

Povezanost tjelesne sposobnosti s koncentracijom vitamina D u krvi i utjecaj na koštanu mineralnu gustoću u žena u postmenopauzi

Laktašić Žerjavić, Nadica

Doctoral thesis / Disertacija

2010

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:188:078630>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Nadica Laktašić Žerjavić

**POVEZANOST TJELESNE SPOSOBNOSTI S KONCENTRACIJOM
VITAMINA D U KRVI I UTJECAJ NA KOŠTANU MINERALNU GUSTOĆU
U ŽENA U POSTMENOPAUIZU**

Doktorski rad

Rijeka, 2010.

Mentor rada: Prof.dr.sc. Mirko Koršić, dr.med., FRCP

Doktorski rad obranjen je dana 22. prosinca 2010. u Rijeci na Medicinskom fakultetu

Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Željka Crnčević-Orlić
2. Prof.dr.sc. Zdenko Kovač
3. Prof.dr.sc. Sanja Zoričić-Cvek
4. Prof.dr.sc. Mirko Koršić

Rad ima 144 lista

UDK: _____

PREDGOVOR

Istraživanje je provedeno u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u suradnji Zavoda za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti i Klinike za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Zahvaljujem se svom mentoru Prof. dr. sc. Mirku Koršiću na svesrdnoj pomoći tijekom osmišljavanja i izrade doktorskog rada. Zahvaljujem se i svim članovima komisije na primjedbama i prijedlozima koji su pridonijeli kvaliteti rada. Zahvaljujem se Prof dr. sc. Božidaru Ćurkoviću što je omogućio da se rad izradi u suradnji Klinike za reumatske bolesti i rehabilitaciju i Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima bez čije pomoći ne bih mogla naći vremena za izradu rada i svojoj kćerkici Ana Leni na ljubavi koja mi je neiscrpna inspiracija.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj istraživanja bio je usporediti vrijednosti pokazatelja tjelesne sposobnosti s koncentracijom vitamina D u krvi i s vrijednostima mineralne gustoće kosti u žena u postmenopauzi.

Ispitanici i metode

Istraživanjem su obuhvaćene ukupno 194 ispitanice u postmenopauzi dobi 50 i više godina. Iz istraživanja su isključene žene koje su do sada liječene lijekovima za osteoporozu i glukokortikoidima, kao i žene koje su imale bolesti koje značajno utječu na metabolizam kosti. Svim ispitanicama izmjerena je tjelesna sposobnost pomoću kratkog testa (SPPB), određena snaga stiska dominantne šake hidrauličkim dinamometrom, određena serumska koncentracija 25-hidroksivitamina D (25(OH)D) i izmjerena mineralna gustoća kosti (BMD) denzitometrijom kosti pomoću X zraka dvostruke prodornosti (DXA).

Rezultati

Prosječna dob ispitanica iznosila je 60,6 godina, prosječno trajanje menopauze iznosilo je 11,4 godine, a prosječan indeks tjelesne mase iznosio je 29,0 kg/m². U samo 13,9% ispitanica denzitometrijski je utvrđena osteoporozna. Prosječna koncentracija vitamina D iznosila je 49,1 nmol/L ($\pm 17,1$ SD). Prevalencija insuficijencije, deficita i teškog deficita vitamina D iznosila je kako slijedi 90,7%, 59,3% i 14,4% (granične vrijednosti 25(OH)D <75, <50, <30 nmol/L). Koncentracija vitamina D značajno se smanjivala s porastom dobi ispitanica ($r=-0,25$; $p<0,001$). Prevalencija teškog deficita vitamina D (<30 nmol/L)

u ispitanica dobi 70 i više godina iznosila je čak 36,7%. Utvrđene su sezonske varijacije u koncentraciji vitamina D uz najveću izmjerenu prosječnu koncentraciju tijekom ljeta, a najmanju u rano proljeće ($p=0,030$). Prevalencija teškog deficita vitamina D bila je veća u ispitanica s osteoporozom u odnosu na ispitanice s urednom mineralnom gustoćom kosti (<30 nmol/L; 29,6% vs. 9,8 %). Koncentracija vitamina D bila je statistički značajno i pozitivno povezana s mineralnom gustoćom kosti (g/cm^2) izmjerenom ukupno na kuku ($r=0,18$; $p=0,026$) i na vratu bedrene kosti ($r=0,20$; $p<0,001$). Prosječna tjelesna sposobnost ispitanica bila je osrednja (SPPB $7,77\pm 2,37$). U 28,3% ispitanica izmjerena je loša, u 28,9% osrednja i u 42,8% dobra tjelesna sposobnost. Najbolje su ispitanice izvele standardizirani test za procjenu uobičajene brzine hoda (79,9% dobro do izvrsno), nešto lošije test za procjenu ravnoteže (59,3% dobro do izvrsno), a najlošije test za procjenu snage mišića nogu (35% dobro do izvrsno). Tjelesna sposobnost smanjivala se s dobi ispitanica ($r=-0,49$; $p<0,001$) i bila je pozitivno povezana s koncentracijom vitamina D ($r=0,59$; $p<0,001$). Od pojedinačnih testova tjelesne sposobnosti najsnažniju povezanost s koncentracijom vitamina D pokazao je test najveće brzine hoda ($r=0,60$; $p<0,001$) i snaga stiska dominantne šake ($r=0,53$; $p<0,001$). Tjelesna sposobnost bila je veća što je bila veća tjelesna aktivnost, odnosno manji broj sati proveden sedentarno u toku dana (korelacija SPPB-a i tjelesne aktivnosti: $r=-0,34$; $p<0,001$). Ukupna razina tjelesne sposobnosti (mjerena SPPB-om) bila je statistički značajno povezana s mineralnom gustoćom kosti izmjerenom ukupno na kuku ($r=0,19$; $p=0,031$) kao i na vratu bedrene kosti ($r=0,24$; $p=0,011$). Ovim istraživanjem potvrđena je statistički značajna povezanost dobi, trajanja menopauze i indeksa tjelesne mase s mineralnom gustoćom kosti na slabinskoj kralješnici i kuku.

Zaključak

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na vrlo visoku prevalenciju nedostatka vitamina D u hrvatskih žena u postmenopauzi. Ta utvrđena visoka prevalencija nedostatka vitamina D uz rastuću spoznaju o važnosti vitamina D u brojnim skeletnim i ne-skeletnim funkcijama u organizmu ukazuje na potrebu provođenja javno-zdravstvenih mjera za poboljšanje statusa vitamina D u navedenoj populaciji. Utvrđena je osrednja prosječna tjelesna sposobnost u žena u postmenopazi, a iz rezultata se nameće zaključak kako bi se ona najučinkovitije mogla povećati upravo programima koji bi omogućili povećanje snage mišića nogu i poboljšanje ravnoteže, kao i poboljšanjem statusa vitamina D. Utvrđena je značajna i pozitivna povezanost koncentracije vitamina D i tjelesne sposobnosti s mineralnom gustoćom kosti izmjerenom na kuku i vratu bedrene kosti. Navedeni rezultati upućuju na zaključak da se mineralna gustoća kosti, a time i čvrstoća kosti, u žena u postmenopauzi može povećati poboljšanjem statusa vitamina D i povećanjem razine tjelesne sposobnosti. Za ostvarenje tih ciljeva neophodno je osmišljavanje i provođenje javno-zdravstvenih mjera od edukacije pa do različitih rekreacijskih programa. Također rezultati istraživanja opravdavaju uvođenje mjerenja tjelesne sposobnosti u svakodnevnoj kliničkoj praksi dijagnostike i liječenja osteoporoze.

Ključne riječi

Hod; Kalcidiol, 25-hidroksi vitamin D3; Koštana gustoća, mineralna; Mišićna snaga; Muskuloskeletna ravnoteža, posturalni balans; Osteoporoza, postmenopauzalna.

SUMMARY: Physical performance, correlation with vitamin D and bone mineral density in Croatian postmenopausal women.

Objectives

The aim of the study was to investigate physical performance in Croatian postmenopausal women and to correlate it with vitamin D concentrations and bone mineral density.

Patients and methods

This study was based on the sample of 194 adult, postmenopausal women aged 50 years or over from Croatia. Women who previously received therapy for osteoporosis or glucocorticoids, and women with uncontrolled diseases with substantial potential to influence bone metabolism were excluded from the study. Short physical performance battery test (SPPB) was used for assessment of physical function. Hydraulic hand dynamometer was used for measuring grip strength. Assessment of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) concentration and bone mineral density (BMD) by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) was performed to all participants.

Results

The average age of the participants in this study was 60.6 years. The average menopause duration was 11.4 years. The average BMI was 29.0 kg/m². Among the included participants only 13.9 % of women complied with diagnostic criteria for osteoporosis. Mean serum concentration of 25(OH)D was 49.1 nmol/L (\pm 17.1 SD). The prevalence of three cut-off levels of vitamin D inadequacy was as follows 90.7% for vitamin D insufficiency (<75 nmol/L), 59.3% for vitamin D deficiency (<50 nmol/L), and 14.4 for severe vitamin D deficiency (<30 nmol/L). Vitamin D was exhibiting declining values

with increasing age ($r=-0.25$; $p<0.001$). The prevalence of severe vitamin D deficiency (<30 nmol/L) in participants aged 70 years or over was 36.7%. Seasonal variations in vitamin D concentration were detected. The highest level of vitamin D was detected in summer and the lowest in early spring with significant statistical difference between summer and spring ($p=0.030$). The prevalence of severe vitamin D deficiency was significantly higher in participants with osteoporosis compared with participants with normal BMD (<30 nmol/L; 29.6% vs. 9.8 %). Correlation between serum 25(OH)D concentration and BMD was significant and positive at the proximal femur ($r=0.18$; $p=0.026$), and at the femoral neck ($r=0.20$; $p<0.001$).

The average value of SPPB was 7.77 (± 2.37 SD) indicating medium level of physical performance in Croatian postmenopausal women. In 28.3% of participants average physical performance was bad. In 28.9% of participants average physical performance was medium and in 42.8% average physical performance was good. The best scored was the test for gait speed (79.9% of participants scored good or excellent), followed by balance test (59.3% scored good or excellent), and the worst scored was the test for lower leg muscle strength (35% scored good or excellent). Physical performance was exhibiting declining values with increasing age ($r=-0.49$; $p<0.001$). The strongest correlation with vitamin D concentration showed maximum gait speed ($r=0.60$; $p<0.001$) followed by grip strength ($r=0.53$; $p<0.001$). Physical performance was better in participants with higher physical activity. Physical activity measured by number of hours spend during the day in sedentary activity correlated negatively with physical performance ($r=-0.34$; $p<0.001$).

Correlation between physical performance and BMD was significant and positive at the proximal femur ($r=0.19$; $p=0.031$), and at the femoral neck ($r=0.24$; $p=0.011$). The results

of this study confirmed previously detected strong correlation between age, menopause duration and body mass index with BMD measured both at the lumbar spine and at the proximal femur.

Conclusion

The results of this study indicate a high prevalence of vitamin D inadequacy in Croatian postmenopausal women. High prevalence coupled with the rising recognition of potential clinical significance of the vitamin D inadequacy in skeletal and non-skeletal functions in the human organism make this highly interesting intervention target, suggesting that the attempts to increase the awareness on this issue are needed. Medium level physical performance was determined in postmenopausal women. Results of this study suggest that it can be enhanced by programs aimed at enhancement of lower extremity muscle strength and balance and by the enhancement of vitamin D status in postmenopausal women. Based on the finding of significant and positive correlation between serum 25(OH)D concentration and BMD, and between physical performance and BMD measured at the proximal femur and at the femoral neck we can speculate that BMD can be enhanced through optimizing vitamin D status and physical performance in postmenopausal women. For implementation of these goals broad and various health programs are needed. The results of this study implicate that physical performance measures should be included in everyday clinical praxis for management of osteoporosis.

Key words

Bone Density, Mineral; Calcifediol, 25-hydroxyvitamin D₃; Gait; Muscle Strength; Musculoskeletal Equilibrium, Postural Balance; Osteoporosis, Postmenopausal.

SADRŽAJ:

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. TJELESNA SPOSOBNOST

1.1.1. Definicija.....	13
1.1.2. Procjena tjelesne sposobnosti.....	15
1.1.3. Ishodi povezani sa tjelesnom sposobnosti.....	16
1.1.4. Čimbenici koji utječu na tjelesnu sposobnost.....	19

1.2 VITAMIN D

1.2.1. Povijest vitamina D.....	24
1.2.2. Metabolizam vitamina D.....	25
1.2.3. Biološki učinci 1,25-dihidroksivitamina D.....	26
1.2.4. Potrebna koncentracija vitamina D i posljedice nedostatka vitamina D na kost i mišić.....	33
1.2.5. Uzroci nedostatka vitamina D.....	36
1.2.6. Nadoknada vitamina D.....	37

1.3. OSTEOPOROZA

1.3.1. Definicija.....	38
1.3.2. Osteoporoza kao jedan od vodećih javno-zdravstvenih problema u svijetu.....	38
1.3.3. Etiopatogeneza osteoporoze.....	39
1.3.4. Klinička slika osteoporoze.....	44
1.3.5. Dijagnostički postupci u osteoporozi.....	47

1.3.6. Liječenje osteoporoze.....	55
1.4. DENZITOMETRIJA KOSTI X ZRAKAMA DVOSTRUKE PRODORNOSTI	
1.4.1. Definicija i osnovne karakteristike metode.....	59
1.4.2. Prediktivna vrijednost izmjerene mineralne gustoće kosti za osteoporotični prijelom.....	60
1.4.3. Procjena rizika za osteoporotični prijelom.....	62
1.4.4. Moguće greške pri mjerenju mineralne gustoće kosti DXA metodom.....	63
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	
2.1. OPĆI CILJ ISTRAŽIVANJA	65
2.2. HIPOTEZA	65
2.3. SPECIFIČNI CILJEVI	65
3. ISPITANICI I METODE	
3.1. ISPITANICI	67
3.2. METODE	68
3.2.1. Procjena mineralne gustoće kosti.....	68
3.2.2. Mjerenje koncentracije vitamina D u krvi.....	69
3.2.3. Procjena tjelesne sposobnosti.....	69
3.2.4. Procjena ukupne razine tjelesne aktivnosti u prethodnih 12 mjeseci.....	72
3.2.5. Inicijalna procjena ispitanika.....	72

3.3. ETIČKI ASPEKTI ISTRAŽIVANJA	74
3.4. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA	74
4. REZULTATI	76
4.1. REZULTATI SAŽETO PRIKAZANI PREMA CILJEVIMA ISTRAŽIVANJA	95
5. RASPRAVA	98
6. ZAKLJUČAK	113
7. LITERATURA	115
8. POPIS SKRAĆENICA	131
9. ŽIVOTOPIS	133

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. TJELESNA SPOSOBNOST

1.1.1. Definicija

U suvremenoj medicini prepoznata je važnost produženja života ali i očuvanja kvalitete života u svakoj životnoj dobi, posebice u starosti, odnosno prepoznata je potreba pridruženja kvalitete života svakoj dodanoj godini života. Temelj očuvanja kvalitete života je očuvanje funkcionalnog statusa lokomotornog sustava kao preduvjeta neovisnosti pojedinca u aktivnostima svakodnevnog života (od samozbrinjavanja, preko kućanskih poslova i kupovine do napornijih i zahtjevnijih aktivnosti). Uobičajeno se funkcionalna sposobnost lokomotornog sustava procjenjuje različitim upitnicima koje ispunjava sam bolesnik, a koji su najčešće specifični za određenu populaciju bolesnika ili bolest, i procjenjuju funkcioniranje pojedinca u aktivnostima svakodnevnog života (npr. HAQ je funkcionalni indeks u reumatoidnom artritisu; engl. health assessment questionnaire - HAQ). Funkcionalna sposobnost procijenjena specifičnim indeksom za pojedinu bolest povezuje se s aktivnosti i težinom te bolesti. Navedeni funkcionalni upitnici pokazuju težinu onesposobljenja pri datom oštećenju i u korelaciji su s posljedičnom invalidnosti. Navedene pojmove opisuje prva klasifikacija oštećenja, onesposobljenosti i invalidnosti Svjetske zdravstvene organizacije iz 1980-te godine. (engl. WHO international classification of impairment, disability and handicap; World health organisation - WHO), (1). Prema toj klasifikaciji oštećenje je definirano na razini tkiva/organa/sustava. Nesposobnost direktno proizlazi iz danog oštećenja i predstavlja

poteškoće u funkcioniranju na razini osobe u smislu poteškoća u izvršavanju određenih zadataka ili aktivnosti, uključujući i aktivnosti svakodnevnog života. Invalidnost predstavlja poteškoće u funkcioniranju na razini društva/okoline, a odnosi se na socijalne interakcije unutar obitelji i šire zajednice. Prema novijoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije, nazvanoj ICF klasifikacija (engl. international classification of functioning, disability and health-ICF) pojmovi oštećenja, onesposobljenja i invalidnosti zamijenjeni su afirmativnim pojmovima: tjelesna struktura/funkcija, participacija/aktivnost i okolišni čimbenici (2).

Tjelesna sposobnost (engl. physical performance) je pozitivno povezana s funkcionalnom sposobnosti lokomotornog sustava odnosno zadnjih godina funkcionalna sposobnost se sve više procjenjuje upravo kroz procjenu tjelesne sposobnosti koja je nedvojbeno važna u prevenciji invalidnosti i očuvanju kvalitete života. Tjelesna sposobnost se za razliku od funkcionalne sposobnosti lokomotornog sustava najčešće procjenjuje u zdravih osoba, mada se procjena tjelesne sposobnosti može izvesti u bilo kojoj populaciji ispitanika. Za razliku od testova funkcionalne sposobnosti testovi za procjenu tjelesne sposobnosti nisu specifični za pojedinu bolest ili populaciju ispitanika već su univerzalni. Također za razliku od testova funkcionalne sposobnosti koji predstavljaju različite upitnike koje ispunjava sam ispitanik testovi za procjenu tjelesne sposobnosti predstavljaju standardizirane zadatke koje mora izvršiti ispitanik.

Stoga je tjelesna sposobnost definirana kao sposobnost izvođenja različitih standardiziranih zadataka koji ukazuju na mišićnu snagu i brzinu te na ravnotežu i ima prediktivnu vrijednost za brojne važne sa zdravljem povezane događaje u različitim populacijama (3).

Treba razlikovati spomenutu tjelesnu sposobnost od opće tjelesne aktivnosti (engl. physical activity) koja se odnosi na razinu ili intenzitet tjelesne aktivnosti tijekom dana, a može se izraziti potrošnjom energije, prevladavajućom aktivnosti tijekom dana, brojem sati provedenih u određenoj aktivnosti tijekom dana i slično.

1.1.2. Procjena tjelesne sposobnosti

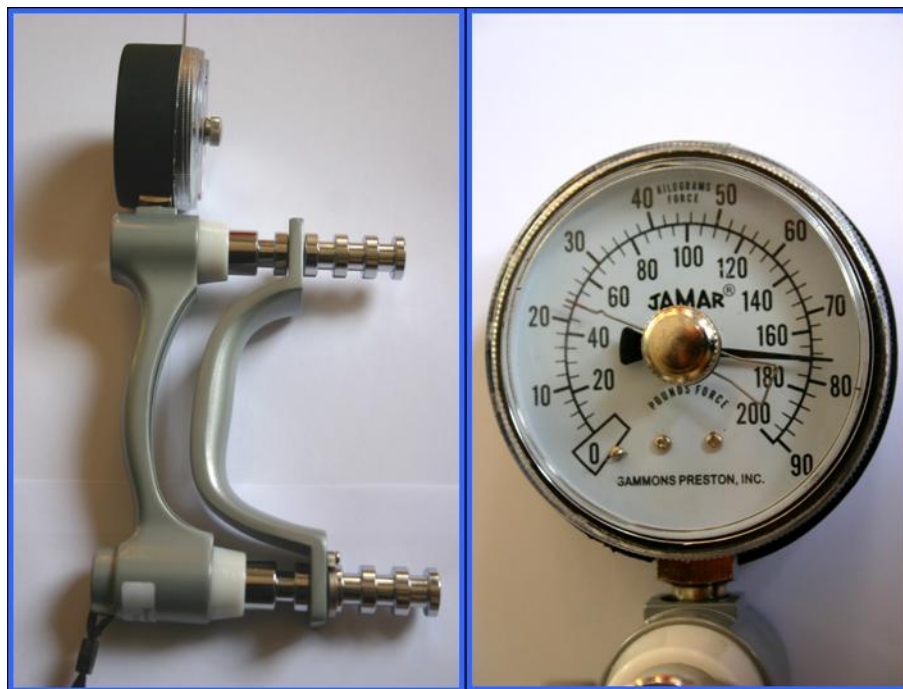
Tjelesna sposobnost ispituje se različitim testovima koji procjenjuju sposobnost ispitanika u izvođenju standardiziranih zadataka s ciljem procjene mišićne snage i brzine te procjene ravnoteže (3).

U kliničkim istraživanjima potvrđeni su snaga stiska šake, brzina hoda, vrijeme potrebno za ustajanje sa stolca i testovi balansa kao pouzdani i osjetljivi pokazatelji za procjenu tjelesne sposobnosti. Oni se u procjeni tjelesne sposobnosti koriste pojedinačno ili su uklopljeni u složene testove/indekse kao što je kratki test tjelesne sposobnosti tj. SPPB (engl. Short physical performance battery - SPPB). SPPB uključuje procjenu uobičajene brzine hoda, ravnoteže tandemskim testom i snage mišića nogu mjerenjem brzine ustajanja sa stolca (4,5). Sve objavljene studije upotrebljavale neke od pojedinačnih ili složenih pokazatelja za procjenu tjelesne sposobnosti.

Brzina hoda je jedan od pojedinačnih testova koji se najčešće primjenjuje u procjeni tjelesne sposobnosti i izražava se u m/s. Različite studije su procjenjivale brzinu hoda pri različitim udaljenostima (najčešće na hodnoj stazi od 3 ili 6 metara), mjereći pri tome uobičajenu ili najveću brzinu hoda.

Procjena balansa se najčešće vrši Romberg-ovim testom (6) i njegovim modifikacijama, tandemskim testom (4) ili stabilometrijskom platformom.

Procjena mišićne snage vrši se mjereći mišićnu snagu direktno dinamometrom kao snagu stiska šake ili snagu mišića nogu (najčešće kvadricepsa) ili indirektno preko brzine ustajanja sa stolca bez pomoći ruku (najčešće u 5 uzastopnih ustajanja sa stolca s rukama prekriženim na prsima). Snaga stiska šake može se mjeriti hidrauličkim, pneumatskim, mehaničkim ili elektronskim dinamometrom. Najpoznatiji hidraulički dinamometar je JAMAR dinamometar (slika 1), a pneumatski je Martinov vigorimetar (7).



Slika 1. JAMAR hidraulički dinamometar

1.1.3. Ishodi povezani s tjelesnom sposobnosti

Zadnjih 10-tak godina u istraživanjima je sve prisutnija procjena tjelesne sposobnosti u različitim populacijama ispitanika, najčešće u zdravih starijih osoba, jer je uočeno da je ona povezana s različitim važnim socioekonomskim i zdravstvenim pokazateljima odnosno ishodima kao što su morbiditet, mortalitet, institucionalizacija,

invalidnost, sposobnost funkcioniranja u aktivnostima svakodnevnog života, sposobnost savladavanja stresa i slično (4,5,8-11). Povezanost s ovim ishodima prisutna je posebice u starijih osoba. Tako su i aktivnosti koje podižu tjelesnu sposobnost prepoznate kao aktivnosti od opće društvene važnosti. Navedena istraživanja pokazuju povezanost ukupne razine tjelesne sposobnosti (mjerene složenim testovima/indeksima), kao i povezanost pojedinih pokazatelja tjelesne sposobnosti (najčešće brzine hoda) u starijih osoba ne samo s trenutnom razinom onesposobljenosti i kvalitetom života nego i s predviđanjem razine onesposobljenosti i kvalitete života u budućnosti (4,10).

Pojedine studije pokazuju povezanost tjelesne sposobnosti s mineralnom gustoćom kosti na kuku, kralješnici i podlaktici (12,13), s rizikom od pada i rizikom za prijelom (14,15), te s koncentracijom vitamina D u krvi (16), dok druge studije tu povezanost pobijaju (16-18). Čini se da od pojedinačnih pokazatelja tjelesne sposobnosti najčvršću povezanost s različitim ishodima pokazuju brzina hoda i snaga stiska šake.

Rezultati istraživanja potvrđuju da je snaga stiska šake nešto veća u muškaraca nego u žena iste dobi i da se smanjuje sa starenjem (19,20). Snaga stiska šake veća je na dominantnoj ruci. Pozitivno se povezuje s cirkumferencijom šake i tjelesnom visinom te na nju utječe zanimanje (19). Snaga stiska šake u starijih osoba povezana je s osjećajem općeg umora, razinom C-reaktivnog proteina i fibrinogena kao reaktanata akutne upale i s razinom cirkulirajućih proupalnih citokina u zdravih starijih osoba (21,22). Snaga stiska šake povezana je s mortalitetom odnosno predstavlja nezavisan čimbenik rizika za smrt (4). Snaga stiska šake povezana je s općom razinom tjelesne aktivnosti te ukupnom mišićnom masom, a one su neovisno povezane s mineralnom gustoćom kosti (17). Utvrđena je pozitivna povezanost snage stiska šake i lokalne mineralne gustoće kosti na

podlaktici i šaci (23). Također studije uglavnom potvrđuju pozitivnu povezanost snage stiska šake i mineralne gustoće kosti u starijih muškaraca i žena na udaljenim mjestima kao što je slabinska kralješnica, dok su rezultati različitih studija o povezanosti snage stiska šake i mineralne gustoće kosti na kuku oprečni (12,18,24).

Balans kao složena funkcija združuje vidnu, vestibularnu, osjetnu i neuromuskularnu funkciju sa svrhom održavanja položaja tijela. U istraživanjima je utvrđeno da je balans povezan s prevalencijom prethodnih prijeloma, rizikom od pada i nastanka novih prijeloma, odnosno da je loš balans čimbenik rizika za pad i prijelom u starijih osoba (15). Padovi su velik javnozdravstveni problem u starijih osoba jer predstavljaju važan uzrok ozljeda i invalidnosti, a učestalost padova raste s dobi. Osobe starije dobi doživljavaju pad kao značajan negativan događaj u svom životu čak i ako pad ne uzrokuje prijelom. Ponekad sam strah od ponovnog pada može biti značajan uzrok nesposobnosti i umanjena kvalitete života starije osobe. Podaci pokazuju da oko 30% osoba starijih od 65 godina padne, a taj postotak raste na oko 50% u osoba starijih od 80 godina (25). Oko 20% padova zahtijeva liječničku pomoć, a oko 10% uzrokuje prijelom kosti.

Brzina hoda, mišićna snaga i balans kao komponente tjelesne sposobnosti su ujedno i važni čimbenici rizika za pad i prijelom (15,26,27). Oko 50% osteoporotičnih prijeloma su nevertebralni prijelomi, a pad je najznačajniji čimbenik rizika za nevertebralni prijelom. Koliko je pad važan za prijelom kuka pokazuju činjenice da je oko 90% prijeloma kuka povezano s padom (28) i da su u više od 50% prijeloma kuka vrijednosti mineralne gustoće kosti bile u području osteopenije ili uredne (14). Brzina hoda, mišićna snaga i balans kao čimbenici rizika za pad su ujedno i čimbenici rizika za

prijelom kuka neovisni o mineralnoj gustoći kosti, tj. oni povećavaju rizik od prijeloma kuka pri svim vrijednostima mineralne gustoće kosti (14). Brzina hoda je povezana ne samo s učestalošću već i s načinom pada. Stariji ljudi sporije hodaju pa češće padaju na bok od mlađih ljudi. Pri padu na bok najčešće nema dovoljno vremena za obrambenu reakciju rukom, odnosno osoba se najčešće ne dočeka na ispruženu ruku već direktno padne na bok. Način pada je nedvojbeno povezan s vrstom prijeloma. Tako je prijelom kuka najčešće uzrokovan upravo padom na bok uz direktan udarac u kuk (veliki trohanter), (28,29). Mehanizam takvog pada uzrokuje sile koje mogu prelomiti kuk i u mlađe osobe (30). Time prevencija pada na bok ili ublaženje sile udara pri padu predstavlja opravdan cilj prevencije prijeloma kuka kao prijeloma s najtežim posljedicama.

Zaključno ukupna razina tjelesne sposobnosti i/ili pojedini pokazatelji tjelesne sposobnosti povezuju se s mortalitetom, morbiditetom, kvalitetom života, rizikom od institucionalizacije, osjećajem općeg umora, razinom tjelesne aktivnosti, mineralnom gustoćom kosti, rizikom od pada, rizikom od prijeloma, statusom vitamina D u tijelu i s razinom različitih reaktanata akutne upale i cirkulirajućih proupalnih citokina. Priroda povezanosti tjelesne sposobnosti s ovim pokazateljima nije uvijek do kraja razjašnjena. Povezanost je izraženija u starijih osoba. Stoga su aktivnosti koje podižu tjelesnu sposobnost u starijih osoba prepoznate kao aktivnosti od opće društvene važnosti.

1.1.4. Čimbenici koji utječu na tjelesnu sposobnost

Na tjelesnu sposobnost utječu naslijeđe (genetska predispozicija npr. preko genetski uvjetovane mišićne mase), dob, spol, razina tjelesne aktivnosti, različite bolesti

(posebice neuromuskularne) i lijekovi. Nedvojbeno je da se tjelesna sposobnost smanjuje starenjem (7).

Zadnjih nekoliko godina tjelesna sposobnost povezuje se sa statusom vitamina D u tijelu, a povezanost se objašnjava učinkom vitamina D na mišićno tkivo. Posebice je zanimljiva pozitivna povezanost između razine tjelesne sposobnosti i koncentracije vitamina D u starijih osoba (31). Vrsta i mehanizam ostvarivanja te povezanosti nije do kraja poznat. 1,25-dihidroksivitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$ - kalcitriol) predstavlja aktivni oblik vitamina D, no mjerenje koncentracije 25-hidroksivitamina D ($25(\text{OH})\text{D}$ - kalcidiol) smatra se objektivnim pokazateljem statusa vitamina D u tijelu (32). Iako nema općeg konsenzusa većina autora smatra da je koncentracija $25(\text{OH})\text{D} \geq 75 \text{ nmol/l}$ (30 ng/ml) uredna ili dostatna i čini se da je to granica ispod koje se ostvaruje negativan učinak na mišićnu funkciju i tjelesnu sposobnost. Optimalna koncentracija $25(\text{OH})\text{D}$ za metabolizam kosti je veća od 50 nmol/L (33). Jedan od važnih čimbenika rizika za nedostatak vitamina D je starija životna dob. Stariji ljudi su osobito ugroženi od nedostatka vitamina D radi smanjenog izlaganja suncu i smanjene sposobnosti produkcije vitamina D u koži pri insolaciji kože te radi smanjene hidroksilacije u bubregu. Lošiji status vitamina D u starijih osoba sigurno dijelom objašnjava pad tjelesne sposobnosti starenjem (31). Istraživanja su pokazala da je posebno niska prosječna koncentracija vitamina D u institucionalno smještenih starijih osoba te u osoba s frakturom kuka (34). Utvrđen je i nezadovoljavajući status vitamina D u žena u postmenopauzi. U svijetu oko 65% žena u postmenopauzi ima koncentraciju vitamin D $< 75 \text{ nmol/L}$, a oko 25-30% žena u postmenopauzi ima koncentraciju vitamina D $< 50 \text{ nmol/L}$ (35,36). Utjecaj statusa vitamina D na tjelesnu sposobnost objašnjava se njegovim učinkom na mišićno tkivo.

