

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Slaviša G. Zagorac

**RIZIK OD PRELOMA PROKSIMALNOG
OKRAJKA BUTNE KOSTI KOD BOLESNIKA
SA DEGENERATIVNIM OBOLJENJEM
ZGLOBA KUKA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2014

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Slaviša G. Zagorac

**FRACTURE RISK OF THE PROXIMAL
FEMUR IN THE PATIENTS WITH THE
DEGENERATIVE DISEASE OF THE HIP**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2014

Mentor:

Prof. dr Aleksandar Lešić,
Medicinski fakultet u Beogradu

Komentor:

Prof.dr Marija Đurić,
Medicinski fakultet u Beogradu

Članovi Komisije:

Prof. dr Marko Bumbaširević,
Medicinski fakultet u Beogradu,
predsednik komisije

Doc.dr Ivan Milošević,
Medicinski fakultet u Beogradu

Prof.dr Milorad Mitković,
Medicinski fakultet u Nišu

Datum odbrane: _____

REZIME

Zglob kuka je lokalizacija dva najčešća patološka stanja koštano-zglobnog sistema starije generacije: osteoartritis i preloma proksimalnog okrajka femura. To su najčešći uzroci morbiditeta i mortaliteta starije populacije, ali i dalje nije do kraja razjašnjenja njihova etiologija, kao i eventualna uzročno posledična veza. Mnogo godina unazad se govori o mogućoj inverznoj povezanosti osteoporoze (kao glavnog faktora rizika za prelom kuka) i osteoartritis (kao eventualnog zaštitnog faktora za prelom kuka).

Ispitujući epidemiološke karakteristike pacijenata sa osteoartritisom i pacijenata sa prelomom kuka (starijih od 50 godina), koštanu gustinu i geometrijske parametre proksimalnog okrajka femura (pomoću DXA i HSA) i unutrašnju arhitekturu (mikro CT analizom), pokušali smo da utvrdimo da li postoji razlika u unutrašnjoj arhitekturi i koštanoj gustini proksimalnog dela femura između pacijenata sa prelomom vrata butne kosti i pacijenata sa osteoartritisom i da li prisustvo osteoartritis utiče na frekvencu i lokalizaciju preloma kuka (cervikalni, trohanterni).

Rezultati analize epidemioloških parametara ukazuju da su godine starosti, povećana telesna visina, povećana fizička aktivnost i oboljenja respiratornog sistema značajni faktori rizika za nastanak preloma kuka kod osteoartritis. Kod ovih pacijenata značajno su češći ekstrakapsularni prelomi (prelomi tronahterne regije). DXA i HSA analiza je pokazala da je gustina koštane mase značajno veća u regionu vrata i trohanternoj regiji kod osteoartritis kuka, a smanjenje koštane gustine je signifikantan faktor rizika za prelom proksimalnog okrajka butne kosti. Indeks izvijanja (Br) i debljina korteksa (Cth) su značajno veći kod ispitanika sa osteoartritisom kuka. Mikro CT analiza je pokazala postojanje pojačane trabekularne mikroarhitekture u vratu butne kosti kod ispitanika koji su u menopauzi i koji imaju osteoartritis u odnosu na kontrolonu grupu, što sugerise smanjenu fragilnost spongiozne kosti.

Ključne reči: osteoartritis, rizik od preloma kuka, HSA, mikro CT

ABSTRACT

The hip joint is the localization of the two most common age-related disorders of articular joints and skeleton: osteoarthritis and proximal femur fractures. These are the most common causes of morbidity and mortality in the elderly population, but it is still not fully clarify their etiology and possible causal link. For many years it has been talk about a possible inverse association of osteoporosis (as the main risk factor for hip fracture) and osteoarthritis (as a possible protective factor for hip fracture). Examining the epidemiologic characteristics of patients with osteoarthritis and patients with hip fracture (older than 50 years), bone mineral density and geometrical parameters of the proximal femur (using DXA and HSA) and interior architecture (by micro-CT analysis), we tried to determine whether there is a difference in the internal architecture of the bone mineral density of the proximal part of the femur between patients with proximal femur fracture and patients with osteoarthritis and whether the presence of osteoarthritis affecting the frequency and localization of hip fracture (hip neck fracture, trochanteric).

Results of the analysis of epidemiological parameters indicate that increased age, increased height, increased physical activity and diseases of the respiratory system are important risk factors for hip fracture in osteoarthritis. These patients had significantly more common extracapsular fractures (fractures of trocnahteric region). DXA and HSA analysis showed that the bone density is significantly higher in the region of neck and trochanteric region in patients with osteoarthritis of the hip and decrease in bone density is a significant risk factor for fracture of the proximal femur. Buckling ratio (Br) and cortical thickness (Cth) were significantly higher in patients with osteoarthritis of the hip. Micro-CT analysis revealed the existence of increased trabecular microarchitecture in the neck of the femur in postmenopausal subjects who have osteoarthritis compared to control group, which suggests reduced cancellous bone fragility.

Keywords: osteoarthritis, the risk of hip fracture, HSA, micro-CT

SADRŽAJ

| | |
|---|-----|
| 1. Uvod | 1 |
| 1.1 Značaj zgloba kuka..... | 1 |
| 1.2 Biomehanika proksimalnog okrajka butne kosti..... | 2 |
| 1.3 Prelomi proksimalnog okrajka butne kosti..... | 3 |
| 1.4 Osteoartritis..... | 6 |
| 1.4.1 Klasifikacija osteoartritisa..... | 8 |
| 1.4.2 Genetika i osteoartritis..... | 11 |
| 1.4.3 Osobine zglobne hrskavice..... | 12 |
| 1.4.5 Lečenje osteoartritisa..... | 15 |
| 1.4.6 Osteoartritis vs Osteoporoza..... | 16 |
| 2.Cilj | 21 |
| 3.Metodologija | 22 |
| 3.1 Epidemiološki podaci..... | 22 |
| 3.2 Osteodenzitometrija (DXA) i strukturalna analiza kuka(HSA)..... | 23 |
| 3.3. Mikro CT- mikro kompjuterizovana tomografija..... | 30 |
| 4.Rezultati | 36 |
| 4.1 Epidemiološke karakteristike ispitanika..... | 36 |
| 4.2 DXA i HSA..... | 50 |
| 4.3 Mikro CT..... | 56 |
| 5. Diskusija | 58 |
| 6. Zaključak | 82 |
| 7. Literatura | 85 |
| 8. Spisak skraćenica | 107 |
| 9. Prilog-upitnik | 108 |

1. UVOD

Evidentno produženje prosečnog životnog veka ljudi dovelo je i do porasta oboljenja koštano-zglobnog sistema koja su vezana za stariju životnu dob. To se pre svega odnosi na degenerativna oboljenja zglobova i prelome kostiju koji su posledica dejstva male traumatske sile. Jedno od najčešćih mesta pogođenih ovim stanjima je zglob kuka. Rizik da će neko u toku života doživeti prelom kuka iznosi kod žena 15%, a kod muškaraca 6%, a više od 15% ljudi starijih od 55 godina ima prisutne radiološke znake osteoartritis [1]. Svetska zdravstvena organizacija je, imajući u vidu procenu da će se broj preloma i degenerativnih oboljenja kuka višestruko povećati u narednim decenijama, pokrenula inicijativu da se period od 2000. do 2010. proglasi „dekadom kostiju i zglobova“. U tom smislu je i osteoporoza stavljena na listu 10 najznačajnijih oboljenja.

Iako su ova dva oboljenja najčešći uzroci morbiditeta i mortaliteta starije populacije, i dalje nije do kraja razjašnjenja njihova etiologija. Osim toga, pitanje da li osteoartritis kuka ima eventualni protektivni učinak na nastanak preloma kuka usled starosnih promena na kosti, još uvek nije razjašnjeno.

1.1 ZNAČAJ ZGLOBA KUKA

Biomehanika zglobova kuka je kod čoveka prilagođena održavanju ravnoteže u uspravnom stavu tako da se za to koristi što manje mišićne snage i energije. Osim toga, zglob kuka omogućava osnovne motoričke sposobnosti čoveka: hodanje, sedenje, spuštanje u ležeći položaj i ustajanje, ali i aktivnosti kao što su sprint, skok u dalj ili skok u vis, a sve to je moguće uz pomoć 20 mišića vezanih za zglob kuka. Ali zglob kuka je sa druge strane i osetljiv na najmanje promene. Pokazano je da pacijenti koji imaju ugrađenu totalnu protezu kuka u proseku prave 5000 koraka manje dnevno. Ovo podrazumeva blizu milion ciklusa po zglobovima kuka za godinu dana. Ovaj podatak nedvosmisleno govori o opterećenju

koje zglob kuka ima tokom godine [2]. Zbog produženog životnog veka i povećane prevalence osteoporoze, očekuje se i značajno povećanje broja preloma proksimalnog okrajka femura (1990. godine je u svetu zabeleženo oko 1,7 miliona preloma proksimalnog okrajka femura, a procena je da će 2050. godine taj broj biti između 4,5 i 6,3 miliona ili čak 21,3 miliona [3]. Sa druge strane, prema nekim procenama, broj totalnih proteza kuka će se u SAD do 2030 godine uvećati za 174% (572000) [4].

1.2 BIOMEHANIKA PROKSIMALNOG OKRAJKA FEMURA

U osnovi biomehanike femura je Wolfov zakon prema kome se kost transformiše zavisno od funkcije koju obavlja, odnosno, zavisno od mehaničkog stresa kome je izložena [5]. Tokom mehaničkog opterećenja kost je podvrgnuta neprekidnim procesima razgradnje i stvaranja sledeći pravilo da u delovima kosti koji su opterećeni dominira stvaranje, a u neopterećenim delovima razgradnja kosti [5].

Još od 1917 godine, kada je John Koch izneo svoja razmatranja o biomehanici proksimalnog femura, diskutuje se o pitanju kako se sile distribuiraju kroz femur tokom njegovog fiziološkog opterećenja i koje su sile dominantne. Osnovno pitanje bilo je da li je femur tokom stojećeg položaja tela izložen sili pritiska ili sili savijanja [6,7].

Neke studije pokazale su da je femur pod opterećenjem pretežno izložen silama pritiska [6].

Međutim in vivo merenja su pokazala da se kod habitualnog kretanja na lateralnoj strani femura javljaju sile istezanja [8]. Ova zapažanja su potvrđena kroz brojne numeričke modele, u kojima su analizirane sve mišićne sile koje deluju oko zgloba kuka [9].

Kasnije studije su se bavile sintezom ove dve hipoteze i u njima je pokazano da je femur uglavnom pod dejstvom sila pritiska, ali se javljaju i sile istezanja [10] koje takođe utiču na morfologiju proksimalnog okrajka femura. Delovi proksimalnog femura koji nisu pod dejstvom sila pritiska imaju manju koštanu gustinu i čvrstinu [11]. Prilagođavanje

trabekularne strukture kostiju na opterećenje je veoma bitan podatak kada se radi o implantaciji totalne proteze kuka. Kod ugradnje totalne proteze kuka dolazi do promene prirodnog istezanja i dolazi do takozvanog "stress shielding-a". Ovaj fenomen podrazumeva da zbog veće čvrstine implantata od kosti, dolazi do pomerjenja sila ka implantatu, što dovodi do manjeg opterećenja određenih delova kosti [12]. Upravo se ovim objašnjava nastanak periprotetskih preloma. Uloga istezanja kosti je još više značajna kod osteoporotične kosti, gde su ove sile raspoređene neravnomerno, a takva kost je veoma osetljiva i prijemčiva za nastanak preloma. Rizik od preloma proksimalnog okrajka femura u prvom redu zavisi od koštane gustine proksimalnog femura i od geometrijskih parametara [13].

1.3 PRELOMI PROKSIMALNOG OKRAJKA FEMURA

Prelomi kuka predstavljaju najtežu posledicu osteoporoze, jer ovi prelomi zahtevaju obaveznu hospitalizaciju i povezani su sa značajnim mortalitetom i morbiditetom: 80% preloma kuka pogađa žene, a 90% osobe starije od 60 godina [14].

Učestalost preloma proksimalnog okrajka femura je u stalnom porastu. U svetu je 1990. godine registrovano oko 1,6 miliona bolesnika sa prelomom kuka, a 2050. godine se očekuje da će se broj ovih bolesnika popeti na 6,3 miliona [15].

Rizik da će neka osoba starija od 50 godina tokom života zadobiti prelom kuka u Velikoj Britaniji iznosi 11,4% za žene, a 3,1% za muškarce [16]. Ovaj rizik raste sa godinama starosti. Naime, kod žene starosti 50 godina 10-godišnji rizik od preloma kuka iznosi 0,3%, dok ta verovatnoća raste kod žene starosti 80 godina na 8,7%. Kod muškaraca u 50-tim godinama ta verovatnoća iznosi 0,2%, ali ona kod 80- godišnjaka raste na 2,9%.

Ukoliko govorimo o ekonomskom aspektu, pokazano je da godišnji troškovi lečenja osteoporotičnih preloma iznose u SAD oko 20 milijardi dolara, a u Evropi oko 30 milijardi eura [14].

U toku poslednje decenije su na osnovu mnogobrojnih istraživanja akumulirana mnoga znanja o prelomima kuka. Nastojanje većine istraživanja je da otkriju faktore rizika kako bi omogućili rano otkrivanje osoba sa visokim rizikom i razvijanje praktičnih preventivnih programa, kao i integraciju tih programa u tekuću zdravstvenu zaštitu pacijenata. Iako je do danas opisano mnogo potencijalnih faktora rizika, nijedan od njih nije odgovaran za sve prelome, već su frakture kuka posledica kako više faktora pojedinačno, tako i njihove međusobne interakcije.

Praktično svaka epidemiološka studija o ovom problemu ističe starosnu dob kao jedan od najznačajnijih faktora rizika [17,18,19]. Ovo je povezano sa jedne strane s gubitkom koštane mase, a sa druge strane sa smanjenjem motorne koordinacije, lošim vidom, gubitkom ravnoteže, gubitkom zaštitnih refleksa. U odnosu na pol smatra se da su žene u osmoj deceniji života najrizičnija grupa za prelome proksimalnog okrajka butne kosti. Odnos muškog i ženskog pola u populaciji povređenih iznad 65 godina je 1:2 [20,21]. U nekim istraživanjima ispitivao se uticaj konstitucije na rizik od preloma i došlo se do zaključka da osobe sa većom telesnom visinom razvijaju veću silu udara i posledično imaju veće šanse za prelom [22,23]. Vezano za konstituciju, kao faktor rizika mogu da se navedu i različiti geometrijski parametri zgloba kuka [24,25,26,27]. Utvrđeno je da rizik od frakture proksimalnog femura raste sa porastom dužine vrata i većim kolo-dijafizalnim uglom, dok su intertrohanterična širina, debljina korteksa vrata i tela femura manji kod pacientkinja sa frakturom [28,29,30].

Novi pristup u proučavanju geometrije proksimalnog okrajka femura dao je Beck [31] razvivši softver pomoću koga mogu da se izračunavaju neki specifični mehanički parametri (momenat inercije, otporni momenat na savijanje, indeks izvijanja) na poprečnom preseku kosti na slikama dobijenih pomoću DXA

aparata. Veća koštana gustina ima izrazito negativnu korelaciju sa rizikom od preloma proksimalnog okrajka butne kosti [32,33]. Gustina i čvrstina koštanog tkiva se smanjuju sa starenjem, čime raste rizik od frakture. Sa smanjenjem gustine kostiju dolazi i do poremećaja unutrašnje građe kostiju, što predstavlja dodatni faktor rizika za prelom [34,35,36].

Različita oboljenja utiču na povećanje rizika od preloma. To su sa jedne strane oboljenja koja su povezana sa povećanim rizikom od pada, a sa druge strane oboljenja koja su povezana sa povećanom fragilnošću kostiju [37,38,39,40]. Uzimanje različitih lekova takođe utiče na povećanje rizika od preloma. Upotreba sedativa i antihipertenziva, zbog dejstva na CNS (ataksija, konfuzija, vrtoglavica), dovodi do povećanog rizika od pada, dok upotreba antikonvulziva (poremećaj u metabolizmu vitamina D3 povećanjem aktivnosti hepatičnih enzima), kortikosteroida (inhibicija matriksa) i hormonskih preparata (povećan koštani turnover), dovode do poremećaja koštane strukture [39,40]. Socijalni faktori, kao što su mesto stanovanja, pušenje, alkoholizam mogu na različite načine imati uticaj na povećanje rizika od preloma proksimalnog okrajka femura [38,40].

Pod prelomom kuka podrazumeva se više različitih tipova preloma pojedinih segmenata proksimalnog okrajka butne kosti. Iako se klasifikacija preloma kuka pre svega zasniva na radiološkoj slici preloma, danas se i u kliničkoj praksi i u literaturi koristi više klasifikacija. Međutim, najjednostavnija i možda najznačajnija podela je na one prelome koji se nalaze unutar zglobne kapsule kuka (intrakapsularni) i na one koji su izvan (ekstrakapsularni) [41]. Pod intrakapsularnim prelomima najčešće podrazumevamo prelome vrata butne kosti, dok ekstrakapsularni prelomi obuhvataju prelome intertrohanteričnog regiona- intertrohanterični prelomi, kao i dela butne kosti koji se nalazi neposredno ispod njega, a prostire se na oko 5cm distalno od malog trohantera- subtrohanterični prelomi [42].

Osnovni cilj lečenja preloma vrata butne kosti je postizanje funkcionalnog oporavka pacijenata, čiji bi nivo bio jednak ili približan onome pre povrede. U tom

smislu neophodno je utvrditi stepen aktivnosti pacijenta pre povrede, da bi se optimalnim uvidom u stanje pacijenta definisao najracionalniji plan za lečenje.

Generalno se načini lečenja dele na dve osnovne grupe: neoperativno lečenje (uglavnom se odnosi na pacijente sa teškim komorbiditetima) i operativno lečenje, koje je terapija izbora kod preloma vrata butne kosti. Operativno lečenje obuhvata dve grupe hirurških procedura. Jedna grupa podrazumeva očuvanje glave butne kosti (fiksacija preloma), a druga grupa podrazumeva uklanjanje glave i dela vrata butne kosti zamenu parcijalnom ili totalnom protezom kuka [43].

1.4 OSTEOARTRITIS

Osteoartritis se definiše kao primarno, nezapaljensko degenerativno oštećenje hijaline hrskavice i koštanih struktura.



Slika 1 : Tipične degenerativne promene na levom kuku

Prema nekim podacima više od polovine hroničnih oboljenja osoba starijih od 60 godina su artritis, a svaki četvrta osoba iz ove starosne grupe pati od bolova u zglobovima, praćenih ograničenim pokretima [44]. 75% svih pedesetogodišnjaka i 90% svih sedamdesetogodišnjaka ima objektivno prisutne znake degenerativnog oboljenja zgloba (slika 1) [45,46]. Učestalost osteoartritisa se poslednjih decenija takođe drastično povećava: smatra se da će se narednih dvadeset godina udvostručiti broj obolelih u populaciji ljudi starijih od 50 godina [46].

Osteoartritis je najčešći uzrok muskuloskeletnog bola u SAD [47]. Osteoartritis zahvata ceo zglob kuka, hrskavicu, kost, labrum i kapsulu. Iako se nekada mislilo da je OA primarnog i idiopatskog porekla, današnja saznanja zasnovana na epidemiološkim, kliničkim i eksperimentalnim dokazima ukazuju na glavnu ulogu mehaničkog stresa na pojavu degenerativnih promena [48,49,50]. Međutim, uprkos pretpostavkama i dokazima da je mehaničko oštećenje glavni okidač za nastanak degenerativnih promena, neke eksperimentalne studije su pokazale da mehaničko oštećenje ne dovodi nužno do razvoja osteoartritisa. Jedna takva studija je rađena sredinom prošlog veka, gde je vršeno mehaničko ožiljavanje zglobne hrskavice kod zečeva. Posle 34 nedelje, primećeno je da nema novog oštećenja, tj. nema znakova remodelovanja kosti, a koje je karakteristično za osteoartritis kod čoveka [51].

Patogeneza OA obuhvata disbalans između normalnih razgradnih i mehanizama popravke koji rezultuje gubitkom hrskavice, hipertrofijom kosti i razvojem osteofita, tj. karakteriše se gubitkom zglobne hrskavice dominantno u delovima koji su pod najvećim opterećenjem, sa eburnacijom subhondralne kosti i proliferacijom osteofita [52,53]. Postepeni gubitak komponenti matriksa je uzrokovan gubitkom proteoglikana, mada su promene u kolagenoj mreži važne za inicijaciju patološkog procesa [54]. Takođe postoji mišljenje da OA uzrokuje

poremećaje u metabolizmu tečnosti, što dovodi do degeneracije solidnog matriksa [55].

Odavno je poznato da su neka oboljenja kuka povezana sa većom incidencom osteoartritisa kao što su urođena displazija kuka ili postraumatska artroza [56]. U odnosu na pol, pokazano je da se osteoartritis češće javlja kod osoba ženskog pola [57]. Neki istraživači su se bavili odnosom osteoartritisa i tipa migracije glave butne kosti kod displazije kuka (superiorno, lateralno, medijalno) i pokazano je da je najbrža progresija osteoartritisa kod osoba sa superolateralnom migracijom glave butne kosti [58]. Iako je odavno zastupljeno mišljenje da je gojaznost faktor rizika za osteoartritis kako na sistemskom nivou, tako iz zbog lokalnog mehaničkog opterećenja [59], postoje i studije koje su pokazale da nema pozitivne korelacije između gojaznosti i učestalosti OA [60]. Fizičko opterećenje tokom života (zanimanje osobe) i njegov uticaj na zglobna tkiva je decenijama predmet mnogih istraživanja. Prema većini studija, prekomerno opterećenje tokom života povezano je sa povećanim rizikom od osteoartritisa [61,62]. Međutim, u studiji Järvholma i saradnika pokazano je da rad sa građevinskim mašinama (izlaganje vibracijama) nije povezan sa povećanom incidencom osteoartritisa [63]. Kada govorimo o uticaju medikamenata na pojavu osteoartritisa, u studiji Denisona i saradnika pokazano je da kratkotrajna hormonska supstituciona terapija estrogenom povećava rizik od osteoartritisa, dok na duži vremenski period pokazuje protektivni efekat [64]. Zanimljivo je istraživanje u kojem je pokazano da je kod pušača smanjen rizik od pojave osteoartritisa [65].

1.4.1. KLASIFIKACIJA OSTEOARTRITISA

Prva klasifikacija osteoartritisa se bazira na promenama na zgobu kuka koje se vide na nativnim radiografijama i ovu klasifikaciju su uveli Kellgren i

Lawrence sredinom prošlog veka [66]. Ova klasifikacija podrazumeva 4 stadijuma osteoartritisa u zavisnosti od postojanja osteofita, suženja zglobnog prostora i skleroze kosti (Tabela 1).

Tabela 1: Kellgren-Lawrence klasifikacija osteoartritisa

| Stepen | Opis |
|--------|---|
| I | Manje suženje zglobnog prostora i mogući osteofiti oko glave butne kosti |
| II | Definitivno suženje zglobnog prostora u donjem delu, osteofiti i blaga skleroza |
| III | Značajno suženje zglobnog prostora, manja osteofitoza, skleroza i cistične formacije, deformisana glava butne kosti i acetabuluma |
| IV | Izraženo suženje zglobnog prostora, značajna skleroza, značajan deformitet glave butne kosti i acetabuluma, izražena osteofitoza |

Iako je ova klasifikacija jednostavna, zadržala je svoju aktuelnost i danas. Tokom vremena su se razvijale nove klasifikacije sa više podgrupa osteoartritisa. Jednu od takvih klasifikacija je predložilo Američko udruženje za reumatologiju (American College of Rheumatology), koja je prikazana tabeli 2 [67]. Osteoartritis postoji ako su prisutne sledeće kombinacije promena: 1, 2, 3 ili 1, 2, 4 ili 1, 3, 4.

Tabela 2: Klasifikacija osteoartritisa (Američko udruženje za reumatologiju)

| Stadijum | Promene |
|----------|---|
| 1 | Bol u kuku tokom većeg dela dana u toku prošlog meseca |
| 2 | Sedimentacija manja od 20mm u prvom satu |
| 3 | Femoralni ili acetabularni osteofiti na nativnim radiografijama |
| 4 | Suženje zglobnog prostora na nativnoj radiografiji |

Dalje dijagnostičke procedure podrazumevaju upotrebu CT, NMR i različitih biohemijskih markera koji se mogu identifikovati u različitim telesnim tečnostima (krv, sinovija, urin) [68]. Neki od najznačajnijih markera su prikazani u tabeli 3:

Tabela 3: Najznačajniji biohemijski markeri osteoartritisa

| marker | Dijagnostička vrednost | Prognostička vrednost | Ukupna pozitivna proporcija |
|------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Degradacija hrskavice | | | |
| CTXII u urinu | 12/13 | 17/23 | 74% |
| COMP u serumu | 9/12 | 6/17 | 54% |
| Sinteza hrskavice | | | |
| PIIANP u serumu | 2/2 | 2/3 | 50% |
| Degradacija kosti | | | |
| NTX-I u urinu i serumu | 1/2 | 2/5 | 60% |
| Sinteza kosti | | | |
| OC u serumu | 1/5 | 2/6 | 24% |
| Degradacija sinovije | | | |
| HA u serumu | 7/9 | 8/11 | 51% |

1.4.2. GENETIKA I OSTEOARTRITIS

Osteoartritis je degenerativno oboljenje na čiju pojavu imaju uticaj i nasledni faktori. Po najrasprostranjenijoj teoriji o patogenezi ove bolesti primarno dolazi do promene u hrskavici zgloba, zbog čega strukturalne komponente hrskavice iniciraju auto inflamatornu reakciju. Ovo dovodi do *circulusa viciousa* i daljnjeg oštećenja hrskavice. Međutim, i dalje postoje kontroverze o etiologiji osteoartritisa. Naime, istraživači se ne slažu oko toga da li bolest počinje iz hrskavice i progredira ka kosti ili obratno.

Bazirano na studijama blizanaca, došlo se do podataka da se polovina varijacija pojave osteoartritisa javlja zbog genetskih, a polovina zbog faktora okoline [69].

U jednoj studiji u kojoj je analizirano 25 gena DNK dobijene iz leukocita periferne krvi pokazano je da postoji povezanost između osteoartritisa i COL9A2 i COL10A1 gena [70].

I pored svih studija i dalje je nejasno da li se bolest inicira u hrskavici, kosti ili sinoviji, tj. ne može se sa sigurnošću prihvatiti ili odbaciti stara hipoteza Benetta (1942) ili Collinsa (1947) po kojima osteoartritis počinje na površini hrskavice i ide u dublje slojeve, uzrokujući kasnije promene na kostima.

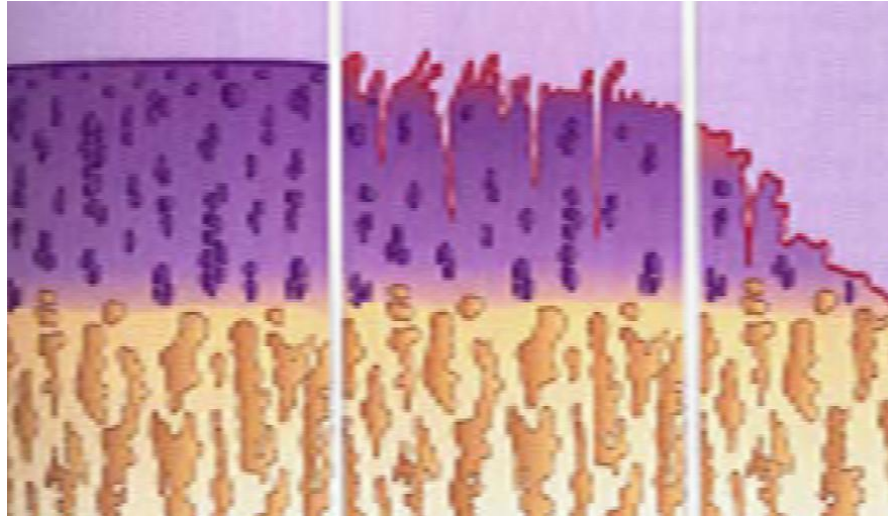
1.4.3 OSOBINE ZGLOBNE HRSKAVICE

Hijalina hrskavica ima osobine blagog trenja i otporna je na opterećenje, a služi da rasporedi opterećenje. To je visoko specifično tkivo sa jedinstvenim mehaničkim osobinama i slabim kapacitetom za regeneraciju.

Zglobna hrskavica ima malu metaboličku aktivnost. Sastoji se od hondrocita i gustog ekstracelularnog matriksa sastavljenog od vode, kolagena i proteoglikana [71].

Iako ćelije čine svega 5% suve težine, metabolizam hondrocita je odgovoran za održavanje stabilnog i homogenog ekstracelularnog matriksa. Balans između anabolizma i katabolizma matriksa je od suštinskog značaja za homeostazu zglobne hrskavice. Mešavina tečnosti i matriksa daju hijalinoj hrskavici viskoelastične i mehaničke osobine koje su neophodne za potrebnu raspodelu opterećenja. Makroskopski, promene hrskavice kod osteoartritisa se mogu videti kao razmekšanje (chondromalatio), fibrilacije ili erozije (ulceracije). Histološki, ove promene se odlikuju rascepom hrskavice, gubitak slojevite strukture hrskavice, ćelijskom nekrozom,

kloniranjem hondrocita. Izgleda da je površni sloj prvi pogođen osteoartritisom (slike 2,3 i 4).

