менопауза пре 45. године живота (рана менопауза), гинеколошке операције (парцијална или тотална хистеректомија) пре 50. године живота без хормонске супституционе терапије, пушење и конзумација алкохола, недовољна физичка активност. Индекс телесне масе (BMI) је накнадно израчунат по формули TM/TV^2 .

11.1. Демографске карактеристике испитиваних пацијенткиња са остеопорозом

Посматране су следеће карактеристике: старост, антропометријске карактеристике, параметри густине кости у односу на укупан број испитиваних пацијенткиња ($n=66$).

Просечна старост испитиваних пацијенткиња је 71.20 ± 4.72 година са интервалом поверења 70.02 до 72.36 година. Просечна телесна тежина је $67.20 \pm 11.91 \text{ kg}$ са интервалом поверења 64.39 до 70.05 kg. Просечна телесна висина је $160.06 \pm 6.85 \text{ cm}$ са интервалом поверења 158.42 до 161.65 cm. Просечан обим струка је 81.67 ± 15.53

cm са интервалом поверења од 77.99 до 85.60 cm. Просечан индекс телесне масе $26.11 \pm 4.19 \text{ kg/m}^2$ са интервалом поверења од 25.05 до 27.13 kg/m^2 . Минималне (min) и максималне (max) вредности животне доби, антропометријских карактеристика испитиваних пацијенткиња указују да се вредности налазе у очекиваном распону.

Параметри	<u>Мена \pmSD</u>	Опсег	
	n=66	Min	Max
Године старости	71.20 \pm 4.72	65	83
Телесна тежина (kg)	67.20 \pm 11.91	42	97
Телесна висина (cm)	160.06 \pm 6.85	143	176
Обим струка (cm)	81.67 \pm 15.53	55	126
Индекс телесне масе (kg/m ²)	26.11 \pm 4.19	15.6	35.6

Табела 7. Неке антропометриске карактеристике испитиваних пацијенткиња

Просечна вредност безмасног ткива $34.61 \pm 4.49 \text{ kg}$ са интервалом поверења од 33.55 до 35.69 kg. Просечна вредност масног ткива 26.23 ± 7.98 са интервалом поверења од 24.22 до 28.02 kg. Просечан BMD на врату бутне кости $.60 \pm .08 \text{ SD}$ са интервалом поверења од .583 до .625. Просечан BMD левог кука износи $.70 \pm .09 \text{ SD}$ са интервалом поверења од .686 до .729. Просечан BMD на лумбалном делу кичменог стуба је $.78 \pm .11 \text{ SD}$ са интервалом поверења од .757 до .812. Просечан BMD целог тела је $.90 \pm .10 \text{ SD}$ са интервалом поверења од .878 до .930.

Параметри	<u>Мена \pmSD</u>	Опсег	
	n=66	Min	Max
Безмасно ткиво (kg)	34.61 \pm 4.49	24.90	47.34
Масно ткиво (kg)	26.23 \pm 7.98	7.70	45.77
Индекс безмасног ткива (kg)	13.51 \pm 1.52	10.5	17.6
Индекс масног ткива (kg)	10.22 \pm 2.94	2.87	16.81
Снага стиска шаке (kg)	12.44 \pm 8.84	1	46
Брзина хода m/s	0.37 \pm 0.16	0.08	0.373
НОМА-IR ^{**}	1.920 \pm 1.53	0.2	6.7
BMD FN (g/cm ²)*	0.60 \pm 0.08	0.442	0.835
BMD LH (g/cm ²)*	0.70 \pm 0.09	0.487	0.939
BMD Spine (g/cm ²)*	0.78 \pm 0.11	0.568	1.066
BMD Whole Body (g/cm ²)*	0.90 \pm 0.10	0.733	1.324

Табела 8. Клиничке карактеристике испитиваних пацијенткиња

* BMD FN– минерална костана густина на врату бутне кости.

** BMD LH – минерална оштана густина на левом куку.

*** BMD Spine – минерална коштана густина на кичменом стубу.

** BMD Whole Body – минерална коштана густина целог тела.

** *НОМА-IR - Homeostasis model insulin resistance assessment index

11.1.1. Антропометријске и клиничке карактеристике испитиваних пацијенткиња према групама

Параметри	Испитанице са нормалним BMD/остеопенијом	Испитанице са остеопорозом	p values
	Mean±SD	Mean±SD	
Године	70.91±4.97	71.34±5.09	0.935
Тежина (kg)	74.77±9.47	63.41±11.25	0.001***
Висина (cm)	161.77±4.68	159.20±7.61	0.096
Body mass index(kg/m ²)	28.57±3.47	24.88±3.99	0.001***
Безмасно ткиво (g)	37513.73±4128	33168.40±3979	0.001***
Масно ткиво (g)	30973.18±6613	23859.95±7593	0.001***
Индекс безмасног ткива (kg)	14.34±1.59	13.09±1.31	0.003**
Индекс масног ткива (kg)	11.84±2.46	9.41±2.85	0.001**
Fat-free mass index (kg)	15.03±1.60	13.68±1.33	0.002***
Total mass (g)	72986.69±9162	61197.15±10600	0.001***
Body fat (%)	42.10±4.98	38.14±6.91	0.020*
НОМА-IR	2.684±1.98	1.566±1.13	0.005**
Снага стиска шаке - HGT (kg)	14.81±10.81	11.77±7.82	0.193
Брзина хода - GS (m/s)	0.43±0.15	0.34±0.16	0.031*
SMI (kg/m ²)	6.3405±0.83	5.7945±0.62	0.004**
BMD FN (g/cm ²)	0.67±0.07	0.56±0.06	0.001***
BMD LH (g/cm ²)	0.78±0.06	0.66±0.07	0.001***
BMD Spine (g/cm ²)	0.89±0.08	0.72±0.07	0.001***
BMD Whole Body (g/cm ²)	0.95±0.08	0.87±0.11	0.001***
Bone mineral content (g)	1790.69±227	1510.26±272	0.001***
Lean+ Bone mineral content (g)	42013.52±4282	37337.20±4269	0.001***

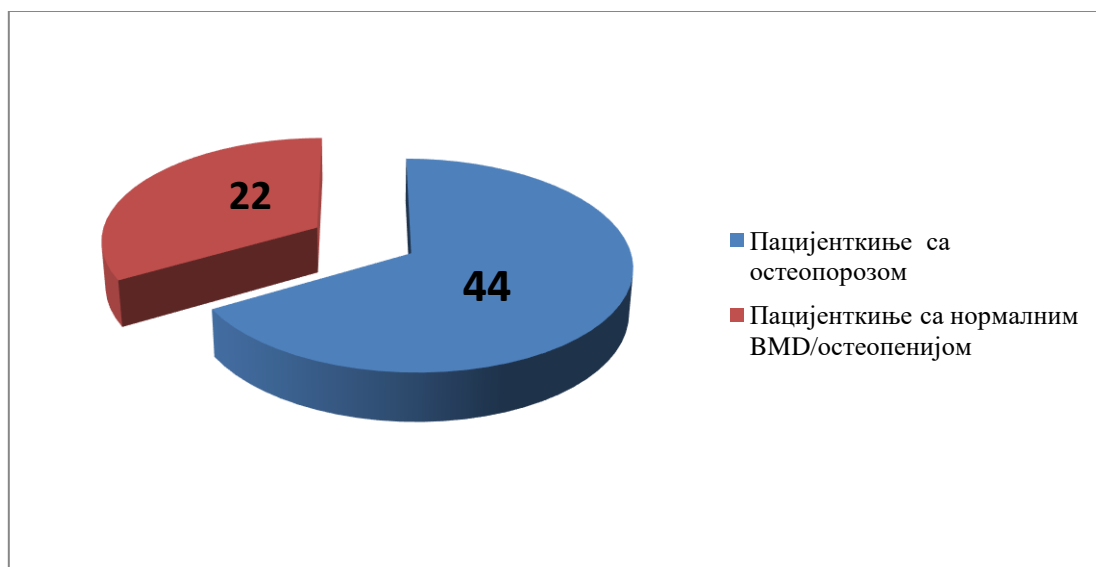
*p<0.05; ** p<0.01; ***p<0.001

Табела 9. Антропометријске и клиничке карактеристике испитиваних пацијенткиња према групама

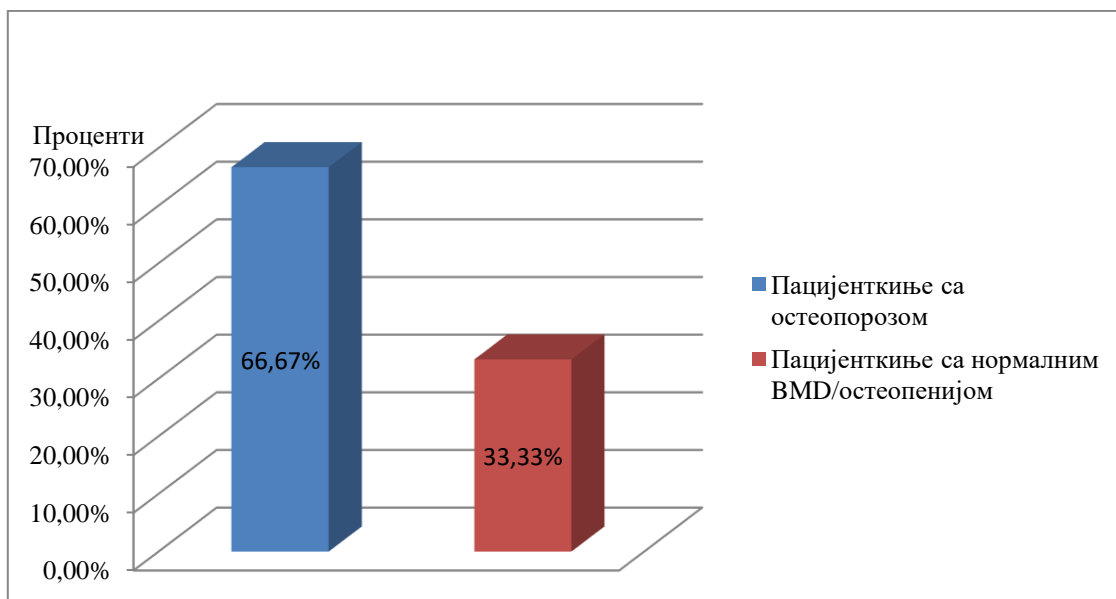
11.2. Заступљеност појединих карактеристика испитиваних пацијенткиња са и без остеопорозе

У овом поглављу приказани су бројчана (n) и процентуална (%) заступљеност карактеристика у односу на укупан број испитиваних пацијенткиња.

Од укупно 66 испитаница које су биле укључене у студију, њих 22 (33.33%) нису имале остеопорозу док су њих 44 (66.67%) имале остеопорозу.



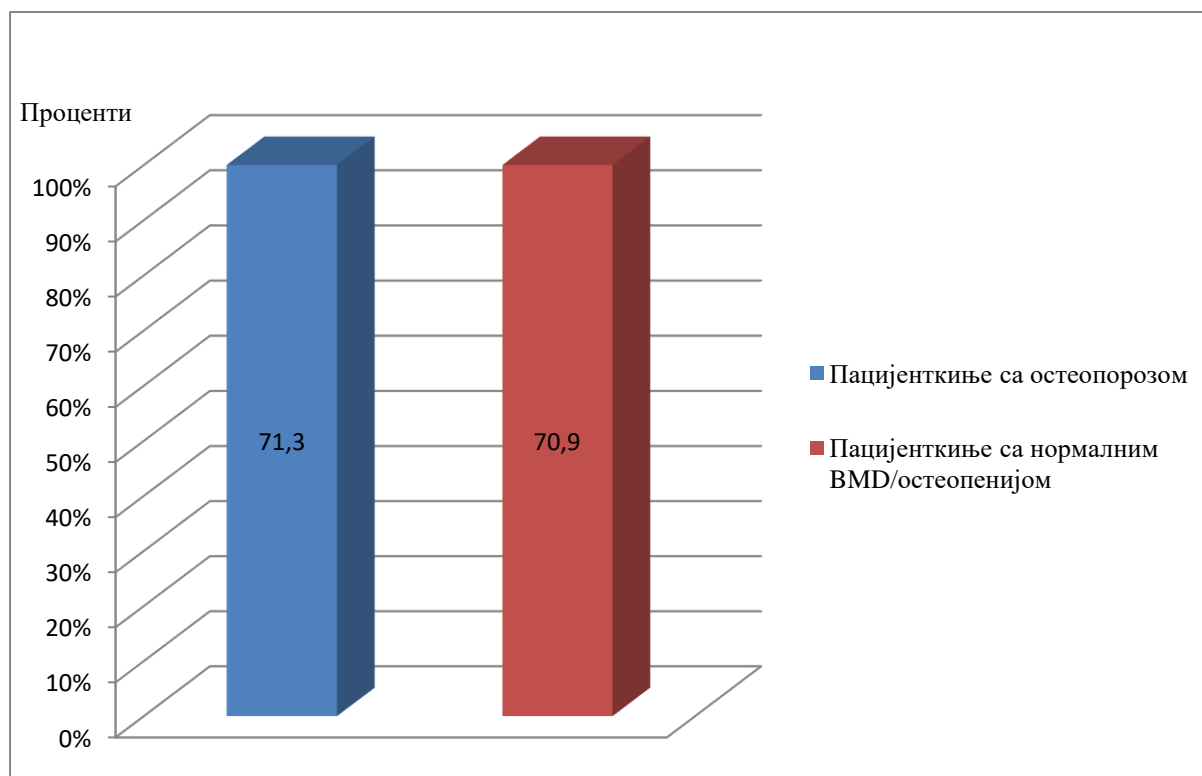
Графикон 1. Бројчани приказ пацијенткиња према присуству остеопорозе



Графикон 2. Процентуални приказ пацијената према присуству остеопорозе

СТАРОСТ

Просечна старост свих испитиваних пацијенткиња је била 71.20 ± 4.72 година. Минималне (min) и максималне (max) вредности животне доби указују на то да се вредности налазе у очекиваном распону. Испитанице су имали од 65 до 83 године.



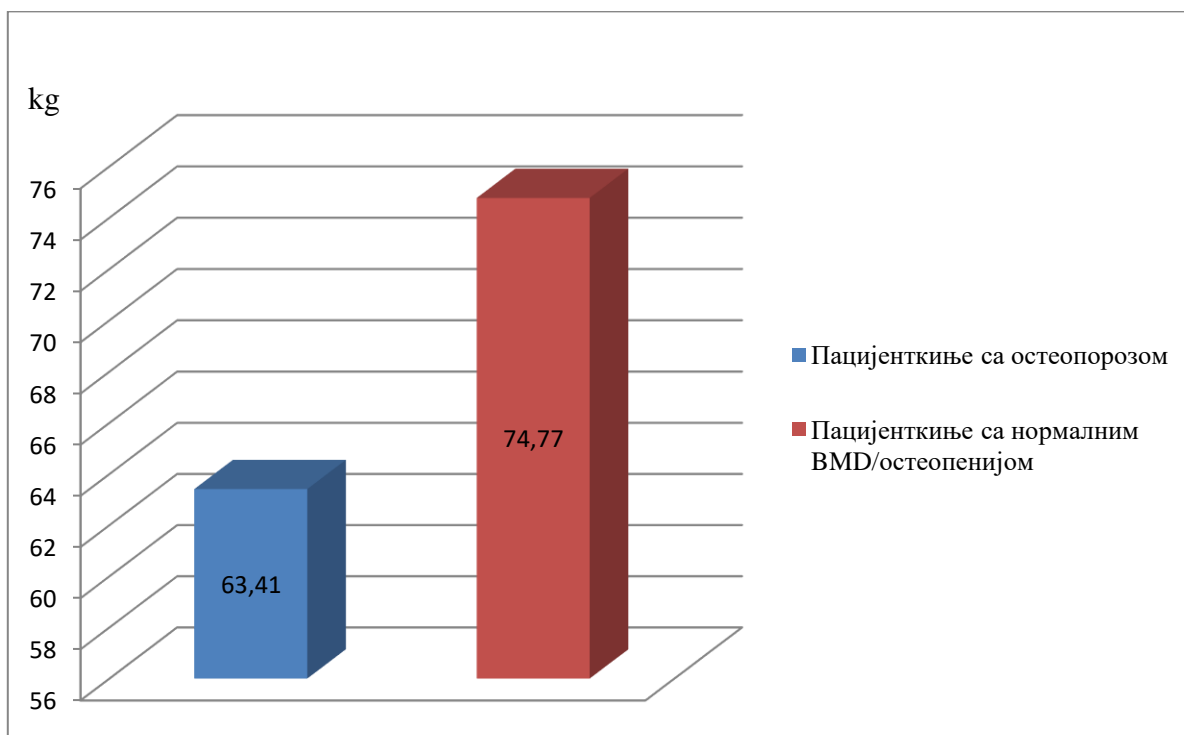
Графикон 3. Приказ просечне старости пацијенткиња са остеопорозом и пацијенткиња са нормалним BMD/остеопенијом

Просечна старост испитиваних пацијенткиња са остеопорозом износи 71.34 ± 5.09 година са распонем од 65 до 83 године и интервалом поверења од 69.79 до 72.89 година.

Просечна старост испитиваних пацијенткиња са нормалном минералном коштаном густином/остеопенијом износи 70.91 ± 4.97 година са распонем од 65 до 79 година и интервалом поверења од 69.15 до 72.67 година.

Не постоји статистички значајна разлика ($p=0.935$) у старости испитаница које имају остеопорозу ($M=71.3$) у односу на оне који немају ($M=70.9$).

ТЕЛЕСНА ТЕЖИНА

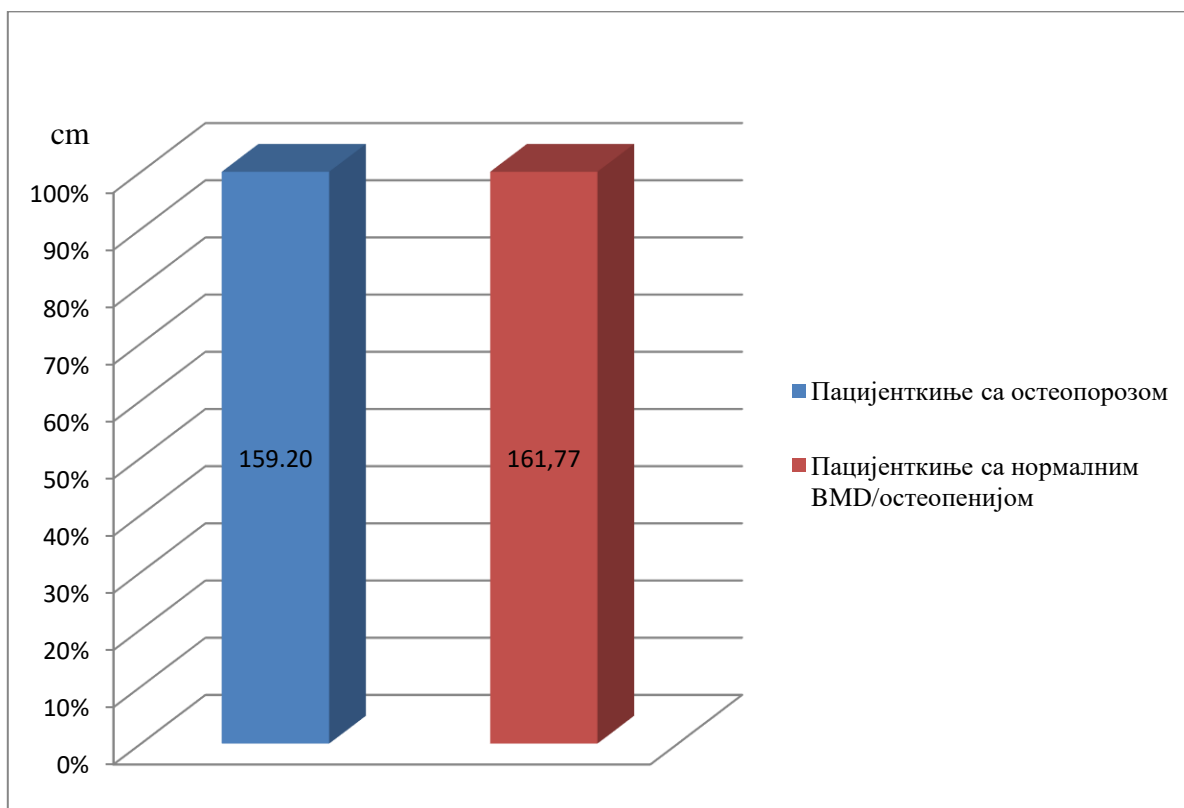


Графикон 4. Бројчани приказ просечне телесне тежине пацијенткиња са остеопорозом и пацијенткиња са нормалним BMD/остеопенијом

Просечна телесна тежина испитиваних пацијенткиња са остеопорозом износи 63.41 ± 11.25 kg са распоном од 42.0 до 97.0 kg и интервалом поверења од 59.99 до 66.83 kg.

Просечна телесна тежина испитиваних пацијенткиња са нормалном минералном коштаном густином/остеопенијом износи 74.77 ± 9.47 kg са распоном од 58.0 до 93.0 kg и интервалом поверења од 70.57 до 78.97 kg.

Постоји статистички значајна разлика ($p < 0.001$) у телесној тежини пацијенткиња које имају остеопорозу ($M=63.41$) у односу на оне који имају нормалну минералну коштану густину/остеопенију ($M=74.77$).

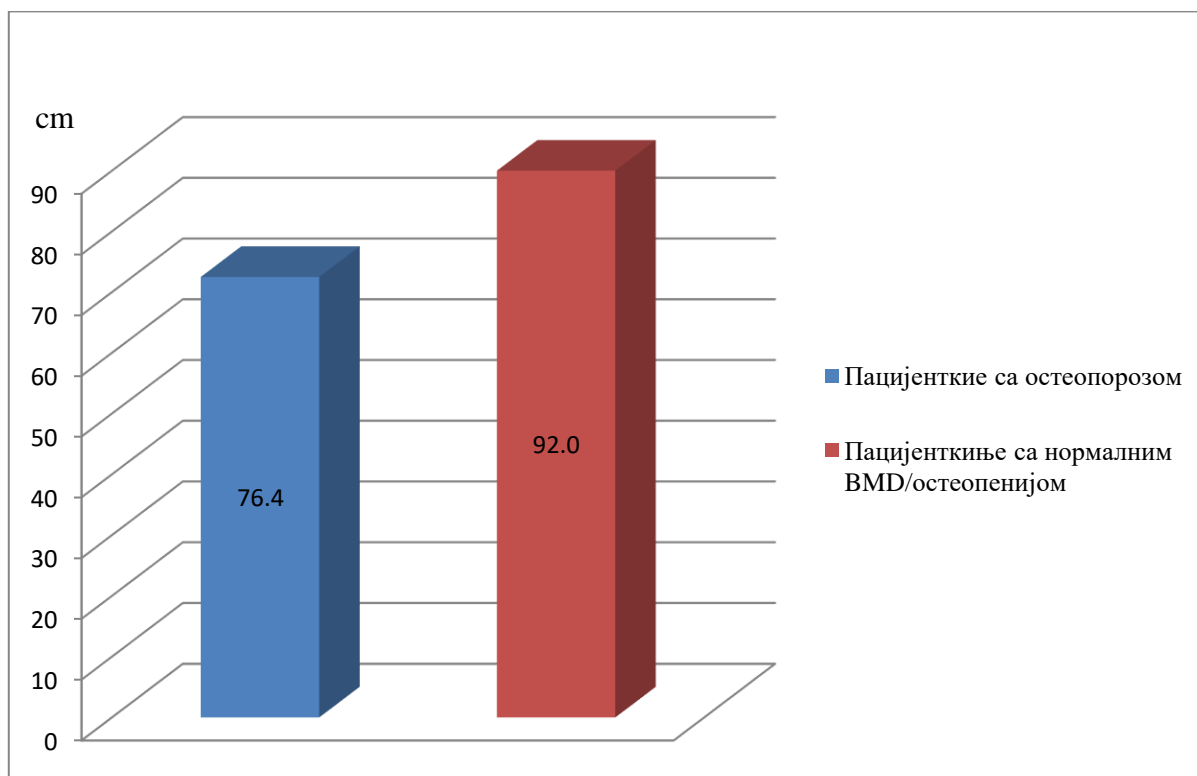
ТЕЛЕСНА ВИСИНА

Графикон 5. Бројчани приказ просечне телесне висине пацијенткиња са остеопорозом и пацијенткиња са нормалним BMD/остеопенијом

Просечна телесна висина испитиваних пацијенткиња са остеопорозом износи 159.20 ± 7.61 cm са распоном од 143.0 до 176.0 cm и интервалом поверења од 156.89 до 161.52 cm.

Просечна телесна висина испитиваних пацијенткиња са нормалном минералном коштаном густином/остеопенијом износи 161.77 ± 4.68 cm са распоном од 149.0 до 168.0 cm и интервалом поверења од 159.70 до 163.85 cm.

Не постоји статистички значајна разлика ($p=0.096$) у телесној висини пацијенткиња које имају остеопорозу ($M=159.20$) у односу на оне који имају нормалну минералну коштану густину/остеопенију ($M=161.77$).

ОБИМ СТРУКА

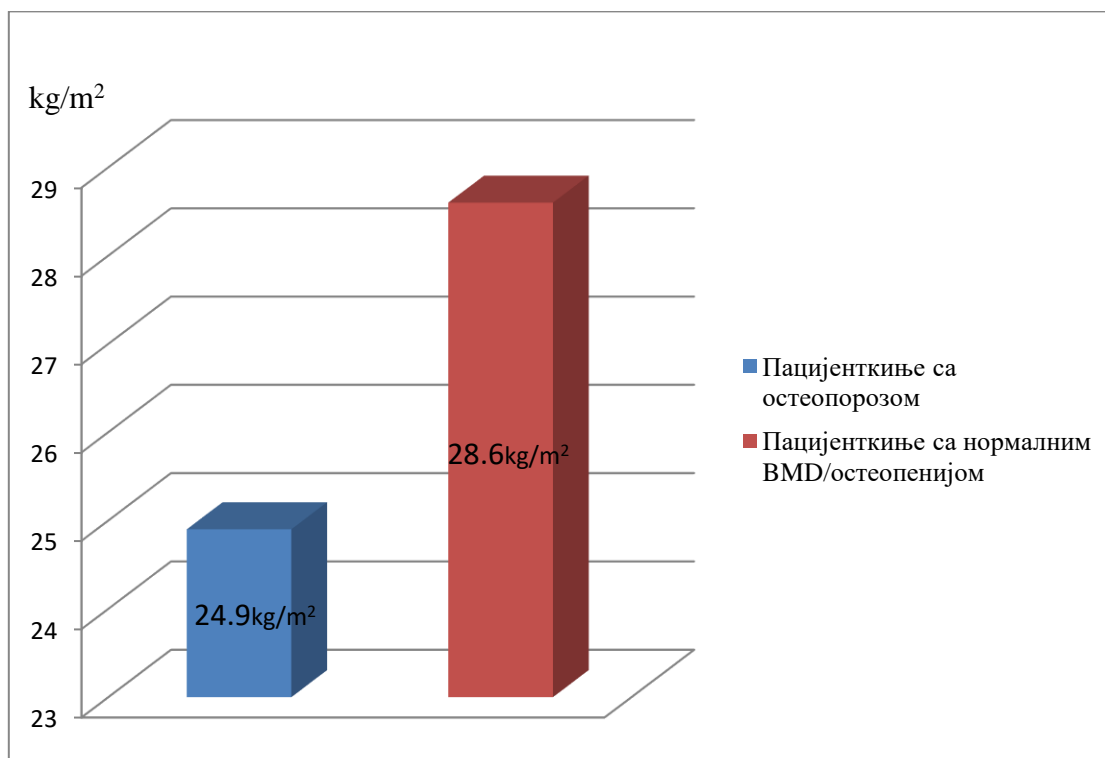
Графикон 6. Бројчани приказ просечног обима струка пацијенткиња са остеопорозом и пацијенткиња са нормалним BMD/остеопенијом

Просечан вредност обима струка испитиваних пацијенткиња са остеопорозом износи 76.48 cm са распоном од 55 до 126 cm и интервалом поверења од 72.32 до 80.64 cm.

Просечна вредност обима струка испитиваних пацијенткиња са нормалном минералном коштаном густином/остеопенијом износи 92.05 cm са распоном од 64 до 119 cm и интервалом поверења од 85.86 до 98.23 cm.

Постоји статистички значајна разлика ($p < 0.001$) у вредностима обима струка пацијенткиња које имају остеопорозу ($M=72.5$) у односу на оне који имају нормалну минералну костану гуштину/остеопенију ($M=90.0$).