Učinak vitamina D na mišićno tkivo ostvaruje se genomski i negenomski. Genomski učinak ostvaruje se preko vezanja na visoko specifični receptor u stanici. Taj kompleks vitamina D i receptora u stanici dovodi do povećanja ili umanjenja aktivnosti određenih gena i time moduliranja sinteze njima reguliranih bjelančevina (32). Jedna studija je pokazala da terapija 1α -hidroksikolekalciferolom može povećati broj i veličinu tip II mišićnih vlakana u starijih žena unutar 3 mjeseca od liječenja što se objašnjava upravo genomskim učinkom vitamina D na *de novo* sintezu proteina u mišiću (37). Broj receptora za vitamin D smanjuje sa starenjem što vjerojatno doprinosi smanjivanju razine tjelesne sposobnosti starenjem (38). U teškom nedostatku vitamina D (apsolutni nedostatak ili deficijencija vitamina D) koji uzrokuje osteomalaciju bolesnici pate od bolova u mišićima i mišićne slabosti, odnosno razvija se miopatija. No u stanjima blažeg nedostatka vitamina D (relativni nedostatak ili insuficijencija vitamina D) nema jasnih kliničkih manifestacija od strane mišićnog sustava. No nekoliko studija je ukazalo na moguću pozitivnu povezanost između razine vitamina D izražene kroz koncentraciju 25(OH)D u serumu i tjelesne sposobnosti u starijih osoba. Rezultati objavljenih studija ukazuju na to da osobe sa nižom koncentracijom vitamina D u serumu imaju i nižu razinu tjelesne sposobnosti. Tako su starije osobe s nižom koncentracijom vitamina D imale manju brzinu hoda, lošiji balans i općenito nižu razinu tjelesne sposobnosti i tjelesne aktivnosti (39,40). Ne samo da postoji pozitivna povezanost između koncentracije vitamina D s trenutnom razinom tjelesne sposobnosti u starijih osoba već starije osobe s lošim statusom vitamina D imaju veću šansu za daljnje smanjivanje tjelesne sposobnosti u idućih nekoliko godina života (41).

Stoga se suplementacija vitaminom D čini jeftinom i jednostavnom mjerom za podizanje razine tjelesne sposobnosti i time prevencije padova i prijeloma u starijih ljudi. No rezultati studija su kontradiktorni, odnosno uloga terapije vitaminom D u prevenciji padova nije do kraja utvrđena. Meta-analiza Bischoff-Ferrari-a 5 randomiziranih kontroliranih studija je pokazala da vitamin D može reducirati rizik od pada u starijih osoba za čak 22% u usporedbi s placeboom ili kalcijem uz potrebu liječenja 15 bolesnika da bi se prevenirao jedan pad (42). No dio studija ne pokazuje da suplementacija vitaminom D može smanjiti učestalost padova u starijih osoba niti poboljšati razinu tjelesne sposobnosti (43). Čini se da je pozitivan učinak suplementacije vitaminom D na redukciju rizika od pada najizraženiji u starijih žena kod kojih je početna razina vitamina D niska (tj. postoji deficit vitamina D) i kada se daje aktivni oblik vitamina D uz kalcij (44). Prema novijoj meta-analizi kliničkih randomiziranih studija potrebna dnevna doza vitamina D (25(OH)D) u osoba 65 i više godina je najmanje 700-1000 IJ kako bi se ostvario povoljan učinak suplementacije vitaminom D na smanjenje rizika za pad (19% pad rizika), odnosno postignuta koncentracija vitamina D u krvi mora biti barem 60 nmol/L (23% pad rizika), (45). Također rezultati studija o utjecaju vitamina D na smanjenje rizika od nevertebralnih prijeloma su kontradiktorni. No čini se da je glavni razlog takvih rezultata u dozi vitamina D. Oralna suplementacija vitaminom D u dozi od 400 IJ dnevno nije dostatna za prevenciju prijeloma kuka i bilo kojeg nevertebralnog prijeloma. Nasuprot tomu doze vitamina D od 700-800 IJ dnevno smanjuju relativni rizik od prijeloma kuka za 26% i bilo kojeg nevertebralnog prijeloma za 23% u odnosu na suplementaciju kalcijem ili placebo (46). Ovaj učinak vitamina D na smanjenje rizika od nevertebralnih prijeloma se hipotetski objašnjava pozitivnim učinkom vitamina D na

prevenciju smanjivanja mineralne gustoće kosti u starijih osoba i pozitivnim učinkom na mišićnu snagu i balans preko visokospecifičnih receptora za vitamin D u mišiću što uzrokuje redukciju rizika od pada u starijih osoba (45,47,48). Čini se da je potrebna kosuplementacija kalcijem kako bi se učinak vitamina D na prevenciju prijeloma kuka ostvario (49).

Neosporno je da se tjelesna sposobnost smanjuje sa starenjem. Koliko je tjelesna sposobnost važna pokazuju činjenice da je povezana s kvalitetom života i rizikom od smrti. S druge strane postoji složena povezanost pokazatelja tjelesne sposobnosti i čimbenika rizika za osteoporotični prijelom, posebice rizika od pada. Danas se u svijetu troše goleme količine novca na medikamentozno smanjenje rizika od osteoporotičnih prijeloma prvenstveno preko utjecaja na kvalitetu kosti, a nedovoljno se pozornosti pridaje prevenciji padova i podizanju razine tjelesne sposobnosti u starijih ljudi.

1.2. VITAMIN D

1.2.1. Povijest vitamina D

Prvi opis kliničke slike rahitisa datira iz 17-tog stoljeća, a dao ga je Daniel Whistler 1956. godine u svojoj doktorskoj disertaciji na Sveučilištu u Laidenu (50). Porijeklo bolesti je bilo nepoznato sve do početka 20-tog stoljeća kada je otkriveno dostruko porijeklo vitamina D (edogena sinteza u koži i egzogeni unos hranom), te je spoznat ljekoviti učinak sunčanja, tj. izlaganja ultravioletnim (UV) zrakama (51). Windaus A. identificirao je i sintetizirao kemijski spoj koji predstavlja vitamin D za što je 1938. godine dobio Nobelovu nagradu (52). Daljnja značajna otkrića u povijesti vitamina D su spoznaja o složenom metabolizmu vitamina D koji uključuje 41 metabolit, posebice otkriće 25-hidroksivitamina D (25(OH)D) i 1,25-dihidroksivitamina D (1,25(OH)₂D) (53). Spoznata strogo regulirana produkcija posljednjeg u bubregu dala mu je obilježja pravog steroidnog hormona što je kasnije i potvrđeno otkrićem vitamin D receptora (VDR) u stanici koji je gotovo ubikvitarno prisutan u organizmu, a ne samo u tkivima direktno uključenim u metabolizam kalcija (54,55). Iz toga je proizašla spoznaja da važnost vitamina D nije ograničena samo na metabolizam kalcija.

Zadnjih desetak godina obilježeno je rastućim interesom za vitamin D i za njegove brojne fiziološke funkcije. Danas se nedostatak vitamina D ovisno o težini klasificira kao insuficijencija ili deficijencija. Kod blažeg nedostatka vitamina D (insuficijencije) dolazi do porasta serumske koncentracije paratiroidnog hormona (PTH) što uzrokuje ubranu resorpciju kosti i u konačnici osteoporozi. Teži nedostatak vitamina D (deficijencija) ovisno o dobi uzrokuje rahitis ili osteomalaciju (56). Također danas se zna da nedostatna

koncentracija vitamina D osim na kost ima nepovoljan učinak i na mišićni sustav uzrokujući mišićnu slabost i sklonost padu, što zajedno s negativnim učinkom na kost povećava rizik od osteoporotičnog prijeloma (42,56-58). S druge strane dostatna koncentracija vitamina D (suficijencija) danas se povezuje s boljom tjelesnom sposobnosti (39-41), manjim rizikom za pad i prijelom (45,46), manjim morbiditetom i mortalitetom od malignih bolesti (59-61), manjim rizikom od autoimunih i kardiovaskularnih bolesti (62) i boljom prevencijom infekcija (58).

1.2.2. Metabolizam vitamina D

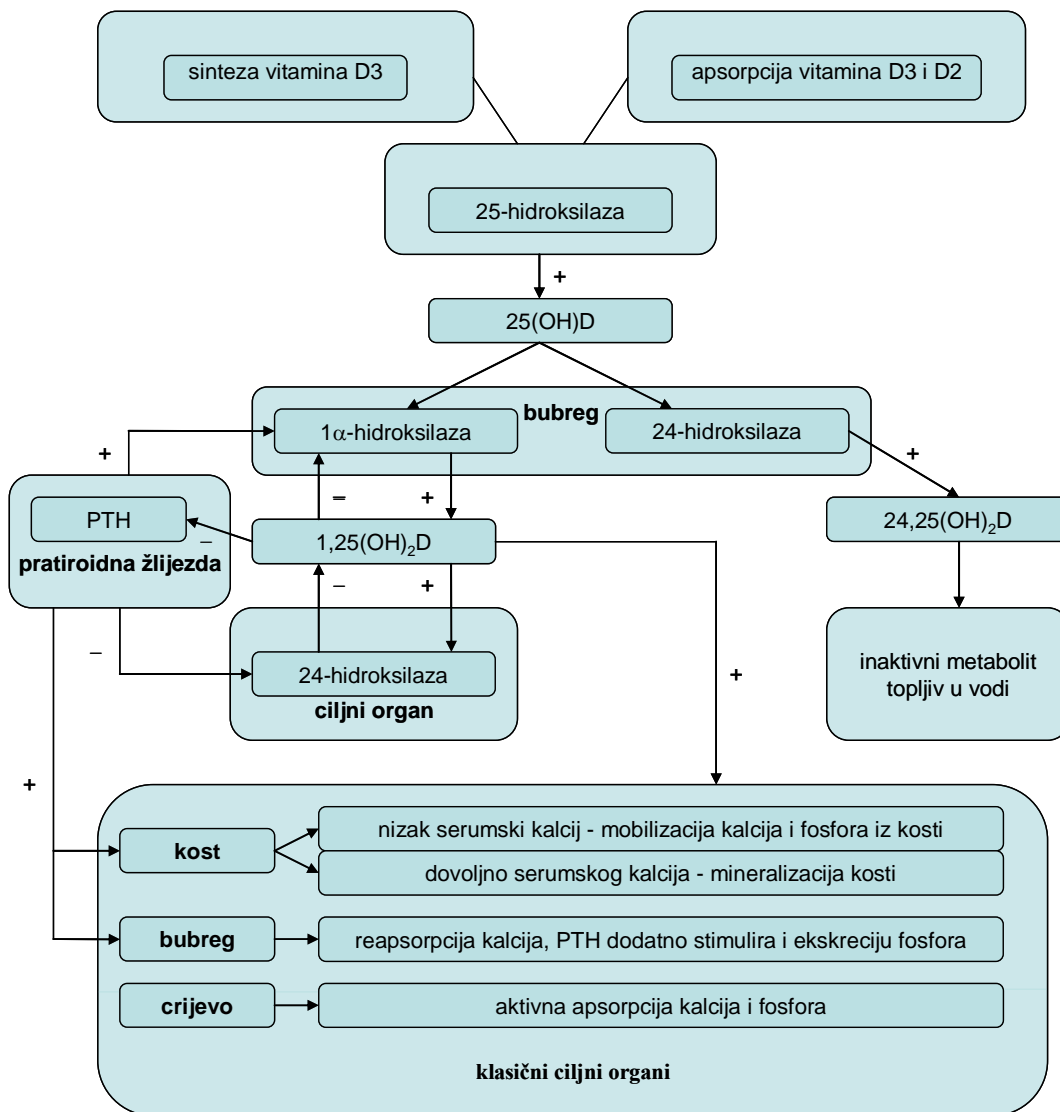
Dva su osnovna oblika vitamina D: vitamin D3 ili kolekalciferol i vitamin D2 ili ergokalciferol. Također dva su osnovna izvora vitamina D. Vitamin D može biti unesen u organizam hranom (biljke su izvor vitamina D2, a masne ribe su izvor vitamina D3). Iz hrane vitamin D apsorbira se putem hilomikrona u limfu, potom ulazi u cirkulaciju gdje se veže na vezni protein nazvan DBP (engl. vitamin D binding protein). No glavni izvor vitamina D je endogena sinteza vitamina D3 u koži koja opskrbljuje tijelo s 80-100% potrebne količine vitamina D. Vitamin D3 se stvara u koži fotokemijskom reakcijom iz prekursora 7-dehidrokolesterola (7DHC) pod utjecajem UV-B zraka valne dužine 290-315 nm. Jedan cm² kože pod djelovanjem UVB zraka u optimalnim uvjetima stvara 160 IU/dan vitamina D. Oba oblika vitamina D (endogeni i egzogeni) metaboliziraju se na isti način. Prva hidroksilacija zbiva se u jetri u na C-25 atomu pod djelovanjem mitohondrijskog enzima 25-hidroksilaze u 25(OH)D koji predstavlja glavni cirkulirajući oblik vitamina D. On odražava status vitamina D u organizmu (suficijenciju ili insuficijenciju-deficijenciju) iz razloga što mu je poluživot u plazmi 2 tjedna i njegova

koncentracija dobro korelira s pojavnošću sekundarnog hiperparatireoidizma, rahitisa i osteomalacije. Zato se upravo njegova koncentracija određuje kada želimo doznati status vitamina D u organizmu. Također, njegova koncentracija u krvi je 500 do 1000 puta veća od $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ i pohranjuje se u masnom tkivu. Druga hidroksilacija zbiva se u bubregu na C-1 atomu pod djelovanjem enzima 1α -hidroksilaze u $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Koncentracija $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ je znatno niža od $25(\text{OH})\text{D}$ i iznosi 60-108 pmol/L za odrasle, no njegova biološka aktivnost je 500 do 1000 puta veća od $25(\text{OH})\text{D}$, pa on predstavlja aktivni oblik vitamina D. Upravo zbog toga je njegova produkcija strogo kontrolirana preko stroge regulacije aktivnosti 1α -hidroksilaze. Produkciju $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ potiče PTH, a koče ioni kalcija (Ca^{2+}) i sam $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ preko kočenja sinteze PTH i aktivnosti 1α -hidroksilaze. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inaktivira se u bubregu tako da ga enzim 24-hidroksilaza pretvara u 24,25-dihidroksivitamin D ($24,25(\text{OH})_2\text{D}$), koji predstavlja inaktivni metabolit topljiv u vodi i izlučuje se urinom. Aktivnost 24-hidroksilaze potiče sam $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ tako na dvojaki način djelujući negativnom povratnom spregom na svoju koncentraciju (kočeći 1α -hidroksilazu i potičući 24-hidroksilazu u bubregu). Vitamin D i njegovi metaboliti se transportiraju u cirkulaciju vezani uz DBP koji je protein plazme sličan albuminu. DBP ima visoki afinitet za $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ i $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ (32,63,64). Metabolizam vitamina D prikazuje slika 2.

1.2.3. Biološki učinci 1,25-dihidroksivitamina D

Budući da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ispoljava svoje učinke na udaljenim ciljnim tkivima i organima, posredovano preko VDR-a, on se smatra hormonom, a ne samo vitaminom.

Osim klasičnih ciljnih organa koji su uključeni u homeostazu kalcija (crijevo, bubreg,



Slika 2. Regulacija metabolizma vitamina D

D2	ergokalciferol
D3	kolekalciferol
25(OH)D	25-hidroksivitamin D
1,25(OH) ₂ D	1,25-dihidroksivitamin D
PTH	paratiroidni hormon
+	stimulacija ili produkcija
-	inhibicija ili inaktivacija

kost i paratiroidna žlijezda), otkriveni su i drugi ciljani organi i tkiva (npr. mišić, koža, pankreas, imuni sustav, hematopoetski sustav, reproduktivni organi). Iz toga proizlazi i otkriće novih bioloških učinaka vitamina D (32).

Aktivnost vitamina D ostvaruje se preko genomskog i negenomskog učinka.

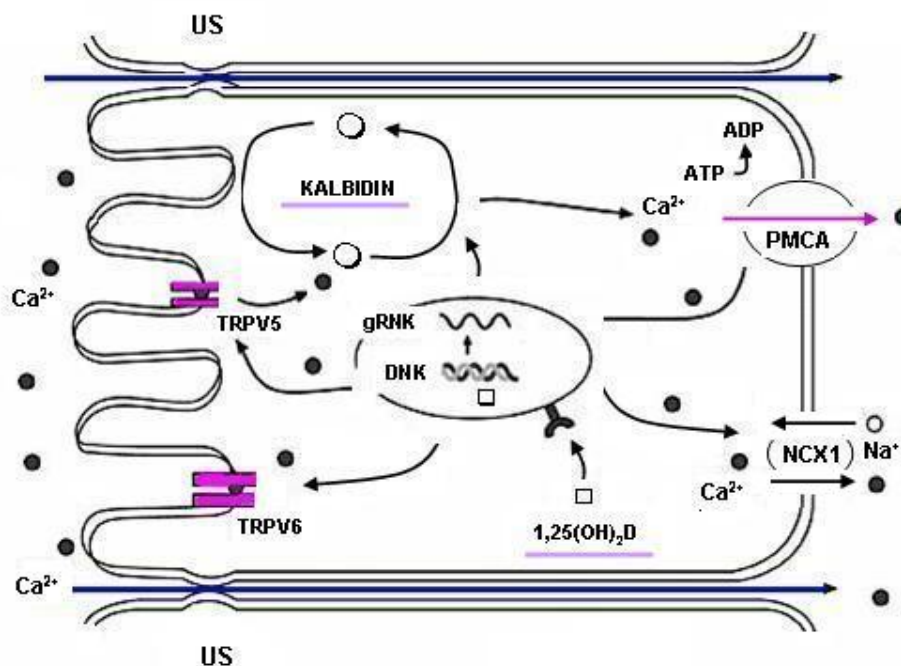
Negenomski učinak nastaje vezanjem za membranski VDR što uzrokuje kaskadu događaja koja rezultira intracelularnim formiranjem sekundarnog glasnika ili fosforilacijom intracelularnih proteina time uzrokujući aktivaciju intracelularnih enzima ili ionskih kanala, a u konačnici modulira aktivnost stanice.

Genomski učinak ostvaruje se preko vezanja na visokospecifični VDR u stanici koji pokazuje značajan polimorfizam. VDR-i su prisutni u gotovo svim tkivima ljudskog organizma. Tek je nekoliko tipova stanica ili tkiva koje ne posjeduju VDR ili je njegova ekspresija u njima izrazito niska kao što su crvene krvne stanice i neke visoko diferencirane moždane stanice (Purkinijeve stanice malog mozga). VDR pripada klasi nuklearnih transkripcijskih čimbenika. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ulazi u stanicu i veže se za VDR na jezgri. Kompleks vitamina D i VDR-a potiče heterodimerizaciju s retinoidnim X receptorom (RXR). Kompleks $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -VDR-RXR translocira se u jezgru gdje se veže na vitamin D osjetljivi element (engl. vitamin D-responsive element; element koji reagira na vitamin D) na deoksiribonukleinskoj kiselini (DNK) i regulira gensku transkripciju. Dakle heterodimer vitamina D veže se za vitamin D osjetljivi gen u jezgri stanice (npr. gen za osteokalcin ili za 24-hidroksilazu) te dovodi do povećanja ili umanjenja aktivnosti tog, određenog gena i time moduliranja sinteze njime regulirane bjelančevine, tj. događa se genska transkripcija glasničke ribonukleinske kiseline

(glasnička-RNK) i translacija te posljedična *de novo* sinteza proteina pod utjecajem 1,25(OH)₂D (32,50).

Biološko djelovanje 1,25(OH)₂D u crijevu

Ostvaruje se genomskim učinkom. Intestinalna apsorpcija kalcija je važan proces u homeostazi Ca²⁺ i odvija se 90% u tankom crijevu, uglavnom ileumu (vitamin D utječe i na apsorpciju Ca²⁺ u debelom crijevu). Zbiva se na osnovi dva mehanizma, aktivnim transcelularnim transportom koji je u uglavnom reguliran 1,25(OH)₂D i pasivnim paracelularnim transportom (odgovoran za apsorpciju 10-15% unesenog Ca). Transport kalcija u crijevu prikazan je na slici 3. Epitel crijeva predstavlja jedan sloj individualnih epitelnih stanica s vrlo uskim prostorom između njih koji omogućuje difuziju malih molekula i iona. Prolaz Ca²⁺ kroz te uske spojeve stanica je pasivan, ovisi o koncentracijskom i električnom gradijentu kroz epitel, ne saturirajući je i predominantan kod adekvatnog ili visokog unosa kalcija hranom. U aktivnom transcelularnom transportu 1,25(OH)₂D vežući se za nuklearni VDR dovodi do pojačane ekspresije epitelnih kalcijevih kanala (TRPV5 i TRPV6) što olakšava ulazak kalcija iz lumena crijeva u epitelnu stanicu (65). Aktivnost ovih kalcijevih kanala regulirana je 1,25(OH)₂D, estrogenom i Ca²⁺ u hrani. Kalbidin je bjelančevina odgovorna za transport Ca²⁺ kroz epitelnu crijevnu stanicu pomičući ga od apikalne prema bazalnoj regiji enterocita. 1,25(OH)₂D vežući se za VDR u epitelnoj crijevnoj stanici dovodi do pojačane sinteze kalbidina, i time pomaže transport Ca²⁺ kroz stanicu (66). Da bi ioni Ca²⁺ izašli i stanice u krv potrebni su kalcijevska pumpa (plazma membranska Ca-ATPaza - PMCA ili Ca²⁺ pumpa) i Na⁺/Ca²⁺ izmjenjivač (NCX1). Kalcijevska pumpa ili PMCA adenozin-trifosfat (ATP) ovisnim mehanizmom transportira Ca²⁺ u izvanstaničnu tekućinu.



Slika 3. Prikaz aktivnog transcelularnog i pasivnog paracelularog transporta kalcija u crijevu

Paracelularni transport Ca^{2+} odvija se pasivno na osnovi elektrokemijskog gradijenta neovisno o vitaminu D (duga plava strelica). Transcelularni transport ovisan o vitaminu D odvija se kroz tri faze: apikalni ulaz Ca^{2+} kroz kalcijске kanale (uglavnom TRPV6), difuzija Ca^{2+} kroz citosol vezanog za kalbidin, ekstruzija Ca^{2+} kroz bazalnu membranu pomoću plazma membranske kalcijске pumpe ATP ovisnim mehanizmom (označeno ljubičasto). Vitamin D vežući se za VDR u jezgri crijevne epitelne stanice potiče transkripciju gena četiri osnovne bjelančevine esencijalne u transcelularnom transportu kalcija (TRPV6, kalbidina, kalcijске pumpe i vjerojatno $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ izmjenjivača).

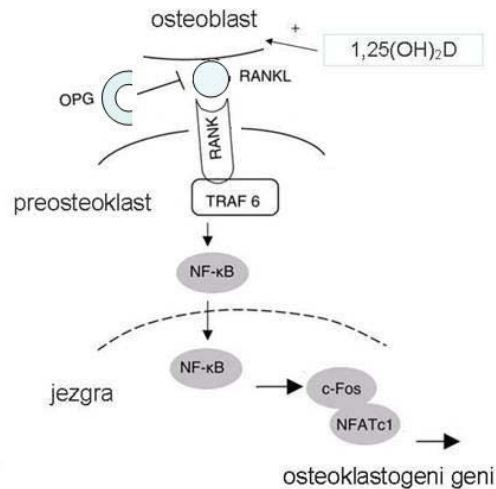
TRPV5 i TRPV 6	epitelni kalcijски kanali
Kalbidin	bjelančevina koja veže i transportira kalcij kroz epitelnu stanicu
PMCA	plazma membranska Ca-ATPaza ili kalcijска pumpa
NCX1	$\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ izmjenjivač
US	uski spoj između epitelnih crijevnih stanica
ADP i ATP	adenozin-difosfat i adenozin-trifosfat
gRNK	glasnička ribonukleinska kiselina
DNK	deoksiribonukleinska kiselina

Smještena je u malim invaginacijama plazmatske membrane i kontrolira odtok Ca^{2+} iz epitelne stanice. U nedostatku vitamina D smanjena je ekspresija i aktivnost PMCA (67). NCX1 odgovoran je za oko 20% odtoka Ca^{2+} i njegova aktivnost ovisi o gradijentu koji je stvorila $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATPaza. NCX1 može transportirati Ca^{2+} u oba smjera ovisno o gradijentu

Na⁺ i Ca²⁺ i potencijalu membrane. Dakle 1,25(OH)₂D regulira aktivni transport Ca²⁺ kroz epitelnu stanicu. S druge strane apsorpcija kalcija u crijevu neovisna o vitaminu D koja se odvija difuzijom kroz uske spojeve epitelnih stanica i ovisi o gradijentu kalcija, odnosno o unosu kalcija nema drugih ograničenja. Aktivni transport kalcija posredovan vitaminom D je zbog toga upravo značajan u uvjetima niskog unosa kalcija hranom (67).

Biolško djelovanje 1,25(OH)₂D na kost

Također se ostvaruje genomskim učinkom. Kod nedostatnog unosa kalcija 1,25(OH)₂D preko VDR-a na jezgri osteoblasta stimulira ekspresiju RANKL-a (receptor aktivator



Slika 4. Osnovni signalni put u osteoklastogenezi potican od vitamina D pri nedostatku kalcija

U fiziološkim uvjetima RANKL produciran od osteoblasta veže se na RANK, transmembranski protein na površini prekursora osteoklasta, i rekrutira adaptor protein TRAF6 koji se veže za specifično mjesto unutar citoplazmatske domene RANK-a dovodeći do aktivacije NF-κB, translokacije u nukleus i pojačane ekspresije c-Fos te interakcije c-Fos s NFATc1 što okida transkripciju osteoklastogenih gena s posljedičnom diferencijacijom i aktivacijom osteoklasta koja u konačnici dovodi do resorpcije kosti.

RANK	receptor aktivator nuklearnog faktora κB; receptor na površini osteoklasta
RANKL	receptor aktivator nuklearnog faktora κB-ligand; ligand koji se veže na RANK; predstavlja faktor diferencijacije osteoklasta
TRAF 6	s receptorom faktora tumorske nekroze asociirani faktor 6; iz porodice TNF-a, esencijalni
adaptor	protein rekrutiran od RANK-a, neophodan posrednik u signalizaciji RANK-a
NF-κB	nuklearni faktor-kapa beta; aktiviran translocira se u nukleus
c-FOS	RANKL-om aktivirani transkripcijski faktor u jezgri osteoklasta
NFATc1	nuklearni faktor aktiviranih T stanica; signalna molekula u formaciji osteoklasta
OPG	osteoprotegerin; topljivi receptor za RANKL, sprječava aktivaciju osteoklasta

nuklearnog faktora κ B-ligand; engl. receptor activator of nuclear factor κ B-ligand) transmembranskog proteina na površini osteoblasta.

RANKL predstavlja faktor aktivacije i diferencijacije osteoklasta. Pod utjecajem $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dolazi do njegove interakcije s membranskim receptorom na preosteoklastima (RANKL osteoblasta se veže na RANK preosteoklasta) što uzrokuje sazrijevanje i aktivnost zrelih osteoklasta, resorpciju kosti i time oslobađanje Ca^{2+} i HPO_4^{2-} iz kosti (68,69). RANK/RANKL signalizacija smatra se esencijalnom u osteoklastogenezi, a prikazana je na slici 4.

Biološko djelovanje $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ u bubregu

U bubregu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inhibira renalnu 1α -hidroksilazu i stimulira 24-hidroksilazu te pretvara $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ u inaktivni metabolit solubiln u vodi (32). Indirektno preko PTH potiče reapsorpciju kalcija i ekskreciju fosfata.

Biološko djelovanje $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ u paratiroidnoj žlijezdi

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ u paratiroidnoj žlijezdi inhibira stvaranje i izlučivanje PTH (32).

Biološko djelovanje $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ u mišiću

Ostvaruje se genomski i negenomski (70). Na te učinke utiče i genski polimorfizam VDR-a, odnosno čini se da mišićna snaga ovisi i o tipu VDR-a u mišićnoj stanici (71). Negenomski učinak nastaje preko vezanja za membranski receptor i ostvaruje se brzo, već unutar nekoliko sekundi ili minuta. Taj učinak odgovoran je za brz intramuskularni utok kalcijevih iona. To je važno za mišićnu kontrakciju jer kod depolarizacije nastaje oslobađanje Ca^{2+} iz sarkoplazmatskog retikuluma (SR) u sarkoplazmu. Oslobođeni Ca^{2+} veže se za troponin C i aktiviraju se sile između niti aktina i miozina čime započne kontrakcija. Ca^{2+} se zatim aktivno uz pomoć Ca-ATPaze vraća u SR. Kalsekvestrin je

protein koji veže Ca^{2+} u SR. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ubrzava oslobađanje Ca^{2+} iz SR i povećava aktivnost Ca-ATPaze. Na taj način ubrzava transport Ca^{2+} i raspoloživu količinu Ca^{2+} za kontrakciju mišića (72-75). S druge strane genomski učinak $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ u mišiću ostvaruje se preko visoko-specifičnog VDR-a u stanici i odgovoran je za dugotrajne, strukturne promjene u mišiću. Imunohistokemijskim metodama detektirana je snažna VDR ekspresija u jezgrama poprečnoprugastog mišića koja ne ovisi o koncentraciji $25(\text{OH})\text{D}$ ili $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (76). Kompleks vitamina D i VDR-a u jezgri stanice uzrokuje transkripciju gena i sintezu proteina. Dokazano je da u kulturi mioblasta posredovano genomskim učinkom $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dolazi do proliferacije i diferencijacije mioblasta u zrele mišićne fibrile (77).

