

*Originalni članci/  
Original articles*

**Correspondence to:**

prim. dr med. **Atila Klimo**, fizijatar-bal-  
neoklimatolog

Specijalna bolnica za rehabilitaciju

„Banja Kanjiža“ Kanjiža

24420 Kanjiža, Narodni park b.b,

tel: +38124875163,

e-mail: petik@stcable.net

**KORELACIJA TRAJANJA MENOPAUZE I  
KLINIČKIH FAKTORA RIZIKA ZA  
NASTANAK OSTEOPOROTSKOG PRELOMA  
CORRELATION BETWEEN THE DURATION  
OF MENOPAUSE AND CLINICAL RISK –  
TEN YEAR CROSS-SECTION**

**Atila Klimo**

Specijalna bolnica za rehabilitaciju „Banja Kanjiža“ Kanjiža

*Ključne reči*

gustina kosti, faktori rizika, menopauza.

*Key words*

bone density, risk factors, menopause.

*Sažetak*

**Uvod:** Vrsta, broj i udruženost kliničkih faktora rizika pružaju vrlo vredne podatke o riziku osteoporotskog preloma nezavisno od kvantitativno utvrđene gustine kosti. A izgubljena količina koštane mase je povezana sa dužinom trajanja menopauze, kao rezultat kataboličkog efekta nedostatka estrogena. Cilj ovog istraživanja je bio da se ispita uticaj broja kliničkih faktora rizika za procenu nastanka osteoporotskog preloma na koštanu masu žena sa osteoporozom i osteopenijom u zavisnosti od postojanja i dužine trajanja menopauze. **Materijal i metode:** Opservaciona analitička studija preseka je obuhvatila uzorak populacije od 1159 osoba kojima je u Specijalnoj bolnici za rehabilitaciju „Banja Kanjiža“ u Kanjiži u periodu od 2006-2016. godine rađena centralna DXA osteodenzitometrija na kičmi i femuru. Svi su ipitivani i na prisustvo kliničkih faktora rizika. Sve žene (N=1096) su ispitivane o vremenu nastanka menopauze, a prema trenutku merenja mineralne koštane gustine je računato trajanje menopauze. Statistička obrada i analiza podataka rađena je u programu SPSS ver 20.0 IBM korporacije. **Rezultati:** Studija ima moć od 93,7% za nivo greške  $\alpha=0,05$  da otkrije statistički značajnu razliku između pacijentkinja koje imaju trajanje menopauze do 9 godina i onih kod kojih traje 10 i više godina u odnosu na učestalost osteoporoze. Žene sa 2 ili više klinička faktora rizika (KFR 2+) su na granici konvencionalnog nivoa značajnosti, kada je u pitanju učestalost osteoporoze ( $p=0,070$  i  $p=0,065$ ). Broj KFR je statistički značajan prediktor osteoporoze, kada se isključi uticaj trajanja menopauze ( $n=0,022$ ). Ako se posmatra broj KFR kao numerički parametar, razlika između žena sa osteoporozom i osteopenijom je statistički značajna jedino u grupi sa trajanjem menopauze kraće od 9 godina ( $Z=-2,587$ ;  $p=0,010$ ). Žene sa ranom menopauzom imaju statistički niži T-score i to na kičmi ( $t=-2,353$ ;  $p=0,019$ ) nego žene koje su izgubile ciklus u uobičajeno vreme. Postoji statistički značajna razlika između osteoporotičnih žena sa i bez rane menopauze koje imaju KFR 2+ ( $X^2=54,904$   $p<0,001$ ), naročito između grupe menzis vs. menopauza 6=> godina ( $p<0,001$ ) i grupe menopauza <=5 vs. 6=> godina ( $p<0,001$ ). Jača je korelacija T-score na femuru ( $Rho=0.293$   $p<0,001$ ) nego na kičmi ( $Rho=0.830$   $p<0,030$ ) i to kod žena sa menopauzom 6=> godina (T-score femur  $Rho=0.260$   $p<0,001$ ) sa KFR 2+. **Zaključak:** Najveći rizik od osteoporotskog preloma i to na femuru imaju žene koje su u menopauzi šest i duže godina i imaju dva i više klinička faktora rizika za osteoporotski prelom.

*UVOD*

Krajnji cilj dijagnostičkog postupka za osteoporozu je procena frakturnog rizika. Individualna procena rizika osteoporotskog preloma obuhvata utvrđivanje gustine kosti (BMD) centralnom DXA osteodenzitometrijom, koja se i dalje smatra zlatnim standardom u dijagnostici osteoporoze i analizu faktora rizika (1, 2).