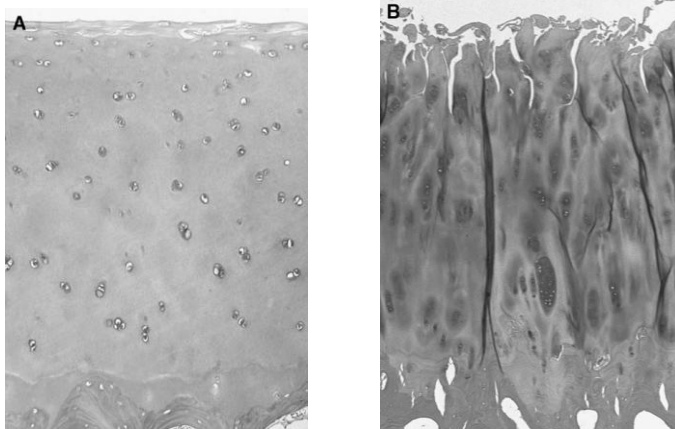


Slika 2. Prikaz stadijuma artroze i posledičnog oštećenja hrskavice

Proteolitični enzimi odgovorni za digestiju matriksa hrskavice kod osteoartritisa su matriksne metaloproteaze (MMPs).

Proinflamatorni citokini dovode do promena u metabolizmu hondrocita u smislu povećane sinteze MMP, inhibicije sinteze inhibitora MMP, inhibicije sinteze kolagena i proteoglikana. Izgleda da je IL-1 β glavni citokin uključen u degradaciju zglobne hrskavice, a TNF upravlja inflamatornim procesom.

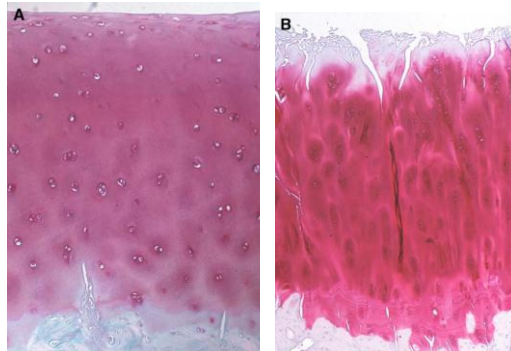
Klinička istraživanja su stoga usmerena na procenu efikasnosti blokade IL-1 u sprečavanju osteoartritisa.



Slika 3: histološki preparat hrskavice prebojen hemoroksilinom i eozinom

A-normalna hrskavica

B- početni osteoarthritis (rascep hrskavice, nekroza hondrocita)



Slika 4: histološki prikaz gubitka proteoglikana (bojenje safraninom)

A- normalna hrskavica (ravnomerna zastupljenost proteoglikana u svim zonama)

B- početni osteoarthritis (jasno se vidi smanjenje količine proteoglikana u površnoj zoni)

Hayami je pokazao u svojoj studiji sa pacovima da se nedelju dana posle uklanjanja prednje ukrštene veze u zglobu kolena javljaju oštećenja hrskavice i gubitak proteoglikana. Potom dolazi do povećane vaskularne invazije u hrskavicu, smanjenja broja hondrocita i grupisanje ćelija, a histomorfometrijska

analiza je pokazala gubitak subhondralne kosti [72]. Iako se animalni model ne može u potpunosti primeniti na humanom modelu, ovi nalazi ukazuju na da je suština nastanka osteoartritisa remodelovanje kosti u ranoj fazi i angiogeneza. Zglobna hrskavica je normano avaskularna struktura zbog velike produkcije antiangiogenih faktora [73]. Terminalni krvni sudovi subhondralne kosti su u kontaktu sa dubokim slojem hrskavice, donoseći 50% kiseonika i hranjivih materija hrskavici [74]. Neke studije ukazuju na patološko prisustvo krvnih sudova koji se smatraju okidačem za hipertrofiju hondrocita i povećano lučenje ALP i mineralizaciju što ka krajnji rezultat ima kalcifikaciju i smanjenje debljine hrskavice [73].

1.4.5 LEČENJE OSTEOARTRITISA

U ranim fazama ovog oboljenja, osnovne tegobe su bol i ukočenost, tako da se početna terapija bazira na ublažavanju ovih tegoba, odnosno na održavanju i poboljšanju funkcionalnosti. Uz ove mere, obavezna je i prevencija progresije oboljenja. U tom smislu postoje tri terapijska modaliteta: nefarmakološke mere, farmakološke i hirurške.

Kod mnogih pacijenata se ovi modaliteti kombinuju. Evropska liga protiv reumatizma i Međunarodno udruženje za istraživanje osteoartritisa (eng. The European League Against Rheumatism and the Osteoarthritis Research Society International) objavili su vodiče dobre prakse za lečenje osteoartrisa, koji se stalno dopunjuju podacima iz najnovijih istraživanja [67]. Pored preporuka za redovno vežbanje, smanjenje telesne težine, medikamentozna terapija podrazumeva upotrebu paracetamola (kao najbezbednijeg leka), potom NSAIL i opioida, a definitivno lečenje podrazumeva ugradnju totalne proteze kuka.

1.4.6 OSTEOARTRITIS vs OSTEOPOROZA

Interesovanje za moguću vezu osteoporoze i osteoartritis datira iz 1960-tih godina kada su hirurzi primetili odsustvo degenerativnih promena kod pacijenata sa prelomom vrata butne kosti [15,75]. Iako podaci uglavnom ukazuju na to da se ova dva veoma česta oboljenja međusobno isključuju, još uvek ima nedoumica vezanih za ovaj fenomen.

U poslednje tri decenije publikovane su mnogobrojne studije koje su analizirale povezanost degenerativnog oboljenja kuka i učestalosti preloma proksimalnog okrajka butne kosti (intetrohanterni i prelomi vrata femura). Zaključak nekih studija je da je frekvenca preloma manja kod osoba sa osteoartritisom i da se sve više smanjuje što su degenerativne promene izraženije [18,76,77] ili obrnuto, pacijenti sa prelomom vrata butne kosti retko imaju znake artritisa [78]. Dakle, zauzet je stav da je osteoartritis zaštitni faktor za pojavu preloma vrata butne kosti i kod žena i kod muškaraca, ali postoje i studije koje pokazuju da nema razlike u incidenci osteoartritis poredeći pacijente sa prelomom vrata butne kosti i zdravu populaciju [16,79]. Razlike između ovih entiteta nisu samo prisutne u kvantitetu, već i u kvalitetu kostiju, tako da u poređenju sa osobama sa osteoporozom, oboleli od osteoartritis imaju veću koncentraciju faktora rasta (IGF i TGF-beta) neophodnih za obnavljanje kostiju, pa čak i in vitro dobijeni osteoblasti iz degenerativno izmenjene kosti imaju drugačije fenotipove [80].

Dosadašnja istraživanja odnosa fragilnosti kostiju uzrokovane osteoporozom i osteoartritisom su se bazirala na različitim parametrima.

Pacijenti sa primarnom osteoporozom i oni sa osteoartritisom su antropometrijski različiti [22], šta više, neki faktori rizika za osteoartritis, kao što je gojaznost ima protektivni uticaj na nastanak osteoporoze, što ukazuje na mogućnost da pacijenti sa osteoartritisom i osteoporozom potiču od dve genetski različite populacije.

Rezultat jedne studije je pokazao da kod degenerativno izmenjenih zglobova prelomi nastaju u kasnijoj životnoj dobi nego kod osoba sa osteoporozom i da su kod osteoartritisisa češće ekstrakapsularne nego intrakapsularne frakture kuka [81]. Razlozi za ovo stanovište bazirani su na sledećim opažanjima: pacijenti sa osteoartritisom imaju snažniju građu i gojazniji su, imaju veće spoljašnje geometrijske mere skeleta, dijametre kortikalne kosti i trabekula, sa starošću je kod njih usporen gubitak koštane mase usled smanjenog metabolizma kostiju [81].

Neke studije su se bavile radiografskim karakteristikama zgloba kuka [76] i zaključile da postoji dokaz da je incidenca pojave degenerativno izmenjenog zgloba manja kod pacijenata sa prelomom kuka nego kod zdrave populacije. Druge studije su poredile prisustvo različitih hemijskih elemenata kod pacijenata sa prelomom vrata butne kosti i kod pacijenata sa osteoartritisom. U jednoj analizi je pokazano da je kod pacijenata sa uznapredovalim artritisom koncentracija cinka smanjenja do 50% [82], dok je zaključak druge studije bio da nema značajne razlike u koncentraciji različitih hemijskih elemenata (cink, olovo) kod pacijenata sa prelomom vrata butne kosti i kod pacijenata sa artritisom [83].

U poslednjih 10 godina istraživanja povezanosti osteoporoze i osteoartritisisa su više usmerena na analizu morfoloških karakteristika femura, uz korišćenje različitih savremenih imidžing metoda za kvantitativnu analizu kostiju – osteodenzitometrije, mikro i kvantitativne kompjuterizovane tomografije, magnetne rezonance [84], kao i na analizi biohemijskih parametara (merenje koncentracije insulinu-sličnog faktor rasta 1 (IGF-I,eng.) [85].

U jednoj studiji je pokazano da je smanjenje koštanog volumena, broja trabekula i njihove povezanosti karakteristično za glave butnih kostiju žena sa prelomom vrata butne kosti u poređenju sa pacijentima sa OA, gde su strukturni parametri u intertrohanternoj regiji slični kod žena sa subkapitalnim prelomom vrata butne kosti i kod žena iz kontrolne grupe [86]. Koristeći Arhimedove

principe Li i Aspden [87] su merili volumen trabekularne i pokazano je za 72% povećanje volumena trabekularne kosti kod pacijenata sa osteoartritisom u poređenju sa gubitkom od 20% kod pacijenata sa osteoporozom. Samo jedno istraživanje se bavilo histomorfometrijskim merenjem volumena trabekularne kosti u vratu butne kosti i nađen je sličan volumen kod pacijenata sa prelomom i kod pacijenata iz kontrolne grupe [88].

Osteoartritis je udružen sa povrećanom koštanom gustinom, čak i u delovima skeleta koji su udaljeni od mesta artritisa. Uobičajeno je da je povećana koštana gustina povrećana sa smanjenjem rizikom od preloma [77,89]. Međutim mehanizmi koji dovode do povećane gustine koštane mase nisu sasvim razjašnjeni, tj. nije sasvim jasno da li je povećana gustina (BMD) kod osteoartritisa udružena sa pravim povećanjem biomehaničke otpornosti kosti. Ranije studije su pokazale povećanu debljinu trabekula i smanjeni rizik od trabekularnih mikrofraktura u regionima blizu zgloba zahvaćenog artritisom, ali nije poznato da li ovaj proces zahvata ostale delova skeleta. Sugerisano je da je struktura trabekularne kosti femura različita kod osoba sa osteoartritisom (povećan volumen trabekularne kosti) u odnosu na osobe sa osteoporozom (smanjen volumen trabekularne kosti), što kod osoba sa artritisom prilikom pada dovodi do redistribucije stresa, apsorpcije energije i do zaštite od pojave preloma [87]. Postoji i mišljenje da je kod osoba sa intetrohanternim prelomom izraženije smanjenje koštane mase, u poređenju sa osobama sa prelomom vrata butne kosti [90].

S druge strane, pojedine studije, bazirane na denztometriji (DXA), pokazale su da artritis nema značajnog uticaja na pojavu osteoporoze i preloma proksimalnog okrajka butne kosti [18], odnosno da pacijenti sa osteoartritisom nisu pod smanjenim rizikom od preloma u odnosu na opštu populaciju [35,91]. U jednoj studiji se upotrebom magnetne rezonance došlo do zaključka da osteoartritis nije povezan sa povećanjem gustine koštane mase u vratu i glavi butne kosti [92].

Osim toga, neke studije su pokazale da uprkos povećanju gustine kostiju koje je nađeno kod osoba sa artritismom ipak postoji i povećan rizik od preloma, što sugeriše da se rizik od preloma ne može objasniti samom gustinom kostiju, već se pre svega bazira na mehaničkim i lokomotornim faktorima, kao što je rizik od pada, mišićna snaga, pogoršanje posturalne stabilnosti i nestabilnost pri hodu [16,18].

Uloga subhondralne kosti u nastanku fraktura kod osoba sa osteoartritismom nije sasvim razjašnjena, iako je još sedamdesetih godina prošlog veka postavljena hipoteza da povećan broj mikrofraktura kod osoba sa artritismom vodi ka većoj čvrstini subhondralne kosti, i samim tim do povećane otpornosti ka prelomima [93,94]. Izneto je i mišljenje da uprkos hipomineralizaciji subhondralne kosti kod osteoartritisa, povećan broj i volumen trabekula kompenzuje ovaj nedostatak i dovodi do stvaranja čvršće strukture [80].

U nekim studijama je pokazano da osteoartritis ima različit efekat na lokalizaciju preloma proksimalnog okrajka butne kosti, odnosno, da su kod artritisa češći prelomi kontralateralnog vrata butne kosti i ipsilateralnog trohanternog regiona [95].

Povezanost osteoartritisa i fraktura kuka ispitivana je čak i u pogledu toga da li lečenje jednog oboljenja može da utiče na pojavu i tok drugog oboljenja. U tom smislu neki autori su zaključili da prisustvo jednog oboljenja može dovesti do prevencije ili usporenog razvoja drugog [96].

DXA (Dual energy x-ray absorptiometry) je prepoznata kao referentna metoda u određivanju koštane gustine [97], a 1988. godine je odobrena od strane Američke agencije za hranu i lekove kao priznata metoda za određivanje koštane gustine, a 1994 godine Radna grupa Svetske zdravstvene organizacije je usvojila kao referentnu metodu za određivanje osteoporoze i rizika od preloma (Tabela 4) [98,99]. Međutim, neke studije su pokazale da DXA nije dobar prediktor za prelome jer su u velikom broju slučajeva rezultati DXA lažno pozitivni i stepen predikcije je mali. Mnogo bolji prediktor preloma su godine starosti [100].

Tabela 4: Klasifikacija osteoporoze (Svetska Zdravstvena Organizacija)

| Dijagnoza | T- score |
|-------------------|----------------|
| normalan nalaz | >-1.0 |
| osteopenija | <-1.0, >-2.5 |
| osteoporoza | >-2.5 |
| teška osteoporoza | >-2.5 i prelom |

Dodatnom strukturnom analizom DXA snimaka - HSA (Hip Structural Analysis), mogu se dobiti informacije kao što su parametri strukturne geometrije poprečnih preseka na specifičnim regionima proksimalnog okrajka butne kosti koje mogu biti od koristi u preciznijoj proceni rizika od frakture [24,25].

Poslednjih godina sve je veće interesovanje za mikroarhitekturu proksimalnog femura. Međutim, većina ovih studija se bazirala na histomorfometrijskoj analizi uzoraka uzetih od osoba sa osteoartritisom [101,102] poredeći sa zdravom populacijom [103,104] i sa ženama koje imaju osteoporozu [105,106,107].

Inicijalno se većina ovih istraživanja se odnosila na glavu butne kosti pretpostavljajući da se glavne promene dešavaju u ovoj regiji. Međutim, u porastu su istraživanja koja se se bave histomorfometrijskim ispitivanjima promena u vratu butne kosti. [108,109,110].

Dosadašnja analiza trodimenzionalne strukture vrata butne kosti je limitirana na pQCT [111,112].

Do sada nije bilo istraživanja koja su mikro CT metodom poredila promene u vratu butne kosti između pacijenata sa osteoartritisom i osteoporozom.

2. CILJ

Osnovni cilj ove teze je da se analizom epidemioloških podataka, osteodenzitometrijom (DXA), strukturalnom analizom proksimalnog okrajka femura (HSA) i mikro CT analizom utvrdi:

- da li postoji razlika u parametrima koštane gustine između žena u menopauzi koje su imale prelom vrata butne kosti i žena u menopauzi koje boluju od osteoartritisa;
- da li postoje razlike u strukturalnim parametrima proksimalnog okrajka femura kod ove dve grupe ispitanika i da li te razlike ukazuju na povećan rizika od preloma odnosno pojave osteoartritisa;
- da li prisustvo osteoartritisa utiče na frekvencu i lokalizaciju preloma kuka (cervikalni, trohanterni);
- da li određeni faktori rizika utiču na povećanje rizika od preloma proksimalnog okrajka femura kod degenerativno izmenjenog zgloba kuka.

3. METODOLOGIJA

3.1 Epidemiološki podaci

Istraživanje je obavljeno na Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju ,Kliničkog Centra Srbije u Beogradu i u Laboratoriji za antropologiju Instituta za anatomiju „dr Niko Miljanić“, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Materijal je prikupljan u periodu od 2008-2011 godine. Epidemiološka analiza je obuhvatila 100 pacijenata sa osteoartritisom zgloba kuka, 100 pacijenata sa prelomom i 31 pacijent koji su imali kliničke i rtg znake osteoartritisa i istovremeno prelom kuka.

Analiza epidemioloških podataka je rađena uputrebom upitnika koji je napravljen za potrebe ovog istraživanja. Pre popunjavanja pacijentima je detaljno objašnjena svrha upitnika koji sadrži pitanja o faktorima rizika sa prelom proksimalnog okrajka femura. Prva grupa pitanja se odnosi na osnovne podatke o ispitanicima (ime i prezime, pol, broj istorije bolesti, osnovno oboljenje, zanimanje, mesto stanovanja, telesna težina i visina). Zatim slede pitanja za ispitanike sa prelomom kuka koja obuhvataju sve relevante podatke u vezi preloma. Treći deo upitnika se odnosi na ispitanike koji imaju osteoartritis, dok se četvrta grupa pitanja odnosi na sve ispitanike i obuhvataju pitanja o faktorima rizika za pojavu ova dva oboljenja. Za radiografisanje je korišćen Rtg aparat Shimadzu sa plafonskom cevi i aparat Axiom Iconos MD. Rendgenski snimci su nam bili neophodni zbog postavljanja dijagnoze osteoartritisa, kao i zbog određivanja vrste preloma proksimalnog okrajka butne kosti.

3.2 Osteodenzitometrija (Dual X-ray photon absorptiometry -DXA) i strukturalna analiza kuka (Hip Structural Analysis- HSA)

Ispitivanje je obavljeno na 73 osobe ženskog pola tokom njihovog redovnog lečenja na Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju Kliničkog centra u periodu od 2008-2011 godine.

Selekcija ispitanica je obuhvatila osobe čiji su anamnestički i dijagnostički podaci ukazivali na to da nisu imali prethodne prelome kuka, nisu patili od primarnih tumora, metastatskih neoplazmi i metaboličkih bolesti lokomotornog sistema, kao i da nisu bili na dugotrajnoj medikamentoznoj terapiji koja dovodi do osteoporoze (kortikosteroidi, antikonvulzivna terapija, tiroksin i estrogen), kao i pacijenti kod kojih je prelom vrata butne kosti nastao dejstvom sile velike energije.

35 osoba je bilo bilo sa degenerativnim oboljenjem kuka- osteoartritisom (lat.osteoarthritis -OA), a 37 sa prelomom vrata butne kosti (lat.fractura colli femoris -CF). U tabeli 5 su prikazane su deskriptivne karakteristike godina starosti, telesne visine i telesne težine ispitanika.

Tabela 5. Deskripcija godina starosti, telesne visine i telesne težine

| | | n | min | maks | x± SD |
|----------------------------|----|----------|------------|-------------|--------------|
| Godine starosti | OA | 35 | 47 | 75 | 58,9±7,39 |
| | CF | 38 | 39 | 78 | 62,6±9,16 |
| Telesna visina (cm) | OA | 35 | 150 | 176 | 160,8±6,6 |
| | CF | 38 | 142 | 176 | 160,0±5,8 |
| Telesna težina (kg) | OA | 35 | 50 | 137 | 79,9±19,6 |
| | CF | 38 | 43 | 104 | 67,3±14,5 |

Pacijenti sa prelomom vrata butne kosti su bili stariji ($62,6 \pm 9,16$) od pacijenata sa osteoartritisom kuka ($58,9 \pm 7,39$), ali statističkom analizom nismo utvrdili postojanje značajne razlike ($t=0,062$, $p>0,05$).

U obe grupe pacijenti su bili prosečno slične telesne visine, što je i pokazano statističkom analizom gde nije pronađena značajna razlika ($t=0,287$, $p>0,05$).

Pacijenti sa osteoartritisom imali su veću telesnu težinu od pacijenata sa prelomom vrata butne kosti, a analiza je pokazala da je razlika statistički visoko značajna ($t=0,003$, $p<0,01$).

Dijagnoza osteoartritisa i preloma butne kosti je postavljena na osnovu radioloških karakteristika na konvencionalnim radiografijama. Osnovne radiološke karakteristike osteoartritisa su formiranje osteofita, suženje zglobnog prostora, skleroza i stvaranje cističnih formacija.

Pacijenti sa prelomom vrata butne kosti su lečeni na Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju KCS na dva načina- operativno i neoperativno.

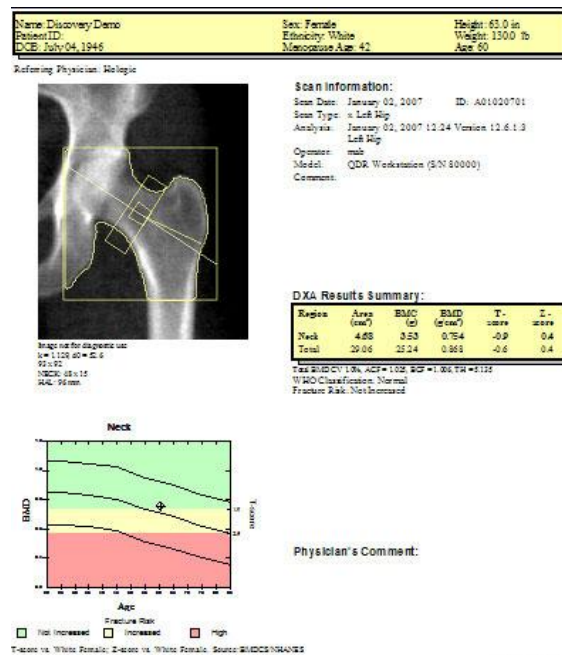
Ukoliko je pacijent bio podvrgnut operativnom lečenju, po stabilizaciji postoperativnog stanja, pacijentima je rađena DXA analiza zdravog kuka. Pacijenti koji su lečeni neoperativno su najčešće 7-10 dana od povrede bili podvrgnuti DXA ispitivanju povređenog kuka.

Analiza stepena mineralizacije (DXA)

Merenje gustine proksimalnih okrajaka butne kosti je izvršeno pomoću dvoenergetske rendgenske apsorpcionometrije (dual X-ray photon absorptiometry - DXA,eng.) na aparatu HOLOGIC 1000 W (Hologic QDR 1000/W; Hologic, Waltham, MA), na Institutu za endokrinologiju, Kliničkog Centra Srbije u Beogradu (slike 5,6,7,8).

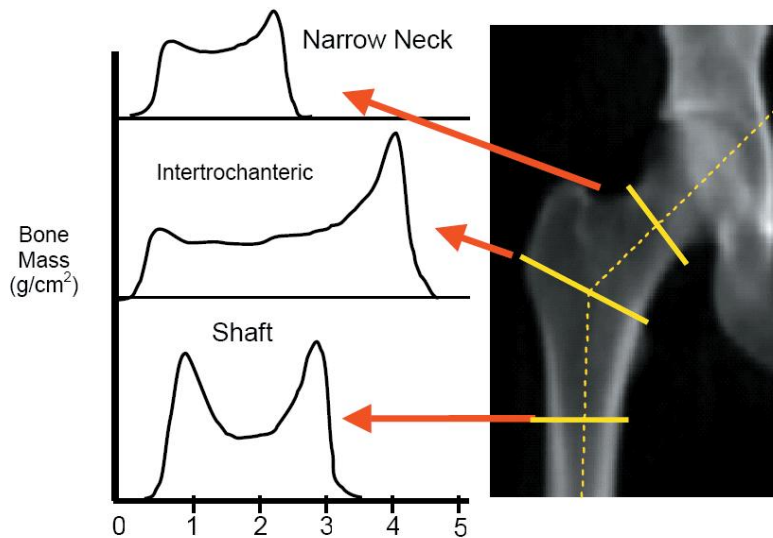


Slika 5 : HOLOGIC DXA aparat



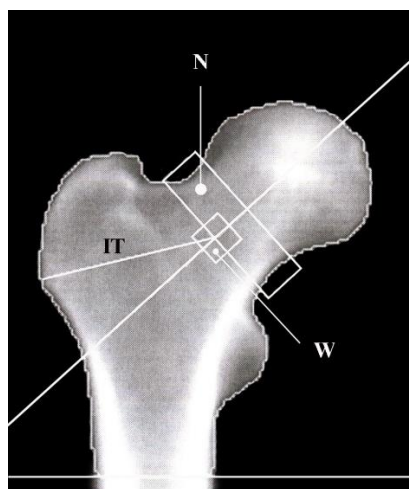
HOLOGIC

Slika 6: Štampani nalaz DXA



Slika 7: DXA Hologic scan na tri regiona kuka

Koristeći standardni softver za analizu kuka određeni su količina (BMC; g) i gustina (BMD; g/cm²) koštanog tkiva za region vrata butne kosti (BMC_n , BMD_n), intertrohanterični region (BMC_{inter} , BMD_{inter}), trohanterni region (BMC_{troh} , BMD_{troh}) i za ceo kuk (BMC_{total} , BMD_{total}). Pre analize, DXA skenovi su zahvaljujući softveru prvo konvertovani u odgovarajuće slike na kojima vrednost u pikselima predstavlja koštanu masu u gramima po centimetru kvadratnom.



Slika 8: Prikaz regiona femura dobijenih DXA

Strukturalna analiza kuka (Hip Structural Analysis - HSA)

Strukturalna analiza omogućava dobijanje mehaničkih parametara koji nam govore o otpornosti proksimalnog okrajka femura u odnosu na silu koja dolazi iz raznih pravaca i koja dovodi do savijanja, a kao krajnji rezultat dejstva ovih sila nastaje prelom [24,26]. Metoda se zasniva na analizi geometrijskih parametara proksimalnog okrajka butne kosti na slikama dobijenih putem dvoenergetske rendgenske apsorpcije.

HSA software je razvio Beck [26,31] pod pokroviteljstvom John Hopkins Univerziteta, a u našoj studiji je korišćena Hologic adaptacija inicijalne Beck-ove verzije. Ova adaptirana verzija se pokazala ekvivalentnom inicijalnoj Beckovoj verziji [27].

Merenja se izvode na intertrohanteričnom regionu, vratu i telu butne kosti (slika 9). Regioni od interesa se automatski odrede, širine su 5 mm i svaki od njih je poprečno postavljen u odnosu na osovine koja prolaze kroz vrat i kroz telo butne kosti.

Pomoću pomenutog softverskog programa direktno su dobijeni sledeći parametri za svaki od navedenih regiona od interesa (slika 10):

- **periostealni dijametar /PD/** se meri između spoljašnjih ivica odgovarajućeg regiona, a izražava se u cm. Ovo je jedini parametar koji se meri direktno sa DXA skenova.

- **indeks otpora na kompresivno opterećenje /CSA/** predstavlja totalnu površinu kosti na poprečnim presecima posle uklanjanja prostora koji zauzima kostna srž i ostalo meko tkivo. Izražava se u cm².

U mehaničkom smislu, CSA je indikator otpora na opterećenja koja idu duž uzdužne osovine (kompresivno opterećenje). CSA se dobija iz formule:

$$CSA = BMD \times PD / \rho_m$$

(ρ_m je stepen mineralizacije i kod kosti koja je kompletno mineralizovana iznosi 1,05 g/cm², a ovaj parametar su u literaturu uveli Martin i Burr, 1984 godine [99].

• **endokortikalno dijametar /ED/** je udaljenost između unutrašnjih ivica korteksa odgovarajućeg regiona od interesa. Izračunava se indirektno uz pomoć Beck-ov modela, koji se zasniva na proceni ukupne količine kortikalne kosti u regionima od interesa. ED se dobija iz formule:

$$ED = 2 \times \sqrt{(PD/2)^2 - fc \cdot CSA / \pi}$$

(fc je konstanta za kortikalnu masu i iznosi od 0,6 za vrat do 1 za telo butne kosti)

• **moment inercije /CSMI/** je indeks strukturalnog rigiditeta. Stres koji neka sila izaziva na poprečni presek nekog objekta je obrnuto srazmeran CSMI.