1.2.4. Potrebna koncentracija vitamina D i posljedice nedostatka vitamina D na kost i mišić

Određivanje $25(\text{OH})\text{D}$ u krvi smatra se dobrim pokazateljem statusa vitamina D u krvi. Po standardiziranim jedinicama (SI) koncentracija $25(\text{OH})\text{D}$ u krvi izražava se u nmol/L. Tako 2,5 nmol/L približno odgovara 1 ng/ml ($1 \text{ ng/ml} = 2,496 \text{ nmol/L}$). Nema opće prihvaćenih smjernica o tome koja koncentracija $25(\text{OH})\text{D}$ predstavlja dostatnu koncentraciju vitamina D (suficijenciju vitamina D), odnosno dobar status vitamina D u tijelu. Utvrđena je jasna obrnuta povezanost između serumskog $25(\text{OH})\text{D}$ i PTH, tj. serumska koncentracija PTH pada kada raste serumska koncentracija $25(\text{OH})\text{D}$. Koncentracija serumskog PTH se stabilizira kada je koncentracija $25(\text{OH})\text{D}$ suficijentna ili dostatna. Tako prema većini studija i vodećih stručnjaka iz ovog područja suficijentna koncentracija vitamina D ($25(\text{OH})\text{D}$) iznosi oko 75 nmol/L (30 ng/ml) što je ujedno i

najniža koncentracija vitamina D sposobna spriječiti porast PTH te osigurati učinkovitu apsorpciju Ca u crijevima kako bi se osiguralo zdravlje kosti. Koncentracije između 50 i 75 nmol/L (20 do 30 ng/ml) smatraju se nedostatkom (insuficijencijom) vitamina D i imaju negativan učinak na mineralu gustoću kosti i moguć negativan učinak na mišić i tjelesnu sposobnost (33,78-80). Vrijednosti 25(OH)D manje od 50 nmol/L smatraju se deficitom vitamina D. Vrijednosti 25(OH)D manje od 20 nmol/L uzrokuju ozbiljan poremećaj metabolizma kosti, odnosno ovisno o dobi rahitis ili osteomalaciju, kao i miopatiju s nedvojbenim negativnim učinkom na tjelesnu sposobnost (tablica 1). Negativan utjecaj neadekvatne koncentracije 25(OH)D (insuficijencije ili deficita vitamina D) na kost objašnjen je time što dolazi do pojačane sekrecije PTH uzrokovane niskom koncentracijom 1,25(OH)₂D. Hipokalcemija ili tendencija hipokalcemiji uzrokovana neadekvatnom apsorpcijom kalcija u crijevu radi nedostatka vitamina D uzrokuje porast PTH što rezultira aktivacijom osteoklasta i ubrzanom resorpcijom i pregradnjom kosti. Prvenstveno se gubi kortikalna kost što doprinosi patogenezi osteoporoze. Dakle u hipovitaminozi D razvija se sekundarni hiperparatireoidizam uz nisku vrijednost serumskog 25(OH)D, nisko normalan ili snižen serumski kalcij i snižen serumski fosfor. Hipofosfatemija je izražena i javlja se prije hipokalcemije, a nastaje radi smanjene apsorpcije fosfata u crijevu koja prati smanjenu apsorpciju kalcija te radi pojačanog izlučivanja fosfata bubrezima što je uzrokovano direktnim utjecajem PTH na bubrege. S druge strane PTH zaustavlja kalcij u bubrezima reapsorpcijom u distalnom tubulu stoga hipofosfatemija obično prethodi hipokalcemiji. Također radi PTH-om posredovane aktivacije osteoklasta povišeni su i markeri koštane pregradnje (koštana alkalna fosfataza, osteokalcin, razgradni produkti kolagena u serumu i urinu). Kako bi se

osiguralo zdravlje kosti (odnosno spriječio pad mineralne gustoće kosti) koncentracija 25(OH)D mora biti barem 50 nmol/L, što ujedno predstavlja i minimalni terapijski cilj pri nadoknadi vitamina D. Opservacijske studije ukazuju da optimalna koncentracija za izvanskeletne učinke vitamina D treba biti još viša, odnosno veća od 75 nmol/L (81).

Neadekvatna koncentracija vitamina D negativno djeluje i na mišić. Kod blažeg deficita vitamina D vjerojatan je negativan učinak na tjelesnu sposobnost iako tada nema klinički manifestne miopatije. Teži nedostatak vitamina D (vrijednosti manje od 30(20) nmol/L) uzrokuje jasnu, klinički manifestnu miopatiju. Deficit vitamina D uzrokuje promjene u tipu II mišićnih vlakana koja su odgovorna za brzu i snažnu mišićnu kontrakciju i prva se aktiviraju pri padu. Miopatija se očituje prvenstveno na proksimalnim mišićnim grupama (zdjelčni mišići i mišići natkoljenica), (82). Iz toga proizlazi manja mišićna snaga, lošiji balans i veći rizik za pad u osoba s nedostatkom

Tablica 1. Utjecaj koncentracije vitamina D na metabolizam kalcija i mišićno-koštani sustav

	25(OH)D		Ca	P	AP	PTH	Mišićno-koštane manifestacije
	nmol/L	ng/ml					
Suficijencija	≥75	≥30	NV	NV	NV	NV	Odsutne
Insuficijencija	<75-50	<30-20	NV	NV	NV ili ↑	NV ili ↑	↓ BMD, utjecaj na tjelesnu sposobnost ?
Deficit	<50	<20	NV ili ↓	NV ili ↓	↑	↑	↓ BMD, ↓ tjelesna sposobnost
Značajan deficit	<30(20)	<10(8)	NV ili ↓	↓	↑	↑	osteomalacija/rahitis, miopatija

NV normalna vrijednost
 ↑ povišena vrijednost
 ↓ smanjena vrijednost
 BMD mineralna gustoća kosti
 AP alkalna fosfataza
 PTH paratiroidni hormon

vitamina D. Poboljšanje u strukturi tip II mišićnih vlakana nastaje nakon nekoliko tjedana liječena vitaminom D, a normalizacija tek za 3-6 mjeseci što je sukladno genomskom učinku vitamina D na mišić (37). Za razliku od nedostatka vitamina D u starijoj dobi kod neuropatija dolazi do atrofije tip I i tip II mišićnih vlakana, a imobilizacija uzrokuje atrofiju samo tip I mišićnih vlakana. Danas se zna da je koncentracija vitamina D niža u starijih ljudi ali i da se broj VDR-a smanjuje starenjem (38,76) što vjerojatno zajedno doprinosi smanjivanju tjelesne sposobnosti starenjem. Utjecaj koncentracije vitamina D na metabolizam kalcija i mišićno-koštani sustav prikazuje tablica 1.

1.2.5. Uzroci nedostatka vitamina D

Koncentracija vitamina D prvenstveno ovisi o stvaranju u koži jer je vitamin D slabo zastupljen u hrani (32). U Hrvatskoj se hrana ne fortificira (obogaćuje) vitaminom D, a suradljivost za uzimanje nadomjestaka je niska. Sa starenjem koža ima manje 7DHC pa gubi sposobnost stvaranja vitamina D pod utjecajem UV-B zraka. Tako koža osobe od 70 godina ima svega 1/3 sposobnosti stvaranja vitamina D osobe od 20 godina. Stvaranje vitamina D u koži ovisi o kutu zenitnog upada, tj. o zemljopisnoj širini i dobu godine. Na području zemljopisnih šitina iznad 35° vrlo malo se proizvodi vitamina D u koži od 10. do 3. mjeseca u godini bez obzira na izlaganje kože suncu. U ostatku godine dovoljno je izložiti kožu lica i ruku suncu kroz 10-tak minuta dnevno da bi se stvorila dovoljna količina vitamina D u koži. Stoga koncentracija vitamina D pokazuje sezonske varijacije (83). Stvaranje vitamina D u koži dodatno otežava melanin kao prirodni UV-B filter. Staklo i plastika 100% blokiraju prodor UV-B zraka, a odjeća i bijeli pamuk smanjuju za oko 50% prodor UV-B zraka. Zaštitne kreme za sunčanje s UV-B filterom također

značajno smanjuju prodor UV-B zraka. Studije potvrđuju ovisnost koncentracije 25(OH)D o dobi, spolu, boji kože i godišnjem dobu. Tako starija životna dob, ženski spol, tamnija koža, manje izlaganje suncu i loše prehrambene navike uz odsustvo obogaćivanja hrane vitaminom D predstavljaju glavne čimbenike povezane s nedostatkom vitamina D (84,85). Također studije pokazuju da je taj nedostatak prisutan u cijelom svijetu, u raznim populacijama ispitanika i općenito je veći nego što se očekuje pa predstavlja značajan javno-zdravstveni problem.

1.2.6. Nadoknada vitamina D

Adekvatni dnevni unos vitamina D temelji se na internacionalnim jedinicama (IU). 5 mikrograma odgovara 200 internacionalnih jedinica 25(OH)D. Tablica 2 prikazuje preporučeni dnevni unos vitamina D i kalcija prema preporukama Internacionalne fondacije za osteoporozu iz 2009. i Nacionalne fondacije za osteoporozu iz 2010. (engl. International Osteoporosis Foundation-IOF; engl. National Osteoporosis Foundation-NOF), (86,87).

Tablica 2. **Preporučeni dnevni unos vitamina D i kalcija**

Vitamin D						Ca mg/dan		
IOF			NOF				IOF	NOF
godine	IU/dan	ug/dan	godine	IU/dan	ug/dan	godine	mg/dan	mg/dan
0-50	200	5	<50	400-800	10-20	<50	1000	1200
51-65	400	10	50+	800-1000	20-25	50+	1200	1200
65+	600	15						

IOF Internacionalna fondacija za osteoporozu, engl. International Osteoporosis Foundation

NOF Nacionalna fondacija za osteoporozu, engl. National Osteoporosis Foundation

1.3. OSTEOPOROZA

1.3.1 Definicija

Osteoporozna je bolest koju karakterizira smanjena masa koštanog tkiva i poremećena mikro-arhitektura koštanih gredica s posljedičnom lomljivosti kostiju te povećanim rizikom od nastanka prijeloma. Ukupna koštana masa procjenjuje se denzitometrijski mjerenjem prosječne gustoće kosti. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji o osteoporozu govorimo kada je gustoća kosti smanjena za 2,5 ili više standardne devijacije (SD) od postignute prosječne vršne koštane mase osoba istog spola ($T \leq -2,5$). Pri vrijednostima smanjenja gustoće kosti za više od jedne SD do 2,5 SD govori se o osteopeniji ($T < -1$ do $T > -2,5$). O teškoj ili etabliranoj osteoporozu govori se kada je uz $T \leq -2,5$ prisutna barem jedna osteoporotična fraktura (26,88).

Iako se dijagnoza osteoporoze temelji na procjeni minerale gustoće kosti (engl. bone mineral density - BMD), koja je glavna odrednica čvrstoće kosti, klinički značaj osteoporoze je u posljedičnom osteoporotičnom prijelomu. Prema današnjim spoznajama može se ustvrditi da je osteoporozna multifaktorijalna kronična bolest sa značajnim kliničkim posljedicama (26).

1.3.2. Osteoporozna kao jedan od vodećih javno-zdravstvenih problema u svijetu

Osteoporozna je najčešće bolest starijih osoba koja s posljedičnim prijelomima dovodi do značajnog umanjenja kvalitete života. Vjerojatnost da će žena s 50 godina do kraja svog života doživjeti jedan od glavnih osteoporotičnih prijeloma (kralješnica, kuk, podlaktica, nadlaktica) iznosi nešto više od 40% (podaci se odnose na razvijene zemlje),

što je slično vjerojatnosti koronarne srčane bolesti (89). Procijenjeno je ukupno 2,7 miliona osteoporotičnih prijeloma u Evropi tijekom 2000.-te godine u žena i muškaraca dobi 50 i više godina. Tu su ubrojani svi osteoporotični prijelomi (tj. osteoporotični prijelomi na bilo kojem mjestu skeleta), a koji su zajedno uzrokovali direktne troškove od 36 biliona eura (26,90). Osteoporotični prijelomi predstavljaju značajan uzrok morbiditeta u populaciji, dok prijelom kuka predstavlja i značajan uzrok mortaliteta. Prijelom kuka je po uzrocima smrti na 9. mjestu, odmah iza šećerne bolesti i karcinoma dojke i uzrokuje 1 do 1,5% svih smrti u populaciji. Prijelom kuka kao prijelom s najtežim posljedicama u 20% bolesnika završava smrtnim ishodom unutar prve godine od nastupa prijeloma, najviše unutar prvih 3-6 mj., uz napomenu da 20-30% smrti je direktno uzrokovano prijelomom kuka. Od preživjelih bolesnika po prijelomu kuka 2/3 bolesnika ostaje trajno ovisno o tuđoj pomoći u svakodnevnom životu (26,91). Kod prijeloma kralješka funkcionalna onesposobljenost raste s brojem prelomljenih kralješaka. Ostali osteoporotični prijelomi najčešće cijele bez značajnih dugoročnih posljedica. Stoga je osteoporoza zbog svoje učestalosti i posljedica (zdravstvenih i socioekonomskih) značajan javno-zdravstveni problem.

1.3.3. Etiopatogeneza osteoporoze

Čimbenici rizika za osteoporozu

Gubitak koštane mase počinje u dobi od oko 30 godina. Postignuta vršna koštana masa je od odlučujuće važnosti za količinu koštane mase u starosti. Prehrana, način života, hormonski, genetski i mehanički čimbenici utječu na postignutu vršnu koštanu masu te na brzinu gubitka koštane mase starenjem (88).

Tablica 3. Čimbenici rizika za razvoj osteoporoze

bijela rasa
ženski spol
rana menopauza
mala tjelesna težina
postojanje osteoporoze u obitelji
nedostatan unos kalcija hranom
fizička neaktivnost
pušenje
alkohol
lijekovi (glukokortikoidi)
bolesti (hipogonadizam, hipertireoza, hiperparatireoidizam, kronično bubrežno zatajenje, šećerna bolest tip I, reumatoidni artritis, upalne bolesti crijeva)

Čimbenike rizika za razvoj osteoporoze prikazuje tablica 3.

Pregradnja kosti

Kost je kruta a ipak elastična, čvrsta a lagana. Sposobna je prilagoditi svoju strukturu opterećenju jer je živa i neprestano se pregrađuje. Pregradnja kosti odvija se u tzv. jedinicama koštane pregradnje. Prema teoriji mehaničkog stresa ponavljano opterećenje kosti dovodi do odgovora osteocita koji djeluju kao mehanoreceptori i prenose podražaj na osteoklaste, osteoblaste i njihove prekursore. Osteoklasti su velike multinuklearne stanice porijeklom iz koštane srži i razgrađuju kost. Osteoblasti nastaju iz vezivne strome (mezenhimalne pluripotentne matične stanice), pod djelovanjem transkripcijskih čimbenika. Oni stvaraju organski koštani matriks (osteoid) i sudjeluju u njegovoj mineralizaciji. Nakon prestanka funkcije ostaju okruženi novostvorenim koštanim matriksom i mijenjaju se u mnogo manje aktivne stanice osteocite koji su međusobno povezani citoplazmatskim nastavcima unutar kanalikula koštanog matriksa. Trabekularna kost se brže pregrađuje pa je podložnija pozitivnom/negativnom utjecaju opterećenja/imobilnosti od kortikalne kosti. Svaki ciklus pregradnje kosti počinje povlačenjem obložnih stanica (engl. lining cells) čije mjesto zauzimaju prekursori

osteoklasta. Njihovim sazrijevanjem u zrele osteoklaste i aktivacijom započinje razgradnja kosti. Osteoklasti nakon 2-3 tjedna prolaze proces apoptoze i ustupaju mjesto osteoblastima koji stvaraju osteoid i popunjavaju šupljinu nastalu djelovanjem osteoklasta. U konačnici osteoid mineralizira. Sam proces pregradnje kosti u pojedinoj jedinici pregradnje kosti traje nekoliko mjeseci, a proces mineralizacije osteoida ubrzan je prvih 6 mjeseci nastavljajući se potom vjerojatno godinama. Intenzitet koštane pregradnje ovisi ne samo o broju jedinica koštane pregradnje već i o intenzitetu aktivnosti stanica unutar pojedine jedinice koštane pregradnje. U zdravoj kosti postoji ravnoteža između izgradnje i razgradnje kosti. Godišnje se aktivira 3-4 milijuna jedinica koštane pregradnje i pregradi se oko 18% ukupnog skeletnog kalcija. Proces pregradnje kosti traje 6-9 mjeseci (88,92).

Sustav aktivacije osteoklasta tzv. RANKL-OPG-RANK sustav

U novije vrijeme otkriven je sustav aktivacije osteoklasta tzv. RANKL-OPG-RANK sustav (engl. receptor activator of nuclear factor κ B-ligand-RANKL; osteoprotegerin-OPG; receptor activator of nuclear factor κ B-RANK). Navedeni sustav aktivacije osteoklasta prikazuje slika 5. RANKL je faktor diferencijacije osteoklasta i član je TNF porodice, a poznat je još pod imenima: TRANCE (engl. TNF related activation induced cytokine), ODF (engl. osteoclast differentiating factor) i OPG ligand (engl. osteoporotegerin ligand). Danas se uvriježio naziv RANKL. Dakle, on inducira diferencijaciju i sazrijevanje prekursora osteoklasta u zrele osteoklaste i uzrokuje resorpciju kosti, a njegovu ekspresiju potiču proupalni citokini interleukin-1, interleukin-6 i faktor tumorske nekroze- α (IL-1, IL-6, TNF α), PTH i 1,25(OH) $_2$ D. OPG predstavlja tzv. lažni, topivi receptor za RANKL, a naziva se još i faktor inhibicije osteoklastogeneze

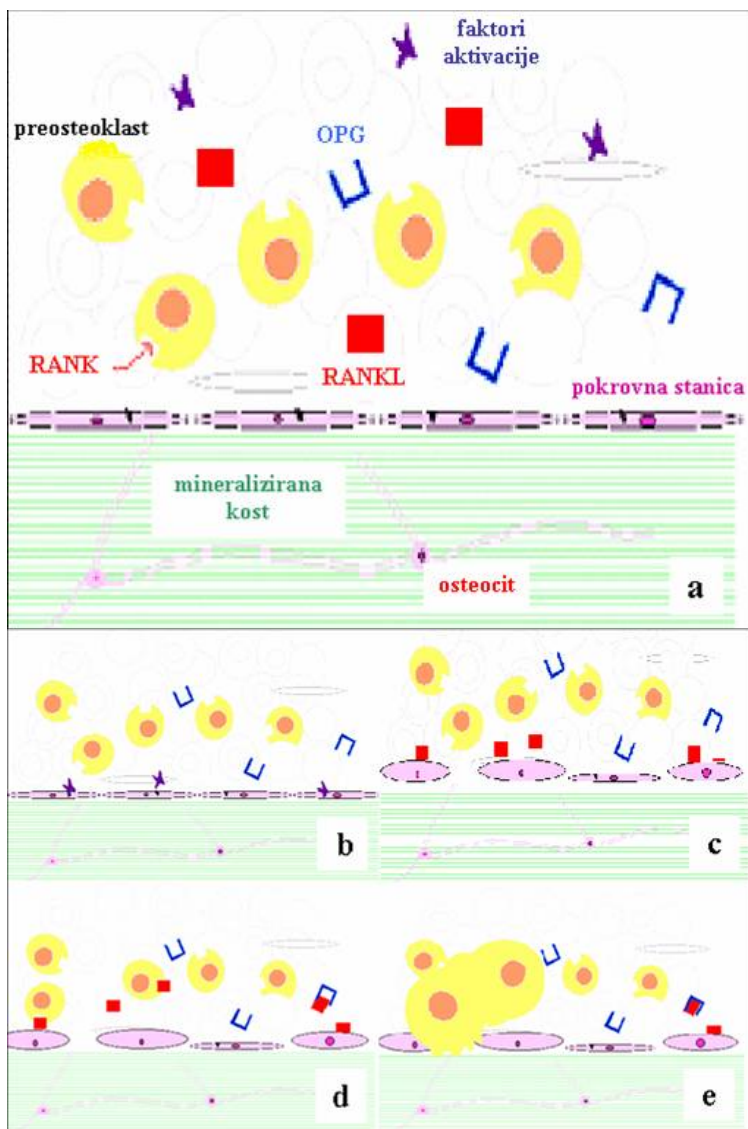
i član je TNF-receptor superporodice, a produciraju ga različite stanice uključujući i osteoblaste. OPG blokira aktivnost RANKL-a vežući se za njega. U zdravih ljudi aktivnost osteoklasta je vjerojatno regulirana finom ravnotežom između RANKL-a i OPG-a (68,69).

Primarna i sekundarna osteoporoza

Prema etiopatogenezi razlikujemo primarnu i sekundarnu osteoporozu. Primarna osteoporoza nastaje radi fizioloških procesa u organizmu koji karakteriziraju određeno razdoblje života i dijeli se u dva tipa, postmenopauzalni (tip I) i senilni (tip II). Postmenopauzalne žene razvijaju oba tipa osteoporoze dok muškarci samo tip II. Sekundarna osteoporoza nastaje kao posljedica bolesti ili stanja i/ili uzimanja lijekova koji dovode do poremećenog metabolizma kosti. Podjelu i uzroke osteoporoze prikazuje tablica 4.

Tip I ili postmenopauzalna osteoporoza

Nastaje u žena 15 do 20 godina nakon menopauze. U postmenopauzalnoj osteoporozi se najviše gubi trabekularna kost. Gubitak koštane mase je posljedica neravnoteže između razgradnje i izgradnje kosti u jedinici koštane pregradnje u korist koštane razgradnje uz povećan broj jedinica koštane pregradnje radi povećane aktivnosti osteoklasta. Sve bolesnice s tim tipom osteoporoze pokazuju nisku razinu estrogena u krvi. Estrogeni kontroliraju aktivnost osteoklasta posredno putem djelovanja na lučenje proresorptivnih citokina (IL-1, IL-6 i TNF α) iz osteoblasta. S druge strane estrogeni potiču stvaranje OPG-a od strane osteoblasta i pokazuju antiresorptivni učinak na kost. Odnosno estrogeni su važni u novootkrivenom sustavu aktivacije osteoklasta RANKL-OPG-RANK (slika 5).



Slika 5. Aktivacija osteoklasta sustavom RANKL-OPG-RANK

Slika a) RANKL - faktor aktivacije osteoklasta. RANK - receptor za RANKL na preosteoklastu. OPG - topivi receptor koji veže RANKL i sprječava interakciju s RANK receptorom i aktivaciju osteoklasta. Faktori aktivacije - proresorptivni faktori koj potiču stvaranje RANKL-a kao što su IL-1, IL-6, $TNF\alpha$, PTH, $1,25(OH)_2D$.

Slika b) i c). Pokrovne stanice (engl. lining cells) aktivirane raznim faktorima aktivacije izlučuju RANKL.

Slika d) i e). Preosteoklasti iz reda monocita-makrofaga posjeduju membranske receptore nazvane RANK. Kada RANKL vežući se za RANK receptor aktivira preosteoklaste, stanice preosteoklasta se stapaju i diferenciraju u zrele multinuklearne osteoklaste koji razvijaju tzv. nazubljenu liniju (engl. ruffled border) ispod koje resorbiraju kost. U isto vrijeme OPG kao slobodno plutajući lažni receptor iz TNF obitelji veže RANKL i time sprječava aktivaciju preosteoklasta preko RANK receptora.

Stoga je u nedostatku estrogena povišena razina proupalnih, a ujedno i proresorptivnih citokina (IL-1 i IL-6 i TNF α) te RANKL-a, a snižena razina OPG-a što potiče resorpciju kosti. Također estrogeni utječu na dužinu života osteoblasta i osteoklasta kontrolom apoptoze. Nedostatkom estrogena produžen je život osteoklasta, a skraćen život osteoblasta. Navedeno rezultira time da je u postmenopauzalnoj osteoporozi povećan broj jedinica koštane pregradnje u kojima izgradna kosti ne prati razgradnju kosti tako da se postupno gubi kost. Nedostatak estrogena također je povezan i s pojačanim izlučivanjem kalcija moraćom, smanjenom apsorpcijom kalcija u crijevu i s porastom vrijednosti PTH te pojačanom osjetljivošću kosti na PTH. Gubitak kosti najizraženiji je u prvih nekoliko godina po menopauzi. U postmenopauzalnoj osteoporozi karakteristično dolazi do prekida kontinuiteta koštanih gredica u spužvastoj kosti, pa prijelomi najčešće nastaju u području spužvastih kostiju, obično na podlaktici i kralješcima (68,69,88,92).

Tip II ili senilna osteoporoza

Nastaje u osoba oba spola nakon 70-te godine života. U senilnoj osteoporozi gubi se trabekularna i kortikalna kost. Uzrok ovom tipu osteoporoze je starenje organizma, onosno smanjena aktivnost osteoblasta i smanjena sposobnost matične stromalne stanice za diferencijaciju u osteoblaste. Primarno je smanjeno i stvaranje vitamina D (1,25(OH) $_2$) te broj intestinalnih VDR-a, što dovodi do smanjene apsorpcije kalcija i sekundarnog hiperparatireoidizma koji doprinosi gubitku kosti (88,92).

1.3.4. Klinička slika osteoporoze

Najznačajnija klinička manifestacija osteoporoze je prijelom kosti. Osteoporotični prijelom tipično nastaje na kralješnici (najčešće donji dio grudne kralješnice i prva dva

Tablica 4. **Podjela osteoporoze i neka stanja/bolesti i uzroci koji dovode do osteoporoze**

PRIMARNA OSTEOPOROZA	
Vrlo često	
Tip I, postmenopauzalna osteoporoza Tip II, senilna osteoporoza	
SEKUNDARNA OSTEOPOROZA	
Često	Rijetko
Cushingov sindrom ili primjena glukokortikoida primarni hiperparatiroidizam tireotoksikoza hipogonadizam i hipopituitarizam alkohol i jetrena bolest kronično bubrežno zatajenje idiopatska hiperkalciurija plazmocitom transplantacija organa gastrektomija reumatoidni artritis imobilizacija amenoroične sportašice anoreksija nervoza osteogenesis imperfecta	mastocitoza osteoporoza u trudnoći homocistinurija citostatici, heparin

slabinska kralješaka), vratu bedrene kosti i podlaktici. Razlikujemo tzv. velike i male osteoporotične prijelome. Veliki prijelomi su veliki prema svojoj učestalosti u osteoporozi i posljedicama i u njih se ubrajaju klinički manifestni prijelomi trupa kralješka, prijelomi kuka, ramena i podlaktice. U osteoporozi česti su i prijelomi rebara te distalnog dijela potkoljenice i stopala. Osteoporotični prijelom karakterizira prijelom na tzv. malu traumu koja nema snagu uzrokovanja prijeloma zdrave kosti. To je najčešće prijelom pri padu u razini, tj. iz stojeće visine, prijelom pri nekim pokretima tijela (npr. prijelom kralješka pri fleksiji trupa) ili prijelom pri podizanju tereta. Ponekad osteoporotični prijelom nastane i spontano, bez traume. Osteoporotični prijelom je

posljedica smanjene čvrstoće kosti, a nastanku pridonosi sklonost padovima u starijih osoba. Smanjena čvrstoća kosti i pad kao nezavisni čimbenici rizika pridonose povećanom riziku za osteoporotični prijelom. Padu pogoduju pridružene smetnje vida, koordinacije pokreta i ravnoteže, upotreba psihotropnih lijekova te neurološke i reumatske bolesti koje umanjuju funkcionalnu sposobnost sustava za kretanje. Pad je češći u osoba starije životne dobi i u osoba koje u anamnezi već imaju pad (26,27). Osteoporotični prijelom kralješka klinički se manifestira svega u 1/3 slučajeva kao akutna bol u torako-lumbalnoj kralješnici. Najčešće se radi o stabilnom prijelomu bez neuroloških komplikacija koji ne zahtijeva imobilizaciju već kraće mirovanje, rasterećenje i stabilizaciju elastičnim steznikom te primjenu analgetika. U akutnoj fazi liječenja može se primijeniti i kalcitonin, primarno zbog svog analgetskog učinka. Također potrebno je osigurati adekvatan unos kalcija i optimalan status vitamina D u tijelu. Rijetko se primjenjuju kirurške metode liječenja. Preostalih 2/3 prijeloma kralješaka nije klinički manifestno i predstavlja najčešće radiološku dijagnozu. Prijelom trupa kralješka mijenja držanje tijela, odnosno trup postaje skraćen uz pogrbljeno držanje što može uzrokovati regionalni bolni miofascijalni sindrom kao uzrok kronične boli u leđima. Mijenja se i težište tijela prema naprijed, zbog pogrbljenog držanja, što dodatno pridonosi nesigurnosti u hodu i povećava rizik za pad i novi osteoporotični prijelom (88). Prijelom proksimalnog dijela bedrene kosti gotovo uvijek zahtijeva hospitalizaciju i kirurško liječenje (osteosintezu ili ugradnju endoproteze), a oporavak je dugotrajan uz najčešće trajno smanjenu funkcionalnu sposobnost sustava za kretanje. Nažalost u 20-30% slučajeva završava smrtnim ishodom unutar prve godine od prijeloma (26,88).

1.3.5. Dijagnostički postupci u osteoporozi

Dijagnoza osteoporoze se postavlja na temelju denzitometrijski utvrđene smanjenje mineralne gustoće kosti i/ili osteoporotičnog prijeloma. U postavljanju dijagnoze bitne su anamneza, klinički pregled, laboratorijske i radiološke dijagnostičke metode (88).

Anamneza i klinički pregled

Na osteoporozi treba posumnjati u osoba s prisutnim čimbenicima rizika (vidi tablicu 3) na što treba obratiti pažnju pri razgovoru s bolesnikom. U kliničkom pregledu treba obratiti pažnju na držanje tijela i gubitak na visini. Indikativni su pogrbljeno držanje na račun pojačane grudne kifoze, skraćeni trup tako da rebra nalježu na zdjelicu i relativno predugačke ruke u odnosu na trup. Svaku naglo nastalu bol u starije osobe ili u osobe s višestrukim čimbenicima rizika za osteoporozi, koja je nastala spontano ili na manju traumu u području grudne i slabinske kralješnice, treba promatrati kao moguću novonastalu osteoporotičnu frakturu kralješka. U svake osobe koja je doživjela prijelom na malu traumu treba provesti dijagnostičku obradu osteoporoze (88).

