

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

## EPIDEMIOLOGIJA OSTEOPOROZE EPIDEMIOLOGY OF OSTEOPOROSIS

Simeon Grazio

### Sažetak

Osteoporoza je veliki i rastući javnozdravstveni problem u populaciji koja je sve starija. Najvažnije kliničke posljedice i ekonomski teret bolesti su frakture. Brojni čimbenici rizika su povezani s frakturama kao što su: niska koštana masa, hormonalni poremećaji, pozitivna osobna i obiteljska anamneza fraktura, niska tjelesna težina, primjena nekih lijekova (npr. glukokortikoida), pušenje cigareta, pretjerana konzumacija alkohola, niska razina tjelesne ak-

tivnosti, nedostatna razina D vitamina i smanjeni unos kalcija. U ovom su epidemiološkom pregledu izneseni podaci o učestalosti, važnosti pojedinih čimbenika rizika i utjecaju osteoporoze i osteoporotskih fraktura. Objektivno mjerenje mineralne gustoće kosti s kliničkom procjenom čimbenika rizika pomaže nam identificirati bolesnike koji će imati koristi od prevencije i liječenja, te u konačnici smanjiti morbiditet i mortalitet povezan s osteoporotskim frakturama.

### Ključne riječi

osteoporoza, epidemiologija, čimbenici rizika, demografija

### Summary

Osteoporosis represents a major and increasing public health problem with the aging of population. Major clinical consequences and economic burden of the disease are fractures. Many risk factors are associated with the fractures including low bone mass, hormonal disorders, personal and family history of fractures, low body weight, use of certain drugs (e.g. glucocorticoids), cigarette smoking, elevated intake of alcohol, low physical activity,

insufficient level of vitamin D and low intake of calcium. This epidemiological review describes frequency, importance of risk factors and impact of osteoporosis and osteoporotic fractures. Objective measures of bone mineral density along with clinical assessment of risk factors can help identify patients who will benefit from prevention and intervention efforts and eventually reduce the morbidity and mortality associated with osteoporosis-related fractures.

### Key words

osteoporosis, epidemiology, risk factors, demography

### Uvod

Osteoporoza je bolest karakterizirana gubitkom koštane gustoće i propadanja mikroarhitekture kostiju, što rezultira povećanim rizikom za prijelome (1). Najčešća je metabolička bolest razvijenog svijeta koja ima izuzetno veliko javno-zdravstveno značenje. Procjenjuje se da osteoporozi ima najmanje 200 milijuna žena u svijetu, odnosno da u Europi više od 30% žena dobi  $\geq 50$  godina ima osteoporozi prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (2). Iako ima više tipova osteoporoze najvažnija je postmenopauzalna osteoporoza, za koju je izvjesno da će biti sve veći zdravstveni problem, jer je stanovništvo, poglavito u razvijenim zemljama, sve starije.

Osteoporoza kao takva nema simptoma sve do pojave najvažnije posljedice, prijeloma. Zato se osteoporoza

naziva "tiha epidemija". Broj osteoporotskih fraktura u Europi je za 2000. god. procijenjen na 3,79 milijuna (3). Doživotni rizik za bilo koju frakturu u žena dobi  $> 50$  godina je viši od 40%, a za frakturu kuka je viši od kombiniranog rizika za karcinome dojke, jajnika i endometrija (4). Epidemiologija prijeloma ima sličan tijek kao gubitak koštane mase.

Nacionalna zaklada za osteoporozi iz SAD-a (National Osteoporosis Foundation) procjenjuje da je više od 90% fraktura kuka i kralježnice uzrokovano osteoporozom (5). Procjena raspodjele fraktura prema lokalizaciji je sljedeća: vertebralne 45%, proksimalni femur 16%, distalna podlaktica 16%, ostale (zdjelica, nadlaktica, rebra) 20-25% (6).

## Čimbenici rizika

Kao i za većinu bolesti i za osteoporozu postoje brojni čimbenici rizika. Najvažniji čimbenici rizika za osteoporotske frakture su oni koji su povezani s niskom koštanom masom kao što su: ženski spol, bijela ili žuta rasa, prerana menopauza, primarna ili sekundarna amenoreja, odnosno hipogonadizam u muškaraca, te dugotrajna imobilizacija, niski unos kalcija i niska razina D vitamina. Drugi čimbenici imaju utjecaj iznad i/ili izvan BMD-a, a to su: dob, niska tjelesna težina, prethodne frakture, pozitivna obiteljska anamneza frakture kuka, pušenje, pretjerana konzumacija alkohola, ubrzana pregradnja kosti, slab vid, neuromuskularni poremećaji, terapija glukokortikoidima (7). Osim navedenih identificirani su brojni čimbenici koji se odnose na tzv. sekundarnu osteoporozu, a širi popis je naveden u tablici. Bolesti i poremećaje možemo podijeliti na endokrinološke, gastrointestinalne, koštane srži, vezivnog tkiva, bubrežne, mješovite i one povezane s uzimanjem lijekova, te neka stanja i navike (8).

Najrobustnijim čimbenicima drže se: starija dob i osobna anamneza prethodne frakture, kao i niski indeks tjelesne mase (body mass index-BMI), dugotrajna terapija glukokortikoidima, pušenje cigareta, pretjerana konzumacija alkohola, ubrzana pregradnja kosti i obiteljska anamneza frakture kuka (3).

### Mineralna gustoća kosti

Niska koštana masa, izražena kao mineralna gustoća kosti (BMD - bone mineral density) je najvažniji čimbenik rizika osteoporotske frakture. Drži se da je BMD jednak ili čak bolji prediktor fraktura nego je krvni tlak za moždani udar ili kolesterol za infarkt miokarda (9). Tijekom života BMD vrata femura se smanjuje 58% u žena i 39% u muškaraca, a u intertrohanternoj regiji 53% u žena i 35% u muškaraca (10). Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) osteoporozom se smatra T-vrijednost, izračunata mjerenjem gustoće kosti dvoenergetskom apsorpcijom X-zraka (DXA-om), manja od -2,5 SD. U stvarnom životu ne postoji ta gra-

Tablica. Uzroci sekundarne osteoporoze (prilagodeno prema 8)  
Table. Causes of secondary osteoporosis (adjusted to 8)

Koštana srž	Endokrinološki
Leukemija i limfomi	Hipogonadizam
Multipli mijelom	Hiperprolaktinemija
Metastatski karcinom	Hipotalamična amenoreja
Hemokromatoza	Anorexia nervosa
Sistemska mastocitoza	Prijevreteni i primarni gubitak funkcije jajnika
Talasemija	Hipertireoidizam
Hemofilija	Hiperparatireoidizam
Gaucherova bolest	Hiperkortizolizam
AIDS/HIV	Nedostatak (rezistencija) D vitamina
Gastrointestinalni	Mješoviti poremećaji
Malapsorpcijski sindrom	Amiloidoza
Celijakija	Multipla skleroza
Upalne bolesti crijeva	Porfirija
Gastrektomija (totalna i djelomična)	Lijekovi
Resekcija crijeva	Glukokortikoidi
Primarna bilijarna ciroza	Heparin
Ostale ciroze	Aluminij
Kronična opstruktivna žutica	Antikonvulzivi
Hemokromatoza	Imunosupresivi
Bubrežni	Litij
Hiperkalcijurija	Tamoksifen (premenopausalne žene)
Renalna osteodistrofija	Hormoni štitnjače (visoka doza)
Tubularna acidoza	Agonisti gonadotropina
Bolesti vezivnog tkiva	Stanja i navike
Reumatoidni artritis	Imobilizacija
Ankilozantni spondilitis	Gubitak tjelesne težine
Osteogenesis imperfecta	Pušenje
Marfanov sindrom	Alkohol (velika konzumacija)
Ehler-Danlosov sindrom	Totalna parenteralna prehrana
Homocistinurija	