Najudaljenija tačka od centra trpi maksimalni stres na savijanje, dok tačka u centru praktično ne trpi nikakvo opterećenje. CSMI se dobija iz formule:

$$CSMI = \pi / 4 \cdot [(PD)^4 / 2 - \rho(ED)^4 / 2]$$

ρ je trabekularna poroznost

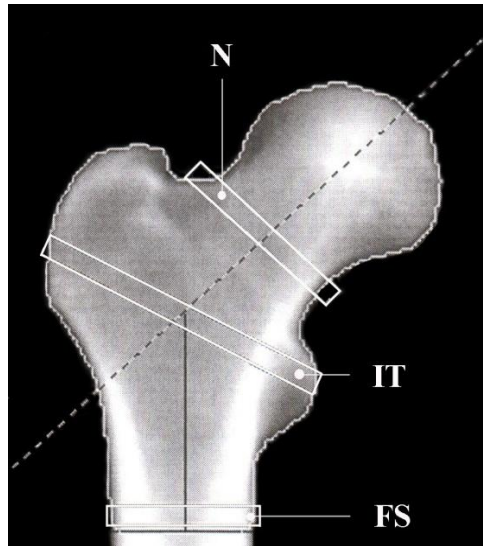
• **otporni momenat na savijanje /Z/-** je indeks otpora kostiju kojim se odupire sili savijanja. Izražava se u cm^2 . Z se dobija iz formule:

$$Z = CSMI / (PD/2)$$

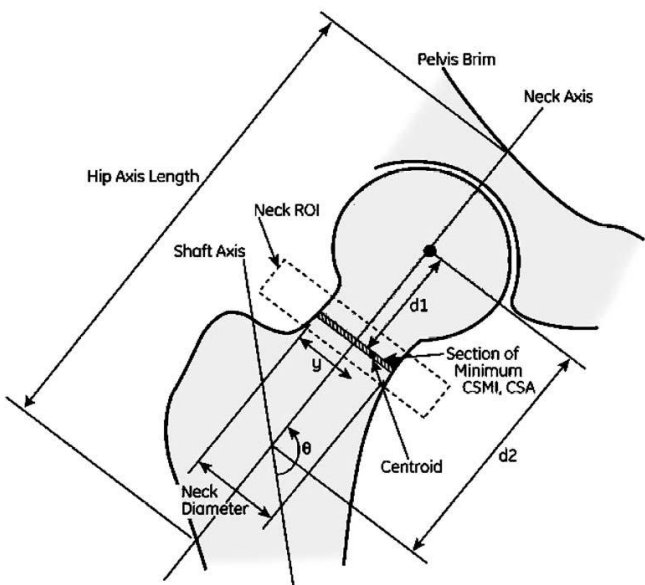
• **debljina korteksa /Cth/** se izračunava iz razlike između periostealnog i endokortikalnog dijametra. Izražava se u cm.

• **indeks izvijanja /Br/-** je mera ili indeks kostane stabilnosti i izračunava kada se polovina periostealnog dijametra podeli sa debljinom korteksa. Što je veća vrednost ovog indeksa, to znači da je korteks sve tanji, a samim tim je i kost sve nestabilnija. Dobija se iz formule:

$$BR = (PD/2) / CTh$$



Slika 9 : Regioni na femuru analizirani strukturalnom analizom



θ -kolodijafizalni ugao

α -ugao između osovine dijafize i vertikalne ravni

γ - razdaljina između centra gravitacije i gornje ivice vrata butne kosti

d1- razdaljina između centra glave butne kosti i minimuma CSMI (mm)

d2- razdaljina između centra glave butne kosti i osovine dijafize (mm)

Slika 10 . Parametri mereni pomoću HSA

3.3 Mikro CT- mikro kompjuterizovana tomografija

Pomoću mikro CT smo analizirali razlike u trabekularnoj mikroarhitekturi vrata butne kosti poredeći uzorke od 22 žene u menopauzi koje su podeljene u dve grupe: grupa sa osteoartritisom (n=9, godine starosti 69 ± 11) i kontrolna grupa (n=13, godine starosti 72 ± 8).

Uzorci za prvu grupu su prikupljeni na Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju- Kliničkog Centra Srbije, od bolesnika koji su bili podvrgnuti totalnoj artroplastici kuka zbog degenerativnog oboljenja.

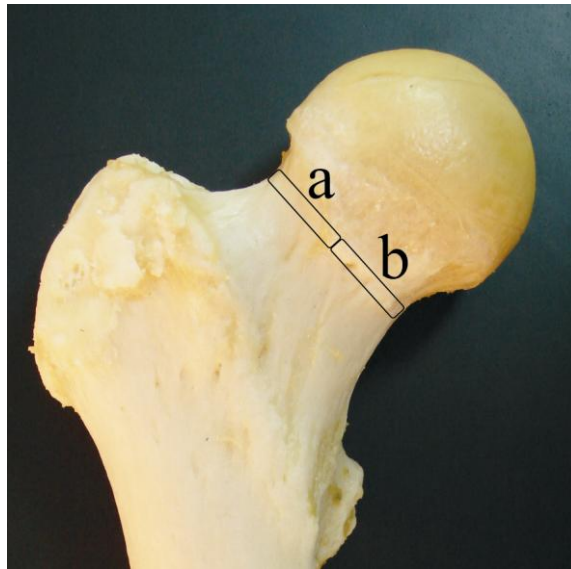
Uzorci iz kontrolne grupe su dobijeni tokom autopsije na Institutu za sudsku medicinu, Univerziteta u Beogradu, pri čemu se vodilo računa o tome da kontrolni slučajevi nemaju makroskopske i radiološke znake koštane patologije, kao i da u anamnezi nisu imali oboljena koštanog i mišićnog sistema i da nisu koristili lekove koji bi imali uticaj na metaboloizam kostiju.

Uzorci su se čuvali u 70% etil alkoholu najmanje dve nedelje, a potom su podvrgnuti procesu čišćenja od mekih tkiva. Potom se upotrebom dijamantske testere (Exakt, Nemačka) pristupilo dobijanju defintivnog uzorka za analizu vrata butne kosti.

Dobijeni uzorci su potom analizirani na aparatu μ CT 40 (Scanco Medical, Švajcarska) na Odeljenju za osteologiju i biomehaniku Univerzitetskog Medicinskog Centra Hamburg-Eppendorf. Slike su dobijene na 70kV, u vremenu od 300ms, sa rezolucijom od 2048x2048 piksela, sa slojevima od 18 μ m sa rezolucijom 1024x1024 piksela, sa slojevima debljine 10 μ m, ukupno 42 sloja.

Upotrebom mikro CT analizirali smo dva regiona od interesa: inferomedijalnu i superolateralnu polovinu vrata (slika 11), a analizirani su sledeći parametri trabekularne kosti:

Procenat koštane frakcije (BV/TV), stepen povezanosti trabekula (Conn.D, 1/mm), indeks strukturnog modela (SMI), broj trabekula (Tb.N, 1/mm), debljina trabekula (Tb.Th, mm), separacija trabekula (Tb.Sp,mm) i stepen anizotropije (DA).



Slika 11: regioni od interesa koji su analizirani pomoću mikro CT

Prikupljeni rezultati su analizirani pomoću Kolmogorov-Smirnov testa da bismo proverili raspodeljenost podataka svih varijabli prema teorijskoj normalnoj raspodeli. Vrednost verovatnoće nulte hipoteze koja je veća od 0.05 potvrđuje saglasnost empirijske sa normalnom raspodelom. Posle analize utvrđeno je da se svi podaci ponašaju po normalnoj raspodeli ($p > 0,05$) i da mogu biti analizirani parametarskim statističkim testovima. U našem istraživanju smo koristili ANOVA parametarski test.

Na kraju su vršene analize svih parametara prilagođeni za BV/TV koji je definisan kao kovarijata (ANCOVA), da bi se utvrdilo da li su razlike u arhitekturi kosti nezavisne od koštane mase. Dobijeni rezultati su obrađeni SPSS statističkim paketom (verzija 15.0), a za značajnost razlike je uzet nivo 0,05.

U tabeli 6. su prikazani rezultati ispitivanja raspodele za epidemiološke podatke.

Analizom smo dobili rezultatat da se sve varijable osim godina starosti i telesne težine ne ponašaju po normalnoj raspodeli ($p < 0,05$) te smo za sve njih primenili Kruskal Vallis test, a za međugrupno ispitivanje smo koristili Mann Withney test sa Bonferoni korekcijom.

Za varijable godine starosti i telesnu težinu smo primenili parametarski statistički test ANOVA, jer se podaci ponašaju po normalnoj raspodeli ($p > 0,05$).

Prikupljeni rezultati za DXA i HSA su prvo analizirani pomoću Kolmogorov-Smirnov testa da bismo proverili raspodeljenost podataka svih varijabli prema teorijskoj normalnoj raspodeli. Vrednost verovatnoće nulte hipoteze koja je veća od 0.05 potvrđuje saglasnost empirijske sa normalnom raspodelom. Svi podaci se ponašaju po normalnoj raspodeli ($p > 0,05$; tabela 7) i mogu biti analizirani parametarskim statističkim testovima.

Tabela 6: Kolmogorov-Smirnov test za epidemiološke podatke

| varijabla | n | Z | p |
|-----------------------------------|----------|----------|----------|
| pol | 233 | 6,030 | 0,000 |
| godine_s | 233 | 1,304 | 0,067* |
| mesto stanovanja | 233 | 5,530 | 0,000 |
| TT | 233 | 1,020 | 0,249* |
| TV | 233 | 1,484 | 0,024 |
| BMI | 233 | 1,697 | 0,006 |
| tip frakture | 133 | 4,172 | 0,000 |
| pokretljivost pre hospitalizacije | 233 | 5,321 | 0,000 |
| bolovi pre pada | 233 | 5,060 | 0,000 |
| raniji prelomi | 233 | 7,364 | 0,000 |
| s kim živi | 233 | 5,693 | 0,000 |
| posete lekaru | 233 | 3,247 | 0,000 |
| fizička aktivnost | 233 | 3,814 | 0,000 |
| pušenje | 233 | 5,591 | 0,000 |
| kafa | 233 | 7,658 | 0,000 |
| alkohol | 233 | 6,664 | 0,000 |
| kvs | 233 | 6,053 | 0,000 |
| resp | 233 | 6,696 | 0,000 |
| cns | 233 | 7,394 | 0,000 |
| git | 233 | 6,696 | 0,000 |
| metabolizam | 233 | 5,895 | 0,000 |
| kortikosteroidi | 233 | 6,956 | 0,000 |
| antiepileptici | 233 | 8,244 | 0,000 |
| diuretici | 233 | 5,693 | 0,000 |
| jaki anagetici | 233 | 5,895 | 0,000 |
| slabi analgetici | 233 | 7,116 | 0,000 |
| izlaganje suncu | 233 | 3,693 | 0,000 |
| menopauza | 140 | 6,158 | 0,000 |
| osteoporoza | 233 | 4,978 | 0,000 |
| BMD | 233 | 1,572 | 0,014 |

Tabela 7. Kolmogorov-Smirnov test za DXA i HSA podatke

| | n | z | p |
|------------------------------------|----------|----------|----------|
| g.starosti | 73 | 0,712 | 0,692 |
| visina | 73 | 0,551 | 0,921 |
| težina | 73 | 1,318 | 0,062 |
| menopauza | 73 | 1,239 | 0,093 |
| Vrat butne kosti | | | |
| BMC(g) | 73 | 0,995 | 0,276 |
| BMD(g/cm ²) | 73 | 0,799 | 0,545 |
| A (cm ²) | 73 | 0,540 | 0,933 |
| Intertrohanterna regija | | | |
| BMC(g) | 73 | 0,642 | 0,805 |
| BMD(g/cm ²) | 73 | 0,561 | 0,912 |
| Trohanterna regija | | | |
| BMC(g) | 73 | 1,271 | 0,079 |
| BMD(g/cm ²) | 73 | 0,662 | 0,773 |
| Regija kuka | | | |
| BMC(g) | 73 | 0,778 | 0,580 |
| BMD(g/cm ²) | 73 | 0,662 | 0,773 |
| A (cm ²) | 73 | 0,713 | 0,689 |
| HSA vrat butne kosti | | | |
| BMD(g/cm ²) | 73 | 0,912 | 0,376 |
| PD (cm) | 73 | 0,773 | 0,589 |
| ED (cm) | 73 | 0,713 | 0,689 |
| CSA(cm ²) | 73 | 0,953 | 0,323 |
| CSMI (cm ⁴) | 73 | 1,055 | 0,216 |
| Z (cm ³) | 73 | 0,940 | 0,340 |
| CTh.(cm) | 73 | 1,065 | 0,206 |
| BR | 73 | 0,630 | 0,822 |
| HSA intertrohanterne regije | | | |
| BMD(g/cm ²) | 73 | 0,840 | 0,480 |
| PD(cm) | 73 | 0,923 | 0,361 |
| ED(cm) | 73 | 0,478 | 0,976 |
| CSA(cm ²) | 73 | 0,943 | 0,336 |
| CSMI (cm ³) | 73 | 0,478 | 0,893 |
| Z(cm ³) | 73 | 0,550 | 0,923 |
| CTh.(cm) | 73 | 0,832 | 0,493 |
| BR | 73 | 0,861 | 0,449 |
| HSA telo butne kosti | | | |
| BMD(g/cm ²) | 73 | 0,613 | 0,846 |
| PD(cm) | 73 | 0,610 | 0,851 |
| ED(cm) | 73 | 0,808 | 0,531 |
| CSA(cm ²) | 73 | 0,504 | 0,961 |
| CSMI (cm ³) | 73 | 0,887 | 0,411 |
| Z(cm ³) | 73 | 1,163 | 0,134 |
| CTh.(cm) | 73 | 0,696 | 0,717 |
| BR | 73 | 0,968 | 0,306 |
| Kolodijafizalni ugao | 73 | 0,806 | 0,535 |
| Dužina osovine kuka | 73 | 1,061 | 0,210 |

Rezultati su obrađeni deskriptivnom statističkom analizom i izračunali smo za svaki parametar: srednju vrednost, minimum, maksimum, standardnu devijaciju i gornju i donju granicu u kojoj se nalazi 95% interval poverenja.

Od metoda inferencijalne statistike koristili smo Studentov t test za ispitivanje značajnosti razlika svih ispitivanih karakteristika između žena sa dijagnozom osteoartritisisa i žena sa dijagnozom preloma vrata butne kosti (tabela 31).

Zbog toga što dimenzije butne kosti, kao i njene osobine na poprečnom preseku delimično zavise od dimenzija tela, sve dobijene rezultate smo prilagodili („adjusted“) na standardizovanu telesnu visinu i težinu, da bismo izbegli uticaje ovih parametara na dobijene rezultate [34].

Posle *adjusting*-a parametara, analizom kovarijanse ispitivali smo razlike između svih ispitivanih karakteristika kod obe grupe (tabela 32).

4. REZULTATI

4.1 EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA

U ovom delu su prikazani rezultati analize epidemioloških karakteristika tri grupe ispitanika: pacijenti sa prelomom, pacijenti sa artritisom i pacijenti sa prelomom i kliničkim i/ili radiološkim znacima artritisa.

1. Pol ispitanika

Tabela 8: Distribucija pacijenata po polu

| | Pol | | |
|--------------------|--------|-------|--------|
| grupa | ženski | muški | ukupno |
| prelomi | 65 | 35 | 100 |
| artritis | 58 | 42 | 100 |
| prelomi i artritis | 18 | 15 | 33 |
| ukupno | 141 | 92 | 233 |

Statističkom obradom podataka nije dobijena značajna razlika ($p=0,451$, $p>0,05$).

2. Godine starosti pacijenata

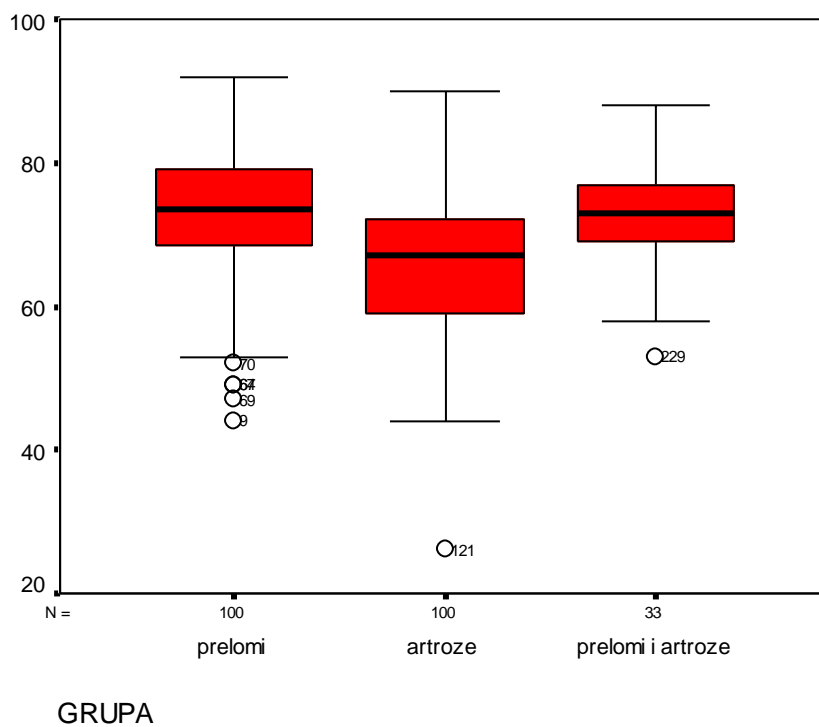
Tabela 9: Distribucija pacijenata po godinama starosti

| | n | $(\bar{x}\pm SD)$ | Min | Max |
|--------------------|-----|--------------------------|-----|-----|
| prelomi | 100 | 72.92 \pm 9.93 | 44 | 92 |
| artritis | 100 | 66.14 \pm 10.29 | 26 | 90 |
| prelomi i artritis | 33 | 73.24 \pm 8.12 | 53 | 88 |

Statističkom obradom podataka dobijena je značajna razlika između ispitivanih grupa ($p=0,000$, $p<0,01$).

Pošto smo utvrdili da postoji statistički značajna razlika za godine starosti, post hoc smo pomoću Tukey testa utvrdili međugrupne razlike.

Dobijena je statistički značajna razlika između pacijenata sa prelomom i pacijenata sa artritisom ($p=0,000$, $p<0,01$), kao i između pacijenata sa artritisom i pacijenata koji su imali prelom sa znacima artritisa ($p=0,001$, $p<0,01$). Nije dobijena statistički značajna razlika između pacijenata sa prelomom i pacijenata koji su imali prelom i znake artritisa ($p=0,679$, $p>0,05$).



Grafik 1 : Grafički prikaz godina starosti ispitanika

3. Telesna težina pacijenata

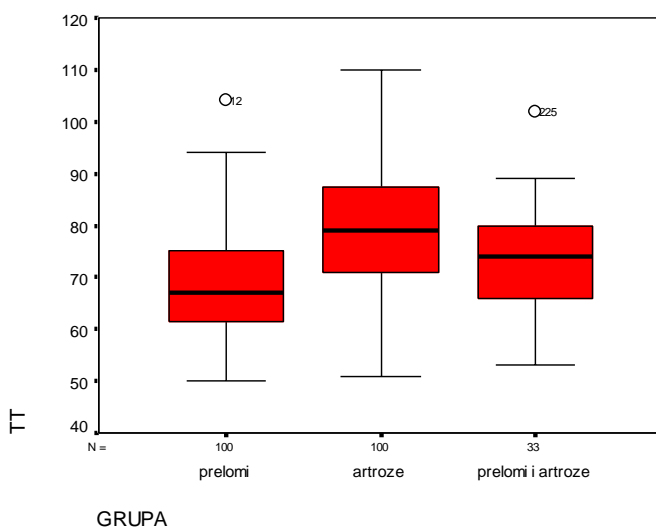
Tabela 10: Distribucija telesne težine pacijenata

| | n | $(\bar{x} \pm SD)$ | min | max |
|--------------------|-----|-----------------------------|-------|--------|
| prelomi | 100 | 68.77 ± 10.89 | 50.00 | 104.00 |
| artritis | 100 | 79.39 ± 12.24 | 51.00 | 110.00 |
| prelomi i artritis | 33 | 74.00 ± 11.02 | 53.00 | 102.00 |

Statističkom obradom podataka dobijena je značajna razlika između ispitivanih grupa ($p=0,000$, $p<0,01$).

Pošto smo utvrdili da postoji statistički značajna razlika za telesnu težinu, post hoc smo pomoću Tukey testa utvrdili međugrupne razlike.

Dobijena je statistički značajna razlika između pacijenata sa prelomom i artritisom ($p=0,000$, $p<0,01$). Nije dobijena statistički značajna razlika između pacijenata sa prelomom i pacijenata sa prelomom i znacima artritisa ($p=0,061$, $p>0,05$), kao i između pacijenata sa artritisom i pacijenata sa prelomom i znacima artritisa ($p=0,051$, $p>0,05$).



Grafik 2: Distribucija telesne težine u ispitivanim grupama pacijenata

4. Telesna visina pacijenata

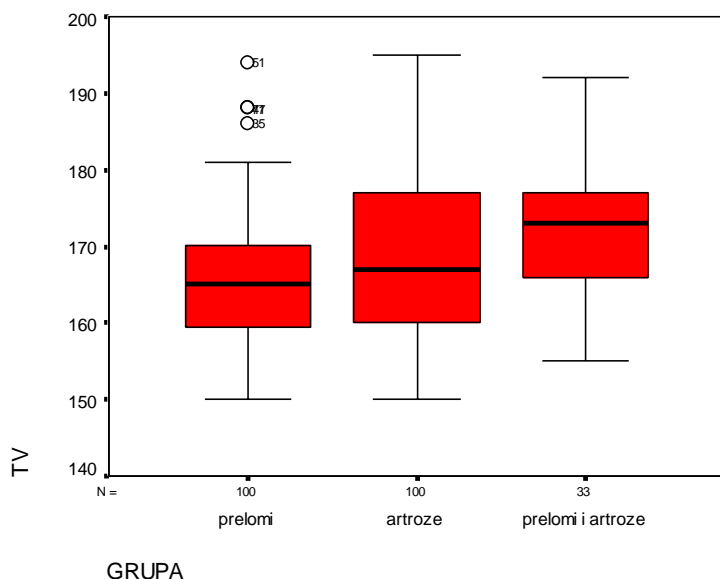
Tabela 11: Distribucija telesne visine pacijenata

| grupa | n | $(\bar{x} \pm SD)$ | min | max |
|----------------------------|-----|-----------------------|-----|-----|
| prelomi | 100 | 165.62 ± 8.70 | 150 | 194 |
| artritis | 100 | 168.11 ± 10.64 | 150 | 195 |
| Prelomi i artritisartritis | 33 | 171.78 ± 8.55 | 155 | 192 |

Primenom Kruskal Wallis testa dobijena je statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($p=0,002$, $p<0,01$).

Pošto smo utvrdili da postoji statistički značajna razlika za telesnu visinu, pomoću Mann-Whitney testa smo utvrdili međugrupne razlike.

Dobijena je statistički značajna razlika između pacijenata sa prelomom i pacijenata sa prelomom i znacima artritisa ($p=0,000$, $p<0,01$), i pacijenata sa artritisom i pacijenata sa prelomom i znacima artritisa ($p=0,044$, $p<0,05$), Nije dobijena statistički značajna razlika između pacijenata sa prelomom i artritisom ($p=0,095$, $p>0,05$).



Grafik 3: Distribucija telesne visine pacijenata po grupama

5. BMI - Body Mass Index

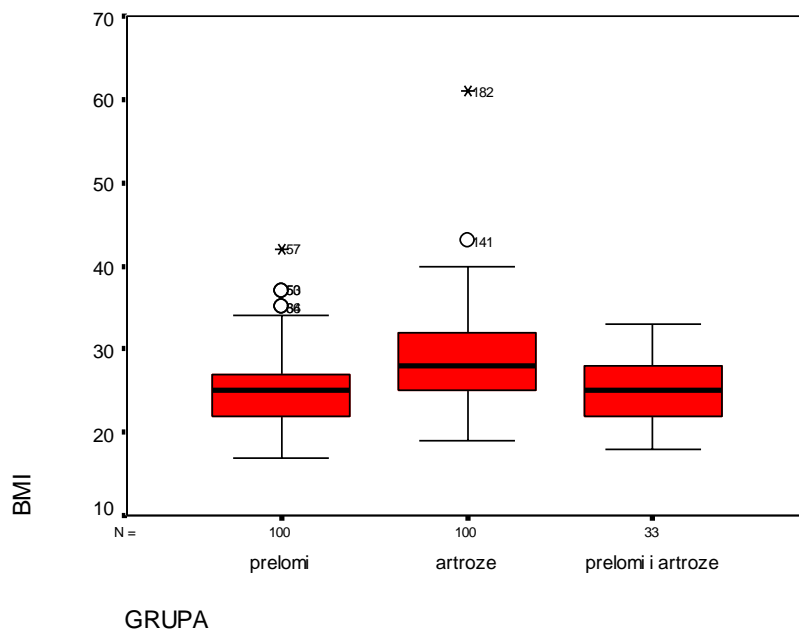
Tabela 12: Prikaz Body Mass Index-a pacijenata (BMI)

| grupa | n | $(\bar{x} \pm SD)$ | min | max |
|--------------------|-----|---------------------|-----|-----|
| prelomi | 100 | 25.13 ± 4.67 | 17 | 42 |
| artritis | 100 | 28.70 ± 6.02 | 19 | 61 |
| prelomi i artritis | 33 | 26.65 ± 3,84 | 18 | 33 |

Primenom Kruskal Wallis testa dobijena je statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($p=0,000$, $p<0,01$).

Pošto smo utvrdili da postoji statistički značajna razlika za BMI, pomoću Mann-Whitney testa smo utvrdili međugrupne razlike.

Dobijena je statistički značajna razlika između pacijenata sa prelomom i artritisom ($p=0,000$, $p<0,01$), pacijenata sa artritisom i pacijenata sa prelomom i znacima artritisa ($p=0,001$, $p<0,01$). Nije dobijena statistički značajna razlika između pacijenata sa prelomom i pacijenata sa prelomom i znacima artritisa ($p=0,732$, $p>0,05$).



Grafik 4: Grafički prikaz Body Mass Index-a po grupama

5. Vrsta preloma proksimalnog okrajka butne kosti

Tabela 13: Prikaz vrste preloma proksimalnog okrajka butne kosti

| grupa | intrakapsularni | ekstrakapsularni | ukupno |
|--------------------|-----------------|------------------|--------|
| prelomi | 66 | 34 | 100 |
| prelomi i artritis | 6 | 27 | 33 |
| ukupno | 72 | 61 | 133 |

U grupi sa prelomom dominantni su bili intrakapsularni prelomi, dok su u grupi sa prelomom i znacima artritisa dominirali ekstrakapsularni prelomi.

Statističkom obradom podatka primenom Chi kvadrat testa dobijena je visoko značajna razlika ($p=0,000$; $p<0,01$).

6. Pokretljivost pacijenata pre hospitalizacije

Tabela 14 : Pokretljivost pacijenata pre hospitalizacije

| grupa | bez pomagala | sa pomagalom | ukupno |
|--------------------|--------------|--------------|--------|
| prelomi | 71 | 29 | 100 |
| artritis | 32 | 68 | 100 |
| prelomi i artritis | 17 | 16 | 33 |

Primenom Kruskal Wallis testa dobijena je statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($p=0,000$, $p<0,01$).

Pošto smo utvrdili da postoji statistički značajna razlika za pokretljivost pre hospitalizacije, pomoću Mann-Whitney testa smo utvrdili međugrupne razlike.

Dobijena je statistički značajna razlika između pacijenata sa prelomom i artritismom ($p=0,000$, $p<0,01$), pacijenata sa prelomom i pacijenata sa prelomom i znacima artritisa ($p=0,041$, $p<0,05$), kao i između pacijenata sa artrozom i pacijenata sa prelomom i znacima artritisa ($p=0,045$, $p<0,05$).

8. Prisustvo bolova u predelu zgloba kuka pre hospitalizacije

Tabela 15: Prikaz postojanja bolova u predelu zgloba kuka pre hospitalizacije

| | ne | da | ukupno |
|--------------------|----|----|--------|
| prelomi | 76 | 24 | 100 |
| artritis | 3 | 97 | 100 |
| prelomi i artritis | 16 | 17 | 33 |

Primenom Kruskal Wallis testa dobijena je statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($p=0,000$, $p<0,01$).

Pošto smo utvrdili da postoji statistički značajna razlika za bolove pre hospitalizacije, pomoću Mann-Whitney testa smo utvrdili međugrupne razlike.

Dobijena je statistički značajna razlika između pacijenata sa prelomom i pacijenata sa artritisom ($p=0,000$, $p<0,01$), pacijenata sa prelomom i pacijenata sa prelomom i znacima artritisa ($p=0,003$, $p<0,01$), i pacijenata sa artritisom i pacijenata sa prelomom i znacima artritisa ($p=0,000$, $p<0,01$).

9. Raniji prelomi pacijenata

Tabela 16: Raniji prelomi pacijenata

| grupa | da | ne | ukupno |
|--------------------|----|----|--------|
| prelomi | 91 | 9 | 100 |
| artritis | 64 | 36 | 100 |
| prelomi i artritis | 27 | 6 | 33 |

Primenom Kruskal Wallis testa dobijena je statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($p=0,000$, $p<0,01$).

Pošto smo utvrdili da postoji statistički značajna razlika za ranije prelome, pomoću Mann-Whitney testa smo utvrdili međugrupne razlike.