Laboratorijske pretrage u dijagnostici osteoporoze

Rutinski se određuje ukupni serumski kalcij, fosfor i magnezij te kalciurija i fosfaturija u 24-satnoj mokraći kako bi se orijentiralo o metabolizmu kosti. Također rutinski se određuje i sedimentacija eritrocita (SE), kompletna krvna slika (KKS), albumin, kreatinin i jetrene transaminaze kako bi se orijentiralo o bubrežnoj i jetrenoj funkciji te ukazalo na bolesti krvi koje mogu biti uzrokom sekundarne osteoporoze (26). Prema indikaciji određuju se serumska koncentracija vitamina D (25(OH)D), PTH i biokemijski biljezi pregradnje kosti.

Biokemijski biljezi pregradnje kosti

Uvid u intenzitet pregradnje kosti moguć je mjerenjem biokemijskih biljega pregradnje kosti. Oni se ne određuju rutinski u dijagnostici osteoporoze radi njihove skupoće i podložnosti dnevnim varijacijama. Važno je znati da se određivanjem njihove koncentracije ne može postaviti dijagnoza postmenopauzalne osteoporoze u pojedinog bolesnika, no imaju mjesto u praćenju učinka liječenja. Njihove vrijednosti su obično uredne u postmenopauzalnoj osteoporozi, no pojedine bolesnice mogu imati povećane vrijednosti biokemijskih pokazatelja razgradnje kosti. Tada je cilj liječenja da se njihova koncentracija lijekovima vrati u premenopauzalne vrijednosti. Učinak liječenja na pokazatelje koštane razgradnje nastaje već nakon 3-6 mjeseci od početka liječenja dok učinak na pokazatelje koštane izgradnje nastaje nakon 6-12 mjeseci od početka liječenja antiresorptivnim lijekovima. Također njihovim mjerenjem se može popraviti adherencija bolesnika za lijekove u osteoporozi, što može biti indikacija za njihovo određivanje. Određivanje biokemijskih pokazatelja pregradnje kosti ima i prediktivnu vrijednost. Visoka vrijednost pokazatelja koštane razgradnje je čvršće povezana s rizikom od daljnjeg gubitka kosti od niske vrijednosti pokazatelja koštane izgradnje. Također izmjerene vrijednosti pokazatelja pregradnje kosti u pojedinog bolesnika mogu biti vodič u terapijskoj odluci. Tako se bolesnici s utvrđenom niskom aktivnosti koštane pregradnje mogu liječiti anaboličkim lijekovima i obrnuto bolesnici s visokom koštanom pregradnjom antiresorptivnim lijekovima. Biokemijski pokazatelji pregradnje kosti uglavnom se određuju metodom imunoeseja koja koristi antitijela koja prepoznaju specifične komponente koštanog matriksa koji se oslobađaju u krv i/ili izlučuju

mokraćom tijekom procesa formiranja ili razgradnje kosti. Drugim metodama određuje se enzimatska aktivnost povezana s aktivnosti osteoblasta ili osteoklasta (26,88,93,94).

Biljezi izgradnje kosti ukazuju na aktivnost osteoblasta, a to su koštana alkalna fosfataza (AP), osteokalcin (OC) i prokolagen tip I N-terminalni ili C-terminalni propeptid (P1NP ili P1CP). Prikazani su u tablici 5. Koštana AP je enzim koji potječe iz membrane osteoblasta. Pokazatelj je aktivnosti osteoblasta i koštanog stvaranja. Osim u osteoblastima AP se nalazi u jetri, bubrezima, crijevima i placenti. Koštana i jetrena AP čine najveći dio ukupne serumske AP u zdravih osoba. Koštana AP je specifičniji pokazatelj izgradnje kosti od ukupne AP. Njezina vrijednost u kliničkoj praksi je ograničena budući da pokazuje nisku senzitivnost na promjene u koštanoj izgradnji (nije pogodna za praćene učinka lijekova u osteoporozu). Iako ima malu biološku varijabilnost radi dugog vremena poluživota nije pogodna za prikaz brzih promjena u stvaranju kosti. Također u pacijenata s teškom osteomalacijom može biti lažno povišena bez porasta koštanog stvaranja. Serumski OC (sOC), serumski P1NP i serumski P1CP (sP1NP i sP1CP) su komponente koštanog matriksa koje se oslobađaju u cirkulaciju tijekom stvaranja kosti. OC je nekolageni protein kojeg otpuštaju osteoblasti tijekom sinteze osteoida. Kolagen tip I čini 90% organskog matriksa kosti. Sintetizira se u obliku velikog proteina tip I prokolagena s propeptidnim nastavcima na oba kraja koji se specifičnom enzimskom aktivnošću odcjepljuju prije nego molekule kolagena formiraju kolageno vlakno. Dio koji se odcjepljuje od ugljičnog kraja (C-terminalni) oslobađa se u krv kao sP1CP i njegova serumska koncentracija odražava sintezu kolagena tip I. Dio koji se odcjepljuje od dušičnog kraja (N-terminalni) naziva se sP1NP i njegova serumska koncentracija također odražava sintezu kolagena tip I. Osteokalcin, sP1NP i sP1CP

povišeni su u stanjima visoke koštane pregradnje (npr. primarni hiperparatireoidizam, Paget-ova bolest), a smanjeni u hipoparatireoidizmu. Koncentracija sOC u krvi ne ovisi o uzimanju hrane. Čini se da sP1CP, sP1NP i sOC bolje razlikuju zdrave od ispitanika s metaboličkom bolesti kosti od sAP. No sP1CP, sP1NP pokazuju velike varijacije u vrijednosti tijekom dana tj. cirkadijalni ritam. Tako je zabilježena 50% viša vrijednost tijekom noći nego u ranim popodnevnim satima. Stoga je potrebno odrediti više vrijednosti za redom ova dva pokazatelja u isto vrijeme dana, obično ujutro. P1NP uz OC je najčešće korišten pokazatelj izgradnje kosti (93,94).

Tablica 5. **Biokemijski pokazatelji izgradnje kosti**

	sAP	sOC	sP1CP sP1NP
Porijeklo	Kost/jetra (uglavnom)	Kost	Kolagen tip I
Razlikovanje normalnog i povećanog stvaranja kosti	+	+	+
Razlikovanje očuvane koštane gustoće i osteoporoze	-	+	-
Podložnost dnevnim varijacijama	-	+	+
Izlučivanje bubregom	-	+	-
Specifičnost	-	+	+

sAP serumna alkalna fosfataza

sOC serumski osteokalcin

sP1CP serumski tip I prokolagen C-terminalni peptid

sP1NP serumski tip I prokolagen N-terminalni peptid

Biljezi razgradnje kosti ukazuju na aktivnost osteoklasta i predstavljaju razgradne produkte kolagena. Mokraćom se izlučuju i u njoj određuju vrijednosti hidroksiprolina (uHP), piridinolina (uPyr) i deoksimiridinolina (uDPyr). U mokraći se određuje vrijednost N-telopeptida (NTX). U serumu se određuje vrijednost C-telopeptida (CTX). Određivanje Ca u 24-satnoj mokraći je jednostavna i pristupačnija metoda koja je u rutinskoj upotrebi ali je nedostatan osjetljiv pokazatelj razgradnje kosti tako da je ponekad neophodno učiniti biljege razgradnje kosti. No i oni imaju prednosti i mane. Tako je uHP nedostatan osjetljiv na male promjene kao što je razlikovanje promjena u koštanom metabolizmu

između žena u premenopauzi i žena u postmenopauzi, no dobar je pokazatelj terapijskog učinka bisfosfonata u Paget-ovoj bolesti. Također uHP nije specifičan za koštani tip I kolagen već nastaje iz svih tipova kolagena kao i prilikom razgradnje C1q komponente komplekta. Metabolizira se u jetri pa na vrijednosti u serumu utječe prehrana, osobito meso, banane i sladoled. Pyr se osim u kosti nalazi u hrskavici, krvnim žilama, ligamentima, crijevu i mišićima, no Pyr u mokraći potječe uglavnom iz kosti radi velikog volumena kosti u odnosu na druga tkiva i radi toga što se kost pregrađuje brže od ostalih vezivnih tkiva. Kolagena vlakna u zreom kolagenu stabiliziraju veze DPyr. One pucaju tijekom koštane razgradnje. Pyr i DPyr se ne metaboliziraju i na njihovo izlučivanje mokraćom ne utječe prehrana stoga je njihovo određivanje senzitivniji i specifičniji pokazatelj razgradnje kosti od uHP. U žena s postmenopauzalnom osteoporozom uPyr, uDPyr i uHP su povišeni u oko 60%, 40% i 25% slučajeva u odnosu na zdravu populaciju. N-terminalni telopeptid u urinu (uNTX) je najšire upotrebljavani biokemijski pokazatelj razgradnje kosti. Predstavlja razgradni produkt kolagena tip I. U serumu se može mjeriti C-terminalni telopeptid (sCTX) koji se također oslobađa u krv tijekom razgradnje kolagena tip I. On postaje sve više upotrebljavani biokemijski biljeg razgradnje kosti. Oba, NTX i CTX pokazuju veliku biološku varijabilnost (15-20%). Određivanje telopeptida u serumu je preciznije od određivanja u urinu jer ne ovisi toliko o suradnji bolesnika. Danas se smatra da su uPyr i uDPyr trenutno najbolji dostupni pokazatelji koštane razgradnje (najbolje razlikuju normalnu i povećanu razgradnju kosti posebno u postmenopauzalnoj osteoporozu) uz ogradu da su veliki nedostaci njihova podložnost dnevnim varijacijama uz mogućnost pogreške pri skupljanju dnevne mokraće

tako oni nisu i najčešće upotrebljavani pokazatelji (93,94). Biljege razgradnje kosti prikazuje tablica 6.

Biopsija kosti

Radi točnijeg uvida u elemente koštane strukture i pregradnju kosti iznimno se može učiniti biopsija kosti te histomorfometrijska analiza bioptata. Ona je indicirana u etiološki nejasnim slučajevima osteoporoze. Rezultati transilijakalne biopsije zdravih žena pokazuju da se pregradnja kosti udvostručuje ulaskom u menopauzu, utrostručuje desetak godina kasnije i ostaje povišena u osteoporozi (95).

Tablica 6. **Biokemijski pokazatelji razgradnje kosti**

	uHP	uPyr	uDPyr	sCTX
Porijeklo	Svi tipovi kolagena, hrana	Više vrsta vezivnog tkiva	Više vrsta vezivnog tkiva (uglavnom kost)	Tip I kolagen
Razlikovanje normalnog i povećanog stvaranja kosti	+	+	+	+
Razlikovanje normalnog i osteoporoze	-	+	+	-
Utjecaj prehrane	+	-	-	+/-
Nastaje razgradnjom kolagena	-	+	+	+
Metabolizira se u jetri	+	-	-	-

uHP urinarna ekskrecija hidroksiprolina

uPyr urinarna ekskrecija piridinolina

uDPyr urinarna ekskrecija deoksipiridinolina

sCTX serumski tip I karboksi terminalni telopeptid

Radiološka dijagnostika osteoporoze

Na standardnim radiogramima grudne i slabinske kralješnice orijentacijski se procjenjuje mineralizacija kosti i morfometrijski se procjenjuje postojanje vertebralnih fraktura. Na standardnom radiogramu osteoporoza se uočava tek kod gubitka kosti od 30-50%. Prema

evropskim preporukama u rutinskoj dijagnostici osteoporoze potrebno je učiniti postraničnu snimku grudne i slabinske kralješnice (26). Procjena prevalentnih prijeloma trupova kralješaka i težine deformacija trupova kralješaka u pojedinog bolesnika uobičajeno se vrši na standardnim radiogramima grudne i slabinske kralješnice prema Genant-ovoj semikvantitativnoj vizualnoj morfometrijskoj metodi i to od 4-tog grudnog do 4-tog slabinskog kralješka (96). Metodu prikazuje slika 6.

Denzitometrija kosti X zrakama dvostruke prodornosti (engl. dual-energy X-ray absorptiometry-DXA) je standardna radiološka dijagnostička metoda za procjenu mineralne gustoće kosti. Pri izvođenju pretrage izloženost ionizirajućem zračenju (ekspozicija) je 1 mrem. Rutinski se mjeri mineralna gustoća kosti DXA metodom na slabinskoj kralješnici i kuku u svrhu procjene čvrstoće kosti i rizika za osteoporotični prijelom te postavljanja dijagnoze osteoporoze i indikacije za liječenje (97). Opširnije o DXA metodi napisano je u poglavlju 1.4.

Kvantitativni ultrazvuk (QUS) petne kosti je jednostavna i dostupna metoda za procjenu mineralne gustoće kosti bez štetnog ionizirajućeg zračenja. Procjena se vrši mjerenjem atenuacije ultrazvuka ili brzine ultrazvuka pri prolasku kroz petnu kost. DXA je bolja metoda u utvrđivanju rizika za osteoporotični prijelom pa se QUS koristi kao metoda probira iako je utvrđena dobra korelacija između niske mineralne gustoće kosti izmjerene pomoću QUS i rizika za osteoporotični prijelom. Za svaku SD pada BMD-a mjereno QUS rizik za prijelom raste 1,5-2 puta (98).

Kvantitativna kompjutorizirana tomografija (QCT) je novija radiološka metoda procjene mineralne gustoće kosti koja omogućuje trodimenzionalnu, volumetrijsku procjenu, tj. mjeri mineralnu gustoću kosti po jedinici volumena kosti (g/cm^3).



Neprelomljeni kralješak.



Prijelom trupa kralješka I stupnja po Genantu.



Prijelom trupa kralješka II stupnja po Genantu.



Prijelom trupa kralješka III stupnja po Genantu.

Slika 6. Shematski prikaz semikvantitativne vizualne morfometrijske metode procjene težine prijeloma trupa kralješka po Genantu

Procjena se vrši na standardnoj, postraničnoj radiografskoj snimci grudne i slabinske kralješnice od 4. grudnog do 4. slabinskog kralješka. Težina deformacije trupa kralješka se procjenjuje u stupnjevima od nultog do trećeg stupnja.

- O Neprelomljeni kralješak. Očuvana visina trupa kralješka.
- I Prijelom prvog stupnja ili blaga deformacija trupa kralješka.
Gubitak visine trupa kralješka za 20-25% u njegovom prednjem, srednjem ili stražnjem dijelu.
- II Prijelom drugog stupnja ili umjerena deformacija trupa kralješka.
Gubitak visine trupa kralješka za > 25-40% u njegovom prednjem, srednjem ili stražnjem dijelu.
- III Prijelom trećeg stupnja ili teška deformacija trupa kralješka.
Gubitak visine trupa kralješka za > 40% u njegovom prednjem, srednjem ili stražnjem dijelu.

Pomoću QCT može se odvojeno mjeriti kortikalna i trabekularna kost. Pri izvođenju pretrage izloženost ionizirajućem zračenju (ekspozicija) je 50 mrem. Moguća greška pri mjerenju je 2-4%. Nije u svakodnevnoj upotrebi i njezina vrijednost u utvrđivanju rizika za osteoporotični prijelom, kao i vrijednost u svakodnevnom kliničkom odlučivanju još nije do kraja utvrđena (26,99). U novije radiološke tehnike ubrajamo i mikro-CT i mikro-MR koji omogućuju uvid u mikroarhitekturu kosti koja je važan čimbenik kvalitete kosti. Nisu u rutinskoj kliničkoj primjeni (26,99).

1.3.6. Liječenje osteoporoze

U liječenju osteoporoze razlikujemo opće mjere i primjenu lijekova. U opće mjere ubrajamo uklanjanje rizičnih čimbenika za razvoj osteoporoze, optimalan unos kalcija i održavanje dobrog statusa vitamina D u tijelu te prevenciju padova. Lijekovi za liječenje osteoporoze se dijele na antiresorptivne lijekove (bisfosfonati, selektivni modulatori estrogenskih receptora, kalcitonin i hormonsko nadomjesno liječenje) i osteoanabolične lijekove (teriparatid). Stroncijev ranelat posjeduje istovremeno antiresorptivno i osteoanabolično djelovanje. Razvijaju se i novi lijekovi za liječenje osteoporoze koji djeluju na sustav RANKL-OPG-RANK (denosumab-monoklonsko protutijelo protiv RANKL-a), (26). Indikacije za medikamentozno liječenje osteoporoze prikazuje tablica 7, (87).

Bisfosfonati su analozi pirofosfata s dvije fosfatne skupine s različitim fizikalno-kemijskim svojstvima. Vežu se za apatit kosti što predstavlja osnovu njihove kliničke primjene. Snažni su inhibitori razgradnje kosti smanjujući aktivaciju i aktivnost osteoklasta i potičući njihovu apoptozu. U bisfosfonate ubrajamo alendronat, rizedronat i

Tablica 7. **Indikacije za medikamentozno liječenje osteoporoze (NOF)**

Liječenje je indicirano u žena u postmenopauzi te u muškaraca dobi ≥ 50 godina u slijedećim okolnostima:
Prijelom kuka ili kralješka (klinički ili morfometrijski)
T vrijednost $\leq -2,5$ na vratu bedrene kosti ili kralješnici
T vrijednost između $-1,0$ i $-2,5$ na vratu bedrene kosti ili kralješnici ukoliko je desetogodišnja vjerojatnost za prijeloma kuka $\geq 3\%$ ili drugog velikog osteoporotičnog prijeloma $\geq 20\%$ prema WHO smjernicama (FRAX [®])*

* FRAX[®] je računalni model za procjenu rizika za osteoporotični prijelom u žena i muškaraca priznat od Svjetske zdravstvene organizacije (WHO); NOF - Nacionalna fondacija za osteoporoze.

ibandronat. Smatraju se lijekovima izbora u prevenciji i liječenju primarne i sekundarne osteoporoze. Alendronat i rizedronat su registrirani u prevenciji i liječenju glukokortikoidne osteoporoze. Na osnovi rezultata kliničkih istraživanja njihova učinkovitost u prevenciji prijeloma kralješaka je veća od učinkovitosti u prevenciji ostalih prijeloma uključujući i prijelom kuka. Dovode do smanjenja prijeloma kralješaka za 40-50% i perifernih prijeloma (uključujući i prijelom kuka) za 20-40%. Ibandronat je odobren samo za prevenciju prijeloma kralješaka jer ima dokazan učinak na prevenciju perifernih prijeloma samo u podgrupi žena s velikim gubitkom koštane mase ($T > -3$). Općenito je njihov učinak veći u bolesnika s prethodnim prijelomom u anamnezi (etablirana osteoporoza). Preporuča se trajanje liječenja bisfosfonatima do 5 godina nakon čega liječenje treba nastaviti (do 10 godina) samo u onih bolesnika s visokom rizikom od prijeloma. Karakterizira ih dobar sigurnosni profil. Oralna primjena povezana je s blažim gastrointestinalnim nuspojavama, rijetko se javlja ezofagitis. Intravenska primjena može uzrokovati akutnu reakciju u obliku vrućice i mišićno-koštane boli. Sporadično su opisani slučajevi osteonekroze čeljusti, atipičnih subtrohanternih prijeloma bedrene kosti i karcinoma ezofagusa u bolesnika koji su liječeni bisfosfonatima (26,88).

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM) su nesteroidni lijekovi koji se vežu za estrogene receptore djelujući u pojedinim tkivima kao agonisti ili antagonisti estrogena. Raloksifen je jedini SERM odobren za liječenje osteoporoze u žena u postmenopauzi. Djeluje na kost kao djelomični agonist smanjujući resorpciju kosti. Smanjuje rizik od prijeloma kralješka za 30-50%, no nema značajnog učinka u prevenciji perifernih prijeloma uključujući i prijelom kuka. Zbog antagonističkog djelovanja na tkivo dojke smanjuje rizik od karcinoma dojke za 60%. Jedina teška no rijetka komplikacija liječenja raloksifenom je povećan rizik od duboke venske tromboze (26,88).

Teriparatid je peptid iz porodice paratiroidnog hormona, odnosno N-terminalni dio PTH (PTH 1-34) i odobren je kao osteoanabolični lijek za liječenje bolesnica s etabliranom postmenopauzalnom osteoporozom (dva ili više prevalentna osteoporotična prijeloma kralješka) uz ograničenje liječenja do 2 godine. Navedena ograda je radi opisane pojave osteosarkoma u štakora (ne u ljudi). Prethodna primjena antiresorptivnog liječenja može umanjiti učinak teriparatida isto kao što nastavak liječenja antiresorptivnim lijekom po završenom liječenju teriparatidom čuva dosegnutu koštanu gustoću.

Stroncium ranelat je lijek s istovremenim osteoanaboličnim i antiresorptivnim učinkom. Istodobno povećava stvaranje kosti stimulirajući osteoblaste i smanjuje razgradnju kosti inhibirajući osteoklaste. Učinkovit je u smanjenju prijeloma kralješka (40%) kao i perifernih prijeloma uključujući i prijelom kuka (16%). Karakterizira ga dobra podnošljivost. Nedavno su opisane rijetke reakcije preosjetljivosti, a nejasan je i mogući učinak na povećanje rizika od duboke venske tromboze.

Učinkovitost pojedinih lijekova u smanjenju rizika od prijeloma procijenjena je prema rezultatima randomiziranih kliničkih studija (tablica 8.), a objavljena je u evropskim smjernicama za liječenje osteoporoze (26).

Tablica 8. Antifraktorni učinak najčešće upotrebljivanih lijekova u liječenju postmenopauzalne osteoporoze uz suplementaciju kalcijem i vitaminom D

	Učinak na prevenciju prijeloma kralješka		Učinak na prevenciju perifernih prijeloma	
	Osteoporoza	Etabilirana osteoporoza*	Osteoporoza	Etabilirana osteoporoza*
Alendronat	+	+	ND	+ (uključujući i kuk)
Rizedronat	+	+	ND	+ (uključujući i kuk)
Ibandronat	ND	+	ND	+**
Raloksifen	+	+	ND	ND
Teriparatid	ND	+	ND	+
Stroncium Ranelat	+	+	+ (uključujući kuk)	+ (uključujući kuk)

ND nije dokazana učinkovitost

+ učinkovit lijek

* žene s prethodnim prijelomom kralješka

** dokazan učinak samo u podgrupi žena s velikim gubitkom koštane mase, T>-3 (post-hoc analiza)

Procjena antifrakturnog učinka učinjena je prema rezultatima kliničkih randomiziranih studija i objavljena je u evropskim preporukama za liječenje osteoporoze 2008. godine.

1.4. DENZITOMETRIJA X ZRAKAMA DVOSTRUKE PRODORNOSTI

1.4.1. Definicija i osnovne karakteristike metode

Denzitometrija kosti je radiološka dijagnostička metoda koja uz pomoć X zraka dvostruke prodornosti (engl. dual-energy X-ray absorptiometry - DXA) mjeri mineralnu gustoću kosti (engl. bone mineral density - BMD) u svrhu procjene čvrstoće kosti i rizika za osteoporotični prijelom, a na osnovi koje se po smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (engl. World Health Organisation – WHO) postavlja dijagnoza osteoporoze i indikacija za liječenje. Metoda se temelji na činjenici da je apsorpcija X zraka vrlo osjetljiva na mineralni sadržaj kosti. DXA je dvodimenzionalna metoda koja mjeri mineralnu gustoću kosti u određenom, odabranom području kosti (engl. areal-BMD) i to samo u dvije dimenzije. BMD se izračunava tako da se mineralni sadržaj u odabranom području kosti podijeli s područjem mjerenja i izražava se u g/cm^2 . Navedena vrijednost se potom korigira s veličinom tijela kako bi se umanjila moguća greška pri mjerenju upravo radi nedostatka treće prostorne dimenzije (dubine), (97,99). BMD se može mjeriti na bilo kojoj kosti ili njezinom dijelu no standardizirano se određuje na donjem dijelu slabinske kralješnice i to od 1. slabinskog do 4. slabinskog kralješka (L1-L4), na proksimalnom dijelu bedrene kosti (vrat bedrene kosti i ukupna vrijednost na kuku). Mjerenje na navedena dva mjesta dovoljno je za postavljanje dijagnoze osteoporoze i za procjenu rizika od prijeloma (100). Dodatno može se mjeriti BMD na podlaktici. Koštana mineralna gustoća se može osim u g/cm^2 izraziti i u tzv. T i Z vrijednostima. T vrijednost označava odstupanje od srednje vrijednosti u mladosti postignute vršne mineralne gustoće kosti osoba istog spola, a izražava se kao standardna devijacija (SD). Z vrijednost označava odstupanje od srednje vrijednosti mineralne gustoće kosti osoba istog spola i

iste dobi, a također se izražava kao standardna devijacija. Izmjerena T vrijednost od -1 SD predstavlja gubitak mineralne gustoće kosti od 10% u odnosu na prosječno potignutu vršnu mineralnu gustoću kosti osoba istog spola. Prema smjericama WHO osteoporoza je definirana kao izmjerena mineralna gustoća kosti na slabinskoj kralješnici i/ili na vratu bedrene kosti koja je za 2,5 SD ili više ispod srednje vrijednosti vršne mineralne gustoće kosti osoba istog spola ($T \leq -2,5$ SD), a osteopenija je definirana kao T vrijednost između -1 SD i -2,5 SD (101).

1.4.2. Prediktivna vrijednost izmjerene mineralne gustoće kosti za osteoporotični prijelom

Iako mjerenje mineralne gustoće kosti DXA metodom predstavlja zlatni standard u dijagnostici i praćenju liječenja osteoporoze mjerenjem BMD-a može se predvidjeti rizik od osteoporotičnog prijeloma ali ne i identificirati osobu koja će doživjeti prijelom. Ne postoji specifična granična vrijednost (engl. cut off value) BMD-a kod koje dolazi do naglog porasta rizika za prijelom. Pad BMD-a uzrokuje kontinuirani porast rizika za osteoporotični prijelom (99). Pri smanjenju BMD-a za 1 SD od prosjeka za dob, mjereno na bilo kojem mjestu, rizik za bilo koji prijelom se povećava za najmanje 1,5 puta (100). Izmjerena vrijednost BMD-a najbolje korelira s rizikom od prijeloma upravo na onom dijelu skeleta na kojem je mjerenje izvršeno. Tako je izmjerena vrijednost BMD-a na vratu bedrene kosti najčvršće povezana s rizikom od prijeloma kuka, no BMD na vratu bedrene kosti i slabinskoj kralješnici posjeduju podjednaku prediktivnu vrijednost za prijelom kralješka i ostalih prijeloma. Dodatna prednost u mjerenju BMD-a na vratu bedrene kosti od mjerenja na kralješnici je u tome što na rezultat mjerenja ne utječu

prisutne degenerativne promjene. Prediktivna vrijednost mjerenja BMD-a za prijelom je podjednaka u sve tri dekade od 50-te do 80-te godine života (99,100). Prediktivnu vrijednost BMD-a za rizik od prijeloma na kuku, slabinskoj kralješnici i podlaktici prikazuje tablica 9. Rizik za prijelom kuka povećava se 2,6 puta za svako smanjenje Z vrijednosti od 1 SD. Tako osoba koja je izgubila 30% BMD-a na vratu bedrene kosti u odnosu na osobe iste dobi i spola ($Z=-3$ SD) imati će $2,6^3$ veći rizik ili oko 15 puta veći rizik za prijelom kuka od osobe sa prosječnom mineralnom gustoćom kosti ($Z=0$ SD). Odnosno ta će osoba imati $1,5^3$ ili nešto više od 3 puta veći rizik za bilo koji osteoporotični prijelom od osobe s prosječnom mineralnom gustoćom kosti ($Z=0$ SD).

Tablica 9. Utjecaj mineralne gustoće kosti na rizik od prijeloma

Smanjenje BMD za 1 SD od prosjeka za dob, Z vrijednost	Rizik za prijelom (RR)		
	Podlaktica	Kuk	Slabinska kralješnica
Podlaktica	1,8	1,8	1,7
Kuk	1,4	2,6	1,8
Slabinska kralješnica	1,5	1,6	2,3

BMD mineralna gustoća kosti; engl. bone mineral density

RR relativni rizik

SD standardna devijacija

Rizik za prijelom ne ovisi samo o BMD-u već i o drugim čimbenicima koji utječu na čvrstoću i kvalitetu kosti, od kojih su neki čimbenici rizika neovisni o BMD-u. Tako postojeći prijelom kralješka u žena u postmenopauzi povećava rizik za nastanak novog prijeloma kralješka, neovisno o vrijednosti BMD-a (102). Dakako da uz postojeći prijelom kralješka niska vrijednost BMD-a dodatno povećava rizik za prijelom (103). Tako postojeći prijelom kralješka u žena u postmenopauzi povezan je s povećanim rizikom za nastanak novog prijeloma kralješka (RR 5.4), ali i prijeloma kuka (RR 2,8), (102). Rizik za prijelom kuka je povećan neovisno o BMD-u u osoba s pozitivnom

obiteljskom anamnezom za prijelom kuka, u osoba starije životne dobi i u osoba sklonim padovima (čvrsta kost može pri padu puknuti), (104). Indikacije za procjenu mineralne gustoće kosti DXA metodom prikazuje tablica 10, (105).

Tablica 10. **Indikacije za denzitometriju kosti DXA metodom; ISCD***

Žene dobi ≥ 65 godina neovisno o prisutnosti/odsutnosti rizičnih čimbenika
Žene dobi < 65 godina + jedan ili više rizičnih čimbenika za osteoporozu
Muškarci ≥ 70 godina
Prisutnost osteoporotičnog prijeloma u odrasloj dobi (nakon 45 godine)
Prisutnost bolesti/stanja koje izazivaju gubitak kosti
Uzimanje lijekova koji izazivaju gubitak kosti
Procjena učinkovitosti lijekova za liječenje osteoporoze
Slika osteoporoze na standardnom radiogramu kralješnice

Smjernice Međunarodnog društva za kliničku denzitometriju;

*ISCD engl. International Society of Clinical Densitometry.