U prvih 5-6 godina nakon gubitka ovarijalne funkcije, najčešće posle 50. godine života, nastupa progresivno smanjenje i ubrzani gubitak koštane mase po jedinici zapremine kosti, tokom čega se gubi oko 2-3% koštane mase godišnje, tako da

većina žena stiče kriterijume za nastanak postmenopauzalne osteoporoze (PMO) do svoje 70. godine života. Proces preoblikovanja (remodeling), kao ključna metabolička aktivnost skeleta postaje neuravnotežena, te razgradnja tj. resorpcija kosti premašuje količinu novoformiranog kostnog tkiva. Nedostatak estrogena, kao jedan od ključnih faktora u patogenezi nastanka PMO bitno narušava regulaciju sistema RANKL-OPG-RANK, verovatno najvažnijeg, a sigurno najviše ispitivanog intercelularnog funkcionalnog mehanizma između osteoblasta i osteoklasta. Zbog toga dolazi do produžetka životnog veka osteoklasta, inhibiranja njihove apop-

toze i stimulacije resorpcije kosti. Svi ostali mehanizmi mogu biti samo pomoćni sistemi regulacije osteoklastogeneze, kao što je povećano stvaranje citokina koji resorbiraju kost - IL-1, IL-6, IL-11, TNF $\alpha$ ,  $\gamma$ -INF, zatim povećana osetljivost skeleta na parathormon, što izaziva hiperkalcemiju a ona smanjuje stvaranje 1,25-dihidroksi vitamina D, što sa svoje strane ograničava apsorpciju kalcijuma u crevima, a to dalje produbljuje negativan bilans kalcijuma<sup>(3, 4)</sup>. Opisani metabolički disbalans kostnog tkiva postaje dominantan naročito kada je menopauza arteficialna i/ili prevremena<sup>(5-9)</sup>. Mada je doprinos rane menopauze ( $\leq 45$  godina) u nastanku osteoporoze u celini mali, smatra se značajnim faktorom rizika, osobito kada postoji udruženost sa 2 ili više faktora rizika<sup>(3,10,11)</sup>. Takođe je poznato da udruženost faktora rizika može dovesti do povećane incidence osteoporotskog preloma nezavisno od stanja koštane mase i vrednosti T-score<sup>(1,3)</sup>.

### CILJ RADA

Istraživanjem se želeo ispitati uticaj broja kliničkih faktora rizika za procenu nastanka osteoporotskog preloma na koštanu masu žena sa osteoporozom i osteopenijom u zavisnosti od postojanja i dužine trajanja menopauze.

### MATERIJAL I METODE

Istraživanje je koncipirano kao opservaciona analitička studija preseka sprovedena u Kabinetu za prevenciju osteoporoze Specijalne bolnice za rehabilitaciju „Banja Kanjiža” u Kanjiži u periodu od 2006-2016. godine.

#### Studijska grupa

Iz ciljane populacije od 8618 osoba koja je pristupila centralnom osteodenzitometrijskom merenju u navedenom periodu izdvojen je randomizovani uzorak od 1159 osoba, od toga 1096 žena životne dobi od 27 do 96 godina.

#### Metodologija

Svim pacijentima je prvo izmerena telesna masa i visina, a indeks telesne mase (BMI) je naknadno izračunat. Potom je izmerena gustina kosti (BMD) na L1-L4 kičmi i femuru pomoću DXA osteodenzitometra tipa Hologic Explorer S/N 90647. Uporedo je popunjen upitnik na prisustvo kliničkih faktora rizika preuzet sa sajta University Medical Center at Princeton, New Jersey, Dexa/bone densitometry patient questionnaire. Sve žene su ispitivane o vremenu nastanka menopauze, a prema trenutku merenja mineralne koštane gustine je računato trajanje menopauze.

#### Statistička obrada podataka

Prvo je obrađen ukupan uzorak potom grupa sa osteoporozom i osteopenijom. U studiji su korišćene deskriptivne i analitičke statističke metode. Od deskriptivnih metoda korišćeni su: apsolutni i relativni brojevi, mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i mere disperzije (standardna devijacija, interval), kao i distribucija frekvencija obeležja posmatranja i procentualni prikaz istih. Od analitičkih metoda primenjen je parametarski t-test za dva nezavisna uzorka, a od neparametarskih testova, korišćeni su: Hi-kvadrat test i Spirmanova korelacija ranga.