nica, već se radi o kontinuiranom povišenju rizika sa smanjenjem vrijednosti BMD-a. Rezultati brojnih epidemioloških studija su pokazale jaku povezanost rizika za frakture i vrijednosti BMD-a, mjerenog DXA-om (11). Pregledom literature kliničkih istraživanja antiresorpcijskih terapija regresijskim modelom je nađeno da povećanje mineralnog koštanog sadržaja u području kuka od 5% dovodi do smanjenja rizika prijeloma za 50% (12). U meta-analizi 12 kohortnih studija s oko 39.000 muškaraca i žena vrijednost BMD-a vrata femura je jaki prediktor frakture kuka, a slabije svih fraktura i svih osteoporotskih fraktura, te ovisi o dobi (13). Ipak, u recentnoj prospektivnoj epidemiološkoj studiji čimbenika rizika u Danskoj, na više od 5.500 postmenopauzalnih žena, praćenih prosječno 7,3 godine, nije nađena razlika u prediktivnoj vrijednosti BMD-a glede mjesta mjerenja i dobi kod dijagnoze (14). Uzimanje u obzir dviju najnižih vrijednosti BMD bilo na slabinskoj kralježnici ili u području kuka ne poboljšava prediktivnu vrijednost nalaz BMD-a (15). Nacionalna studija procjene rizika za osteoporozom (NORA) provedena na kohorti od skoro 150.000 postmenopauzalnih žena (bjelkinja) u SAD-u pokazala je da je njih 82% s perifernom frakturom imalo T vrijednost nižu od -2,5 SD (16). Međutim, u istoj studiji je prvi put pokazano da niska vrijednost BMD-a u mlađih postmenopauzalnih žena (dob 50-64 godine) može imati slični rizik za frakture kao i za žene dobi  $\geq 65$  godina (16). Nepostojanje razlike prema dobi glede prediktivne važnosti BMD-a za postmenopauzalne žene dobi do 75. godine života je pokazano i u studiji Baggera i sur. (14). U Studiji osteoporotskih fraktura (Study of Osteoporotic Fractures) nađeno je da 54% postmenopauzalnih žena s incidentnim frakturama kuka nije imalo osteoporotsku T vrijednost prema kriterijima SZO (17).

Gustoća kosti u kasnijem životu određena je vršnom koštanom masom, koja se postiže u različito vrijeme na različitim dijelovima skeleta, a općenito se završi u 30-tim godinama života. Čimbenici o kojima ovisi vršna koštana masa uključuju: naslijeđe, spol, prehranu, fizičku aktivnost, endokrinološki status i sporadične čimbenike kao što je npr. pušenje. Najveći dio koštane mase se dobije tijekom djetinjstva, a poglavito adolescencije (18,19). Neka istraživanja ukazuju na to da majčino pušenje, prehrana i fizička aktivnost mijenjaju mineralnu akreciju tijekom intrauterinog rasta, a niska porođajna težina i usporen rast djeteta povezani su s povišenim rizikom za frakture kuka kasnije u životu (20). Kod granične vrijednosti za definiciju osteoporoze prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji 10-godišnji rizik za frakturu kuka je 1,4% za muškarce i 10,5% za žene (21). Neka su istraživanja pokazala da, neovisno o izmjerenoj početnoj vrijednosti BMD-a, sama stopa gubitka koštane mase može biti prediktor fraktura, pa tako svako smanjenje BMD-a od 0,12 g/cm<sup>2</sup> vrata femura povisuje rizik za frak-

turu femura 3,1 put (22). Također, osim kao prediktor frakture BMD može biti i prediktor preživljenja, poglavito za osobe dobi  $>70$  godina (9).

Postoje značajne varijacije u vrijednosti BMD-a među populacijama, uključivo i one u Europi (23). U okviru multicentričnog istraživanja, koje je obuhvatilo oko 6000 ispitanika u dobi 20-79 godina iz 13 zemalja s 5 kontinenata, uključujući Hrvatsku, pokazano je da ispitanici iz Hrvatske imaju koštanu masu sličnu stanovnicima drugih evropskih zemalja (24). Nakon korekcije prema visini i težini, u našoj populaciji su muškarci imali prosječno veću koštanu masu na kuku, a žene na kralježnici u odnosu na suprotni spol (25).

### **Dob**

Demografski činitelji povezani s osteoporozom i osteoporotskih frakturama su starija dob, ženski spol i bijela rasa.

Uz niski BMD, najvažniji čimbenik rizika kako za osteoporozu tako i za osteoporotske frakture je dob. Porast incidencije i prevalencije fraktura s dobi je poglavito izražen nakon 50-te godine života i to najprije za kralješke, a nakon 70-te godine za kuk, dok se oko te dobi ustabili za distalni dio radijusa (18). Promatrajući cijeli život za frakturu kuka promjene dobi su oko 7 puta važnije nego promjene BMD-a. Odnos mineralne gustoće kosti, dobi i fraktura pokazuje da se za svaku vrijednost T-score-a rizik za frakture povisuje s dobi, pa je tako za frakturu kuka oko 10 puta viši u žene dobi 80 godina u odnosu na onu od 50 godina (145 puta prema 14 puta) (26). Podaci iz dvije velike epidemiološke studije koje su uključile žene dobi 65 i 80 godina (OFELY i EPIDOS) pokazali su da se vrijednost BMD-a udružuje s dobi i s drugim čimbenicima rizika (prethodna fraktura, visoka vrijednost urinarnog C-telopeptida tip I - CTX), a prisutnost samo jednog čimbenika u svakoj dobi 10 puta povisuje rizik za frakturu (27). Procjena rizika za frakturu kuka se može poboljšati primjenom antropometrijskih mjera i podataka o strukturnoj geometriji kuka (28).

### **Spol**

Ženski spol je vrlo značajan čimbenik rizika za osteoporozu jer ubrzani gubitak koštane mase nastupa prestankom djelovanja estrogena u menopauzi. Podaci iz populacijski-temeljene Rochesterske studije pokazuju izraziti pad u BMD-u u žena nakon 50-te godine života (29). Preostali rizik za frakture u 50-godišnjaka je više nego dvostruko viši u žena nego u muškaraca. Osim toga postoji razlika među lokalizacijama fraktura (4).

### **Rasa**

Istraživanja su pokazala da osobe crne rase imaju viši BMD nego bijelci (30,31). To je sukladno sa stopama fraktura koje su najviše u zemljama u kojima prevladava bijela rasa, kao što su Sjeverna Amerika, sjeverna Europa i Australija, dok su stope najniže npr. u Africi (32). Općenito se drži da su razlike u spolu i rasi glede mineralne

gustoće kosti mjerene DXA-om precijenjene, jer u obzir ne uzimaju veličinu i oblik kosti (33). Ipak, novija studija Vidulichia i sur. je pokazala da razlike u mineralnom sadržaju između osoba crne i bijele rase, nađene u područjima vrata femura, cijelog proksimalnog dijela femura i srednjeg dijela radijusa nisu posljedica antropometrijskih razlika ili drugih čimbenika, već su posljedica genetskih razlika (34). Malo se zna o rasnim i etničkim razlikama glede sklonosti padu. Podaci govore da pripadnici crne rase imaju manji rizik za frakture nego bijelci, uz isti BMD (35).

### **Osobna i obiteljska anamneza**

Osobna ili obiteljska anamneza prethodnih fraktura značajni su čimbenici rizika za nove frakture. Pozitivna anamneza fraktura u majke ili bake s majčine strane je povezana s povišenim rizikom za frakture (36,37). U jednoj je studiji nađeno da pozitivna anamneza fraktura kuka u majke udvostručuje rizik za frakturu iste lokalizacije (95% CI=1,4-2,9) (38). U populacijski-temeljenoj Rochesterskoj studiji kroz praćenje više od 4349 ispitanik-godina identificirano je skoro 900 fraktura, te je nađeno da je, uz višu kumulativnu incidenciju u žena nego u muškaraca, postoji porast rizika od 2,8 puta za bilo koju frakturu u osoba koje su već doživjele frakturu u odnosu na stopu incidencije u općoj populaciji. Najveći porast rizika je nađen za vertebralne frakture, 12,6 puta. Kumulativna incidencija nakon 10 godina je procijenjena na 22% u odnosu na očekivanih 10% ( $p < 0,001$ ) (39). Podaci iz meta-analize više studija, a većinom na uzorku postmenopauzalnih žena, su pokazali udruženost prethodnih fraktura s novonastalim frakturama, a ovisno o lokalizaciji i o populaciji rizik novih fraktura iznosi između 1,7-2,6, uz napomenu da drugi čimbenici rizika nisu uključeni (nedostaju ili su razlike u praćenju ispitanika prevelike) ili su prethodne vertebralne frakture isključene (nađeni su značajniji prediktori) (40). Kad bi se u obzir uzele vrijednosti BMD-a relativni rizik bi bio niži za 10-20%. U postmenopauzalnih žena prisutnost jedne ili više fraktura kralježaka povisuje rizik za nove vertebralne frakture (incidencija u sljedećoj godini iznosi 19,2%), a rizik je viši što je više bazičnih fraktura (41). U dvogodišnjem praćenju 2419 osoba oba spola, apsolutni rizik za sljedeću frakturu nakon bilo koje frakture je iznosio 10,8%, s tim da su vrijednosti više u osoba starije dobi, te, također, u žena te kod multiplih fraktura (42). Rizik za sljedeće frakture je najveći neposredno nakon doživljene frakture, zbog čega je važno što ranije započeti liječenje (43).