1.4.3. Procjena rizika za osteoporotični prijelom

FRAX[®] je računalni model za procjenu rizika za osteoporotični prijelom u žena i muškaraca priznat od WHO. Pomoću tog modela može se procijeniti rizik za osteoporotični prijelom kuka i skupni rizik za sve velike osteoporotične prijelome zajedno (klinički manifestni prijelom kralješnice, prijelom podlaktice, ramena i kuka). Rizik se prikazuje kao desetogodišnja vjerojatnost za osteoporotični prijelom izražena u postotcima (%) i izračunava se za svakog pojedinog bolesnika. Računalnom modelu može se jednostavno i bez naknade pristupiti na internetu (106). Za procjenu rizika navedeni računalni model koristi sljedeće kliničke rizične čimbenike: stariju životnu dob (prihvaća dob od 40-90 godina), ženski spol, malu tjelesnu težinu (kg) odnosno nizak indeks tjelesne mase (ITM, engl. body mass index-BMI), prethodni osteoporotični prijelom u osobnoj anamnezi (prijelom na malu traumu u odrasloj dobi, npr. pri padu u razini), prijelom kuka u obiteljskoj anamnezi (otac, majka), trenutno pušenje duhana,

liječenje glukokortikoidima (≥ 5 mg prednizolona kroz ≥ 3 mjeseca), prisutnost reumatoidnog artritisa, prisutnost bolesti koje uzrokuju sekundarnu osteoporozu (ne liječena dugotrajna hipertireoza ili hipogonadizam, prerana menopauza prije 45-te godine života, šećerna bolest tip I - inzulin ovisna, kronična pothranjenost ili malapsorpcija, kronična bolest jetre), konzumiranje alkohola (>3 jedinice/dan; jedna jedinica odgovara 30 ml žestokog alkoholnog pića, 120 ml vina, 285 ml piva). Procjena desetogodišnjeg rizika može se izvršiti samo uz gore navedene kliničke rizične čimbenike i tada se rizik za prijelom interpretira kao mali, srednji ili velik. Ovisno o riziku bolesniku se predlažu opće mjere liječenja, mjerenje BMD-a DXA metodom ili primjena lijekova za osteoporozu. Procjena rizika se može izvršiti uz dodatno uračunatu vrijednosti BMD-a na vratu bedrene kosti. Izmjerena niska vrijednost BMD-a na vratu bedrene kosti (izražena kao T vrijednost) predstavlja dodatni rizični čimbenik koji povećava vjerojatnost za osteoporotični prijelom (106,107).

1.4.4. Moguće greške pri mjerenju mineralne gustoće kosti DXA metodom

Radi nedostatka treće prostorne dimenzije, odnosno antero-posteriorne dubine kosti pri mjerenju proizlazi i moguća greška pri mjerenju. Ukoliko imamo nižeg bolesnika s manjim volumenom kosti onda će i izračunati BMD biti manji od stvarnoga i obrnuto, kod većeg bolesnika s većim volumenom kosti izračunati BMD će biti veći od stvarnoga. Iz toga proizlazi da ako oba bolesnika imaju izmjeren isti BMD, da je u većeg bolesnika BMD u stvarnosti manji, odnosno da je on pod većim rizikom za osteoporotični prijelom od manjeg bolesnika (99). Iz istog razloga dvodimenzionalnosti metode na izmjerenu vrijednost BMD-a na kralješnici mogu utjecati degenerativne promjene na

kralješnici, kalcifikacije abdominalne aorte ili postojeći kompresivni prijelom kralješka dajući lažno dobar nalaz BMD-a (108). Na navedenu grešku u svakodnevnoj praksi najčešće ukazuje velika razlika između izmjerene vrijednosti BMD-a na kralješnici i kuku (nalaz na kuku značajno lošiji od onog na kralješnici). Tada je poželjno učiniti standardni radiogram grudne i slabinske kralješnice. Greška u mjerenju proizlazi i iz svojstava samog uređaja za mjerenje (denzitometra) pa je poželjno da kod periodičke procjene BMD-a u istog bolesnika mjerenje mineralne gustoće kosti bude uvijek izvedeno na istom aparatu. Također radi nepreciznosti same metode kod ponavljanih mjerenja na istom aparatu greška u mjerenju iznosi 1-3% (109). U žena u postmenopauzi nakon prolaska razdoblja ubrzanog gubitka kosti, tj. nakon prvih nekoliko godina po nastupu menopauze, godišnji gubitak kosti prosječno iznosi na kuku 1%, a na kralješnici nešto manje od 1% (manje od 0,1 T vrijednost), (99). Obzirom na moguću grešku pri mjerenju te na spor gubitak kosti u žena u postmenopauzi danas je prihvaćeno da se mjerenja izvode najranije svake dvije godine, osim ukoliko ne postoji dodatan razlog ubrzanog gubitaka kosti, odnosno prihvaćeno je da je najkraći razmak između ponavljanih mjerenja jedna godina.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. OPĆI CILJ ISTRAŽIVANJA

Opći cilj istraživanja bio je usporediti vrijednosti pokazatelja tjelesne sposobnosti s koncentracijom vitamina D u krvi i s vrijednostima mineralne gustoće kosti u žena u postmenopauzi.

2.2. HIPOTEZA

Pretpostavlja se da žene u postmenopauzi s nižom razinom tjelesne sposobnosti imaju nižu koncentraciju vitamina D u krvi i niže vrijednosti mineralne gustoće kosti.

Hipotetički viša razina tjelesne sposobnosti je povezana s većom mineralnom gustoćom kosti i s manjim rizikom od pada, a veća mineralna gustoća kosti i manji rizik od pada zajedno smanjuju rizik od osteoporotičnih prijeloma. Možda se razina tjelesne sposobnosti može unaprijediti jednostavnom i jeftinom intervencijom kao što je suplementacija vitaminom D ili kineziterapijskim i edukacijskim programima i time umanjiti rizik od osteoporotičnih prijeloma. Prije toga treba utvrditi vrstu i jačinu povezanosti razine tjelesne sposobnosti i koncentracije vitamina D u krvi, kao i utjecaj tjelesne sposobnosti na mineralnu gustoću kosti, što je cilj ovog istraživanja.

2.3. SPECIFIČNI CILJEVI

1. Utvrditi razinu tjelesne sposobnosti u žena u postmenopauzi.
2. Utvrditi koncentraciju vitamina D u žena u postmenopauzi.

3. Utvrditi povezanost između razine tjelesne sposobnosti i koncentracije vitamina D u žena u postmenopauzi.
4. Utvrditi koji od testova tjelesne sposobnosti je naj snažnije povezan s koncentracijom vitamina D u žena u postmenopauzi.
5. Utvrditi povezanost između razine tjelesne sposobnosti i mineralne gustoće kosti u žena u postmenopauzi.
6. Utvrditi povezanost između koncentracije vitamina D i mineralne gustoće kosti u žena u postmenopauzi.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. ISPITANICI

U istraživanje su konsekutivno uključene žene u postmenopauzi dobi ≥ 50 godina koje su upućene na pregled radi određivanja mineralne gustoće kosti denzitometrijom skeleta pomoću rendgenskih zraka dvostruke prodornosti (DXA metoda). U istraživanje su uključene 194 ispitanice (pojedinsti o izračunu uzorka nalaze se dalje u tekstu). Postmenopauza je definirana kao prestanak menstrualnih ciklusa u trajanju od najmanje godinu dana kao rezultat prirodnog procesa ili kirurškog postupka obostrane ovariectomije. Iz ispitivanja su isključene žene koje su unutar prethodnih 5 godina bile liječene od malignih bolesti, žene koje su liječene lijekovima za osteoporozu (bisfosfonati, selektivni modulatori estrogenskih receptora - raloksifen, parathormon - teriparatid, stroncij ranelat te hormonsko nadomjesno liječenje) i glukokortikoidima u dozi od 5 ili više mg prednizolona kroz 3 ili više mjeseca. Studija je deskriptivna pa je ispitivana samo jedna skupina ispitanica (tj. nije oformljena kontrolna skupina). Prije uključivanja u istraživanje sve ispitanice su potpisale informirani pristanak. Po tome se je utvrdila mineralna gustoća kosti DXA metodom te na osnovi razgovora s ispitanicama prikupili su se podaci navedeni u metodama, izmjerila im se visina i težina, testirala tjelesna sposobnost te izvadila krv za određivanje koncentracije vitamina D.

3.2. METODE

3.2.1. Procjena mineralne gustoće kosti

DXA metodom utvrdila se mineralna gustoća kosti svim ispitanicama koristeći se denzitometrijskim aparatom HOLOGIC i denzitometrijskim aparatom LUNAR. Mineralna gustoća kosti je izmjerena svim ispitanicama na slabinskoj kralješnici i kuku (kuk ukupno i vrat bedrene kosti). Kako bi se osigurala usporedivost podataka dobivenih s različitih aparata (denzitometara) izmjerene vrijednosti BMD-a standardizirane su prema Genant-ovoj metodi (tablica 11), (110,111). Rutinski je određena BMD na lijevom kuku, a iznimno na desnom i to u onih ispitanica u kojih nije bilo moguće mjeriti na uobičajenom mjestu (npr. radi prisutnosti metala kao što je endoproteza i sl.).

Tablica 11. **Standardizacija mineralne gustoće kosti**

APARAT	KUK		
	sBMD = 1000 (a + b x BMD)		
	Parametar	Vrat bedrene kosti	Kuk ukupno
Hologic	A	0.019	0.006
	B	1.087	1.008
Lunar	A	-0.023	-0.031
	B	0.939	0.979
SLABINSKA KRALJEŠNICA			
Hologic	sBMD = 1,0550 (BMD - 0,972) + 1,0436		
Lunar	sBMD = 0,9683 (BMD - 1,100) + 1,0436		

BMD mineralna gustoća kosti

sBMD standardizirana mineralna gustoća kosti

- mineralna gustoća kosti, L1-L4 (g/cm²),
- T vrijednost, L1-L4 (SD),
- mineralna gustoća kosti, vrat bedrene kosti (g/cm²),
- T vrijednost, vrat bedrene kosti (SD),

3.2.2. Mjerenje koncentracije vitamina D u krvi

Svim ispitanicama jednokratno je utvrđena koncentracija 25-hidroksivitamina D u serumu uz zabilježen datum uzimanja uzorka kako bi se utvrdila eventualna varijabilnost povezana s godišnjim dobom. Razina 25(OH)D u krvi utvrđena je kvantitativno ELISA metodom (engl. enzyme-linked immunosorbent assay - ELISA) pomoću aparata „IASON Gladiator“ uz upotrebu kita „IDS 25-hidroksivitamin D, EIA“ (engl. immunodiagnostic systems - IDS; engl. enzymeimmunoassay - EIA), zastupstva za imunodijagnostičke sustave - IASON Zagreb d.o.o. To je kit za kvantitativno određivanje 25-hidroksivitamina D imunoenzimskom metodom u humanom serumu ili plazmi. Metoda je osjetljiva (5 nmol/l ili 2 ng/ml) i precizna (varijabilnost unutar eseja <8%, između eseja <10%) i može utvrditi vrijednosti 25(OH)D između 6 i 360 nmol/l (2,4-144 ng/ml).

- koncentracija 25(OH)D u krvi (nmol/l).

3.2.3. Procjena tjelesne sposobnosti

Razina tjelesne sposobnosti procijenjena je pomoću kratkog testa (engl. Short physical performance battery - SPPB) koji uključuje procjenu uobičajene brzine hoda, vremena potrebnog za ustajanje sa stolca 5 puta za redom bez pomoći ruku i ravnoteže pomoću tandemskog testa (4). Dodatno je izmjerena najveća brzina hoda i snaga stiska dominantne šake.

3.2.3.a. Procjena ukupne razine tjelesne sposobnosti pomoću SPPB-a

Uobičajena brzina hoda

Vrijeme izraženo u sekundama koje je potrebno da se uobičajenom brzinom prohoda

ravna staza dužine 6 metara. Dozvoljena je upotreba pomagala za hod (štapa, štake) ako ga ispitanik uobičajeno koristi, ali ne i pomoć druge osobe. Osoba hoda u svojoj uobičajenoj obući. Ispitanik stoji s obje noge dodirujući startnu liniju. Mjeri se vrijeme koje je potrebno da uobičajenom brzinom prohoda ravnu stazu dužine 6 metara počevši nakon zvučne zapovijedi „kreni“. Najbrža vrijednost dva uzastopna mjerenja uzima se kao konačna.

- vrijeme potrebno da se uobičajenom brzinom prohoda staza dužine 6 m (s)
- 0 = ispitanik ne može izvršiti test; 1 = $\leq 0,43$ m/s; 2 = 0,44-0,60 m/s; 3 = 0,61-0,77 m/s; 4 = $\geq 0,78$ m/s

Test ustajanja sa stolca

Vrijeme potrebno da ispitanik 5 puta za redom ustane sa stolca bez pomoći ruku koje drži prekrižene na prsima.

- vrijeme potrebno da ispitanik izvrši test (s).
- vrijeme u kojem je ispitanik izvršio test (s)

0 = ispitanik ne može izvršiti test; 1 = $\geq 16,7$ s; 2 = 13,7-16,6 s; 3 = 11,2-13,6 s; 4 = $\leq 11,1$ s.

Ispitivanje ravnoteže

Ispituje se sposobnost zadržavanja tri zahtjevnih položaja tijela kroz 10 sekundi: položaj stopalo pokraj stopala; polu-tandem-položaj (peta jednog stopala pokraj palca drugog stopala); tandem položaj (peta jednog stopala dodiruje prste drugog stopala). Zbrajaju se sva tri vremena s ukupnim zbrojem od 0-30.

- ukupan zbroj održavanja sva tri položaja tijela (s)

- 0 = ne može održati položaj stopalo pokraj stopala kroz punih 10 sekundi; 1 = održava položaj stopalo pokraj stopala kroz 10 sekundi, ali ne i polu-tandem položaj kroz punih 10 sekundi; 2 = održava polu-tandem položaj kroz 10 sekundi ali ne i tandem položaj duže od 2 sekunde; 3 = održava polu-tandem položaj kroz 10 sekundi i tandem položaj kroz 3-9 sekundi; 4 = održava polu-tandem položaj kroz 10 sekundi i tandem položaj kroz 10 sekundi.

Ukupna razina tjelesne sposobnosti mjerena pomoću SPPB-a

Izračunava se ukupni zbroj sva tri testa tjelesne sposobnosti (uobičajene brzine hoda, ustajanja sa stolca i ravnoteže) koji iznosi od 0 do 12 (0 = najlošiji rezultat, 12 = najbolji rezultat).

- ukupan zbroj održavanja sva tri položaja tijela (0-12)
- 0 = loša tjelesna sposobnost (SPPB 0-6); 1 = osrednja tjelesna sposobnost (SPPB 7-9); 2 = dobra tjelesna sposobnost (SPPB 10-12).

3.2.3.b. Najveća brzina hoda

Vrijeme izraženo u sekundama koje je potrebno da se najvećom brzinom prohoda ravna staza dužine 6 metara. Dozvoljena je upotreba pomagala za hod (štapa, štake) ako ga ispitanik uobičajeno koristi, ali ne i pomoć druge osobe. Osoba hoda u svojoj uobičajenoj obući. Ispitanik stoji s obje noge dodirujući startnu liniju. Mjeri se vrijeme koje je potrebno da najvećom brzinom prohoda ravnu stazu dužine 6 metara počevši od zvučne zapovijedi „kreni“. Najbrža vrijednost dva uzastopna mjerenja uzima se kao konačna.

- vrijeme potrebno da se najvećom brzinom prohoda staza dužine 6 m (s)

3.2.3.c. Snaga stiska šake

Snaga stiska šake mjerena je na dominantnoj ruci hidrauličkim dinamometrom tip JAMAR (engl. JAMAR hydraulic hand dynamometer, JAMAR Technologies, Inc. USA), (slika 1, str. 3). Navedeni instrument mjeri statički snagu stiska šake u kilogramima u rasponu od 0 do 90 kilograma. Predstavlja najčešće primjenjivan instrument za mjerenje snage stiska šake u kliničkim istraživanjima (112).

Pri mjerenju ispitanik stoji s rukom flektiranom u laktu od 90 stupnjeva uz podlakticu paralelnu s podlogom. Kao konačna vrijednost snage stiska šake uzima se najveća izmjerena vrijednost u tri uzastopna stiska šake.

- snaga stiska šake (kg)

3.2.4. Procjena ukupne razine tjelesne aktivnosti u prethodnih 12 mjeseci

Određena je na osnovi utvrđivanja vremena provedenog u sedentarnoj aktivnosti i procjene ukupne razine tjelesne aktivnosti tijekom dana.

- prosječan broj sati provedenih dnevno u sedentarnoj aktivnosti (uključujući spavanje i sjedenje)
- prosječna razina tjelesne aktivnosti tijekom dana (na poslu ili kod kuće za nezaposlene ili umirovljene)
- 0 = uglavnom sjedenje; 1 = uglavnom stajanje ili hodanje; 2 = uglavnom podizanje predmeta ili penjanje; 3 = težak fizički posao.

3.2.5. Inicijalna procjena ispitanika

Ona uključuje ispunjavanje upitnika na osnovi razgovora s ispitanikom u svrhu

utvrđivanja slijedećih podataka:

- dob (godine)
- dob u vrijeme menopauze (godine)
- trajanje menopauze (godine)
- indeks tjelesne mase - ITM (kg/m^2)
- trenutna težina (kg)
- trenutna visina (cm)
- rana menopauza - dob manje od 45 godina (da/ne)
- osobna anamneza prijeloma na malu traumu u odrasloj dobi (da/ne)
- osobna anamneza prijeloma kuka na malu traumu u odrasloj dobi (da/ne)
- osobna anamneza pada u zadnjih godinu dana (da/ne)
- obiteljska anamneza prijeloma kuka - roditelji, braća, sestre (da/ne)
- pušenje duhana (0 = nikad nije pušila, 1 = prestala pušiti, 2 = trenutno puši)
- obrazovni nivo (0 = nepismen, 1 = osnovna škola, 2 = srednja stručna sprema, 3 = visoka stručna sprema)

3.3. ETIČKI ASPEKTI ISTRAŽIVANJA

Istraživanjem je osigurano poštivanje etičkih i bioetičkih principa. Poštivan je osobni integritet (autonomnost), pravednost, dobročinstvo i neškodljivost u skladu s Nurnberškim kodeksom i najnovijom revizijom Helsinške deklaracije.

Medicinski podaci koji su se koristili u istraživanju prikupljeni su u skladu s etičkim i bioetičkim principima, i osigurana je privatnost (medicinska tajna) ispitanika uključenih u istraživanje, te zaštita tajnosti podataka.

Dodatna istraživanja izvršena su u skladu s etičkim i bioetičkim principima, i osigurana je privatnost (medicinska tajna) ispitanika uključenih u istraživanje uz zaštitu tajnosti podataka.

Ispitanici su upoznati s dodatnim istraživanjima i dali su potpisivanjem informirane suglasnosti pristanak na sudjelovanje u istraživanju.

3.4. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Kako temeljna hipoteza počiva na povezanosti između razine tjelesne sposobnosti i koncentracije vitamina D u krvi, onda su za procjenu veličine uzorka korištene tablice za određivanje uzorka u korelacijskoj analizi (113); na temelju procjene od 20% razlike u mineralnoj gustoći kosti ovisno o razini tjelesne sposobnosti, koeficijenta $\alpha=0,05$ (dvostrano), te $\beta=0,20$. Potrebna veličina uzorka iznosi 194 ispitanice.

U analizi su korištene deskriptivne i inferencijalne statističke metode. Od deskriptivnih metoda korišteni su prosjek i standardna devijacija za prikaz numeričkih varijabli te apsolutni i relativni brojevi (postoci) za kategorijske varijable. Od statističkih testova

korišten je t-test za neovisne uzorke i analiza varijance (ANOVA). Nakon završene analize varijance korišten je i LSD *post-hoc* test. U analizi kategorijskih varijabli korišten je hi-kvadrat test. U analizi korelacije korišten je Pearsonov test. Analize su provedene korištenjem statističkog paketa R (114), s razinom statističke značajnosti postavljenom na $p < 0,05$.

4. REZULTATI

Ovim istraživanjem obuhvaćene su ukupno 194 ispitanice. Prosječna dob ispitanica iznosila je 60,6 godina, prosječno trajanje menopauze iznosilo je 11,4 godine, a prosječan indeks tjelesne mase iznosio je $29,0 \text{ kg/m}^2$ (Tablica 12). U samo 27 ispitanica (13,9%) denzitometrijski je utvrđena osteoporozna. Nešto manje od polovine ispitanica, njih 92 (47,4%) imalo je izmjerenu urednu mineralnu gustoću kosti (tablica 12). Ukupno 25 (12,9%) ispitanica navelo je pad u prethodnih 12 mjeseci (tablica 12). Niti u jedne ispitanice pad nije uzrokovao prijelom kosti. Ukupno 21 (10,8%) ispitanica doživjela je osteoporotični prijelom u odrasloj dobi (tablica 12). Niti jedna ispitanica nije slomila kuk. Ukupno 12 (6,2%) ispitanica navelo je prijelom kuka u oca ili majke (tablica 12). Prosječna koncentracija vitamina D iznosila je $49,1 \text{ nmol/L}$ ($\pm 17,1 \text{ SD}$), (tablica 12). U samo 18 (9,3%) ispitanica izmjerena je adekvatna ili suficijentna koncentracija vitamina D (koncentracija $25(\text{OH})\text{D} \geq 75 \text{ nmol/L}$) koja ukazuje na uredan status vitamina D u tijelu (slika 7). Većina ispitanica bila je tjelesno aktivna tijekom prethodne godine tako da je samo 46 (23,7%) ispitanica navelo sjedenje kao prevladavajuću tjelesnu aktivnost tijekom prethodne godine (tablica 12). Prosječno su ispitanice provele 12,5 sati dnevno u sedentarnoj aktivnosti (sjedeći ili ležeći) tijekom prethodnih 12 mjeseci. Izmjerena prosječna tjelesna sposobnost ispitanica mjerena pomoću SPPB-a bila je osrednja, tj. iznosila je $7,77 \pm 2,37$. U 56 (28,9%) ispitanica izmjerena je loša tjelesna sposobnost (SPPB 0-6), u 83 (42,8%) ispitanice izmjerena je osrednja tjelesna sposobnost (SPPB 7-9) i u 55 (28,3%) ispitanica izmjerena je dobra tjelesna sposobnost (SPPB 10-12), (tablica 12). Većina ispitanica, ukupno njih 188 (96,9%) navelo je desnu šaku kao dominantnu.

Tablica 12. Osnovna obilježja istraživanog uzorka

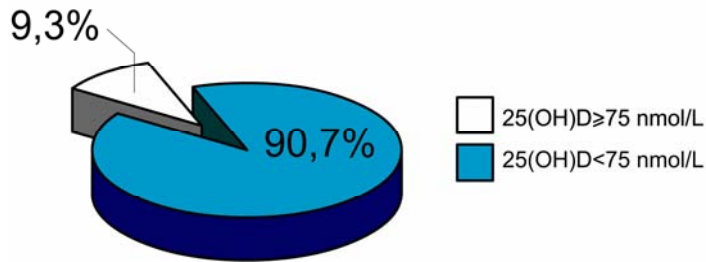
OBILJEŽJE	SVI ISPITANICI (N=194)			
	Prosjeck±SD	Raspon	N	%
Žene			194	100
Dob (godine)	60,6±8,2	50-88		
Trajanje menopauze (godine)	11,4±9,1	1-44		
Rana menopauza (nastup prije 45-te god. života)			22	11,3
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	29,0±4,7	19,1-49,5		
Tjelesna težina (kg)	75,2±12,2	49-121		
Tjelesna visina (cm)	161,3±6,6	140-185		
25-hidroksivitamin D (nmol/L)	49,1±17,1	10,0-110,9		
Serumski kalcij (mmol/L)	2,43±0,10	2,15-2,73		
Serumski fosfor (mmol/L)	1,13±0,15	0,77-1,60		
Serumska alkalna fosfataza (U/L)	73,8±22,7	20,0-230,0		
Mineralna gustoća kosti - BMD	Prosjeck±SD	Raspon	N	%
Slabinska kralješnica (g/cm ²)	1,036±0,165	0,670 - 1,420		
Slabinska kralješnica (T vrijednost)	-0,73±1,41	-3,9 - +2,6		
Vrat bedrene kosti (g/cm ²)	0,935±0,143	0,600 - 1,460		
Vrat bedrene kosti (T vrijednost)	-0,61±1,18	-4,0 - +3,9		
Kuk ukupno (g/cm ²)	0,853±0,140	0,510 - 1,410		
Kuk ukupno (T vrijednost)	-0,16±1,18	-2,9 - +4,1		
Osteoporoza (T vrijednost ≤ -2,5)			27	13,9
Osteopenija (T vrijednost između -1,0 i -2,5)			75	38,7
Normalna mineralna gustoća kosti (T vrijednost ≥ -1)			92	47,4
Pad			N	%
Pad u osobnoj anamnezi u prethodnih 12 mj.			25	12,9
Osteoporotični prijelom			N	%
Osteoporotični prijelom u osobnoj anamnezi			21	10,8
Prijelom kuka u osobnoj anamnezi			0	0
Prijelom kuka u obiteljskoj anamnezi			12	6,2
Tjelesna aktivnost tijekom prethodnih 12 mj.	Prosjeck±SD	Raspon	N	%
Uglavnom sjedenje			46	23,7
Uglavnom stajanje ili hodanje			142	73,2
Uglavnom penjanje ili dizanje predmeta			5	2,6
Uglavnom težak tjelesni rad			1	0,5
Prosječni broj sati dnevno provedenih u sedentarnoj aktivnosti u prethodnih 12 mj.	12,52±2,30	7-22		
Tjelesna sposobnost SPPB	Prosjeck±SD	Raspon	N	%
Tjelesna sposobnost SPPB (0-12)	7,77±2,37	1-12		
Loša - (SPPB 0-6)			56	28,9
Osrednja - (SPPB 7-9)			83	42,8
Dobra - (SPPB 10-12)			55	28,3

Tablica 12. Nastavak s prethodne stranice

OBILJEŽJE	SVI ISPITANICI (N=194)			
	Prosje±SD	Raspon	N	%
Normalna brzina hoda				
Normalna brzina hoda (m/s)	0,71±0,13	0,33-1,05		
Normalna brzina hoda (0-4)	3,08±0,75	1-4		
0 - izrazito loša			0	0,0
1 - loša			4	2,1
2 - osrednja			35	18,0
3 - dobra			97	50,0
4 - Izvrsna			58	29,9
Ustajanje sa stolca	Prosje±SD	Raspon	N	%
Ustajanje sa stolca (s)	15,45±5,15	6-44		
Ustajanje sa stolca (0-4)	2,09±1,21	0-4		
0 - ne izvodi			24	12,4
1 - loše			58	29,9
2 - osrednje			44	22,7
3 - dobro			47	24,2
4 - izvrsno			21	10,8
Ravnoteža	Prosje±SD	Raspon	N	%
Tandemski test (s)	23,08±5,40	7,22-30,00		
Tandemski test (0-4)	2,60±1,00	0-4		
0 - ne izvodi			2	1,0
1 - loša			30	15,5
2 - osrednja			47	24,2
3 - dobra			79	40,7
4 - izvrsna			36	18,6
Najveća brzina hoda	Prosje±SD	Raspon	N	%
Najveća brzina hoda (m/s)	1,03±0,21	0,50-1,57		
Snaga stiska šake	Prosje±SD	Raspon	N	%
Snaga stiska dominantne šake (kg)	11,34±5,08	2-28		
Desna šaka dominantna			188	96,9
Snaga stiska desne šake (kg)	11,22±5,13	1-28		
Snaga stiska lijeve šake (kg)	9,94±5,07	2-22		
Pušenje duhana			N	%
Nikad pušila			148	76,3
Pušila ranije			22	11,3
Trenutno puši			24	12,4
Obrazovanje			N	%
Bez završene škole			1	0,5
Osnovna škola			66	34,0
Srednja škola			108	55,7
Fakultet			19	9,8
UKUPNO			194	100

SD - standardna devijacija; N - broj ispitanika; % - postotak ispitanika; BMD - mineralna gustoća kosti; SPPB - kratki test za procjenu tjelesne sposobnosti koji uključuje procjenu normalne brzine hoda, procjenu snage mišića nogu na osnovi procjene brzine ustajanja sa stolca te procjenu ravnoteže tandemskim testom.

Prosječna snaga stiska dominantne šake mjerena JAMAR hidrauličkim dinamometrom iznosila je 11,34 kg ($\pm 5,08$ SD), (tablica 12). Samo 24 ispitanice (12,4%) navelo je trenutno pušenje duhana. Većina ispitanica bila je obrazovana, odnosno 127 (65,5%) ispitanica imalo je srednju ili visoku stručnu spremu (tablica 12).



Slika 7. Prevalencija nedostatnosti vitamina D u ispitivanoj populaciji žena u postmenopauzi

Usporedbu osnovnih mjerenih obilježja tj. koncentracije vitamina D, pokazatelja tjelesne sposobnosti i mineralne gustoće kosti između ispitanica dobi 50-64 godine s ispitanicama dobi 65 i više godina prikazuje tablica 13. Prosječna vrijednost sva tri osnovna mjerna obilježja bila je lošija u starijoj dobnoj skupini. Prosječna koncentracija vitamina D bila je statistički značajno manja u starijoj dobnoj skupini (25(OH)D nmol/L \pm SD; dob 50-64 vs. dob 65+: 51,5 \pm 16,9 vs. 44,1 \pm 16,6; $p=0,004$). Ukupna tjelesna sposobnost bila je statistički značajno lošija u starijoj dobnoj skupini (SPPB 0-12; dob 50-64 vs. dob 65+: 8,45 \pm 2,10 vs. 6,38 \pm 2,29; $p<0,001$). Vrijednosti svih pojedinačnih testova tjelesne sposobnosti (brzina hoda, ravnoteža, ustajanje sa stolca i snaga stiska šake) bile su statistički značajno lošije u starijoj dobnoj skupini (tablica 13). Prosječna vrijednost mineralne gustoće kosti mjerena na vratu bedrene kosti i kuku ukupno bila je

statistički značajno manja u starijoj dobnoj skupini (BMD kuk ukupno $\text{g/cm}^2 \pm \text{SD}$; dob 50-64 vs. dob 65+: $0,956 \pm 0,157$ vs. $0,887 \pm 0,122$; $p < 0,001$). Prosječna vrijednost mineralne gustoće kosti mjerena na slabinskoj kralješnici bila je također statistički značajno manja u starijoj dobnoj skupini (BMD slabinska kralješnica $\text{g/cm}^2 \pm \text{SD}$; dob 50-64 vs. dob 65+: $1,062 \pm 0,170$ vs. $0,986 \pm 0,149$; $p = 0,014$), (tablica 13).