Statistička obrada i analiza podataka urađena je u programu SPSS ver 20.0 IBM korporacije.

### REZULTATI

Iz randomizovanog uzorka od 1159 osoba istraživanjem je obuhvaćeno 1096 žena, i to 357 (32,6%) sa utvrđenom osteoporozom i 325 (29,6%) sa osteopenijom nezavisno da li su u menopauzi. Životna dob, index telesne mase, početak i dužina trajanja menopauze, kao i T-score lumbalne kičme i femura žena sa izmenjenim koštanim metabolizmom je prikazan u Tabeli 1. Prosečne vrednosti T-score na kičmi i na femuru su bile na nivou osteopenije.

**Tabela 1.** Pojedine kliničke karakteristike žena sa osteoporozom i osteopenijom

	N	x	SD	Med	Min	Max
Starost	682	65.02	9.610	65.00	23	88
BMI	682	28.310	4.7644	28.050	14.7	43.6
Početak menopauze	653	48.67	5.087	50.00	29	65
Dužina menopauze	653	17.18	9.599	17.00	0	50
T-score L1-4	682	-2.1768	1.28132	-2.2000	-5.70	2.60
T-score femur	682	-1.9311	.92317	-1.9000	-5.00	2.40

Posmatrajući broj faktora rizika (životna dob, pol, rana menopauza:  $\leq 45$  god, index telesne mase: BMI, familijarni prelom, prelom na malu traumu, pušenje, komorbiditet, upotreba glikokortikoida) kao numerički parametar u odnosu na postavljenu dijagnozu (Tabela 2), dobijeni su sledeći rezultati:

**Tabela 2.** Odnos KFR 2+ i postavljene dijagnoze

Dg	Broj KFR					
	Valid N	x	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
osteoporoza	357	1.3	1.0	1.0	1.0	2.0
osteopenija	325	1.0	.8	1.0	.0	1.0

Razlika između ispitivanih grupa je statistički značajna u korist žena sa osteoporozom ( $Z=-4,381$ ;  $p<0,001$ ).

Žene sa 2 ili više kliničkih faktora rizika (KFR 2+) su na granici konvencionalnog nivoa značajnosti kada je u pitanju učestalost osteoporoze/osteopenije ( $p=0,070$  i  $p=0,065$ ). Žene koje su u menopauzi do 9 godina, studija ima moć od 43,8% za nivo greške  $\alpha=0,05$  da otkrije statistički značajnu razliku između ispitanica koje imaju manje od 2 KFR i onih koje imaju 2+ KFR u odnosu na učestalost osteoporoze. Za žene u menopauzi od 10 i više godina, studija ima moć od 45,6% za iste uslove i parametre koji su prethodno navedeni.

Međutim iz Tabele 3 jasno se uočava da dužina menopauze značajno utiče na učestalost osteoporoze/osteopenije.

**Tabela 3.** Poređenje dužine menopauze osteoporotičnih/osteopeničnih žena

		Dg				Rezultati testiranja
		osteoporoza		osteopenija		
		N	%	N	%	
Dužina menopauze	$\leq 9$	69	41.8	96	58.2	$X^2=11.997$ $p=0.001$
	10+	280	57.4	208	42.6	
Dužina menopauze	nije u menopauzi	8	27.6	21	72.4	$X^2=19.370$ $p<0.001$
	$\leq 9$	69	41.8	96	58.2	
	10+	280	57.4	208	42.6	

Studija ima moć od 93,7% za nivo greške  $\alpha=0,05$  da otkrije statistički značajnu razliku između ispitanica koje su u menopauzi do 9 godina i žena sa menopauzom dužoj od 10 i više godina u odnosu na učestalost osteoporozе/osteopenije. Žene koje su u menopauzi do 9 godina, studija ima moć od 74,1% za nivo greške  $\alpha=0,05$  da otkrije statistički značajnu razliku između ispitanica koje imaju osteoporozu u odnosu na žene sa osteopenijom po broju KFR. A u slučaju ispitanica koje su 10 i više godina u menopauzi studija ima moć od 78,7% za iste uslove i parametre koji su prethodno navedeni.

Ustanovljeno je da 104 (15,9%) žena sa poremećenom metaboličkom aktivnošću skeleta i KFR 2+ imaju ranu menopauzu, te utvrđena je statistički značajna razlika ( $Z=-8,798$ ;  $p<0,001$ ) u odnosu na žene koje su u očekivanom dobu ušle u menopauzu, Tabela 4.