Dobijena je statistički značajna razlika između pacijenata sa prelomom i pacijenata sa artritismom ($p=0,000$, $p<0,01$), pacijenata sa artritismom i pacijenata sa prelomom i znacima artritisa ($p=0,001$, $p<0,01$), Nije dobijena statistički značajna razlika između pacijenata sa prelomom i pacijenata sa prelomom i znacima artritisa ($p=0,150$, $p>0,05$).

10. Uslovi života pre hospitalizacije

Tabela 17: Uslovi života pre hospitalizacije

| | sam | sa porodicom | Ukupno |
|--------------------|-----|--------------|--------|
| prelomi | 47 | 53 | 100 |
| artritis | 37 | 63 | 100 |
| prelomi i artritis | 18 | 15 | 33 |

Statističkom obradom podataka nije dobijena značajna razlika ($p=0,148$, $p>0,05$).

11. Posete lekaru

Tabela 18: Posete pacijenata lekaru

| grupa | nikad | jednom nedeljno | jednom mesečno | jednom godišnje | ukupno |
|--------------------|-------|-----------------|----------------|-----------------|--------|
| prelomi | 2 | 31 | 36 | 31 | 100 |
| artritis | 3 | 23 | 47 | 27 | 100 |
| prelomi i artritis | 2 | 17 | 10 | 4 | 33 |

Primenom Kruskal Wallis testa dobijena je visoko statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($p=0,007$, $p<0,01$).

Pošto smo utvrdili da postoji statistički značajna razlika u posetama lekaru pre hospitalizacije, pomoću Mann-Whitney testa smo utvrdili međugrupne razlike.

Dobijena je statistički značajna razlika između pacijenata sa prelomom i pacijenata sa prelomom i znacima artritisa ($p=0,006$, $p<0,01$), kao i između pacijenata sa artritismom i

pacijenata sa prelomom i znacima prelomom sa artritisa ($p=0,002$, $p<0,01$). Nije dobijena statistički značajna razlika između pacijenata sa prelomom i artritismom ($p=0,827$, $p>0,05$).

12. Fizička aktivnost pacijenata pre hospitalizacije

Tabela 19: Fizička aktivnost pacijenata pre hospitalizacije

| grupa | mala | umerena | izražena | ukupno |
|--------------------|------|---------|----------|--------|
| prelomi | 29 | 54 | 17 | 100 |
| artritis | 47 | 41 | 12 | 100 |
| prelomi i artritis | 9 | 16 | 8 | 33 |

Primenom Kruskal Wallis testa dobijena je statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($p=0,016$, $p<0,05$).

Pošto smo utvrdili da postoji statistički značajna razlika kada je u pitanju fizička aktivnost, pomoću Mann-Whitney testa smo utvrdili međugrupne razlike.

Dobijena je statistički značajna razlika između pacijenata sa prelomom i artritismom ($p=0,013$, $p<0,05$) i pacijenata sa artritismom i pacijenata sa prelomom i znacima artritisa ($p=0,026$, $p<0,05$). Nije dobijena statistički značajna razlika između pacijenata sa prelomom i pacijenata sa prelomom i znacima artritisa ($p=0,534$, $p>0,05$).

13. Faktori rizika-pušenje, kafa, alkohol

Tabela 20: Faktori rizika- pušenje, kafa, alkohol

| grupa | pušenje | | kafa | | alkohol | |
|------------------------|---------|----|-------|----|---------|----|
| | da | ne | da | ne | da | ne |
| prelomi | 56 | 44 | 84 | 16 | 37 | 63 |
| artritis | 35 | 65 | 79 | 21 | 24 | 76 |
| prelomi sa artritismom | 14 | 19 | 29 | 4 | 12 | 21 |
| p | 0,011 | | 0,438 | | 0,113 | |

Primenom Kruskal Wallis testa dobijena je statistički značajna razlika između ispitivanih grupa kod pušenja ($p=0,011$, $p<0,05$), dok nije dobijena statistički značajna razlika kod kafe ($p=0,438$, $p>0,05$), kao i kod konzumiranja alkohola ($p=0,113$, $p>0,05$). Pošto smo utvrdili da postoji statistički značajna razlika kada je u pitanju pušenje, pomoću Mann-Whitney testa smo utvrdili međugrupne razlike.

Dobijena je statistički značajna razlika između pacijenata sa prelomom i artritismom ($p=0,003$, $p<0,01$). Nije dobijena statistički značajna razlika između pacijenata sa prelomom i pacijenata sa prelomom znacima artritisa ($p=0,177$, $p>0,05$), kao ni kod pacijenata sa artritismom i pacijenata sa prelomom i znacima artritisa ($p=0,445$, $p>0,05$).

14. Oboljenja drugih organskih sistema

Tabela 21: Prikaz oboljenja drugih organskih sistema

| grupa | KVS | | resp.sistem | | CNS | | GIT | | metabolizam | |
|------------------------------|-------|----|-------------|----|-------|----|-------|----|-------------|----|
| | da | ne | da | ne | da | ne | da | ne | da | ne |
| prelomi | 76 | 23 | 31 | 69 | 20 | 80 | 33 | 67 | 40 | 60 |
| artritis | 75 | 25 | 24 | 76 | 25 | 75 | 29 | 71 | 46 | 54 |
| Prelomi sa artritismom | 24 | 9 | 17 | 16 | 5 | 28 | 10 | 23 | 10 | 23 |
| p | 0,942 | | 0,013 | | 0,440 | | 0,827 | | 0,270 | |

Primenom Kruskal Wallis testa dobijena je statistički značajna razlika između ispitivanih grupa kod oboljenja respiratornog sistema ($p=0,013$, $p<0,05$), dok nije dobijena statistički značajna razlika kod oboljenja KVS ($p=0,942$, $p>0,05$), kod oboljenja CNS-a ($p=0,440$, $p>0,05$), kod oboljenja GIT-a ($p=0,827$, $p>0,05$), kao i kod metaboličkih oboljenja ($p=0,270$, $p>0,05$).

Pošto smo utvrdili da postoji statistički značajna razlika kada su u pitanju respiratorna oboljenja, pomoću Mann-Whitney testa smo utvrdili međugrupne razlike.

Dobijena je statistički značajna razlika između pacijenata sa prelomom i pacijenata sa prelomom i znacima artritisa ($p=0,034$, $p<0,05$), kao i kod pacijenata sa artritismom i pacijenata sa prelomom i znacima artritisa ($p=0,003$, $p<0,01$).

Nije dobijena statistički značajna razlika između pacijenata sa prelomom i pacijenata sa artritismom ($p=0,269$, $p>0,05$).

15. Upotreba lekova

Tabela 22: Prikaz upotrebe lekova

| grupa | kortikosteroidi | | antiepileptici | | diuretici | | jaki analgetici | | slabi analgetici | |
|------------------------------|-----------------|----|----------------|----|-----------|----|-----------------|----|------------------|----|
| | da | ne | da | ne | da | ne | da | ne | da | ne |
| prelomi | 32 | 68 | 5 | 95 | 61 | 39 | 47 | 53 | 77 | 23 |
| artritis | 23 | 77 | 7 | 93 | 50 | 50 | 39 | 61 | 76 | 24 |
| prelomi sa artritismom | 9 | 24 | 3 | 30 | 20 | 13 | 10 | 23 | 21 | 12 |
| p | 0,363 | | 0,678 | | 0,253 | | 0,203 | | 0,287 | |

Primenom Kruskal Wallis testa nije dobijena je statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ni kod jedne grupe lekova: kortikosteroidi ($p=0,363$, $p>0,05$), antiepileptici ($p=0,678$, $p>0,05$), diuretici ($p=0,253$, $p>0,05$), jaki analgetici ($p=0,203$, $p>0,05$), slabi analgetici ($p=0,287$, $p>0,05$).

16. Izlaganje pacijenata suncu

Tabela 23: Izlaganje pacijenata suncu

| grupa | ne | malo | umereno | izraženo | ukupno |
|--------------------|----|------|---------|----------|--------|
| prelomi | 30 | 42 | 20 | 8 | 100 |
| artritis | 24 | 42 | 23 | 11 | 100 |
| prelomi i artritis | 12 | 12 | 8 | 1 | 33 |

Statističkom obradom podataka nije dobijena značajna razlika ($p=0,298$, $p>0,05$).

17. Menopauza

Ukupno je bilo 140 osoba ženskog pola, a većina je u trenutku ispitivanja bila u menopauzi ($p < 0,01$).

Tabela 24: Broj ispitanika ženskog pola u menopauzi

| | da | ne | ukupno |
|--------------------|----|----|--------|
| prelomi | 56 | 9 | 65 |
| artritis | 50 | 8 | 58 |
| prelomi i artritis | 16 | 1 | 17 |

Statističkom obradom podataka nije dobijena značajna razlika ($p = 0,659$, $p > 0,05$).

18. Osteoporoza

Tabela 25: Osteoporoza

| | nije ispitivana | lečena | dijagnostikovana | ispitivana, ali je nema | ukupno |
|--------------------|-----------------|--------|------------------|-------------------------|--------|
| prelom | 54 | 23 | 17 | 6 | 100 |
| artritis | 50 | 16 | 9 | 25 | 100 |
| prelomi i artritis | 22 | 2 | - | 9 | 33 |

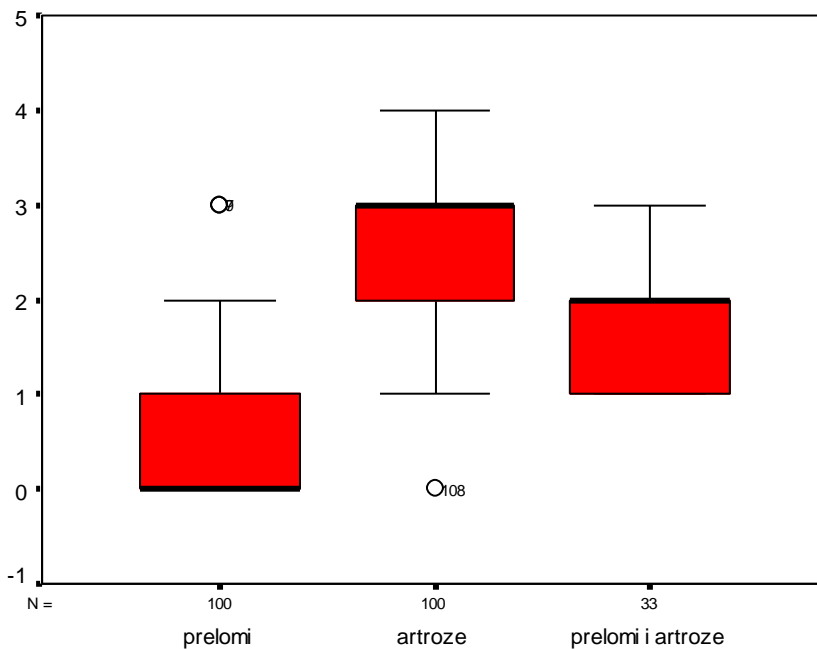
Statističkom obradom podataka nije dobijena značajna razlika ($p = 0,232$, $p > 0,05$).

19. Znaci artritisa kod ispitanika (I-IV stadijum)

Tabela 26: Znaci artritisa kod ispitivanih grupa

| grupa | 0 | I | II | III | IV | ukupno |
|--------------------|----|----|----|-----|----|--------|
| prelomi | 65 | 31 | 2 | - | - | 100 |
| artritis | 1 | 6 | 26 | 48 | 19 | 100 |
| prelomi i artritis | - | 14 | 11 | 8 | - | 33 |

Primenom Kruskal Wallis testa dobijena je visoko statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($p = 0,000$, $p < 0,01$).



GRUPA

Grafik 5: Prikaz postojanja artritisa po grupama

Pošto smo utvrdili da postoji statistički značajna razlika kada su u pitanju degenerativne promene, pomoću Mann-Whitney testa smo utvrdili međugrupne razlike.

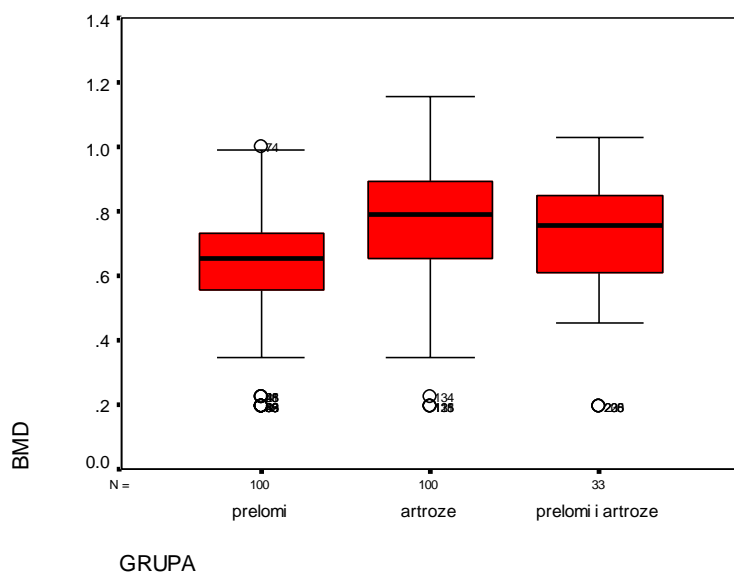
Dobijena je statistički značajna razlika između pacijenata sa prelomom i pacijenata sa artritismom ($p=0,000$, $p<0,01$), kod pacijenata sa prelomom i pacijenata sa prelomom i znacima artritisa artritismom ($p=0,000$, $p<0,01$), između pacijenata sa artritismom i pacijenata sa prelomom i znacima artritisa ($p=0,000$, $p>0,01$).

20. Gustina koštane mase

Tabela 27: Gustina koštane mase kod ispitanika

| grupa | n | $(\bar{x} \pm SD)$ | min | max |
|--------------------|-----|----------------------|-------|-------|
| prelomi | 100 | 0,613 ± 0,192 | 0,195 | 0,998 |
| artritis | 100 | 0,775 ± 0,200 | 0,195 | 1,157 |
| prelomi i artritis | 33 | 0,717 ± 0,218 | 0,195 | 1,031 |

Primenom Kruskal-Wallis testa dobijena je visoko statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($p=0,000$, $p<0,01$).



Grafik 6: Gustina koštane mase po grupama

Pošto smo utvrdili da postoji statistički značajna razlika kada je u pitanju koštana gustina pomoću Mann-Whitney testa smo utvrdili međugrupne razlike.

Dobijena je statistički značajna razlika između pacijenata sa prelomom i pacijenata sa artritisom ($p=0,000$, $p<0,01$), kod pacijenata sa prelomom i pacijenata sa prelomom i znacima artritisa ($p=0,003$, $p<0,01$).

Nije dobijena statistički značajna razlika između pacijenata sa artritisom i pacijenata sa prelomom i znacima artritisa ($p=0,194$, $p>0,05$).

4.2 DXA i HSA

Ispitivanje je urađeno na ukupno 73 ispitanika ženskog pola, od čega je 35 bilo sa degenerativnim oboljenjem kuka- osteoartritisom (OA), a 38 pacijenta je bilo sa prelomom vrata butne kosti (CF).

U tabelama 30a i 30b je prikazana deskripcija vrednosti gustine mineralne materije (BMD) i sadržaja mineralne materije (BMC) za obe grupe ispitanika:

Tabela 30a: **Gustina mineralne materije- BMD (eng.Bone Mineral Density)**

| grupa | N | min | max | Srednja vrednost | SD | Interval poverernja | |
|-------|----|-------|-------|------------------|-------|---------------------|--------|
| | | | | | | donja | gornja |
| OA | 35 | 0,548 | 1,057 | 0,735 | 0,127 | 0,692 | 0,779 |
| CF | 38 | 0,401 | 0,982 | 0,628 | 0,117 | 0,589 | 0,666 |

Tabela 30b: **Sadržaj mineralne materije- BMC (eng.Bone Mineral Content)**

| grupa | N | min | max | Srednja vrednost | SD | Interval poverenja | |
|-------|----|------|------|------------------|-------|--------------------|--------|
| | | | | | | donja | gornja |
| OA | 35 | 2,64 | 5,61 | 3,73 | 0,668 | 3,50 | 3,95 |
| CF | 38 | 1,98 | 4,68 | 3,18 | 0,631 | 2,97 | 3,39 |

U tabeli 30a i 30b je prikazana deskripcija sadržaja i gustine mineralne materije za region vrata butne kosti. Koštana gustina je značajno veća u regionu vrata kod pacijenta obolelih od osteoartritisa u odnosu na pacijente sa prelomom kuka.

Tabela 31: t-test

| | OA($\bar{x}\pm SD$) | HF ($\bar{x}\pm SD$) | t- test | P |
|------------------------------------|-----------------------|------------------------|---------|---------|
| Vrat butne kosti | | | | |
| BMC(g) | 3,73±0,66 | 3,15±0,59 | 3,888 | 0,000 * |
| BMD(g/cm ²) | 0,73±0,12 | 0,62±0,11 | 4,049 | 0,000* |
| A (cm ²) | 5,09±0,46 | 5,21±0,52 | 1,077 | 0,285 |
| Intertrohanterna regija | | | | |
| BMC(g) | 21,8±4,90 | 17,2±3,83 | 4,498 | 0,000* |
| BMD(g/cm ²) | 1,04±0,18 | 0,85±0,14 | 4,658 | 0,000* |
| Trohanterna regija | | | | |
| BMC(g) | 6,25±1,48 | 5,40±1,08 | 2,777 | 0,006* |
| BMD(g/cm ²) | 0,65±0,13 | 0,54±0,09 | 3,925 | 0,000* |
| Regija kuka | | | | |
| BMC(g) | 3,73±0,66 | 3,15±0,59 | 4,886 | 0,000* |
| BMD(g/cm ²) | 0,73±0,12 | 0,62±0,11 | 5,024 | 0,000* |
| A (cm ²) | 35,7±3,40 | 36,14±3,72 | 0,424 | 0,673 |
| HSA vrat butne kosti | | | | |
| BMD(g/cm ²) | 0,90±0,15 | 0,85±0,24 | 1,086 | 0,282 |
| PD (cm) | 3,45±0,26 | 3,47±0,25 | -0,315 | 0,754 |
| ED (cm) | 3,10±0,28 | 3,19±0,25 | -1,353 | 0,181 |
| CSA(cm ²) | 2,94±0,50 | 2,79±0,76 | 0,982 | 0,330 |
| CSMI (cm ⁴) | 2,90±0,76 | 2,84±0,85 | 0,335 | 0,739 |
| Z (cm ³) | 1,47±0,29 | 1,39±0,39 | 1,059 | 0,293 |
| CTh.(cm) | 0,17±0,03 | 0,14±0,03 | 3,747 | 0,000* |
| BR | 11,8±2,67 | 13,9±2,82 | 3,185 | 0,002* |
| HSA intertrohanterne regije | | | | |
| BMD(g/cm ²) | 0,91±0,21 | 0,73±0,12 | 4,401 | 0,000* |
| PD(cm) | 5,64±0,35 | 5,60±0,35 | 0,489 | 0,626 |
| ED(cm) | 4,87±0,40 | 5,02±0,34 | 1,681 | 0,097 |
| CSA(cm ²) | 4,90±1,17 | 3,89±0,72 | 4,393 | 0,000* |
| CSMI (cm ³) | 14,48±3,68 | 11,4±3,46 | 3,628 | 0,001* |
| Z(cm ³) | 4,43±1,08 | 3,45±0,94 | 4,088 | 0,000* |
| CTh.(cm) | 0,38±0,09 | 0,29±0,06 | 4,471 | 0,000* |
| BR | 9,09±2,47 | 11,7±2,90 | 4,249 | 0,000* |
| HSA tela butne kosti | | | | |
| BMD(g/cm ²) | 1,49±0,25 | 1,24±0,21 | 4,587 | 0,000* |
| PD(cm) | 3,07±0,18 | 3,09±0,17 | 0,380 | 0,705 |
| ED(cm) | 1,95±0,38 | 2,22±0,30 | 3,345 | 0,001* |
| CSA(cm ²) | 4,36±0,69 | 3,63±0,57 | 4,872 | 0,000* |
| CSMI (cm ³) | 3,94±0,71 | 3,55±0,60 | 2,465 | 0,016* |
| Z(cm ³) | 2,47±0,34 | 2,19±0,31 | 3,672 | 0,000* |
| CTh.(cm) | 0,56±0,13 | 0,43±0,09 | 4,662 | 0,000* |
| BR | 2,98±0,80 | 3,90±1,10 | 4,109 | 0,000* |
| Kolodijafizalni ugao | 124,65±6,55 | 125±7,22 | 0,620 | 0,537 |
| Dužina osovine kuka | 104,42±9,02 | 105,84±7,90 | 0,710 | 0,480 |

Tabela 32. Analiza kovarijance (adjusting) *

| varijabla | OA ($\bar{x} \pm SE$) | CF($\bar{x} \pm SE$) | F | p |
|------------------------------------|-------------------------|------------------------|-------|--------|
| Vrat butne kosti | | | | |
| BMC(g) | 3,517±0,77 | 3,347±0,74 | 2,357 | 0,129 |
| BMD(g/cm ²) | 0,698±0,16 | 0,656±0,15 | 3,356 | 0,071 |
| A (cm ²) | 5,052±0,90 | 5,254±0,86 | 2,435 | 0,123 |
| Intertrohanterna regija | | | | |
| BMC(g) | 20,615±0,605 | 18,351±0,579 | 6,707 | 0,012* |
| BMD(g/cm ²) | 0,993±0,24 | 0,898±0,23 | 7,803 | 0,007* |
| Trohanterna regija | | | | |
| BMC(g) | 6,004±0,204 | 5,637±0,195 | 1,549 | 0,218 |
| BMD(g/cm ²) | 0,621±0,16 | 0,579±0,15 | 3,414 | 0,069 |
| Regija kuka | | | | |
| BMC(g) | 30,123±0,750 | 26,907±0,718 | 8,806 | 0,004* |
| BMD(g/cm ²) | 0,842±0,19 | 0,756±0,18 | 9,475 | 0,003* |
| A (cm ²) | 35,543±0,629 | 36,367±0,602 | 0,820 | 0,368 |
| HSA vrat butne kosti | | | | |
| BMD(g/cm ²) | 0,865±0,34 | 0,886±0,32 | 0,189 | 0,665 |
| PD (cm) | 3,441±0,43 | 3,481±0,41 | 0,409 | 0,524 |
| ED (cm) | 3,109±0,45 | 3,188±0,43 | 1,478 | 0,228 |
| CSA(cm ²) | 2,814±0,106 | 2,920±0,101 | 0,485 | 0,448 |
| CSMI (cm ⁴) | 2,754±0,126 | 2,983±0,121 | 1,575 | 0,214 |
| Z (cm ³) | 1,404±0,55 | 1,460±0,53 | 0,483 | 0,489 |
| CTh.(cm) | 0,165±0,004 | 0,155±0,004 | 2,758 | 0,101 |
| BR | 12,467±0,424 | 13,275±0,405 | 1,738 | 0,192 |
| HSA intertrohanterne regije | | | | |
| BMD(g/cm ²) | 0,864±0,23 | 0,782±0,22 | 5,886 | 0,018* |
| PD(cm) | 5,613±0,59 | 5,627±0,56 | 0,029 | 0,866 |
| ED(cm) | 4,894±0,63 | 5,000±0,60 | 1,352 | 0,249 |
| CSA(cm ²) | 4,594±0,120 | 4,185±0,115 | 5,556 | 0,021* |
| CSMI (cm ³) | 13,582±0,512 | 12,268±0,490 | 3,160 | 0,080 |
| Z(cm ³) | 4,154±0,141 | 3,713±0,135 | 4,673 | 0,034* |
| CTh.(cm) | 0,359±0,10 | 0,320±0,10 | 6,657 | 0,012* |
| BR | 9,753±0,398 | 11,160±0,381 | 5,997 | 0,017* |
| HSA telo butne kosti | | | | |
| BMD(g/cm ²) | 1,431±0,31 | 1,306±0,30 | 7,670 | 0,007* |
| PD(cm) | 3,076±0,28 | 3,098±0,27 | 0,281 | 0,598 |
| ED(cm) | 2,010±0,52 | 2,172±0,50 | 4,533 | 0,037* |
| CSA(cm ²) | 4,161±0,78 | 3,829±0,75 | 8,623 | 0,005* |
| CSMI (cm ³) | 3,793±0,95 | 3,699±0,91 | 0,470 | 0,495 |
| Z(cm ³) | 2,385±0,44 | 2,279±0,42 | 2,792 | 0,099* |
| CTh.(cm) | 0,533±0,015 | 0,468±0,015 | 8,625 | 0,005* |
| BR | 3,202±0,141 | 3,709±0,135 | 6,242 | 0,015* |
| Kolodijafizalni ugao | 124,210±1,167 | 126,070±1,116 | 1,218 | 0,274 |
| Dužina osovine kuka | 104,649±1,378 | 105,639±1,317 | 0,247 | 0,621 |

* Napomena za tabelu 32: rezultati su prilagođeni standardizovanoj telesnoj visini i težini:

-za grupu sa osteoartritisom- TT =79,90 kg, TV = 160,80 cm

-za grupu sa prelomom vrata butne kosti TT = 67,30 kg, TV = 160,00 cm

Korišćenjem t-testa ispitali smo značajnost razlike u prosečnim vrednostima ispitivanih karakteristika između dve grupe ispitanika (tabela 31). Pacijenti oboleli od osteoartritisa imaju značajno veću količinu i gustinu koštane mase u regionu vrata, intertrohanteričnom i trohanteričnom regionu (tabela 31). Takođe je kod ovih pacijenata značajno veća ukupna koštana masa i gustina u kuku u poređenju sa pacijentima sa prelomom kuka (tabela 31).

U vratu butne kosti debljina korteksa (Cth) je značajno veća kod pacijenata obolelih od osteoartritisa ($p < 0,0001$). Statistički značajna razlika je dobijena i kod indeksa izvijanja (BR), i on je značajno veći kod pacijenata sa prelomom vrata butne kosti ($p < 0,01$) (tabela 31).

Analizom intertrohanterne regije dobili smo statistički značajnu razliku kod BMD koji je veći kod pacijenata sa osteoartritisom ($p < 0,0001$). Ovaj BMD se dobija indirektno iz formule: $BMD_{it} = CSA_{it} / P_{dit} \times 1,05$ (gde je 1,05 konstanta koja označava stepen mineralizacije). Za razliku od regiona vrata butne kosti, kod intertrohanterne regije je dobijena statistički značajna razlika kod svih parametara osim PD i ED.

Tako je dobijeno da je indeks otpora na opterećenje (CSA) i indeks strukturalnog rigiditeta (CSMI) statistički značajno veći kod pacijenata sa osteoartritisom.

Indikator sile savijanja (z) je značajno veći kod pacijenata sa prelomom vrata butne kosti ($p < 0,0001$).

Debljina korteksa (Cth) je veća kod pacijenata sa osteoartritisom ($p < 0,0001$), dok je indeks izvijanja (BR) statistički značajno veći kod pacijenata sa prelomom vrata butne kosti ($p < 0,0001$).

I u regionu tela butne kosti, kao i u prethodna dva regiona, BMD je statistički značajno veći kod pacijenata sa osteoartritisom ($p < 0,0001$). Ovde je dobijena statistički značajna razlika i kod vrednosti endkortikalnog dijametra (ED) i on je značajno veći kod pacijenta sa prelomom vrata butne kosti ($p < 0,01$).

Indeks otpora na opterećenje (CSA) je visoko značajno veći kod pacijenata sa osteoartritisom kuka ($p < 0,0001$). Indeks strukturalnog rigiditeta (CSMI) takođe je veći kod pacijenata sa osteoartritisom ($p < 0,05$).

Indikator sile savijanja (z) u regionu tela butne kosti je veći kod pacijenata sa osteoartritisom kuka ($p < 0,0001$), a isto važi i za debljinu korteksa (Cth) ($p < 0,0001$) (tabela 31).

Indeks izvijanja (BR) je kao i u ostalim ispitivanim regionima veći kod pacijenata sa prelomom vrata butne kosti ($p < 0,0001$).

Potom smo sve dobijene rezultate na proksimalnim okrajcima butne kosti žena prilagodili standardizovanoj telesnoj visini i težini da bismo izbegli uticaje ovih parametara na dobijene rezultate.

Posle prilagođavanja (eng. *adjusting*) parametara, analizom kovarijanse ispitivali smo razlike između svih ispitivanih karakteristika kod obe grupe (tabela 32). Analizom podataka dobijenih pomoću DXA, posle prilagođavanja nismo dobili statistički značajnu razliku za BMD i BMC u regionu vrata butne kosti ($p > 0,05$). Međutim u intertrohanternoj regiji BMCit je bio veći kod pacijenata sa osteoartritisom ($p < 0,05$), a isto važi i za BMDit ($p < 0,01$). U trohanternoj regiji nije dobijena statistički značajna razlika za ova dva parametra, dok su analizom cele regije kuka dobijene veće vrednosti za ukupnu koštanu masu i gustinu kod pacijenata sa osteoartritisom ($p < 0,01$).

Posle *adjustinga* nije bilo statistički značajne razlike između dve grupe kod analize parametara **na vratu butne kosti** ($p > 0,05$).