Tablica 13. **Prikaz osnovnih ispitivanih obilježja ovisno o dobnoj skupini**

OBILJEŽJE	DOB ISPITANICA (godine)		p*
	50-64 (N=130)	65 i više (N=64)	
	Prosjek \pm SD	Prosjek \pm SD	
Vitamin D			
25-hidroksivitamin D (nmol/L)	51,5 \pm 16,9	44,1 \pm 16,6	0,004
Tjelesna sposobnost			
SPPB 0-12	8,45 \pm 2,10	6,38 \pm 2,29	<0,001
Normalna brzina hoda (m/s)	0,73 \pm 0,12	0,66 \pm 0,13	<0,001
Ustajanje sa stolca (s)	14,61 \pm 4,85	17,43 \pm 5,36	0,001
Ravnoteža (s)	24,34 \pm 4,88	20,51 \pm 5,52	<0,001
Snaga stiska dominantne šake (kg)	12,1 \pm 5,02	9,19 \pm 4,68	<0,001
Najveća brzina hoda (m/s)	1,07 \pm 0,20	0,93 \pm 0,19	<0,001
Mineralna gustoća kosti (g/cm^2)			
Slabinska kralješnica	1,062 \pm 0,170	0,986 \pm 0,149	0,014
Kuk ukupno	0,956 \pm 0,157	0,887 \pm 0,122	<0,001
Vrat bedrene kosti	0,889 \pm 0,152	0,824 \pm 0,117	0,038

*usporedba dvije dobne skupine korištenjem t-testa za neovisne uzorke; statistička značajnost razlika dvije dobne skupine na razini $p < 0,05$; N - broj ispitanika, SD - standardna devijacija, SPPB - kratki test za procjenu tjelesne sposobnosti koji uključuje procjenu normalne brzine hoda, procjenu snage mišića nogu na osnovi procjene brzine ustajanja sa stolca te procjenu ravnoteže tandemskim testom.

Podjela ispitanica u tri skupine prema težini nedostatka vitamina D pokazala je izrazito visoku prevalenciju insuficijencije vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 75 nmol/L) od 90,7% (176 ispitanica) u ispitivanoj populaciji žena u postmenopazi. Prevalencija deficita vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 50 nmol/L) iznosila je 59,3%

(115 ispitanica). Prevalencija teškog deficita vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 30 nmol/L) iznosila je 14,4% (28 ispitanica), (tablica 14).

Tablica 14. **Podjela ispitanica prema težini nedostatka vitamina D**

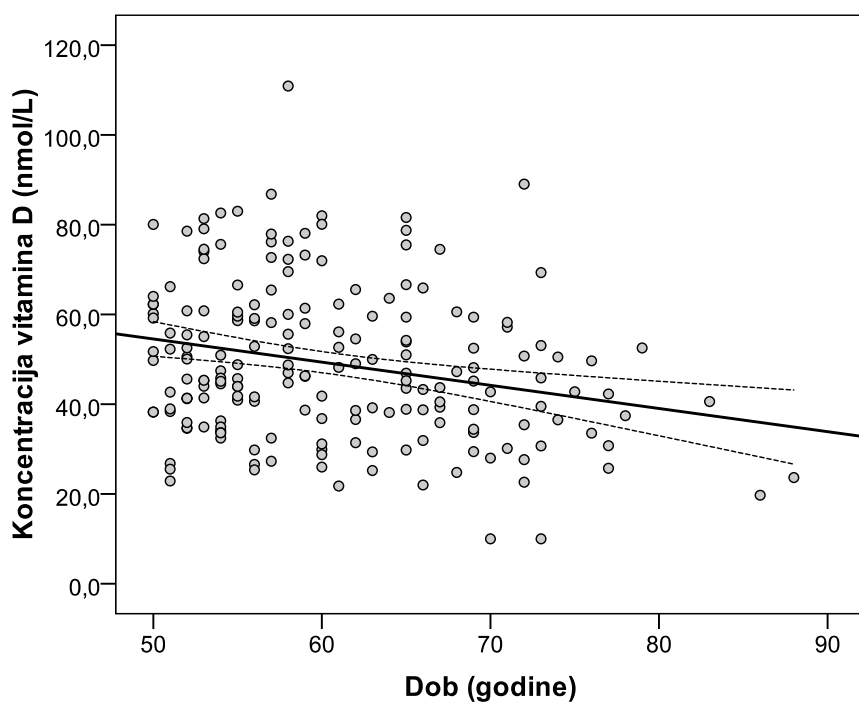
Status vitamina D	Serumska koncentracija vitamina D	N (%)
Suficijencija	≥ 75 nmol/L	18 (9,3)
Insuficijencija	< 75 nmol/L	176 (90,7)
Deficit	< 50 nmol/L	115 (59,3)
Teški deficit	< 30 nmol/L	28 (14,4)

Vitamin D - 25-hidroksivitamin D; N - broj bolesnika; % - postotak bolesnika

Koncentracija vitamina D smanjivala se s porastom dobi ispitanica. Negativna povezanost koncentracije vitamina D i dobi bila je statistički značajna (Pearsonov test $r=-0,25$, $p<0,001$). Slika 8 prikazuje graf rasapa koncentracije vitamina D s dobi ispitanica. Korištenje linearne regresijske jednadžbe ukazalo je na postojanje statistički značajnog nagiba krivulje ($F=12,46$; $p=0,001$). Korištenjem regresijske jednadžbe izračunato je prosječno smanjenje koncentracije vitamina D od 0,52 nmol/L za svaku godinu života.

Podjela uzorka prema težini nedostatka vitamina D (insuficijencija, deficit, teški deficit vitamina D; koncentracija 25(OH)D < 75, < 50, < 30 nmol/L) i dobnim skupinama (50-59, 60-69, 70 i više godina) ukazala je na postojanje jasnog obrasca veće učestalosti kao i težeg stupnja nedostatka vitamina D u starijim dobnim skupinama (slika 9). Prevalencija sva tri stupnja nedostatka vitamina D rasla je s dobi, odnosno bila je najveća u najstarijoj dobnj skupini (tablica 15). Prevalencija insuficijencije vitamina D

(koncentracija 25(OH)D < 75 nmol/L) bila je najmanja u najmlađoj dobnoj skupini i najveća u najstarijoj dobnoj skupini (dob 50-59 vs. 70 i više godina; 88,3% vs. 96,7%). Prevalencija deficita vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 50 nmol/L) bila je najmanja u najmlađoj dobnoj skupini i najveća u najstarijoj dobnoj skupini (dob 50-59 vs. 70 i više godina; 51,5% vs. 80%). Prevalencija teškog deficita vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 30 nmol/L) bila je najmanja u najmlađoj dobnoj skupini i najveća u najstarijoj dobnoj skupini (dob 50-59 vs. 70 i više godina; 6,8% vs. 36,7%). Usporedba najstarije i najmlađe dobne skupine ukazala je na postojanje statistički značajne razlike; $\chi^2=17,71$; $p<0,001$), (tablica 15).



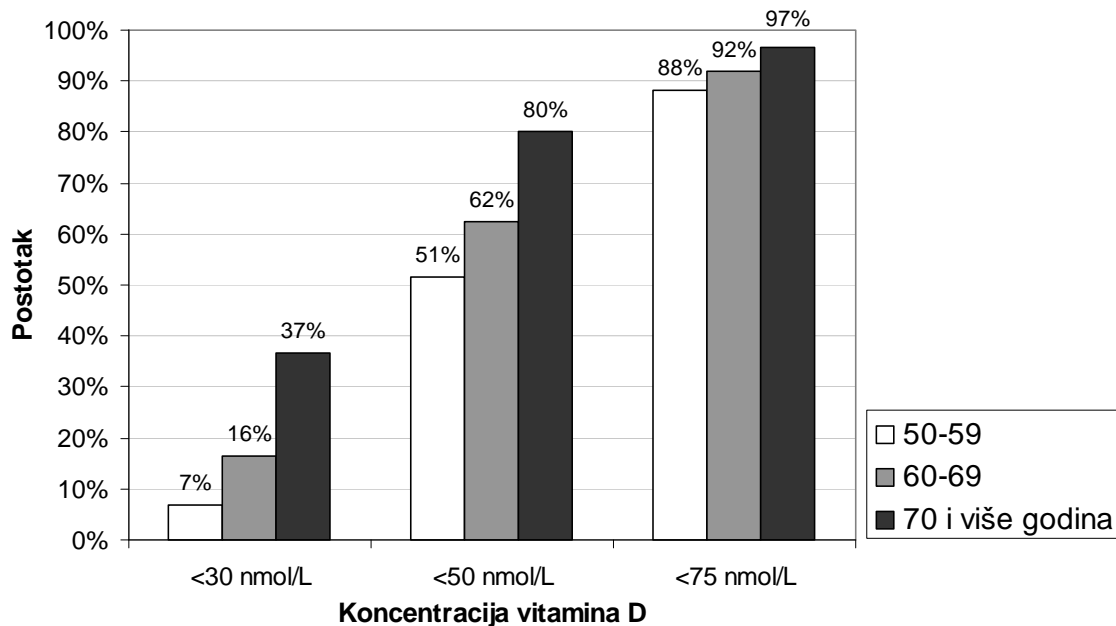
Slika 8. Graf rasapa koncentracije vitamina D s dobi ispitanica

Isctane linije označavaju 95% interval pouzdanosti regresijskog pravca (označenog punom crtom). Krivulja predstavlja prosječnu koncentraciju vitamina D (25(OH)D). Nagib krivulje je statistički značajan (linearna regresijska jednadžba $F=12,46$; $p=0,001$).

Tablica 15. Učestalost nedostatnosti vitamina D ovisno o dobi

Status vitamina D	Dob (godina)			Ukupno	p*
	50-59 N (%)	60-69 N (%)	70 i više N (%)		
< 75 nmol/L	91 (88,3)	56 (91,8)	29 (96,7)	176 (90,7)	0,124
< 50 nmol/L	53 (51,5)	38 (62,3)	24 (80,0)	115 (59,3)	0,938
< 30 nmol/L	7 (6,8)	10 (16,4)	11 (36,7)	28 (14,4)	0,011
Ukupno	103	61	30	194	-

*usporedba učestalosti nedostatka vitamina D s dobnim skupinama korištenjem hi-kvadrat testa
 Vitamin D - 25-hidroksivitamin D; N - broj bolesnika; % - postotak bolesnika; p - statistička značajnost



Slika 9. Utjecaj dobi na prevalenciju i stupanj nedostatnosti vitamina D

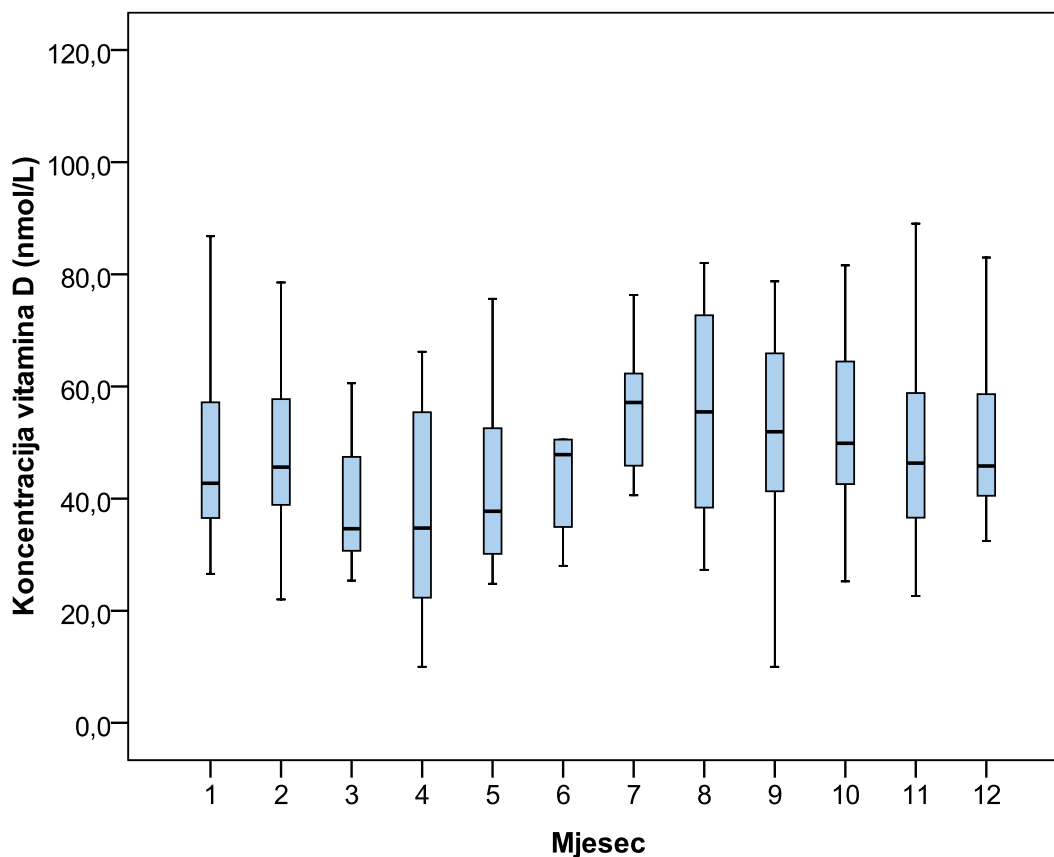
Analiza sezonskih varijacija u koncentraciji vitamina D ukazala je na najveću koncentraciju izmjerenu tijekom srpnja i najmanju tijekom travnja (tablica 16). Unatoč

ovom prilično jasnom obrascu, nije zabilježena statistički značajna razlika na razini mjesečnih podataka ($F=1,31$; $p=0,222$), s projiciranim maksimumom na 24. rujnu (Edwards $p=0,116$). Agregacija podataka u četiri godišnja doba ukazala je na postojanje još snažnije izraženih razlika (prosjeci \pm SD: proljeće $41,10\pm 15,89$ nmol/L; ljeto $55,32\pm 19,05$ nmol/L; jesen $49,10\pm 14,96$ nmol/L; zima $47,74\pm 16,79$ nmol/L). Statistička analiza prema godišnjem dobu ukazala je na postojanje statistički značajnih razlika ($F=4,46$; $p=0,005$), izraženih između proljeća i ljeta ($p=0,030$), bez statistički značajne razlike u ostalim parovima.

Tablica 16. Prosječne vrijednosti vitamina D ovisno o mjesecu u kojem su prikupljeni uzorci

Mjesec u godini	N	Prosječna koncentracija vitamina D (nmol/L)	\pm SD
1	18	49,3	17,9
2	15	47,4	15,3
3	17	41,9	17,0
4	11	39,1	19,3
5	10	42,4	16,0
6	6	48,2	18,0
7	14	56,3	11,5
8	17	53,9	19,1
9	16	53,8	23,8
10	12	52,9	15,3
11	25	48,6	17,1
12	33	49,8	13,1

Vitamin D - 25-hidroksivitamin D; N - broj bolesnika; SD - standardna devijacija



Slika 10. Mjesečni prosjeci izmjerenih koncentracija vitamina D

Najniža prosječna koncentracija vitamina D izmjerena je u kasnu zimu i rano proljeće (3. i 4. mjesec), a najviša u ljeto i ranu jesen (7., 8., 9. i 10. mjesec), odnosno prosječna koncentracija vitamina D bila je viša od 50 nmol/L samo u 7., 8., 9., i 10. mjesecu dok je ostatak godine bila ispod navedene razine (slika 10).

Povezanost između indeksa tjelesne mase i vitamina D nije bila statistički značajna (Pearson $r=-0,04$; $p=0,571$). Korištenjem djelomične korelacije, koja je bila prilagođena na učinke dobi potvrđeno je nepostojanje statistički značajne povezanosti koncentracije vitamina D i indeksa tjelesne mase ($r=-0,08$; $p=0,244$). Ispitanice su

podijeljene u tri skupine prema indeksu tjelesne mase: normalna tjelesna težina ITM 18,5-24,99 (N32; 16,5%); prekomjerna tjelesna težina ITM 25,0 do 29,99 (N92; 47,4%); pretilost ITM 30,00 i više (N70; 36,1%). Prosječne koncentracije vitamina D u pojedinim skupinama ispitanica prema ITM iznosile su kako slijedi 48,73 nmol/L \pm 19,42 SD; 50,14 nmol/L \pm 17,91 SD; 47,85nmol/L \pm 14,92 SD. Rezultat analize varijance ukazao je na nepostojanje statistički značajne razlike u prosječnoj koncentraciji vitamina D između uspoređenih grupa (F=0,36; p=0,697).

Povezanost koncentracije vitamina D i ukupne razine tjelesne sposobnosti mjerene SPPB-om bila je pozitivna i statistički značajna (r=0,59, p<0,001). Korištenjem linearne regresije u kojoj je tjelesna sposobnost bila korištena kao prediktorska varijabla, a vitamin D kao ciljna varijabla izračunata je prosječna promjena koncentracije vitamina D koja je iznosila 4,31 nmol/L (95% interval pouzdanosti 3,49-5,13) za svaki stupanj tjelesne sposobnosti (SPPB 0-12). Podjela ispitanica prema težini nedostatka vitamina D u tri skupine (insuficijencija, deficit, teški deficit vitamina D; koncentracija 25(OH)D < 75, < 50, < 30 nmol/L) i tjelesnoj sposobnosti u tri skupine (dobra, osrednja, loša; SPPB 12-10, 7-9, 0-6) ukazala je na postojanje jasnog obrasca veće učestalosti nedostatka vitamina D kao i težeg stupnja nedostatka vitamina D u skupini ispitanica s lošom tjelesnom sposobnosti u odnosu na skupine ispitanica s dobrom i osrednjom tjelesnom sposobnosti (tablica 17). Prevalencija teškog deficita vitamina D (25(OH)D < 30 nmol/L) u skupini ispitanica s lošom tjelesnom sposobnosti (SPPB 0-6) u odnosu na skupinu ispitanica s dobrom tjelesnom sposobnosti (SPPB 10-12) iznosila je 39,3% naspram 5,5% (tablica 17). Prosječna koncentracija vitamina D (25(OH)D nmol/L \pm SD) bila je najveća

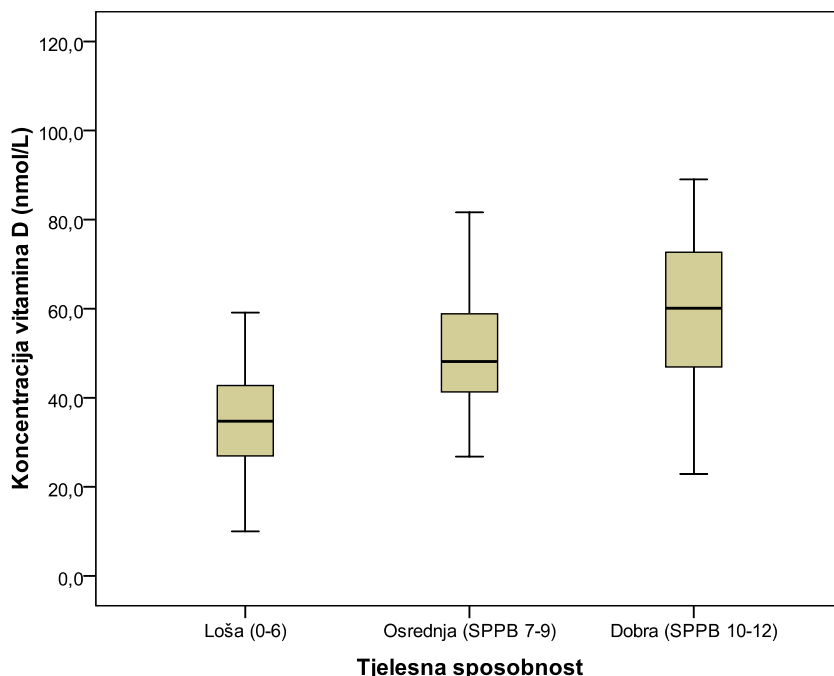
u skupini ispitanica s dobrom tjelesnom sposobnosti ($59,9 \pm 12,4$), manja u skupini ispitanica s osrednjom tjelesnom sposobnosti ($50,8 \pm 14,2$) i najmanja u skupini ispitanica s lošom tjelesnom sposobnosti ($35,9 \pm 12,9$), (slika 11). Utvrđena je statistička značajnost razlika u izmjerenim prosječnim koncentracijama vitamina D između sve tri skupine ispitanica ovisno o tjelesnoj sposobnosti, tj. bile su značajne usporedbe svih parova (analiza varijance, kao *post-hoc* test, $F 38,82$; $p < 0,001$), (tablica 17).

Tablica 17. **Povezanost koncentracije vitamina D i tjelesne sposobnosti**

VITAMIN D	TJELESNA SPOSOBNOST			
	Dobra SPPB 10-12 N 55	Osrednja SPPB 7-9 N 83	Loša SPPB 6-0 N 56	X^2 ; p*
Serumska koncentracija 25(OH)D	N (%)	N (%)	N (%)	
< 75 nmol/L	43 (78,2)	78 (94,0)	55 (98,2)	11,27; 0,004
< 50 nmol/L	18 (32,7)	49 (59,0)	48 (85,7)	2,20; 0,334
< 30 nmol/L	3 (5,5)	3 (3,6)	22 (39,3)	20,28; <0,001
Prosječna koncentracija Vitamina D (nmol/L \pm SD)	$59,9 \pm 12,4$	$50,8 \pm 14,2$	$35,9 \pm 12,9$	$38,82$; <0,001**

*usporedba učestalosti nedostatnosti vitamina D prema tjelesnoj sposobnosti; **F; p - analiza varijance, u kojoj su kao *post-hoc* test na razini $p < 0,001$ bile značajne usporedbe svih parova Vitamin D - 25-hidroksivitamin D; N - broj ispitanika; % - postotak ispitanika; SD - standardna devijacija; SPPB - kratki test za procjenu tjelesne sposobnosti.

Povezanost normalne i najveće brzine hoda, ravnoteže i snage stiska dominantne šake kao pojedinačnih testova tjelesne sposobnosti i koncentracije vitamina D bila je pozitivna i statistički značajna ($p < 0,001$), (tablica 18). Od pojedinačnih testova tjelesne sposobnosti naj snažniju povezanost s koncentracijom vitamina D pokazali su testovi brzine hoda (najveća brzina hoda $r = 0,60$; $p < 0,001$, normalna brzina hoda $r = 0,50$, $p < 0,001$) i test snage stiska dominantne šake ($r = 0,53$; $p < 0,001$), (tablica 18).



Slika 11. **Koncentracija vitamina D ovisno o tjelesnoj sposobnosti**

Kada su ispitanice podijeljene u dvije dobne skupine (50-64 i 65 i više godina) korelacija ukupne razine tjelesne sposobnosti (SPPB) kao i pojedinačnih testova tjelesne sposobnosti (normalna i najveća brzina hoda, ravnoteža, snaga stiska dominantne šake) s koncentracijom vitamina D bila je statistički značajna u obje dobne skupine (tablica 18). Izmjerena vrijednost vremena potrebnog za 5 uzastopnih ustajanja sa stolca bez pomoći ruku u testu ustajanja sa stolca očekivano je negativno korelirala s koncentracijom vitamina D no ta korelacija nije bila statistički značajna ($r=-0,14$, $p=0,078$), (tablica 18).

Podjela ispitanica prema težini nedostatka vitamina D u tri skupine (insuficijencija, deficit, teški deficit vitamina D; koncentracija 25(OH)D < 75, < 50, < 30 nmol/L) i mineralnoj gustoći kosti u tri skupine (uredan nalaz, osteopenija, osteoporoz) ukazala je na postojanje jasnog obrasca veće učestalosti nedostatka vitamina D kao i

Tablica 18. **Korelacija serumske koncentracije vitamina D i pojedinačnih testova tjelesne sposobnosti**

	Svi ispitanici N 194		Dob 50-64 god N 130		Dob 65 i više god N 64	
	r	p	R	p	r	P
Vitamin D (nmol/L) vs. SPPB (0-12)	0,59	0,001	0,54	<0,001	0,65	<0,001
Vitamin D (nmol/L) vs. normalna brzina hoda (m/s)	0,50	<0,001	0,39	<0,001	0,64	<0,001
Vitamin D (nmol/L) vs. ustajanje sa stolca (s)*	-0,14	0,078	-0,05	0,587	-0,20	0,150
Vitamin D (nmol/L) vs. ravnoteža** (s)	0,49	<0,001	0,50	<0,001	0,40	0,001
Vitamin D (nmol/L) vs. snaga stiska dominantne šake (kg) ***	0,53	<0,001	0,51	<0,001	0,40	0,001
Vitamin D vs. najveća brzina hoda (m/s)	0,60	<0,001	0,36	<0,001	0,58	<0,001

vs. - versus; r - Pearsonov koeficijent korelacije; p - značajnost korelacije (na razini $p < 0,05$); vitamin D - 25-hidroksivitamin D; SPPB - kratki test za procjenu tjelesne sposobnosti koji uključuje procjenu normalne brzine hoda, procjenu snage mišića nogu na osnovi procjene ustajanja sa stolca te procjenu ravnoteže tandemskim testom.

* snaga mišića nogu mjerena je testom ustajanja sa stolca, tj. vremenom potrebnim za 5 ustajanja sa stolca bez pomoći ruku

** ravnoteža mjerena je tandemskim testom

*** snaga stiska šake mjerena je JAMAR hidrauličkim dinamometrom

težeg stupnja nedostatka vitamina D u skupinama ispitanica s lošijom mineralnom gustoćom kosti (tablica 19). Prevalencija insuficijencije vitamina D u skupinama ispitanica s normalnom mineralnom gustoćom kosti, osteopenijom i osteoporozom bila je visoka i podjednaka, a iznosila je 87,0% vs. 96,0% vs. 88,9%. Prevalencija deficita vitamina D u skupinama ispitanica s normalnom mineralnom gustoćom kosti, osteopenijom i osteoporozom iznosila je 56,5% vs. 60,0% vs. 66,7%. Prevalencija teškog deficita vitamina D u skupinama ispitanica s normalnom mineralnom gustoćom kosti,

osteopenijom i osteoporozom iznosila je kako slijedi 9,8% vs. 14,7%, vs. 29,6%. Izmjerena prosječna koncentracija vitamina D (nmol/L \pm SD) bila je najmanja u ispitanica s osteoporozom (45,70 \pm 17,57), nešto veća u ispitanica s osteopenijom (48,35 \pm 16,11) i najveća u ispitanica s normalnom mineralnom gustoćom kosti (50,67 \pm 17,73), (tablica 19). Iako postoji jasan trend pada prosječne koncentracije vitamina D s padom mineralne gustoće kosti razlike u prosječnoj koncentraciji vitamina D između skupina bolesnica s osteoporozom, osteopenijom i normalnom mineralnom gustoćom kosti nisu bile statistički značajne (analiza varijance $p=0,373$).

Tablica 19. Prevalencija nedostatka vitamina D ovisno o mineralnoj gustoći kosti

Status vitamina D	Ispitanice s osteoporozom		Ispitanice osteopenijom		Ispitanice s urednom mineralnom gustoćom kosti	
	N=27		N=75		N=92	
	N	%	N	%	N	%
< 30 nmol/L	8	29,6	11	14,7	9	9,8
< 50 nmol/L	18	66,7	45	60,0	52	56,5
< 75 nmol/L	24	88,9	72	96,0	80	87,0
\geq 75 nmol/L	3	11,1	3	0,4	12	13,0
Prosječna koncentracija Vitamina D (nmol/L \pm SD)	45,70 \pm 17,57		48,35 \pm 16,11		50,67 \pm 17,73	

N - broj bolesnika; % - postotak bolesnika; SD - standardna devijacija, vitamin D - 25-hidroksivitamin D.

Korelaciju koncentracije vitamina D i mineralne gustoće kosti na slabinskoj kralješnici i kuku pokazuje tablica 20. Koncentracija vitamina D bila je statistički značajno i pozitivno povezana s mineralnom gustoćom kosti izmjenom ukupno na kuku (Pearsonov test $r=0,18$; $p=0,026$) i na vratu bedrene kosti (Pearsonov test $r=0,20$; $p<0,001$). Povezanost koncentracije vitamina D i mineralne gustoće kosti na slabinskoj kralješnici bila je pozitivna, ali ne i statistički značajna (Pearsonov test $r=0,13$; $p=0,193$), (tablica 20).

Tablica 20. **Korelacija koncentracije vitamina D i mineralne gustoće kosti**

	Svi ispitanici N 194	
	r	P
Vitamin D (nmol/L) vs. BMD slabinska kralješnica (g/cm ²)	0,13	0,193
Vitamin D (nmol/L) vs. BMD kuk ukupno (g/cm ²)	0,18	0,026
Vitamin D (nmol/L) vs. BMD vrat bedrene kosti (g/cm ²)	0,20	<0,001

N - broj ispitanika; vs. - versus; r - Pearsonov koeficijent korelacije; p - značajnost korelacije (na razini p<0,05); Vitamin D - 25-hidroksivitamin D; BMD - mineralna gustoća kosti.

Izmjerena prosječna tjelesna sposobnost ispitanica mjerena pomoću SPPB-a bila je osrednja, tj. iznosila je $7,77 \pm 2,37$ (tablica 12). Korelacija tjelesne sposobnosti (mjerena SPPB-om) i dobi bila je negativna i statistički značajna ($r=-0,49$; $p<0,001$), što znači da se tjelesna sposobnost smanjivala s porastom dobi ispitanica. Korelacija tjelesne sposobnosti mjerene SPPB-om i tjelesne aktivnosti izražene procjenom ispitanika (0-3; 0=uglavnom sjedenje, 3=težak tjelesni rad) bila je pozitivna i statistički značajna ($r=0,21$; $p=0,003$). Korelacija tjelesne sposobnosti mjerene SPPB-om i tjelesne aktivnosti izražene brojem sati dnevno provedenih u sedentarnoj aktivnosti bila je negativna i statistički značajna ($r=-0,34$; $p<0,001$). Što znači da je tjelesna sposobnost bila veća što je veća bila tjelesna aktivnost u toku dana, odnosno manji broj sati proveden sedentarno u toku dana.

Ukupna razina tjelesne sposobnosti (mjerena SPPB-om) bila je statistički značajno povezana s mineralnom gustoćom kosti izmjenom ukupno na kuku i na vratu bedrene kosti (Pearsonov test: kuk ukupno $r=0,19$, $p=0,031$; vrat bedrene kosti $r=0,24$, $p=0,011$). Povezanost tjelesne sposobnosti i mineralne gustoće kosti na slabinskoj

kralješnici bila je pozitivna, ali ne i statistički značajna (Pearsonov test $r=0,04$; $p=0,412$), (tablica 21).

Podjela ispitanica u tri skupine prema ukupnoj razini tjelesne sposobnosti (dobra, osrednja i loša) mjerene SPPB-om ukazala je na postojanje statistički značajne razlike u koncentraciji vitamina D na razini cijelog uzorka kao i usporedbi parova dobre i loše te osrednje i loše tjelesne sposobnosti (LSD *post-hoc* test za analizu varijance $p<0,001$), (tablica 22).