**Tabela 4.** Učestalost rane menopauze kod žena sa osteoporozom/osteopenijom i KFR 2+

		Broj KFR					
		Valid N	SV	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
Rana menopauza	ne	549	1.0	.8	1.0	.0	2.0
	da	104	2.0	.9	2.0	1.0	2.0

Potom je izvršeno testiranje značajnosti razlike KFR 2+ kao kategorijalna varijabla i dobijeni su sledeći rezultati navedeni u narednoj Tabeli 5:

		Broj KFR 2+				p
		ne		da		
		N	%	N	%	
Rana menopauza	ne	400	72.9	149	27.1	$X^2=54,904$ $p<0,001$
	da	37	35.6	67	64.4	

Spirmanovom korelacijom ranga je testirana povezanost vrednosti T-score i broja KFR kod svih žena zajedno. T-score kičma je statistički značajno negativno povezan sa brojem KFR ( $Rho=-0,083$ ,  $p=0,030$ ), dok je korelacija sa T-score femura daleko veća ( $Rho=-0,293$ ,  $p<0,001$ ). Dakle, što je veći broj KFR to je manji T-score, naročito kada je u pitanju femur.

Zatim se pristupilo analizi zastupljenosti rane menopauze i njene povezanosti sa vrednošću T-score. Rana menopauza značajno utiče na vrednost T-score kičma naročito kod žena sa osteoporozom ( $t=-2,353$ ;  $p=0,019$ , Tabela 6 i  $\chi^2=5,102$ ;  $p=0,024$ , Tabela 7), dok je T-score femur na samoj granici konvencionalnog nivoa značajnosti ( $t=-1,920$ ;  $p=0,055$ ), mada i ovu razliku možemo smatrati značajnom.

**Tabela 6.** Nalaz T-score u odnosu na ranu menopauzu

	Rana menopauza	N	SV	SD	Median	Min	Max
T-score kičma	ne	549	-2.1570	1.27311	-2.2000	-5.30	2.60
	da	104	-2.4808	1.35611	-2.6000	-5.70	1.90
	ukupno	653	-2.2086	1.29107	-2.3000	-5.70	2.60
T-score femur	ne	549	-1.9098	.93126	-1.8000	-5.00	2.40
	da	104	-2.0990	.86681	-2.1500	-4.70	-.40
	ukupno	653	-1.9400	.92326	-1.9000	-5.00	2.40

**Tabela 7.** Odnos T-score/rana menopauza prema dijagnozi

		Rana menopauza				Rezultat testiranja
		ne		da		
		N	%	N	%	
T-score kičma	normalno	94	17.1	12	11.5	$X^2=5,102$ $p=0,024$
	osteopenija	215	39.2	34	32.7	
	osteoporoz	240	43.7	58	55.8	
T-score femur	normalno	83	15.1	12	11.5	$X^2=2,207$ $p=0,137$
	osteopenija	327	59.6	59	56.7	
	osteoporoz	139	25.3	33	31.7	
Dg	osteoporoz	281	51.2	68	65.4	$X^2=7,087$ $p=0,008$
	osteopenija	268	48.8	36	34.6	

Na kraju istraživanja izvršena je analiza odnosa T-score i KFR 2+ prema dužini trajanja menopauze kod žena sa osteoporozom/osteopenijom. Žene su podeljene u 3 grupe: u ispitanice koje su u menopauzi duže od 6 godina, kojima menopauza traje kraće od 5 godina i na one, koje imaju redovni menstrualni ciklus, kao što je navedeno u Tabeli 8:

		Broj KFR					
		Valid N	SV	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
Trajanje menopauze	ne	29	.3	.5	.0	.0	1.0
	$\leq 5$	67	.3	.6	.0	.0	1.0
	6+	577	1.3	.9	1.0	1.0	2.0

Pirsonovim testom utvrđena je statistički značajna razlika između ispitivanih grupa po broju KFR ( $X^2=119,098$ ;  $p<0,001$ ). Naknadnim poređenjima sa Bonferroni korekcijom je utvrđeno da je razlika značajna između grupe ne vs. 6+ ( $p<0,001$ ) i grupe  $\leq 5$  vs. 6+ ( $p<0,001$ ), ali nema statistički značajne razlike između grupe ne vs.  $\leq 5$  ( $p=1,000$ ). Takođe, potvrđena je značajna razlika među grupama po broju KFR 2+ ( $X^2=39,209$ ;  $p<0,001$ ) prikazano u narednoj Tabeli 9:

		Broj KFR 2+			Total
		ne	da		
Trajanje menopauze	ne	N	29	0	29
		%	100.0%	0.0%	100.0%
	$\leq 5$	N	64	3	67
		%	95.5%	4.5%	100.0%
	6+	N	365	212	577
		%	63.3%	36.7%	100.0%
Total	N	458	215	673	
	%	68.1%	31.9%	100.0%	

Statistički značajna razlika nivoa  $p<0,001$  postoji kada je u pitanju trajanje menopauze po dijagnozi a ispitujemo uticaj broj KFR na dijagnozu, posebno za svaku grupu (Tabela 10). Najviše žena ima dijagnostikovani metabolički poremećaj skeleta, koje su duže od 6 godina u menopauzi i imaju 2 ili više KFR za osteoporotski prelom.

**Tabela 10.** Odnos dužine trajanja menopauze prema dijagnozi i broju KFR 2+

			Dg				Rezultati testiranja	
			osteoporozna		osteopenija			
			N	%	N	%		
Trajanje menopauze	ne		8	27.6	21	72.4	p<0,001	
	<=5		24	35.8	43	64.2		
	6+		322	55.8	255	44.2		
Trajanje menopauze	ne	Broj	ne	8	27.6	21	72.4	-
		KFR 2+	da	0	0.0	0	0.0	
	<=5	Broj	ne	22	34.4	42	65.6	
		KFR 2+	da	2	66.7	1	33.3	
	6+	Broj	ne	189	51.8	176	48.2	
		KFR 2+	Da	133	62.7	79	37.3	

A kada se navedeni rezultati uporede sa T-scorom (Tabela 11) dobijaju se podaci da najveće šanse za osteoporotski prelom postoji na femuru ( $Rho = -0,260$ ,  $p < 0,001$ ) kod žena u grupi 6+ a ne manje značajan frakturni rizik poseduju i žene, koje imaju menopauzu kraću od 5 godina ( $Rho = -0,273$ ,  $p = 0,026$ ).

**Tabela 11.** Korelacija T-score sa brojem KFR kod žena sa osteoporozom/osteopenijom u zavisnosti od dužine menopauze

Trajanje menopauze		Broj KFR	
		Rho	p
ne	T skor kičma	-0,097	.617
	T skor femur	-0,083	.668
<=5	T skor kičma	.005	.970
	T skor femur	-0,273	.026
6+	T skor kičma	-0,049	.237
	T skor femur	-0,260	<0,001

## DISKUSIJA

U skladu sa odlukama Međunarodne fondacije za osteoporozu (IOF) i Centra Svetske Zdravstvene Organizacije za metabolička obolenja kostiju (NOGG) u Šefildu, Velika Britanija aktuelna strategija skrininga populacije u cilju ranog otkrivanja stepena rizika za nastanak osteoporotskog preloma podjednako uvažava nalaz centralne DXA osteodenzitometrije na kičmi i femuru kao i evidentirane faktore rizika koji utiču na redukciju mase kosti. Čak se i potencira da je udruženost i broj faktora rizika merodavan nivou frakturnog rizika nezavisno od vrednosti mineralne koštane gustine (BMD). Može se, ali nije neophodno kombinovati sa nalazom BMD i koristiti za procenu rizika za osteoporotični prelom kod svakog pojedinačnog pacijenta (1, 2).

U sprovedenom istraživanju utvrđeno je da žene sa smanjenom masom kosti prosečno imaju  $1,15 \pm 0,901$  KFR. U nacionalnoj „Bone Tour” kampanji koju su 2011. i 2012. godine sprovedli Cavalli i sar. na 7307 osoba u 20 gradova Italije ustanovili su u proseku po  $2,6 \pm 1,2$  riziko faktora po osobi. Potencijalno promenljivi riziko faktori su utvrđeni kod 31,5% ispitanika (11).

U aktuelnoj studiji najviše žena, njih 298 (43,7%) je označilo 1 KFR, a potom 171 (25,1%) ispitanica je označilo 2 KFR. KFR 2+ je navelo 216 (31,7%) žena koje se nalaze

na granici konvencionalnog nivoa značajnosti kada je u pitanju učestalost osteoporozе/osteopenije.