ИНДЕКС ТЕЛЕСНЕ МАСЕ

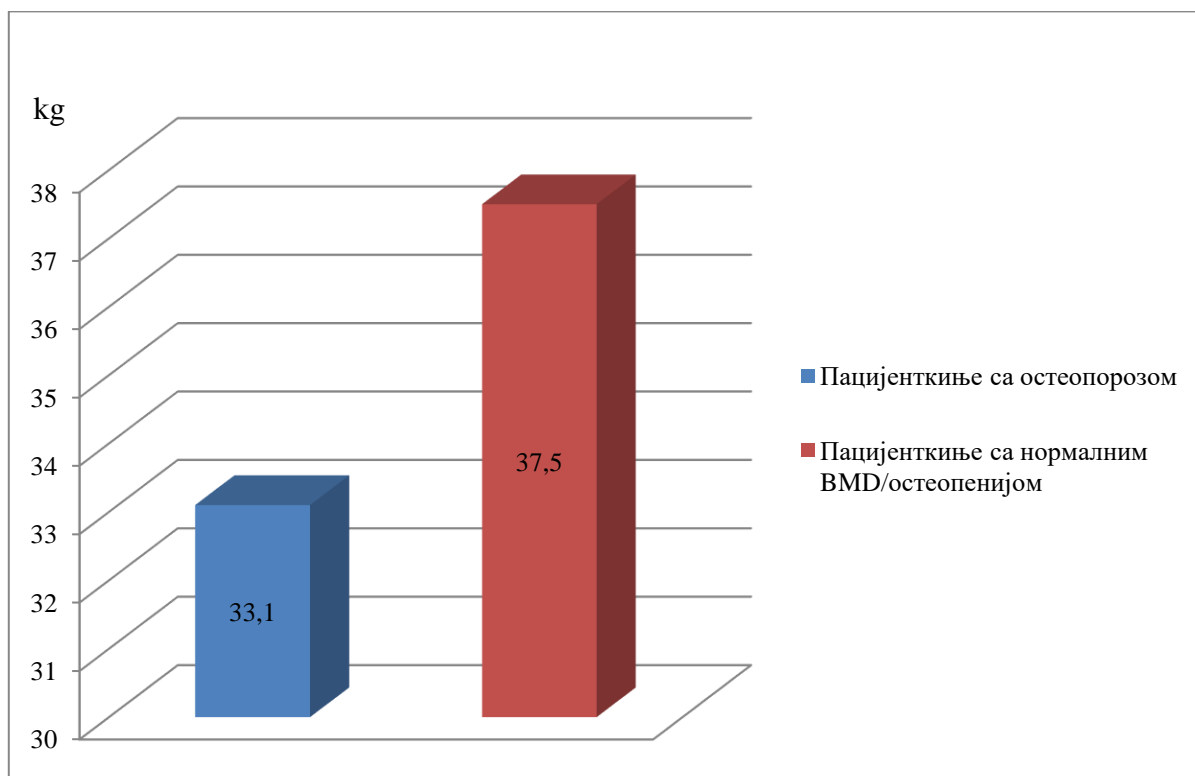


Графикон 7. Бројчани приказ просечног индекса телесне масе (*Body mass index*) пацијенткиња са остеопорозом и пацијенткиња са нормалним ВМД/остеопенијом

Просечан индекс телесне масе испитиваних пацијенткиња са остеопорозом износи 24.88 kg/m^2 са распоном од 15.6 до 35.6 kg/m^2 и интервалом поверења од 23.66 до 26.09 kg/m^2 .

Просечна телесна висина испитиваних пацијенткиња са нормалном минералном коштаном густином/остеопенијом износи 28.60 kg/m^2 са распоном од 22.1 до 34.6 kg/m^2 и интервалом поверења од 27.03 до 30.11 kg/m^2 .

Постоји статистички значајна разлика ($p < 0.001$) у индексу телесне масе пацијенткиња које имају остеопорозу ($M=24.9$) у односу на оне који имају нормалну минералну костану гуштину/остеопенију ($M=28.6$).

БЕЗМАСНО ТКИВО

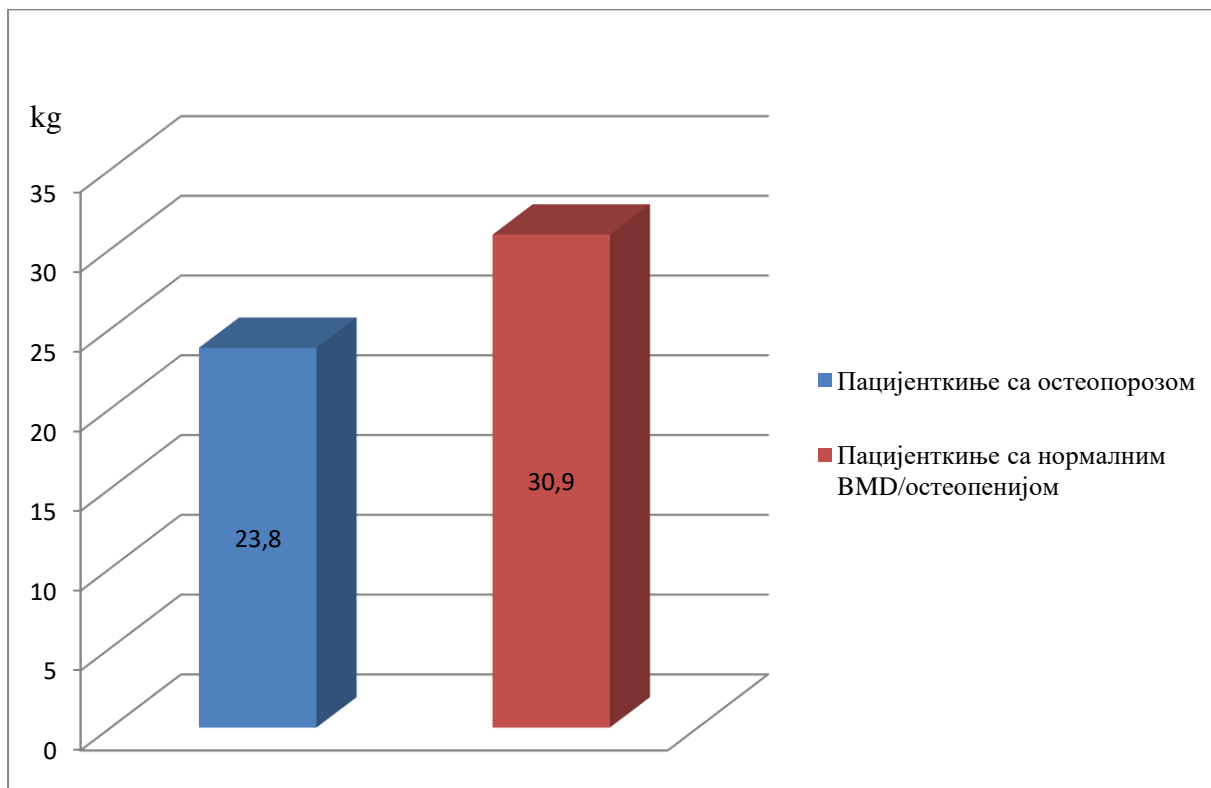
Графикон 8. Бројчани приказ просечне вредности безмасног ткива (*Lean mass*) пацијенткиња са остеопорозом и пацијенткиња са нормалним BMD/остеопенијом

Просечана вредност безмасног ткива испитиваних пацијенткиња са остеопорозом износи 33.17 kg са распоном од 25 до 44 kg и интервалом поверења од 31.96 до 34.38 kg.

Просечна вредност безмасног ткива испитиваних пацијенткиња са нормалном минералном коштаном густином/остеопенијом износи 37.51 kg са распоном од 31 до 47 kg и интервалом поверења од 35.68 до 39.34 kg.

Постоји статистички значајна разлика ($p < 0.001$) у безмасном ткиву испитаница који имају остеопорозу ($M=33.1$) у односу на оне који немају остеопорозу ($M=37.5$).

МАСНО ТКИВО

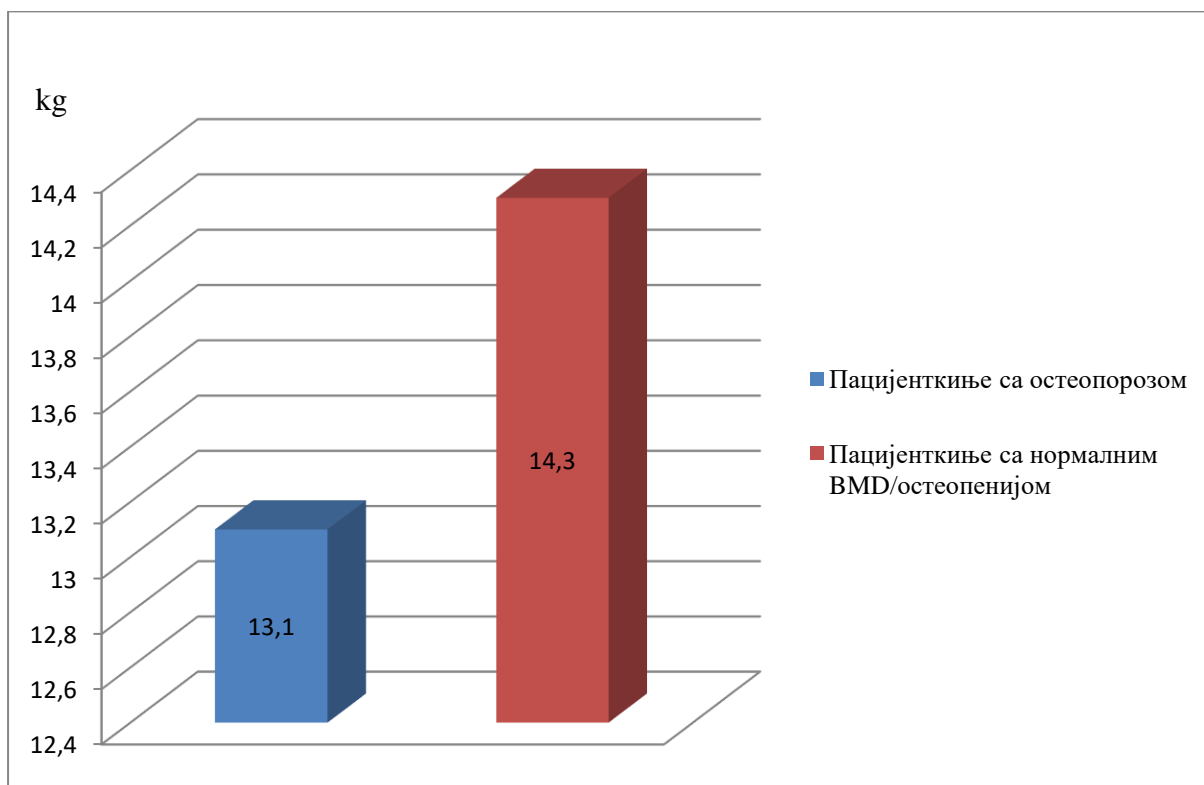


Графикон 9. Бројчани приказ просечне вредности масног ткива (*Fat mass*) пацијенткиња са остеопозором и пацијенткиња са нормалним BMD/остеопенијом

Просечана вредност масног ткива испитиваних пацијенткиња са остеопозором износи 23.86 kg са распоном од 8 до 46 kg и интервалом поверења од 21.55 до 26.17 kg.

Просечна вредност масног ткива испитиваних пацијенткиња са нормалном минералном коштаном густином/остеопенијом износи 30.97 kg са распоном од 21 до 44 kg и интервалом поверења од 28.04 до 33.90 kg.

Постоји статистички значајна разлика ($p < 0.001$) у масном ткиву испитаница који имају остеопозору ($M=23.8$) у односу на оне који немају остеопозору ($M=30.9$).

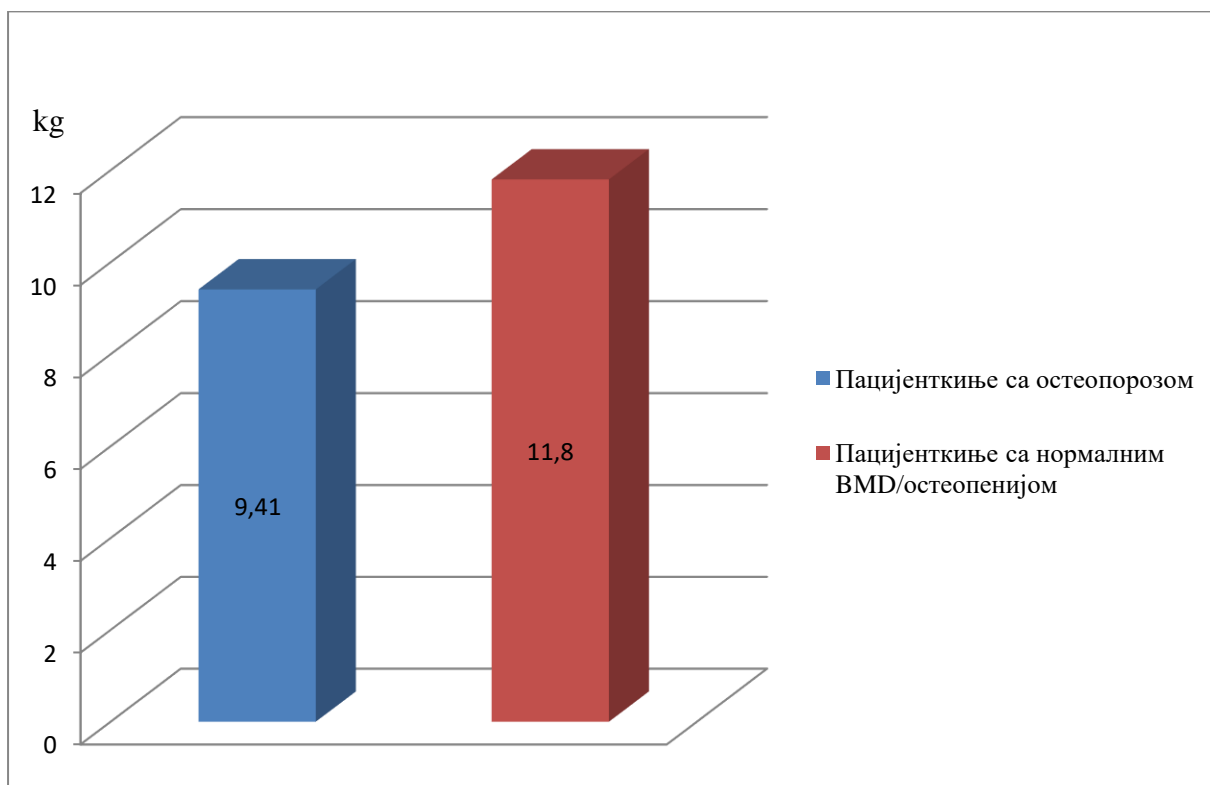
ИНДЕКС БЕЗМАСНОГ ТКИВА

Графикон 10. Бројчани приказ просечне вредности индекса безмасног ткива (Lean mass index) пацијенткиња са остеопорозом и пацијенткиња са нормалним BMD/остеопенијом

Просечана вредност индекса безмасног ткива испитиваних пацијенткиња са остеопорозом износи 13.10 kg са распоном од 10.5 до 16.2 kg и интервалом поверења од 12.69 до 13.48 kg.

Просечна вредност индекса безмасног ткива испитиваних пацијенткиња са нормалном минералном коштаном густином/остеопенијом износи 14.3 kg са распоном од 11.8 до 17.6 kg и интервалом поверења од 13.64 до 15.05 kg.

Постоји разлика ($p=0.003$) у индексу безмасног ткива испитаница који имају остеопорозу ($M=13.1$) у односу на оне који немају остеопорозу ($M=14.3$).

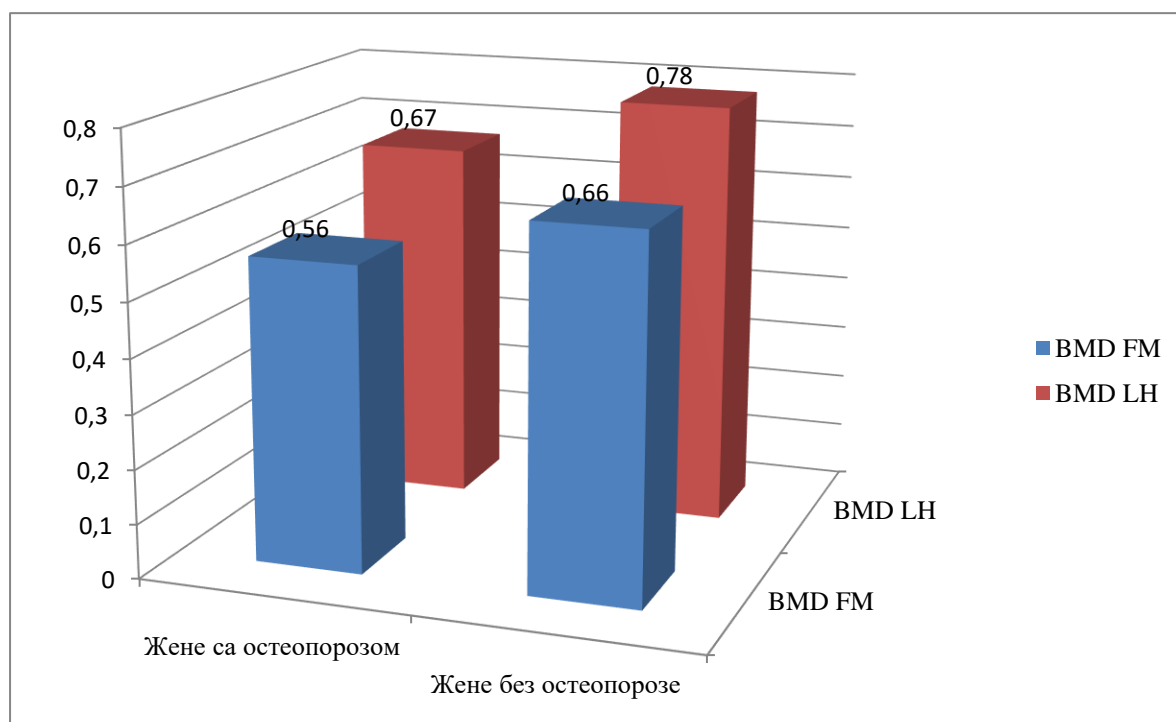
ИНДЕКС МАСНОГ ТКИВА

Графикон 11. Бројчани приказ просечне вредности индекса масног ткива (Fat mass index) пацијенткиња са остеопорозом и пацијенткиња са нормалним BMD/остеопенијом

Просечана вредност индекса масног ткива испитиваних пацијенткиња са остеопорозом износи 9.41 kg са распоном од 2.87 до 16.81 kg и интервалом поверења од 8.54 до 10.27 kg.

Просечна вредност индекса масног ткива испитиваних пацијенткиња са нормалном минералном коштаном густином/остеопенијом износи 11.8 kg са распоном од 7.55 до 15.51 kg и интервалом поверења од 10.74 до 12.93 kg.

Постоји разлика ($p=0.001$) у индексу безмасног ткива испитаница који имају остеопорозу ($M=9.41$) у односу на оне који немају остеопорозу ($M=11.8$).

МИНЕРАЛНА КОШТАНА ГУСТИНА НА ВРАТУ БУТНЕ КОСТИ И ЛЕВОМ КУКУ

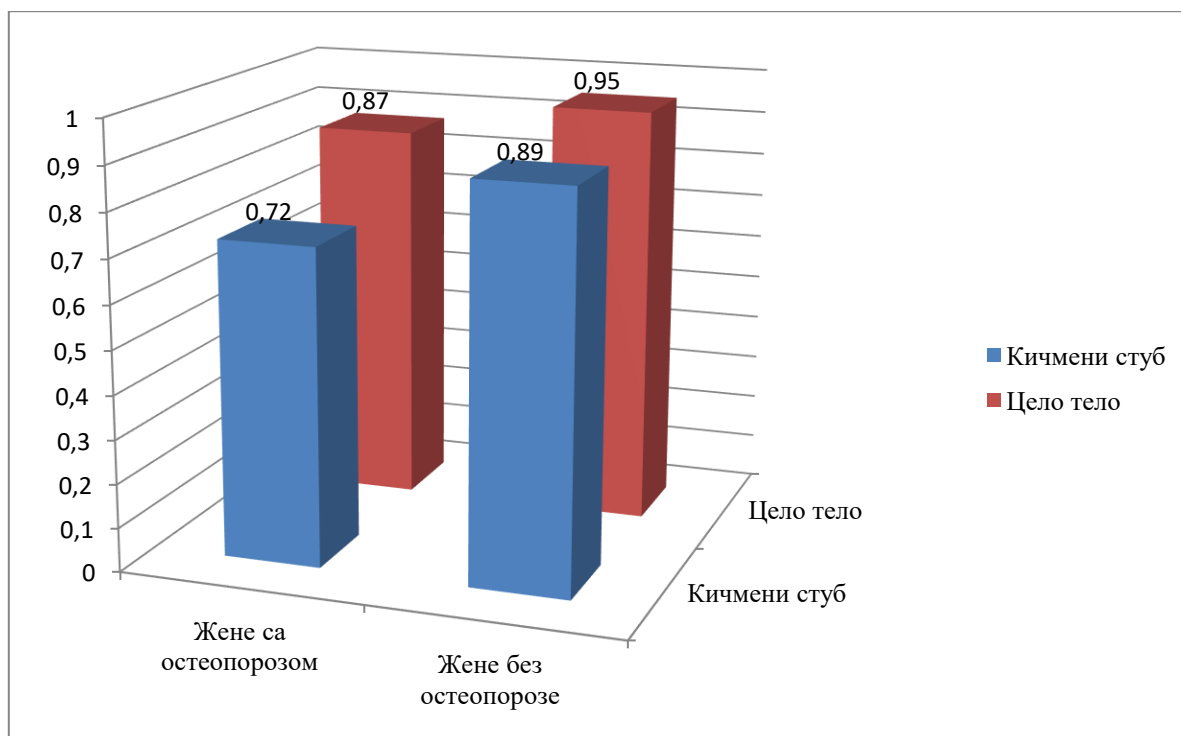
Графикон 12. Бројчани приказ просечне вредности минералне коштане густине (*Bone Mineral Density*) на врату бутне кости (*Femur Neck*) и левом куку (*Left hip*) пацијенткиња са остеопорозом и пацијенткиња са нормалним BMD/остеопенијом

Просечана вредност минералне коштане густине на врату бутне кости код испитиваних пацијенткиња са остеопорозом износи 0.563 g/cm^2 са распоном од 0.542 g/cm^2 до 0.584 g/cm^2 , а код испитиваних пацијенткиња са нормалним BMD/остеопенијом 0.661 g/cm^2 са распоном од 0.647 g/cm^2 до 0.712 g/cm^2 .

Просечна вредност минералне коштане густине на левом куку код испитиваних пацијенткиња које имају остеопорозу износи 0.675 g/cm^2 са распоном од 0.642 g/cm^2 до 0.688 g/cm^2 , а код испитиваних пацијенткиња са нормалним BMD/остеопенијом 0.781 g/cm^2 са распоном од 0.647 g/cm^2 до 0.712 g/cm^2 .

Постоји статистички значајна разлика ($p < 0.001$) у минералној коштаној густини на врату бутне кости код испитиваних пацијенткиња које имају остеопорозу ($M=0.56$) у односу на оне које немају остеопорозу ($M=0.67$); као и минералне коштане густине на левом куку код испитаница које имају остеопорозу ($M=0.66$) и оних без остеопорозе ($M=0.78$).

МИНЕРАЛНА КОШТАНА ГУСТИНА НА КИЧМЕНОМ СТУБУ И ЦЕЛОМ ТЕЛУ



Графикон 13. Бројчани приказ просечне вредности минералне коштане густине (*Bone Mineral Density*) на кичменом стубу (*Spine*) и на целом телу (*Whole Body*) пацијенткиња са остеопорозом и пацијенткиња са нормалним BMD/остеопенијом

Просечна вредност минералне коштане густине на кичменом стубу код испитиваних пацијенткиња које имају остеопорозу износи 0.726 g/cm^2 са распоном од 0.702 g/cm^2 до 0.750 g/cm^2 , а код испитиваних пацијенткиња са нормалним BMD/остеопенијом 0.898 g/cm^2 са распоном од 0.860 g/cm^2 до 0.936 g/cm^2 .

Просечана вредност минералне коштане густине целог тела код испитиваних пацијенткиња са остеопорозом износи 0.879 g/cm^2 са распоном од 0.846 g/cm^2 до 0.913 g/cm^2 , а код испитиваних пацијенткиња са нормалним BMD/остеопенијом 0.954 g/cm^2 са распоном од 0.916 g/cm^2 до 0.991 g/cm^2 .

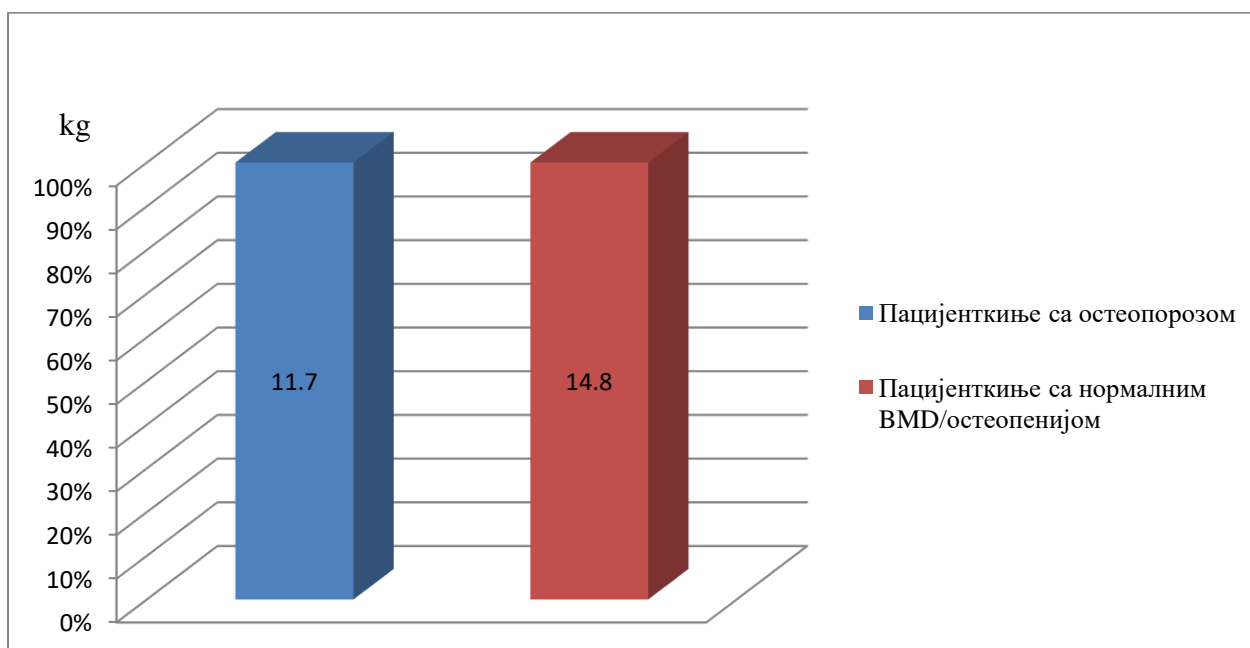
Постоји статистички значајна разлика ($p < 0.001$) у минералној коштаној густини на кичменом стубу код испитаница који имају остеопорозу ($M=0.72$) у односу на оне које немају остеопорозу ($M=0.89$); као и минералне коштане густине целог тела код испитаница које имају остеопорозу ($M=0.87$) и оних без остеопорозе ($M=0.95$).

СНАГА СТИСКА ШАКЕ - HGT

За утврђивање постојања статистички значајне разлике снаге стиска шаке код пацијенткиња са остеопорозом и оних које имају нормалан BMD /остеопенију коришћен је Independent Samples Test уз претходно урађен тест нормалности.

Снага стиска шаке (kg)	Остеопороза	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
	Нема	.216	21	.011	.854	21	.005
	Има	.141	43	.030	.921	43	.006

Табела 10. Испитивање нормалности расподеле



Графикон 14. Бројчани приказ просечне вредности снаге стиска шаке пацијенткиња са остеопорозом и пацијенткиња са нормалним BMD/остеопенијом

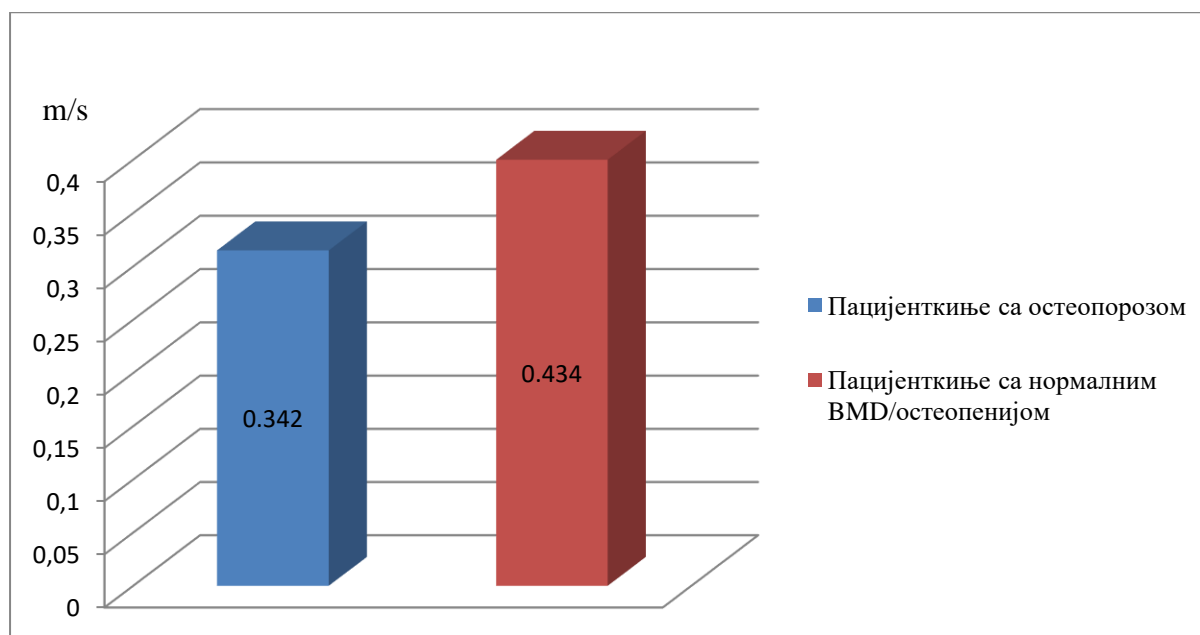
Не постоји статистички значајна разлика ($p=0.193$) у вредностима снаге стиска шаке између оних пацијенткиња које имају остеопорозу ($M=11.7$) у односу на оне који имају нормалан BMD/остеопенију ($M=14.8$).