### **Lijekovi**

Brojni lijekovi su inkriminirani kao uzroci sekundarne osteoporoze. Među njima najvažniji su glukokortikoidi (GK), koji imaju nepovoljan učinak na kost, kvantitativno i kvalitativno (44,45). GK djeluju štetno prvenstveno na trabekularnu kost zbog čega stopa vertebralnih prijeloma raste i do četiri puta, dok je učinak na kortikal-

nu kost manje izražen (46,47). Gubitak kosti nastaje čak i uz primjenu malih doza GK, ali je brži i izrazitiji kod doze više od 5 mg prednizona dnevno (ili ekvivalentne doze drugih GK). U osoba koje su na dugotrajnoj glukokortikoidnoj terapiji teško je odrediti prevalenciju osteoporotskih prijeloma, no za kompresivne prijelome kralježaka procjena se kreće između 20-50% (48). U meta-analizi relativni rizik za frakture kuka iznosi 2,1-4,4 puta, ovisno o dobi (49).

### **Pušenje i alkohol**

Pušenje i prekomjerna konzumacija alkohola su, zbog svoje prevalencije, najvažniji biheviorijalni čimbenici osteoporoze (50,51). Indirektne procjene fraktura ukazuju na povišeni rizik u pušača za frakture kuka od 31% u žena i 40% u muškaraca, odnosno 13% za vertebralne frakture u žena i 32% u muškaraca (52). U meta-analizi 19 studija Law i Hackshaw nisu našli razlike u riziku za frakture kuka između sadašnjih pušača i nepušača u dobnoj skupini od 50 godina, ali se rizik povisuje u starijim dobnim grupama (17% u dobi 60 godina, 41% u dobi od 70 godina, 71% u dobi 80 godina i 108% u dobi 90 godina) (53). Vjerojatno je da je uzročno-posljedična veza između pušenja i fraktura kuka barem dijelom posredovana niskom tjelesnom težinom u pušača (52,54). Manje je podataka glede utjecaja alkohola na osteoporoze i frakture. Seeman i sur. su našli manje povećanje rizika za vertebralne frakture u muškaraca (55). U povišenju rizika za frakture kuka u alkoholičara važna je sklonost padu. Rezultati nekih epidemioloških studija sugeriraju da umjerena konzumacija alkohola može imati povoljan učinak na osteoporoze (56,57). Naves-Diaz i sur. su pokazali da starije žene (dob  $\geq 65$  god.) koje su konzumirali alkohol više od 5 puta tjedno imaju smanjeni rizik za frakture kralježaka (58). U uzorku naše populacije je nađena tendencija povišenog rizika vertebralnih prijeloma u osoba oba spola koje više konzumiraju alkoholna pića, ali i tendencija k smanjenju rizika u žena koje redovito umjereno konzumiraju alkoholna pića (51). I u nedavnoj studiji blizanaca je nađeno da žene koje umjereno piju (prosječno 8 jedinica tjedno) imaju viši BMD na kuku i slabinskoj kralježnici nego one koje minimalno konzumiraju alkohol (59).

### **Kalcij i vitamin D**

Kalcij i D vitamin su dva najpoznatija nutrijenta za zdravlje kosti. Postoji puno uvjerljivih dokaza o važnosti odgovarajućeg unosa kalcija tijekom života. To je opsežno obrađeno u izvješću 3 konferencije Nacionalnog instituta za zdravlje SAD-a (National Institutes of Health -NIH) (60,61,62) u poglavlju o kalciju Odbora za hranu i prehranu Instituta za medicinu (63), u znanstvenoj osnovi dokumenta o Smjernicama prehrane za Amerikance (64) i u Izvješću liječnika opće medicine o zdravlju kosti i osteoporozi (65). Prosječni unos kalcija u postmenopauzalnih žena u Sjevernoj Americi je oko 550-650 mg/dan

što je značajno niže od preporučene dnevne doze (66). U randomiziranim studijama je potvrđeno da je unos kalcija nedostatan i da povećanje unosa ima povoljan učinak na kost sa posljedičnim smanjenjem stope prijeloma za oko 45-55% (67,68,69,70). Analize rizičnih čimbenika koštane mase i prijeloma pokazale su da je unos kalcija važna odrednica čvrstoće kosti i u našoj populaciji. Tako je još prije skoro 3 desetljeća u istarskom stanovništvu utvrđena značajno viša stopa prijeloma proksimalnog dijela femura i značajno manja debljina korteksa metakarpalnih kostiju u odnosu na podravsko ruralno stanovništvo što je povezano s razlikom u unosu hrane bogate kalcijem (71). Novija istraživanja u djece iz Istre i Zagreba, provedena ultrazvučnom denzitometrijom, nisu pokazala značajnu razliku u koštanoj masi, iako je unos kalcija u djece istarske regije bio značajno manji u odnosu na Zagreb (72). U uzorku stanovnika Zagreba je nađeno da žene (ali ne i muškarci), s niskim sadašnjim unosom kalcija (mjereno unosom hrane bogate kalcijem) imaju povišen rizik za vertebralne prijelome (73). Važnost kalcija i D vitamina indirektno je pokazana analizom krivulja stope fraktura iz dvije intervencijske studije s kalcijem i D vitaminom koje su pokazale relativno brz pozitivan učinak (67,68). Međutim, suplementi kalcija ne mogu prevenirati osteoporozu zbog inaktivnosti, te, iako mogu usporiti, ne mogu spriječiti menopauzalni gubitak kosti (74).

U velikom istraživanju je pokazano da je razina D vitamina ispod poželjne razine, a neovisno o zemljopisnoj širini (75). Recentne meta-analize su pokazale da D vitamin može smanjiti padove i osteoporotske frakture (76,77). Osim pospješivanja apsorpcije kalcija, D vitamin u postmenopauzalnih žena može djelovati na više načina, kao što je npr. poboljšanje neuromuskularnih performansi što je važno u sniženju rizika za frakture (76). Međutim, dvije recentne studije iz Velike Britanije su pokazale da nadomjestci kalcija i D vitamina nemaju utjecaj na padove ili frakture, a moguće objašnjenje je u razlikama raspodjele ispitanika glede čimbenika rizika (78,79).

#### **Ostali dijetarni čimbenici**

Neka istraživanja ukazuju da je povećani unos kofeina povezan s povišenim rizikom za gubitkom kosti i frakturama, a poglavito u žena s niskim unosom kalcija (38, 80). Također, postoje istraživanja koja sugeriraju da je niska vrijednost K vitamina povezana s niskom koštanom masom u žena i povišenim rizikom za frakture u osoba oba spola (81,82). Malo se zna o učinku ostalih nutrijenata na kost i frakture, iako neka istraživanja ukazuju na povoljan učinak bjelanjčevina, magnezija, fosfora, kalija, zasićenih masti, silikona, cinka, vlaknaste hrane te B i C vitamina (83,84,85,86,87,51). Nasuprot tome A vitamin se povezuje s niskim BMD-om i povišenim rizikom za frakture (88,89).

#### **Naslijeđe**

Čini se da genetski čimbenici više utječu na vršnu koštanu masu nego na gubitak u kasnijem životu. Studije

na blizancima su pokazali ne samo utjecaj naslijeđa na gustoću kosti nego i na geometriju kosti, ultrazvučne osobine kosti i koštanu pregradnju, što može imati veliku važnost za rizik nastanka fraktura (38,90). Utjecaj naslijeđa ovisi o dobi, pa je u jednom istraživanju nađeno da je viši u osoba koje su imale frakturu kuka do 69 godina, a značajno manji u osoba iznad 79 godina (91). Nekoliko recentnih preglednih radova daje vrlo dobar, sveobuhvatni uvid u genetiku osteoporoze (90,92,93).