Cevei i sar. (2015.) su ispitivali efikasnost upotrebe faktora rizika za osteoporotski prelom kod 56 žena koje su prosečno 10 godina u menopauzi. U 78,5% ispitanica je potvrđena osteoporozа. Jedan FR je imalo 23% žena, 41% 2 FR, a podatak o 2+ FR je dalo 34% žena. Zaključak njihove studije je da kod žena koje su 10 ili više godina u menopauzi FR nisu prediktivni za predviđanje osteoporozе (12). Ova činjenica je dala osnovnu ideju za pokretanjem istraživanja u kojem sam želeo ispitati i osetljivost faktora rizika za procenu frakturnog rizika kod žena u perimenopauzi i menopauzi.

U svom ranijem istraživanju objavljenog 2011. godine u kome je ispitivana efikasnost FRAX kliničkog instrumenta i BMD nalaza centralne DXA osteodenzitometrije došao sam do zaključka da povećanje broja KFR za jedan smanjuje vrednost T-score u proseku za 0,4 SD. Samo kod povećanja KFR sa 2 na 3 postoji visoka statistička značajnost nivoa  $p < 0,01$  T-score i na kičmi i na kuku za veću verovatnoću frakturnog rizika, a kod povećanja KFR sa 3 na 4 vrednost T-score je značajan samo na kičmi (13).

Kanis i sar. kao članovi Savetodavnog odbora ESCEO i Naučne savetodavne komisije IOF u poslednjem Evropskom vodiču o dijagnozi i menadžmentu postmenopauzalne osteoporozе objavljenog 2013. godine u sistemskom komentaru najnovije naučne literature dali su smernice i preporuke o proceni verovatnoće apsolutnog loma kuka i drugih velikih osteoporotskih preloma na osnovu pojedinačne upotrebe KFR, nalaza BMD i njihove kombinacije. Meta analizom kohortnih studija spovedenih u periodu od 1989. i 2000. godine izgrađen je model o gradijentu rizika (GR) po standardnoj devijaciji (SD) dobijenog skora za patološki prelom. Tako na pr. KFR žene starosne dobi 50 godina predvideli su prelom GR 2,1/SD izmerenog skora, dobiveni BMD nalaz je obezbedio GR od 3,7/SD, a u kombinaciji KFR+BMD GR od 4,2/SD. Ovi podaci ukazuju da su KFR snažni prediktori verovatnog preloma (1).

Od svih potencijalno nepromenljivih i potencijalno promenljivih faktora rizika, ako i ne velike učestalosti, ali značajne dominacije za nastanak osteoporotskog preloma se smatra dužina menopauze i njeno vreme nastupanja, odnosno rana menopauza (3-8). Fiziološke promene koje označavaju početak menopauze, kao što su opadajući nivo estradiola, porast nivoa FSH i nepravilni, anovulatorni menstrualni ciklusi počinju kod žena oko 40. godine života. Prosečna starost žena na početku perimenopauze (definisan kao period od minimum 3 meseca, koja prethodi 12 mesečnoj amenoreji) je 47,5 godina (6), koja traje od 4,37-8,57 godina (14), a početak menopauze u beloj rasi u industrijski razvijenim zemljama je 50-52 godine (6). Termin početka rane menopauze je u većini studija određen za dob od 45 godina, kao što je učinjeno i u ovom istraživanju. Prema analizi rana menopauza u proseku nastupa sa  $40,16 \pm 3,650$  godina života, dok prosečna menopauza počinje sa  $48,67 \pm 5,087$  godina. U navedenoj stručnoj literaturi dobijamo podatak o početku rane menopauze u periodu od 40,8 – 43,4 godine, a prosečne menopauze od  $48,69 \pm 8,12$  – 51,0 godine (6, 11).

U ovom radu 15,9% ispitanica ima ranu menopauzu, u studiji Cavalli i sar. 23,9% žena, u istraživanju Ferencz i sar. 31,9%, a u radu Zvekić-Svorcan i sar. 32%, dok u stručnom radu Pavel i sar. 8,8%, a u disertaciji Ilić J. rana menopauza je zastupljena tek u 4,4% ispitanica (3, 7, 10, 11, 15). Protivrećni rezultati u literaturi se mogu objasniti upotrebom različitog dijapazona graničnih vrednosti za ranu menopauzu (od  $\leq 40$  do  $\leq 47$  godine) iako su žene iz približno istog geografskog podneblja i sličnih životnih navika (6, 16). Međutim, podaci u navedenoj literaturi su jedinstveni u tome, da rana menopauza može predvideti osteoporozu i njenu nepoželjnu kliničku manifestaciju, prelom na malu traumatu. Smanjenjem praga prilikom definisanja rane menopauze, izgleda da je korelacija između dužine menopauze i frakturnog rizika pojačana. Pouillés i sar. (1994) su objavili da žene sa ranom menopauzom u dobi od 55 godina imaju 15% nižu gustinu kosti od žena sa uobičajenim početkom menopauze, a ispitanicama u dobi od 60 godina mineralna gustina kosti je bila niža za 60,6% u odnosu na žene sa „normalnom” menopauzom (9).