БРЗИНА ХОДА – GS

За утврђивање постојања статистички значајне разлике брзине хода на дистанци од 4m код пацијенткиња са остеопорозом и оних које имају нормалан BMD /остеопенију коришћен је Independent Samples Test уз претходно урађен тест нормалности.

Брзина хода на дистанци од 4m (m/s)	Остеопороза	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
	Нема	.154	22	.193	.925	22	.098
	Има	.138	44	.035	.936	44	.017

Табела 11. Испитивање нормалности расподеле



Графикон 15. Бројчани приказ просечне вредности снаге стиска шаке пацијенткиња са остеопорозом и пацијенткиња са нормалним BMD/остеопенијом

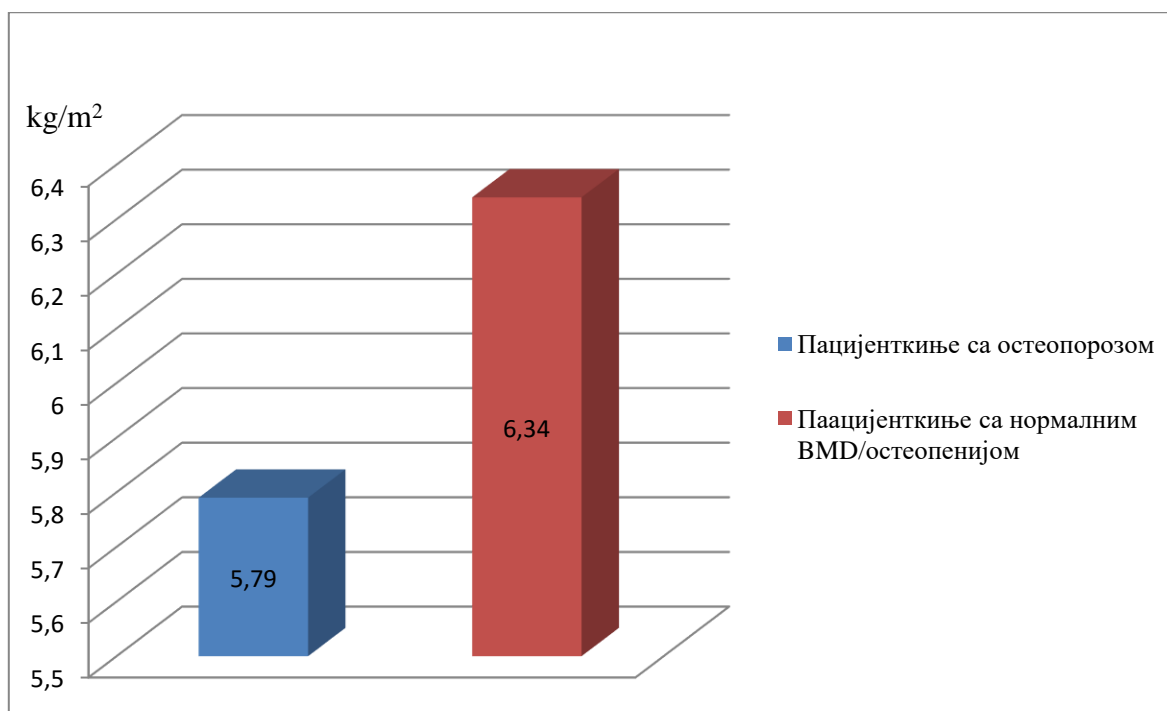
Постоји статистички значајна разлика ($p=0.031$) у вредностима брзине хода на дистанци од 4m код пацијенткиња који имају остеопорозу ($M=0.342$) у односу на оне са нормалним BMD/остеопенијом ($M=0.434$). Више су вредности код испитаника који немају остеопорозу.

ИНДЕКС СКЕЛЕТНЕ МИШИЋНЕ МАСЕ – SMI

За утврђивање постојања статистички значајне разлике у индексу скелетне мишићне масе пацијенткиња са остеопорозом и оних које имају нормалан BMD /остеопенију коришћен је Independent Samples Test уз претходно урађен тест нормалности.

Индекс скелетне мишићне масе (kg/m ²)	Остеопороза	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
	Нема	.083	22	.200*	.983	22	.956
	Има	.089	44	.200*	.984	44	.805

Табела 12. Испитивање нормалности расподеле



Графикон 16. Бројчани приказ просечне вредности индекса скелетне мишићне масе пацијенткиња са остеопорозом и пацијенткиња са нормалним BMD/остеопенијом

Постоји статистички значајна разлика ($p=0.004$) у вредностима индекса скелетне мишићне масе код пацијенткиња који имају остеопорозу ($M=5.79$) у односу на оне са нормалним BMD/остеопенијом ($M=6.34$).

ПРЕЛОМИ

У укупном узорку 45 (61.18%) испитиваних пацијенткиња није имало преломе док је 21 (31.82% $p=0.000$) испитивана пацијенткиња имала прелом и та разлика је статистички значајна. (Табела 9 и Графикон 2)

Преломи	НЕ	ДА
n	45	21
%	61.18	31.82

Табела 13. Бројчани и процентуални приказ заступљности прелома међу испитиваним пацијенткињама

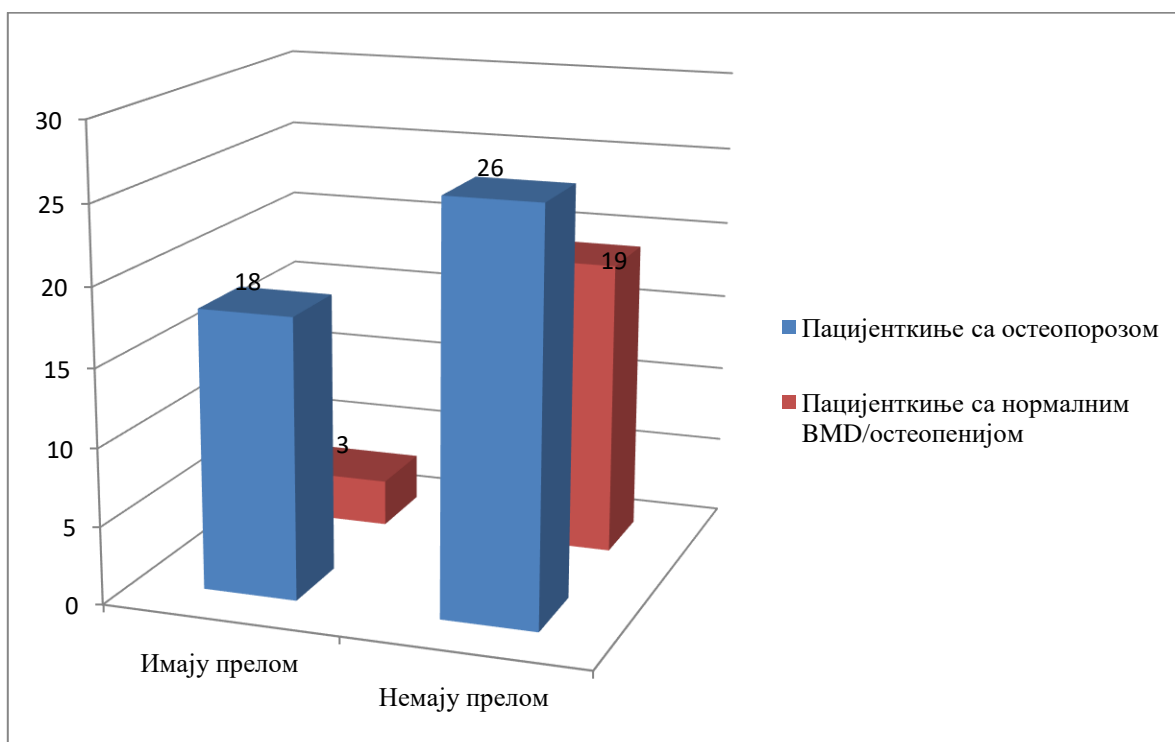


Графикон 17. Графички приказ заступљности прелома међу испитиваним пацијенткињама

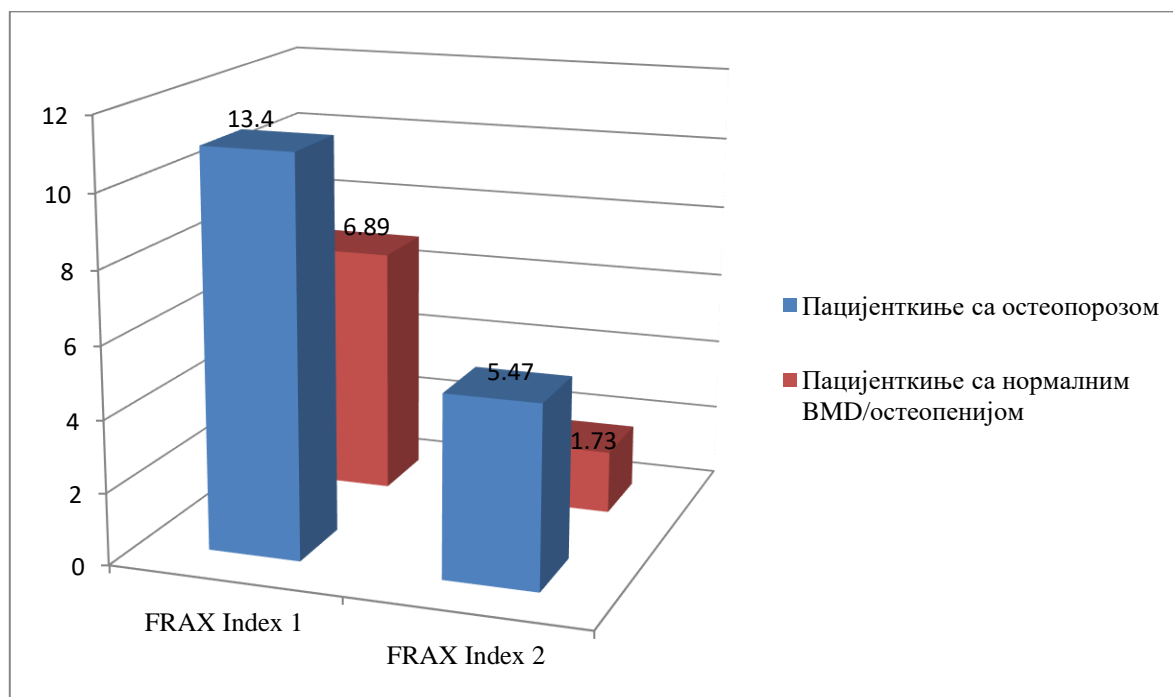
Међу испитиваним пацијенткињама које имају остеопорозу, њих 18 је имало прелом а 26 није, док је међу онима које имају нормалну минералну коштану густину/остеопенију, њих 3 су имале преломе а 19 није. (Табела 10 и Хистограм 16)

Преломи	Има остеопорозу	Има нормалан BMD/остеопенију
Има прелом	18	3
Нема прелом	26	19

Табела 14. Приказ заступљености прелома код пацијенткиња са остеопорозом и нормалним BMD/остеопенијом



Графикон 18. Бројчани приказ постојања прелома код пацијенткиња са остеопорозом наспрам оних са нормалним BMD/остеопенијом

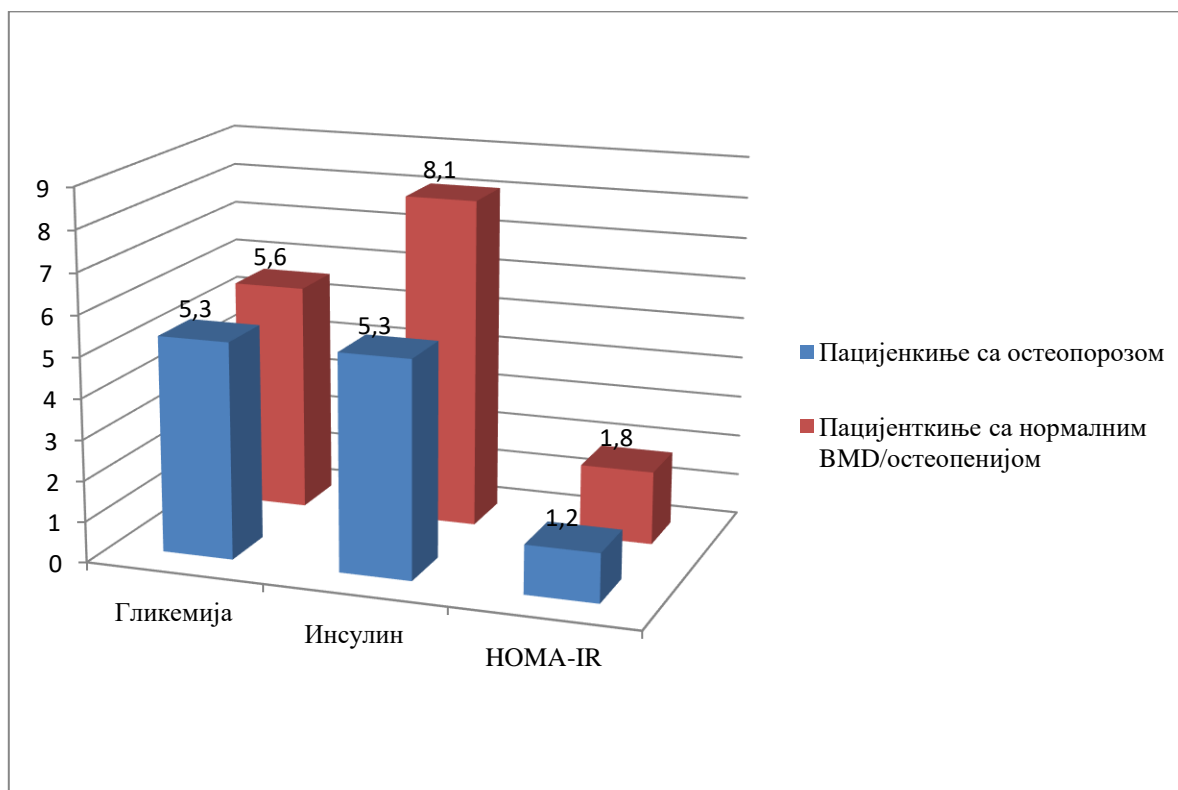
FRAX Index 1 и FRAX Index 2

Графикон 19. Бројчани приказ просечне вредности вероватноће за настанак великог остеопоротичног прелома и прелома кука (*FRAX Index 1* и *FRAX Index 2*) код пацијенткиња са остеопорозом и пацијенткиња са нормалним BMD/остеопенијом

Постоји статистички значајна разлика ($p=0.000$) у вредностима велике остеопоротичне фрактуре (*FRAX Index 1*) код пацијенткиња са остеопорозом ($M=13.4$) у односу на оне са нормалним BMD/остеопенијом ($M=6.89$).

Постоји статистички значајна разлика ($p=0.000$) у вредностима фрактуре кука (*FRAX Index 2*) код пацијенткиња са остеопорозом ($M=5.47$) у односу на оне са нормалним BMD/остеопенијом ($M=1.73$).

ГЛИКЕМИЈА, ИНСУЛИН, НОМА-IR



Графикон 20. Бројчани приказ просечне вредности гликемије, инсулина и НОМА-IR код пацијенткиња са остеопорозом и пацијенткиња са нормалним BMD/osteopenијом

Постоји статистички значајна разлика ($p=0.037$) у вредностима гликемије код испитиваних пацијенткиња које имају остеопорозу ($M=5.3$) у односу на оне пацијенткиње са нормалним BMD/osteopenијом ($M=5.6$).

Постоји статистички значајна разлика ($p=0.027$) у вредностима инсулина код испитиваних пацијенткиња које имају остеопорозу ($M=5.3$) у односу на оне пацијенткиње са нормалним BMD/osteopenијом ($M=8.1$).

Постоји статистички значајна разлика ($p=0.031$) у вредностима НОМА-IR код испитиваних пацијенткиња које имају остеопорозу ($M=1.2$) у односу на оне пацијенткиње са нормалним BMD/osteopenијом ($M=1.8$).

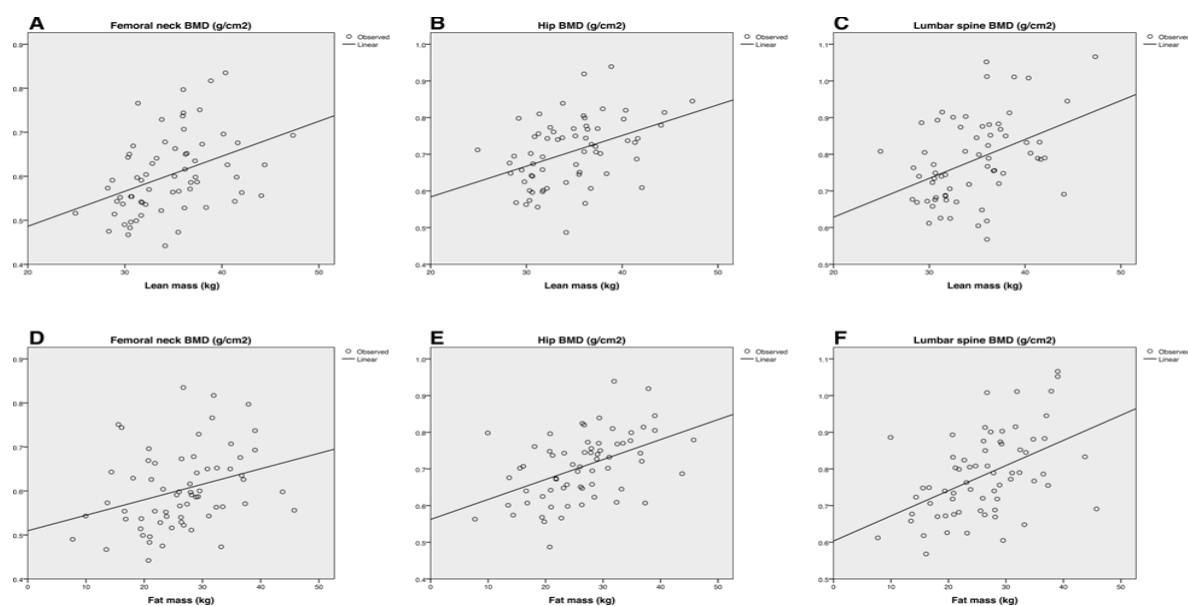
11.3. Повезаност минералне коштане густине и параметара телесног састава

Pearson Correlation	FN BMD (g/cm ²)	Hip BMD (g/cm ²)	Spine (L1-L4) BMD (g/cm ²)	Whole body BMD (g/cm ²)
LM (g)	0.402**	0.416**	0.418***	0.227
FM (g)	0.311*	0.473***	0.480***	0.177
LMI (kg)	0.222	0.304*	0.339**	0.062
FMI (kg)	0.231	0.428***	0.442***	0.130
FFMI (kg)	0.244*	0.339**	0.369**	0.112

*p<0.05; ** p<0.01; ***p<0.001

Табела 15. Повезаност минералне коштане густине (BMD) и параметара телесног састава: LM (lean mass) – безмасно ткиво; FM (fat mass) – масно ткиво; LMI (lean mass index) - индекс безмасног ткива; FMI (fat mass index) - индекс масног ткива, FFMI (fat-free mass index) - индекс слободне масти.

Највећи степен позитивне статистички значајне корелације постоји између безмасног ткива и минералне коштане густине на кичменом стубу, док масно ткиво највећи степен позитивне статистичке корелације има са минералном коштаном густином на куку и кичменом стубу ($p<0.001$), исто као и индекс масног ткива. Такође, индекс безмасног ткива као и индекс слободне масти показују највећи степен позитивне статистички значајне корелације са минералном коштаном густином на кичменом стубу ($p<0.01$; резултати су приказани у табели 15).



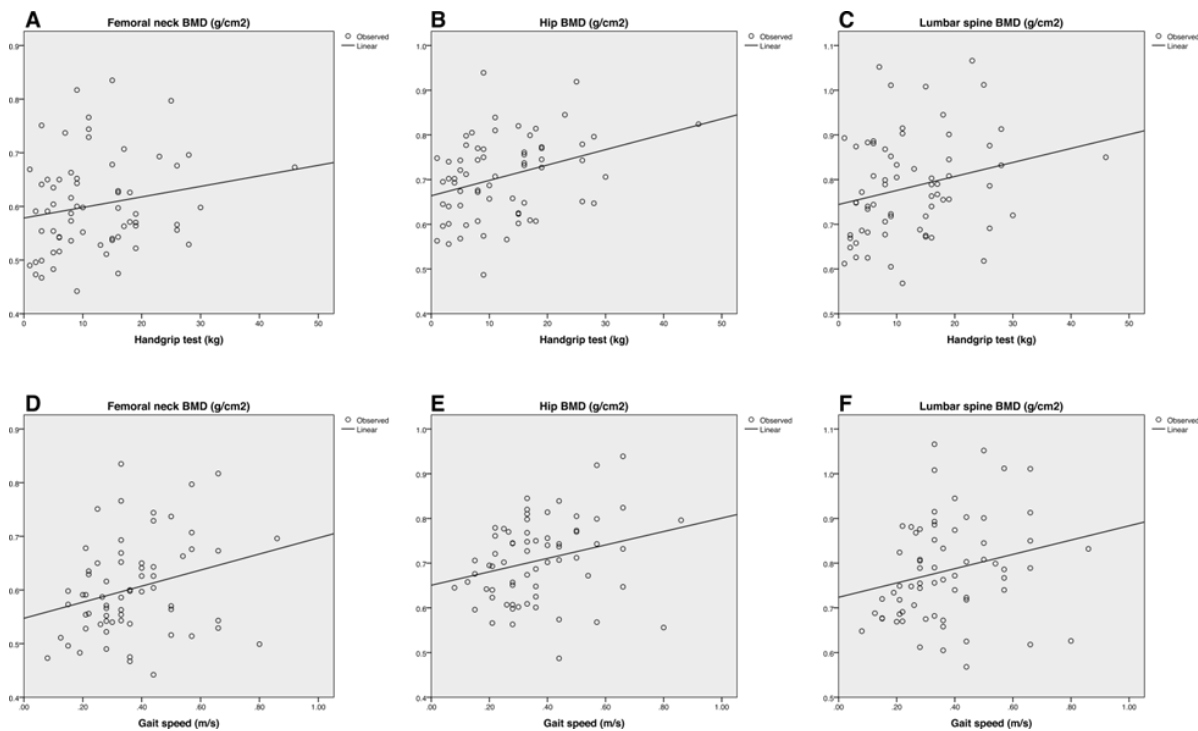
Графикон 21. Повезаност између BMD и LM / FM.

Највећи степен позитивне статистички значајне корелације постоји између мишићне снаге мерене снагом стиска шаке и минералне коштане густине на куку, док је повезаност физичке перформансе мерена брзином хода на дистанци од 4м уочена са минералном коштаном густином мереном на целом телу (резултати су приказани у табели 12. и на графикону 4).

Pearson Correlation	FN BMD (g/cm ²)	Hip BMD (g/cm ²)	Spine (L1-L4) BMD (g/cm ²)	Whole body BMD (g/cm ²)
Hand grip test (kg)	0.192	0.331**	0.243*	0.310*
Gait Speed (m/s)	0.272*	0.268*	0.232	0.326**
TT (kg)	0.379**	0.499***	0.474***	0.236
BMI (kg/m ²)	0.023*	0.447***	0.424***	0.127
OS (cm)	0.289*	0.497***	0.485***	0.291*

*p<0.05; ** p<0.01; ***p<0.001

Табела 16. Повезаност минералне коштане густине (BMD) и мишићне снаге (Hand grip test – снага стиска шаке), физичке перформансе (Gait Speed – брзина хода), индекса телесне масе (BMI), обима струка (OS) и телесне тежине (TT).



Графикон 22. Повезаност између минералне коштане густине (BMD) , мишићне снаге (HGT) и физичке перформансе (GS)

11.3.1. Повезаност минералне коштане густине, FRAX индекса и НОМА-IR

Уочено је да постоји позитивна статистички значајна корелација између минералне коштане густине на свим измереним регионима тела и НОМА-IR. Ипак, највећи степен позитивне корелације постоји између НОМА-IR и минералне коштане густине на кичменом стубу.

Минерална коштана густина	β (SE)	НОМА-IR 1 P value
Hip BMD (g/cm ²)	0.264	0.043*
Spine(L1-L4) BMD (g/cm ²)	0.362	0.005**
T score Hip	0.306	0.019*
T score Spine	0.359	0.005**
FRAX Index 1	-0.070	0.588
FRAX Index 2	-0.111	0.389

*p<0.05; ** p<0.01; ***p<0.001

Табела 17. Повезаност минералне коштане густине (BMD), ризика за настанак прелома (FRAX индекса) и инсулинске резистенције (НОМА-IR)

11.4. Повезаност НОМА-IR и параметара телесног састава

Позитивна статистички значајна корелација постоји између НОМА-IR и индекса телесне масе као и обима струка (p<0.01). Нешто маљи али ипак значајан степен позитивне корелације постоји и између НОМА-IR и масног ткива као и укупне масе организма (p<0.05).

Параметри телесног састава	β (SE)	НОМА-IR 1 P value
Укупна маса (g)	0.287	0.026*
ВМI (kg/m ²)	0.381	0.003**
Обим струка (cm)	0.405	0.001**

*p<0.05; ** p<0.01; ***p<0.001

Табела 18. Повезаност НОМА-IR и параметара телесног састава: ВМI (body mass index) – индекс телесне масе.

11.4.1. Повезаност НОМА-IR и параметара телесних карактеристика

Када су у питању параметри телесних карактеристика, статистички значајан степен позитивне корелације постоји једино између НОМА-IR и масе масног ткива ($p < 0.05$). између НОМА-IR индекса и мишићне снаге мерене снагом стиска шаке и физичких перформанси мерених брзином хода на дистанци од 4м није уочена статистички значајна корелација.

Параметри телесних карактеристика	β (SE)	НОМА-IR 1 <i>P value</i>
LM (g)	0.163	0.213
FM (g)	0.322	0.012*
Hand grip test (kg)	0.031	0.815
Gait Speed (m/s)	0.121	0.356

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Табела 19. Повезаност НОМА-IR и параметара телесног састава: LM (lean mass) – безмасно ткиво; FM (fat mass) – масно ткиво; Hand grip test – снага стиска шаке; Gait Speed – брзина хода.

11.5. Повезаност FRAX индекса и параметара телесног састава и карактеристика

Када је у питању FRAX индекс 1, негативна статистички значајна корелација постоји између њега и мишићне снаге, физичке перформансе и масе безмасног ткива ($p < 0.05$). FRAX индекс 2 највећи степен негативне корелације показује са масом масног ткива, ($p < 0.001$) док је нешто мањи али ипак значајан степен негативне корелације уочен и са мишићном снагом, физичком перформансом и масом безмасног ткива ($p < 0.05$).

Параметри телесног састава и карактеристика	FRAX Index 1	<i>P value</i>	FRAX Index 2	<i>P value</i>
Gait speed (m/s)	-0.295	0.016	-0.251	0.042*
Hand grip test (kg)	-0.245	0.048*	-0.264	0.032*
LM (g)	-0.307	0.012*	-0.347	0.004*
FM (g)	-0.222	0.073	-0.302	0.014*
FMI (kg)	-0.118	0.343	-0.207	0.096
FFMI (kg)	-0.052	0.678	-0.115	0.358

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Табела 20. Повезаност FRAX индекса и параметара телесног састава и карактеристика

11.5.1. Повезаност FRAX индекса и минералне коштане густине (BMD)

И FRAX индекс 1 и FRAX индекс 2 показали су значајан степен негативне корелације са минералном коштаном густином на свим појединачним регионима мерења. У поређењу са кичменим стубом, на куку је уочен већи степен негативне статистички значајне корелације ($p=0.001$).