#### **Hormonalni i reproduktivni činitelji**

Brojni hormonalni poremećaji izazivaju ubrzan gubitak koštane mase i predisponiraju osteoporotskim frakturama, a najvažniji je hipogonadizam. Rana menopauza koja je nastupila prirodno ili zbog operativnog zahvata, amenoreja zbog bolesti ili stanja (npr. anorexia nervosa, ekstremni fizički naponi u sportašica), kasna menarha kao i smanjenje spolnih steroida u muškaraca i žena su povezani s povišenim rizikom za osteoporozu i frakture kralježaka i kuka (94,95,96,97). Ostali hormonalni poremećaji koji su u istraživanjima povezani s osteoporozom i osteoporotskim frakturama su šećerna bolest tip I i tip II (samo s frakturama), hiperparatireoidizam, hipertireoza i Cushingov sindrom (98,99,100,101, 102,94,103). Čini se da multiple trudnoće nemaju učinak na koštanu masu, ali nulipare imaju povišeni rizik za osteoporozu i frakture kuka (104). Gubitak koštane mase koji se događa tijekom dojenja se kasnije nadoknađuje, pa prethodna dojenja nemaju dugoročni učinak na razvoj osteoporoze niti pojavnost osteoporotskih fraktura (105, 106). Terapija estrogenima je konzistentno pokazala učinak smanjenja gubitka koštane mase i rizika za frakture u žena, ali se u obzir mora uzeti povišeni rizik za koronarnu bolest, moždani udar ili karcinom dojke što je nađeno u velikoj WHI studiji (107,108).

#### **Tjelesna težina**

Niska tjelesna težina i gubitak tjelesne težine su povezane s niskom vrijednosti BMD-a i povišenim rizikom za frakture (94,109). Utjecaj indeksa tjelesne mase (body mass index - BMI) na frakture je izraženiji u osoba s niskim vrijednostima u odnosu na one sa srednjim vrijednostima BMI-a, a ovisan je i o vrijednosti BMD-a (110). Iako je više parametara tjelesne građe (tjelesna težina, postotak promjene težine od 25. godine života do trenutne dobi, postotak masnog tkiva, opseg kukova, indeks tjelesne mase-BMI i modificirani BMI) povezano s rizikom za frakture, niska tjelesna težina je sama za sebe dovoljna kao čimbenik rizika za frakturu kuka (111).

#### **Tjelesna visina**

Visoke osobe imaju viši rizik za frakture kuka nego one niže, a čini se da je to neovisno o vrijednosti BMD-a, tjelesne težine ili drugih poremećujućih čimbenika (50,57). To se može tumačiti većom udaljenošću pri padu u visokih osoba i duže osovine femura. Sekularni trend povišenja incidencije fraktura kuka se dijelom može protumačiti raz-

likama dužine osovine u geometriji kuka u novih generacija koje imaju sve višu tjelesnu visinu (112,113).

### **Fizička aktivnost**

Iz studija s astronautima i nepokretnim osobama je poznato da smanjenje fizičke aktivnosti dovodi do smanjenja vrijednosti BMD-a, vjerojatno kroz pospješenu koštanu resorpciju (114,115). Fizička aktivnost, a poglavito vježbe s opterećenjem i one s velikim intenzitetom, s vjerojatnim mehanizmom mehaničkog stresa i indukcije osteoblasta, ima značajnu ulogu kako u postizanju vršne koštane mase tako i u prevenciji osteoporozne i osteoporotских fraktura (116,117). U postmenopauzalnih žena hodanje može smanjiti rizik za frakture kuka i kralježaka, što ukazuje da bi takve lakše, starijoj dobi primjerene aktivnosti, mogle imati pozitivno javno zdravstveno značenje (118,119). Rezultati istraživanja provedenog na našoj populaciji nisu pokazali značajan učinak hodanja ili vožnje bicikla na frakture kralježaka, ako se u obzir uzmu dob, indeks tjelesne mase, pušenje i prethodna fizička aktivnost (120).

### **Pad i sklonost padu**

Među raznim lokalizacijama fraktura brojne su one koje nastaju kao posljedica pada, a najvažnije su frakture kuka. U osoba dobi >65 godina, koje žive u zajednici, njih 30% padne barem jedan put godišnje (121, 122,123). Oko 10% svih padova rezultira ozbiljnim ozljedama, među kojima su frakture proksimalnog dijela

### **Protektivni čimbenici**

Protivnim čimbenicima osteoporozne i osteoporotских frakutra se smatraju: povećani unos Ca i dostatna razina vitamina D, fizička aktivnost, eventualno i povećan indeks tjelesne mase, umjerena konzumacija alkohola i primjena

### **Epidemiološka obilježja fraktura prema lokalizaciji**

#### **Vertebralni deformiteti i frakture**

Najčešći osteoporotски prijelomi su oni kralježaka (134). Subdijagnosticirani su, te je samo oko 1/3 do 1/4 njih klinički manifestna (135,136). Tako su npr. u Rochesterškoj studiji stope incidencije vertebralnih fraktura pokazale da samo 30% njih bude klinički primjećeno (135). Manje od 10% bolesnika s vertebralnim frakturama se hospitalizira (137). Za utvrđivanje vertebralnih fraktura u kliničkoj praksi presudno je mišljenje kliničara-radiologa, dok su u cilju utvrđivanja prevalencije i incidencije potrebna radiološka istraživanja iz uzorka opće populacije, pri čemu se koriste razne kvantitativne i semikvantitativne morfometrijske metode. U velikoj multicentričnoj europskoj populacijski-temeljenoj studiji (European Vertebral Osteoporosis Study-EVOS) na uzorku od 15570 osoba oba spola, dobi  $\geq 50$  godina prevalencija morfometrijski utvrđenih fraktura je bila 12%. Prevalencija radiološki nađenih vertebralnih deformacija je rasla s dobi, s tim da je krivulja strmija u žena: 11,5% ima

femura (oko 1%), te frakture ostalih lokalizacija (oko 5%) (122). Epidemiološke studije su identificirale brojne čimbenike rizika za padove što nam može poslužiti u planiranju i provođenju mjera i postupaka za smanjenje rizika za padove. Poremećaji vida (npr. slaba percepcija dubine i kontrasta) u starijih žena povisuje rizik za frakture kuka, neovisno, ali i posredno zbog sklonosti padu (124). Oslabljen stisak šake, koji može biti posljedica kognitivnog poremećaja, bolesti zglobova, dijabetičke neuropatije i/ili bolova je, također, neovisni čimbenik rizika za frakture u postmenopauzalnih žena (124). Ipak, kao najvažniji čimbenici izdvojili su se: anamneza prethodnih padova i kronične bolesti kao što su npr. osteoarthritis, smanjena pokretljivost i balans, te slabost mišića (121,122,123,125,126,127). Panel predstavnika Američkog i Britanskog gerijatrijskog društva kao i Američke akademije ortopedskih kirurga je na osnovi podataka iz 16 studija izračunali da su najvažniji čimbenici rizika za pad: slabost mišića, anamneza pada i poremećaji hoda i balansa (128). Na osnovi rezultata 3-godišnjeg praćenja kohorte od 1365 osoba dobi  $\geq 65$  godina Pluijm i suradnici su napravili profil rizika za ponavljajuće padove koji se sastoji od 9 prediktora (vjerojatnost 97% ako su prisutni svi prediktori) (129). Najvažniji lijekovi koji su povezani s povišenim rizikom za padove su: psihotropni (OR=1,7), antiaritmici klase 1a (OR=1,6), digoksin (OR=1,2) i diuretici (OR=1,1) (130).

tiazidskih diuretika, a možda i beta-blokatora. Više je radova ukazalo na inverzan odnos osteoporozne i osteoartritisa, iako patogenetski mehanizam nije posve jasan, dok ne postoji inverzan odnos osteoartritisa i fraktura (131,132,133).

frakturu u dobnoj grupi 50-54 godine do 34,8% u dobnoj grupi 75-79 godina (138). Nađena je značajna varijacija između zemalja, s najvećom prevalencijom u Skandinaviji. Neke od tih varijacija se dijelom mogu objasniti razlikama u stupnju fizičke aktivnosti i BMI-a. U uzorku ispitanika iz Zagreba standardizirana stopa prijeloma kralježaka je bila 16,3% muškaraca i 14,8% žena, što je bilo više u odnosu na ostale europske centre (138). Međutim, na uzorku ispitanika iz Hrvatske, povećanom dodatno uključenim ispitanicima prema istim kriterijima, nađena je prevalencija od 11,8% za oba spola, što odgovara europskom prosjeku (139). Ekstrapolacijom tih rezultata može se procijeniti da u Hrvatskoj ima oko 90,000 muškaraca i 77,000 žena starijih od 50 godina, koji imaju vertebralne prijelome. U nešto mlađem uzorku ispitanika Zagreba (dob >45 godina), utvrđena je prevalencija vertebralnih deformiteta od 12,5% žena i 8,3% u muškaraca (140). Vertebralne frakture najčešće su u torakolumbalnom prijelazu (137,139).