Kod **intertrohanterne regije** posle *adjustinga* smo dobili statistički značajnu razliku kod BMDit, koji je veći u kod pacijenata sa osteoartritisom (tabela 32). Indeks otpora na opterećenje (CSAit) je i posle prilagođavanja veći kod pacijenata sa osteoartritisom ($p < 0,05$), dok se ta razlika posle prilagođavanja gubi za indeks

strukturalnog rigiditeta (CSMI) ($p=0,214$). Indikator sile izvijanja (z) i debljina korteksa (Cth) su i posle prilagođavanja rezultata značajno veći kod pacijenata sa osteoartritisom ($p<0,01$), dok je indeks savijanja (BR) veći kod pacijenata sa prelomom. ($p<0,01$).

Analizom rezultata HSA posle prilagođavanja za region **tela butne kosti** dobili smo da je BMD veći kod pacijenata sa prelomom vrata butne kosti ($p<0,01$). Ovde imamo, za razliku od prethodna dva regiona, značajno veći endkortikalni dijametar (ED) kod pacijenata sa prelomom vrata butne kosti ($p<0,05$). Indeks otpora na opterećenje (CSA) je i posle prilagođavanja veći kod pacijenata sa osteoartritisom ($p<0,01$), a isto važi i za debljinu korteksa ($p<0,01$) i indikator sile izvijanja ($p<0,05$).

Indeks savijanja je, kao i kod ostalih regiona veći kod pacijenata sa prelomom vrata butne kosti ($p<0,05$).

Primetili smo da se razlike između dve grupe za navedena dva regiona smanjuju, ali su i dalje statistički značajne (za nivo značajnosti 0,05). Ovo važi za sve parametre osim za CSMI kod intertrohanterne i regije tela butne kosti, gde se posle *adjustinga* gubi statistički značajna razlika. (tabela 32)

I analiza varijanse je pokazala da se signifikantne razlike za posmatrane parametre u odnosu na definisane starosne kategorije uočavaju većinom u intertrohanternom predelu i telu butne kosti.

Vrednosti kolodijafizalnog ugla i dužine osovne kuka (HAL) pokazuju da nema statistički značajne razlike između dve grupe ispitanika (kako pre, tako i posle *adjustinga*).

4.3. Mikro CT

U tabeli su prikazani rezultati mikro CT analize regiona vrata butne kosti kod pacijenata sa osteoartritisom i kontrolne grupe.

Tabela 33: Trabekularna mikro arhitektura u superolateralnom i inferomedijalnom delu vrata butne kosti kod žena u menopauzi sa osteoartritisom i kontrolnoj grupi

| Parametar | region | KG±SD | OA±SD | KG-OA* | p | SL-IM* |
|-----------|--------|-----------|-----------|-----------|-------|--------|
| | | | | % razlika | | p |
| BV/TV | SL | 0,09±0,03 | 0,13±0,11 | -51,98 | 0,261 | <0,001 |
| | IM | 0,15±0,04 | 0,17±0,10 | -12,71 | | |
| ConnD | SL | 0,52±0,37 | 1,76±1,34 | -238,29 | 0,008 | 0,001 |
| | IM | 0,85±0,60 | 2,62±2,28 | -210,18 | | |
| SMI | SL | 2,65±0,36 | 1,78±0,95 | 32,79 | 0,005 | 0,010 |
| | IM | 2,29±0,41 | 1,49±0,91 | 35,22 | | |
| Tb.N | SL | 1,25±0,05 | 1,20±0,16 | 4,43 | 0,761 | 0,015 |
| | IM | 1,28±0,07 | 1,37±0,28 | -6,91 | | |
| Tb.Th | SL | 0,20±0,05 | 0,22±0,07 | -9,87 | 0,759 | 0,009 |
| | IM | 0,26±0,07 | 0,23±0,05 | 13,29 | | |
| Tb.Sp | SL | 0,67±0,29 | 0,88±0,12 | -30,61 | 0,098 | 0,004 |
| | IM | 0,65±0,27 | 0,78±0,11 | -19,87 | | |
| DA | SL | 1,72±0,26 | 1,48±0,40 | 13,59 | 0,006 | <0,001 |
| | IM | 2,27±0,25 | 1,95±0,18 | 14,26 | | |

*KG-OA – kontrolna grupa vs osteoartritis grupa: % razlike u svakom regionu i značajnost uticaja grupe na mikro CT parametre nezavisno od regiona.

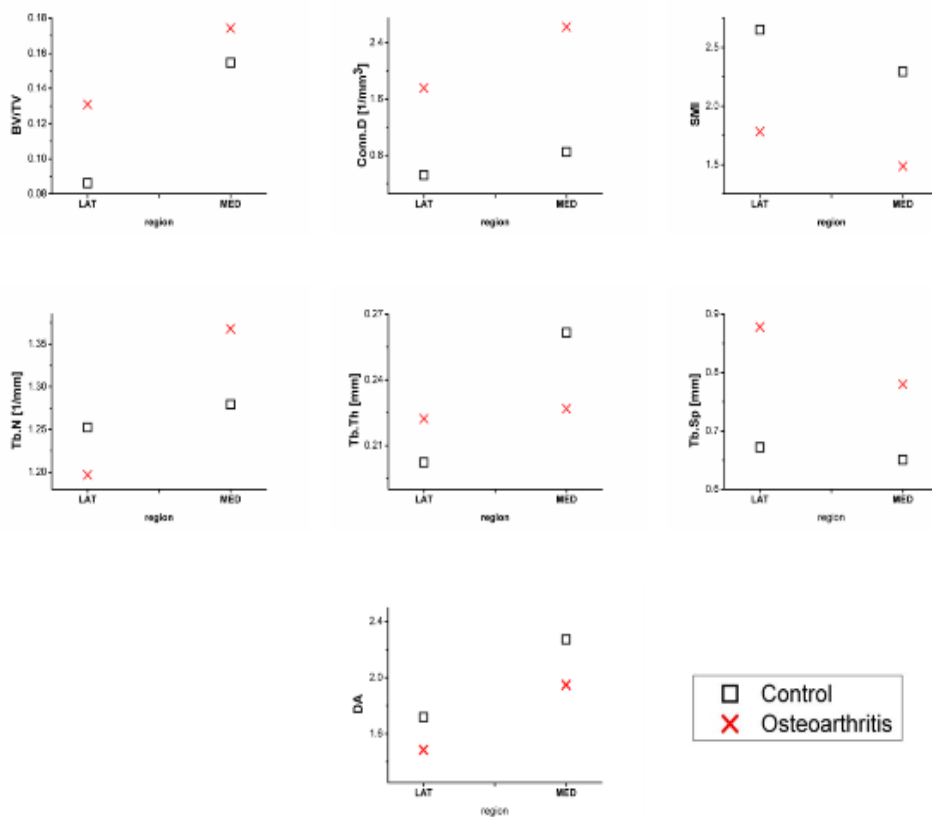
* SL-IM - superolateralni vs inferomedijalni region vrata: značajnost uticaja regiona na mikro CT parametre.

Rezultati su pokazali da postoji značajan varijabilitet kad su u pitanju ispitanici sa osteoartritisom, ali je jasan trend jačanja trabekularne mikroarhitekture poredeći sa kontrolnom grupom (Tabela 33, Grafik 7). Grupa sa osteoartritisom pokazuje značajno veću povezanost trabekula ($p=0,008$), značajno manji indeks strukturalnog modela ($p=0,005$) i značajno smanjenu anizotropiju ($p=0,006$). Ova značajnost ostaje i posle prilagođavanja rezultata za BV/TV: (Conn.D: $p=0,018$; SMI: $p=0,002$; DA: $p=0,002$)

U grupi sa osteoartritisom postoji i povećan procenat koštane frakcije, ali nije statistički značajan. Ono što je interesantno je da je procenat koštane frakcije u superolateralnom delu vrata za oko 50% veći kod osteoartrisa nego kod kontrolne grupe (0,13 vs 0,09).

Kada se govori o uticaju regiona na parametre mikroarhitekture, naši rezultati su pokazali sa su svi parametri značajno zavisni od regiona ($p < 0,05$), a inferomedijalni deo vrata pokazuje bolju mikroarhitekturu od superolateralnog regiona (tabela 33, grafik 7). Stepen koštane frakcije je bio veći u inferomedijalnom regionu za 33% kod kontrolne grupe, a za 80% kod osteoartrisa.

U obe grupe postoji smanjenje povezanosti trabekula za oko 50% i smanjenje anizotropije za 30% u superolateralnom regionu.



Grafik 7. Trabekularna mikro arhitektura u superolateralnom i inferomedijalnom delu vrata butne kosti kod žena u menopauzi sa osteoartritisom i kontrolnoj grupi

5. DISKUSIJA

Zbog činjenice da su dva najčešća oboljenja muskulo skeletnog sistema kod starijih osteoartritis i prelomi kuka, od velike važnosti je da se razume odnos između ova dva entiteta.

Uopšteno, istraživanja koja se bave ovom temom se mogu svrstati u dve osnovne grupe: ona koje ukazuju da osteoartritis nije zaštitni faktor u nastanku preloma vrata butne kosti [35,77] i ona koja ukazuju da osobe sa degenerativno izmenjenim kukom retko imaju prelome kuka [22,36,113]. Postoje i studije koje pokazuju da su prelomi čak češći kod pacijenata sa osteoartritisom, što se objašnjava težim načinom padanja osoba sa artritisom kuka [114].

Povezanost između osteoartritisa i osteoporoze, odnosno preloma proksimalnog okrajka femura, kao najteže kliničke manifestacije osteoporoze je privlačila pažnju mnogih istraživača. Na moguću negativnu korelaciju su prvi ukazali Foss i Beyers, koji su ukazali na visok procenat preloma kuka kod pacijenata sa malom koštanom gustinom (merene na metakarpalnim kostima) i veoma povećanu gustinu koštane mase kod pacijenata sa osteoartritisom [115]. Njihovo opažanje je dovelo do serije istraživanja koja su se bavila vezom između patogeneze ova dva stanja.

Zahvaljujući elektronskoj mikroskopiji glave butne kosti između pacijenata sa prelomom i pacijenata sa osteoartritisom, pokazano je postojanje značajnih razlika u trabekularnoj kosti, kolagenim vlakanima, lakunama i osteoblastima, što ukazuje na negativnu povezanost osteoartritisa i osteoporoze [116].

Sa aspekta biomehanike, zbog stalnog izlaganja kompresionim i tenzionim silama, kosti se tokom života remodeliraju i ovaj proces u velikoj meri zavisi od modela stresa kome su kosti izložene. Koštana masa koje je stvorena tokom rasta, održava se tokom života, da bi sa starošću došlo do gubitka koštane mase usled negativnog balansa između stvaranja i resorpcije kosti tokom remodelovanja. U trabekularnoj kosti se istanjuju trabekule i smanjuje se njihov broj i povezanost. U dugim kostima usled gubitka koštane mase dolazi do endostalne resorpcije korteksa, ali i do kompenzatornog

uvećanja debljine periosta (periostalna apozicija), što povećava koštanu snagu. Na osnovu ova dva fiziološka procesa se procenjuje stepen fragilnosti kosti i upravo osteoporoza se definiše kao poremećaj veličini koštane mase, ali tokom starenja dolazi i do promena na nivou samog materijala od koga su kosti izgrađene čime nastaje degradacija u kvalitetu kostiju koji dovodi do povećane fragilnosti.

Pored koštane mase i kvaliteta kostiju, kao važan faktor rizika za pojavu preloma se izdvaja pad. Ako poredimo pad i fragilnost skeleta kao faktore rizika za prelom kuka kod starih ljudi prednost treba dati padu, odnosno prevenciju preloma kuka treba sprovoditi pre svega prevencijom pada (smanjenjem faktora rizika koji dovode do pada) [117].

Osteoartritis, kao drugi najznačajniji klinički entitet, je povezan sa mehaničkim stresom i starenjem. Nekoliko promena se dešava u zglobu, uključujući fragilne prelome, gubitak otpora u hrskavici, smanjenu mišićnu snagu, smanjenu elastičnost ligamenata i redistribuciju masti. Prema klasičnom shvatanju, primarna vidljiva patološka promena u osteoartritisu je lezija hrskavice. Jednim delom ovo je uslovljeno smanjenom sposobnošću hondrocita da odgovore na stimulaciju faktorima rasta (pre svega IGF- I i TGF- β). Zbog smanjenog zglobnog prostora i istanjene hrskavice, na hrskavici se javljaju zone erozije i fisure čime subhondralna kost postaje izložena većem stresu. U njoj dolazi do razvoja subhondralnih cisti, zadebljanja trabekula i formiranja osteofita a u samom zglobu do sinovijalne inflamacije [118].

Radin je u svom istraživanju pokazao da primarno gubitak elastičnosti subhondralne kosti dovodi do osteoartritisa. Prema ovoj pretpostavci, gubitak elastičnosti utiče na smanjenu sposobnost apsorpcije šoka, što dovodi do lakše kompresije artikularne hrskavice i poremećaja njene ishrane. Ovaj poremećaj posledično dovodi do kompresivne nekroze i sekundarnog oštećenja hrskavice [119].

Ova situacija nije povoljna za povećanje elastičnosti i potporu subhondralnoj kosti. Todd je pokazao da izolovane trabekularne frakture nastaju kao rezultat zamora u osteoporotičnom proksimalnom femuru i da to dovodi do glavne frakture [120].

Dakle, mikrofrakture u glavi butne kosti dovode do lokalnog kolapsa koji rezultuje insuficijencijom hrskavice, a kao krajnji rezultat tog procesa nastaje osteoartritis.

Na samom početku ovog istraživanja susreli smo se sa problemom definisanja osteoartritisa, s obzirom na raznolikost kliničke slike i radioloških karakteristika.

Iako još ne postoji jasan konsenzus oko toga kako definisati osteoartritis, u pogledu dijagnoze nativne radiografije predstavljaju osnove definicije ove bolesti u epidemiološkim studijama [121].

Prvi deo ovog istraživanja se odnosio na ispitivanje uticaja najznačajnijih epidemioloških faktora na pojavu preloma kuka i/ili osteoartritisa. U tom smislu su ispitanici podeljeni u tri grupe:

I grupa- osobe sa prelomom kuka (100 ispitanika)

II grupa- osobe sa artritism kuka (100 ispitanika)

III grupa- osobe sa prelomom kuka i radiografskim znacima artritisa (33 ispitanika)

U našem istraživanju su u sve tri grupe dominantno bile zastupljene osobe ženskog pola, ali nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa. O uticaju pola na pojavu i progresiju osteoartritisa i danas postoje kontraverze [122]. Postoje studije koje ukazuju da je progresija osteoartritisa izraženija kod osoba ženskog pola [123], dok neki drugi istraživači tvrde da pol nema uticaja na progresiju osteoartritisa [124].

U velikoj studiji o osteoartritisu kolena koja je rađena 90-tih godina prošlog veka, a koja se bavila faktorima rizika sa osteoartritis, zaključeno je da žene imaju izraženije znakove osteoartritisa, da je kod njih ovom bolešću pogođeno više zglobova, a kao uzrok toga se pominje manjak estrogena u menopauzi [125].

Kada govorimo o prelomima, opšti zaključak većine studija je da je učestalost preloma značajno veća kod osoba ženskog pola, što se objašnjava smanjenom koštanom gustinom i povećanom sklonošću ka padu [126].

U studiji Franklina i saradnika je pokazano da kod muškaraca (posle adjustinga za godine starosti) nema razlike u prevalenci osteoartritisa kod preloma proksimalnog okrajka femura, dok je kod žena nađena značajno veća prevalenca osteoartritisa kod ekstrakapsularnih preloma. Interesantan je i zaključak ove studije da je mogućnost

postojanja uzroka sekundarne osteoporoze (uzimanje kortikosteroida, bubrežna oboljenja, korišćenje alkohola) tri puta veća kod pacijenata sa prelomom i artritismom, poredeći ih sa pacijentima sa prelomom, ali bez artritisa [127]. Osteoartritis je multifaktorijalno oboljenje, na njegovu progresiju utiču između ostalog godine starosti [128], poliartikularno oboljenje, intrartikularni depoziti kristala, gojaznost, zglobna nestabilnost ili loša pozicija zgloba, slabost muskulature i periferna neuropatija [129]. Nekoliko studija je potvrdilo da su glavni faktori rizika za pojavu osteoartritisa kuka godine starosti, fizička aktivnost, BMI, prethodne povrede kuka, intenzivne sportske aktivnosti, genetske predispozicije (uključujući kongenitalne deformitete) [130]. Koji su to faktori koji utiču na progresiju osteoartritisa? U jednoj studiji je pokazano da sa progresijom osteoartritisa može pratiti u dva pravca: kao klinička i kao radiografska progresija. Faktori koji predisponiraju klinički progresiju su: mali zglobni prostor na radiografiji, starost veća od 70 godina, ženski pol, i superolateralna migracija glave butne kosti. Prediktori radiografske progresije su superolateralna migracija glave i atrofični koštani odgovor [131].

Iako se znaci osteoartritisa mogu javiti i kod osoba mlađih od 20 godina, njegova učestalost i progresija su u direktnoj srazmeri sa godinama starosti. Ovo se ne odnosi samo na kliničke, već i na radiografske znake progresije osteoartritisa [132].

Postavlja se pitanje šta je to što dovodi do pojave osteoartritisa, a vezano je za starenje. Odgovor bi bio da je to proces starenja ćelija u zglobnom tkivu (slaba reakcija hondrocita na faktore rasta, mitohondrijalna disfunkcija i oksidativni stres) [133].

Međutim, postoje i studije koje pokazuju da godine starosti nemaju uticaja na progresiju osteoartritisa [134].

Sa druge strane, starost je jedan od najvažnijih nezavisnih faktora rizika za pojavu preloma kuka. Stariji ljudi sa jedne strane podležu progresivnoj redukciji gustine koštane mase, a sa druge strane su, zbog komorbiditeta koji dovode do poremećaja ravnoteže, skloniji padanju. Interesantno je zapažanje Powera i saradnika o dizbalansu remodeliranja u predelu vrata butne kosti kod starije populacije, koje dovodi do stanjenog korteksa i povećane poroznosti, što na kraju dovodi do povećanog

rizika od preloma. Power je svoje istraživanje bazirao na osteocitnom lučenju sklerostina. Naime, sekretujući sklerostin, osteociti mogu da redukuju aktivnost osteoblasta i formiranje kosti, a u ovom istraživanju je pokazano da u grupi sa osteoartritisom ima za 18% manje osteocita po jedinici kosti i samim tim je manje stvaranje sklerostina, odnosno nema redukcije aktivnosti osteoblasta i stvaranje nove kosti. S druge strane, kod preloma vrata butne kosti postoji povećana poroznost, delom zbog toga što sa osteonalnim sazrevanjem rapidno raste proporcija osteocita sa produkcijom sklerostina [135].

U velikoj prospektivnoj studiji australijskih naučnika u kojoj je učestvovalo 1,3 miliona žena, pokazano je da su godine starosti važan prediktor rizika od preloma kuka (važniji od pojave rane menopauze), a rizik od preloma je kod žena u osamdesetim godinama 7 puta veći nego kod žena u šezdesetim godinama starosti [136].

U našem istraživanju pacijenti sa prelomom kuka, ali bez znakova osteoartrisa su bili značajno stariji od pacijenata sa osteoartritisom. Međutim pacijenti koji su imali prelom sa znacima osteoartrisa su takođe bili značajno stariji nego pacijenti sa artritisom.

Interesantan je uticaj gojaznosti na pojavu osteoporoze i osteoartrisa. Gojaznost je multifaktorijalno oboljenje uključujući genetske faktore i faktore okruženja, a kao index gojaznosti najčešće se upotrebljava Body Mass indeks (BMI). Velike epidemiološke studije su pokazale da su povrećana telesna težina ili BMI povezani sa povećanjem koštane mase, te da redukcija telesne mase može dovesti i do redukcije koštane mase i do povećane fragilnosti kosti [137,138].

Nekoliko mehanizama može dovesti do ovakvog odnosa. Opšte prihvaćeno objašnjenje je da povećana telesna težina dovodi do povećanog mehaničkog opterećenja na kost, a to dovodi do povećana koštane mase sa ciljem da se prilagodi tom povećanom opterećenju. Osim toga, adipociti su važan izvor estrogena kod žena u menopauzi, što dovodi do inhibicije osteoklasta i smanjenje resorpcije kosti. I najzad, gojaznost je povezana sa povećanom rezistencijom na insulin, što dovodi do povećanja koncentracije insulina u krvi, a to dovodi do povećane produkcije androgena i

estrogena u jajnicima i do smanjene proizvodnje vezujućih globulina za polne hormone. To dovodi do povećanog nivoa polnih hormona koji dovode do povećanja koštane mase tako što vrše redukciju aktivnosti osteoklasta i stimulišu funkciju osteoblasta. Čak i kad se isključi mehanički uticaj gojaznosti, kineski istraživači su pokazali da postoji jasna negativna korelacija između gojaznosti i osteoporoze, upravo zbog gore navedenih metaboličkih promena [139].

Otkako je otkriven leptin kao protein čija sekrecija zavisi od koncentracije adipocita, mnogi istraživači su se bavili pretpostavkom da je koncentracija serumskog leptina veza između količine masnog tkiva i gustine mineralne materije kosti. Di Monaco je u svom istraživanju pokazao da postoji značajna negativna korelacija između koncentracije serumskog leptina i gustine koštane mase kod žena sa prelomom kuka [140].

Iako postoje oprečna mišljenja o uticaju gojaznosti na pojavu osteoartritisa kuka, Svetska zdravstvena organizacija je uvrstila gojaznost kao jedan od važnih faktora rizika za pojavu artritisa kuka.

U velikoj epidemiološkoj studiji sa periodom praćenja od 10 godina pokazano je da je gojaznost značajan faktor u progresiji artritisa kolena, ali da nema značajan uticaj na pojavu artritisa kuka [141]. U velikoj longitudinalnoj studiji Gelbera i saradnika i Reijmana i saradnika je pokazano da povećan BMI nije povezan sa pojavom osteoartritisa kuka [142,143]. Druge velike prospektivne studije ukazuju da postoji značajna povezanost između gojaznosti i osteoartritisa kuka [144,145]. Možda je najoptimalnije reći da gojaznost ima umereni uticaj na pojavu osteoartritisa kuka, što je Lievense pokazao u svom istraživanju [146]. Dakle, smatra se da gojaznost utiče na pojavu osteoartritisa na dva načina: metaboličkim efektom i povećanim biomehaničkim opterećenjem [147].

Gojaznost se u većini studija definiše kao BMI veći od 30. U našoj studiji pacijenti sa osteoartritisom su imali značajno veći BMI u odnosu na pacijente sa prelomom kuka, što ukazuje da gojaznost ima statistički značajan uticaj na pojavu osteoartritisa. Interesatno je takođe da su pacijenti sa artritisom bili značajno gojazniji od pacijenata sa prelomom i prisutnim znacima artritisa u zglobu kuka.

Prema našim najboljim saznanjima, u literaturi nema istaživanja koje je per se ispitivalo uticaj visine na pojavu osteoartritisa ili preloma kuka (uglavnom su istaživanja bazirna na BMI). Postoji jedino studija koja ukazuje da visina nema značajnog uticaja na rizik od primarne artroplastike kuka kod osteoartritisa [148]. Kada se radi o prelomima kuka, našli smo u jednom istaživanju norveških istraživača da je relativni rizik od preloma veći kod osoba sa većom telesnom visinom, nevezano za pol [149]. Rezultat naše studije ukazuje da su pacijenti sa prelomom kuka i znacima artritisa imali značajno veću telesnu visinu od pacijenata sa čistim prelomom i čistom artritismom.

Interesantna su istaživanja koja se bave vrstom preloma kuka kod pacijenata sa degenerativno izmenjenim kukom. U studiji Ardena pokazano je postojanje trenda smanjenja rizika od preloma vrata butne kosti kod pacijenata sa osteoartritisom kuka u odnosu na prelome trohanterne regije. Arden je pokazao da osteoartritis dovodi do povećanja koštane gustine za 10% u vratu butne kosti, do smanjenog rizika od pada i manjim gubitkom koštane mase u vratu butne kosti. Radiografski verifikovan osteoartritis je povezan sa povećanim rizikom od intertrohanternih preloma, a povećanje koštane gustine kod osteoartritisa je manje u predelu trohantera nego kod vrata butne kosti (2-3%) [35].

Franklin je u svojoj studiji pokazao da nema statistički značajne razlike u incidenci osteoartritisa kod jedne od dve grupe preloma (posle prilagođavanja rezultata po godinama), kada su u pitanju muškarci, ali je pronađeno da je incidenca ekstrakapsularnih preloma veća kod žena sa osteoartritisom [20].

U istaživanju Calderazija je pokazano da nema povezanosti između stepena osteoartritisa i pojave preloma proksimalnog okrajka femura, ali je stepen osteoartritisa povezan sa ishodom lečenja posle preloma i sa tipom preloma. U njegovom istaživanju pacijenti sa osteoartritisom imaju tri puta veći rizik da zadobiju prelom trohanterne regije (ekstrakapsularne) u poređenju sa prelomima vrata butne kosti. Zaključak njegove studije je da osteoartritis nije zaštitni faktor u nastanku preloma proksimalnog okrajka femura, ali da utiče na lokaciju preloma [150].

Rezultati naše studije su u saglasnosti sa rezultatima drugih istraživača, u kojima je pokazano da osteoartritis štiti od intrakapsularnih, ali ne i od ekstrakapsularnih preloma [17].

U našem istraživanju dobili smo statistički značajnu razliku u tipu preloma proksimalnog okrajka femura, tako da smo u grupi sa čistim prelomima, imali veću incidencu intrakapsularnih preloma, dok smo u grupi pacijenata sa prelomom i znacima artritisa imali više ekstrakapsularnih preloma.

Dalje smo analizirali pokretljivost pre hospitalizacije, odnosno da li su ispitanici hodali samostalno ili sa pomagalom. Dobijena je statistički značajna razlika između sve tri ispitivane grupe, sa tim da je najveći broj ispitanika kod artritisa koristio pomagalo. Korišćenje štapa pri hodu ili dupka smanjuje rizik od pada, te se samim tim smanjuje rizik od preloma, čime se može objasniti da većina pacijenta sa prelomom proksimalnog okrajka femura nije koristilo pomagalo pre povrede.

Stariji pacijenti usvajaju različite biomehaničke kompenzatorne mehanizme kada je u pitanju hod sa obolelim zglobovima. Tipično za pacijente sa osteoartritisom kuka je da razvijaju Trendelenburgov položaj. Tokom hodanja karlica se pomera ka zdravoj strani, da bi se rasteretio oboleli zglob. Stoga centar gravitacije se pomera i to dovodi do nestabilnosti i sklonosti ka padanju.

Jedno od pitanja u našoj studiji se odnosio i na postojanje bola pre hospitalizacije.

Pretpostavka je da pojačan bol dovodi do smanjene pokretljivosti, odnosno do pažljivijih pokreta, što dovodi do smanjenog rizika od padanja, kao jednog od glavnih faktora rizika za pojavu preloma.

Dugogodišnji bol dovodi do depresije, koji je označen kao faktor rizika za pad [151].

Prisustvo artralgijskog bola dovodi do izbegavanja pokreta u pogođenom zglobovima. To dovodi do funkcionalnog ograničenja i smanjenja fizičke aktivnosti. Kao rezultat toga, dolazi do slabljenja mišićne snage oko zgloba i do generalizovanog smanjenja fizičke kondicije. Upotrebom magnetne rezonance pokazano je da su simptomi bola povezani sa velikim zglobnim izlivima i osteofitima [152]. U jednom istraživanju je pokazano da su samo žene sa bolovima u kuku imale trostruko veći broj padova u odnosu na muškarce [153].

Dobijena je statistički značajna razlika između ispitivanih grupa, odnosno bol je bio zastupljen kod više od 95% ispitanika sa osteoartritisom, dok je kod pacijenata sa čistim prelomom taj odnos bio 4:1. Interesantno je da je polovina pacijenata sa artritisom i prelomom imala bolove pre hospitalizacije, odnosno pre preloma.

U istraživanju Vestergaarda i saradnika ispitivan je rizik od preloma kuka, kičmenog stuba i podlaktice kod pacijenata sa osteoartritisom kuka [154]. Dobili su rezultat da je osteoartritis kuka povezan sa smanjenim rizikom od preloma kuka, kičmenog stuba i podlaktice. Za prelome kuka povećan rizik je postojao u prve dve godine od postavljanja dijagnoze osteoartritisa (OR=1,71), dok je kod preloma podlaktice rizik bio nizak sve vreme postojanja osteoartritisa.

U istraživanju Kanisa pokazano je da je rizik od preloma kuka dva puta veći kod osoba koje su u životu imale prelom kuka ili kičmenog stuba. Ovaj rizik postoji, ali je doduše manji, ukoliko su u toku života postojali prelomi podlaktice ili humerusa [155].

Međutim, u jednoj od poslednjih studija je pokazano da pacijenti koji su imali prelom distalnog radijusa (Colles-ov tip), imaju šest puta veći rizik da dožive prelom kuka [156]. U našem istraživanju smo takođe videli da je kod većine pacijenata sa prelomom kuka bilo i drugih preloma u toku života, dok je taj broj statistički manji kod pacijenata sa osteoartritisom kuka.