U aktuelnom istraživanju je uočeno da ima najviše osteoporotičnih žena koje su 10 i više godina u menopauzi, ali daleko više ima žena sa osteopenijom u fertilnom periodu sa dužinom menopauze do 9 godina, što je u cilju prevencije frakturnog rizika vrlo značajno. U studijama Svejrme i

sar. kao i Cavalli i sar. dobijamo komparativne rezultate koji se podudaraju sa nalazom u sprovedenom istraživanju (6, 11).

Rana menopauza je povezana sa ubedljivo većim rizikom za nastanak osteoporozе i obrnuto, ako menopauza nastupi u dobi preko 50 godina rizik za razvoj osteoporozе je manji (4). Ovu činjenicu potkrepljuju i utvrđeni podaci aktuelnog istraživanja. Mineralizacija kosti je lošija (T-score kičma:  $-2,4808 \pm 1,35611$ ; T-score femur:  $-2,0990 \pm 0,86681$ ) kod žena sa ranom menopauzom, a one imaju 2+ KFR u odnosu na ispitanice koje su u „normalnoj” dobi ušle u menopauzu (T-score kičma:  $-2,1570 \pm 1,27311$ ; T-score femur:  $-1,9098 \pm 0,93126$ ). Kada se dalje raščlani vreme trajanja menopauze dobija se podatak da najozbiljniji frakturni rizik i to na femuru imaju osteoporotične žene sa 2+ KFR koje su u menopauzi između 6 i 10 godina, a zatim slede ispitanice čija menopauza traje do 5 godina. Kod žena sa utvrđenom osteopenijom najrizičniju grupu čine ispitanice koje su u menopauzi 6+ godina, a sve imaju 2+ KFR.

#### ZAKLJUČAK

Potvrđena statistički značajna povezanost između redukovane koštane mase i rane menopauze žena koje imaju dva i/ili tri faktora rizika za osteoporotski prelom nas obavezuje za aktivnim traganjem o frakturnom riziku kod žena već u perimenopauzi i u prvim godinama menopauze.

#### Abstract

**Introduction:** Type, number and association of clinical risk factors (CRFs) provide very valuable data on the risk of osteoporotic fractures independent from the quantitatively determined bone density. And the lost bone mass is in correlation with the length of menopause as the result of catabolic effect of estrogen deficiency. **Objective:** The aim of this research was to examine the influence of a number of clinical risk factors in order to evaluate the origin of osteoporotic fractures on the bone mass of women with osteoporosis and osteopenia, depending on the existence and length of menopause. **Material and methods:** Observational analytical cross-sectional study covered a population specimen of 1159 persons who underwent central DXA osteodensitometry on the spine and hip in the Specialized hospital for rehabilitation „Banja-Kanjiža” in Kanjiža in the period between 2006 and 2016. All were tested for the presence of clinical risk factors. All the women (N=1096) were questioned on the time of the occurrence of menopause, and its duration was calculated from the moment of measuring of the bone mineral density. Statistical processing and data analysis was conducted via SPSS ver 20.0 program by IBM. **Results:** The study has a 93.7% power for a  $\alpha=0,05$  error level to discover a statistically significant difference between female patients with the duration of menopause up to 9 years and those who had it for 10 and more years in relation to incidence of osteoporosis. Women with more than 2 clinical risk factors (CRFs 2+) are on the border of conventional levels of significance when it comes to incidence of osteoporosis ( $p=0.070$  and  $p=0.065$ ). CRFs number is a statistically significant predictor of osteoporosis when the influence of the duration of menopause is excluded ( $n=0.022$ ). If the CRFs number is observed as a numerical parameter, the difference between women with osteoporosis and osteopenia is statistically significant only in the group of women with menopause lasting less than 9 years ( $Z=-2.587$ ;  $p=0.010$ ). Women with early menopause have a statistically lower T-score on the spine ( $t=-2.353$ ;  $p=0.019$ ) than women whose cycle stopped in the usual time. There is a statistically significant difference between women with osteoporosis with and without early menopause with CRFs 2+ ( $X^2=54.904$   $p<0.001$ ), especially between the groups with menstruation vs. menopause  $6 \Rightarrow$  years ( $p<0.001$ ) and group menopause  $\leq 5$  vs.  $6 \Rightarrow$  years ( $p<0.001$ ). There is a higher T-score correlation on the femur ( $Rho=0.293$   $p<0.001$ ) than on the spine ( $Rho=0.830$   $p<0.030$ ) in women with menopause  $6 \Rightarrow$  years (T-score femur  $Rho=0.260$   $p<0.001$ ) with CRFs 2+. **Conclusion:** Women with menopause for six and more years and have more than two CRFs for osteoporotic fracture have the highest risk of osteoporotic fracture of the femur. A confirmed statistically significant connection between reduced bone mass and women's early menopause have two and/or three risk factors for osteoporotic fracture that obligates us to actively search on fracture risk in women which is already in perimenopause and in the first years of menopause.