### Frakture proksimalnog dijela femura

U Europi je u 2000. godini bilo 890.000 fraktura kuka (3). Procjenjuje se da će broj fraktura kuka porasti s 1,66 milijuna 1990. godine na 6,26 milijuna 2050. (134). Stope fraktura kuka u Europi se razlikuju i do 7 puta (141). To implicira važnost okolinskih čimbenika u njihovoj incidenciji. U pravilu frakture kuka nastaju kao posljedica pada i to obično iz stojećeg položaja. Većina fraktura kuka se događa zimi, ali najveći dio u stanu. Stoga se smatra da hipotermija, poremećena neuromuskularna koordinacija, odnosno deficijencija D vitamina mogu imati utjecaj na te sezonske varijacije (142). Istraživanje na uzorku ispitanika od 65-85 godina, usklađenih prema dobi i spolu, je pokazala da u interakciji BMD-a kuka i drugih čimbenika (indeks tjelesne mase, predisponirajuća medicinska stanja, obilježja pada, funkcionalna pokretljivost) najveći značaj ima direktni pad na kuk (OR=4,9; 95%CI=2,7-8,8) (143).

### Distalni dio radijusa

Frakture distalnog dijela radijusa nastaju kao posljedica pada na ispruženu ruku. Za razliku od fraktura kuka i kralježnice, iako porast broja fraktura distalnog dijela podlaktice u žena nastupa menopauzom, nakon oko 65 godine se stopa fraktura ustabili (142). U muškaraca se ne vidi takav trend. Mogući razlog tome je da

### Ekonomski teret osteoporoze

Većina osobnog i ekonomskog tereta postmenopauzalne osteoporoze se odnosi na osteoporotske frakture. U Europi su direktni troškovi za 2000. godinu bili 31,7 milijardi eura s procjenom povećanja na 76,7

### Učinak fraktura na neovisnost, kvalitetu života i mortalitet

Osteoporotske frakture predstavljaju značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta. Posljedice osteoporotskih fraktura, a poglavito onih kuka često su vrlo ozbiljne. U jednom istraživanju je nađeno da relativni rizik smrtnosti modificiran prema dobi nakon kliničke frakture kralješka iznosi 8,6, a nakon frakture kuka 6,7 (152). Prema rezultatima jednogodišnjeg praćenja bolesnika s frakturom kuka 40% bolesnika ne može samostalno hodati, 60% ne može obavljati najmanje jednu aktivnost svakodnevnog života (ASŽ), a njih 80% i više ne može obavljati barem jednu neovisnu aktivnost svakodnevnog života (npr. kupovanje, vožnja auta) (153). U drugoj studiji praćenja kohorte bolesnika s frakturom kuka njih skoro 1/5 je umrlo u roku od 6 mjeseci (154). U bolesnika s vertebralnom osteoporotičnom frakturom funkcionalna sposobnost ovisi o broju, težini i lokalizaciji frakture (155). Vertebralne frakture su značajan uzrok boli u leđima s ograničenjem aktivnosti, a primjetno

### Utvrđivanje rizika za frakture

Postoji nekoliko razloga zašto probir cijele populacije putem denzitometrijskog mjerenja gustoće kosti

mlađe žene pri padu ispruže ruku, dok starije zbog sporijih pokreta i smanjene neuromuskularne koordinacije pri padu češće zadobiju frakturu kuka (144). Ipak u frakturama distalnog dijela radijusa se opažaju sekularni trendovi, pa u recentnim istraživanjima nema izraženog platao incidencije osoba u dobi 65-80 godina (145,146). Kao i u fraktura kuka viša je incidencija fraktura zimi, ali je to značajno povezano s padom izvan kuće, na skliskoj, zaleđenoj podlozi (18). Niski BMD je manje prediktivan čimbenik za frakture distalnog dijela radijusa nego sama sklonost padu (147). U prospektivnoj EPOS studiji (European Prospective Osteoporosis Study - EPOS) incidencija prijeloma podlaktice u žena u istočnoj Europi, uključujući Hrvatsku, odgovara onoj u skandinavskim zemljama, u kojima je najveća incidencija svih prijeloma ekstremiteta, uključujući kuk (148).

### Ostale lokalizacije

Frakture drugih lokalizacija kao što su proksimalni dio humerusa, zdjelica, rebra, klavikula, skapula su, također, povezane s osteoporozom. Češće su u žena nego u muškaraca. Incidencija fraktura osim kralježaka, kuka, distalnog dijela radijusa, lice, lubanje i rebra je nešto više od dvostruke ako se promatraju dobne grupe od 55 do 80 godina (149). Postoji direktni dokazi da su frakture i tih lokalizacija povezane s poznatim čimbenicima rizika za osteoporozu (150).

milijardi eura u 2050. godini (3). U SAD-u su troškovi za osteoporotske frakture u 1995. godini bili 13,8 milijardi dolara, s tim da se 63% odnosilo na frakture kuka (151).

je i sniženje tjelesne visine. Promjene u zakrivljenosti kralježnice mogu dovesti do poteškoća u funkciji pluća i crijeva (156). Više od 90% bolesnika s kliničkom frakturom kralježnice ima neka ograničenja u ASŽ, a oko 50% njih je gotovo nepokretno (157). U uzorku naše populacije nije nađena povezanost vertebralnih fraktura s boli u leđima, iako je utvrđeno da veći rizik dijagnoze prijeloma postoji u osoba koji su imali bol u leđima češće i s većim intenzitetom zadnje atake (158). I vertebralne su frakture povezane s povišenim mortalitetom. Jedna je studija pokazala smanjeno očekivane 5-godišnjeg preživljenja žena od 16% u odnosu na kontrolnu grupu (159). Prevalentne vertebralne frakture povećavaju rizik za smrt u sljedećih 10 godina u osoba oba spola, dobi 50-80 god, pa u muškaraca dobno-usklađeni HR (hazard ratio) iznosi 2,4 (95%CI=1,6-3,9), a u žena 2,3 (95%CI=1,3-4,3) (160). Stopa smrtnosti raste s brojem fraktura kralježaka (161).

nije pogodan, a najvažniji je da senzitivnost metode glede predikcije fraktura nije tako visoka da opravda eventu-

alno smanjenje rizika za frakture, odnosno socijalno-ekonomskog tereta. Općenito, sve apsorpciometrijske tehnike imaju visoku specifičnost, a nisku senzitivnost, što varira ovisno o definiciji visokog rizika za frakture. Više je studija pokazalo da rizik za frakture raste 1,5-3 puta sa sniženjem 1 SD u vrijednosti BMD-a, s tim da je najviši gradijent rizika u području kuka (11). Iako će 45% žena u dobi 50 godina u sljedećih 10 godina zadobiti frakturu kuka, kralježnice, podlaktice ili proksimalnog humerusa, stopa detekcije za ove frakture (senzitivnost) je tada niska, te će u čak 96% slučajeva fraktura nastati u žena bez osteoporoze. Stoga je važna identifikacija čimbenika rizika u strategiji nalaženja bolesnika s povišenim rizikom za bolest (tzv. case-finding strategy).

Postoji nekoliko indeksa kojima se nastoji procijeniti rizik za osteoporotske frakture. Jedan od najjednostavnijih i za kliničku praksu vrlo pogodan je Osteoporosis self-assessment tool - OST indeks. On uključuje parametre dobi i tjelesne težine i pokazao se boljim u usporedbi s drugim upitnicima kao što su Osteoporosis Risk Assessment Tool, Osteoporosis Risk Assessment Instrument i Simple Calculated Osteoporosis Risk (162,163). Postoje i upitnici koji su nešto složeniji kao što je npr. indeks za postmenopauzalne žene pod nazivom FRACTURE, kojeg su razvili stručnjaci u okviru Studije istraživanja osteoporotskih fraktura (Study of Osteoporotic Fracture Research Group 9(164)). Indeks ima 7 pitanja koja se odnose na najvažnije čimbenike rizika: dob, prethodne frakture (nakon 50. godine života), majčina anamneza fraktura kuka, tjelesna težina, pušenje, poteškoće kod ustajanja sa stolice i totalna T vrijednost za kuk. Međutim, takvi su upitnici manje praktični u svakodnevnom kliničkom radu.