U literaturi je opisano da je jedan od faktora rizika za prelome ako pacijent živi sam, što se objašnjava povećanim rizikom od pada [157]. Padovi kod starijih ljudi rezultuju fizičkim povredama, a najčešće su prelomi i subduralni hematomi, ali padovi imaju i psihičke konsekvence, kao što su strah od pada i depresije. Strah od pada je povezan sa lošijim funkcionalnim statusom i smanjenim kvalitetom života (QoL) i veće incidence institucionalizacije pacijenata (tj. smeštaj u neki centar). Pored dobro poznatih faktora rizika za pad (mišićna slabost, lekovi, kognitivni poremećaji, oboljenja kardiovaskularnog sistema, CVI, poremećaj vida, faktori okoline), kao dodatni faktor se ustalio i osteoartritis kuka [158]. U našem istraživanju nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, kada je u pitanju prehospitalni način života, u smislu da li su pacijenti živeli sami ili sa nekim u zajednici.

Malo je studija koje ukazuju na to da broj poseta lekaru pre hospitalizacije utiče na rizik od pojave preloma. Pronašli smo u istraživanju di Monaka da poseta stručne osobe koja se bavi okupacionom terapijom smanjuje rizik od ponovnog preloma kod pacijenata koji su otpušteni sa bolničkog lečenja zbog preloma kuka [159].

U našem istraživanju je primećeno je da su osobe koje imaju prelom sa artritismom najviše posećivale lekara pre hospitalizacije. Ovo se objašnjava time što su pacijenti sa prelomom vrata butne kosti i sa artritismom u našem istraživanju imali statistički značajno veću učestalost respiratornih oboljenja. I u većini drugih istraživanja je pokazano da pacijenti sa prelomom kuka imaju značajne komorbiditete, i upravo korišćenje nekih od lekova za pridružena oboljenja dovode do povećanog rizika od preloma proksimalnog okrajka femura.

Uloga fizičke aktivnosti, odnosno intenziteta fizičke aktivnosti i danas predstavlja kontroverzu. U velikoj studiji Juhakoskog je pokazano da težak fizički rad i velike povrede muskuloskeletnog sistema su povezani sa povećanim rizikom od razvoja osteoartritisa [160]. Cumming je pokazao da pojačana fizička aktivnost posle 50-te godine života povećava rizik od artritisa kuka i kolena. Međutim on nije mogao dokazati u svojoj studiji da je ta pojačana aktivnost u inverznoj korelaciji sa povećanim rizikom od preloma [77], ali je pokazao da postoji negativna korelacija između broja zglobova zahvaćenih osteoartritismom i rizika od preloma. Nasuprot tome, u jednoj studiji je pokazano da postoji slaba korelacija između fizičke aktivnosti i pojave osteoartritisa [161].

Što se tiče preloma kuka, zanimljiva je studija koja pokazuje da je kod žena koje su više od dvadeset godina radile težak fizički posao, smanjen rizik od preloma [162].

Rizik od preloma proksimalnog okrajka femura je i u našem istraživanju povezan sa malom fizičkom aktivnošću, kada su u pitanju pacijenti sa čistim prelomom. Zanimljivo je međutim, da su pacijenti sa prelomom i znacima artritisa imali izraženu fizičku aktivnost, što se može objasniti činjenicom da su oni imali manji stepen bola, što je dovelo do pojačane fizičke aktivnosti, a samim tim i do povećanog rizika od pada.

Pacijenti sa artritismom su imali značajno manju fizičku aktivnost u odnosu na ostale dve grupe ispitanika.

U studiji Rodrigues-a u kojoj su poređeni pacijenti sa prelomom kuka i pacijenti sa osteoartritismom, pokazano da je pušenje snažan prediktor loših mehaničkih performansi trabekula kao i smanjene čvrstoće kosti [163]. Iako je u mnogobrojnim studijama pokazano da je pušenje u negativnoj korelaciji sa osteoartritismom, jedna meta analiza je pokazala da se to ne može sa sigurnošću potvrditi [164]. U jednoj studiji je pokazano da je pušenje povezano sa povećanom koncentracijom anti CCP antitela u reumatoidnom artritisu, ali ne i u nediferentovanom artritisu [165].

U studiji Gastona je pokazano da pušenje negativno utiče na srastanje kosti posle preloma i to se objašnjava smanjenim protokom krvi, smanjenom koncentracijom antioksidanasa i vazokonstriktivnim dejstvom nikotina na arteriole [166]. U našem istraživanju se pokazalo da je pušenje signifikantan faktor rizika poredeći tri grupe ispitanika, pri čemu je dobijena statistički značajna razlika između pacijenata sa artritismom i pacijenata sa prelomom. U grupi sa prelomom smo imali mnogo više pušača.

Uloga konzumacije kafe kod povećanog rizika od preloma je kontroverzna. Jedna studija švedskih naučnika u kojoj je praćeno 61433 žene rođene od 1914 do 1948, a pracene su od 1987 do 2008 godine, pokazano je da konzumacija kafe povezana sa malim gubitkom koštane gustine koje ne dovodi do povećanja rizika od preloma [167].

Kubo sa saradnicima je istraživala uticaj različitih tipova alkohola na rizik od preloma kuka i pokazala da je kod žena koje su umereno konzumirale vino imaju niži rizik od preloma kuka poredeći sa ženama koje nisu pile, koje su nekad pile i one koje su pile neku drugu vrstu alkohola. Sniženje rizika ide i do 25% kod konzumiranja tri čaše vina nedeljno [168].

Prema istraživanjima Evropske lige protiv reumatizma, koje je objavljeno 2010. godine na kongresu EULAR 2010, pokazano je da konzumacija alkohola (nevezano za dozu) smanjuje rizik od nekoliko vrsta artritisa, uključujući reumatoidni artritis, osteoartritis,

rekativni artritis, psorijatični artritis i spondiloartropatije. Štaviše, pokazano je da je sistemski inflamacija jača ukoliko se smanji konzumacija alkohola. Međutim, obzirom da je konzumacija alkohola povezana sa drugim problemima, ova potencijalna pozitivna korelacija mora biti sagledana u širem kontekstu.

U našem istraživanju, konzumacija alkohola se nije pokazala kao faktor rizika za prelom kuka kod pacijenata sa osteoartritisom kuka, kao ni kod pacijenata sa prelomom kuka ali bez znakova artritisa.

Pacijenti sa prelomom proksimalnog okrajka femura, kao i pacijenti sa osteoartritisom su uglavnom starije životne dobi, te je neminovno prisustvo određenih komorbiditeta koji imaju uticaja na nastanak ovih oboljenja, ali i na posthospitalni (odnosno postoperativni) period.

U istraživanju Menzeisa i saradnika glavni komorbiditet kod pacijenata sa prelomom vrata butne kosti je bila demencija, koja je bila izraženija ukoliko je bila prisutna i periferna bolest krvnih sudova, postojanje tumora ili peptičnih ulceracija [169].

U istraživanju de Luisea i saradnika je pokazano da su postojanje kongestivne srčane insuficijencije, hronične opstruktivne bolesti pluća, demencije, tumora i maligniteta kod pacijenata sa prelomom vrata butne kosti povećava tri puta jednogodišnji mortalitet [170]. U jednom drugom istraživanju istih autora je takođe pokazano da pacijenti sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća imaju 60-70% povećan rizik od smrti i 3-5 puta veći jednogodišnji mortalitet nego osobe koje nemaju prelom vrata butne kosti.

Takođe je pokazano da pacijenti sa ograničenom pokretljivošću usled osteoartritisa imaju povećan mortalitet zbog oboljenja respiratornog sistema [171].

Osteoartritis može da ima i neurološke konsekvence, ali povezanost između ovih ekstraartikularnih sekvela i padova tek treba da se ispita. Neurološki poremećaji mogu biti posledica uklještenja perifernog nerva, koje se manifestuje kao palo stopalo ili centralna mijelopatija koje se manifestuje kao sindrom caudae equinae, lumbalna stenoza ili cervikalna mijelopatija. Ova neurološka oštećenja dovode do motorne slabosti i poremećaja senzibiliteta uključujući poremećaj proprioceptivne, nociceptivne i taktilne senzacije.

U našem istraživanju smo dobili statistički značajnu razliku kod oboljenja respiratornog sistema. Primetili smo da su oboljenja ovog sistema proporcionalno najzastupljeniji u grupi obolelih sa prelomom i artritismom kuka.

Kada je u pitanju uticaj lekova na rizik od preloma proksimalnog okrajka femura, u istraživanju Vestergaarda je pokazano da je upotreba slabih i jakih analgetika povezana sa povećanim rizikom od preloma proksimalnog okrajka femura. Verovatno je u pitanju povećan rizik od pada zbog nesvestica koje izazivaju jaki analgetici, tako da je preporuka da se vodi računa kod lečenja bola kod osteoartritisa [172].

Isti autor je vršio komparaciju različitih analgetika. Pokazalo se da su NSAID kao što je brufen povezani sa povećanim rizikom od preloma, dok COX-2 inhibitori nemaju uticaj na povećan rizik od preloma. Vestergaard se bavio i uticajem inhibitora protonske pumpe, H₂ antagonista i antacida na rizik od preloma. Pokazano je da inhibitori protonske pumpe blago povećavaju rizik od preloma, dok H₂ antagonisti blago smanjuju taj rizik. Međutim, ovaj rizik nije od kliničkog značaja [173].

Poznato je da je nedostatak vit D ima značajnu ulogu u prevenciji osteoporoze (što je povezano sa smanjenim izlaganjem suncu). Ustanovljeno je da blizu milijardu ljudi na zemlji pati od nedostatka vitamina D [174].

Uloga vit D u patogenezi osteoartritisa je kontroverzna. Preliminarni podaci govore da vit D direktno utiče na hondroците zglobne hrskavice, a receptori za vit.D su nađeni u humanim artikularnim hondrocitima, naročito u površnoj zoni [175].

Nedostatak vitamina D može da utiče na sposobnost kosti da adekvatno odgovori na neki poremećaj [176].

Nedostatak vitamina D dovodi do povećanog izlučivanja PTH (sekundarnog hiperparatireoidizma), što dovodi do povećanog metabolizma kostiju, smanjenja gutine koštane mase i povećane fragilnosti kosti [177].

Iako su dve epidemiološke studije pokazale da postoji povećan rizik od osteoartritisa kuka (suženje zglobne pukotine, ali ne i formiranje osteofita) [178], druge studije nisu pokazale da postoji veza između vit D i osteoartritisa, iako se radi o zglobovima kolena [179].

U našem istraživanju smo samo indirektno pratili uticaj vitamina D na metabolizam kostiju, preko podataka o izloženosti suncu ispitanika. Statističkom analizom nismo dobili značajnu razliku kod ispitivanih grupa.

Već se odavno zna da je menopauza povezana sa povećanim rizikom od osteoporoze, a samim tim i od preloma kuka [180,181]. Međutim, ono što dugo nije bilo jasno je da li menopauza utiče na povećan rizik od osteoartritisa. U istraživanju Von Mühlen je pokazano da žene u menopauzi imaju povećan rizik od osteoartritisa (OR =5,3) [182]. Što je menopauza nastala ranije, to je i rizik os osteoartritisa veći [183]. Ovo se objašnjava nedostatkom estrogena u menopauzi. Naime, u jednoj prekliničkoj studiji u kojoj je kod pacova urađena ovariektomija i time do nedostatka estrogena, utvrđena je ubrzana erozija hrskavice. Ovi podaci su u saglasnosti sa epidemiološkim i kliničkim studijama u kojima je pokazano da je incidenca osteoartritisa značajno veća kod žena u menopauzi u odnosu na ostalu populaciju [184].

U našem istraživanju nije dobijena statistički značajna razlika u dužini menopauze kod ispitivanih grupa.

Analiza sadržaja i gustine koštane materije

Osteoartritis je povezan sa povećanom gustinom koštane mase (BMD), čak i u delovima koštano-zglobnog sistema koji nisu pogođeni osteoartritisom [185]. Mehanizam nastanka povećane gustine koštane mase kod osteoartritisa nije sasvim poznat, ali je sigurno da ulogu igra povećana aktivnost osteoblasta (stvaranje subhondralne kosti, povećanje debljine trabekula) i smanjen rizik od mikrofraktura [186].

Povećana vrednost koštane gustine se često viđa kod pacijenata sa osteoartritisom, ali je i dalje nejasno da li je to povezano sa smanjenim ili povećanim rizikom od preloma. Pretpostavka je da povećana koštana površina može biti vezana za smanjen rizik od preloma zato što se energija prilikom traume raspoređuje po većoj površini, što dovodi do smanjenog opterećenja na svakom kvadratnom centimetru kosti [154].

U nekoliko epidemioloških studija došlo se do povezanosti između povećanog BMD i osteoartritisu kuka ili kolena (ali pre svega kod žena u menopauzi).

U našem istraživanju je pokazano da je gustina koštane mase povećana kod pacijenata sa osteoartritisom u svim regionima kuka koji su od interesa za istraživanje (vrat butne kosti, intertrohanterna regija i trohanterna regija), što je u saglasnosti sa rezultatima prethodnih studija [21,33,185].

Prve pretpostavke su bile da povećana gustina kosti vodi ka smanjenoj mehaničkoj sposobnosti subhondralne kosti da se deformiše pod uticajem sile, a to dovodi do oštećenja hrskavice, subhondralne skleroze i formiranja osteofita [77,187]. Tako je nastala hipoteza da lečenje osteoporoze lekovima koji stimulišu aktivnost osteoblasta mogu dovesti do razvoja osteoartritisu upravo povećanjem koštane gustine.

Međutim, kasnije je u Chingford studiji pokazano da kod pacijenata sa osteoartritisom nema smanjenog rizika od preloma uprkos povećanoj koštanoj gustini [18]. Pretpostavlja se da je ovo povezano sa ograničenom pokretljivošću pacijenata sa osteoartritisom, što smanjuje sposobnost zaštite prilikom pada (pacijenti padaju direktno na zglob kuka). Ovu hipotezu podržava i Jones u svom istraživanju, gde je pokazano da pacijenti sa osteoartritisom zbog smanjenog obima pokreta obolelog kuka imaju oslabljen m.quadriceps femoris, što dovodi do smanjene posturalne stabilnosti, a time do povećanog rizika od pada i preloma kuka [188]. Dakle, uprkos povećanom BMD kod pacijenata sa osteoartritisom, snaga kvadricepsa može biti smanjena, a to dovodi do smanjene stabilnosti i dizbalansu pri hodu [35].

Dequeker je pokazao da je povećan BMD kod pacijenata sa osteoartritisom posledica smanjenog metabolizma kostiju. Ovo je dokazano upotrebom d-piridinolina kao markera koštane resorpcije. Takođe je pokazao da postoje visoke koncentracije insulini sličnog faktora rasta (IGF) I-II i transformirajućeg faktora rasta beta (TGF- β) [189].

Nevitt i saradnici su u jednoj od najvećih studija o povezanosti osteoartritisu i koštane gustine (u istraživanju je učestvovalo ukupno 4855 ispitanika) pokazali da starije pripadnice bele rase koje boluju od osteoartritisu imaju veću koštanu gustinu nego žene

bez osteoartritisa, kao i da žene sa bilateralnim osteoartritisom imaju generalno povećanje koštane gustine [190].

Iako je gustina koštane mase, izražena u g/cm^2 na DXA, trenutno zlatni standard za kliničku procenu koštane fragilnosti [191], poznato je da sam BMD nije dovoljan da adekvatno proceni kvalitet kosti [26,192]. Odnosno da bi se što bolje došlo do procene koštane fragilnosti osim koštane gustine neophodno je analizirati i kvalitet i geometrijske karakteristike kosti. Postoji nekoliko parametara pomoću kojih se može proceniti geometrijski parametri kosti koji imaju uticaj na njeno biomehaničko ponašanje. Među njima su i geometrijski parametri proksimalnog okrajka butne kosti koji se mogu analizirati korišćenjem HSA programa kod standardnih DXA merenja [24].

Castano-Betancourt je istraživao BMD, strukturalne osobine kuka i rizik od preloma kod pacijenata sa atrofičnim tipom osteoartritisa, poredeći ih sa pacijentima sa osetofitičnim tipom artritisa (normotrofičnim ili hipertrofičnim tipom), kao i sa pacijentima bez osteoartritisa. Atrofični tip osteoartritisa kuka se odlikuje degeneracijom hrskavice bez formiranja osteofita i ovaj tip, je za razliku od osteofitičnog tipa, manje istraživan [193]. Rezultati su pokazali da pacijenti sa atrofičnim tipom osteoartritisa imaju sistemski niži BMD poredeći ih sa normotrofičnim osteoartritisom, kao i u odnosu na pacijente bez osteoartritisa. Pacijenti sa osteofitičnim tipom su imali 4-5% veći BMD, širi vrat butne kosti i veću koštanu jačinu (12% veći section modulus). Rizik od preloma je bio do 50% veći kod pacijenata sa atrofičnim tipom osteoartritisa (OR= 1,48). Razlika u riziku od preloma autori nisu objasnili.

U studiji Abdina-Mohameda pokazana je pozitivna korelacija između radiografski verifikovanog osteoartritisa i regionalnog BMD, koja ukazuje na značaj veličine kosti, više nego na uticaj volumetrijske koštane gustine, koja je merena pomoću kvantitativnog CT-a [194].

U studiji Setty-a je pokazano da upotreba BMD T skora kuka sa dijagnostikovanim ili okultnim osteoartritisom kuka u FRAX kalkulatoru može predvideti rizik od preloma i odluku o lečenju osteoporoze [195]. FRAX kalkulator je sredstvo koje je uvela Svetska

zdravstvena organizacija u cilju računanja 10-godišnje mogućnosti uopštenog nastanka preloma (kičmeni stub, kuk, podlaktica, humerus) i samo preloma kuka bazirano na merenju BMD na vratu butne kosti i kombinujući te podatke sa faktorima rizika (godine starosti, težina) [195].

Bitno je naglasiti da nekada postoje tehnički problemi kada se radi o merenju BMD pomoću DXA. Osobe sa osteoartritisom mogu da imaju smanjenu unutrašnju rotaciju tokom DXA što može da dovede do lažnog povećanja BMD [196].

U našem istraživanju postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa kada je upitanju BMD, pa smo dobili da je ona najveća kod pacijenata sa čistom artritisom, a nešto manja kod pacijenata sa artritisom i prelomom.

Nedostatak naše studije je izostanak ispitivanja uloge genetike u nastanku OA i eventualnog rizika od preloma.

U literaturi je pokazano da je postojanje preloma kod majke faktor rizika za nastanak preloma vrata butne kosti [197]. Što se tiče osteoartritisa, postoje mnogobrojne studije koje ukazuju da je genetska komponenta veoma važna u patogenezi ovog oboljenja. Na primer, generalizovani nodalni osteoartritis sa Heberdenovim čvorićima, se nasleđuje autozomno dominantno i to preko žena [198].

Za razliku od osteoartritisa, istraživanje Garnera i saradnika su pokazala da genetika ima mali uticaj na gubitak koštane mase kod žena u menopauzi [199].

Strukturalna analiza - HSA

Strukturalna analiza kuka je korišćena u mnogim studijama u cilju analize razlika u biomehaničkom ponašanju regije kuka [34,200].

U našem istraživanju su analizirani sledeći parametri na regionu vrata butne kosti, intertrohanternoj regiji i regiji tela butne kosti: gustina koštane mase (BMD), periostealni dijametar (PD), endostealni dijametar (ED), indeks otpora na kompresivno opterećenje (CSA), indeks strukturalnog rigiditeta (CSMI), indeks sile savijanja (Z), debljina korteksa (CTh), indeks izvijanja (BR).

HSA analiza u našem istraživanju je pokazala da postoji značajna razlika u BMD u intertrohanternoj regiji i regiji tela butne kosti između dve grupe ispitanika.

U studiji Szulc-a i saradnika je pokazano da intertrohanterni prelomi nisu zavisni ni od jednog geometrijskog parametra proksimalnog okrajka femura i da je BMD povećan u trohanternoj regiji [201].

Nije potpuno jasno zašto je BMD u intertrohanternoj regiji značajno veći kod grupe sa osteoartritisom. Prema dostupnim studijama osteoartritis smanjuje rizik od preloma trohanterne regije i ima efekat sličan osteotomiji (eng: „osteotomy like“) kod pacijenata sa osteoartritisom i bolom [202].

Periostealni i endokortikalni dijametar u našoj studiji ne pokazuju signifikantne razlike osim kod ED u regionu tela butne kosti, on je značajno veći kod grupe sa prelomom vrata butne kosti. Ovi rezultati su saglasni sa rezultatima studije Beck-a i saradnika iz 2000 godine [31]. Pokazano je da se ED i PD povećavaju sa godinama života [203]. Tokom puberteta zadebljanje korteksa se dešava zbog povećane endkortikalne apozicije, što je regulisano estrogenom. Istovremeno, dolazi do inhibicije periostalne apozicije, koja sa godinama slabi, ali se i dalje javlja kod oba pola. Tokom života, kod oba pola proces resorpcije menja proces endkortikalne apozicije. Ovi procesi, kao krajnji rezultat, dovode do povećanja ED i PD (s tim što je povećanje PD manje kod žena), što dovodi do istanjenja korteksa i povećane osetljivosti na istezanje. Primećeno je da kod muškaraca povećanje PD sa godinama jače izraženo, a kako je otpornost nekog segmenta kosti upravo srazmerna četvrtom stepenu polovine periostalnog dijametra, kod muškaraca imamo smanjenu osetljivost na istezanje [31,204].

Rezultati naše studije su pokazali da nema statistički značajne razlike u CSA, CSMI i Z u regionu vrata butne kosti, kao pre, tako i posle prilagođavanja podataka.

Ali smo dobili neke zanimljive rezultate kad je u pitanju intertrohanterna regija. Naime, dobili smo značajnu razliku u vrednostima CSA, CSMI i Z. Posle adjustinga, ostala je statistički značajna razlika kod CSA i Z što ukazuje da su ovi parametri značajni prediktori preloma trohanterne regije. Ovi rezultati su u saglasnosti sa rezultatima

Szulc-a i saradnika, s tim što se u njihovoj studiji statistička značajnost ovih parametara gubio posle adjustinga za BMD [201].

CSA je mera otpornosti femura na kompresiju i pokazuje značajnu korelaciju sa telesnom težinom i visinom [205].

U studiji Javida i saradnika u kojoj je rađena DXA i HSA analiza kod 5245 žena u menopauzi (a merenje je vršeno posle adjustinga za BMD regije kuka), pokazano je da su veća širina kosti, veći CSMI, veći indeks savijanja (z) i veći CSA povezani sa povećanim rizikom nastanka radiografski verifikovanog osteoartritis [206].

U našoj studiji je pokazano da ispitanici sa prelomom vrata butne kosti imaju značajno manju debljinu korteksa.

Ovo se odnosi na sva tri ispitivana regiona, ali se posle adjusting-a za telesnu visinu i telesnu težinu, ova razlika gubi kod ispitanika sa prelomom vrata butne kosti.

Blain je u studiji u kojoj je vršeno poređenje kortikalne i trabekularne kosti na vratu butne kosti kod pacijenata sa prelomom vrata butne kosti i pacijenata sa osteoartritisom, pokazao da žene u menopauzi koje dožive prelom vrata butne kosti, ne pokazuju samo značajno smanjenje korteksa u predelu vrata, već i značajan gubitak trabekularne koštane mase u poređenju da ženama sa osteoartritisom [207].

U istoj studiji korteks je bio značajno deblji u donjem delu vrata (zbog povećanog opterećenja ovog dela prilikom hodanja), dok je najtanji bio u posterosuperioronom delu. Za svaki kvadrant, debljina korteksa je bila 20-30% manja u grupi sa osteoporozom u odnosu na grupu sa osteoartritisom.

U studiji Turmezei-a i saradnika analizirana je debljina korteksa kod osteoartritis korišćenjem mapovanja kortikalne debljine uz pomoć CT-a. Pokazano je značajno povećanje (40%) u debljini korteksa oko zglobne površine glave butne kosti. Subhondralni sloj u gronjem delu glave butne kosti je bio značajno deblji. U istoj studiji je pokazano da godine starosti utiču na smanjenje debljine korteksa, osim u medijalnom delu vrata butne kosti i subtrohanternoj regiji, odnosno u regijama koji su pod povećanim opterećenjem prilikom hodanja [208].

Indeks izvijanja (BR) predstavlja indeks koštane stabilnosti i označava odnos između periostalnog dijametra i debljine korteksa. Rezultati naše studije pokazuju statistički značajno veći indeks izvijanja kod pacijenta sa prelomom vrata butne kosti u sva tri regiona od interesa, s tim što se ta razlika gubi posle adjusting-a u regiji vrata butne kosti.

Prema mnogim autorima, upravo je indeks izvijanja najznačajniji pokazatelj koštane čvrstine [34,201,202].

Tako je u velikoj prospektivnoj Sculza pokazano da je BR signifikantno veći kod žena sa frakturom kuka rezultatima naše studije, dok je Beck pokazao da je najveća razlika u strukturnim parametrima kuka između žena sa i bez frakture kuka upravo u indeksu izvijanja [201,209]. Pregledom literature nismo našli studiju koja poredi ovaj parametar kod ispitanika sa prelomom vrata butne kosti i kod ispitanika sa osteoartritisom.

Strukture kao što su trabekule imaju određen stepen izvijanja, što je određeno odnosom trabekularne debljine i dužine. Uloga spongiozne kosti u predelu vrata butne kosti je da spreči izvijanje korteksa, a naročito prilikom pada [89]. U našoj studiji ispitanici sa osteoartritisom imaju veću telesnu težinu, što je snažan prediktor aksijalne kompresije zgloba kuka i kortikalne stabilnosti prilikom izvijanja [210]. Rivadeneira i saradnici su pokazali da nema statistički značajne razlike u indeksu izvijanja, poredeći muškarce i žene starije životne dobi, ali da on ima značajnu ulogu u predikciji pojave preloma [211].

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da nema statistički značajne razlike između dve grupe ispitanika u odnosu na dužinu osovine kuka. Ovo je u suprotnosti sa rezultatima ostalih studija, gde je pokazano da kraći vrat butne kosti dovodi do povećanog rizika od osteoartritisa, dok neka istraživanja ukazuju da je duži vrat butne kosti povezan sa povećanim rizikom od preloma [212].

U našem istraživanju smo pokazali da nema statistički značajne razlike ni u vrednostima kolo - dijafizalnog ugla između dve grupe ispitanika. Poredeći rezultate sa relevantnim podacima iz svetske literature, videli smo da neki autori ukazuju da je manji

ugao povezan sa povećanim rizikom od preloma [41], dok drugi zaključuju da je upravo povećan kolo dijafizalni ugao povezan sa povećanim rizikom od preloma [42]. Ispitanici u našoj studiji su imali manji kolodijafizalni ugao, u odnosu na ispitanike sa prelomom vrata butne kosti, ali ta razlika nije bila statistički značajna. U literaturi smo našli podatke koji ukazuju da je mali kolo dijafizalni ugao faktor rizika za nastanak osteoartritis [213,214].

Poslednjih godina je publikovano nekoliko studija koji ukazuju na efikasnost HSA u predikciji preloma kuka. Kaptoge i saradnici [215] su u studiji o osteoporotičnim prelomima (Study of Osteoporotic Fractures. – SOF) pokazali na uzorku od 7474 žene da su parametri vrata butne kosti, Cth, BMD I BR ekvivalentni u predikciji preloma, dok je LaCroix sa saradnicima na uzorku od 10,290 žena u menopauzi pokazao da dva geometrijska parametra, spoljašnji dijametar i BR u intertrohanternoj regiji mogu da posluže sa predikciju preloma vrata butne kosti [216].

U studiji Ohnaru-a i saradnika je pokazano da su signifikantni prediktori preloma CSA i Z u predelu vrata butne kosti, Z u intertrohanternoj regiji i godine starosti [217].

Ovde treba napomenuti da su ispitanici bile japanske žene, a prethodne studije su pokazale da Azijati generalno imaju manji BMD od pripadnika bele rase, ali je incidenca preloma manja kod Azijata, što se može objasniti geometrijom proksimalnog okrajka femura, jer japanske žene u poređenju sa ženama bele rase imaju kraći vrat butne kosti i manji kolo-dijafizalni ugao [218].

HSA je metoda koja će u budućnosti naći širu primenu. Već postoje studije koje pomoću HSA istražuju efekat fizičke aktivnosti na koštanu čvrstinu kod dece i adolescenata [210]. U delu istraživanja koje se odnosi na DXA i HSA moramo da ukažemo na neka ograničenja:

Prvo ograničenje studije se odnosi na mali broj ispitanika. Dalje, prema našem najboljem znanju, pregledom literature nismo našli studiju u kojoj se pored rezultati HSA analize kod pacijenta sa prelomom vrata butne kosti i osteoartritisom, što je uticalo na kvalitet diskusije. HSA analiza ima određenih ograničenja kao što je nekvalitetna slika, tako da se ivice teško mogu precizno odrediti.