Параметри	FRAX Index 1	<i>P value</i>	FRAX Index 2	<i>P value</i>
FN BMD (g/cm ²)	-0.719	0.000***	-0.770	0.000***
Hip BMD (g/cm ²)	-0.676	0.000***	-0.723	0.000***
T score Hip	-0.766	0.000***	-0.822	0.000***
Spine (L1-L4) BMD (g/cm ²)	-0.387	0.001**	-0.402	0.001**
T score spine	-0.413	0.001**	-0.420	0.000***
Whole body BMD (g/cm ²)	-0.263	0.033*	-0.286	0.020*

* $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$

Табела 21. Повезаност FRAX индекса и минералне коштане густине (BMD)

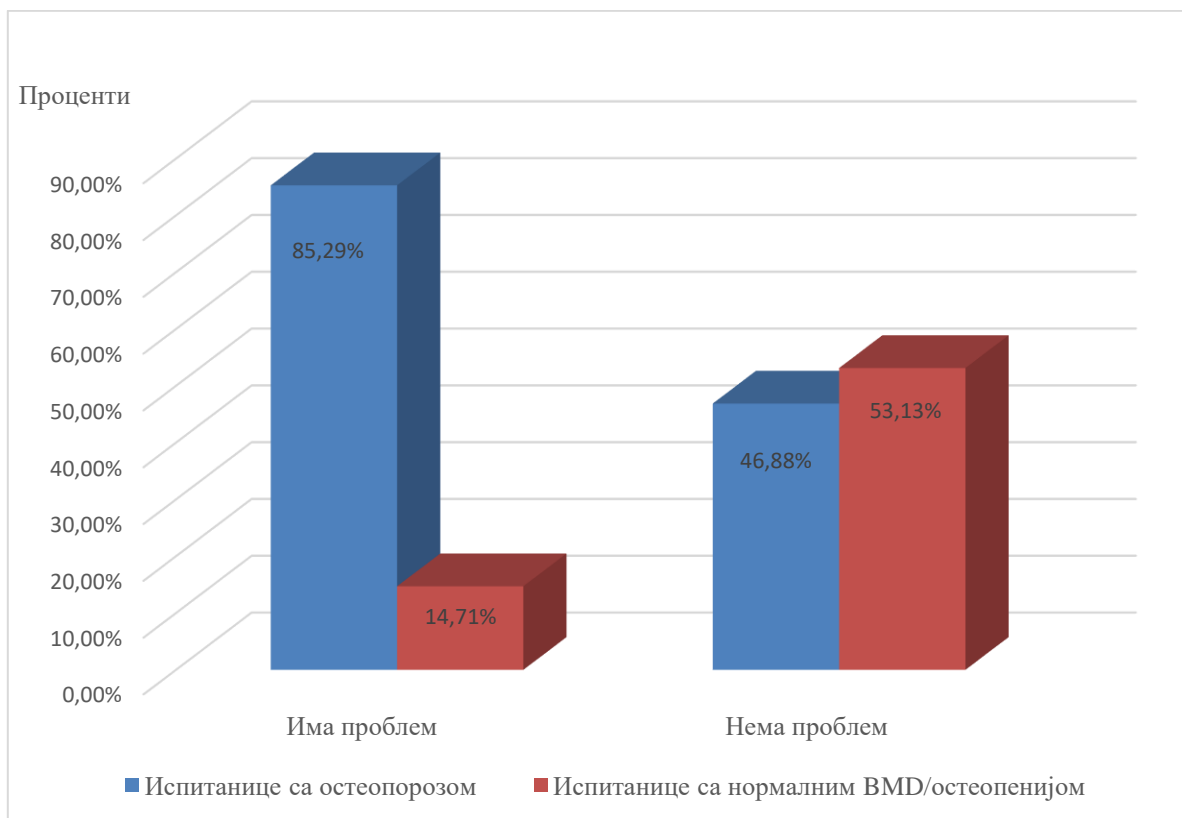
11.6. Повезаност параметара квалитета живота и остеопорозе

Променљива	Chi-square	df	p	Phi
Покретљивост	9.289	1	0.001	0.407
Брига о себи	15.469	1	0.000	0.516
Уобичајене активности	8.329	1	0.003	0.392
Бол/Неугодност	15.074	1	0.000	0.513
Брига/Потиштеност	15.469	1	0.000	0.516

Табела 22. Повезаност параметара квалитета живота и минералне коштане густине (BMD)

11.6.1. Повезаност покретљивости и остеопорозе

Од 22 испитанице који немају остеопорозу, 17 нема проблема са покретљивошћу док 5 има. Од 44 испитанице са нормалним BMD/остеопенијом, 15 нема проблем са покретљивошћу док 29 има.



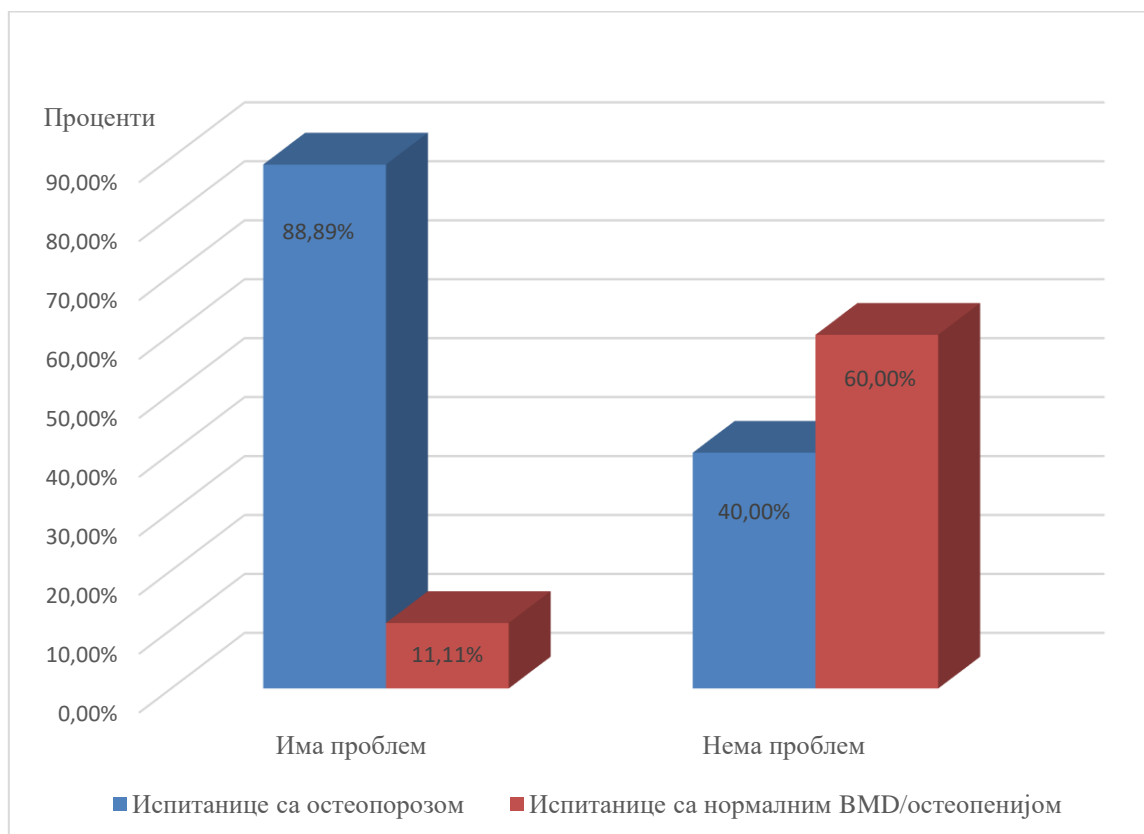
Графикон 23. Процентуални приказ повезаности покретљивости и остеопорозе

Остеопороза и покретљивост су зависна обележја ($p=0.001$).

Са појавом остеопорозе, повећава се број испитаница који имају проблем са покретљивошћу.

11.6.2. Повезаност бриге о себи и остеопорозе

Од 22 испитанице који немају остеопорозу, 18 нема проблема са бригом о себи док 4 има. Од 44 испитанице са нормалним ВМД/остеопенијом, 12 нема проблем са бригом о себи док 32 има.



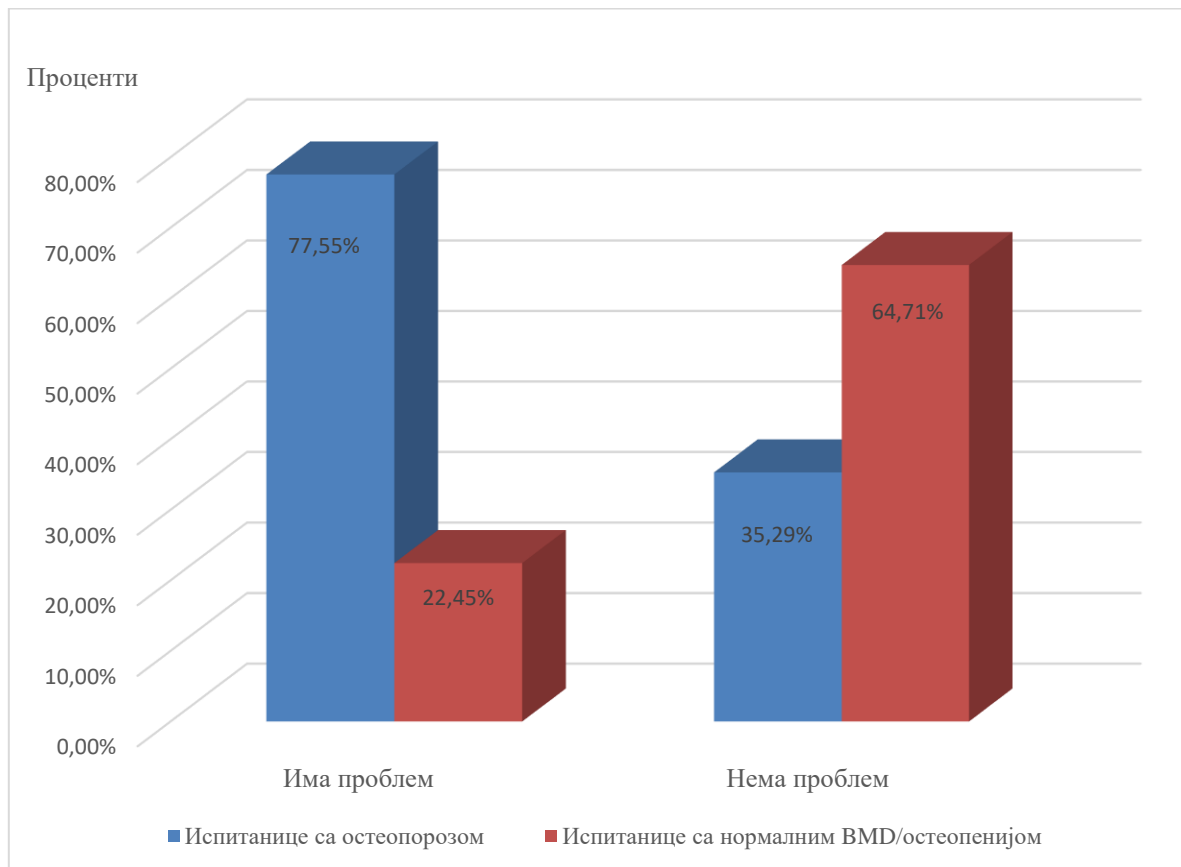
Графикон 24. Процентуални приказ повезаности бриге о себи и остеопорозе

Остеопороза и брига о себи су зависна обележја.

Са појавом остеопорозе, повећава се број испитаница који имају проблем са бригом о себи.

11.6.3. Повезаност уобичајених активности и остеопорозе

Од 22 испитанице који немају остеопорозу, 11 нема проблема са бригом о себи док 11 има. Од 44 испитанице са нормалним ВМД/остеопенијом, 6 нема проблем са бригом о себи док 38 има.



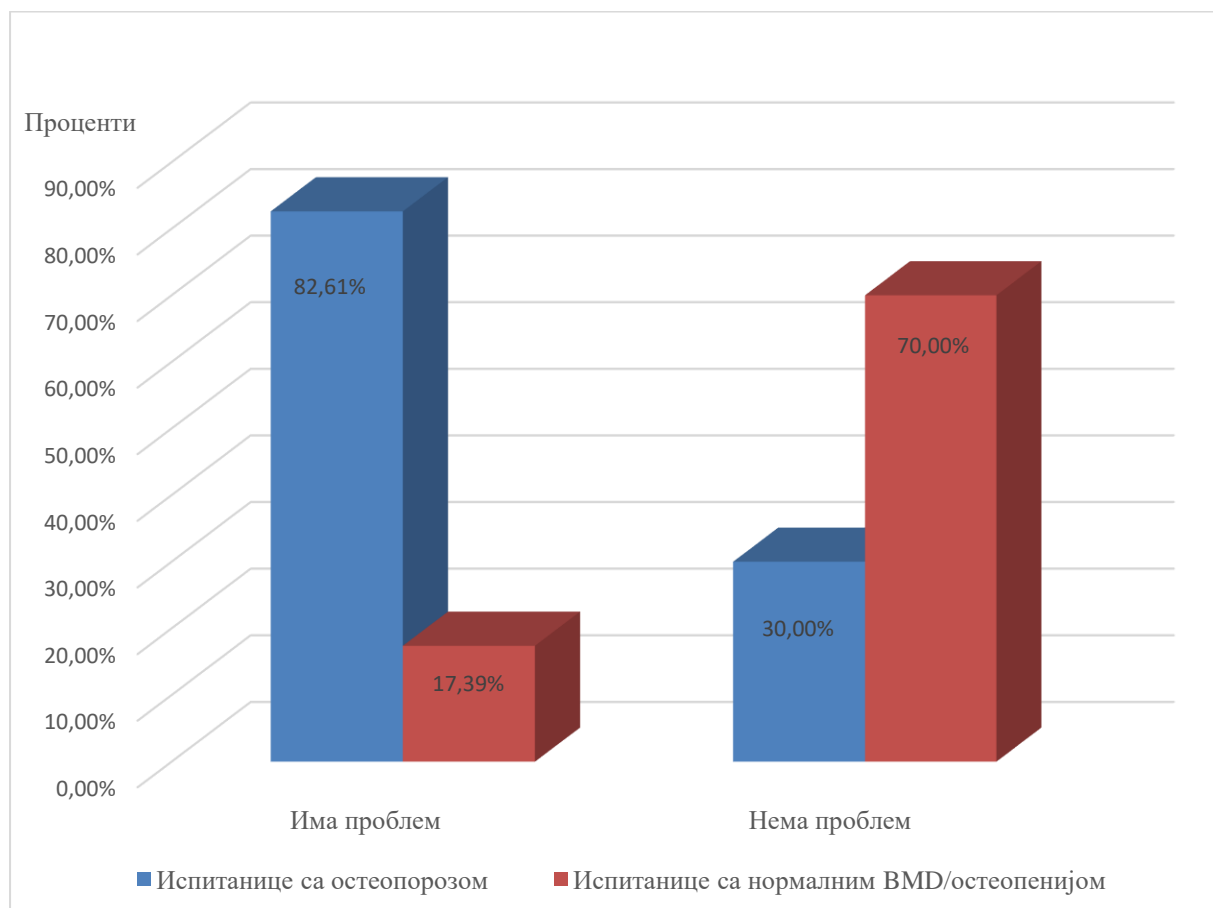
Графикон 25. Процентуални приказ повезаности уобичајених активности и остеопорозе

Остеопороза и уобичајене активности јесу зависна обележја ($p=0.003$).

Са појавом остеопорозе, повећава се број испитаница који имају проблем при уобичајеним активностима.

11.6.4. Повезаност бола/нелагодности и остеопорозе

Од 22 испитанице који немају остеопорозу, 14 нема проблема са болом док 8 има. Од 44 испитанице са нормалним BMD/остеопенијом, 6 нема проблем са болом док 38 има.



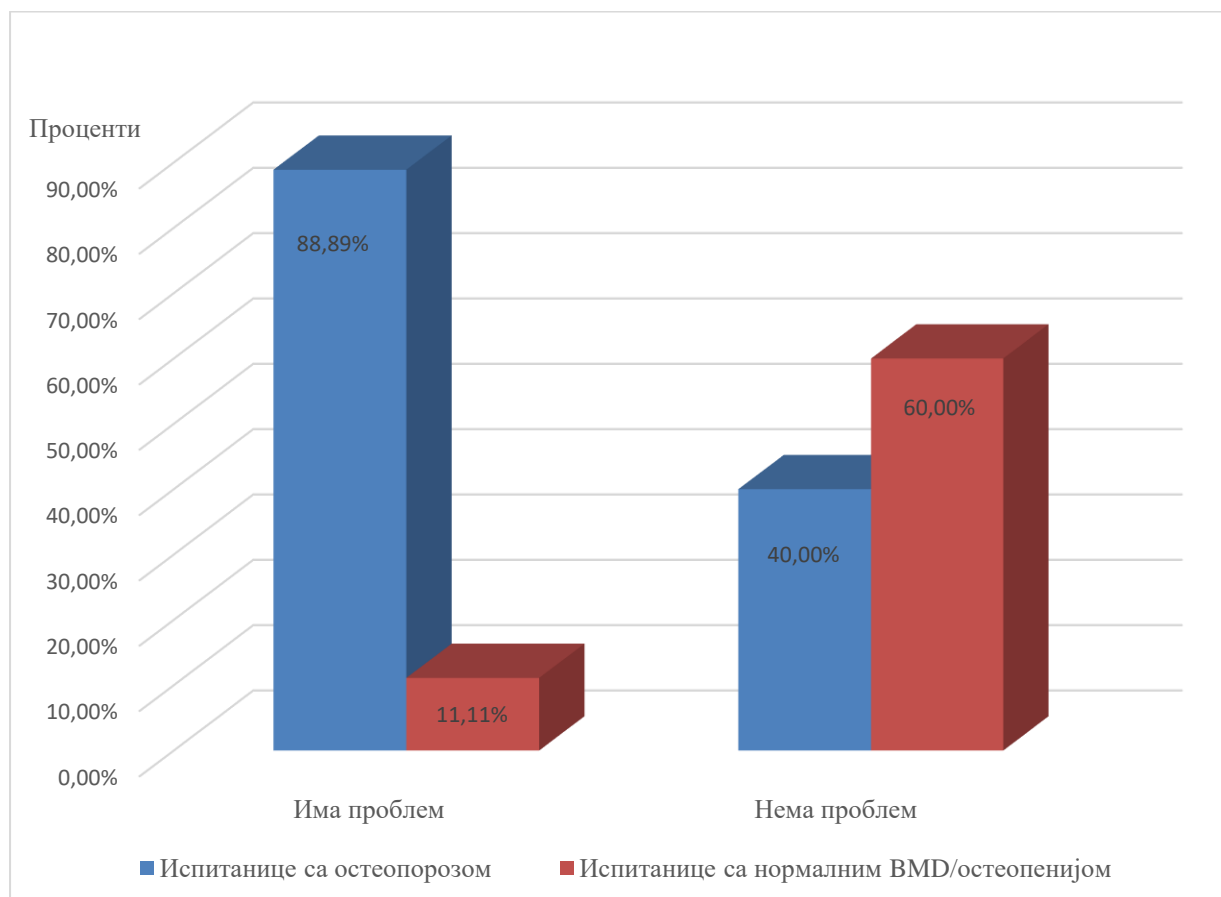
Графикон 26. Процентуални приказ повезаности бола/нелагодности и остеопорозе

Остеопороза и бол/нелагодност су зависна обележја ($p=0.000$).

Са појавом остеопорозе, повећава се број испитаница који имају проблем са болом.

11.6.5. Повезаност брига/потештеност и остеопорозе

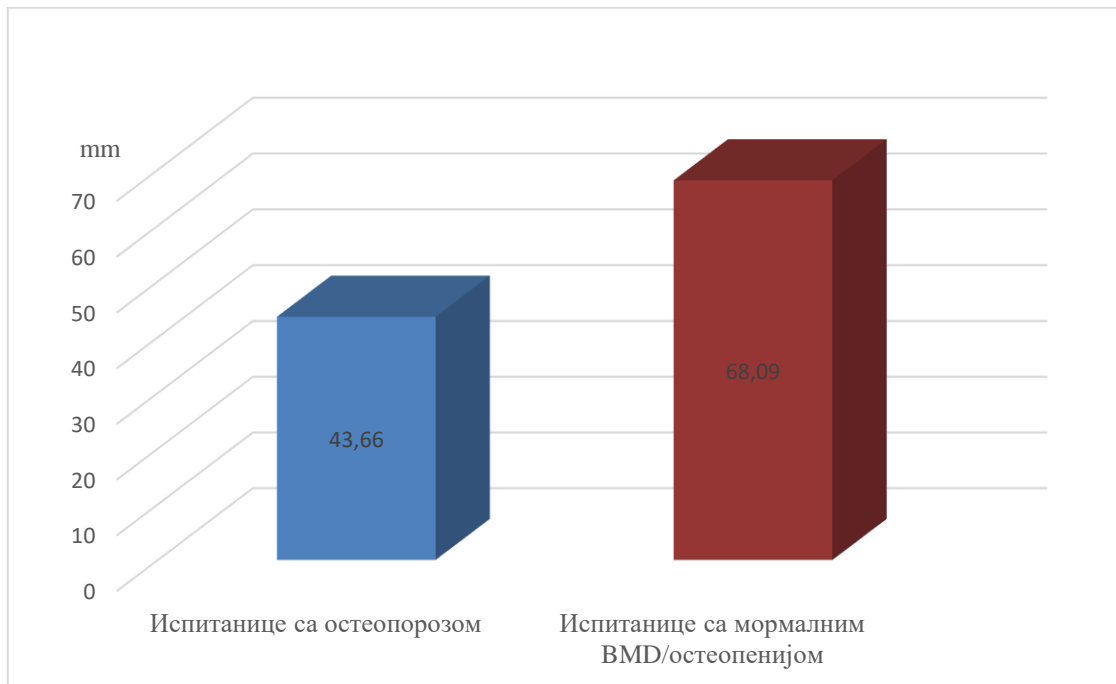
Од 22 испитаника који немају остеопорозу, 18 нема проблема са бригом док 4 има. Од 44 испитанице са нормалним ВМД/остеопенијом, 12 нема проблем са бригом док 32 има.



Графикон 27. Процентуални приказ повезаности бриге/потештености и остеопорозе

Остеопороза и брига/потештеност су зависна обележја. ($p=0.000$).

Са појавом остеопорозе, повећава се број испитаница који имају проблем са бригом.

11.7. Повезаност здравственог стања и остеопорзе**Графикон 28.** Повезаност здравственог стања и остеопорзе

Постоји статистички значајна разлика ($p=0.00$) у здравственом стању између пацијенткиња које имају остеопорозу ($M=43.66$) у односу на оне који немају остеопорозу ($M=68.09$).

Испитанице који немају остеопорозу су своје целокупно здравствено стање процењивале као боље у односу на оне испитанице које имају остеопорозу.

11.8. Разлике у антропометријским и телесним карактеристикама испитиваних пацијенткиња са и без саркопеније

Параметри	Испитанице са саркопенијом	Испитанице без саркопеније	p values
	Mean±SD	Mean±SD	
Године	72.29±4.71	70.39±4.63	0.59
Тежина (kg)	58.46±8.66	73.63±9.71	0.000***
Висина (cm)	155.86±6.73	163.16±5.11	0.000***
HGT (kg)	7.73±4.71	16.21±9.18	0.000***
GS (m/s)	0.33±0.14	0.43±0.17	0.105
Body mass index(kg/m ²)	23.95±3.76	27.70±3.79	0.000***
apendikularno LM	13.46±0.91	17.10±1.66	0.000***
Безмасно ткиво (kg)	30.61±1.88	37.57±3.44	0.000***
Масно ткиво (kg)	21.95±6.30	29.38±7.67	0.000***
Индекс безмасног ткива (kg)	12.65±1.23	14.13±1.41	0.000***
Индекс масног ткива (kg)	9.09±2.70	11.05±2.87	0.007**
Fat-free mass index (kg)	13.24±1.25	14.78±1.43	0.000***
Total mass (kg)	56.54±7.36	71.44±9.85	0.000***
Обим струка (cm)	70.71±9.11	87.74±14.34	0.000***
T score кука	-2.57±0.63	-2.14±0.74	0.017*
BMD FN (g/cm ²)	0.57±0.07	0.62±0.09	0.029*
BMD LH (g/cm ²)	0.67±0.07	0.73±0.09	0.011*
T score кичменог стуба	-2.79±0.79	-2.09±1.10	0.006**
BMD Spine (g/cm ²)	0.74±0.08	0.82±0.11	0.007**
BMD Whole Body (g/cm ²)	0.86±0.07	0.92±0.10	0.023*
Bone mineral content (g)	1425.76±218	1716.01±241	0.000***
Lean+ Bone mineral content (kg)	34.59±2.09	42.09±3.60	0.000***
FRAX Index 1	12.58±5.92	10.24±5.71	0.109
FRAX Index 2	5.13±3.20	3.56±3.29	0.057

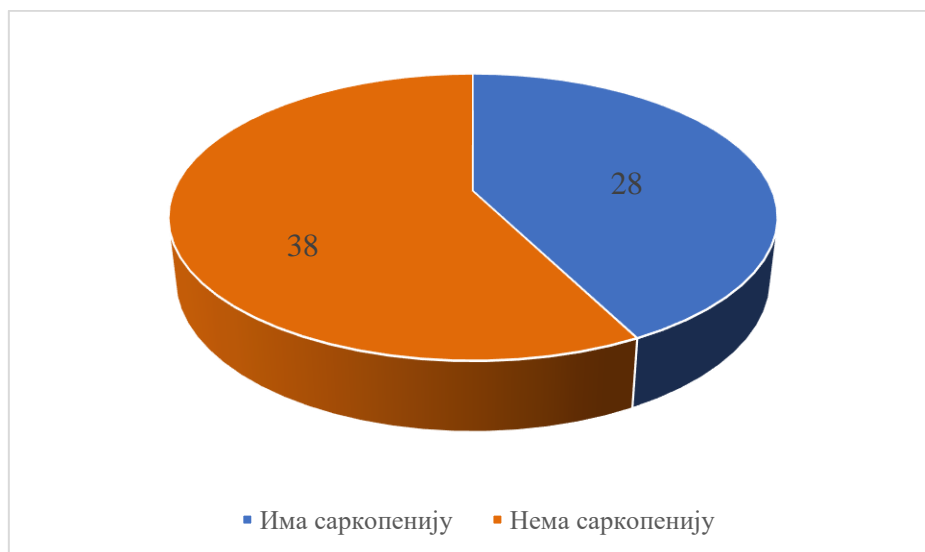
*p<0.05; ** p<0.01; ***p<0.001

Табела 23. Разлике у антропометријским и телесним карактеристикама испитиваних пацијенткиња са и без саркопеније

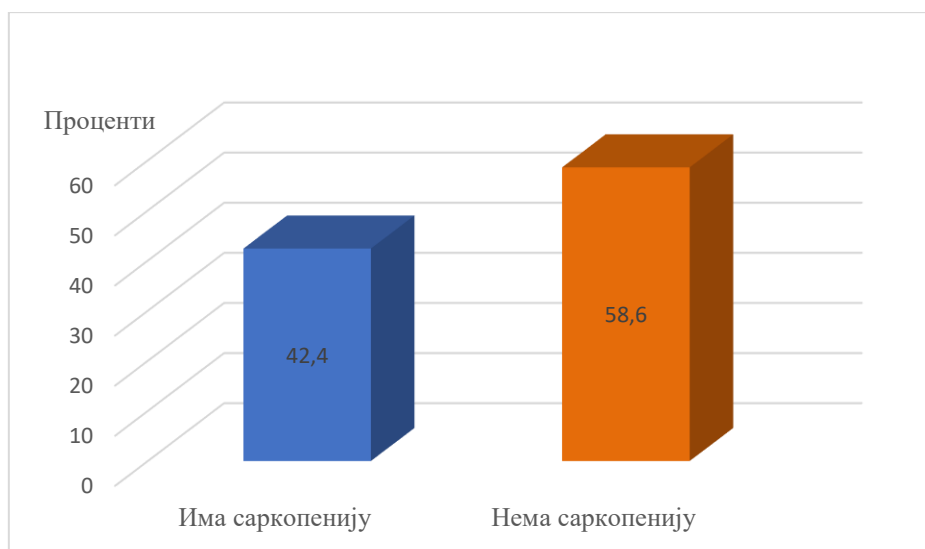
11.8.1. Заступљеност појединих карактеристика испитиваних пацијенткиња са и без саркопеније

У овом поглављу приказани су бројчана (n) и процентуална (%) заступљеност карактеристика у односу на укупан број испитиваних пацијенткиња.

Од укупно 66 испитаница које су биле укључене у студију, њих 28 (42.4%) нису имале саркопенију док су њих 38 (58.6%) имале саркопенију.