**LITERATURA/REFERENCES**

1. Kanis J. A, McCloskey E. V, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J.-Y, and on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013; 24 (1): 23–57.
2. Kanis J.A. on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2008) Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007: University of Sheffield. Available at: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO>
3. Ilić J. Povezanost između različitih faktora rizika za pojavu osteoporoze i koštane mase u postmenopauzalnih žena [disertacija]. Novi Sad (SRB): Univerzitet u Novom Sadu Medicinski fakultet; 2016.
4. Qui C, Chen H, Wen J, Zhu P, Lin F, Huang B. et al. Associations between age at menarche and menopause with cardiovascular disease, diabetes, and osteoporosis in Chinese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (4): 1612-21.
5. Pisani P, Renna M.D, Conversano F, Casciaro E, Paola D.E, Quarta E. et al. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. *World J Orthop.* 2016; 7 (3): 171-181.
6. Svejme O, Ahlborg H. G, Nilsson J-Å, Karlsson M. K. Early menopause and risk of osteoporosis, fracture and mortality: a 34-year prospective observational study in 390 women. *BJOG* 2012; 119 (7): 810–816.
7. Zvekić-Svorcan J, Janković T, Filipović K, Gojkov-Žigić O, Tot-Vereš K, Subin-Teodosijević S. Connection of menopause onset and duration on the level of mineral bone density. *MD-Medical Data* 2013; 5 (3): 217-221.
8. van der Voort D.J.M, van der Weijer P.H.M, Barentsen R. Early menopause: increased fracture risk at older age. *Osteoporosis International* 2003; 14 (6): 525-530.
9. Pouillès JM, Trémollières F, Bonneau M, Ribot C. Influence of early age at menopause on vertebral bone mass. *J Bone Miner Res.* 1994; 9: 311.
10. Pavel O. R, Popescu M, Novac L, Mogoantă L, Pavel L. P, Vicaș R. M. et al. Postmenopausal osteoporosis - clinical, biological and histopathological aspects. *Rom J Morphol Embryol.* 2016; 57 (1): 121-30.
11. Cavalli L, Guazzini A, Cianferotti L, Parri S, Cavalli T, Metozzi A. et al. Prevalence of osteoporosis in the Italian population and main risk factors: results of Bone Tour Campaign. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016; 17: 396.
12. Cevei M, Stoicanescu D, Oprea A. C, Cevei I. R. Importance of medical interview in the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2015; 26 (1): 198.
13. Klimo A. T score and the clinical risk factors of occurring osteoporotic fractures. *MD-Medical Data*, 2011; 3 (4): 361-365.
14. Paramsothy P, Harlow SD, Nan B, Greendale GA, Santoro N, Crawford SL. et al. Duration of the menopausal transition is longer in women with young age at onset: the multiethnic Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause.* 2017; 2: 142-149.
15. Ferencz V, Horváth Cs, Huszár S, Bors K. Evaluation of risk factors for fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Orvosi Hetilap* 2015; 156 (4): 146-153.
16. Gold E.B, Crawford L.S, Avis E.N, Crandall J.C, Matthews A.K, Waetjen E.L. et al. Factors Related to Age at Natural Menopause: Longitudinal Analyses From SWAN. *Am J Epidemiol* 2013; 178 (1): 70-83.