Sledeći nedostatak HSA je što ona predviđa da prosečna tkivna mineralizacija odgovara mineralizaciji odraslog čoveka. Ovo ima opravdanje, jer se prosečna mineralizacija ne menja mnogo tokom života. Ali problem nastaje onda kada imamo smanjenje mineralizaciju (deca, osobe sa osteomalacijom) ili povećanu mineralizaciju (uzimanje bifosfonata). I poslednji nedostatak HSA programa bi bio njegoa složenost. Daljnje ograničenje ove studije je to što je prilagođavanje rezultata vršeno prema telesnoj visini i težini, ali ne i prema mišićnoj masi.

Mikro CT

Prvi mikro CT je napravio Feldkamp sa ciljem da se otkriju mali defekti u keramičkom materijalu, a razvoj ove metode je doprineo da se definitivno sagleda trabekularna struktura kosti u 3D projekciji [219].

U literaturi je još uvek malo podataka o mikroarhitekturi vrata butne kosti kod pacijenata sa osteoartritisom, a naročito je malo studija u kojima se osteoartritis poredi sa kontrolnom grupom.

U našem istraživanju, generalno, postoji povećana trabekularna mikroarhitektura kod osteoartritisa.

Ovo je sa jedne strane u saglasnosti sa prethodnim ispitivanjima koja se bazirala na HSA analizi [89], ali su u suprotnosti sa rezultatima studije koji ukazuju na smanjenu trabekularnu građu kod ispitanika sa osteoartritisom [109].

Naši rezultati pokazuju regionalnu heterogenost svih parametara trabekularne mikrostrukture, što je u suprotnosti sa nalazima Jordana i Neilsona [89,109]

U našem istraživanju je trabekularna mikroarhitektura značajno veća u inferomedijalnom delu vrata što je u saglasnosti sa ranijim zapažanjima da je ovaj region dobro prilagođen velikom kompresivnom stresu [220,221,222,223]

Za razliku od ovog regiona, superolateralni deo, koji ne trpi veliko opterećenje je sa godinama podložan značajnom smanjenju trabekularne mikroarhitekture [220,221,222].

Značajno bolji stepen povezanosti i postojaje trabekula oblika ploča (niži SMI) u oba regiona vrata kod pacijenata sa osteoartritisom dokazuje povećanu spongioznu mikroarhitekturu kod degenerativnog oboljenja zgloba kuka. Štaviše, promene u SMI imaju nesrazmerno veliki efekat na čvrstinu kosti [224].

Stepen anizotropije označava stepen trabekularne upravljivosti, za koju se veruje da korelira sa glavnim pravcima stresa i stoga ukazuju na specifičan obrazac opterećenja [220,221].

Smanjen stepen anizotropije kod osteoartrisa (naročito u inferomedijalnom delu) ukazuju na više slučajnu prostornu raspoređenost trabekula. Zajedno sa ostalim mikrostrukturnim osobinama, smanjena anizotropija može da ima zaštitni efekat kod nastanka preloma, jer dolazi do povećanja koštanog otpora prema silama koje imaju različit pravac od uobičajenih, kao što je to slučaj kod padanja [220,221].

Kombinujući rezultate više histoloških, mikro CT i pQCT studija kod starijih osoba, došli smo do zaključka da postoje tri nivoa trabekularne mikroarhitekture u vratu butne kosti: osteoporotična, zdrava, u skladu sa godinama starosti- osteoartritična. [111,112,207,220,221].

Ovde moramo da istaknemo da je ženska populacija sa godinama starosti izloženija smanjenju trabekularne građe, što može da dovede do povećanog rizika od preloma [221].

Upravo suprotno se dešava kod žena sa osteoartritisom koje su donekle "zaštićene" od gubitka strukture spongiozne kosti.

Rezultati naše studije indirektno podržavaju tezu smanjenog gubitka kosti kod starijih osoba sa osteoartritisom [80].

Određeni obrasci mikroarhitekture kod osteoartrisa, kao što je promena stepena anizotropije, mogu biti vezani za intenzivnu remodelaciju kosti, ali sa pozitivnim koštanim balansom. Ovo je u skladu sa ranijim zapažanjima, da kod pacijenata sa osteoartritisom različiti biohemijski i ćelijski faktori dovode do pojačane remodelacije, ne samo u subhondralnoj kosti [226], već i u dubljoj trabekularnoj kosti [87,227].

Fazzalari je mišljenja da povećana koštana remodelacija stoji pod uticajem biohemijskih faktora, obzirom da je vrat butne kosti udaljen od degenerativnih lezija [103].

Otuda, novi biomehanički uslovi kod osetoartritisa, uključujući promenu veličine i orijentacije rezultante sila u zglobu [228,229], mogu da dovedu do promene obrasca opterećenja u degenerativno izmenjenom zglobu [206] i zajedno sa promenom u subhondralnoj kosti da utiču na naprezanje u vratu butne kosti. To bi dovelo do promene obrasca remodelovanja kosti [230] sa posledičnim prilagođavanjem koštane strukture, što se ogleda u promeni trabekularne mikroarhitekture [206] što smo i videli u našem istraživanju.

Ono što je interesantno u našem istraživanju je da se razlike u povezanosti trabekula, obliku i anizotropiji zadržavaju i posle prilagođavanja za BV /TV, što ukazuje da su ovi parametri nezavisni od koštane mase u ralizovanju osteoartritisa i kontrolne grupe. Naši rezultati su u suprotnosti sa rezultatima studije u kojoj je pokazano da kod osteoartritisa kolena postoji smanjenje mehaničkih osobina subhondralne kosti na kondilima tibije [231].

Međutim ovde treba istaći da koleno trpi drugačiju vrstu opterećenja od degenerativno izmenjenog kuka.

I u ovom trećem delu našeg istraživanja postoje određena ograničenja. Ovo je studija preseka, tj. nismo u mogućnosti da prikažemo promene koje nastaju sa godinama starenja. Drugo ograničenje je mali broj ispitanika. U budućnosti će biti neophodno da se pokaže uticaj promena u kortikalnoj kosti, kako bi se dobila kompletna slika o odnosu osteoartritisa i preloma kuka.

6. ZAKLJUČAK

Prvi deo ovog istraživanja se odnosio na analizu epidemioloških parametara, odnosno faktora rizika za pojavu dva oboljenja. Analizom rezultata smo došli do sledećih zaključaka:

- Pol nema značajnog uticaja na rizik od preloma proksimalnog okrajka butne kosti kod pacijenata sa artritiskom kuka.
- Pacijenti koji su imali prelom kuka sa artritiskom su bili značajno stariji od pacijenata koji su imali samo prelom kuka ili samo degenerativne promene.
- Povećana telesna visina je signifikantan faktor rizika za pojavu preloma kod artritisa.
- Snižen BMI je značajan prediktivni faktor za prelom proksimalnog okrajka butne kosti kod degenerativno izmenjenog zgloba kuka.
- Kod pacijenata sa degenerativnim oboljenjem kuka značajno su češći ekstrakapsularni prelomi.
- Pacijenti sa artritiskom kuka, a bez preloma, su češće koristili pomagala pri hodu.
- Pacijenti sa artritiskom koji su doživeli prelom kuka nisu pre pada imali izražene bolove, kao pacijenti sa artritiskom, ali bez preloma.
- Bolesnici sa artritiskom kuka i prelomom su češće u toku života imali prelome drugih kostiju, u odnosu na pacijente sa artritiskom.

- Socijalni status bolesnika pre hospitalizacije (u smislu da je živeo sa nekim) nema značajan uticaj na pojavu preloma proksimalnog okrajka femura.
- Bolesnici sa artritismom su ređe posećivali lekare od pacijenata sa prelomom kuka.
- Pojačana fizička aktivnost je faktor rizika za prelom proksimalnog okrajka femura, jer je povećan rizik od pada.
- Pušenje je faktor rizika za pojavu preloma, ali ne i kod pacijenata sa artritismom kuka.
- Bolesnici sa artritismom koji su doživeli prelom kuka su imali značajno zastupljenija oboljenja respiratornog sistema, poredeći sa bolesnicima koji su imali samo artrozu ili samo prelom.
- Lekovi nisu signifikantan faktor rizika za prelom kod degenerativnog oboljenja kuka.
- Faktori rizika za osteoporozu (izlaganje suncu, menopauza) nisu značajan faktor rizika za pojavu preloma kod osteoartritisu.

DXA i HSA analiza podataka je dovela do sledećih zaključaka:

- Gustina koštane mase je značajno veća u regionu vrata kod osteoartritisu kuka i to je signifikantan faktor rizika za prelom proksimalnog okrajka butne kosti.
- Posle prilagođavanja nismo dobili statistički značajnu razliku za BMD i BMC u regionu vrata butne kosti ($p > 0,05$).

- U intertrohanternoj regiji BMD i BMC su i posle prilagođavanja bili veći kod pacijenata sa osteoartritisom.
- Debljina korteksa (Cth) je u svim regionima veća kod pacijenata sa osteoartritisom ($p < 0,0001$).
- indeks izvijanja (BR) statistički značajno veći kod pacijenata sa prelomom vrata butne kosti ($p < 0,0001$), a ova razlika ostaje značajna posle prilagođavanja samo za trohanterni region.
- Indeks otpora na opterećenje (CSA) u trohanternoj regiji je i *posle prilagođavanja* veći kod pacijenata sa osteoartritisom ($p < 0,05$).
- Indikator sile izvijanja (z) i debljina korteksa (Cth) u trohanternoj regiji su i posle prilagođavanja rezultata značajno veći kod pacijenata sa osteoartritisom ($p < 0,01$).

Mikro CT analiza je dovela do sledećeg zaključka:

- pojačana trabekularna mikroarhitektura u vratu butne kosti kod ispitanika koji su u menopauzi i koji imaju osteoartritis sugeriše smanjenu fragilnost spongiozne kosti [232].

7. LITERATURA

1. Götte S, Dittmar K. Epidemiologie und Kosten der Osteoporose. *Der Orthopäde* 2001; 30: 402-404.
2. Schmalzried TP et al. Quantitative assessment of walking activity after total hip or hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80: 54-59.
3. Gullberg B et al. World -wide projections for hip fracture. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 407-413.
4. Kurtz S et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005-2030. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 780-785.
5. Wolff J. *The law of bone remodeling*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1986.
6. Rudman KE et al. Compression or tension? The stress distribution in the proximal femur. *Biomed Eng Online* 2006; 5: 12.
7. Fetto J et al. Evolution of the Koch model of the biomechanics of the hip:clinical perspective. *J Orthop Sci* 2002; 7: 724-730.
8. Aamodt A et al. In vivo measurements show tensile axial strain in the proximal lateral aspect of the human femur. *J Orthop Res* 1997; 15:927- 931.
9. Polgar K et al. Development and numerical validation of a finite element model of the muscle standardized femur. *Proc Inst Mech Eng (H)* 2003; 217: 165-172.
10. Speirs AD et al. Physiologically based boundary conditions in finite element modeling. *J Biomech* 2007; 40: 2318-2323.
11. Bergot C et al. Hip fracture risk and proximal femur geometry from DXA scans. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 542-550.
12. Huiskes R. Adaptive bone -remodeling theory applied to prosthetic-design analysis. *J Biomech* 1987; 20: 1135-1150.
13. Boehm HF et al. Local topological analysis of densitometer-generated scan images of the proximal femur for differentiation between patients with fracture and age-matched controls. *Osteoporosis Int* 2009; 20: 617-624.

14. Cole Z, Denisson E, Cooper C. Osteoporosis epidemiology update. *Curr Rheum Rep* 2008; 10: 92-96.
15. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world- wide projection. *Osteoporosis Int* 1992; 2: 285-289.
16. van Sta TP, Denisson Em, Leufkens HG et al. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001; 29: 517- 522.
17. Wand JS, Hill ID, Reeve J. Coxarthrosis and femoral neck fracture. *Clin Orthop Relat Res* 1992; 88-94.
18. Arden NK, Griffiths GO, Hart DJ, Doyle DV, Spector TD: The association between osteoarthritis and osteoporotic fracture: the Chingford Study. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1299-1304.
19. Wolf O, Strom H, Milbrink J, Larsson S, Mallmin H: Differences in hip bone mineral density may explain the hip fracture pattern in osteoarthritis hips. *Acta Orthop* 2009; 1-6.
20. Franklin J, Englund M, Ingvarsson T, Lohmander S. The association between hip fracture and hip osteoarthritis: A case-control study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2010; 11: 274.
21. Naganathan V, Zochling J, March L, Sambrook PN. Peak bone mass is increased in the hip daughters of woman with osteoarthritis. *Bone* 2002; 30: 287-92.
22. Dequeker J, Goris P, Uytterhoeven R. Osteoporosis and osteoarthritis (osteoarthrosis): anthropometric distinctions. *JAMA* 1983; 249: 1448-51.
23. Holderbaum D, Haqqi TM, Moskowitz RW. Genetics and osteoarthritis: exposing the iceberg. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 397-405.
24. Beck T. Extending DXA Beyond Bone Mineral Density: Understanding Hip Structural Analysis. *Current Orthopaedics Reports* 2007; 5: 49-55.
25. Cooper C, Aihie A. Osteoporosis. *Baillieres Clin Rheuma* 1995; 9: 555-564.
26. Beck TJ, Ruff CB, Warden KE, Scott Jr WW, Rao GU. Predicting femoral neck strength from bone mineral data. A structural approach. *Invest Radiol* 1990; 25: 6-18.

27. Khoo BC, Wilson SG, Worth GK, Perks U, Qweitin E, Spector TD, Price RI. A comparative study between corresponding structural geometric variables using 2 commonly implemented hip structural analysis algorithms applied to dual-energy X-ray absorptiometry images. *J Clin Densitom* 2009; 12(4): 461-7.
28. Theobald TM, Cauley JA, Gluer CC, Bunker CH, Ukoli FA, Genant HK. Black-white differences in hip geometry. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporos Int* 1998; 8(1): 61-7.
29. Partanen J, Jamsa T, Jalovaara P. Influence of the upper femur and pelvic geometry on the risk and type of hip fractures. *J Bone Mineral Res* 2001; 16: 1540-46.
30. Calis HT, Eryavuz M, Calis M. Comparison of femoral geometry among cases with and without hip fractures. *Yonsei Medical Journal* 2004; 45(5): 901-7.
31. Beck TJ, Looker AC, Ruff CB, Sievanen H, Wahner HW. Structural trends in the aging femoral neck and proximal shaft: analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey dual-energy x-ray absorptiometry data. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2297-304.
32. McCreadie BR, Goldstein SA. Biomechanics of fracture: is bone mineral density sufficient to assess risk? *J Bone Miner Res* 2000; 15(12): 2305-8.
33. Pulkkinen P, Partanen J, Jalovaara P, Jamsa T. Combination of bone mineral density and upper femur geometry improves the prediction of hip fracture. *Osteoporosis Int* 2004; 15(4): 274-80.
34. Yates LB, Karasik D, Beck TJ, Cupples LA, Kiel DP. Hip structural geometry in old-old age: Similarities and differences between men and women. *Bone* 2007; 41: 722-32.
35. Arden NK, Nevitt MC, Lane NE, Gore LR, Hochberg MC, Scott JC, Pressman AR, Cummings SR. Osteoarthritis and risk of falls, rates of bone loss and osteoporotic fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1378-1385.
36. Verstraeten A, Van Ermen H, Haghebaert G, Nijs J, Geusens P, Dequeker J. Osteoarthritis retards the development of osteoporosis. *Clin Orthop* 1991; 264: 169-177.

37. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausherr E, Meunier PJ, Bréart G. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348(9021): 145-9.
38. Høidrup S, Grønbaek M, Pedersen AT, Lauritzen JB, Gottschau A, Schroll M. Hormone replacement therapy and hip fracture risk: effect modification by tobacco smoking, alcohol intake, physical activity, and body mass index. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 1085-93.
39. Whooley MA, Kip KE, Cauley JA, Ensrud KE, Nevitt MC, Browner WS. Depression, falls, and risk of fracture in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1999; 159(5): 484-90.
40. Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T, Axcell T, Shear N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors of tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet* 1998; 351(9112): 1303-7.
41. Müller ME, Nazarian S, Koch P, Schatzker J. The comprehensive classification of fracture of long bones. Berlin, Springer-Verlag, 1990.
42. Parker MJ, Pryor GA. Hip fracture management, Oxford, Blackwell Science, 1993.
43. Lyons AR. Clinical outcome and treatment of hip fractures. *Am J Med* 1997; 103: 51-63.
44. D'Ambrosia RD. Epidemiology of osteoarthritis. *Orthopedics* 2005; 28(2): 201-5.
45. Schuler M, Herstermann M, Hauer K, Shlief G, Oster P. Probleme bei der Erkennung von Schmerzen in der Geriatrie. *Schmerz* 2002; 16: 171-8.
46. Solomon L, Schnitzler CM, Browett JP. Osteoarthritis of the hip: the patient behind the disease. *Ann Rheum Dis* 198; 41(2): 118-25.
47. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med* 2010; 26(3): 355-69.
48. Day WH, Swanson SA, Freeman MA. Contact pressures in the loaded human cadaver hip. *J Bone Joint Surg* 1975; 55: 302-13.

49. Hodge WA, Fijan RS, Carlsson KL, Burgess RG, Harris WH, Mann RW. Contact pressures in the human hip joint measured in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 2879-83.
50. Ipavec M, Brand RA, Pedersen DR, Mavcic B, Kralj-Iglic V, Iglic A. Mathematical modeling of stress in the hip during gait. *J Biomech* 1999; 32: 1229-35.
51. Meachim G. The effect of scarification on articular cartilage in the rabbit. *J Bone Joint Surg (Br)* 1963; 45: 150-61.
52. von Eisenhart-Rothe R, Eckstein F, Muller-Gerbl M, Landgraf J, Rock C, Putz R. Direct comparison of contact areas, contact stress and subchondral mineralization in human hip joint specimens. *Anat Embryol* 1997; 195: 279-88.
53. von Eisenhart-Rothe RAC, Steinlechner M, Muller-Gerbl M, Eckstein F. Quantitative determination of joint incongruity and pressure distribution during simulated gait and cartilage thickness in the human hip joint. *J Orth Res* 1999; 7: 532-539.
54. Hardingham T, Bayliss M. Proteoglycans of articular cartilage: changes in aging and in joint disease. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20:12-33.
55. Macirowski T, Tepic S, Mann RW. Cartilage stresses in the human hip joint. *J Biomech Eng* 1994; 116: 10-8.
56. Reijman M et al. Acetabular dysplasia predicts incident osteoarthritis of the hip. The Rotterdam study. *Arthritis Rheum* 2005; 52(3): 787-793.
57. Lieveense AM et al. Prognosis of hip pain in general practice: a prospective followup study. *Arthritis Rheum* 2007; 57(8): 1368-74.
58. Lieveense AM et al. Prognostic factors of progress of OA of the hip: a systemic review. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 556-562.
59. Lieveense AM et al. Influence of obesity on the development of OA of the hip: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1155-1162.
60. Reijman M et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(2): 158-62.
61. Schouten JS et al. An update on the relationship between occupational factors and osteoarthritis of the hip and knee. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 14: 89-92.

62. Maetzel A et al. Osteoarthritis of the hip and knee and mechanical occupational exposure-a systematic overview of the evidence. *J Rheumatol* 1997; 24: 1599-1607.
63. Järvholm B, Lundström R, Malchau H, Rehn B, Vingård E. Osteoarthritis in the hip and whole-body vibration in heavy vehicles. *Int Arch Occup Envir Health* 2004; 77(6): 424-6.
64. Dennison EM, Arden NK, Kellingray S, Croft P, Coggon D, Cooper C. Hormone replacement therapy, other reproductive variables and symptomatic hip osteoarthritis in elderly white woman: a case-control study. *Br J Rheumatol* 1998; 37(11): 1198-202.
65. Järvholm B, Lewold S, Malchau H, Vingård E. Age, bodyweight, smoking habits and the risk of severe osteoarthritis in the hip and knee in men. *Eur J Epidemiol* 2005; 20(6): 537-42.
66. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16: 494-502.
67. Zhang W, Doherty M, Arden N. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 669-81.
68. Van Spil WE, de Grot J, Lems WF, Oostveen JC, Lafeber FP. Serum and urinary biochemical markers for knee and hip osteoarthritis; a systematic review applying the consensus BIPED criteria. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 605-12.
69. Neame RL, Muir K, Doherty S, Doherty M. Genetic risk of knee osteoarthritis: a sibling study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(9): 1022-7.
70. Lanyon P, Muir K, Doherty S, Doherty M. Assessment of a genetic contribution to osteoarthritis of the hip: sibling study. *BMJ* 2000; 321: 1179-83.
71. Maldonado M, Nam J. The role of changes in extracellular matrix of cartilage in the presence of inflammation on the pathology of osteoarthritis. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 284873.

72. Hayami T, Pickarski M, Zhuo Y. et al. Characterization of articular cartilage and subchondral bone changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis. *Bone* 2006; 38:234-243.73.
73. Pesses L, Sanchez C, Henrotin Y. Osteochondral plate angiogenesis: a new treatment target in osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2011; 78(2): 144-9.
74. Imhof H, Sulzbacher I, Grampp S, Czerny C, Youssefzadeh S, Kainberger F. Subchondral bone and cartilage disease: a rediscovered functional unit. *Invest Radiol* 2000; 35(10): 581-8.
75. Byers PD, Contepomi CA, Farkas TA. A postmortem study of the hip joint. *Ann Rheum Dis* 1970; 29: 15-31.
76. Weintraub S, Papo J, Ashkenazi M, Tardiman R, Weissman SL, Salama R. Osteoarthritis of the hip and fracture of the proximal end of the femur. *Acta Orthop Scand* 1982; 53(2): 261-4.
77. Cumming R, Klineberg J. Epidemiological study of the relation between arthritis of the hip and hip fractures. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 707-710.
78. Aström J, Beertem J. Reduced risk of hip fracture in the mother of patients with osteoarthritis of the hip. *J Bone Joint Surg (Br)* 1992; 74: 270-71.
79. De Pedro JA, Martin AP, Blanco JF, Salvado M, Perez MA, Cardoso A, Collía F, Ellis SS, Domínguez J. Histomorphometric study of femoral heads in hip osteoarthritis and osteoporosis. *Histol Histopathol* 2007; 10: 1091-7.
80. Dequeker J, Aerssens J, Luyten FP. Osteoarthritis and osteoporosis: clinical and research evidence of inverse relationship. *Aging Clin Exp Res.* 2003; 15(5): 426-39.
81. Dequeker J. Inverse relationship of interface between osteoporosis and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997; 24(4): 795-8.
82. Milachowski K, Moschinski D, Kremer K, Vent J. The trace-element zinc in medial fractures of the collum femoris and in coxarthrosis. *Unfallchirurgie* 1980; 6(4): 209-12.
83. Helliwell TR, Kelly SA, Walsh HP, Klenerman L, Haines J, Clark R, Roberts NB. Elemental analysis of femoral bone from patients with fractured neck of femur or osteoarthritis. *Bone* 1996; 18(2): 151-7.

84. Dress P, Decking J, Ghezei-Ahmadi V, Delank KS, Wilhelm B, Eckardt A. The common occurrence of osteoarthritis and osteoporosis and the value of markers of bone turnover. *Z Rheumatol* 2005; 64(7): 488-98.
85. Hedström M, Sääf M, Dalén N. Low IGF-I levels in hip fracture patients. A comparison of 20 coxarthrosis and 23 hip fracture patients. *Acta Orthop Scand* 1999; 70(2): 145-8.
86. Tsangari H, Findlay DM, Zannettino CW, Pan B, Kuliwaba JS, Fazzalari NL. Evidence for reduced bone formation surface relative to bone resorption surface in femoral fragility fracture patients. *Bone* 2006; 39: 1226-35.
87. Li B, Aspden RM. Material properties of bone from the femoral neck and calcaneus of patients with osteoporosis or osteoarthritis. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 450-6.
88. Bell KL, Loveridge N, Power J, Garrahan N, Stanton M, Lunt M et al. Structure of the femoral neck in hip fracture: cortical bone loss in the inferoanterior to superoposterior axis. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 111-9.
89. Jordan GR, Loveridge N, Bell KL, Power J, Dickson GR et al. Increased femoral neck cancellous bone and connectivity in coxarthrosis (hip osteoarthritis). *Bone* 2003; 32(1): 86-95.
90. Duboeuf F, Hans D, Schott AM, Kotzki PO, Favier F, Marcelli C, Meunier PJ, Deimas PD. Different morphometric and densitometric parameters predict cervical and trochanteric hip fracture: the EPIDOS Study. *J Bone Miner Res* 1997; 12(11): 1895-902.
91. Dress P, Decking J, Breijawi N, Delank S, Kreitner KF, Eckardt A. Osteoporosis and osteoarthritis-is there really an inverse relation? *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2005; 143(2): 161-9.
92. Arokoski Mh, Arokoski JP, Vainio P, Niemitukia LH, Kroger h, Jurvelin JS. Comparison of DXA and MRI methods for interpreting femoral neck bone mineral density. *J Clin Densitom* 2002; 5(3): 289-96.
93. Watson M. Microfractures in the head of the femur. *J Bone Joint Surg Am* 1975; 57(5): 696-8.

94. Koszyca B, Fazzalari NL, Vernon-Roberts B. Microfractures in coxarthrosis. *Acta Orthop Scand* 1990; 61(4): 307-10.
95. Middleton R, Ferris B. The influence of osteoarthritis on the pattern of proximal femoral fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 324: 214-16.
96. Moreschini O, Marheritini F, Albanese Ginammi E, Mastropietro P. Relationship between osteoarthritis and osteoporosis. An experimental and clinical study. *Chir Organi Mov* 1995; 80(2); 237-43.
97. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J* 2003; 83(982): 509-517.
98. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporosis Int* 1994; 4(6): 368-81.
99. Martin RB, Burr DB. Non-invasive measurement of long bone cross-sectional moment of inertia by photon absorptiometry. *J Biomech* 1984; 17(3): 195-201
100. Dequeker J. Osteoporotic fractures, ageing, and the bone density T-score. *Clin Rheumatol.* 2000; 19(3): 171-3.
101. Perilli E, Baleani M, Öhman C, Baruffaldi F, Viceconti M. Structural parameters and mechanical strength of cancellous bone in the femoral head in osteoarthritis do not depend on age. *Bone* 2007; 41(5): 760-768.
102. Tassani S, Öhman C, Baleani M, Baruffaldi F, Viceconti M. Anisotropy and inhomogeneity of the trabecular structure can describe the mechanical strength of osteoarthritic cancellous bone. *J Biomech* 2010; 43(6): 1160-1166.
103. Fazzalari NL, Parkinson IH. Femoral trabecular bone of osteoarthritic and normal subjects in an age and sex matched group. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6: 377-382.
104. Tassani S, Particelli F, Perilli E, Traina F, Baruffaldi F, Viceconti M. Dependence of trabecular structure on bone quantity: A comparison between osteoarthritic and non-pathological bone. *Clin Biomech* 2011; 26(6): 632-639.
105. Chappard C, Peyrin F, Bonnassie A, Lemineur G, Brunet-Imbault B, Lespessailles E, Benhamou CL. Subchondral bone micro-architectural alterations in osteoarthritis: a

synchrotron micro-computed tomography study. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14 (3): 215-223.

106. Zhang ZM, Li ZC, Jiang LS, Jiang SD, Dai LY. Micro-CT and mechanical evaluation of subchondral trabecular bone structure between postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21(8): 1383-1390.

107. Zhang ZM, Jiang LS, Jiang SD, Dai LY. Differential articular calcified cartilage and subchondral bone in postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis: two-dimensional analysis. *Joint Bone Spine* 2009; 76(6): 674-679.

108. Jordan GR, Loveridge N, Bell KL, Power J, Dickson GR, Vedi S, Rushton N, Clarke MT, Reeve J. Increased femoral neck cancellous bone and connectivity in coxarthrosis (hip osteoarthritis). *Bone* 2003; 32(1): 86-95.

109. Neilson M, White A, Malik U, Morrison E, McGill PE, McDonald SW. Changes in bone architecture in the femoral head and neck in osteoarthritis. *Clinical Anatomy* 2004; 17(5): 378-391.

110. Jordan GR, Loveridge N, Power J, Clarke MT, Reeve J. Increased cancellous bone in the femoral neck of patients with coxarthrosis (hip osteoarthritis): a positive remodeling imbalance favoring bone formation. *Osteoporos Int* 2003; 14(2): 160-165.

111. Rubinacci A, Tresoldi D, Scalco E, Villa I, Adorni F, Moro G, Frascini G, Rizzo G. Comparative high-resolution pQCT analysis of femoral neck indicates different bone mass distribution in osteoporosis and osteoarthritis. *Osteoporos Int* 2012; 23(7): 1967-75.

112. Boutroy S, Vilayphiou N, Roux J-P, Delmas PD, Blain H, Chapurlat RD, Chavassieux P. Comparison of 2D and 3D bone microarchitecture evaluation at the femoral neck, among postmenopausal women with hip fracture or hip osteoarthritis. *Bone* 2011; 49(5): 1055-1061.

113. Dequeker J, Johnell O, The MEDOS study group. Osteoarthritis Protects Against Femoral Neck Fracture: The MEDOS Study Experience. *Bone* 1993; 14: 51- 56.