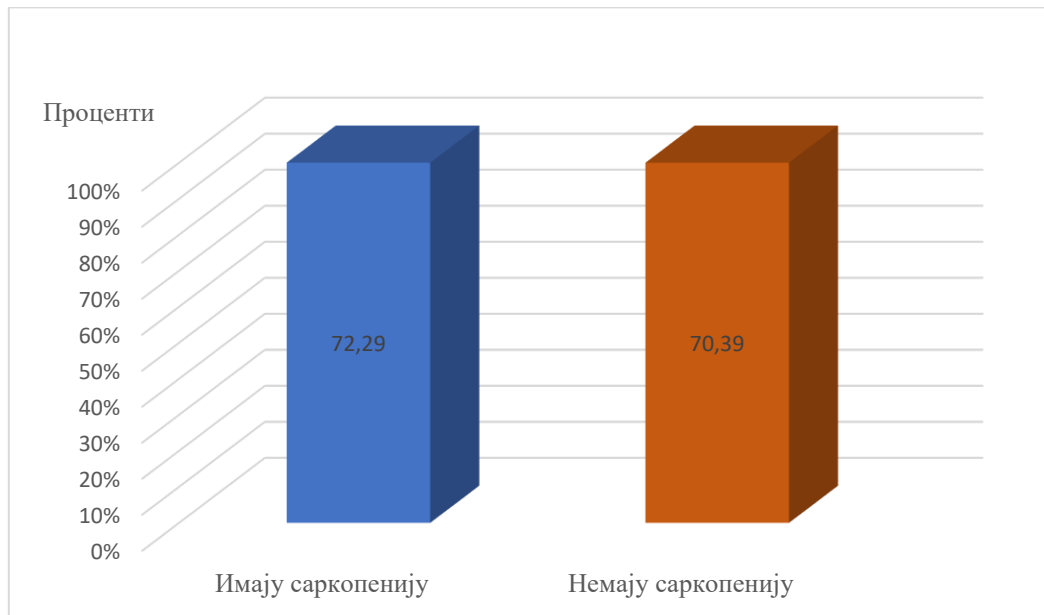


Графикон 29. Бројчани приказ пацијената према присуству саркопеније



Графикон 30. Процентуални приказ пацијената према присуству саркопеније

СТАРОСТ

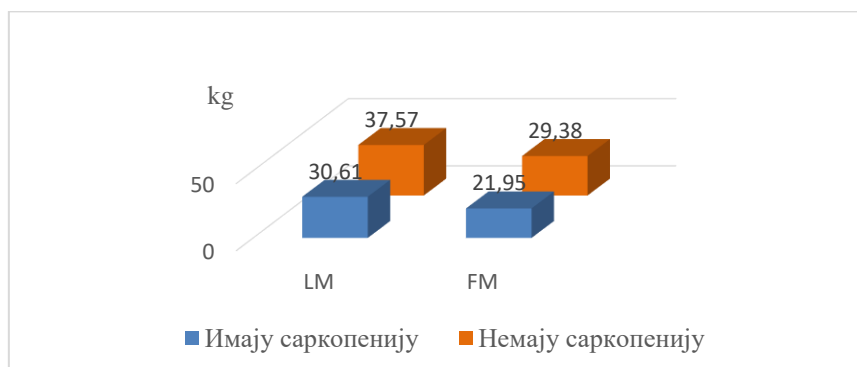


Графикон 31. Приказ просечне старости пацијенткиња са и без саркопеније

Просечна старост испитиваних пацијенткиња са саркопенијом износи 72.29 ± 4.71 година са распоном од 66 до 82 године и интервалом поверења од 70.46 до 74.11 година.

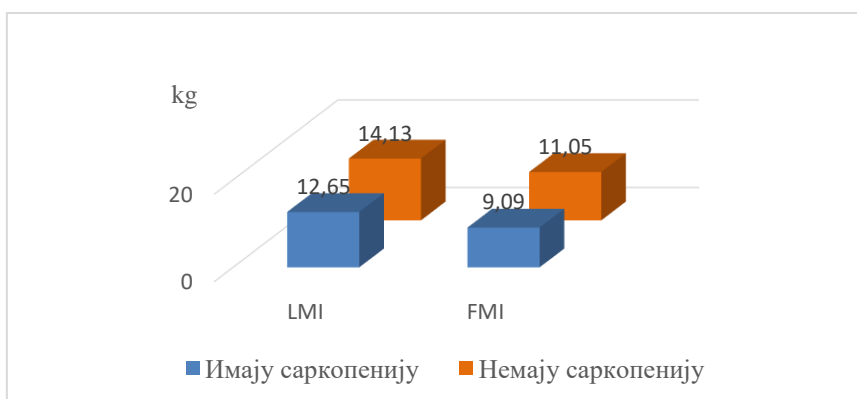
Просечна старост испитиваних пацијенткиња без саркопеније износи 70.39 ± 4.63 година са распоном од 65 до 83 година и интервалом поверења од 68.87 до 71.92 година.

Не постоји статистички значајна разлика ($p=0.59$) у старости испитаница које имају у односу на оне које немају саркопенију.

БЕЗМАСНО ТКИВО и МАСНО ТКИВО

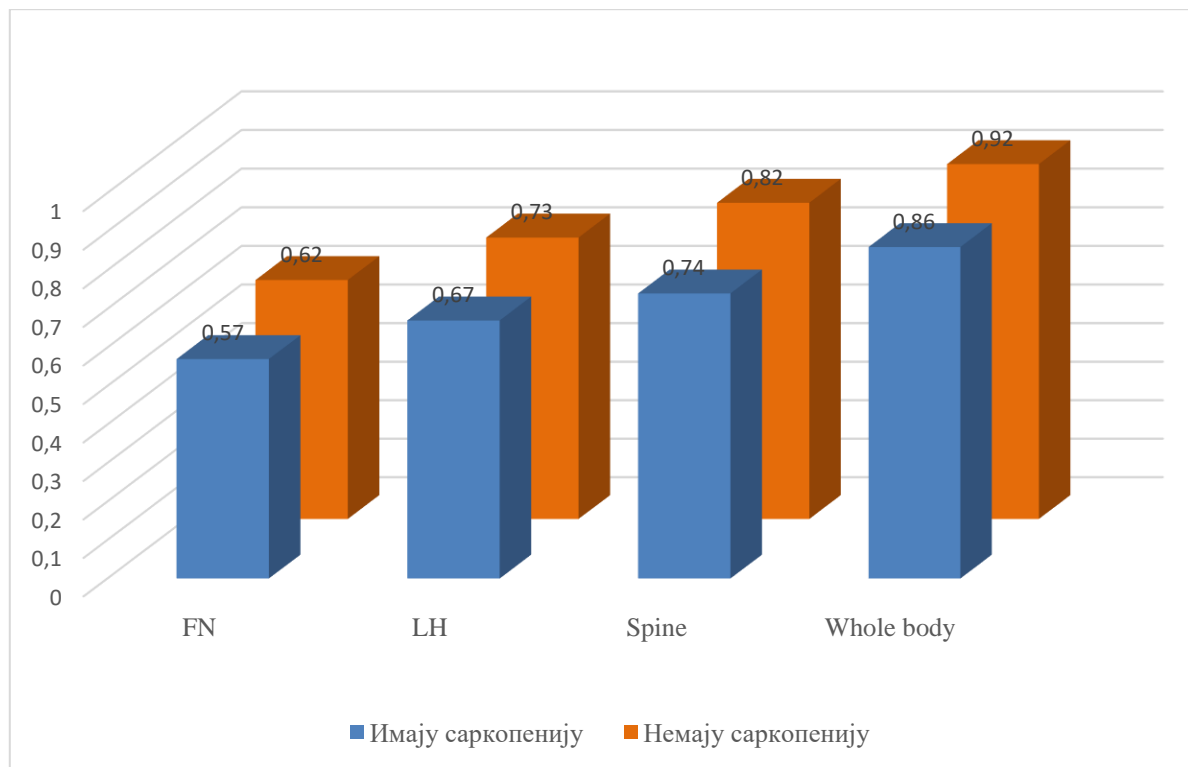
Графикон 32. Бројчани приказ просечне вредности безмасног ткива и масног ткива (LM и FM) код испитаница са и без саркопеније

Постоји статистички значајна разлика ($p < 0.001$) у маси безмасног ткива код испитаница који имају саркопенију ($M=30.61\text{kg}$) у односу на оне које немају ($M=37.57\text{kg}$); као и масном ткиву ($p < 0.001$) код испитаница које имају саркопенију ($M=21.95\text{kg}$) и оних које је немају ($M=29.38\text{kg}$).

ИНДЕКС БЕЗМАСНОГ ТКИВА (LMI) и ИНДЕКС МАСНОГ ТКИВА (FMI)

Графикон 33. Бројчани приказ просечне вредности безмасног ткива и масног ткива (LMI и FMI) код испитаница са и без саркопеније

Постоји статистички значајна разлика ($p < 0.001$) у индексу безмасног ткива код испитаница који имају саркопенију ($M=12.65$) у односу на оне које немају ($M=14.13$); као и индексу масног ткива ($p < 0.007$) код испитаница које имају саркопенију ($M=9.09$) и оних које је немају ($M=11.05$).

МИНЕРАЛНА КОШТАНА ГУСТИНА НА ВРАТУ БУТНЕ КОСТИ, ЛЕВОМ КУКУ, КИЧМЕНОМ СТУБУ И ЦЕЛОМ ТЕЛУ

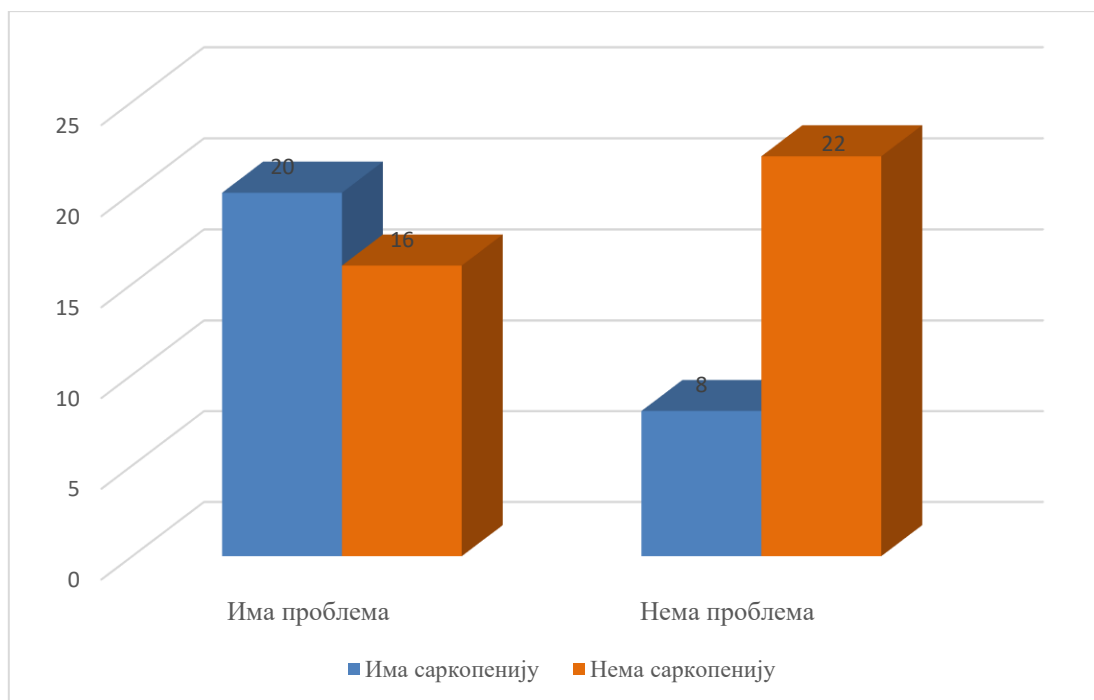
Графикон 34. Бројчани приказ просечне вредности минералне коштане густине на врату бутне кости, левом куку, кичменом стубу и на целом телу испитаница са и без саркопеније

Постоји статистички значајна разлика ($p = 0.029$) у минералној коштаног густини на врату бутне кости и кичменом стубу код испитаница које имају саркопенију ($M=0.57$) у односу на оне које немају ($M=0.62$); затим у минералној коштаног густини на левом куку ($p = 0.011$) испитаница које имају саркопенију ($M=0.67$) и оних које немају ($M=0.73$); у минералној коштаног густини на кичменом стубу ($p = 0.007$) испитаница које имају саркопенију ($M=0.74$) и оних које немају ($M=0.82$); као и у минералној коштаног густини целог тела ($p = 0.023$) код испитаница које имају саркопенију ($M=0.86$) и оних без саркопеније ($M=0.92$).

11.9. Повезаност параметара квалитета живота и саркопеније

11.9.1. Повезаност покретљивости и саркопеније

Од 28 испитаница са саркопенијом, 20 има проблем са покретљивошћу док 8 нема. Од 38 испитаница који немају саркопенију, 14 има проблема са покретљивошћу док 24 нема.



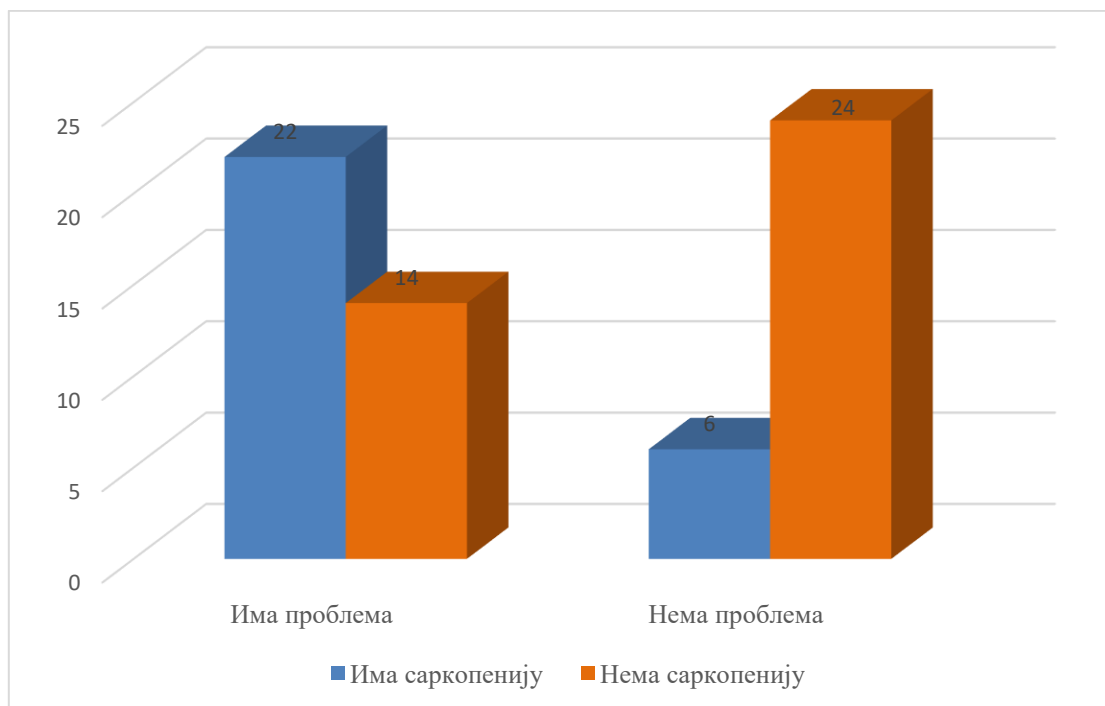
Графикон 35. Повезаност покретљивости и саркопеније

Саркопенија и покретљивост су зависна обележја ($p=0.007$).

Са појавом саркопеније, повећава се број испитаница који имају проблем са покретљивошћу.

11.9.2. Повезаност бриге о себи и саркопеније

Од 28 испитаница са саркопенијом, 22 има проблем са бригом о себи док 6 нема. Од 38 испитаница који немају саркопенију, 14 има проблема са бригом о себи док 24 нема.



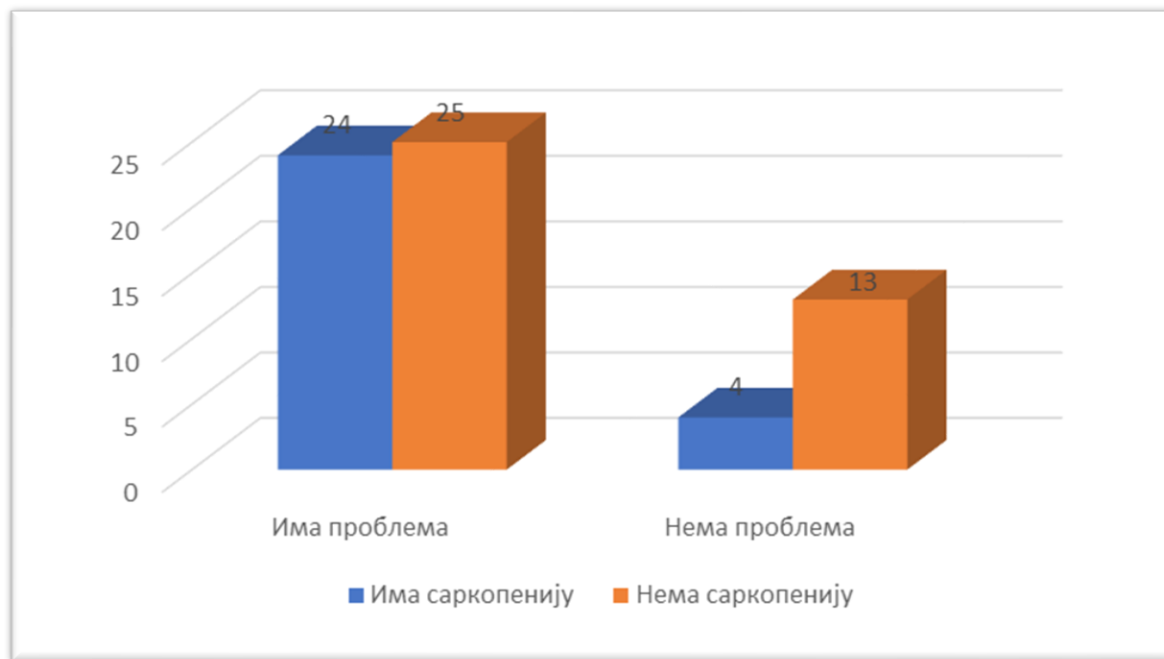
Графикон 36. Повезаност бриге о себи и саркопеније

Саркопенија и брига о себи су зависна обележја ($p=0.001$).

Са појавом саркопеније, повећава се број испитаница који имају проблем са бригом о себи.

11.9.3. Повезаност уобичајених активности и саркопеније

Од 28 испитаница који немају саркопенију, 24 има проблема са обављањем уобичајених активности док 4 нема. Од 38 испитаница без саркопеније 25 има проблема са обављањем уобичајених активности 13 нема.



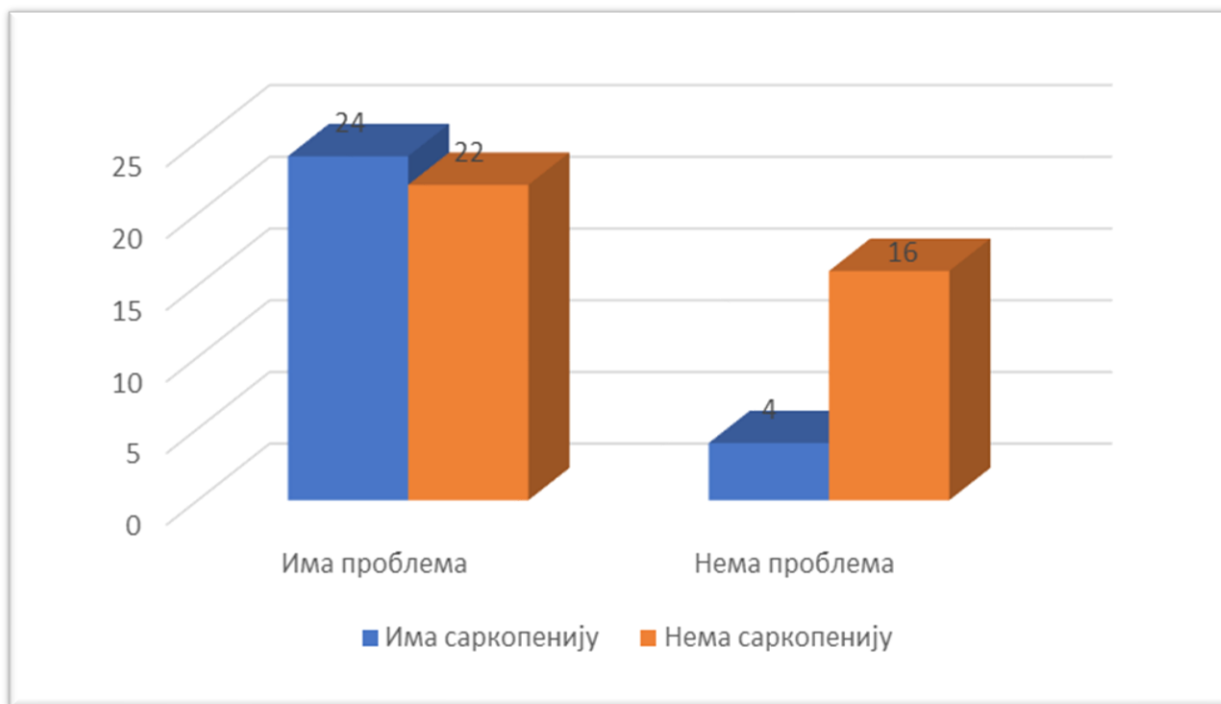
Графикон 37. Повезаност уобичајених активности и саркопеније

Саркопенија и уобичајене активности нису зависна обележја ($p=0.090$).

Са појавом саркопеније, не повећава се број испитаница који имају проблем са обављањем уобичајених активности.

11.9.4. Повезаност бола/нелагодности и саркопеније

Од 28 испитаница са саркопенијом 24 имају проблема са болом док 4 нема. Од 38 испитаница без саркопеније 22 има проблем са болом док 16 нема.



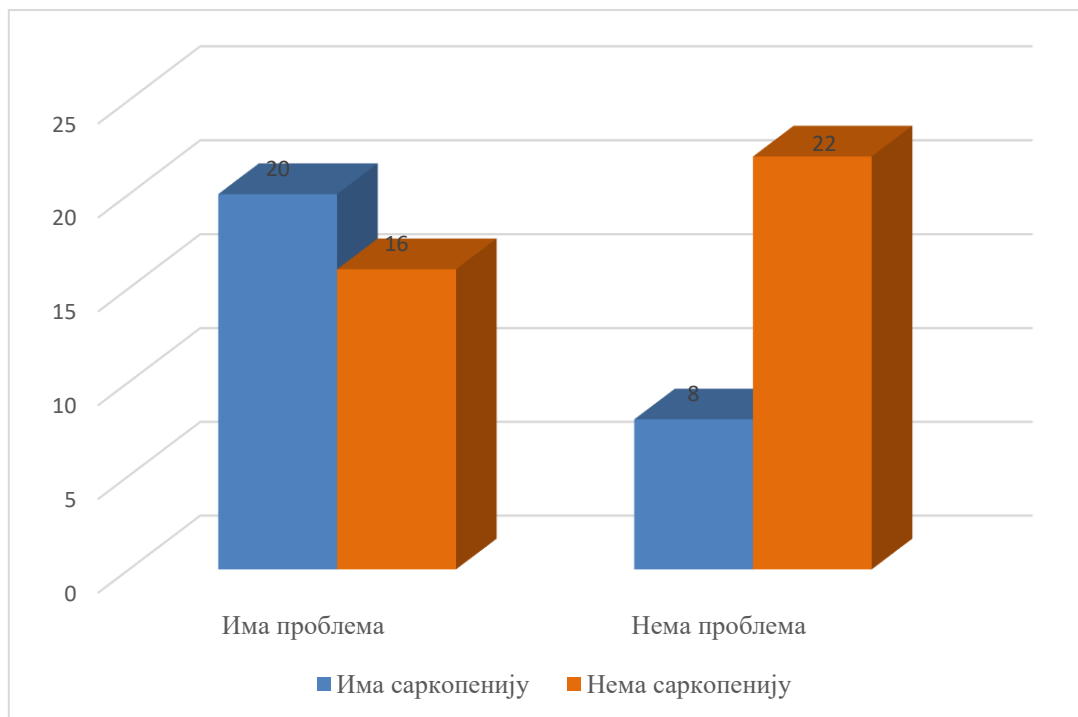
Графикон 38. Повезаност бола/нелагодности и саркопеније

Саркопенија и бол/нелагодност су зависна обележја ($p=0.017$).

Са појавом саркопеније, повећава се број испитаница који имају проблем са присуством бола/нелагодности.

11.9.5. Повезаност брига/потештеност и саркопеније

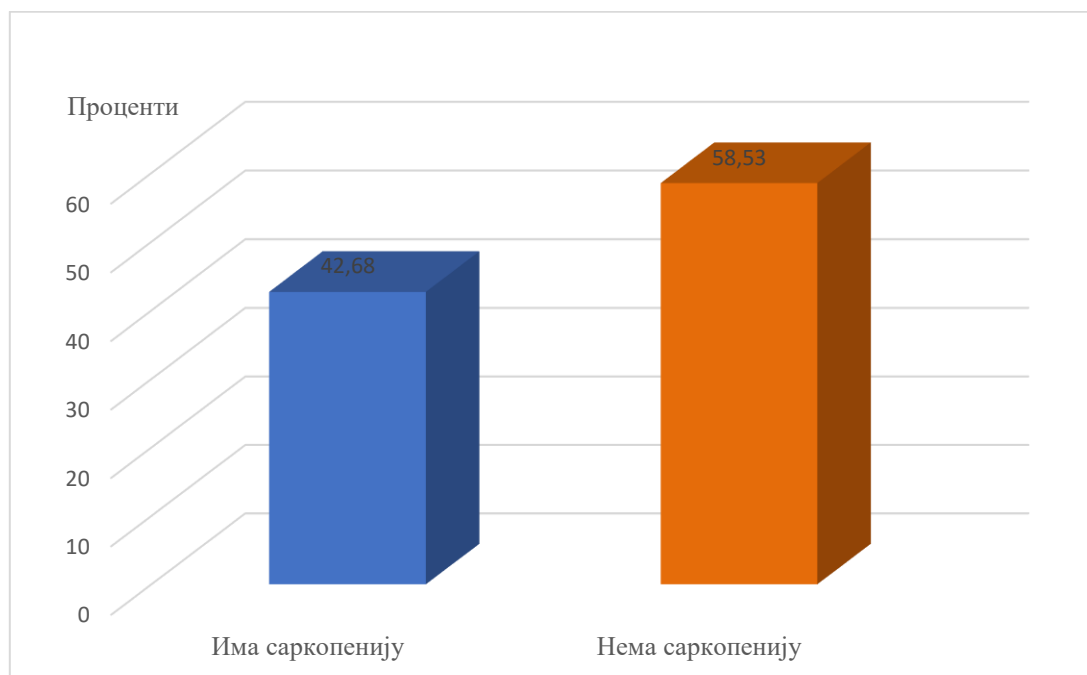
Од 28 испитаница са саркопенијом 20 има проблема са бригом док 8 нема. Од 38 испитаница без саркопеније 16 има проблем са бригом док 22 има.



Графикон 39. Повезаност брига/потештеност са саркопенијом

Саркопенија и брига/потештеност су зависна обележја. ($p=0.025$).

Са појавом саркопеније, повећава се број испитаница који имају проблем са бригом.

11.10. Повезаност здравственог стања и саркопеније**Графикон 40.** Повезаност здравственог стања и саркопеније.

Постоји статистички значајна разлика ($p=0.001$) у у процени целокупног здравственог стања од стране самих пацијенткиња између оних које имају саркопенију ($M=42.68$) у односу на оне који немају саркопенију ($M=58.53$).

Испитанице који немају саркопенију су своје целокупно здравствено стање процењивале као боље у односу на оне испитанице које имају саркопенију.

12. ДИСКУСИЈА

Продужење животног века једно је од најзначајнијих достигнућа савременог човечанства. Међутим, у таквим околностима човек се сусреће са великим бројем изазова а једно од њих свакако је и повећање инциденце хроничних незаразних болести међу којима је и остеопороза (137). Остеопороза је системски и скелетни поремећај чија је основна одлика смањење коштане масе и оштећење микроархитектуре коштаног ткива и као такав представља значајан здравствени и социо-економски проблем савременог, развијеног друштва. Са друге стране, постменопауза је период у коме жена проведе готово трећину свога живота и прати га читав низ промена које се одражавају како на само здравље тако и на квалитет живота жене. У том периоду долази до промена у телесном саставу, пораста укупних телесних масти, смањење мишићне масе као и минералне коштане густине. Смањење коштане густине најинтензивније је у првих 10 година од почетка менопаузе и скопчано је са повећаним ризиком за настанак прелома. Све то за последицу има лошији квалитет живота жена у том периоду (138).

Идеја нашег истраживања била је да се уз помоћ једноставних тестова за мерење мишићне снаге и физичких перформанси, а који се могу спровести у свакодневном клиничком раду, процени која је жена у ризику за губитак мишићне масе. Поред тога, техника мерења минералне коштане густине остеодензитометријом (DXA) и FRAX као помоћно средство у клиничкој пракси за процену ризика настанка прелома, широко су прихваћени како би се на време идентификовале пацијенткиње које имају висок ризик за појаву остеопорозе и остеопоротичних прелом, док је коришћење стандардизованог EQ-5D упитника веома практично за процену здравственог стања и квалитета живота. Помоћу НОМА-IR индекс извршена је процена инсулинске резистенције. Овим истраживања желели смо да покажемо да постоји повезаност коштаног, мишићног и масног ткива како би боље разумели патогенезу остеопорозе и саркопеније које прате процес старења, и да је квалитет живота код жена у постменопаузи посебно смањен уколико оне имају остеопорозу и/или саркопенију.