Tablica 21. **Korelacija tjelesne sposobnosti i mineralne gustoće kosti**

	Svi ispitanici N 194	
	r	P
Tjelesna sposobnost (SPPB 0-12) vs. BMD slabinska kralješnica (g/cm^2)	0,04	0,412
Tjelesna sposobnost (SPPB 0-12) vs. BMD kuk ukupno (g/cm^2)	0,19	0,031
Tjelesna sposobnost (SPPB 0-12) vs. BMD vrat bedrene kosti (g/cm^2)	0,24	0,011

N - broj ispitanika; vs. - versus; r - Pearsonov koeficijent korelacije; p - značajnost korelacije (na razini $p<0,05$); SPPB - kratki test za procjenu tjelesne sposobnosti koji uključuje procjenu normalne brzine hoda, procjenu snage mišića nogu na osnovi procjene brzine ustajanja sa stolca te procjenu ravnoteže tandemskim testom; BMD - mineralna gustoća kosti.

Pri istoj podjeli ispitanica u tri skupine prema tjelesnoj sposobnosti (dobra, osrednja, loša) mineralna gustoća kosti mjerena na vratu bedrene kosti, ukupno kuku i slabinskoj kralješnici jasno se smanjivala od dobre prema lošoj tjelesnoj sposobnosti na sva tri mjerna mjesta. Trend smanjenja mineralne gustoće kosti s padom tjelesne sposobnosti od dobre prema lošoj bio je najizraženiji na vratu bedrene kosti gdje je utvrđena statistički značajna razlika u BMD-u na razini cijelog uzorka kao i pri usporedbi svih parova tj. dobre i loše te osrednje i loše tjelesne sposobnosti (LSD *post-hoc* test za analizu varijance

p=0,002), (tablica 22). Na kuku ukupno utvrđena je statistički značajna razlika pri usporedbi vrijednosti BMD-a između ispitanica s dobrom i lošom tjelesnom sposobnosti.

Tablica 22. **Prikaz koncentracije vitamina D i mineralne gustoće kosti ovisno o razini tjelesne sposobnosti**

TJELESNA SPOSOBNOST					
OBILJEŽJE (prosjeak ±SD)	Dobra [D] (SPPB 10-12)	Osrednja [O] (SPPB 7-9)	Loša [L] (SPPB 0-6)	p*	Post-hoc**
D vitamin (nmol/L)	59,9±12,4	50,8±14,2	35,9±12,9	<0,001	D-L, O-L
Mineralna gustoća kosti (g/cm ²)					
Slabinska kralješnica	1,041±0,171	1,007±0,182	0,917±0,208	0,071	-
Kuk ukupno	1,019±0,132	0,948±0,143	0,912±0,160	0,052	D-L
Vrat bedrene kosti	0,923±0,12	0,842±0,149	0,7596±0,152	0,002	D-L, O-L

D vitamin - 25-hidroksivitamin D; SD - standardna devijacija; p - značajnost korelacije; SPPB - kratki test za procjenu tjelesne sposobnosti koji uključuje procjenu normalne brzine hoda, procjenu snage mišića nogu na osnovi procjene brzine ustajanja sa stolca te procjenu ravnoteže tandemskim testom; *analiza varijance; **LSD *post-hoc* test za analizu varijance, prikaz statistički značajnih usporedba parova na razini p<0,05.

Iako nije dokazana statistička značajnost razlika u vrijednosti BMD-u između pojedinih skupina tjelesne sposobnosti na slabinskoj kralješnici rezultati ukazuju na jasan trend smanjenja BMD-a s padom tjelesne sposobnosti od dobre prema lošoj (LSD *post-hoc* test za analizu varijance p=0,071), (tablica 22).

Korelacija dobi, trajanja menopauze i indeksa tjelesne mase s mineralnom gustoćom kosti pokazala je statistički značajnu povezanost sva tri navedena pokazatelja s mineralnom gustoćom kosti mjerenom na vratu bedrene kosti, kuku ukupno i slabinskoj kralješnici (tablica 23). Korelacija dobi i trajanja menopauze s mineralnom gustoćom kosti bila je očekivano negativna (tablica 23). ITM bio je pozitivno i najčvršće povezan s

izmjenom ukupnom mineralnom gustoćom kosti na kuku (slabinska kralješnica $r=0,32$, $p<0,001$; kuk ukupno $r=0,36$ $p<0,001$; vrat bedrene kosti $r=0,23$, $p<0,001$), (tablica 23).

Tablica 23. **Korelacija dobi, trajanja menopauze i indeksa tjelesne mase s mineralnom gustoćom kosti**

	Svi ispitanici N 194	
	R	P
Dob (godine) vs. BMD slabinska kralješnica (g/cm^2)	-0,18	0,036
Dob (godine) vs. BMD kuk ukupno (g/cm^2)	-0,25	<0,001
Dob (godine) vs. BMD vrat bedrene kosti (g/cm^2)	-0,20	0,006
Trajanje menopauze (godine) vs. BMD slabinska kralješnica (g/cm^2)	-0,16	0,027
Trajanje menopauze (godine) vs. BMD kuk ukupno (g/cm^2)	-0,28	<0,001
Trajanje menopauze (godine) vs. BMD vrat bedrene kosti (g/cm^2)	-0,21	0,003
ITM (kg/m^2) vs. BMD slabinska kralješnica (g/cm^2)	0,32	<0,001
ITM (kg/m^2) vs. BMD kuk ukupno (g/cm^2)	0,36	<0,001
ITM (kg/m^2) vs. BMD vrat bedrene kosti (g/cm^2)	0,23	<0,001

N - broj ispitanika; vs. - versus; r - Pearsonov koeficijent korelacije; p - značajnost korelacije (na razini $p<0,05$);

BMD - mineralna gustoća kosti, ITM - indeks tjelesne mase

4.1. REZULTATI SAŽETO PRIKAZANI PREMA CILJEVIMA ISTRAŽIVANJA

ad. 1. Utvrditi razinu tjelesne sposobnosti u žena u postmenopauzi

Tjelesna sposobnost u žena u postmenopauzi je osrednja, (SPPB $7,77 \pm 2,37$ SD). Smanjuje se s dobi, ($r=-0,49$; $p<0,001$). Pozitivno je povezana s razinom tjelesne aktivnosti ($r=-0,34$; $p<0,001$).

ad. 2. Utvrditi koncentraciju vitamina D u žena u postmenopauzi

Prevalencija različitih stupnjeva nedostatka vitamina D u žena u postmenopauzi je visoka. U samo 9,3% žena u postmenopauzi izmjerena je suficijentna koncentracija vitamina D. Prevalencija insuficijencije vitamina D ($25(\text{OH})\text{D} < 75$ nmol/L) iznosi 90,7%. Prevalencija deficita vitamina D ($25(\text{OH})\text{D} < 50$ nmol/L) iznosi 59,3%. Prevalencija teškog deficita vitamina D ($25(\text{OH})\text{D} < 30$ nmol/L) iznosi 14,4%. Prevalencija teškog deficita vitamina D u ispitanica dobi ≥ 70 godina iznosi 36,7%.

Izmjerena je prosječna koncentracija vitamina D u žena u postmenopauzi od 49,1 nmol/L ($\pm 17,1$ SD). Koncentracija vitamina D u žena u postmenopauzi smanjuje se s porastom dobi, ($r=-0,25$; $p<0,001$). Utvrđeno je prosječno smanjenje koncentracije vitamina D od 0,52 nmol/L za svaku godinu života. Izražene su sezonske varijacije u koncentraciji vitamina D. Najniža prosječna koncentracija vitamina D izmjerena je u kasnu zimu i rano proljeće, a najviša u ljeto i ranu jesen. Utvrđena je statistički značajno niža prosječna koncentracija vitamina D u proljeće u odnosu na ljeto ($p=0,030$.)

ad. 3. Utvrditi povezanost između razine tjelesne sposobnosti i koncentracije vitamina D u žena u postmenopauzi

Povezanost koncentracije vitamina D i tjelesne sposobnosti je pozitivna i značajna

statistički ($r=0,59$; $p<0,001$). Najniža prosječna koncentracija vitamina D izmjerena je u žena u postmenopauzi s lošom tjelesnom sposobnosti, a najviša u žena s dobrom tjelesnom sposobnosti (dobra tjelesna sposobnost vs. loša; $59,9$ nmol/L ($\pm 12,4$ SD) vs. $35,9$ nmol/L ($\pm 12,9$ SD), $p<0,001$). Prevalencija teškog nedostatka vitamina D ($25(\text{OH})\text{D} < 30$ nmol/L) statistički je značajno veća u žena u postmenopauzi s lošom tjelesnom sposobnosti u odnosu na one s dobrom tjelesnom sposobnosti ($39,3\%$ vs. $5,5\%$; $p<0,001$). Može se očekivati pad koncentracije vitamina D za $4,3$ nmol/L za svaki stupanj smanjenja tjelesne sposobnosti, (linearna regresija, 95% vjerojatnost, interval pouzdanosti $3,49-5,13$).

ad. 4. Utvrditi koji od testova tjelesne sposobnosti je naj snažnije povezan s koncentracijom vitamina D u žena u postmenopauzi

Od pojedinačnih testova tjelesne sposobnosti naj snažniju povezanost s koncentracijom vitamina D pokazali su testovi brzine hoda i snaga stiska šake (normalna brzina hoda: $r=0,50$, $p<0,001$; najveća brzina hoda $r=0,60$, $p<0,001$; snaga stiska dominantne šake: $r=0,53$, $p<0,001$).

ad. 5. Utvrditi povezanost između razine tjelesne sposobnosti i mineralne gustoće kosti u žena u postmenopauzi

Tjelesna sposobnost je pozitivno povezana s mineralnom gustoćom kosti u žena u postmenopauzi na sva tri mjerena mjesta uz statističku značajnost povezanosti na kuku ukupno i na vratu bedrene kosti (kuk ukupno: $r=0,19$, $p=0,031$; vrat bedrene kosti: $r=0,24$, $p=0,011$; slabinska kralješnica: $r=0,04$; $p=0,412$). Smanjenje mineralne gustoće kosti s padom tjelesne sposobnosti od dobre prema lošoj najizraženije je na vratu bedrene kosti ($p=0,002$).

ad. 6. Utvrditi povezanost između koncentracije vitamina D i mineralne gustoće kosti u žena u postmenopauzi

Koncentracija vitamina D pozitivno je povezana s mineralnom gustoćom kosti u žena u postmenopauzi na sva tri mjerena mjesta uz statističku značajnost povezanosti na kuku ukupno i vratu bedrene kosti (kuk ukupno: $r=0,18$, $p=0,026$; vrat bedrene kosti: $r=0,20$, $p<0,001$; slabinska kralješnica: $r=0,13$, $p=0,193$). Prevalencija teškog deficita vitamina D ($25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ nmol/L}$) u žena u postmenopauzi značajno je veća u žena s osteoporozom u odnosu na žene s urednom mineralnom gustoćom kosti (29,6% vs. 9,8%).

5. RASPRAVA

Određivanje koncentracije 25(OH)D u krvi smatra se dobrim pokazateljem statusa vitamina D u tijelu. Nema opće prihvaćenih smjernica o tome koja koncentracija 25(OH)D predstavlja dostatnu koncentraciju vitamina D (suficijenciju vitamina D), odnosno dobar status vitamina D u tijelu. Utvrđena je jasna obrnuta povezanost između serumske koncentracije 25(OH)D i PTH, tj. serumska koncentracija PTH pada kada raste serumska koncentracija 25(OH)D (80). Koncentracija serumskog PTH se stabilizira kada je koncentracija 25(OH)D suficijentna ili dostatna. Tako prema većini studija i vodećih stručnjaka iz ovog područja suficijentna koncentracija vitamina D (25(OH)D) iznosi oko 75 nmol/L (30 ng/ml) što je ujedno i najniža koncentracija vitamina D sposobna spriječiti porast PTH te osigurati učinkovitu apsorpciju Ca u crijevu kako bi se osiguralo zdravlje kosti (33,78-80). Rezultati ovog istraživanja ukazuju na veliku prevalenciju nedostatka vitamina D u hrvatskih žena u postmenopauzi. U 90,7% ispitanica izmjerena je insuficijentna ili neadekvatna koncentracija vitamina D, a samo u 9,3% ispitanica izmjerena je suficijentna ili adekvatna koncentracija vitamina D (koncentracija 25(OH)D \geq 75 nmol/L) koja ukazuje na uredan status vitamina D u tijelu. Navedeni rezultat je interesantan jer su do sada zabilježene različite (često neočekivane) prevalencije nedostatka vitamina D kao i različite prosječne koncentracije vitamina D u različitim populacijama diljem svijeta. Najveća prevalencija teškog deficita vitamina D (izražena kao koncentracija 25(OH)D $<$ 25 nmol/L) u svijetu zabilježena je na području Južne Azije i na Srednjem Istoku (84,85). Na području Evrope u skandinavskim zemljama zabilježena je najmanja, a na jugu Evrope najveća prevalencija nedostatka vitamina D

(85,115). Navedeni rezultati su u suprotnosti s očekivanjima, a vjerojatno su povezani s različitim običajima izlaganja suncu, prehranbenim navikama i nadoknadom vitamina D. Na području Južne Azije i Srednjeg Istoka su većinom zemlje islamske vjeroispovijesti gdje je uobičajeno pokrivanje žena, dok se u skandinavskim zemljama hrana uobičajeno obogaćuje vitaminom D i konzumira se masna riba koja je prirodni izvor vitamina D. Razlike u statusu vitamina D u žena u postmenopauzi između pojedinih evropskih zemalja potvrdilo je i recentno istraživanje (36). U navedenom istraživanju mjerenje koncentracije vitamina D provedeno je u 8,532 žene u postmenopauzi s osteoporozom ili osteopenijom u ukupno 9 evropskih zemalja. Izmjerena je prosječna koncentracija vitamina D od 61,2 nmol/L ($\pm 27,2$ SD) uz najmanju izmjerenu vrijednost u Francuskoj, a najveću u Španjolskoj. Također razlike u izmjerenim prosječnim koncentracijama vitamina D između svih 9 zemalja bile su statistički značajne ($p < 0,001$), dok je skupna prevalencija deficita vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 50 nmol/L) iznosila 32,1% (36).

Na području Hrvatske istraživanje Kraljevića i suradnika utvrdilo je vrlo veliku prevalenciju nedostatka vitamina D u hrvatskih žena u postmenopauzi koje su se liječile radi osteoporoze. Insuficijencija vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 75 nmol/L) zabilježena je u 97% žena, a deficit vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 50 nmol/L) zabilježen je u 75% žena (116). Ovo istraživanje pokazuje sličnu, vrlo visoku prevalenciju različitih stupnjeva nedostatka vitamina D u hrvatskih žena u postmenopazi koje se do sada nisu liječile radi osteoporoze. Izmjerena je prevalencija insuficijencije vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 75 nmol/L) od 90,7%, deficita vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 50 nmol/L) od 59,3% i teškog deficita vitamina D

(koncentracija 25(OH)D < 30 nmol/L) od 14,4%. Zabrinjavajuće je da skoro 60% hrvatskih žena u postmenopauzi ima koncentraciju vitamina D ispod one koja se smatra neophodnom za očuvanje zdravlja kosti, tj. manju od 50 nmol/L. Oba istraživanja provedena u Hrvatskoj ukazuju na loš status vitamina D u hrvatskih žena u postmenopauzi (bilo da su liječene ili nisu liječene radi osteoporoze), a utvrđeni status vitamina D lošiji je nego u većini evropskih zemalja. O razlozima se može nagađati. Hrvatska je smještena iznad 35-tog stupnja zemljopisne širine, točnije od 42-og do 46-tog stupnja sjeverne zemljopisne širine, što onemogućava stvaranje vitamina D u koži pri izlaganju suncu od listopada do ožujka. Hrana u Hrvatskoj se uobičajeno ne obogaćuje vitaminom D i prosječna konzumacija ribe, a tako i masne ribe, kao prirodnog izvora vitamina D je malena. Nadoknada vitamina D uobičajeno se propisuje samo ženama s dijagnosticiranim osteoporozom, a suradljivost bolesnica pri uzimanju suplemenata je loša. U ovom istraživanju izmjerena je prosječna koncentracija vitamina D od 49,1 nmol/L ($\pm 17,1$ SD) što je slično utvrđenoj prosječnoj koncentraciji vitamina D u žena u postmenopauzi u Italiji, zemlji koja je mediteranska zemlja smještena na jugu Evrope kao i Hrvatska (117).

Status vitamina D je negativno povezan s dobi. Starije osobe su pod povećanim rizikom od nedostatka vitamina D radi smanjene sposobnosti stvaranja vitamina D u koži pod utjecajem UVB zraka. Stvaranje vitamina D u koži je smanjeno jer starenjem koža postaje sve tanja i ima manje 7-dehidrokolesterola, prekursora vitamina D. Osim toga starije osobe se manje kreću i manje izlažu kožu suncu (118,119). Može se pretpostaviti da je i prevalencija bolesti povezanih s nedostatkom vitamina D veća u starijih nego u

mlađih osoba. Kod bubrežnog zatajenja negativan utjecaj na drugu hidroksilaciju u bubregu i stvaranje 1,25-dihidroksivitamina D nastaje pri smanjenju klirensa kreatinina ispod 65 ml/min (120). Najniže izmjerene koncentracije vitamina D, odnosno najveću prevalenciju nedostatka vitamina D nalazimo upravo u starijih institucionalno smještenih osoba (118,119). U ovom istraživanju potvrđena je negativna povezanost dobi i koncentracije vitamina D (Pearsonov test $r=-0,25$; $p<0,001$) uz prosječno smanjenje koncentracije vitamina D od 0,52 nmol/L za svaku godinu života. Podjela ispitanica prema dobi u tri skupine (50-59, 60-69 i 70 i više godina) pokazala je jasan obrazac veće učestalosti, kao i težeg stupnja nedostatka vitamina D, u starijim dobnim skupinama. Tako su ispitanice dobi 70 i više godina imale u čak 36,7% slučajeva teški deficit vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 30 nmol/L). Obizrom na utvrđenu visoku prevalenciju teškog deficita vitamina D u starijih žena u postmenopauzi rezultati ovog istraživanja opravdavaju preporuke da se osobama iznad 65 godina neovisno o mineralnoj gustoći kosti osigura tijekom cijele godine (ne samo u zimskim mjesecima) suplementacija vitaminom D u dnevnoj dozi od 800 IJ (81). Smatra se da navedena dnevna doza vitamina D sigurava u većine osoba ciljnu vrijednost vitamina D od 50 nmol/L koja bi trebala osigurati zdravlje kosti, čak i u uvjetima smanjenog unosa kalcija hranom (81).

Sezonske varijacije u koncentraciji vitamina D očekuju se u zemljama udaljenim od ekvatora, odnosno smještenim iznad 35-tog stupnja zemljopisne širine (bilo sjeverne ili južne). To je zbog toga što na tim zemljopisnim širinama zenitni kut upada sunčevih zraka ovisi ne samo o dobu dana već i o godišnjem dobu. Istraživanja pokazuju da se

očekuje najveća prevalencija nedostatka vitamina D u kasnu zimu i rano proljeće, dok se najbolji status vitamina D očekuje u ljeto i ranu jesen (121). U ovom istraživanju analiza sezonskih varijacija vitamina D prema mjesecu u godini pokazala je najnižu izmjerenu prosječnu koncentraciju vitamina D u 3. i 4. mjesecu (što odgovara kasnoj zimi i ranom proljeću), a najvišu u 7., 8., 9. i 10. mjesecu (što odgovara u ljetu i ranoj jeseni). Agregacija podataka u četiri godišnja doba ukazala je na postojanje još snažnije izraženih razlika (prosjeci: proljeće $41,10 \pm 15,89$ nmol/L; ljeto $55,32 \pm 19,05$ nmol/L; jesen $49,10 \pm 14,96$ nmol/L; zima $47,74 \pm 16,79$ nmol/L), odnosno utvrđena je statistički značajno niža prosječna koncentracija vitamina D u proljeće u odnosu na ljeto ($p=0,030$). Zabrinjavajuće je da je izmjerena prosječna koncentracija vitamina D u hrvatskih žena u postmenopazi bila veća od 50 nmol/L samo u 7., 8., 9., i 10. mjesecu dok je ostatak godine (preostalih 8 mjeseci) bila ispod navedene razine koja se smatra neophodnom za očuvanje zdravlja kosti.

Pretilost se povezuje s lošijim statusom vitamin D (121,122) i višom koncentracijom PTH (123,124). Mogući uzroci navedene povezanosti nalaze se u smanjenom izlaganju suncu zbog slabije mobilnosti pretilih osoba i u većoj pohrani vitamina D u masnom tkivu. Istraživanja pokazuju da antropometrijske mjere posjeduju manju snagu utvrđivanja negativne povezanosti između pretilosti i statusa vitamina D što ukazuje na važniju specifičnu ulogu masnog tkiva (124) od ranije spomenute smanjene mobilnost i pohrane vitamina D u pretilih osoba. U ovom istraživanju korištene su samo antropometrijske mjere za procjenu pretilosti (visina, težina, ITM) i nije utvrđena signifikantna povezanost između ITM i serumske koncentracije vitamina D iako je

predznak korelacije bio očekivano negativan (Pearsonov test $r=-0,04$; $p=0,571$). Također nakon što su ispitanice prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (125) podijeljene u tri skupine ovisno o indeksu tjelesne mase (normalna tjelesna težina ITM 18,5-24,99; prekomjerna tjelesna težina ITM 25,0 do 29,99; pretilost ITM 30,00 i više) provedena je usporedba koncentracije vitamina D između te tri skupine. Rezultat analize varijance također nije ukazao na postojanje statistički značajne razlike u prosječnoj koncentraciji vitamina D između ove tri skupine ($F=0,36$; $p=0,697$). Dijelom razlog izostanka statističke značajnosti negativne povezanosti tjelesne težine i koncentracije vitamina D može biti i u relativno malom uzorku ispitanika. Zabrinjava to što izmjeren prosječni ITM u hrvatskih žena u postmenopazi iznosi $29,0 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 4.7 \text{ SD}$) što je na granici prema pretilosti ($\text{ITM} > 30 \text{ kg/m}^2$), (125).

Koncentracije 25(OH)D između 75 i 50 nmol/L (30 do 20 ng/ml) smatraju se nedostatkom (insuficijencijom) vitamina D i imaju negativan učinak na mineralu gustoću kosti. Vrijednosti 25(OH)D manje od 50 nmol/L smatraju se deficitom vitamina D. Vrijednosti 25(OH)D manje od 25-20 nmol/L uzrokuju ozbiljan poremećaj metabolizma kosti, odnosno ovisno o dobi rahitis ili osteomalaciju (33,78-80). Rezultati ovog istraživanja potvrđuju povezanost koncentracije vitamina D s mineralnom gustoćom kosti. U ovom istraživanju je prosječna koncentracija vitamina D bila manja u ispitanica s osteoporozom u odnosu na ispitanice s urednom mineralnom gustoćom kosti ($45,7 \text{ nmol/L}$ vs. $50,6 \text{ nmol/L}$). Prevalencija teškog deficita vitamina D bila je veća u ispitanica s osteoporozom u odnosu na ispitanice s urednom mineralnom gustoćom kosti (koncentracija 25 (OH)D $< 30 \text{ nmol/L}$; $29,6\%$ vs. $9,8 \%$). Koncentracija vitamina D bila

je statistički značajno i pozitivno povezana s mineralnom gustoćom kosti (BMD g/cm²) izmjenom ukupno na kuku (Pearsonov test $r=0,18$; $p=0,026$) i na vratu bedrene kosti (Pearsonov test $r=0,20$; $p<0,001$). Povezanost koncentracije vitamina D i mineralne gustoće kosti na slabinskoj kralješnici bila je pozitivna, ali ne i statistički značajna (Pearsonov test $r=0,13$; $p=0,193$). U kliničkim istraživanjima koncentracija 25(OH)D pokazuje pozitivnu povezanost s mineralom gustoćom kosti u starijih osoba (56). Recentno istraživanje provedeno u Italiji na populaciji zdravih žena u generativnoj dobi pokazalo je značajnu i pozitivnu povezanost koncentracije vitamina D i mineralne gustoće kosti izmjere na slabinskoj kralješnici dok nije ustanovljena povezanost između koncentracije vitamina D i mineralne gustoće kosti izmjerene na kuku i vratu bedrene kosti (126). Negativan utjecaj neadekvatne koncentracije 25(OH)D (insuficijencije ili deficita vitamina D) na kost objašnjava se time što dolazi do pojačane sekrecije PTH radi niske koncentracije serumskog kalcija. Hipokalcemija ili tendencija hipokalcemiji u nedostatku vitamina D uzrokovana je neadekvatnom apsorpcijom kalcija u crijevu. Bez vitamina D apsorbira se svega 10-15% kalcija iz hrane. Vitamin D povećava apsorpciju kalcija u crijevu na 30-40% (80). Porast PTH uzrokuje aktivaciju osteoklasta i ubranu resorpciju i pregradnju kosti što doprinosi patogenezi osteoporoze. Dakle u hipovitaminozi D razvija se sekundarni hiperparatireoidizam uz nisku vrijednost serumskog 25(OH)D, nisko normalan ili snižen serumski kalcij i serumski fosfor. Hipofosfatemija je izražena i javlja se prije hipokalcemije, a nastaje radi smanjene apsorpcije fosfata u crijevu koja prati smanjenu apsorpciju kalcija te radi pojačanog izlučivanja fosfata bubrezima što je uzrokovano direktnim utjecajem PTH na bubreg. S druge strane PTH zaustavlja kalcij u bubrezima reapsorpcijom u distalnom tubulu što

smanjuje kalciuriju. Također radi PTH-om posredovane aktivacije osteoklasta povišeni su i markeri koštane pregradnje (razgradni produkti kolagena u serumu i urinu), (88,126). Kako bi se omogućila adekvatna apsorpcija kalcija u crijevu i spriječila pojava sekundarnog hiperparatireoidizma te osiguralo zdravlje kosti (odnosno spriječio pad BMD-a) koncentracija 25(OH)D mora biti barem 50 nmol/L, što ujedno predstavlja i minimalni terapijski cilj pri nadoknadi vitamina D.

Tjelesna sposobnost definirana je kao sposobnost izvođenja različitih standardiziranih zadataka koji ukazuju na mišićnu snagu i brzinu te na ravnotežu. U istraživanjima potvrđeni su testovi za procjenu mišićne snage, brzine hoda i ravnoteže kao pouzdani i osjetljivi instrumenti procjene tjelesne sposobnosti. Kratki test za procjenu tjelesne sposobnosti - SPPB predstavlja složeni instrument procjene tjelesne sposobnosti. On uključuje procjenu uobičajene brzine hoda, ravnoteže tandemskim testom i mišićne snage nogu mjerenjem brzine ustajanja sa stolca u 5 uzastopnih pokušaja bez pomoći ruku (4,5). U ovom istraživanju za procjenu tjelesne sposobnosti korišteni su SPPB i snaga stiska šake mjerena hidrauličkim dinamometrom. Rezultati dosadašnjih istraživanja pokazuju povezanost tjelesne sposobnosti s brojnim važnim sa zdravljem povezanim događajima u različitim populacijama ispitanika kao što su mortalitet, morbiditet, kvaliteta života, razina onesposobljenosti i institucionalizacija (3,8-11,127). Stoga je bilo zanimljivo procijeniti tjelesnu sposobnost u hrvatskih žena u postmenopauzi. Danas se zna da na tjelesnu sposobnost utječu naslijeđe, dob, spol, razina tjelesne aktivnosti, različite bolesti (posebice neuromuskularne) i lijekovi (7,128-130).

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je tjelesna sposobnost u hrvatskih žena u postmenopauzi osrednja. U ispitivanom uzorku izmjerena je prosječna vrijednost SPPB-a od 7,77 ($\pm 2,37$ SD) na skali od 0-12 na kojoj se vrijednost SPPB-a od 7-9 procjenjuje kao osrednja tjelesna sposobnost. Podjednak udio ispitanica imao je izmjerenu lošu i dobru tjelesnu sposobnost (28,9 % loša vs. 28,3% dobra), a najveći udio osrednju tjelesnu sposobnost (42,8%). Najbolje su ispitanice izvele standardizirani test za procjenu brzine hoda (79,9% ispitanica je imalo dobru ili izvrsnu brzinu hoda), nešto lošije test za procjenu ravnoteže (59,3% ispitanica imalo je dobru ili izvrsnu ravnotežu), a najlošije test za procjenu snage mišića nogu (tek 35% ispitanica imalo je dobru ili izvrsnu brzinu ustajanja sa stolca, 52,6 % ispitanica test je izvelo osrednje ili loše, a 12,4% ispitanica nije se moglo ustati sa stolca 5 puta za redom bez pomoć ruku). Iz rezultata proizlazi zaključak kako bi se najučinkovitije mogla povećati ukupna razina tjelesne sposobnosti hrvatskih žena u postmenopauzi upravo programima koji bi omogućili povećanje snage mišića nogu i poboljšanje ravnoteže.

Nedvojbeno je da se tjelesna sposobnost smanjuje starenjem (129,130). To potvrđuju i rezultati ovog istraživanja. Korelacija dobi i tjelesne sposobnosti (mjerene SPPB-om) bila je negativna i značajna (Pearsonov test $r=-0,49$; $p<0,001$). Prosječno izmjerena tjelesna sposobnost u ispitanica dobi 50-64 godine u odnosu na ispitanice dobi 65 i više godina bila je statistički značajno manja u starijoj dobnoj skupini (SPPB: $8,45 \pm 2,10$ SD vs. $6,38 \pm 2,29$ SD; $p<0,001$). Ne samo da je ukupna tjelesna sposobnost u ispitivanoj populaciji bila manja u starijoj dobnoj skupini već su izmjerene vrijednosti svih pojedinačnih pokazatelja tjelesne sposobnosti bile značajno manje u starijoj dobnoj skupini (normalna i najveća brzina hoda, ravnoteža, snaga stiska šake - razina značajnosti

$p < 0,001$; test ustajanja sa stolca - razina značajnosti $p=0,001$). Smanjenje tjelesne sposobnosti starenjem povezano je sa sarkopenijom, odnosno s progresivnim gubitkom mišićne mase starenjem (129,130). Sarkopenija uzrokuje progresivno smanjenje mišićne snage ali i mišićne izdržljivosti te brzine i koordinacije. Navedeno se objašnjava činjenicom da se starenjem smanjuje udio tip I i tip II mišićnih vlakana u pojedinoj motornoj jedinici. Ipak prevladava gubitak tip II mišićnih vlakana, a upravo su tip II (tzv. bijela) mišićna vlakna odgovorna za brzinu i snagu pri kontrakciji mišića i prva se aktiviraju pri padu. Stoga sarkopenija pridonosi povećanom riziku za pad u starijih osoba (129,130). Za očuvanje mišićne mase u starosti važna je tjelesna aktivnost i treba ju poticati. Vjerojatno je da na smanjenje tjelesne sposobnosti starenjem utječe i nedostatna koncentracija vitamina D u starijih osoba (131).