Rizik za frakture obično se izražava kao relativni rizik, ali ima različita značenja u različitom kontekstu. Za čimbenike rizika to se obično izražava kao rizik onih

koji imaju čimbenike rizika u odnosu na onih koji ga nemaju. Ipak, na populacijskoj razini to je problematično. Npr. kod određenog BMD-a relativno rizik za frakture opada s dobi (jer veća proporcija populacije ima osteoporoze), iako apsolutni rizik raste. Apsolutni rizik za frakture ovisi o dobi, očekivanoj dužini života i sadašnjem relativnom riziku, pa je bolji za identificiranje bolesnika koji će profitirati od terapije. Općenito, preostali doživotni rizik za frakture raste do oko 70. godine života. Nakon toga slijedi plato pa pad, s obzirom da rizik od smrti nadmašuje onu za frakturu. Rizik za frakturu u preostalom životu je važan u procjeni socijalno-ekonomskog značenja osteoporoze te učincima intervencijskih strategija. Međunarodna zaklada za osteoporoze (IOF-International Osteoporosis Foundation), Nacionalna zaklada za osteoporoze u SAD-u (NOF-National Osteoporosis Foundation) i Svjetska zdravstvena organizacija preporučuju da se rizik za frakture izražava kao kratkotrajni 10-godišnji rizik (165). Razdoblje od 10 godina pokriva vjerojatno razdoblje terapije i dobiti liječenja kad se s liječenjem prestane.

Neki čimbenici rizika su reverzibilni dok drugi nisu. Stoga, je važan odnos između apsolutnog rizika za frakture i reverzibilnih čimbenika rizika. Kombiniranjem BMD-a s kliničkim čimbenicima rizika bolje se procjenjuje rizik za frakture nego uporabom samo BMD-a ili kliničkih čimbenika rizika. Integriranje čimbenika rizika nije novost. Takav je pristup s uspjehom primijenjen npr. u prevenciju i liječenju koronarne bolesti. Međutim, postoje određeni metodološki i stručni problemi (prvenstveno veličina uzročno-posljedičnih veza) koji se trebaju riješiti prije nego se čimbenici rizika neovisni o BMD-u budu mogli preciznije primijeniti u procjeni rizika za frakture i odluci o liječenju. Vrijednost BMD-a gdje intervencija postaje isplativa je kad je T vrijednost između -2,0 do -3,0, a bez obzira na dob (u odsutnosti drugih čimbenika rizika) (7).

## Literatura

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-795.
2. International Osteoporosis Foundation. The facts about osteoporosis and its impact. International Osteoporosis Foundation Web site. Dostupno na: [http://www.osteofound.org/press\\_centre/factsheet.html](http://www.osteofound.org/press_centre/factsheet.html). Pristup 26. srpnja 2005.
3. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C. i sur. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005;16:581-589.
4. Kanis JA, Johnell O, Oden A. i sur. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int* 2000;11:669-674.
5. Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Thamer M, Ray NF. i sur. Fracture attributable to osteoporosis: Report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997;12:16-23.
6. Riggs BL, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone*. 1995;17(Suppl):505S-511S.
7. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359:1929-1936.
8. Greenspan SL, Luckey MM. Evaluation of postmenopausal osteoporosis. U: Favus MJ, ur. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 5. izdanje. American Society for Bone and Mineral Research. 2003:355-360.
9. Johansson C, Black D, Johnell O, Oden A, Mellström D. Bone mineral density is a predictor of survival. *Calcif Tissue Int* 1998;63:190-196.
10. Cooper C, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Magnitude and impact of osteoporosis and fractures. U: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, ur. *Osteoporosis*. San Diego, CA, USA:



Academic Press. 1996:419-434.

11. 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.
12. Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:231-236.
13. Johnell O, Kanis JA, Oden A. i sur. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20(7):1185-1194.
14. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Hansen HB, Qin G, Christiansen C. The long-term predictive value of bone mineral density measurements for fracture risk is independent of the site of measurement and the age at diagnosis: results from the Prospective Epidemiological Risk Factors study. *Osteoporos Int* 2006;17:471-477.
15. Kanis JA, Johnell O, Oden A. i sur. The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17:527-534.
16. Siris ES, Chen YT, Abbott TA. i sur. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004;164:1108-1112.
17. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE. i sur. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2787-2793.
18. Cooper C, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 1992;3:224-229.
19. Mora S, Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:39-63.
20. Cooper C, Westlake S, Harvey N, Javaid K, Dennison E, Hanson M. Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:337-347.
21. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12:989-995.
22. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. i sur. Femoral neck bone loss predicts fracture risk independent of baseline BMD. *J Bone Miner Res* 2005;20:1195-1201.
23. Lunt M, Felsenberg D, Adams J. i sur. Population-Based Geographic Variations in DXA Bone Density in Europe: The EVOS Study. *Osteoporos Int* 1997;7:175-189.
24. McCloskey EV, Dey A, Parr RM i sur. Global variations in peak bone mass as studied by dual-energy X-ray absorptiometry. *J Radioanalyt Nucl Chem* 2004;259:341-345.
25. Cvijetić S, Koršić M. Apparent bone mineral density estimated from DXA in healthy men and women. *Osteoporos Int* 2004;15:295-300.
26. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Jonsson B, Dawson A. Ten year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone* 2001;30:251-258.
27. Johnell O, Oden A, De Laet C. i sur. Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability. *Osteoporos Int* 2002;13:523-526.
28. Crabtree NJ, Kroger H, Martin A i sur. Improving risk assessment: hip geometry, bone mineral distribution and bone strength in hip fracture cases and controls. The EPOS study. *Osteoporos Int* 2002;13:48-54.
29. Melton LJ 3<sup>rd</sup>. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995;10:175-177.
30. Aloia JF, Vaswani A, Mikhail M, Badshah M, Flaster E. Cancellous bone of the spine is greater in black women. *Calcif Tissue Int* 1999;65:29-33.
31. Kleerekoper M, Nelson DA, Flynn MJ, Pawluszka AS, Jacobsen G, Peterson EL. Comparison of radiographic absorptiometry with dual-energy x-ray absorptiometry and quantitative computed tomography in normal older white and black women. *J Bone Mineral Res* 1994;9:1745-1749.
32. Schwartz AV, Kelsey JL, Maggi. S i sur. International variation in the incidence of hip fractures: cross-national projects on osteoporosis for the World Health Organization Program for Research on Aging. *Osteoporos Int* 1999;9:242-253.
33. Melton LJ 3<sup>rd</sup>. The prevalence of osteoporosis: gender and racial comparison. *Calcif Tissue Int* 2001;69:179-181.
34. Vidulich L, Norris SA, Camron N, Pettifor JM. Difference in bone size and bone mass between black and white 10-year-old South African children. *Osteoporos Int* 2006;17:433-440.
35. Cauley JA, Lui LY, Ensrud KE. i sur. Bone mineral density and the risk of incident nonspinal fractures in black and white women. *JAMA* 2005;293:2102-2108.
36. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E. i sur. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001;286:2815-2822.
37. Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas RE. i sur. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. *J Bone Miner Res* 1996;11:293-297.
38. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS. i sur. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332:767-773.
39. Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int* 1999;10:214-221.
40. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbot TA, Berger M. Patients with prior fractures have increased risk of future fractures: a summary of the lite-

rate and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000;15:721-739.

41. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C i sur. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285:320-323.

42. Van Helden S, Cals J, Kessels F, Brink P, Dinant GJ, Geusens P. Risk of new clinical fractures within 2 years following a fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:348-354.

43. Johnell O, Kanis JA, Oden A. i sur. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2004;5:175-179.

44. Meunier PJ. L'ostéoporose cortisonique. *Rev Rheum* 1994;61:797-800.

45. Grazio S, Koršić M, Anić B, Vitezić-Misjak M, Grubišić F. Osteoporozna uzrokovana glukokortikoidima: pregled i prijedlog smjernica za prevenciju i liječenje. *Liječ Vjes* 2005;127:36-43.

46. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-787.

47. Laan RF, Buijs WC, Van Erning LJ. i sur. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcif Tissue Int* 1993;52:92-97.

48. Peel NF, Moore DJ, Barrington NA, Bax DE, Eastell R. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:801-806.

49. Johnell O, De Laet C, Oden A. i sur. Oral corticosteroids increase fracture risk independently of BMD. *Osteoporos Int* 2001;13(Suppl 1):S13.

50. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B. i sur. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000;15:710-720.

51. Grazio S, Koršić M, Jajić I. Effects of smoking and alcohol consumption on vertebral deformity in the elderly - an epidemiological study. *Coll Antropol* 2005;29:315-320.

52. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2001;68:259-270.

53. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997;315:841-846.

54. Cornuz J, Feskanich D, Willett W, Cloditz G. Smoking, smoking cessation and risk of hip fracture in women. *Am J Med* 1999;106:311-314.

55. Seeman E, Melton LJ 3<sup>rd</sup>, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983;75:977-983.

56. Bainbridge KE, Sowers M, Lin X., Harlow SD. The risk of low bone mineral density and the 6-year

rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women. *Osteoporos Int* 2004;15:439-446.

57. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA. i sur. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS study. *J Bone Miner Res* 1995;10:1802-1815.

58. Navez-Diaz M, O'Neill TW, Silman AJ. and the European Vertebral Osteoporosis Study Group. The influence of alcohol consumption on the risk of vertebral deformity. *Osteoporos Int* 1997;7:65-71

59. Williams FM, Cherkas LF, Spector TD, MacGregor AJ. The effect of moderate alcohol consumption on bone mineral density: a study of female twins. *Ann Rheum Dis* 2005;64:309-310.

60. Consensus Conference on Osteoporosis. *JAMA* 1994;252:799-802.

61. Consensus Conference on Optimal Calcium Intake. *JAMA* 1994;272:1942-1948.

62. NIH Consensus Statement on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Vol. 17, Number 1, March 2000. Dostupno na: <http://www.consensus.nih.gov/2000/2000Osteoporosis111html.htm>. Pristup 15. kolovoza 2006.

63. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Magnesium, Phosphorus, Vitamin D, and Fluoride*. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academy Press, Washington, DC. 1997.

64. US Department of Agriculture. Dietary guidelines for Americans. Dostupno na: [www.health.gov/dietaryguidelines](http://www.health.gov/dietaryguidelines) Pristup 15. kolovoza 2006.

65. DHHS. Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General. PHS. 2004.

66. Alaimo K, McDowell MA, Briefel RR. i sur. Dietary intake of vitamins, minerals, and fiber of persons 2 months and over in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey, faza 1, 1988-91. Advance data from vital and health statistics; br. 258. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 1994.

67. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F. i sur. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-1642

68. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670-676.

69. Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V. i sur. Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in vitamin-D-replete elderly patients. *Osteoporos Int* 1994;4:245-252

70. Recker RR, Henders S, Davies KM. i sur. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996;11:1961-1966.

71. Matkovic V, Kostial K, Simonovic I, Buzina R, Brodarec A, Nordin BE. Bone status and fracture ra-

tes in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 1979;2: 540-549.

72. Cvijetić S, Colić Barić I, Bolanča S, Jureša V, Dekanić Ožegović D. Ultrasound bone measurement in children and adolescents; correlation with nutrition, puberty, anthropometry and physical activity. *J Clin Epidemiol* 2003;56:591-597.

73. Grazio S, Koršić M. Unos dijetalnog kalcija i prevalencija deformacija kralježaka u uzorku starije populacije. *Liječ Vjesn* 2003;125:117-124.

74. Elders PJM, Netelenbos JC, Lips P. i sur. Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal women: a controlled trial in 248 women between 46 and 55 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:533-540.

75. Holick MF, Siris ES, Binkley N. i sur. Vitamin D insufficiency is high prevalent among North American women treated for osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19(Suppl 1):S342

76. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willet WC. i sur. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006

77. Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB. i sur. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-2264.

78. Grant AM, Avenell A, Campbell MK. i sur. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-1628.

79. Porthouse J, Cockayne S, King C. i sur. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005;330:1003.

80. Hallstrom H, Wolk A, Glynn A, Michaelsson K. Coffee, tea and caffeine consumption consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporos Int* 2006;17:1055-1064.

81. Booth SL, Broe KE, Peterson JW. i sur. Associations between vitamin K biochemical measures and bone mineral density in men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4904-4909.

82. Vergnaud P, Garnerio P, Meunier PJ. i sur. Under-carboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women; the EPIDOS Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 719-724.

83. McLean RR, Jacques PF, Selhub J. i sur. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004;350:2042-2049.

84. Simon JA, Hudes ES. Relation of ascorbic acid to bone mineral density and self-reported fractures among US adults. *Am J Epidemiol* 2001;154:427-433.

85. Tucker KL, Hannan MT, Chen H. i sur. Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in older men and women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:727-736.

86. Whiting SJ, Boyle JL, Thompson A. i sur. Dietary protein, phosphorus and potassium are beneficial to bone mineral density in adult men consuming adequate dietary calcium. *J Am Coll Nutr* 2002;21:402-409.

87. Tucker KL, Hannan MT, Kiel DP. The acid-base hypothesis: diet and bone in the Framingham Osteoporosis Study. *Eur J Nutr* 2001;40:231-237.

88. Feskanich D, Singh V, Willet WC, Colditz GA. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA* 2002;287:47-54.

89. Michaelsson K, Melhus H, Bellocco R, Wolk A. Dietary calcium and vitamin D intake in relation to osteoporotic fracture risk. *Bone* 2003;32:694-703.

90. Ralston SH. Genetic determinants of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17(4):475-479.

91. Michaelsson K, Melhus H, Fern H, Ahlborn A, Pedersen NL. Genetic liability in the elderly. *Arch Intern Med* 2005;165:1825-1830.

92. Peacock M, Turner CH, Econs MJ, Foroud T. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:303-326.

93. Recker RR, Deng HW. Role of genetics in osteoporosis. *Endocrine* 2002;17:55-66.

94. Samelson EJ, Hannan MT. Epidemiology of Osteoporosis. *Curr Rheum Report* 2006;8:76-83.

95. Amin S, Zhang Y, Felson DT. i sur. Estradiol, testosterone, and the risk for hip fractures in elderly men from the Framingham study. *Am J Med* 2006;119:426-433.

96. Ensrud KE, Lewis CE, Lambert LC. i sur. Endogenous sex steroids, weight change and rates of hip bone loss in older men: the MrOS Study. *Osteoporos Int* 2006; 17:1329-1336.

97. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD. i sur. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 2003;14:19-26.

98. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV. i sur. Diabetes is associated independently of body composition with BMD and bone volume in older white and black men and women: the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res* 2004;19:1084-1091.

99. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001;24:1192-1197.

100. Marcocci C, Golia F, Vignali E, Pinchera A. Skeletal integrity in men chronically treated with suppressive doses of L-thyroxine. *J Bone Miner Res* 1997; 12:72-77.

101. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly men. *Arch Intern Med* 1995;155:2005-2007.

102. Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Ardila E, Crowson CS. i sur. Fractures following thyroidectomy in women: a population-based cohort study. *Bone* 2000;27:695-700.
103. Lukert BP. Glucocorticoid-induced osteoporosis u: Favus MJ. ur. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5. izdanje. American Society for Bone and Mineral Research 2003:364-370.
104. Hillier TA, Rizzo JH, Pedula KL. i sur. Nulliparity and fracture risk in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Mineral Res* 2003;18:893-899.
105. Paton LM, Alexander JL, Nowson CA. i sur. Pregnancy and lactation have no long-term deleterious effect on measures of bone mineral in healthy women. A twin study. *Am J Clin Nutr* 2003;77:707-714.
106. Hoffman S, Grisso JA, Kelsey JL. i sur. Parity, lactation and hip fracture. *Osteoporos Int* 1993;3:171-176.
107. Ensrud KE, Palermo L, Black DM. i sur. Hip and calcaneal bone loss increase with advancing age: longitudinal results from the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1995;10:1778-1787.
108. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL i sur. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
109. Ensrud KE, Fullman RL, Barrett-Connor E i sur. Voluntary weight reduction in older men increases hip bone loss: the osteoporotic fractures in men study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1998-2004.
110. De Laet C, Kanis JA, Oden A. i sur. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16(11):1330-1338.
111. Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA. i sur. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Med* 1997;103:274-280.
112. Reid JR, Chin K, Evans MC, Jones JG. Relation between increase in length of hip axis in older women between 1950s and 1990s and increase in age specific rates of hip fractures *BMJ* 1994;309:508-509.
113. O'Neill TW, Grazio S, Spector TD, Silman AJ. Geometric measurement of the proximal femur in UK women: secular increase between the late 1950s and early 1990s. *Osteoporosis Int* 1996;6:136-140.
114. LeBlanc A, Schneider V, Shackelford L i sur. Bone mineral and lean tissue loss after long duration space flight. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2000;1:157-160.
115. Maimoun L, Fattal C, Micallef JP. i sur. Bone loss in spinal cord-injured patients: from physiopathology to therapy. *Spinal Cord* 2006;44:203-210.
116. Heaney RP. Weight-bearing activity during youth is a more important factor for peak bone mass than calcium intake. *J Bone Miner Res* 1995;10:172-173.
117. Hoidrup S, Sorensen TI, Stroger U. i sur. Leisure-time physical activity levels and changes in relation to risk of hip fracture in men and women. *Am J Epidemiol* 2001;154:60-68.
118. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:2300-2306.
119. Silman AJ, O'Neill TW, Cooper C, Kanis J, Felsenberg D. and the European Vertebral Osteoporosis Study Group. Influence of physical activity on vertebral deformity in men and women: results from European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1997;12:813-819.
120. Grazio S. Utjecaj fizičke i sportske aktivnosti na osteoporotske deformacije kralješka. *Reumatizam* 2002;49:10-19.
121. O'Loughlin JL, Robitaille Y, Boivin JF, Suissa S. Incidence and risk factors for falls and injurious falls among the community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol* 1992;137:342-354.
122. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988;319:1701-1707.
123. Tromp AM, Pluijm SMF, Smith JH, Deeg DJH, Bouter LM, Lips P. Fall risk screening-test: a prospective study on predictors for falls in community-dwelling elderly. *J Clin Epidemiol* 2001;54:837-844.
124. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: The OFELY Study. *Bone* 2003;32:78-85.
125. Campbell AJ, Borrie MJ, Spears GF. Risk factors for falls in a community-based prospective study of people 70 years and older. *J Gerontol* 1989;44:M112-117.
126. Stalenhoef PA, Diedericks JPM, Knottnerus JA, Kester ADM, Crebolder HFJM. A risk model for the prediction of recurrent falls in community-dwelling elderly: a prospective cohort study. *J Clin Epidemiol* 2002;55:1088-1094.
127. Stalenhoef PA, Crebolder HFJM, Knottnerus JA, van der Horst FGEM. Incidence risk factors and consequences of falls among elderly subjects living in the community. *Eur J Publ Health* 1997;7:328-332.
128. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society and American Academy of Orthopedics Surgeons Panel on fall prevention. Guidelines for the prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:664-672.
129. Pluijm SMF, Smit JH, Tromp EAM. i sur. A risk profile for identifying community-dwelling elderly with a high risk of recurrent falling: results of a 3-year prospective study. *Osteoporos Int* 2006;17:417-425.
130. Leipzig RM, Cummings SR, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and

meta-analysis: I Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:30-39.

131. Dequeker J. Inverse relationship of interface between osteoporosis and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997;24:795-798.

132. Hart DJ, Cronin C, Daniels M, Worthy T, Doyle DV, Spector TD. The relationship of bone density and fracture to incident and progressive radiographic osteoarthritis of the knee. The Chingford study. *Arthritis Rheum* 2002;46:92-99.

133. Arden NK, Nevitt MC, Lane NE. i sur. Study of Osteoporotic Fractures Research Group, osteoarthritis and risk of falls, rates of bone loss, and osteoporotic fractures. *Arthritis Rheum* 1999;42:1378-1385.

134. Cummings SR, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761-1767.

135. Cooper C, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Vertebral fractures. *BMJ* 1992;304:793-794.

136. Gehlbach SH, Fournier M, Bigelow C. i sur. Recognition of osteoporosis by primary care physicians. *Am J Public Health* 2002;92:271-273.

137. Papaioannou A, Watts NB, Kendler DL. i sur. Diagnosis and management of vertebral fractures in elderly adults. *Am J Med* 2002;113:220-228.

138. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, et al. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1010-1018.

139. Grazio S, Koršić M, Jajić I. Prevalence of vertebral fractures in an urban population in Croatia aged fifty and older. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117:42-47.

140. Cvijetić S, McCloskey E, Koršić M. Vertebral osteophytosis and vertebral deformities in an elderly population sample. *Wien Klin Wochenschr* 2000;112:386-393.

141. Johnell O, Gullberg B, Allander E, Kanis J. The apparent incidence of hip fracture in Europe: A study of national register sources. *Osteoporos Int* 1992;2:298-302.

142. Cooper C. Epidemiology of Osteoporosis. U: Favus MJ, ur. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 5. izdanje. American Society for Bone and Mineral Research. 2003: 307-313.

143. Wei TS, Hu CH, Wang SH. i sur. Fall characteristics, functional mobility and bone mineral density as risk factors of hip fracture in community-dwelling ambulatory elderly. *Osteoporos Int* 2001;12:1050-1055.

144. Nevitt MC, Cummings SR. Type of fall and risk of hip and wrist fractures: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:1226-1234.

145. Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HGM, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001;29:517-522.

146. O'Neill TW, Cooper C, Finn JD. i sur., on behalf of the UK Colles' Fracture Study Group. Incidence of distal forearm fracture in British men and women. *Osteoporos Int* 2001;12:555-558.

147. Kaptoge S, Benevolenskaya LI, Bhalla AK i sur. Low BMD is less predictive than reported falls for future limb fractures in women across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Bone* 2005;36:387-398.

148. Grazio S, Jajić I, Jajić Z. Osteoporotske deformacije kralješaka - simptomi i njihov utjecaj na aktivnosti svakodnevnog života. *Fiz Med Rehabil* 2002;19:3-20.

149. De Laet CE, Pols HA. Fractures in the elderly: epidemiology and demography. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14:171-179.

150. Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? *Ann Intern Med* 1991;115:837-842.

151. Ray NF, Chan JK, Thamer M. i sur. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997;12:24-35.

152. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11:556-561.

153. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med* 1997;103:12S-17S.

154. Marottoli RA, Berkman LF, Cooney LM Jr. Decline in physical function following hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:861-866.

155. Crans GG, Silverman SL, Genant HK, Glass EV, Krege JH. Association of severe vertebral fractures with reduced quality of life: reduction in the incidence of severe vertebral fractures by teriparatide. *Arthritis Rheum* 2004;50:4028-4034.

156. Schlaich C, Minnie HW, Bruckner T i sur. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 1998;8:261-267.

157. Nevitt MC, Thompson DE, Rubin SR, Ensrud K, Yates AJ, Cummings SR. Effect of alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 2000;160:77-85.

158. Grazio S, Jajić I, Jajić Z. Osteoporotske deformacije kralješaka - simptomi i njihov utjecaj na aktivnosti svakodnevnog života. *Fiz Med Rehabil* 2002;19(1-2):3-20.

159. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Population-based Study of Survival after Osteoporotic Fractures. *Am J Epidemiol* 1993;137:1001-1005.

160. Hasserijs R, Karlsson MK, Nilsson BE, Redlund-Johnell I, Johnell O and European Vertebral Osteoporosis Study. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2003;14:61-68.
161. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fracture Research Group. *Arch Intern Med* 1999;159:1215-1220.
162. Adler RA, Tran MT, Petkov VI. Performance of the Osteoporosis Self-assessment screening tool for osteoporosis in American men. *Mayo Clin Proc* 2003;78:723-727.
163. Gourlay ML, Miller WC, Richey F, Garret JM, Hanson LC, Reginster JY. Performance of osteoporosis risk-assessment tools in postmenopausal women aged 45-64. *Osteoporos Int* 2005;16:921-927.
164. Black DM, Steinbuch M, Palermo L. i sur. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12:519-528.
165. Kanis JA, Black D, Cooper C. i sur., International Osteoporosis Foundation, National Osteoporosis Foundation. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13:527-536.