Истраживање је спроведено код жена у постменопаузном периоду живота, животне доби од 65 до 83 године, а које су упућене на скрининг за остеопорозу од стране изабраног лекара. Свим испитаницама је урађена остеодензитометрија лумбалног дела кичменог стуба и кука где су добијени резултати: густина кости - BMD i T-score. Након добијених резултата укупан узорак је подељен у две групе: са остеопорозом (T-score \leq -2.5 SD) и са нормалном минералном коштаном густином/остеопенијом (T-score \geq -1.0 SD). Од укупно 66 испитаница, њих 22 су имале нормалну минералну коштану гуштину/остеопенију док су њих 44 имале остеопорозу. Након тога испитиване пацијенткиње су саме попуњавале EQ-5D упитник за процену квалитета живота а уз помоћ медицинске сестре или лекара.

Животно доба се сматра посебним фактором ризика за појаву остеопорозе, а са повећањем година живота смањују се како квантитет тако и квалитет костију што се нарочито уочава код жена у постменопаузном периоду живота када долази до повећане коштане ресорпције и промена у микроархитектоници коштаног ткива. У том периоду запажено је и смањење мишићне масе и физичке активности што додатно доприноси појави остеопорозе. Naaland DA и сар. је указао на већу учесталост остеопорозе код особа старије животне доби (139). То је у складу са нашим резултатима јер је просечна старост наших испитаница са остеопорозом 71.34±5.09 година и кретала се у распону од 65 до 83 године.

Основне две компоненте телесног састава су немасна маса и масна маса (мишићи, кости, органи, вода). Старење а самим тим и постменопаузални период живота жене је процес који прате промене у телесном саставу, а који се карактеришу губитком немасне масе, посебно костију и мишића. Телесни састав се може одређивати помоћу DXA апарата, и таква мерења се углавном изводе у сврху клиничких истраживања. Управо те промене у телесном саставу жена у постменопаузалном периоду односе се на смањење мишићне масе и минералне коштане густине што се одражава смањењем телесне тежине и телесне висине (140). У нашој групи испиваних пацијенткиња са остеопорозом просечна телесна тежина је $63.41 \pm 11.25 \text{kg}$, док је код оних са нормалном минералном коштаном густином/остеопенијом износила $74.77 \pm 9.47 \text{kg}$, а постојала је и статистички значајна разлика ($p < 0.001$) у телесној тежини.

У новије време, све више се доводи у питање протективна улога гојазности односно масног ткива у појави остеопорозе. Заправо, епидемиолошке и клиничке студије сугеришу да повишен ниво масног ткива може бити фактор ризика за појаву остеопорозе и повећану фрактуру костију (141). Масно ткиво не само да је место где се депонује вишак триацилглицерола, већ функционише између осталог и као ендокрини орган ослобађањем извесних адипокина који модулирају метаболизам глукозе и липида, као и инфламацију, апетит и резистенцију на инсулин (142). Поред тога, физиолошка значајност масног ткива за коштану здравље заснива се на улози адипокина као што су интерлеукин 6 (IL 6) и тумор некрозис фактора- α (TNF- α) који ометају хомеостазу коштаног ткива. Штавише, кости се сматрају ендокриним органом који утиче на телесну тежину и хомеостазу глукозе кроз дејство фактора који потичу из костију као што су остеокалцин и остеокалсин (143). Ова унакрсна реакција између масног ткива и коштаног ткива има важну улогу као хомеостатски систем повратне спреге у коме адипокини и молекули које луче коштане ћелије могу представљати везу између активности и функционисања коштаног ткива, масног ткива и глукозе (144), механизма који још није у потпуности разјашњен.

У свом истраживању Премаог М.О. и сар. показали су да старије животно доба и гојазност представљају факторе ризика за појаву остеопорозе (145). Према добијеним вредностима индекса телесне масе (BMI) све наше испитанице су припадале групи прекомерно ухрањених. Ипак, постојала је статистички значајна разлика између оних са нормалним BMD/остеопенијом које су припадале групи претерано ухрањених и оних са остеопорозом које су биле нормалне ухрањености. Познато је да BMI прогресивно расте са годинама код жена. У климактеријуму хипоестрогенија као резултат смањене функције јајника узрокују промене у телесном саставу, повећање телесне тежине, пораст обима струка и појаву централне гојазности (146). У популационој студији коју је спровео Williams LT. са сар., наводи се да жене уласком у менопаузу на почетку добијају у просеку око 1.04 kg /годишње , а потом 0.5 kg/годишње (147), док се према наводима из студије Sowers M. BMI повећа за 1.2 kg/m^2 , а OS за чак 5.7 cm у првих 6 година од менопаузе (148).

Минерална коштана густина наших испитаница је статистички значајно позитивно корелирала са индексом телесне масе. То је у свом раду показала и Vulgakova SV са сар. која наводи да постоји корелација између ниског BMI и фактора ризика за остеопорозу а међу којима су били рана менопауза, претходне фрактуре, низак BMI и недовољан унос калцијума. И резултати других студија показују да постоји значајна позитивна корелација између минералне коштане густине (BMD) и

BMI (149.). Низак BMI је повезан са лошијим BMD, и обрнуто. То је у складу са резултатима наше студије, јер је добијен значајан степен позитивне корелације између BMI и BMD на свим регионима мерења. International Osteoporosis Foundation (IOF) наводи низак BMI као фактор ризика за губитак коштане масе и настанак остеопорозе, као и процену ризика за настанак прелома (FRAX) (150). То објашњава зашто наше испитанице из групе са нормалним BMD /osteopenijом а које припадају групи претерано ухрањених имају бољи BMD у односу на испитанице из групе са остеопорозом.

Поред BMI, минерална коштана густина код наших испитаница статистички значајно позитивно корелирала и са обимом струка. Просечна вредност обима струка наших испитаница (OS) била је 81.67cm. Ипак, треба напоменути да је постојала разлика у OS између две групе испитаница. Претражујући студије које говоре о корелацији BMD и обима струка наишли смо на опречне резултате. Hernandez JL и сар. у својој студији наводи резултате о позитивној корелацији (151, 152), док Kim KC и сар. наводе резултате који говоре у прилог негативне корелације (153, 154, 155). У нашем истраживању обим струка је показао висок степен позитивне корелације са BMD на куку и лумбалном делу кичменог стуба.

Обе групе наших испитаница имале су најлошију вредност T score-а али и BMD-а на врату бутне кости. Минерална коштана густина није корелирала са годинама живота, иако студије показују да се BMD смањује са годинама. Према резултатима лонгитудиналне студије Warming L. и сар. (156), пременопаузалне жене за <0.003 g/cm²/годишње губе минералну коштану густину али само на куку. Тај губитак код жена после менопаузе износи 0.002-0.006 g/cm²/годишње на свим мереним местима. Мали губитак BMD-а код жена пременопаузе се скоро утростручује у првих 10 година менопаузе, када су захваћени и кичма и кук, да би се потом смањило на пременопаузалини ниво губитка за кук, а готово био једнак "нули" за лумбални део кичменог стуба. Из тога се закључује да је кук место које најбоље корелира са променама BMD која су узрокована старењем (157).

"Спонтане фрактуре" или фрактуре на "малу трауму" обухватају преломе костију који настају при паду са сопствене висине на подлогу којом се хода, и најчешће настају у пределу кичмених пршљенова, кука и дисталног дела радијуса (158). У нашем истраживању међу испитаницима који имају остеопорозу, њих 18 је имало прелом а 26 није, док је у групи оних са нормалном минералном коштаном густином/osteopenijом њих 3 имало а 19 није имало преломе. Kanis JA, као и Johnel O са сар. су у својим радовима показали да старије животно доба представља посебан фактор ризика за појаву остеопорозе и настанак прелома (159, 160). До истих закључака у својим истраживањима дошли су и Howe TE као и Stolee P са сар. (161, 162). Kung AWC са сар. истиче да жене старије од 65 година имају 1.5 - 2 пута већи ризик за преломе од жена млађих од 65 година (146). То је у складу са резултатима нашег истраживања с обзиром на то да је просечна старост износила 71.20 ± 4.72 а да су испитанице са остеопорозом имале статистички значајно више прелома у поређењу са испитаницама без остеопорозе. Коришћењем Fisher-овог теста показали смо да су ово зависна обележја тј. да су преломи учесталији код особа које имају остеопорозу. На већу учесталост прелома кука код старијих особа и проблем превенције истих на нивоу примарне здравствене заштите указала је у свом истраживању Емилија Дубљанин-Распоповић са сар. (163). Фрактурни ризик је најизраженији за преломе у пределу кука, где се удвостручује са сваком деценијом живота (164). И ми смо показали да је

фрактурни ризик најизраженији управо за преломе у пределу кука с обзиром на то да је највећи степен негативне статистички значајне корелације уочен између BMD и ризика за прелом кука. У прилог томе, као што је претходно поменуто, говори и податак да је најлошија вредност T score-а али и BMD-а измерена управо на врату бутне кости наших испитаница.

Старење, као што смо претходно напоменули, је процес у оквиру кога настаје читав низ промена у телесном саставу а који воде смањењу коштане масе, појави остеопорозе и саркопеније. Већина студија углавном је базирана на испитивању мишићне снаге (HGT) и физичких перформанси (GS) код жена са остеопорозом и оне јасно показују да тестови за мерење мишићне снаге и физичке перформансе позитивно корелирају са BMD-ом, односно да се ниже вредности HGT и GS увек среће код жена са остеопорозом (165, 166, 167). Наше испитанице су имале смањену мишићну снагу, а уочена је и позитивна корелација између мишићне снаге и BMD-а на куку, лумбалном делу кичменог стуба и целом телу. Међутим, није уочена статистички значајна разлика у мишићној снази између две групе испитаница. Такође, све наше испитанице су имале и смањену физичку перформансу (у нашој студији изражену кроз брзину хода на дистанци од 4 метра - GS), а постојала је и статистички значајна разлика у брзини хода између група (p 0.021). Мишићна снага није једини независни фактор ризика за појаву смањеног BMD-а повезаног са процесом старења и то су у показали у својој студији Kim SW. и сар. (168). Они наводе да на то утичу максимално постигнута коштана маса, укупне телесне масти, генетика, етничке и расне разлике, начин живота, као и ниво 25OHD, IGF-1, IGF-binding протеина (IGFBPs), хуморални фактори (IL-15, IL-7, MMP-2, FGF, osteonectin, myostatin) (169, 170). Наши резултати говоре у прилог статистички значајне позитивне корелације између 25(OH) и BMD-а целог тела (Whole body BMD). Међутим, та корелације није уочена између 25(OH) и BMD-а по регионима. Такође, није уочена корелација између IGF и BMD-а.

Познато је да раст појединих ткива и органа може бити алориметријски што значи да нека ткива или органи брже расту од других, па сходно томе и процес старења неких ткива може бити бржи у односу на нека друга ткива. Мишићне и коштане ћелије немају исти интензитет смањења биоенергетске функције митохондрија са старењем. Митохондрије су центар метаболичке активности и као такве играју важну улогу у оксидативном стресу и самом процесу старења. Низак ниво аденозинтрифосфата (АТР) подстиче ослобађање цитохрома С, што као последицу има повећани ниво ћелијске апоптозе. Са оксидативним стресом у коштаном ћелијама се смањује и ниво АТР-а што узрокује дефицит митохондријалног транскрипционог фактора А (Tfam) (171). Недостатак цитохромом С оксидазе (172) је укључен у губитак тип I и тип II мишићних влакана који се повезује са самим процесом старења као и ћелијским старењем, редукцијом мишићне масе али и снаге. Из овога би се могло закључити да с обзиром на већи број митохондрија мишићи брже старе од коштаног ћелија.

Посматрајући искључиво телесни састав, наше испитанице са нормалном минералном коштаном густином/остеопенијом имале су значајно већи проценат укупне масне масе (FM), укупне мишићне масе (LM), индекса масног ткива (FMI), индекса безмасног ткива (LMI) и индекса скелетне мишићне масе (SMI). Установили смо значајну позитивну корелацију мишићне масе, масе масног ткива као и њихових индекса са минералном коштаном густином, на сва три појединачна места мерења, што је у скалду и са резултатима које су у својој студији описали и Ho-Pham LT. и сар. (128). Ипак треба нагласити да је позитивна статистички значајна корелација између

индекса скелетне мишићне масе (SMI) и минералне коштане густине установљена само у региону лумбалног дела кичменог стуба. Менопауза је стање повезано са смањењем мишићне масе, масе безмасног ткива (LM) и минералне коштане густине (128, 173, 174, 175). Неколико студија је показало позитивну корелацију између LM и BMD-а (176, 177, 178), док је апендикуларна мишићна маса (ASMM) знатно смањена код жена са остеопорозом у поређењу са здравом контролном групом (179). Ако би теоретски гледано, мишићна маса била индикатор за минералну коштану густину, саркопенија онда може бити узрок смањеног BMD-а и појаве остеопорозе (180, 181, 182). Посматрајући само апендикуларну мишићну масу (ASMM) и BMD, нашли смо позитивну статистички значајну корелацију на свим појединачно мереним регионима, куку и лумбалном делу кичменог стуба. То је у складу са резултатима других студија које су показале позитивну корелацију ASMM и BMD-а такође на сва три места мерења (183, 184, 185).

Две компоненте које су битне за дијагнозу примарне саркопеније су смањена мишићна снага и смањена мишићна маса, као и смањена физичка перформанса (186). Смањење мишићне снаге је значајан фактор који указује на оштећено здравље, и процењује се да сваке године око 10% на први поглед здравих особа старијих од 75 година, постане неспособно за извођење основних свакодневних активности (187). Према подацима из неких студија у Сједињеним Америчким Државама чак 16-18% жена старијих од 65 година, не може да подигне терет који је тежи од 5kg или да заустави покрет спуштања у чучањ (188). Способност извођења ових покрета повезана је са физиолошким потенцијалом мишићне снаге, а познато је да мишићна снага утиче на смањење мобилности и стабилности (189), као и на повећање смртности (190). Наше испитанице су имале смањену мишићну снагу, HGT је износио 12.44kg, статистички значајно нижу у односу на “cut off” вредност (HGT <20kg). Ипак, није уочена значајна разлика између оних које су имале остеопорозу и оних из групе са нормалном минералном коштаном гутином/остопенијом. Један од фактора који утиче на смањење мишићне снаге је и хормонски миље који прати менопаузу (191). Мишићна снага жена пре менопаузе и жена у постменопаузи значајно се разликују а то наводи и Cipriani C. у свом раду (192). Мишићна снага повезана је са брзином хода. Ова физичка перформанса представља важну физичку способност у старијем животном добу јер се смањује за 12-16% сваке деценије након 60-е године живота (193). Сматра се да има значајан утицај на способност извођења уобичајених дневних активности, а поред тога повезана је и са већом инциденцом падова, прелома, губитком способности за самостално обављање основних свакодневних животних активности, као и потребом за медицинским третманом, али и смртношћу (194, 195). У нашем истраживању, физичка перформанса изражена као GS била је снижена, а постојала је и статистички значајна разлика између оних са остеопорозом и оних са нормалном минералном коштаном гутином/остопенијом. Раније се сматрало да смањење мишићне масе у великој мери објашњава смањење мишићне снаге код особа старије животне доби (196). Међутим, да и други физиолошки фактори, независни од величине ткива, имају значајнију улогу у предвиђању настанка мишићне слабости, као и да је у току процеса старења смањење мишићне снаге израженије у поређењу на смањење мишићне масе указује и лонгитудинална студија Delmonico и сар. (197). У истој студији наводи се да одржавање или повећање мишићне масе није деловало превентивно на смањење мишићне снаге повезане са старењем (197). Са годинама се смањују мишићна маса и мишићна снага али је губитак мишићне снаге значајно бржи и превазилази очекиване вредности у односу на губитак мишићне масе (198). Такав несклад у брзини губитка мишићне масе и снаге настаје због прогресивног погоршања квалитета мишића, а то

укључује смањење броја и величине миофибрила (199), масну микро и макроинфилтрацију мишића, пораст колагена, промену моторне јединице и оштећену неуролошку модулацију контрактилности (200). Не може се заобићи ни чињеница да је мишићна снага много битнија него мишићне масе, зато што је показатељ функционалне неспособности код старијих особа. Према томе, очување мишићне снаге и физичких перформанси је веома важно током старијег животног доба. На основу резултата бројних студија може се закључити да су оптимални ниво мишићне снаге и физичких перформанси кључни у одржавању квалитета живота, самосталности у извођењу основних свакодневних активности везаних за кретање, али да имају и клинички значај (201).

Наше испитанице су имале смањену мишићну снагу али су имале нормалну мишићну масу ($SMI\ 5.97\text{kg/m}^2$), што потврђује мишљење да се смањење мишићне масе и мишићне снаге истовремено не јављају (202). Према мишљењу Manini ТМ., мишићну снагу и мишићну масу треба посматрати и дефинисати посебно. На тај начин се оставља могућност да се термин "саркопенија" користи у свом оригиналном контексту и да дефинише старошћу узрокован губитак мишићне масе. Да опише губитак мишићне снаге он је користио термин "диапениа". Студија која показује да се мишићна снага смањује знатно брже у односу на мишићну масу је Health ABC Study (203). Механизам који се сматра одговорним за то је управо комбинација "нервних" и "мишићних" фактора, тачније одговорност се приписује смањењу функције моторног неурона. Смањена је мишићна контрактилност (измењена структура и функција миофибрила), долази до инфилтрације адипоцита између актинских и мозинских влакана, што резултира динапенијом (204). Ова идеја и алгоритам дијагнозе динапеније још увек је у фази развоја. Потребно је напоменути и то да управо ова радна група дефинише динапенију као мишићну слабост старијих особа, и потенцира да је треба испитивати у клиничкој пракси после 60 године живота. Ипак, постављају се питања, зато се јавља код особа старије животне доби и шта је са младим и здравим особама код којих постоји динапенија? На та питања за сада не постоји јасно дефинисан одговор. Претраживањем доступне литературе, објашњење би могло бити у присуству веће количине масног ткива код особа женског пола млађе животне доби у односу на особе старије животне доби али и у допринос метаболичког синдрома у појави динапеније код ових жена. Повећање масног ткива доприноси смањењу инсулинског сигнала на скелетне мишиће, уз могло би се рећи регрутацију макрофага кроз различите сигналне путеве укључујући синтезу цитокина са стране адипоцита као што је СС хемокин лиганд 2 (ССЛ2). Повећана секреција цитокина (TNF-а, IL-6) са стране адипоцита и макрофага уз смањено излучивање адипонектина, делује на скелетну мускулатуру (205) и мења квалитет миофибрила. Резултати нашег истраживања говоре у прилог појаве динапеније код жена у постменопаузалном периоду живота без губитка мишићне масе, и сагласни смо да би требало испитивати мишићну снагу по уласку у менопаузу како би се спречио даљи губитак мишићне масе и појава саркопеније. Мишићна маса и снага су независно повезане са постменопаузалном остеопорозом, и требало би их разматрати одвојено у клиничкој пракси (206), што је у складу са нашим мишљењем.

Жене у постменопаузи, након 60. године живота, по свакој декади живота, просечно губе око 0.6 kg мишићне масе (207), што носи ризик за појаву саркопеније. Према дефиницији Европске радне групе за саркопенију (European Working Group on Sarcopenia in Older People - EWGSOP) обавезан критеријум за дијагнозу саркопеније, пред смањене мишићне масе је смањена мишићна снага и/или смањена физичка

перформанса. Наше испитанице нису имале саркопенију с обзиром да су имале нормални индекс скелетне мишићне масе (SMI). Саркопенија још увек нема широко прихваћену клиничку дефиницију као ни консензус дијагностичких критеријума, своју шифру у међународној класификацији болести (МКВ-10) или смернице лечења. EWGSOP и Азијска радна група за саркопенију (AWGS) предложиле су своје cut off вредности за жене, 5.5 kg/m^2 (208). За дијагнозу саркопеније код кореанских жена Kwon HJ. и сарадници у свом раду дали су cut off вредност SMI 4.4 kg/m^2 (209). Поставља се питање да ли је и за наше жене примењив исти cut off према EWGSOP или би требало радити нека већа демографска испитивања у нашој популацији која би дала нову cutoff вредност? Wen X. поставио је исто питање, да ли је исти cut off примењив код жена у Кини (210). SMI се изводи из количника ASMM и квадрата висине. Међутим, потребно је напоменути да немају све расе и сви народи исту телесну висину као ни исту брзину губитка телесне висине. Управо на то је у својој студији указао Kwon HJ. Студија је обухватила 11633 жене, где је пик ASMM између 30 – 40 године и износи 14.87 kg , пик раста у висину је до 20. године живота са просечном вредности 161.4 cm , а почетак саркопеније је око 60. године живота када пик SMI износи $5.9 \pm 0.7 \text{ kg/m}^2$ (169). Међутим, као недостатак своје студије наводи то да из ње нису биле искључене жене са дијабетес мелитусом, хипертиреоидизмом или другим болестима за које се са сигурношћу зна да утичу на мишићну масу. Треба поменути да се управо то наводи као један од најчешћих пропуста и у другим студијама.

У својим истраживањима, Losquet M. са сарадницима као и Urano T. са својим сарадницима, показали су да постоји повезаност између појаве саркопеније и смањене минералне коштане густине. И управо неколико студија је покушало да објасни потенцијалне механизме за настанак саркопеније, и повезаност саркопеније са смањењем BMD-а (211, 212). У својој студији Vijlma и сарадници као везу саркопеније код старијих особа женског пола и смањеног BMD-а наводе генетске, молекуларне, механичке и функционалне интеракције. Мишићи су повезани са костима и укључени кроз активне покрете контакције. Својом директном физичком везом мишићи излажу кост великом броју механичких стимулуса. Код особа са саркопенијом, тај однос је модификован. Наиме код њих смањено механичко оптерећење костију може довести до смањеног отпора костију јер ће слабији мишићи произвести мању максималну снагу због смањене механичке стимулације а што у крајњој инстанци доводи до смањеног ремоделирања костију. Наведени налази указују на то да смањена мишићна маса може погоршати коштану микроархитектуру. Ипак, треба напоменути да физиолошки и патофизиолошки механизми повезаности ових ткива остају нејанси (213). Поред њих и Susana Cararo Confortin са сарадницима у свом истраживању указује на повезаност саркопеније и смањене минералне коштане густине жена (214). Сви ови наводи су у складу са резултатима наше студије који показују статистички значајну разлику између BMD-а код особа које имају саркопенију и оних које немају и то на свим мереним регионима.

Као што је већ показано у неколико студија, присуство веће мишићне масе повећава минералну коштану густину и штити од настанка остеопорозе, смањујући уједно ризик за настанак саркопеније. Механичко оптерећење је кључни механизам који повезује коштану и мишићно ткиво, чиме се потврђује улога физичке активности у одржавању мускулоскелетног здравља. Такође, чињеница да и миоцити и коштане ћелије имају исто ембрионално порекло, говори у прилог тезе да су и једни и други погођени сличним генетским факторима. У свом истраживању Karasaki и Kiel наводе да фактори ризика који имају утицај на настанак саркопеније и остеопорозе, су у око

60 до 70% случајева наследни (215). Поред тога, постменопаузалне хормонске промене, нарочито недостатак естрогена, не само да условљавају смањење минералне коштане густине већ уједно представљају и факторе ризика за настанак остеопорозе. Смањење нивоа естрогена утиче на повећање ресорптивне активности и повећава коштани метаболизма. То доводи до оштећења и неравнотеже метаболичке активности костију, са негативним билансом калцијума посебно на лумбалном делу кичменог стуба и куку који су главна места процене дензитометрије костију. Ове регије се уједно сматрају и златним стандардом за дијагнозу остеопорозе као и местима за ризик за настанак прелома.

Саркопенија и остеопороза су два мишићно - коштана патолошка процеса које се очигледно међусобно преплићу и утичу један на други. Обе су повезане са старењем, начином живота, падовима и ризиком за настанак прелома. Дакле, саркопенија и остеопороза се често јављају истовремено, што доводи до ентитета познатог као остеосаркопеније, и свако од ових стања повезано је са повећаном коштаном крхкошћу, повећаним ризиком од падова и настанком прелома што у значајној мери утиче како на трошкове лечења тако и на квалитет живота. Према томе неопходно је у свакодневном раду превентивно деловати на факторе ризика за настанак остеопорозе, саркопеније, као и остеосаркопеније, и потенцирати заједничку терапијску стратегију. Ова обједињена анализа показује да појава саркопеније значајно повећава ризик од остеопорозе и обрнуто, а све то говори у прилог претходних налаза, као и истраживања Lima RM и сар. које је показало да старије жене са саркопенијом имају нижу минералну густину костију од оних без саркопеније (216). Због тога је могуће спречити остеопорозу и друге болести повезане са њом управо лечењем саркопеније.

НОМА – IR

Светска здравствена организација (СЗО) дефинише природну менопаузу као најмање дванаест узастопних месеци аменореје која није последица физиолошких и патолошких узрока. Статистички подаци потврђују да је просечна старост природне менопаузе 51 година у индустријализованим земљама, у поређењу са 48 година у сиромашним и неиндустријализованим земљама (217). Са просечним животним веком који је продужен на 70 година, већина жена ће провести више од једне трећине свог живота ван менопаузе, док удео жена које су у менопаузи у укупној популацији расте, јер становништво стари. Поред тога, добро је познато да су мишићна маса и остеопороза као и метаболички поремећаји уско повезани, нарочито у старијој популацији. Постоји значајан број студија које разматрају утицај смањене мишићне масе на минералну коштану густину и последица које из тога проситичу, на првом месту остеопоротичне преломе. Међутим, недостају подаци о повезаности мишићних својстава, коштане масе и инсулинске резистенције (218). Посебно, мало њих говори о повезаности минералне коштане густине, мишићне масе и резистенције на инсулин код жена у постменопаузи, нарочито код жена у Србији.

Неколико студија истраживало је корелацију између мишићних параметара, акумулације масти и резистенције на инсулин (219). Старењем се губи мишићна маса, долази до оштећења мишића и накупљања масти. Конкретно, инфилтрација мишићног ткива масним доводи до активације апоптотичних ћелија, смањења њиховог клиренса и ослобађања запаљенских цитокина и адипокина, што на крају доводи до развоја инсулинске резистенције (220). На основу тога, идеја је да локално запаљење у мишићу праћено акумулацијом масти и лучењем цитокина и адипокина уместо смањења мишићне снаге и физичких перформанси може имати важнију улогу у развоју инсулинске резистенције (221). С тим у вези, наши резултати могу пружити клиничке доказе који подржавају резултате других студија.

Скелетни мишићи су важно ткиво које даје потпору држању тела, а уједно представља и примарно место уласка глукозе након оброка. Као такви, скелетни мишићи су у значајној мери повезани са инсулинском резистенцијом. Веза између чврстине костију или минералне коштане густине и резистенције на инсулин је веома сложена (222). Како наводе у својој студији Sciorati C и сар., када је инфламаторни одговор неадекватан, као што је то у случају старења мишића, ацелуларне капљице масти и адипоцити имају тенденцију да се акумулирају, па развој инсулинске резистенције у ствари може бити резултат инфламаторног одговора мишића (223). То резултира лучењем различитих цитокина, хемокина и адипоцита, што утиче на резистенцију на инсулин (219, 223).

У нашој студији безмасно ткиво, мишићна снага и физичке перформансе нису биле повезане са инсулинском резистенцијом, док су масно ткиво и минерална коштаност густина на куку, а нарочито на лумбалном делу кичменог стуба, били су у значајној корелацији са резистенцијом на инсулин. То значи да су жене са већим садржајем масног ткива показале виши ниво инсулинске резистенције. Према томе, резултати наше студије имплицирају да смањење односно губитак безмасног ткива које је праћено оштећењем масног ткива доприноси развоју инсулинске резистенције, а све то је у складу са резултатима студије Hye-Sun Park и сар. Ови аутори у свом раду наводе да смањење безмасног ткива са оштећењем мишића и накупљањем масти има блиску позитивну везу са развојем инсулинске резистенције (224). Веза између BMD-а

и резистенције на инсулин је проучавана у различитим популацијама и добијени су мешовити резултати. Kalamaris M и сар. у студији у којој су учествовале кавкаске жене у менопаузи, показали да постоји статистички значајна позитивна корелација између минералне коштане густине кука и резистенције на инсулин, што је такође у складу са нашим резултатима. Главни предиктори у промени метаболичког профила код жена у постменопаузи су минерална коштана густина лумбалне кичме, T score кичме, fT4, ниво инсулина и глукозе. Резултати наше студије су у складу са резултатима студије Srikanthan и сар. који су потврдили повезаност између инсулинске резистенције и чврстине врата бутне кости. Они су сугерисали да гојазност и хиперинсулинемија можда неће деловати протективно на кости и уједно повећавају број доказа који указује на значај мерења коштане чврстине под оптерећењем у процени и разумевању ризика од прелома (225). Ово је у складу са нашим резултатима, који указују да, иако је утврђено да постоји позитивна корелација између инсулинске резистенције и BMD-а, не постоји корелација између инсулинске резистенције и ризика од прелома. То значи да жене са вишим нивоима резистенције на инсулин и већом минералном коштаном густином немају мањи ризик од прелома.