114. Arden NK, Croizer S, Smith H et al . Knee pain, knee osteoarthritis and the risk of fracture. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 610-615.

115. FossMVL, Byers PD. Bone density, osteoarthritis of the hip and fracture of the upper end of the femur. *Ann Rheum Dis* 1972; 31: 259-64.
116. Shen Y, Zhang ZM, Jiang SD, Jiang LS, Dai LY. Postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis show different ultrastructural characteristics of trabecular bone of the femoral head. *BMC Musculoskelet Disord* 2009; 10: 35.
117. Ahlborg HG, Johnell O, Turner C, Rannevik G, Karlsson M. Bone Loss and Bone Size after Menopause. *New Eng J Med* 2003; 349: 327-334.
118. van der Kraan PM, Blaney Davidson EN, van den Berg WB. A role for age-related changes in TGFbeta signaling in aberrant chondrocyte differentiation and osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 201.
119. Radin EL, Rose RM. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin Orthop Relat Res* 1986; 213: 34-40.
120. Todd RC, Freeman MA, Pirie CJ. Isolated trabecular fatigue fractures in the femoral head. *J Bone Joint Surg [Br]* 1972; 54: 723-8.
121. Spector TD, Hochberg MC. Methodological problems in the epidemiological study of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 143-6.
122. Lievense AM, Bierma-Zeinstra MA, Verhagen AP, Verhaar JAN, Koes BW. Prognostic factors of progress of hip osteoarthritis: a systematic review. *Arth Rheum* 2002; 47(5): 556-562.
123. Dougados M, Gueguen A, Nguyen M, Berdah L, Lequesne M, Mazieres B et al. Requirement for total hip arthroplasty: an outcome measure of hip osteoarthritis? *J Rheumatol* 1999; 26: 855-61
124. Conrozier T, Jousseume CA, Mathieu P, Tron AM, Caton J, Bejui J et al. Quantitative measurement of joint space narrowing progression in hip osteoarthritis: a longitudinal retrospective study of patients treated by total hip arthroplasty. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 961-8.
125. Felson DT, Nevitt MC. The effects of estrogen on osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 269-72.

126. Kannus P, Parkkari J, Sievaenen H, Heinonen A, Vouri I, Jarvinen M. Epidemiology of hip fractures. *Bone* 1996; 18(1): 57-63.
127. Franklin J, Englund M, Lohmander S. The association between hip fracture and hip osteoarthritis: A case-control study. *BMC Musculoskelet Disord* 2010; 11: 274
128. Conrozier T, Chappuis -Cellier C, Richard M, Mathieu P, Richard S, Vignon E. Increased serum C-reactive protein levels by immunonephelometry in patients with rapidly destructive hip osteoarthritis. *Rev Rhum Engl Ed* 1998; 65: 759-65.
129. Goldring SR, Goldring MB. Clinical aspects, pathology and pathophysiology of osteoarthritis. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 2006; 6(4): 376-378.
130. Bijlsma J., Berenbaum F, Lafeber F. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011; 377: 2115-26.
131. Hochberg MC. Do risk factors for incident hip osteoarthritis (OA) differ from those for progression of hip OA? *J Rheumat* 2004; 70(4): 6-9.
132. Martin JA, Buckwalter JA. Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis. *Biogerontology* 2002; 3: 257-64.
133. Li Y, Wei X, Zhou J, Wei L. The age-related changes in cartilage and osteoarthritis. *Biomed Res Int.* 2013; 201: 916530.
134. Conrozier T, Jousseume CA, Mathieu P, Tron AM, Caton J, Bejui J et al. Quantitative measurement of joint spacenarrowing progression in hip osteoarthritis :a longitudinal retrospective study of patients treated by total hip arthroplasty. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 961-8.
135. Power J, Poole KE, van Bezooijen R, Doube M, Caballero -Alias AM, Lowik C, Papapoulos S, Reeve J, Loveridge N. Sclerostin and the regulation of bone formation. Effesct in hip osteoarthritis and femoral neck fracture. *J Bone Miner Res* 2010; 25(8): 1867-76.
136. Banks E, Reeves GK, Beral V, Balkwill A, Liu B et al. Hip fracture incidence in realtion to age,menopausal status and age menopause. Prospective analysis. *PloS Medicine* 2009; 6(11): 1000181.

137. Guney E, Kisakol G, Ozgen G, Yilmaz C, Yilmaz R, Kabalak T. Effect of weight loss on bone metabolism: comparison of vertical banded gastroplasty and medical intervention. *Obes Surg.* 2003; 13: 383-388.
138. Radak TL. Caloric restriction and calcium's effect on bone metabolism and body composition in overweight and obese premenopausal women. *Nutr Rev* 2004; 62: 468-481.
139. Lan-Juan Zhao, Yong-Jun Liu, Hong-Wen Deng. Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(5): 1640-1646.
140. Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, Mautino F, Cavanna A. Fat body mass, leptin and bone mineral density in hip-fractured women. *J Endocrin Invest* 2003; 26: 1180-1185.
141. Grotle M, Hagen K, Natvig B, Dahl F, Kvien T. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: An epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008; 9: 132.
142. Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, Wang NY, Wigley FM, Klag MJ: Body mass index in young men and the risk of subsequent knee and hip osteoarthritis. *Am J Med* 1999; 107: 542-548.
143. Reijman M, Pols HA, Bergink AP, Hazes JM, Belo JN, Lieveuse AM, Bierma-Zeinstra SM. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip. The Rotterdam Study. *Am Rheum Dis* 2007; 66: 158-62.
144. Oliveira SA, Felson DT, Cirillo PA, Reed JL, Walker AM. Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Epidemiology* 1999; 10: 161-66.
145. Jarvholm B, Lewold S, Makhau H, Vingrad E. Age, body weight, smoking habits and the risk of severe osteoarthritis in the hip and knee in men. *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 537-542.
146. Lieveuse AM, Bierma-Zeinstra A, Verhagen AP, van Baar ME, Verhaar J, Koes B. Influence of obesity on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Rheumatology* 2002; 41(10): 1155-1162.

147. Powell A, Teichtahl AJ, Wluka AE, Cicuttini FM. Obesity: a preventable risk factor for large joint osteoarthritis which may act through biomechanical factors. *Br J Sports Med* 2005; 39: 4-5.
148. Wang Y, Simpson J, Wluka A, Teichtahl A, English D, Giles G, Graves S, Cicuttini F. Relationship between body adiposity measures and risk of primary knee and hip replacement for osteoarthritis: a prospective cohort study. *Arthr Res Ther* 2009; 11: 31.
149. Meyer H, Tverdal A, Falckx J. Risk factors for hip fracture in middle aged Norwegian women and men. *Am J Epidemiol* 1993; 137(11): 1203-1211.
150. Calderazzi F, Groppi G, Ricotta A, Ceccarelli F. Does hip osteoarthritis have a protective effect against proximal femoral fractures? A retrospective study. DOI:10.530/hipint.5000116. In press.
151. Cumming RG, Salkeld G, Thomas M, Szonyi G. Prospective study of the impact of fear of falling on activities of daily living, SF-36 scores, and nursing home admission. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: 299-305.
152. Kornaat PR, Bloem JL, Ceulemans RY, et al. Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings. *Radiology* 2006; 239: 811-7.
153. Nahit ES, Silman AJ, Macfarlane GJ. The occurrence of falls among patients with a new episode of hip pain. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 166-8.
154. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Osteoarthritis and risk of fractures. *Calcif Tissue Int* 2009; 84: 249-256.
155. Kanis J. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929-36.
156. Chen CW, Huang TL, Su LT, Kuo YC, Wu SC, Li CY, Chen KB, Sung FC. Incidence of subsequent hip fractures is significantly increased within the first month after distal radius fracture in patients older than 60 years. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74(1): 317-21.
157. Nevitt M, Cummings S, Kidd S, Black D. Risk Factors for Recurrent Nonsyncopal Falls A Prospective Study. *JAMA* 1989 261(18): 2663-2668.

158. Guideline for the prevention of falls in older persons. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 664-72.
159. di Monaco, Vallero F, de Toma E., de Lauso L, Tappero R, Cavanna A. A single home visit by an occupational therapist reduces the risk of falling after hip fracture in elderly women: a quasi-randomized controlled trial. *J Rehab Med* 2008; 40(6): 446-50.
160. Juhakoski R, Heliovaara VM, Impivaara O, Kroger H, Knekt P, Lauren H, Arokoski JP. Risk factors for the development of hip osteoarthritis: a population-based prospective study. *Rheumatology(Oxford)* 2009; 48(1): 83-7.
161. Cooper C, Inskip H, Croft P, Campbell L, Smith G, Mclearn M, Coggon D. Individual risk factors for hip osteoarthritis: obesity, hip injury and physical activity. *Am J Epidemiol* 1997; 147(6): 516-522.
162. Jaglal SB, Kreiger N, Darlington GA. Lifetime occupational physical activity and risk of hip fracture in woman. *Ann Epidemiol* 1995; 5(4): 312-4.
163. Rodriques AM, Caetano -Lopes J, Vale AC et al. Smoking is a predictor of worse trabecular mechanical performance in hip fragility fracture patients. *J Bone Miner Metab* 2012; 30(6): 692-9.
164. Hui M, Doherty M, Zhang W. Does smoking protect against osteoarthritis? Meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1231-1237.
165. Linn Rasker SP, van der Helm AHM, Van Gaalen FA et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis Mar* 2006; 65(3): 366-371.
166. Gaston MS, Simpson AHRW. Inhibition of fracture healing. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89(12): 1553-1560.
167. Hallstrom H, Byberg L, Glynn A, Lemming EW, Wolk A, Michaelsson K. Long-term Coffee Consumption in Relation to Fracture Risk and Bone Mineral Density in Women. *Am. J. Epidemiol* 2013; 178(6): 898-909.

168. Kubo J, Stefanick M, Robbins J, Wactawski-Wende J, Cullen M, Matthew F, Desai M. Preference for wine is associated with lower hip fracture incidence in postmenopausal women. *BMC Womens's health* 2013; 13:26.
169. Menzies IB, Mendelson DA, Kates SL, Friedman SM. The impact of comorbidity on perioperative outcome of hip fractures in a geriatric fracture model. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 2012; 3(3): 129-34.
170. De Luise C., Brimacombe M, Pedersen L, Sorensen HT. Comorbidity and mortality following hip fracture:a population based- cohort study. *Aging Clin Exp Res* 2008; 20(5): 412-8.
171. Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, Jüni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ* 2001; 342: 1165.
172. Vestergaard P, Rejnmark J, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid and acetaminophen and the effects of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Calcif Tissue Int* 2006; 79(2): 89-94.
173. Vestergaard P, Rejnmark J, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006; 79(2): 76-83.
174. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
175. Tetlow LC, Woolley DE. Expression of vitamin D receptors and matrix metalloproteinases in osteoarthritic cartilage and human articular chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9: 423-31.
176. McAlindon TE. Nutraceuticals: do they work and when should we use them? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20:99-115.
177. Batra S, Yamin M, Sabharwal S. Relationship between vitamin D insufficiency in osteoporosis and blood bone biochemistry. *Indian J Orthop* 2006; 40: 41-5.
178. Lane NE, Gore LR, Cummings SR, Hochberg MC, Scott JC, Williams EN, et al, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Serum vitamin D levels and

incident changes of radiographic hip osteoarthritis: a longitudinal study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 854–60.

179. Felson DT, Niu J, Clancy M, Aliabadi P, Sack B, Guermazi A, et al. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 129–36.

180. North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2006; 13(3): 340-67.

181. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *The Lancet* 2002; 359: 1929-936.

182. Von Mühlen D, Morton D, Von Mühlen CA, Barrett-Connor E. Postmenopausal estrogen and increased risk of clinical osteoarthritis at the hip, hand, and knee in older women. *Womens Health Gend Based Med* 2002; 11(6): 511-8.

183. Liu B, Balkwill A, Cooper C, Roddam A, Brown A, Beral V. Reproductive history, hormonal factors and the incidence of hip and knee replacement for osteoarthritis in middle-aged women. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1165-70.

184. Mahajan A, Tandon V, Verma S, Sharm S. Osteoarthritis and menopause. *J Indian Rheumatol Assoc* 2005; 13: 21–25.

185. Cooper C, Cook PL, Osmond C, Fisher L, Cawley MID. Osteoarthritis of the hip and osteoporosis of the proximal femur. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 540-42.

186. Dequeker J, Mokassa L, Aerssens J et al. Bone density and local growth factors in generalized osteoarthritis. *Micrsc Res Tech* 1997; 37: 358-71.

187. Naganathan V, Zochling J, March L, Sambrook PN. Peak bone mass is increased in the hip in daughters of women with osteoarthritis. *Bone* 2002; 30: 287-92.

188. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Lord SR, Kelly PJ, Eisman JA. Osteoarthritis, bone density, postural stability, and osteoporotic fractures: a population based study. *J Rheum* 1995; 22: 921-925.

189. Dequeker J, Mohan S, Finkelman RD, Aerssens J, Baylink DJ. Generalized osteoarthritis associated with increased insulin-like growth factor types I and II and

transforming growth factor beta in cortical bone from the iliac crest. Possible mechanism of increased bone density and protection against osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1702-8.

190. Nevitt M, Lane N, Scott J, et al. Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 907-16.

191. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312: 1254-1259.

192. Cody DD, Gross GJ, Hou FJ, Spencer HJ, Goldstein SA, Fyhrie DP. Femoral strength is better predicted by finite element models than QCT and DXA. *J Biomech* 1999; 32: 1013-20.

193. Castaño-Betancourt MC¹, Rivadeneira F, Bierma-Zeinstra S, Kerkhof HJ, Hofman A, Uitterlinden AG, van Meurs JB. Bone parameters across different types of hip osteoarthritis and their relationship to osteoporotic fracture risk. *Arthritis Rheum* 2013; 65(3): 693-700.

194. Abdin-Mohamed M, Jameson K, Dennison EM, Cooper C, Arden NK; Hertfordshire Cohort Study Group. Volumetric bone mineral density of the tibia is not increased in subjects with radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17: 174-7.

195. Setty N, Leboff MS, Thornhill TS, Rinaldi G, Glowacki J. Underestimated fracture probability in patients with unilateral hip osteoarthritis as calculated by FRAX. *J Clin Densitom* 2011; 14(4): 447-52.

196. Girard MS, Sartoris DJ, Moscona AA, Ramos E. Measured femoral density by dual-energy x-ray absorptiometry as a function of rotation. *Orthop Rev* 1994; 1: 38-40.

197. Zuckerman J. Hip fracture. *N Engl J Med* 1996; 334: 1519-1525.

198. Lanyon P, Muir K, Doherty S, Doherty M. Assessment of a genetic contribution to osteoarthritis of the hip: sibling study. *British Medical Journal* 2000; 321: 1179-83.

199. Garnero P, Arden NK, Griffiths G, Delmas PD, Spector TD. Genetic influence on bone turnover in postmenopausal twins. *J Clin Endo Metab* 1996; 81(1): 140-6.

200. Crabtree N, Lunt M, Holt G, Kröger H et al. Hip geometry, bone mineral distribution, and bone strength in European men and women: The EPOS study. *Bone* 2000; 27: 151-9.
201. Szulc P, Duboeuf F, Schott AM, Dargent-Molina P, Meunier PJ, Delmas PD. Structural determinants of hip fracture in elderly women: re-analysis of the data from the EPIDOS study. *Osteoporosis Int* 2006; 17: 231-236.
202. Biyani A, Simison AJM, Klenerman L. Intertrochanteric fractures of the femur and osteoarthritis of the ipsilateral hip. *Acta Orthopaedica Belgica* 1995; 61: 83-91.
203. Alwis G, Karlsson C, Stenevi-Lundgren S, Rosengren BE, Karlsson MK. Femoral neck bone strength estimated by hips structural analysis (HSA) in Swedish Caucasians aged 6-90. *Calcif Tissue Int* 2012; 90(3): 174-85.
204. Seeman E. Sexual dimorphism in skeletal size, density, and strength. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4576-84.
205. Kaptoge S, Dalzell N, Loveridge N, et al. Effects of gender, anthropometric variables, and aging on the evolution of hip strength in men and women aged over 65. *Bone* 2003; 32: 561-70.
206. Javaid M.K, Lane NE, Mackey DC, Lui LY, Arden NK, Beck TJ, Hochberg MC, Nevitt MC. Changes in proximal femoral mineral geometry precede the onset of radiographic hip osteoarthritis. The study of osteoporotic fractures. *Arthritis and Rheumatism* 2009; 60(7): 2028-2036.
207. Blain H, Chavassieux P, Portero-Muzy N., Bonnel F, Canovas F, Chammas M, Maury P, Delmas P.D. Cortical and trabecular bone distribution in the femoral neck in osteoporosis and osteoarthritis. *Bone* 2008; 43: 862-868.
208. Turmezei TD, Treece AH, Poole KE. Cortical thickness mapping of the proximal femur: towards a new imaging biomarker of hip osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2013; 21: 194.
209. Beck TJ, Oreskovic TL, Stone KL, Ruff CB, Ensrud K, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Structural adaptation to changing skeletal load in the progression

toward hip fragility: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1108-19.

210. El Hage R, Baddoura R. Anthropometric predictors of geometric indices of hip bone strength in a group of Lebanese postmenopausal women. *J Clin Densitom* 2012; 15(2): 191-197.

211. Rivadeneira F, Zilickens MC, De Laet CE, Hofman A, Uitterlinden AG, Beck TJ, Pols HA. Femoral neck BMD is a strong predictor of hip fracture susceptibility in elderly men and women because it detects cortical bone instability: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2007; 22(11): 1781-1790.

212. Faulkner KG, Cummings SR, Nevitt MC, Pressman A, Jergas M, Genant HK, the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Hip axis length and osteoporosis fractures. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 506-8.

213. Karlsson KM, Sernbo I, Obrant KJ, Redlund-Johnell I, Johnell O. Femoral neck geometry and radiographic signs of osteoporosis as predictor of hip fracture. *Bone* 1996; 18: 327-30.

214. Peacock M, Turner CH, Liu G, Manatunga AK, Timmerman L, Johnston CC Jr. Better discrimination of hip fracture using bone density, geometry and architecture. *Osteoporosis Int* 1995; 5: 167-73.

215. Kaptoge S, Beck TJ, Reeve J, Stone KL, Hillier TA, Cauley JA, Cummings SR. Prediction of incident hip fracture risk by femur geometry variables measured by hip structural analysis in the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2008 (23): 1892-1904.

216. Lacroix AZ, Beck TJ, Cauley JA et al. Hip structural geometry and incidence of hip fracture in postmenopausal woman: what does it add to conventional bone mineral density? *Osteoporosis Int* 2010; 21: 919-29.

217. Ohnaru K, Sone T, Tanaka K, Akagi K, Ju YI, Choi HJ, Tomomitsu T, Fukunaga M. Hip structural analysis: a comparison of DXA with CT in postmenopausal Japanese women. *SpringerPlus* 2013; 2: 331.

218. Villa ML, Nelson L, Nelson D. Race, ethnicity and osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds) *Osteoporosis*, 2nd edn. San Diego: Academic Press. 569-584.
219. Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt AM, Jesioil G, Kleerekoper M. The direct examination of threedimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 3-11.
220. Djuric M, Djonic D, Milovanovic P, Nikolic S, Marshall R, Marinkovic J, Hahn M. Region-Specific Sex-Dependent Pattern of Age-Related Changes of Proximal Femoral Cancellous Bone and Its Implications on Differential Bone Fragility. *Calcif Tissue Int* 2010; 86(3): 192-201.
221. Milovanovic P, Djonic D, Marshall RP, Hahn M, Nikolic S, Zivkovic V, Amling M, Djuric M. Micro-structural basis for particular vulnerability of the superolateral neck trabecular bone in the postmenopausal women with hip fractures. *Bone* 2012; 50 (1): 63-68.
222. Djonic D, Milovanovic P, Nikolic S, Ivovic M, Marinkovic J, Beck T, Djuric M. Inter-sex differences in structural properties of aging femora: implications on differential bone fragility: a cadaver study. *J Bone Miner Metab* 2011; 29(4): 449-457.
223. Mayhew PM, Thomas CD, Clement JG, Loveridge N, Beck TJ, Bonfield W, Burgoyne CJ, Reeve J. Relation between age, femoral neck cortical stability, and hip fracture risk. *Lancet* 2005; 366(9480): 129-135.
224. Müller R, van Lenthe GH. Trabecular bone failure at the microstructural level. *Curr Osteoporos Rep* 2006; 4(2): 80-86.
225. Homminga J, Van-Rietbergen B, Lochmüller EM, Weinans H, Eckstein F, Huiskes R. The osteoporotic vertebral structure is well adapted to the loads of daily life, but not to infrequent "error" loads. *Bone* 2004; 34(3): 510-516.
226. Bailey AJ, Mansell JP, Sims TJ, Banse X. Biochemical and mechanical properties of subchondral bone in osteoarthritis. *Biorheology* 2004; 41(3): 349-358.
227. Lavigne P, Benderdour M, Lajeunesse D, Reboul P, Shi Q, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Fernandes JC. Subchondral and trabecular bone metabolism regulation in canine experimental knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13(4): 310-317.

228. Ilescu N, Dan Pastrama S, Gruionu LG, Jiga G. Biomechanical changes of hip joint following different types of corrective osteotomy - photoelastic studies. *Acta Bioeng Biomech* 2008; 10(3): 65-71.
229. Elkholy AH, Ghista DN, Souza FS, Kutty MS. Stress analysis of normal and osteoarthritic femur using finite element analysis. *Int J Comput Appl Tech* 2005; 22:205-211.
230. Skedros JG, Baucom SL. Mathematical analysis of trabecular 'trajectories' in apparent trajectorial structures: The unfortunate historical emphasis on the human proximal femur. *J Theor Biol* 2007; 244(1): 15-45.
231. Ding M, Odgaard A, Hvid I. Changes in the three-dimensional microstructure of human tibial cancellous bone in early osteoarthritis. *J Bone Joint Surg* 2003; 6: 906-912.
232. Djuric M, Zagorac S, Milovanovic P, Djonic D, Nikolic S, Hahn M, Zivkovic V, Bumbasirevic M, Amling M, Marshall RP. Enhanced trabecular micro-architecture of the femoral neck in hip osteoarthritis vs. healthy controls: a micro-computer tomography study in postmenopausal women. *Int Orthop* 2013; 37(1): 21-26.

8. SPISAK SKRAĆENICA

OA - osteoartritis

CF - prelom vrata butne kosti

DXA - osteodenzitometrija

HSA - strukturalana analiza kuka

BMDn - gustina mineralne materije u vratu butne kosti

BMCn - sadržaj mineralne materije u vratu butne kosti

BMDinter - gustina mineralne materije u intertrohanteričnom regionu butne kosti

BMCinter - sadržaj mineralne materije u intertrohanteričnom regionu butne kosti

BMDfs - gustina mineralne materije u telu butne kosti

BMCfs - sadržaj mineralne materije u telu butne kosti

CSA - indeks otpora na kompresivno opterećenje

PD - periostealni dijametar

ED -endokortikalno dijametar

CSMI- moment inercije

Z - otporni momenat na savijanje

CTh - debljina korteksa

BR - indeks izvijanja

μ CT- mikro CT- mikrokompjuterizovana tomografija

BV/TV - Procenat koštane frakcije

Conn.D- stepen povezanosti trabekula

SMI - indeks strukturnog modela

Tb.N - broj trabekula

Tb.Th - debljina trabekula

Tb.Sp - separacija trabekula

DA - stepen anizotropije

9. PRILOG - Upitnik

Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju- KCS

pacijent sa prelomom vrata butne kosti

pacijent sa artrozom

Datum: _____

I Epidemiološki podaci

1. br.istorije _____ godina _____ odeljenje _____

2. Ime i prezime _____ soba _____

3. Pol M Ž

4. Godine starosti/ godišće ____ / _____

5. Mesto stanovanja: grad selo

6. Adresa stanovanja _____

7. Telefon: _____

8. Zanimanje _____

9. Opis radnog mesta(broj sati, težina rada) _____

10. Godine radnog staža _____

11. Koliko dugo je u penziji _____

12. Telesna težina _____

13. Telesna visina _____

14. BMI

Za pacijente sa prelomom:

15. tip frakture vrat butne kosti Intertroh. Subtrohant.

16. strana L D

17. koja operacija će se raditi _____

18. da li ste bili pokretni pre pada i da li koristite pomagala pri hodu _____

19. da li ste imali pre pada bolove u kuku(ako da, molim popunite pitanja 31-33) _____

20. da li ste ranije imali povredu kuka _____

21. da li ste u toku života imali neke druge prelome (ako da navedite koje i kada i kako se desio događaj): _____

22. Opis pada (sopstvenim rečima) _____

23. mehanizam pada: pad na ravnom sa visine saob. udes drugo

24. Kakva je bila podloga na koju ste pali: _____

25. mesto gde se desila povreda _____

26. u koliko sati se desio pad _____

27. mesec i dan kada se desio pad _____

28. da li živite sami (ako ne, navedite sa kim živite) _____

29. fizička aktivnost pre pada: mala umerena izražena

30. da li je neko u porodici imao prelome kuka

Za pacijente sa artrozom

31. kada su se javile i koje tegobe imate: _____

32. bol je najizraženiji: ujutro u toku dana uveče u toku noći

33. po uzimanju lekova bol je: nepromenjen manji

34. da li ste ranije imali neku povredu ili oboljenje kuka _____

35. da li živite sami (ako ne, navedite sa kim živite)

36. da li je neko u porodici imao tegobe u kuku: _____

37. fizička (sportska) aktivnost: mala umerena izražena _____

Pitanja za obe grupe pacijenata:

38. Pušenje NE DA (koliko dugo i koliko cigareta) _____

37. Kafa NE DA(koliko dugo i koliko dnevno)_____

38 Alkohol NE DA(šta,koliko dugo)_____

39. problemi sa vidom_____

40.problemi sa ravnotežom_____

41.problemi sa sluhom_____

42.krvni pritisak_____

43.šećerna bolest_____

44.depresija_____

45. oboljenja/operacija na digestivnom traktu_____

46.oboljenja srca i krvnih sudova_____

47.oboljenja pluća_____

48.oboljenja bubrega_____

49.oboljenja CNS-a(parkinsonizam,epilepsija,šlog)_____

50.poremećaji metabolizma i štitne žlezde_____

51.histerektomija/ovariektomija_____

52. druga oboljenja ili operacije_____

53. korišćenje antihipertenziva(koji ,od kada,kolika doza)_____

54.korišćenje diuretika_____

55.korišćenje sedativa i antiepileptika_____

56.korišćenje kortikosteroida_____

57.korišćenje insulina ili drugih antidijabetika_____

58.korišćenje kalcijuma_____

59.korišćenje citostatika_____

60.korišćenje tiroksina_____

61.korišćenje heparina ili drugih antikoagulanasa_____

62.upotreba hormona_____

63.drugi medikamenti_____

64.izlaganje suncu NE UMERENO IZRAŽENO

65.broj porođaja_____ broj trudnoća_____

66.dojenje NE DA

67.da li ste u menopauzi i koliko dugo_____

68.prethodna anamneza osteoporoze:

Dijagnostikovana(kada i kako)_____ lečena nije ispitivana

69.RTG ZNACI ARTROZE_____

70. GRADUS ARTROZE_____

71.PODACI SA DXA_____

BIOGRAFIJA

Zagorac dr Slaviša je rođen 05.04.1977 godine u Štutgartu, Savezna Republika Nemačka. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Beogradu 2002 godine, a 2004 godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Ulmu. Proveo je godinu dana u Univerzitetskoj bolnici u Göppingenu, gde je sa odličnim uspehom položio državni ispit za lekare u Nemačkoj. Magistarsku tezu pod nazivom „Definitivni ishod lečenja politraumatizovanih pacijenata u odnosu na prehospitalni tretman“ je odbranio 2006. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Od 2008. godine je zaposlen na Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, Kliničkog Centra Srbije u Beogradu. Autor je i koautor u više od 20 radova koji su citirani u Pubmed bazi podataka i više od 30 radova prezentovanih na domaćim i međunarodnim kongresima. Usavršavao se iz oblasti ortopedske hirurgije u Štutgartu, Karlsruheu, Salzburgu, Gracu, Bolonji, Cirihi, Varšavi. Član je Eurospine Society, Nemačkog udruženja za hirurgiju kičmenog stuba, SICOT, SOTA, SLD. Oženjen je i ima tri ćerke.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani: Slaviša Zagorac

broj upisa: 4600/8

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Rizik od preloma proksimalnog okrajka butne kosti kod pacijenata sa degenerativnim oboljenjem zgloba kuka“

- 2 rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- 3 da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- 4 da su rezultati korektno navedeni i
- 5 da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 01.09.2014



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Slaviša Zagorac

Broj upisa: 4600/8

Studijski program

Naslov rada „Rizik od preloma proksimalnog okrajka butne kosti kod pacijenata sa degenerativnim oboljenjem zgloba kuka“

Mentor: prof.dr Aleksandar Lešić

Potpisani: Slaviša Zagorac

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 01.09.2014



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Rizik od preloma proksimalnog okrajka butne kosti kod pacijenata sa degenerativnim oboljenjem zgloba kuka“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 01.09.2014



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.