У извесном броју студија (226, 227, 228) испитивана је и повезаност између нивоа 25 (ОН)D витамина и инсулинске резистенције. Једна од таквих је и студија Ford ES. и сард. која је обухватила 4164 испитанице у којој се наводи да постоји негативна корелација између 25(ОН)D и инсулинске резистенције (229). Резултати наше студије такође потврђују постојање негативне корелације, међутим та разлика није била статистички значајна.

ВИТАМИН D, МИШИЋНА МАСА И EQ5D УПИТНИК

Један од фактора који утиче на губитка мишићне масе и мишићне снаге у процесу старења је витамин D. Познато је да смањен ниво 25(OH)D има утицај на проксималну мускулатуру и доводи до њене атрофије, губитка тип II миофибрила што је потврђено и хистопатолошким испитивањем (230). Други механизам је преко VDR (Витамин D - Рецептор) рецептора јер се ови рецептори налазе и у костима и у мишићима. Са старењем се смањује броја VDR рецептора и долази до губитка мишићне масе. Неке студије потврђују позитивну корелацију између мишићне масе и 25(OH) D (231, 232). Међутим, у нашој студији није уочена корелација између мишићне масе, мишићне снаге и витамина D. Резултати пролазне процене EPIDOS студије су показали да нема значајне повезаности између 25(OH)D и снаге квадрицепса али је постојала значајна повезаност 25(OH)D и HGT (233). Повезаност 25(OH)D и мишићне снаге није нашла студија где су упоређивали снагу квадрицепса (234), или су испитанице биле различите старосне доби (235), или је узета другачија cut off вредност за витамин D (25(OH)D >53nmol/L) (190). Несклад у добијеним резултатима се може објаснити различито узетим референтним вредностима за нормалан ниво витамина D (25(OH)D>75nmol/L а за неке 25(OH)D>50nmol/L), старости укључених испитаница или су пак коришћена различита места и технике мерења мишићне снаге (тест флексије квадрицепса, тест екстензије колена), тест стиска шаке у нашем случају.

Такође недостак 25 (OH)D витамина изазива лошу минерализацију кости са последичним смањењем BMD-а. Ипак повезаност 25(OH)D и BMD-а још увек је спорна. Поред Bischoff-Ferrari HA и сар. још неколико аутора (236, 237) у својим радовима потврђују позитивну корелацију између 25 (OH)D и BMD-а, док се у другим студијама не указује на постојање повезаности (238, 239, 240). Резултати наше студије говоре у прилог постојања позитивне статистички значајне корелације између 25 (OH)D и BMD-а на целом телу, међутим та разлика није уочена по регионима. Оваква хетерогеност резултата могла би се донекле објаснити популационим разликама, разликама у годинама, местима мерења као и различитим вредностима 25 (OH)D који су узимани приликом дефинисања инсуфицијенције и дефицита витамина D у наредним студијама. Уочене су значајне разлике у нивоу 25(OH)D код постменопаузалних жена у Европи. Па су тако најнижу вредност витамина D (51.5nmol/L) имају францускиње, док су шпањолке имале највиши ниво витамина D (85.2nmol/L) (241).

Према дефиницији СЗО "Здравље је стање потпуног физичког, психичког и социјалног благостања, а не само одсуство болести или онеспособљености" (242). Оваква дефиниција здравља указује на сложену везу између телесних, психолошких и социјалних искустава и сугерише на позитиван приступ ка унапређењу квалитета живота. Према томе може се рећи да је утицај болести на квалитет живота мултидимензионалан. У ситуацијама када постоји негативан утицај на функционисање појединца, долази до нарушавања хомеостазе и до пада квалитета живота. За процену квалитета живота у нашој студији коришћен је EQ-5D упитник. Разлог за одабир овог упитника је његова једноставност и разумљивост питања свим испитаницима. Бол представља фактор који лимитира обављање свакодневних животних активности и снижава квалитет живота особа старије животне доби. У свом истраживању Peter WFH. наводи да је квалитет живота посебно нарушен због бола који је узрок смањене покретљивости (243). Ајдуковић и сар. (244) сматрају да је функционална способност критичан показатељ квалитета живота и здравља код старијих особа, док Yanga и сар.

(245) наводе да је квалитет живота повезан са кретањем и да нарушено здравље омета обављање свакодневних животних активности и води ка изолацији, и слажу се око тога да је физичка активност уско повезана са квалитетом живота. Активније особе живе квалитетније као и да су мање активне особе усамљеније наводи и Вулетић и сар. у свом истраживању (246). Све ово у складу је са резултатима наше студије где су испитанице са остеопорозом имале статистички значајно већу разлику у проблемима повезаним са кретањем, бригом о себи, обављању свакодневних активности, осећају бола и нелагодности као и забинутости и потиштености у односу на испитанице са нормалним BMD/остеопенијом.

13. ЗАКЉУЧЦИ

- Безмасно ткиво и масно ткиво значајно утичу на минералну коштану густину, мишићну снагу и физичке перформансе.
- Повећана мишићна снага (HGT) и физичке перформансе (GS) су важне компоненте које утичу на минералну коштану густину и веома су значајан фактор у спречавању великих остеопоротичних фрактура и фрактура кука.
- У поређењу са масним ткивом, безмасно ткиво је значајније утицало на смањење ризика од настанка великих остеопоротичних прелома (FRAX index 1) и прелома кука (FRAX index 2), што сугерише да је физичка активност важна компонента у спречавању остеопоротичних фрактура.
- Смањење мишићне масе, оштећење мишића и накупљање масног ткива повезано је са већом учесталошћу инсулинске резистенције код жена у постменопаузи.
- Минерална коштана густина на куку, а посебно на кичми је у позитивној корелацији са настанком инсулинске резистенције. Међутим, не постоји корелација између инсулинске резистенције и ризика за настанак прелома.
- Жене са остеопорозом имале су статистички значајно већу разлику у постојању проблема који су били повезани са кретањем, бригом о себи, обављању свакодневних активности, осећају бола и нелагодности као и забринутости и потиштености у односу на жене са нормалним ВМД/остеопенијом. Жене са нормалним ВМД/остеопенијом су своје целокупно здравствено стање процењивале као боље у односу на оне које имају остеопорозу.
- Особе са саркопенијом имају значајно мању минералну коштану густину у односу на особе које немају саркопенију, што је повезано са већом учесталошћу остеопорозе.
- Особе са саркопенијом имале су статистички значајно већу разлику у проблемима повезаним са кретањем, бригом о себи, обављању свакодневних активности, осећају бола и нелагодности као и забринутости и потиштености у односу на испитанице без саркопеније. Поред тога, особе који немају саркопенију су своје целокупно здравствено стање процењивале као боље у односу на оне испитанице које имају саркопенију.
- Ови резултати у значајној мери доприносе разумевању промена које се дешавају у телу са старењем код жена у постменопаузалном периоду живота.

14. ЛИТЕРАТУРА

1. Augustin G, Antabak A, Davila S. The periosteum Part 1: Anatomy, histology and molecular biology. *Injury*. 2007; 38: 1115-1130.
2. Allen MR, Hock JM, Burr DB. Periosteum: biology, regulation and response to osteoporosis therapies. *Bone*. 2004; 35: 1003–1012.
3. Franz-Odenaal TA, Hall BK, Witten PE. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. *Dev Dyn*. 2006; 235: 176–190.
4. Harada S-I, Rodan GA. Control of osteoblasts function and regulation of bone mass. *Nature*. 2003; 243: 349–355.
5. Stains JP, Civitelli R. Cell–cell interactions in regulating osteogenesis and osteoblast function. *Birth Def Res*. 2005; 75: 72–80.
6. Knothe Tate ML, Adamson JR, Tami AE, et al. The osteocyte. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004; 36: 1–8.
7. Huo YR, Suriyaarachchi P, Gomez F, et al. Comprehensive nutritional status in sarcopenic older fallers. *J Nutr Health Aging*. 2015; 19:474–480.
8. Sarafrazi N, Wambogo EA, Shepherd JA. Osteoporosis or Low Bone Mass in Older Adults: United States, 2017–2018. *NCHS Data Brief*. March 2021; 405.
9. Geusens P, Harey NC, Cooper C. Osteoporosis and clinical features. U: *Textbook on rheumatic diseases*. EULAR, BMJ group. 2012; 768-92.
10. Cooper C, Harvey NC. Osteoporosis risk assessment. *BMJ*. 2012; 344. DOI:10.1136/bmj.e4191.
11. Angın E., Erden Z, Can F. The effects of clinical pilates exercises on bone mineral density, physical performance and quality of life of women with postmenopausal osteoporosis. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2015; 849-858. DOI: 10.3233/BMR-150604.
12. <https://mediately.co/rs/icd>
13. Ibrahim Akkawi, Hassan Zmerly. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints*. 2018 Jun; 6(2): 122–127. doi: 10.1055/s-0038-1660790.
14. Laine CM, Laine T. Diagnosis of Osteoporosis in Children and Adolescents. *European Endocrinology* 2013; 9(2): 141–4.
15. Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocrine Practice* 2006 12 436–445.
16. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzolli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013 Jan;24(1):23-57.
17. M. Lorentzon, S. R. Cummings. Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. *Journal of Internal medicine*. 02 April 2015; 108. <https://doi.org/10.1111/joim>.

18. Aerssens J, Dequeker J, Peeters J, Breemans S, Broos P, Boonen S. Polymorphism of the VDR, ER and COLIA 1 genes and osteoporotic hip fracture in elderly postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2000;11(7):583-91.
19. Nishizawaa Y, Miurab M, Ichimurac S, Inabad M, Imanishid Y, Shiraki M et al. Executive summary of the Japan Osteoporosis Society Guide for the Use of Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis (2018 Edition). *Clinica Chimica Acta.* November 2019; 01-107.
20. Koller DL, Econs MJ, Morin PA, Christian JC, Hui SL, Parry P et al. Genome screen for QTLs contributing to normal variation in bone mineral density and osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;85(9):3116-20.
21. Sóa BB, Silveirab FM, Llantadaa GS, JardimaLC, Calcagnottoc T, Martinsa MAT et al. Effects of osteoporosis on alveolar bone repair after tooth extraction: A systematic review of preclinical studies. *Archives of Oral Biology.* May 2021; 125:1050-54.
22. Chao Hu , Qing-Hua Qin. Bone remodeling and biological effects of mechanical stimulus. *AIMS Bioengineering* 2020; 7 (1): 12-28. doi: 10.3934/bioeng.2020002.
23. Ruff CB, Hayes WC. Subperiosteal expansion and cortical remodeling of the human femur and tibia with aging. *Science.* 1982 Sep 3;217(4563):945-8.
24. Bente Langdahl, Serge Ferrari, David W. Dempster. Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016 Dec; 8(6): 225–235. doi: 10.1177/1759720X16670154.
25. Blair HC, Teitelbaum SL, Ghiselli R, Gluck S. Osteoclastic bone resorption by a polarized vacuolar proton pump. *Science.* 1989 Aug 25;245(4920):855-7.
26. Bell NH. RANK ligand and the regulation of skeletal remodeling. *J Clin Invest.* 2003 Apr;111(8):1120-2.
27. Fuller K, Wong B, Fox S, Chol Y, Chambers TJ. TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. *J Exp Med.* 1998 Sep 7;188(5):997-1001.
28. Luis Neyro J, Jesus Cancelo M, Palacios S. Inhibition of RANKL in the pathophysiology of osteoporosis. Clinical evidences of its use. *Ginecol Obstet Mex.* 2013 Mar;81(3):146-57.
29. Statham L, Aspray TJ. Osteoporosis in older adults. *Medicine.* January 2021; 48 (1): 38-43.
30. WHO Study Group, Prevention and management of osteoporosis. WHO Technical Report Series, No921. Geneva, World health Organisation, 2004.
31. Akkawi I, Zmerly H. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints.* 2018; 6(2): 122–127. doi: 10.1055/s-0038-1660790.
32. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.

33. Latsos GN. Identification of women at risk to develop osteoporosis. Who needs treatment? *Balneoclimatologia*. 2011;35(3):13-22.
34. Cox SI, Hooper G. Improving Bone Health and Detection of Osteoporosis. *The Journal for Nurse Practitioners*. February 2021; 17(2): 233-235.
35. JS Kenkre, JHD Bassett. The bone remodelling cycle. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. March 2018. <https://doi.org/10.1177/0004563218759371>.
36. Recker RR, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res*. 2000 Oct;15(10):1965-73.
37. Inderjeeth CA, Harrof W, Inderjeeth AJ. Osteoporosis in older people – managing the risks. *Medicine Today* 2019; 20(8): 10-18.
38. Bumbaširević M, Lešić A, Marković-Denić L et al. Prospective Clinical Study of Once Monthly Ibandronate in the Treatment of Osteoporosis and Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: ORPHEUM Study. *Srp Arh Celok Lek*. 2011 Nov-Dec;139(11-12):790-794 DOI: 10.2298/SARH1112790B
39. Alex J MacGregor. Genetic factors and osteoporotic fractures in elderly people. *BMJ*. 2000 Jun 17; 320(7250): 1669.
40. Francesca Marini, Maria Luisa Brandi. Genetic Determinants of Osteoporosis: Common Bases to Cardiovascular Diseases? *Int J Hypertens*. Mar 25. 2010; 2010: 394579. doi: 10.4061/2010/394579.
41. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD* 2015; 1(1): e000014. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000014.
42. Chotiyanwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nature Reviews Endocrinology* April 2020; 16: 437–447.
43. Leipe J, Holle JU, Weseloh C et al. [German Society of Rheumatology Recommendations for the management of glucocorticoid-induced Osteoporosis. German version]. *Z Rheumatol*. 2021; 80(7):670-687. doi: 10.1007/s00393-021-01028-w.
44. Wang Z, Lin ZS, Zheng XE et al. An Inducible Cytochrome P450 3A4-Dependent Vitamin D Catabolic Pathway. *Mol Pharmacol*. 2012 Apr; 81(4): 498–509. doi: 10.1124/mol.111.076356
45. Deng T, Zhang W, Zhang Z et al. Thyroid-stimulating hormone decreases the risk of osteoporosis by regulating osteoblast proliferation and differentiation. *BMC Endocrine Disorders*. 2021; 49.
46. Rodino MA, Shane E. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis Associated with Immunosuppressive Therapy. *Osteoporosis: Genetics, Prevention and Treatment*. 1999; 233-246.
47. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology: clinical practice guidelines for the

diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2016. *Endocr Pract.* 2016;22(suppl 4):S1–S42.

48. Qiu J, Li C, Dong Z, Wang J. Is diabetes mellitus a risk factor for low bone density: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders* volume April 2021.

49. Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, Cassibba S, Almeida CB, Costa Machado VC et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol. Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Jul; 58(5): 553–561.

50. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):175–183.

51. Llorente I, García-Castañeda N, Valero C, González-Álvaro I, Castañeda S. Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: Dangerous Liaisons. *Front. Med.*, November 2020. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.601618>.

52. Hinze AM, Louie GH. Osteoporosis Management in Ankylosing Spondylitis. *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2016 Dec; 2(4): 271–282. doi: 10.1007/s40674-016-0055-6.

53. Kärnsund S, Lo B, Bendtsen F, Holm J, Burisch J. Systematic review of the prevalence and development of osteoporosis or low bone mineral density and its risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2020 Sep 21; 26(35): 5362–5374. doi: 10.3748/wjg.v26.i35.5362.

54. Sahin S, Sadri S, Baslar Z, Cem Ar M. Osteoporosis in Patients With Hemophilia: Single-Center Results From a Middle-Income Country. *Clin Appl Thromb Hemost* Jan-Dec 2019. doi: 10.1177/1076029619861689.

55. Chia-Yu H, Li-Ru C, Kuo-Hu Ch. Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Diseases: A Systemic Review. *Int J Mol Sci.* Sep 2020; 21(18): 6846. doi: 10.3390/ijms21186846.

56. Hyassat D, Alyan T, Jaddou H, Ajlouni KM. Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis Among Jordanian Postmenopausal Women Attending the National Center for Diabetes, Endocrinology and Genetics in Jordan. *Biores Open Access.* 2017; 6(1): 85–93. doi: 10.1089/biores.2016.0045.

57. Pouresmaeili F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, Goh YM. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Ther Clin Risk Manag.* Nov. 2018; 14: 2029–2049. doi: 10.2147/TCRM.S138000.

58. Ho-Pham LT, Nguyen ND, Lai TQ, Nguyen TV. Contributions of lean mass and fat mass to bone mineral density: a study in postmenopausal women. *BMC Musculoskel Dis.* 2010 Mar 26;11:59-67.

59. Igić N, Zvekić-Svorcan J. Uticaj faktora rizika na smanjenje mineralne koštane gustine kod žena u postmenopauzi. *MD-Medical Data* 2015;7(2): 119-126.

60. Hou J, He C, He W, Yang M, Luo X, Li C. Obesity and Bone Health: A Complex Link. *Front. Cell Dev. Biol.*, December 2020. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.600181>.

61. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30.
62. Suganthan N, Kumanan T, Kesavan V, Aravinthan M, Rajeshkannan N. Vitamin D status among postmenopausal osteoporotic women: a hospital based cross-sectional study from Northern Sri Lanka. *BMC Nutr.* 2020; 6: 15. doi: 10.1186/s40795-020-00341-y.
63. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet.* 2007 Aug;370(9588):657-66.
64. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010 Jul;21(7):1151-4.
65. Ferraro PM, Minucci A, Primiano A et al. A novel CYP24A1 genotype associated to a clinical picture of hypercalcemia, nephrolithiasis and low bone mass. *Urolithiasis.* 2017 Jun;45(3):291-294. doi: 10.1007/s00240-016-0923-4. Epub 2016 Sep 17.
66. Kopecky SL, Bauer DC, Gulati M, et al. Lack of evidence linking calcium with or without vitamin D supplementation to cardiovascular disease in generally healthy adults: a clinical guideline from the National Osteoporosis Foundation and the American Society for Preventive Cardiology. *Ann Intern Med.* 2016;165(12):867–868.
67. Shahnazari B, Moghimi J, Foroutan M, Mirmohammadkhani M, Ghorbani A. Comparison of the effect of vitamin D on osteoporosis and osteoporotic patients with healthy individuals referred to the Bone Density Measurement Center. *Biomolecular Concepts* April 3, 2019. <https://doi.org/10.1515/bmc-2019-0005>.
68. Rolvien T, Amling M. Disuse Osteoporosis: Clinical and Mechanistic Insights. *Calcified Tissue International* March 2021.
69. World Health Organization. WHO Scientific Group on the Assessment of osteoporosis at the primary health care level [cited 2016 Mar 24]. Available from: <http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>
70. Zahoor Bhat S, Goyal I, Chaudhuri A. MON-359 Hollow Bones: A Case Report of Immobilization Osteoporosis in a Young Female. *Journal of the Endocrine Society*, May 2020. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa046.068>.
71. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020; 31(1): 1–12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3.
72. Sedrine WB, Chevallier T, Zegels B, Kvasz A, Micheletti MC, Gelas B, et al. Development and assessment of the Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS) to facilitate selection of women for bone densitometry. *Gynecol Endocrinol.* 2002 Jun;16(3):245-50.
73. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2020 update. *Endocr Pract.* 2020;26.

74. Henriksen K, Bohren KM, Bay-Jensen AC, Karsdal MA. Should biochemical markers of bone turnover be considered standard practice for safety pharmacology? *Biomarkers*. 2010 May;15(3):195-204.
75. Devogeleer JP, Adler RA, Recknor C, See K, Warner MR, Wong M, et al. Baseline glucocorticoid dose and bone mineral density response with teriparatide or alendronate therapy in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Rheumatol*. 2010;37(1):141-8.
76. Khan AN. Osteoporosis Imaging. *Radiology*. Jan. 2021.
77. Xu X, Li N, Li K, Li XY, Zhang P, Xuan Y et al. Discordance in diagnosis of osteoporosis by quantitative computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry in Chinese elderly men. *J Orthop Translat*. 2019 Jul; 18: 59–64. doi: 10.1016/j.jot.2018.11.003.
78. Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)*. Jul 2008; 47 (4): iv9–iv16. doi: 10.1093/rheumatology/ken180.
79. Erjiang E, Wang T, Yang L, Dempsey M, Brennan A, Yu M et al. The Irish dual-energy Xray absorptiometry (DXA) Health Informatics Prediction (HIP) for Osteoporosis Project. *BMJ* 2020;10:e040488. doi:10.1136/bmjopen-2020-040488.
80. Choksi P, Jepsen KJ, Clines GA. The challenges of diagnosing osteoporosis and the limitations of currently available tools. *Clinical Diabetes and Endocrinology* May 2018; 4:12.
81. Zizic T. Pharmacologic Prevention of Osteoporotic Fractures. *Am Fam Physician* 2004;70:1293-300 10. Cummings.
82. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int*. 2008;19:399-42. PubMedCrossRef
83. Tuck SP, Francis RM. Osteoporosis. *Postgrad Med J* 2002;78:526–532.
84. Johansson H, Naureen G, Iqbal R et al. FRAX-based intervention thresholds for Pakistan. *Osteoporos Int*. 2021 Aug 20. doi: 10.1007/s00198-021-06087-y.
85. Povoroznyuk V, Grygorieva N, Johansson H et al. FRAX-Based Intervention Thresholds for Osteoporosis Treatment in Ukraine. *Journal of Osteoporosis*. 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/2043479>.
86. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention tresholds for the UK. *Osteoporos Int*. 2008 Oct;19(10):1395-408.
87. Kanis JA, McCloskey E, Johansson H, Oden A, Leslie WD. FRAX® with and without bone mineral density. *Calcif Tissue Int*. 2012 Jan;90(1):1-13.
88. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res*. 2012 Feb;27(2):301-8.

89. Leslie WD, Majumdar SR, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. High fracture probability with FRAX usually indicates densitometric osteoporosis: implications for clinical practice. *Osteoporos Int.* 2012 Jan;23(1):391-7.
90. Collins GS, Mallett S, Altman DG. Predicting risk of osteoporotic and hip fracture in the United Kingdom: prospective independent and external validation of QFractureScores. *BMJ.* 2011 Jun 22;342:d3651.
91. Kanis JA, Oden A, Johansson H, McCloskey E. Pitfalls in the external validation of FRAX. *Osteoporos Int.* 2012 Feb;23(2):423-31.
92. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2011 Sep;22(9):2395-411.
93. Blake GM, Patel R, Knapp KM, Fogelman I. Does the combination of two BMD measurements improve fracture discrimination? *J Bone Miner Res.* 2003 Nov;18(11):1955-63.
94. Hans DB, Kanis JA, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, Cauley JA, et al. Joint official positions of the International Society for Clinical Densitometry *Osteoporos Int* 24:23–57 and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. Executive summary of the 2010 Position Development Conference on Interpretation and use of FRAX® in clinical practice. *J Clin Densitom.* 2011;14:171-80.
95. Kovačev-Zavišić B, Novaković-Paro J, Ćurić N, Ičin T, Todorović-Đilas Lj, Kovačev N. Biohemijski markeri koštanog metabolizma i biološki efekti terapije za osteoporozu. *Vojnosanit Pregl.* 2012;69(5):432-6.
96. Ernő Nagy E, Nagy-Finna C, Popoviciu H, Kovács B. Soluble Biomarkers of Osteoporosis and Osteoarthritis, from Pathway Mapping to Clinical Trials: An Update. *Clin Interv Aging.* 2020; 15: 501–518. doi: 10.2147/CIA.S242288.
97. Garnero P. Bone markers in osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep.* 2009 Sep;7(3):84-90.
98. Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2008 Dec;19(12):1683-704.
99. Camacho PM, Lopez NA. Use of biochemical markers of bone turnover in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(10):1345-57.
100. Kuo TR, Chen CH. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. *Biomarker Research* May 2017; 5: 18.
101. Talwar SA, Griffing GT. Bone Markers in Osteoporosis. *Endocrinology* Sep 2020.
102. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington DC: National Osteoporosis Foundation [cited 2016 Mar 24]. Available from: <http://nof.org/hcp/clinicians-guide>.
103. Cheng C, Wentworth K, Shoback DM. New Frontiers in Osteoporosis Therapy. 2020 Jan 27;71:277-288. doi: 10.1146/annurev-med-052218-020620.

104. Chlebowski RT, Chen Z, Cauley JA, Anderson G, Rodabough RJ, Mc Tiernan A, et al. Oral bisphosphonate use and breast cancer incidence in postmenopausal women. *J Clin Oncol*. 2010 Aug;28(22):3582-90.
105. Hartle JE, Tang X, Kirchner HL, Bucaloiu ID, Sartorius JA, Pogrebnaya ZV, et al. Bisphosphonate therapy, death, and cardiovascular events among female patients with CKD: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2012 May;59(5):636-44.
106. Camacho PM, Petak SM, Binkley N et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology: clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2016. *Endocr Pract*. 2016;22(suppl 4):S1–S42.
107. Sweet M, Sweet J, Jeremiah M, Galazka S. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Am Fam Phys* 2009; 79: 193-200.
108. Maeda SS, Lazaretti- Castro M. An overview on the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Arg Brass Endocrinol Metabol* 2014; 58: 162-71.
109. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med*. 2010 Mar; 152(5):315-23.
110. Berry TM, Moustafa AA. Osteoporosis and the effect of dysregulation of the transsulfuration pathway via taurine on intracellular calcium homeostasis, vitamin D absorption and vitamin K absorption. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 Jun;43:191-196. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.02.023.
111. Henríquez S, Romero GT. Calcium and vitamin D supplementation in the management of osteoporosis. What is the advisable dose of vitamin D? *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2021; 13 (2): 77-83. DOI: 10.4321/S1889-836X2021000200006
112. Gambacciani M, Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Prz Menopauzalny*. 2014 Sep; 13(4): 213–220. doi: 10.5114/pm.2014.44996
113. Mošković T. Klasična hormonska supstitucionna terapija u menopauzi: indikacije i rizici. *Timočki medicinski glasnik*. 2011;36(2):103-14.
114. Horák P, Skácelová M, Kazi A. Role of Strontium Ranelate in the Therapy of Osteoporosis. *J Rheum Dis Treat*. 2017; 3:050. 10.23937/2469-5726/1510050.
115. Miyakoshi M, Hongo M, Shimada Y. Long-term changes in lean mass in postmenopausal women and the effects of osteoporosis pharmacotherapy: A 10-year longitudinal study. *Osteoporosis and Sarcopenia* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.afos.2021.02.002>.
116. Dupuy C, Lauwers-Cances V, Guyonnet S, et al. Searching for a relevant definition of sarcopenia: results from the cross-sectional EPIDOS study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015; 6:144–154.

117. Miyamoto K, Hirayama A, Sato Y, Ikeda S, Maruyama M, Soga T et al. A Metabolomic Profile Predictive of New Osteoporosis or Sarcopenia Development. *Metabolites* 2021; 11: 278. <https://doi.org/10.3390/metabo11050278>.
118. Cannataro R, Carbone L, Petro JL et al. Sarcopenia: Etiology, Nutritional Approaches, and miRNAs. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(18), 9724; <https://doi.org/10.3390/ijms22189724>.
119. Udaka J, Fukuda M, Yamauchi H et al. Clinical definition and diagnostic criteria for sarcopenia. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine.* 2014; 3: 347-352. DOI <https://doi.org/10.7600/jpfsm.3.347>.
120. Ho AW, Lee MM, Chan EW, My Ng H, Lee CW, Ng WS et al. Prevalence of pre-sarcopenia and sarcopenia in Hong Kong Chinese geriatric patients with hip fracture and its correlation with different factors. *Hong Kong Med J* 2016;22:23–9. DOI: 10.12809/hkmj154570.
121. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* Jul 2010; 39(4):412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034. Epub 2010 Apr 13.
122. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* Jan. 2019; 48(1): 16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
123. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, et al. Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:559–566.
124. Dam TL, Studenski SA, Peters KW, et al. An evidence-based comparison of operational criteria for the presence of sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:584–590.
125. Buckinx F, Reginster JY, Dardenne N, et al. Concordance between muscle mass assessed by bioelectrical impedance analysis and by dual energy X-ray absorptiometry: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16:60.
126. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, et al. The FNIH Sarcopenia Project: rationale and study description. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:547–558.
127. Ilich JZ, Inglis JE, Kelly OJ, McGee DL. Osteosarcopenic obesity is associated with reduced handgrip strength, walking abilities, and balance in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2015. [Epub ahead of print].
128. Morley JE. Treatment of sarcopenia: the road to the future. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018 Dec; 9(7): 1196–1199. doi: 10.1002/jcsm.12386
129. Nikolić S, Ćurić N, Mijović R, Ilinčić B, Ben D. Significance and role of homeostatic model assessment in the evaluation of glucose regulation mechanisms. *Med Pregl* 2017; LXX (5-6): 155-161.
130. Lee HS, Gong HS. Measurement and Interpretation of Handgrip Strength for Research on Sarcopenia and Osteoporosis. *J Bone Metab.* 2020 May; 27(2): 85–96. doi: 10.11005/jbm.2020.27.2.85

131. Merchant RA, Chan ZH, Yeong Hui RJ et al. Possible Sarcopenia and Impact of Dual-Task Exercise on Gait Speed, Handgrip Strength, Falls, and Perceived Health. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 660463. doi: 10.3389/fmed.2021.660463
132. Park H-S, Lim JS, Lim SK. Determinants of Bone Mass and Insulin Resistance in Korean Postmenopausal Women: Muscle Area, Strength, or Composition. *Yonsei Med J* 2019 Aug;60(8):742-750 <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.8.742>.
133. Lešić D, Grgić A, Marić S. Exercise and quality of life in older female adults. *PHYSIOTHER. CROAT.*2020;18:167-172.
134. <https://euroqol.org/>
135. Sun DS, Lee H, Yim HW et al. The impact of sarcopenia on health-related quality of life in elderly people: Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Korean J Intern Med*. 2019 Jul; 34(4): 877–884. doi: 10.3904/kjim.2017.182.
136. Harvey NC, Kanis JA, Liu E et al. Appendicular lean mass and fracture risk assessment: implications for FRAX® and sarcopenia. *Osteoporosis International*. 2019; 30(11). doi: 10.1007/s00198-019-04904-z.
137. Inderjeeth CA, Inderjeeth KA. Osteoporosis in older people. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2021; 51, 265–274doi: 10.1002/jppr.1743.
138. Bouvard B, Annweiler C, Legrand E. Osteoporosis in older adults. *Joint Bone Spine*. 2021 May;88(3):105135. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105135.
139. Haaland DA, Cohen DR, Kennedy CC, Khalidi NA, Adachi JD, Papaioannou A. Closing the osteoporosis care gap-increased osteoporosis awareness among geriatrics and rehabilitation teams. *BMC Geriatr*. 2009 Jul 14;9:28.
140. Lan T. Ho-Pham, Uyen D. T. Nguyen, and Tuan V. Nguye. Association Between Lean Mass, Fat Mass, and Bone Mineral Density: A Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*,2014; 99(1):30–38 doi: 10.1210/jc.2013-3190.
141. Hsu W-H, Hsu W-B, Fan C-H et al. Predicting osteoporosis with body compositions in postmenopausal women: a non-invasive method. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2021; 16: 215.
142. Mathieu M, Guillot P, Riaudel T et al. Association between Bone Mineral Density and Fat Mass Independent of Lean Mass and Physical Activity in Women Aged 75 or Older. *Nutrients*. 2021; 13(6). <https://doi.org/10.3390/nu13061994>
143. Lagerquist MK, Gustafsson KL, Henning P et al. Acute fat loss does not affect bone mass. *Scientific Reports*. 2021; 11: 14177.
144. Saxena Y, Routh S, Mukhopadhaya A. Immunoporosis: Role of Innate Immune Cells in Osteoporosis. *Front Immunol*. 2021; 12: 687037. doi: 10.3389/fimmu.2021.687037
145. Premaor MO, Ensrud K, Lui L, Parker RA, Cauley J, Hiller TA, et al. Risk factors for nonvertebral fracture in obese older women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Aug; 96(8):2414-21.

146. Kim J, Lee S, Soo Kim S et al. Association between body mass index and fragility fracture in postmenopausal women: a cross-sectional study using Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2009 (KNHANES IV). *BMC Women's Health*. 2021; 60.
147. Williams LT, Hollis JL, Collins CE, Morgan PJ. The 40-Something randomized controlled trial to prevent weight gain in mid-age women. *BMC Public Health*. 2013;13:1007.
148. Sowers M, Zheng H, Tomey K, Karvonen Gutierrez C, Jannausch M, Li X, et al. 6-year changes in body composition in women at mid-life: ovarian and chronological aging *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(3): 895–901.
149. Cherukuri L, Kinninger A, Birudaraju D et al. Effect of body mass index on bone mineral density is age-specific. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021 Jun 7;31(6):1767-1773. doi: 10.1016/j.numecd.2021.02.027.
150. Lesnyak O, Zakroyeva A, Babalyan V et al. FRAX-based intervention thresholds in eight Eurasian countries: Armenia, Belarus, Georgia, Kazakhstan, the Kyrgyz Republic, Moldova, the Russian Federation, and Uzbekistan. *Arch Osteoporos*. 2021 Jun 5;16(1):87. doi: 10.1007/s11657-021-00962-1.
151. Hernández JL, Olmos JM, González-Macías J. Metabolic syndrome, fractures and gender. *Maturitas*. 2011 Mar;68(3):217-23. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.12.010. Epub 2011 Jan 19.
152. Arimatsu M, Kitano T, Kitano N et al. Correlation between bone mineral density and body composition in Japanese females aged 18–40 years with low forearm bone mineral density. *Environ Health Prev Med*. 2009 Jan; 14(1): 46–51. doi: 10.1007/s12199-008-0056-7
153. Kim K-C, Shin D-H, Lee S-Y et al. Relation between obesity and bone mineral density and vertebral fractures in Korean postmenopausal women. *Yonsei Med J*. 2010 Nov;51(6):857-63. doi: 10.3349/ymj.2010.51.6.857.
154. Kim SM, Kim SH, Kim JJ et al. Increased bone mineral density according to increase of skeletal muscle mass in 534 Korean women: A retrospective cohort study conducted over 2.7 years. *Obstet Gynecol Sci*. 2015 Mar; 58(2): 135–143. doi: 10.5468/ogs.2015.58.2.135
155. Cui L-H, Shin M-H, Kweon S-S et al. Sex-related differences in the association between waist circumference and bone mineral density in a Korean population. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2014; 15:326.
156. Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in bone mineral density with age in men and women: a longitudinal study. *Osteoporos Int*. 2002;13(2):105-12.
157. Hasani-Ranjbar S, Jafari-Adli S, Payab M, et al. Association of Osteoporosis with Anthropometric Measures in a Representative Sample of Iranian Adults: The Iranian Multicenter Osteoporosis Study. *Int J Prev Med*. 2019; 10: 157.
158. Migliorini F, Maffulli N, Colarossi G et al. Effect of drugs on bone mineral density in postmenopausal osteoporosis: a Bayesian network meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2021; 16: 533.

159. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Lorentzon JH, M, McCloskey EV, Willers C, Borgström F, (2021) SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. Arch Osteoporos 16(1):82. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00871-9>
160. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2006 Dec;17(12):1726-33.
161. Howe TE, Rochester L, Neil F, Skelton DA, Ballinger C. Exercise for improving balance in older people. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Nov 9;(11):CD004963.
162. Stolee P, Poss J, Cook RJ, Byrne K, Hirdes JP. Risk factors for hip fracture in older home care clients. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009 Mar;64(3):403-10.
163. Dubljanin-Raspopović E, Denić-Marković Lj, Tulić G, Grajić M, Tomanović S, Kadijas M, et al. Prevencija preloma kuka u gerijatrijskoj populaciji-neiskorišćena prilika? Vojnosanit Pregl. 2012;69(5):420-4.
164. Coughlan T and Dockery F. Osteoporosis and fracture risk in older people. Clin Med (Lond). 2014 Apr; 14(2): 187–191. doi: 10.7861/clinmedicine.14-2-187.
165. Lindsey C, Brownbill RA, Bohannon RA, Ilich JZ. Association of physical performance measures with bone mineral density in postmenopausal women. Arch Phys Med Rehabil. 2005;86(6):1102-7.
166. Dixon WG, Lunt M, Pye SR, Reeve J, Felsenberg D, Silman AJ, et al. European Prospective Osteoporosis Study Group. Low grip strength is associated with bone mineral density and vertebral fracture in women. Rheumatology (Oxford). 2005;44(5):642-6.
167. Ozgocmen S, Karaoglan B, Cimen OB, Yorgancioglu ZR. Relation between grip strength and hand bone mineral density in healthy women aged 30 - 70. Singapore Med J. 2000;41(6):268-70.
168. Kim SW, Lee HA, Cho E-H. Low Handgrip Strength is Associated with Low Bone Mineral Density and Fragility Fractures in Postmenopausal Healthy Korean Women. Journal of Korean Medical Science. 2012;27(7):744-7.
169. Kaji H. Interaction between Muscle and Bone. Journal of Bone Metabolism. 2014;21(1):29-40.
170. Mastavičiūtė A, Kilaitė J, Petroška D et al. Associations between Physical Function, Bone Density, Muscle Mass and Muscle Morphology in Older Men with Sarcopenia: A Pilot Study. Medicina (Kaunas). 2021 Feb; 57(2): 156. doi: 10.3390/medicina57020156.
171. Miyazaki T, Iwasawa M, Nakashima T, Mori S, Shigemoto K, Nakamura H, et al. Intracellular and extracellular ATP coordinately regulate the inverse correlation between osteoclast survival and bone resorption. J Biol Chem. 2012;287(45):37808-23.
172. Müller-Höcker J. Cytochrome c oxidase deficient fibres in the limb muscle and diaphragm of man without muscular disease: an age-related alteration. J Neurol Sci. 1990;100(1-2):14-21.
173. Aloia JF, McGowan DM, Vaswani AN, Ross P, Cohn SH. Relationship of menopause to skeletal and muscle mass. Am J Clin Nutr. 1991;53(6):1378-83.

174. Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution. *Am J Clin Nutr.* 1992;55(5):950-4.
175. Frampton J, Murphy KG, Frost G et al. Higher dietary fibre intake is associated with increased skeletal muscle mass and strength in adults aged 40 years and older. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021 Sep 29. doi: 10.1002/jcsm.12820.
176. Winters KM, Snow CM. Body composition predicts bone mineral density and balance in premenopausal women. *J Womens Health Gend Based Med.* 2000;9(8):865-72.
177. Bakker I, Twisk JW, Van Mechelen W, Kemper HC. Fat-free body mass is the most important body composition determinant of 10-yr longitudinal development of lumbar bone in adult men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2607-13.
178. Kaji H. Linkage between muscle and bone: common catabolic signals resulting in osteoporosis and sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16:272–7.
179. Genaro PS, Pereira GA, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Martini LA. Influence of body composition on bone mass in postmenopausal osteoporotic women. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;51(3):295-8.
180. Walsh MC, Hunter GR, Livingstone MB. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2006;17(1):61-7.
181. Greco EA, Pietschmann P and Migliaccio S. Osteoporosis and Sarcopenia Increase Frailty Syndrome in the Elderly. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 255.
182. Reginster JY, Beaudart C, Buckinx F and Bruyère O. Osteoporosis and sarcopenia: two diseases or one? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016 Jan; 19(1): 31–36.
183. Lee I, Cho J, Jin Y et al. Body Fat and Physical Activity Modulate the Association Between Sarcopenia and Osteoporosis in Elderly Korean Women. *J Sports Sci Med.* 2016;15(3):477-82.
184. Clynes MA, Gregson CL, Bruyère O et al. Osteosarcopenia: where osteoporosis and sarcopenia collide. *Rheumatology.* 2021; 2: 529–537,
185. Kirk B, Zanker J and Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment—facts and numbers. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2020; 11: 609–618.
186. Martone AM, Marzetti E, Salini S et al. Sarcopenia Identified According to the EWGSOP2 Definition in Community-Living People: Prevalence and Clinical Features. *JAMDA.* 2020; 1470-1474. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.03.007>
187. Gill TM, Williams CS and Tinetti ME. Assessing risk for the onset of functional dependence among older adults: the role of physical performance. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43(6):603-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.1995.tb07192.x.
188. Shimokata H, Shimada H, Satake S et al. Chapter 2 Epidemiology of sarcopenia. 2018 <https://doi.org/10.1111/ggi.13320>.

189. Koliaki C, Liatis S and Dalamaga M. Sarcopenic Obesity: Epidemiologic Evidence, Pathophysiology and Therapeutic Perspectives. *Current Obesity Reports*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00359-9>
190. Patel SM, Duchowny KA, Kiel DP et al. Sarcopenia Definition & Outcomes Consortium Defined Low Grip Strength in Two Cross-Sectional, Population-Based Cohorts. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020. <https://doi.org/10.1111/jgs.16419>
191. Bao W, Sun Y, Zhang T et al. Exercise Programs for Muscle Mass, Muscle Strength and Physical Performance in Older Adults with Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Dis*. 2020;11(4):863-873. doi: 10.14336/AD.2019.1012. eCollection 2020 Jul.
192. Cipriani C, Romagnoli E, Carnevale V, Raso I, Scarpiello A, Angelozzi M, et al. Muscle strength and bone in healthy women: effect of age and gonadal status. *Hormones (Athens)*. 2012;11(3):325-32.
193. Avers D. The Older Adult Who Is Frail. *Guccione's Geriatric Physical Therapy*. 2020, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-60912-8.00013-0>
194. Wang M, Tan Y, Shi Y et al. Diabetes and Sarcopenic Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments. *Front. Endocrinol*. 2020. | <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00568>.
195. Martínez-Calvachea V, Herrera-Peñab AM, Carrera-Gilc FJ. Sarcopenia and frailty in older adults hospitalized in internal medicine wards. *Acta Med Colomb*. 2020. <https://doi.org/10.36104/amc.2020.1242>
196. Maltais ML, Desroches J, Dionne IJ. Changes in muscle mass and strength after menopause. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2009; 9: 186-97.
197. Delmonico MJ, Harris TB, Visser M et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90(6): 1579–1585. doi: 10.3945/ajcn.2009.28047
198. Goodpaster BH, Park SW, Harris et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006; 61(10):1059-64.
199. Larsson L, Li X, Frontera WR. Effects of aging on shortening velocity and myosin isoform composition in single human skeletal muscle cells. *Am J Physiol*. 1997; 272:C638-49.
200. Delbono O. Neural control of aging skeletal muscle. *Aging Cell*. 2003; 2:21-9.
201. Morley JE. Sarcopenia: 2020. *J Nutr Health Aging*. 2021; 8:1-3. doi: 10.1007/s12603-020-1583-1.
202. Manini TM, Clark BC. Dynapenia and aging: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(1):28-40.
203. Delmonico Mj, Harris TB, Visser M, et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90:1579-85.

204. DominguezLJ,BarbagalloM.The cardiometabolic syndrome and sarcopenic obesity in older persons. *J Cardiometab Syndr.* 2007;2 (3):183-9.
205. Rikkonen T, Sirola J, Salovaara K et al. Muscle strength and body composition are clinical indicators of osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2012;91:131-8.
206. Mazocco L, Gonzalez MC, Barbosa-Silva G et al. Sarcopenia in Brazilian rural and urban elderly women: Is there any difference? *Nutrition.* 2019; 2: 120-124.
207. Hong C, Choi S, Park M et al. Body composition and osteoporotic fracture using anthropometric prediction equations to assess muscle and fat masses. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021 Oct 27. doi: 10.1002/jcsm.12850.
208. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantchia P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2014; 15:95-101.
209. Kwon HJ, Ha YC, Park HM. The Reference Value of Skeletal Muscle Mass Index for Defining the Sarcopenia of Women in Korea. *Journal of Bone Metabolism.* 2015;22(2):71-5.
210. Wen X, Wang M, Jiang CM, Zhang YM. Are current definitions of sarcopenia applicable for older Chinese adults? *J Nutr Health Aging.* 2011;15:847–51.
211. Locquet M, Beaudart C, Reginster JY, Bruyère O. Association between the decline in muscle health and the decline in bone health in older individuals from the SarcoPhAge Cohort. *Calcif Tissue Int.* 2019 Mar; 104(3): 273–84.
212. Urano T, Inoue S. Recent genetic discoveries in osteoporosis, sarcopenia and obesity. *Endocr J.* 2015; 62(6): 475–84.
213. Bijlsma AY, Meskers MC, Molendijk M, Westendorp RG, Sipilä S, Stenroth L, et al. Diagnostic measures for sarcopenia and bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2013 Oct; 24(10): 2681–91.
214. Susana Cararo Confortin SC, Morteau Ono L, Marques LP et al. Osteopenia/Osteoporosis and Its Association with Sarcopenia: EpiFloripa Aging Study 2013/2014. *Port J Public Health* 2020;38:15–22. DOI: 10.1159/000508924
215. Karasik D, Kiel DP. Genetics of the musculoskeletal system: a pleiotropic approach. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2008; 23: 788–802.
216. Lima RM, de Oliveira RJ, Raposo R, Neri SGR, Gadelha AB. Stages of sarcopenia, bone mineral density, and the prevalence of osteoporosis in older women. *Archives of osteoporosis.* 2019; 14(1):38. <https://doi.org/10.1007/s11657-019-0591-4> PMID: 30868338.
217. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32; 2:S157-63.
218. Shanbhogue V.V, Finkelstein J.S, Bouxsein M.L et al. Association between insulin resistance and bone structure in nondiabetic postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016, 101, 3114–3122.

219. Srikanthan P, Crandall C.J, Miller-Martinez D, Seeman T.E, Greendale G.A, Binkley N. et al. Insulin resistance, and bone strength: Findings from the study of midlife in the United States. *J. Bone Miner. Res.* 2014, 29, 796–803.
220. Chapman NM, Chi H. Dietary fat inflames CD4+ T cell memory in obesity. *Cell Metab* 2017;25:490-2.
221. Mauro C, Smith J, Cucchi D, Coe D, Fu H, Bonacina F, et al. Obesity-induced metabolic stress leads to biased effector memory CD4+ T cell differentiation via PI3K p110 δ -Akt-mediated signals. *Cell Metab* 2017;25:593-609.
222. Kalamari M, Leek F, Wang NX, Koh HR, Roy NC, Cameron-Smith D et al. Association of Insulin Resistance with Bone Strength and Bone Turnover in Menopausal Chinese-Singaporean Women without Diabetes. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2018, 15, 889.
223. Sciorati C, Rigamonti E, Manfredi AA, Rovere-Querini P. Cell death, clearance and immunity in the skeletal muscle. *Cell Death Differ* 2016;23:927-37.
224. Park HS, Lim JS, and Lim SK. Determinants of Bone Mass and Insulin Resistance in Korean Postmenopausal Women: Muscle Area, Strength, or Composition? *Yonsei Med J* 2019;60(8):742-750.
225. Srikanthan P, Crandall C.J, Miller-Martinez D, Seeman T.E, Greendale G.A, Binkley N. et al. Insulin resistance, and bone strength: Findings from the study of midlife in the United States. *J. Bone Miner. Res.* 2014, 29, 796–803.
226. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1228-30.
227. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and metaanalysis. *Maturitas.* 2010;65:225-36.
228. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004;27:2813-8.
229. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1228-30.
230. Liu G, Lu L, Sun Q, Ye X, Sun L, Liu X, et al. Poor vitamin D status is prospectively associated with greater muscle mass loss in middle-aged and elderly Chinese individuals. *J Acad Nutr Diet.* 2014;114(10):1544-51.
231. Ko MJ, Yun S, Oh K, Kim K. Relation of serum 25-hydroxyvitamin D status with skeletal muscle mass by sex and age group among Korean adults. *Br J Nutr.* 2015;114(11):1838-44.
232. Janssen HC, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, van der Schouw YT. Vitamin D and muscle function: is there a threshold in the relation? *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(8):627.e13-8.

233. Caillet P, Klemm S, Ducher M et al. Hip fracture in the elderly: a re-analysis of the EPIDOS study with causal Bayesian networks. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120125. doi: 10.1371/journal.pone.0120125.
234. Verreault R, Semba RD, Volpato S, Ferrucci L, Fried LP, Guralnik JM. Low serum vitamin d does not predict new disability or loss of muscle strength in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(5):912-7.
235. Anagnostis P, Dimopoulou C, Karras S, Lambrinoukaki I, Goulis DG. Sarcopenia in post-menopausal women: Is there any role for vitamin D? *Maturitas*. 2015;82(1):56-64.
236. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study on younger and older adults. *Am J Med*. 2004;1:634-9.
237. Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor NM, Looman CW, Smit JH, Lips P. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1244-50.
238. Hosseinpanah F, Rambod M, Hossein-nejad A, Larijani B, Azizi F. Association between vitamin D and bone mineral density in Iranian postmenopausal women. *J Bone Miner Metab*. 2008;26:86-92.
239. Gkekas NK, Anagnostis P, Paraschou V et al. The effect of vitamin D plus protein supplementation on sarcopenia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas*. 2021; 56-63.
240. Oh C, Hwan-Jeon B, Reid Storm SN et al. The most effective factors to offset sarcopenia and obesity in the older Korean: Physical activity, vitamin D, and protein intake. *Nutrition*. 2017; 169-173.
241. Cashman DK, Dowling KG, Škrabáková Z et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic. *Am J Clin Nutr*. 2016 Apr; 103(4): 1033-1044. doi: 10.3945/ajcn.115.120873
242. World Health Organization. Programme on mental health. WHOQOL-BREF Introduction, administration, scoring and generic version of the assessment. Field Trial Version;1996.
243. Peter WFH. Physiotherapy in hip and knee osteoarthritis evidence and daily practice. The Netherlands (Amsterdam): Universiteit Leiden. 2015.
244. Ajduković M, Ručević S, Majdenić M. Odnos depresivnosti, zdravlja i funkcionalne sposobnosti korisnika domova za starije i nemoćne osobe. *Revija za socijalnu politiku*. 2013;20:149-65.
245. Yang Y. The role of social engagement in life satisfactions: It's significance among older individuals with disease and disability. *J Appl Geront*. 2004;9:266-78.
246. Vuletić G, Stapić M. Kvaliteta života i doživljaj usamljenosti kod osoba starije životne dobi. *Klinička psihologija*. 2013; 6:45-61.

БИОГРАФИЈА

Др Данијела Д. Базић Сретеновић, рођена је 24.08.1984. године у Панчеву. Основну школу и средњу Медицинску школу је завршила у Крагујевцу. Након тога завршила је Високу медицинску школу у Крагујевцу, смер: Струковни медицински техничар са просечном оценом 9.32 (девет и 32/100) на којима је била похваљена као најбољи студент. На Факултету медицинских наука у Крагујевцу дипломирала је 2012. године са просечном оценом 9.16, након пет година и девет месеци студирања. Након дипломирања обавила је приправнички лекарски стаж и положила стручни испит за доктора медицине. Докторске академске студије уписала је школске 2012/2013. године на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална интерна медицина, а усмени докторски испит је положила 22. јула 2016. године. Докторску дисертацију под називом "Анализа телесног састава и метаболичких параметара у зависности од постојања остеопорозе код жена преко 65 година старости", пријавила је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу 17.05.2018. године. У периоду од маја 2018. године до маја 2021. године била је ангажована у својству истраживача приправника, а од јуна 2021. године налази се у звању истраживача сарадника за ужу научну област Интерна медицина на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Специјализацију из области медицине, Интерна медицина уписала је децембра 2018. и тренутно похађа трећу годину специјализације. Почев од 01. децембра 2019. године запослен у сталном радном односу, као лекар на специјализацији у центру за реуматологију, алергологију и кл. имунологију, Одељењ реуматологије, УКЦ Крагујевац.

Као први аутор има објављен један рад у целини на енглеском језику, из теме и са резултатима који су саставни део докторске дисертације у часопису на SCI листи и три рада у целини на енглеском језику као аутор и коаутор, објављена у часопису на SCI листи, чиме је у потпуности испунио услов за одбрану завршене докторске дисертације.

БИБЛИОГРАФИЈА

РАДОВИ ШТАМПАНИ У ЧАСОПИСИМА НА СС/SCI ЛИСТИ:

1. **Bazić Sretenović D**, Veselinović M, Čekerevac I, Nikolić Turnić T, Azanjac A, Koricanac A, Tomić Lučić A. The Relationship between insulin resistance, bone mineral density and fracture risk in postmenopausal women. *Vojnosanitetski preglod* April 2021. DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP210216041B>
2. Djokovic J, Tomic Lucic A, Milovanovic O, **Bazic D**, Veselinovic M, Djukic A, Matovic S, Zivkovic R, Velickovic Radovanovic R, Jankovic S, Milovanovic J. Population Pharmacokinetics of 25-hydroxy Vitamin D in Non-Elderly Postmenopausal Women. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research* 2019; 76:129-136.
3. Suša R, Ćupurdija V, Novković Lj, Ratinac M, Janković S, Đoković D, Jovanović J, Pantić K, Simović S, **Bazić Sretenović D** and Čekerevac I. Does the Severity of Obstructive Sleep Apnea Have an Independent Impact on Systemic Inflammation? *Medicina* 2021; 57, 292. <https://doi.org/medicina57030292>
4. Nikolic M, Simovi S, Novkovic Lj, Jokovic V, Đokovic D, Muric N, **Bazic Sretenovic D**, Jovanovic J, Pantic K, Cekerevac I. Obesity and sleep apnea as a significant comorbidities in COVID-19 —A case report. *Obesity Research & Clinical Practice* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.04.008>

РАДОВИ ШТАМПАНИ У ЧАСОПИСИМА ЦИТИРАНИМ У EMBASE-У

1. **Bazic D**, Todorovic Z, Toncev G, Veselinovic M, Lucic-Tomic A. Difficulties in the diagnosis of inclusion body myositis, *Serbian Journal of Experimental and Clinical research*, 2017., DOI: 10.1515/sjecr-2017-0048
- 2.

BIOGRAPHY

Dr. Danijela D. Bazić Sretenović, was born on August 24, 1984. years in Pancevo. She finished elementary school and high school in Kragujevac. After that, she graduated from the Medical College in Kragujevac, majoring in Vocational Medical Technician with an average grade of 9.32 (nine and 32/100), where she was praised as the best student. She graduated from the Faculty of Medical Sciences in Kragujevac in 2012 with an average grade of 9.16, after five years and nine months of study. After graduation, she completed an internship as a doctor and passed the professional exam for a doctor of medicine. She enrolled in doctoral academic studies in the 2012/2013 school year. year at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, elective area Clinical and Experimental Internal Medicine, and passed the oral doctoral exam on July 22, 2016. She submitted her doctoral dissertation entitled "Analysis of body composition and metabolic parameters depending on the existence of osteoporosis in women over 65 years of age", at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac on May 17, 2018. years. In the period from May 2018 to May 2021, she was engaged as a trainee researcher, and from June 2021 she has been a research associate for the narrower scientific field of Internal Medicine at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac. She enrolled in the specialization in the field of medicine, Internal Medicine in December 2018, and is currently attending the third year of specialization. Starting from December 1, 2019, employed in a permanent employment relationship, as a doctor specializing in the center for rheumatology, allergology and class. Immunology, Department of Rheumatology, UCC Kragujevac.

As the first author he has published one paper in its entirety in English, on the topic and with the results that are an integral part of the doctoral dissertation in the journal on the SCI list and three papers in full in English as an author and co-author, published in the journal on the SCI list. has fully fulfilled the condition for the defense of the completed doctoral dissertation.

LIST OF PUBLICATIONS

ARTICLES PUBLISHED IN CC/SCI JOURNALS

1. **Bazić Sretenović D**, Veselinović M, Čekerevac I, Nikolić Turnić T, Azanjac A, Koricanac A, Tomić Lučić A. The Relationship between insulin resistance, bone mineral density and fracture risk in postmenopausal women. *Vojnosanitetski preglad* April 2021. DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP210216041B>
2. Djokovic J, Tomic Lucic A, Milovanovic O, **Bazic D**, Veselinovic M, Djukic A, Matovic S, Zivkovic R, Velickovic Radovanovic R, Jankovic S, Milovanovic J. Population Pharmacokinetics of 25-hydroxy Vitamin D in Non-Elderly Postmenopausal Women. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research* 2019; 76:129-136.
3. Suša R, Čupurdija V, Novković Lj, Ratinac M, Janković S, Đoković D, Jovanović J, Pantić K, Simović S, **Bazić Sretenović D** and Čekerevac I. Does the Severity of Obstructive Sleep Apnea Have an Independent Impact on Systemic Inflammation? *Medicina* 2021; 57, 292. <https://doi.org/medicina57030292>
4. Nikolic M, Simovi S, Novkovic Lj, Jokovic V, Đokovic D, Muric N, **Bazic Sretenovic D**, Jovanovic J, Pantic K, Cekerevac I. Obesity and sleep apnea as a significant comorbidities in COVID-19 —A case report. *Obesity Research & Clinical Practice* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.04.008>

ARTICLES PUBLISHED IN JOURNALS CITED IN EMBASE

1. **Bazic D**, Todorovic Z, Toncev G, Veselinovic M, Lucic-Tomic A. Difficulties in the diagnosis of inclusion body myositis, *Serbian Journal of Experimental and Clinical research*, 2017., DOI: 10.1515/sjecr-2017-0048
- 2.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Данијела Базич Сретеновић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

АНАЛИЗА ТЕЛЕСНОГ САСТАВА И МЕТАБОЛИЧКИХ ПАРАМЕТАРА У ЗАВИСНОСТИ ОД ПОСТОЈАЊА ОСТЕОПОРОЗЕ КОЛ ЈЕНА ПРЕКО 65 ГОДИНА СТАРОСТИ

која је одбрањена на ФАКУЛТЕТУ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА Универзитета у Крагујевцу представља оригинално ауторско дело настало као резултат сопственог истраживачког рада.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам једини аутор наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији нисам извршио/ла повреду ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

у Крагујевцу, 04. 11. 2021 године,

Д. Базич Сретеновић
потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Данијела Базић Сретеновић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

АНАЛИЗА ТЕЛЕСНОГ САСТАВА И МЕТАБОЛИЧКИХ
ПАРАМЕТАРА У ЗАВИСНОСТИ ОД ПОСТОЈАЊА ОСТЕОПОРОЗЕ
КОД ЖЕНА ПРЕКО 65 ГОДИНА СТАРОСТИ

која је одбрањена на СРАКУЛЕТУ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем преузимања.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

у КРАПУЈЕВЦУ, 04. 11. 2029 године,

2. Базил Срејшчел
потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>