Zadnjih nekoliko godina tjelesna sposobnost povezuje se sa statusom vitamina D u tijelu (31,70,131). Vrsta i mehanizam ostvarivanja te povezanosti nije do kraja poznat. Smatra se da je glavni mehanizam učinka vitamina D na tjelesnu sposobnost preko genomskog učinaka 1,25-dihidroksivitamina D na mišić (70). On se ostvaruje preko vezanja za visoko-specifični receptor u stanici. Taj kompleks vitamina D i VDR-a u stanici dovodi do povećanja ili umanjenja aktivnosti određenih gena i time moduliranja sinteze njima reguliranih bjelančevina (32). U stanjima deficita vitamina D dolazi do strukturnih promjena u tipu II mišićnih vlakana, a liječenje aktivnim oblikom vitamina D može povećati broj i veličinu tip II mišićnih vlakana u starijih žena unutar 3 mjeseca od liječenja što se objašnjava upravo genomskim učinkom vitamina D na *de novo* sintezu proteina u mišiću (37). Istraživanja pokazuju da se starenjem smanjuje ne samo koncentracija vitamina D (što je potvrdilo i ovo istraživanje) već se smanjuje i broj

receptora za vitamin D što zajedno doprinosi smanjivanju razine tjelesne sposobnosti starenjem (38). Na učinke vitamina D na mišić utječe i genski polimorfizam VDR-a, odnosno čini se da mišićna snaga ovisi i o tipu VDR-a u mišićnoj stanici čime se dijelom može objasniti i utjecaj nasljeđa na tjelesnu sposobnost (71).

Rezultati ovog istraživanja potvrđuju pozitivnu i statistički značajnu povezanost koncentracije vitamina D i tjelesne sposobnosti mjerene SPPB-om (Pearsonov test $r=0,59$; $p<0,001$). Rezultati ovog istraživanja također ukazuju da se može očekivati pad koncentracije vitamina D za 4,3 nmol/L za svaki stupanj smanjenja tjelesne sposobnosti (linearna regresija, 95% vjerojatnost, interval pouzdanosti 3,49-5,13). Od pojedinačnih testova tjelesne sposobnosti naj snažniju povezanost s koncentracijom vitamina D pokazuju testovi brzine hoda (normalna brzina hoda: Pearsonov test $r=0,50$; $p<0,001$; najveća brzina hoda: Pearsonov test $r=0,60$; $p<0,001$), i snaga stiska dominantne šake (Pearsonov test $r=0,53$; $p<0,001$). Kada su ispitanice podijeljene u tri skupine prema izmjerenoj tjelesnoj sposobnosti najniža prosječna koncentracija vitamina D izmjerena je upravo u skupini ispitanica s lošom tjelesnom sposobnosti, a najviša u skupini ispitanica s dobrom tjelesnom sposobnosti. Odnosno izmjerene prosječne koncentracije vitamina D u skupini ispitanica s dobrom, osrednjom i lošom tjelesnom sposobnosti iznosile su kako slijedi 59,9 nmol/L ($\pm 12,4$ SD) vs. 50,8 nmol/L ($\pm 14,2$ SD), vs. 35,9 nmol/L ($\pm 12,9$ SD) uz statističku značajnost usporedbe svih parova (analiza varijance, $p<0,001$). Razlika u prevalenciji teškog nedostatka vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 30 nmol/L) bila je statistički značajna između skupine ispitanica s lošom tjelesnom sposobnosti u odnosu na skupinu ispitanica s dobrom tjelesnom sposobnosti (5,5% vs. 39,3%; $p<0,001$). Obzirom na u ovom istraživanju jasno utvrđenu statistički značajnu i pozitivnu povezanost dobrog

statusa vitamina D u tijelu i tjelesne sposobnosti suplementacija vitamina D čini se kao jednostavna i jeftina metoda za podizanje razine ukupne tjelesne sposobnosti, no rezultati dosadašnjih istraživanja su kontradiktorni (131). Tako primjena 8400 IJ vitamina D tjedno kroz 16 tjedana u populaciji starijih ispitanika s početnom vrijednosti vitamina D manjom od 50 nmol/L nije dovela do značajne promjene u vrijednosti SPPB u odnosu na placebo (132). Izostanak učinka možda se može objasniti kratkim trajanjem istraživanja budući da se učinak vitamina D na mišićno tkivo ostvaruje genomski preko utjecaja na *de novo* sintezu proteina. Čini se da duža primjena vitamina D u višim dozama uz kosuplementaciju kalcijem ima povoljan učinak na tjelesnu sposobnost. Tako je mjesečna primjena visokih doza vitamina D kroz 6 mjeseci (150 000 IJ mjesečno prva dva mjeseca, 90 000 IJ mjesečno slijedeća 4 mjeseca) uz istovremenu primjenu kalcija u institucionalno smještenih starijih osoba pokazala statistički značajno povećanje snage mišića nogu u odnosu na placebo (133).

Istraživanja ukazuju da ne samo da postoji pozitivna povezanost između koncentracije vitamina D s trenutnom razinom tjelesne sposobnosti u starijih osoba već da starije osobe s lošim statusom vitamina D imaju veći rizik daljnjeg smanjivanja tjelesne sposobnosti u idućih nekoliko godina života (41). Na osnovi rezultata ovog istraživanja možemo pretpostaviti da je u Hrvatskoj gotovo 40% žena u postmenopauzi dobi dobi 70 i više godina pod povećanim rizikom od daljnjeg smanjivanja tjelesne sposobnosti u slijedećih 3 godine obzirom da je izmjerena prevalencija teškog deficita vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 30 nmol/L) u navedenoj skupini ispitanica iznosila 37%. Navedeni zaključak je zabrinjavajući budući da se tjelesna sposobnost povezuje s kvalitetom života, razinom onesposobljenosti, rizikom od institucionalizacije i rizikom od smrti.

Tjelesna sposobnost pozitivno je povezana s razinom tjelesne aktivnosti (134). Starije osobe su manje tjelesno aktivne i starenjem smanjuje se i tjelesna aktivnost. U ovom istraživanju, tj. u ispitivanoj populaciji prosječan broj sati dnevno proveden u sedentarnoj aktivnosti (sjedenje ili ležanje) tijekom prethodne godine iznosio je 12,5 sati ($\pm 2,3$ SD), odnosno čak 23,7% ispitanica navelo je sjedenje kao prevladavajuću tjelesnu aktivnost tijekom prethodnih 12 mjeseci. Korelacija tjelesne sposobnosti mjerene SPPB-om i tjelesne aktivnosti izražene procjenom ispitanika (0-3; 0=uglavnom sjedenje, 3=težak tjelesni rad) bila je pozitivna i statistički značajna ($r=0,21$; $p=0,003$). Korelacija tjelesne sposobnosti mjerene SPPB-om i tjelesne aktivnosti izražene brojem sati dnevno provedenim u sedentarnoj aktivnosti bila je negativna i statistički značajna ($r=-0,34$; $p<0,001$). Što znači da je tjelesna sposobnost bila veća što je bila veća tjelesna aktivnost u toku dana, odnosno manji broj sati proveden sedentarno u toku dana. Recentna studija provedena na starijoj populaciji ispitanika u Italiji potvrdila je statistički značajnu i pozitivnu povezanost tjelesne aktivnosti i tjelesne sposobnosti mjerene SPPB-om i snagom stiska šake (134). Iz navedenih rezultata može se pretpostaviti da se tjelesna sposobnost može unaprijediti podizanjem razine tjelesne aktivnosti, odnosno da treba poticati sve oblike tjelesne aktivnosti uključujući i hodanje.

Pojedine studije pokazuju povezanost tjelesne sposobnosti s mineralnom gustoćom kosti na kuku, kralješnici i podlaktici (12,13), s rizikom od pada (134) i rizikom za prijelom, posebice za prijelom kuka (14,15). Pojedine studije ne potvrđuju povezanost mineralne gustoće kosti i tjelesne sposobnosti (17,18). Čini se da od pojedinačnih pokazatelja tjelesne sposobnosti najčvršću povezanost s različitim ishodima

pokazuju brzina hoda i snaga stiska šake. Utvrđena je pozitivna povezanost snage stiska šake i lokalne mineralne gustoće kosti na podlaktici i šaci (23). Također studije uglavnom potvrđuju pozitivnu povezanost snage stiska šake i mineralne gustoće kosti u starijih muškaraca i žena na udaljenim mjestima kao što je slabinska kralješnica, dok su rezultati različitih studija o povezanosti snage stiska šake i mineralne gustoće kosti na kuku oprečni (12,18,24).

Rezultati ovog istraživanja potvrđuju povezanost tjelesne sposobnosti s mineralnom gustoćom kosti. Ukupna razina tjelesne sposobnosti (mjerena SPPB-om) bila je statistički značajno povezana s mineralnom gustoćom kosti izmjerenom ukupno na kuku i na vratu bedrene kosti (Pearsonov test: kuk ukupno $r=0,19$, $p=0,031$; vrat bedrene kosti $r=0,24$, $p=0,011$). Povezanost tjelesne sposobnosti i mineralne gustoće kosti na slabinskoj kralješnici bila je pozitivna, ali ne i statistički značajna (Pearsonov test $r=0,04$; $p=0,412$).

Pri podjeli ispitanica u tri skupine prema tjelesnoj sposobnosti (dobra, osrednja, loša) mineralna gustoća kosti mjerena na vratu bedrene kosti, ukupno kuku i slabinskoj kralješnici jasno se smanjivala od dobre prema lošoj tjelesnoj sposobnosti na sva tri mjerna mjesta. Trend smanjenja mineralne gustoće kosti s padom tjelesne sposobnosti od dobre prema lošoj bio je najizraženiji na vratu bedrene kosti gdje utvrđena statistički značajna razlika u BMD-u na razini cijelog uzorka kao i pri usporedbi parova dobre i loše te osrednje i loše tjelesne sposobnosti (LSD *post-hoc* test za analizu varijance; $p=0,002$).

Navedeni rezultati opravdavaju uvođenje procjene tjelesne sposobnosti u svakodnevnoj kliničkoj praksi dijagnostike osteoporoze.

Rezultati ovog istraživanja potvrdili su statistički značajnu povezanost indeksa tjelesne mase, dobi i trajanja menopauze s mineralnom gustoćom kosti na sva tri mjerna mjesta (slabinska kralješnica, kuk ukupno i vrat bedrene kosti). Korelacija dobi i trajanja menopauze s mineralnom gustoćom kosti bila je očekivano negativna, što znači da se mineralna gustoća kosti značajno smanjivala s porastom dobi i dužim trajanjem menopauze. Od navedena tri pokazatelja indeks tjelesne mase pokazao je najčvršću i pozitivnu povezanost s izmjerenom mineralnom gustoćom kosti na sva tri mjerna mjesta (slabinska kralješnica $r=0,32$, $p<0,001$; kuk ukupno $r=0,36$ $p<0,001$; vrat bedrene kosti $r=0,23$, $p<0,001$). Povezanost tjelesne težine, odnosno indeksa tjelesne mase i mineralne gustoće kosti na kralješnici i kuku u žena i muškaraca odavno je utvrđena (135). Protektivni učinak pretilosti na razvoj osteoporoze objašnjava se specifičnom ulogom masnog tkiva kao izvora estrogena, a ne samo mehaničkim opterećenjem na kost. Rezultati istraživanja pokazuju da je povezanost ITM i mineralne gustoće kosti čvršća u žena nego u muškaraca i izraženija na kuku nego na slabinskoj kralješnici. U žena se vrijednost ITM povezuje i s mineralnom gustoćom kosti na podlaktici, koja nije nosiva kost, što još više ukazuje na specifičnu ulogu masnog tkiva (135,136). I u ovom istraživanju ITM bio je najčvršće povezan upravo s mineralnom gustoćom kosti izmjerenom ukupno na kuku.

Sva tri ovim istraživanjem potvrđena pokazatelja mineralne gustoće kosti tj. dob, trajanje menopauze i ITM (tj. mala tjelesna masa) utvrđeni su kao klinički rizični čimbenici za osteoporotični prijelom od strane Svjetske zdravstvene organizacije (107).

6. ZAKLJUČAK

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na loš status vitamina D u hrvatskih žena u postmenopauzi radi utvrđene visoke prevalencije svih stupnjeva nedostatka vitamina D. Gotovo 60% ispitanica imalo je koncentraciju vitamina D manju od 50 nmol/L koja se smatra neophodnom za osiguranje zdravlja kosti. Obzirom da raste znanstvena spoznaja o tome kako neadekvatna koncentracija vitamina D može negativno utjecati na brojne skeletne i ne-skeletne fiziološke funkcije u organizmu neophodno je provođenje javno-zdravstvenih mjera s ciljem smanjenja prevalencije nedostatka vitamina D. Prvenstveno je potrebno educirati liječnike, a potom i sve stanovnike, posebice one pod povećanim rizikom od nedostatka vitamina D, o važnosti osiguranja adekvatnog statusa vitamina D za zdravlje kosti i mišića, ali i za prevenciju infekcija, autoimunih i malignih bolesti.

Rezultati ovog istraživanja također ukazuju da je prosječna razina tjelesne sposobnosti u hrvatskih žena u postmenopauzi osrednja, odnosno da se u gotovo jedne trećine žena u postmenopauzi može očekivati loša tjelesna sposobnost. Kako se loša tjelesna sposobnost u istraživanjima povezuje s povećanim rizikom od smrti, lošijom kvalitetom života i povećanim rizikom od nesposobnosti i institucionalizacije važno je unaprijediti razinu tjelesne sposobnosti u hrvatskih žena u postmenopauzi. Obzirom na ovim istraživanjem utvrđenu pozitivnu povezanost dobrog statusa vitamina D i tjelesne sposobnosti može se očekivati da će se provođenjem javno-zdravstvenih mjera za unaprjeđenje statusa vitamina D u hrvatskih žena u postmenopauzi poboljšati i tjelesna sposobnost. Rezultati ovog istraživanja pokazali su pozitivnu povezanost tjelesne sposobnosti i tjelesne aktivnosti. Stoga može se pretpostaviti da se razina tjelesne

spособnosti u žena u postmenopauzi može povećati i poticanjem svih oblika tjelesne aktivnosti uključujući i hodanje, a posebice provođenjem ciljanih programa za unaprjeđenje ravnoteže i snage mišića nogu.

Rezultati ovog istraživanja potvrđuju povezanost mineralne gustoće kosti u žena u postmenopauzi s dobi, trajanjem menopauze i indeksom tjelesne mase. No utvrđena je značajna i pozitivna povezanost koncentracije vitamina D i tjelesne sposobnosti s mineralnom gustoćom kosti izmjenom na kuku i vratu bedrene kosti uz sugestivan rezultat povezanosti koncentracije vitamina D i tjelesne sposobnosti s mineralnom gustoćom kosti na slabinskoj kralješnici. Navedeni rezultati upućuju na zaključak da se mineralna gustoća kosti, a time i čvrstoća kosti, u žena u postmenopauzi može povećati poboljšanjem statusa vitamina D i povećanjem razine tjelesne sposobnosti. Kako rezultati dosadašnjih istraživanja povezuju tjelesnu sposobnost i status vitamina D s rizikom od pada i prijeloma za očekivati je da će se provođenjem javno-zdravstvenih mjera s ciljem unaprjeđenja statusa vitamina D i tjelesne sposobnosti u hrvatskih žena u postmenopauzi smanji i rizik od osteoporotičnih prijeloma.

Iako je utvrđena pozitivna povezanost tjelesne sposobnosti s mineralnom gustoćom kosti procjena tjelesne sposobnosti ne može zamijeniti denzitometriju kosti u svakodnevnoj dijagnostici osteoporoze. No, rezultati ovog istraživanja ukazuju na potrebu prepoznavanja procjene tjelesne sposobnosti kao novog kliničkog rizičnog čimbenika za razvoj osteoporoze. Što znači da bi procjena tjelesne sposobnosti trebala postati svakodnevnom kliničkom praksom u dijagnostici i liječenju osteoporoze.

7. LITERATURA

1. World Health organisation. International classification of impairment, disability and handicap. Available at: <http://www.who.int/topics/disabilities/en>. Accessed: 30 June 2010.
2. World Health Organisation. International classification of functioning, disability and health – ICF. Available at: <http://www.who.int/topics/disabilities/en>. Accessed: 30 June 2010.
3. Guralnik JM, Branch LG, Cummings SR, Curb JD. Physical performance measures in aging research. *J Gerontol* 1989;44:M141-6.
4. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cesari M, Vellas B, Pahor M, Garndjean H. Physical performance measures as predictors of mortality in a cohort of community-dwelling older French women. *Eur J Epidemiol* 2006;21:113-22.
5. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L i sur. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994;49:M85-94.
6. Gerdhem P, Ringsberg KA, Akesson K. The relation between previous fractures and physical performance in elderly women. *Arch Phys Med Rehab* 2006;87:914-7.
7. Werle S, Goldhahn J, Drerup S, Simmen BR, Sprott H, Herren DB. Age- and gender-specific normative data of grip and pinch strength in a healthy adult Swiss population. *J Hand Surg* 2009;34:76-84.

8. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med* 1995;332:556-61.
9. Landi F, Russo A, Liperoti R i sur. Midarm muscle circumference, physical performance and mortality: results from the aging and longevity study in the Sirente geographic area (iSIRENTE) study. *Clin Nutr* 2010;29:441-7.
10. Shinkai S, Watanabe S, Kumagai S i sur. Walking speed as a good predictor for the onset of functional dependence in a Japanese rural community population. *Age Ageing* 2000;29:441-6.
11. Sokka T, Häkkinen A. Poor physical fitness and performance as predictors of mortality in normal populations and patients with rheumatic and other diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:S14-20.
12. Lindsey C, Brownbill RA, Bohannon RA, Ilich JZ. Association of physical performance measures with bone mineral density in postmenopausal women. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1102-7.
13. Kwon J, Suzuki T, Yoshida H i sur. Association between change in bone mineral density and decline in usual walking speed in elderly community-dwelling Japanese women during 2 years of follow-up. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:240-4.
14. Robbins JA, Schott AM, Garnero P, Delmas PD, Hans D, Meunier PJ. Risk factors for hip fracture in women with high BMD: EPIDOS study. *Osteoporos Int* 2005;16:149-54.
15. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H i sur. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;348:145-9.

16. Annweiler C, Beauchet O, Berrut G i sur. Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and muscle strength among older women? Results from baseline assessment of the EPIDOS study. *J Nutr Health Aging* 2009;13:90-5.
17. Proctor DN, Melton LJ, Khosla S, Crowson CS, O'Connor MK, Riggs BL. Relative influence of physical activity, muscle mass and strength on bone density. *Osteoporos Int* 2000;11:944-52.
18. Foley KT, Owings TM, Pavol MJ, Grabiner MD. Maximum grip strength is not related to bone mineral density of the proximal femur in older adults. *Calcif Tissue Int* 1999;64:291-4.
19. Desrosiers J, Bravo G, Hebert R, Dutil E. Normative data for grip strength of elderly men and women. *Am J Occup Ther* 1995;49:637-44.
20. Massy-Westropp N, Rankin W, Ahern M, Krishnan J, Hearn TC. Measuring grip strength in normal adults: reference ranges and a comparison of electronic and hydarulic instruments. *J Hand Surg Am* 2004;29:514-9.
21. Bautmans I, Gorus E, Njemini R, Mets T. Handgrip performance in relation to self-perceived fatigue, physical functioning and circulating IL-6 in elderly persons without inflammation. *BMC Geriatr* 2007;7:5.
22. Bautmans I, Njemini R, Lambert M, Demanet C, Mets T. Circulating acute phase mediators and skeletal muscle performance in hospitalized geriatric patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:361-7.
23. Di Monaco M, Di Monaco R, Manca M, Cavanna A. Handgrip strength is an independent predictor of distal radius bone mineral density in postmenopausal women. *Clin Rheumatol* 2000;19:473-6.

24. Dixon WG, Lunt M, Pye SR i sur. Low grip strength is associated with bone mineral density and vertebral fracture in women. *Rheumatology* 2005;44:642-6.
25. Campbell AJ, Reinken J, Allan BC, Martinez GS. Falls in old age: a study of frequency and related clinical factors. *Age Ageing* 1981;10:264-70.
26. Kanis JA, Burlet N, Cooper C i sur. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399-428.
27. Mayers AH, Young Y, Langlois JA. Prevention of falls in the elderly. *Bone* 1996;18:87S-101S.
28. Parkkari J, Kannus P, Palvanen M i sur. Majority of hip fractures occur as a result of fall and impact on the greater trochanter of the femur: a prospective controlled hip fracture study with 206 consecutive patients. *Calcif Tissue Int* 1999;65:183-7.
29. Nevitt MC, Cummings SR. Type of fall and risk of hip and wrist fractures: the study of osteoporotic fractures. The study of osteoporotic fractures research group. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:1226-34.
30. Kannus P, Leiponen P, Parkkari J, Palvanen M, Jarvinen M. A sideways fall and hip fracture. *Bone* 2006;39:383-4.
31. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002;75:611-5.
32. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:4-8.
33. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging* 2007;24:1017-29.

34. Sakuma M, Endo N, Oinuma T i sur. Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:1608-14.
35. Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Bentkover JD, Sen SS. Vitamin D inadequacy among post-menopausal women: a systematic review. *QJM* 2005;98:667-76.
36. Bruyere O, Malaise O, Neuprez A, Collette J, Reginster JY. Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1939-44.
37. Sorensen OH, Lund B, Saltin B i sur. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin Sci* 1979;56:157-61.
38. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004;19:265-9.
39. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ i sur. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80:752-8.
40. Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA study of elderly women. *Osteoporos Int* 2005;16:1425-31.
41. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ i sur. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2058-65.

42. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC i sur. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006.
43. Latham NK, Anderson CS, Reid IR. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical performance, and falls in older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1219-26.
44. Bischof-Ferarri HA, Stahelin HB, Dick W i sur. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343-51.
45. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stahelin HB i sur. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692. doi: 10.1136/bmj.b3692.
46. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
47. Von Mühlen DG, Greendale GA, Garland CF, Wan L, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels and bone mineral density in community-dwelling older women: the Rancho Bernardo study. *Osteoporos Int* 2005;16:1721-6.
48. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1052-8.
49. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D

50. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L i sur. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-76.
51. Hess A. Influence of light on the prevention of rickets. *Lancet* 1922;2:1222.
52. Windaus A, Linsert O. Vitamin D₁. *Ann Chem* 1928;465:148.
53. Brommage R, DeLuca HF. Evidence that 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is the physiologically active metabolite of vitamin D₃. *Endocr Rev* 1985;6:491-511.
54. Clemens TL, Garrett KP, Zhou XY, Pike JW, Haussler MR, Dempster DW. Immunocytochemical localization of the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in target cells. *Endocrinology* 1988;122:1224-30.
55. Jurutka PW, Whitfield GK, Hsieh JC, Thompson PD, Haussler CA, Haussler MR. Molecular nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression. *Rev Endocr Metab Disord* 2001;2:203-216.
56. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S i sur. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess* 2007;158:1-235.
57. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB i sur. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169:551-61.
58. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med* 2008;29:361-8.
59. Rhee HV, Coebergh JW, Vries ED. Sunlight, vitamin D and the prevention of cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev* 2009;18:458-75.

60. Gorham ED, Garland CF, Garland FC i sur. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007;32:210-6.
61. Froicu M, Cantorna MT. Vitamin D and the vitamin D receptor are critical for control of the innate immune response to colonic injury. *BMC Immunol* 2007;8:5.
62. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa women's health study. *Arthritis Rheum* 2004;50:72-7.
63. Van Baelen H, Bouillon R, De Moor P. Vitamin D-binding protein (Gc-globulin) binds actin. *J Biol Chem* 1980;255:2270-2.
64. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062-72.
65. Hoenderop JG, Voets T, Hoefs S i sur. Homo- and heterotetrameric architecture of the epithelial Ca²⁺ channels TRPV5 and TRPV6. *EMBO J* 2003;22:776-85.
66. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005;85:373-422.
67. Perez AV, Picotto G, Carpentieri AR, Rivoira MA, Peralta Lopez ME, Tolosa de Talamoni NG. Minireview on regulation of intestinal calcium absorption. Emphasis on molecular mechanisms of transcellular pathway. *Digestion* 2008;77:22-34.
68. Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption: a hypothesis. *Calcif Tissue Int* 1981;33:349-51.
69. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther* 2007;9 Suppl 1:S1.

70. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002;13:187-94.
71. Windelinckx A, De Mars G, Beunen G i sur. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene are associated with muscle strength in men and women. *Osteoporos Int* 2007;18:1235-42.
72. Nemere I, Schwartz Z, Pedrozo H, Sylvia VL, Dean DD, Boyan BD. Identification of a membrane receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ which mediates rapid activation of protein kinase C. *J Bone Miner Res* 1998;13:1353-9.
73. Massheimer V, Fernandez LM, Boland R, de Boland AR. Regulation of Ca²⁺ uptake in skeletal muscle by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: role of phosphorylation and calmodulin. *Mol Cell Endocrinol* 1992;84:15-22.
74. De Boland AR, Boland RL. Non-genomic signal transduction pathway of vitamin D in muscle. *Cell Signal* 1994;6:717-24.
75. Vazquez G, de Boland AR, Boland R. Stimulation of Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ channels as a potential mechanism involved in non-genomic 1,25(OH)₂-vitamin D₃-induced Ca²⁺ entry in skeletal muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;239:562-5.
76. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F i sur. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 2001;33:19-24.
77. Costa EM, Blau HM, Feldman D. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells. *Endocrinology* 1986;119:2214-20.
78. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:611-4.

79. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73-8.
80. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
81. Roux C, Bischoff-Ferrari HA, Papapoulos SE, de Papp AE, West JA, Bouillon R. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1363-70.
82. Yoshikawa S, Nakamura T, Tanabe H, Imamura T. Osteomalacic myopathy. *Endocrinol Jpn* 1979;26(Suppl):65-72.
83. Laktasic Zerjavic N, Korsic M, Crncevic Orlic Z, Kovac Z, Polasek O, Soldo Juresa D. Vitamin D status, dependence on age and seasonal variations in the concentration of vitamin D in Croatian postmenopausal women initially screened for osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2010;29:861-7.
84. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP i sur. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20:1807-20.
85. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:620-5.
86. International Osteoporosis Foundation. Vitamin D and calcium. Available at: <http://www.iofbonehealth.org/health-professionals/about-osteoporosis/prevention/nutrition.html>. Accessed: 30 June 2010.
87. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Available at: http://www.nof.org/professionals/pdfs/NOF_ClinicianGuide2009_v/.pdf. Accessed: 30 June 2010.

88. Koršić M, Giljević Z. Bolesti kosti. U: Vrhovac B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina četvrto promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Lijevak, 2008; str. 1318-46.
89. Kanis JA, Johnell O, Oden A i sur. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int* 2000;11:669-74.
90. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726-33.
91. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 2003;32:468-73.
92. Sipos W, Pietschmann P, Rauner M, Kersch-Schindl K, Patsch J. Pathophysiology of osteoporosis. *Wien Med Wochenschr* 2009;159:230-4.
93. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis foundation. *Osteoporos Int* 2000;11 Suppl 6:S2-S17.
94. Brown JP, Albert C, Nassar BA i sur. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem* 2009;42:929-42.
95. Recker R, Lappe J, Davies KM, Heaney R. Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients. *J Bone Miner Res* 2004;19:1628-33.
96. Genant HK, Jergas M, Palermo L i sur. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. The study of osteoporotic fractures research group. *J Bone Miner Res* 1996;11:984-96.

97. Blake GM, Fogelman I. The clinical role of dual energy X-ray absorptiometry. *Eur J Radiol* 2009;71:406-14.
98. Glüer CC. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. The International Quantitative Ultrasound Consensus Group. *J Bone Miner Res* 1997;12:1280-8.
99. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002;288:1889-97.
100. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-9.
101. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129.
102. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of osteoporotic fractures research group. *J Bone Miner Res*. 1999;14:821-8.
103. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos int*. 1999;10:214-21.
104. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS i sur. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995;332:767-73.
105. International Society of Clinical Densitometry. Official positions of the International Society of Clinical Densitometry. Available at: <http://www.iscd.org/visitors/positions/official.cfm>. Accessed: 30 June 2010.

106. World Health Organisation collaborating centre for metabolic bone diseases. FRAX[®] WHO fracture risk Assessment tool. Available at: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>. Accessed: 30 June 2010.
107. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 2009;44:734-43.
108. Reid IR, Evans MC, Ames R, Wattie DJ. The influence of osteophytes and aortic calcification on spinal mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1372-4.
109. Johnson J, Dawson-Hughes B. Precision and stability of dual-energy X-ray absorptiometry measurements. *Calcif Tissue Int.* 1991;49:174-8.
110. Lu Y, Fuerst T, Hui S, Genant HK. Standardization of bone mineral density at femoral neck, trochanter and Ward's triangle. *Osteoporos Int* 2001;12:438-44.
111. Genant HK, Grampp S, Glüer CC i sur. Universal standardization for dual X-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. *J Bone Miner Res* 1994;9:1503-14.
112. Mathiowetz V. Comparison of Rolyan and Jamar dynamometers for measuring grip strength. *Occup Ther Int* 2002;9:201-9.
113. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB, ur. *Designing Clinical Research, An Epidemiological Approach, Second Edition.* Lippincott Williams & Wilkins; 2001, str. 336.
114. Vienna University of economics and business, Institute for statistics and mathematics. The R project for statistical computing. Available at: <http://www.r-project.org>. Accessed: 30 June 2010.

115. Lips P, Duong T, Oleksik A i sur. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis; baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1212-21.
116. Kraljevic I, Kastelan D, Gorsic I i sur. Vitamin D deficiency in postmenopausal women receiving osteoporosis therapy. *Lijec Vjesn* 2007;129:304.
117. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, Norbiato G. High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for initial screening. *Osteoporos Int* 1999;9:226-9.
118. Bruyere O, Decock C, Delhez M, Collette J, Reginster JY. Highest prevalence of vitamin D inadequacy in institutionalized women compared with noninstitutionalized women: a case-control study. *Womens Health (Lond Engl)* 2009;5:49-54.
119. Zochling J, Chen JS, Seibel M i sur. Calcium metabolism in the frail elderly. *Clin Rheumatol* 2005;24:576-82.
120. Dukas LC, Schacht E, Mazor Z, Stähelin HB. A new significant and independent risk factor for falls in elderly men and women: a low creatinine clearance of less than 65 ml/min. *Osteoporos Int* 2005;16:332-8.
121. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW i sur. The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnosis of vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr* 2007;86:959-64.
122. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:157-61.

123. Snijder MB, Van Dam RM, Visser M i sur. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4119-23.
124. Pitroda AP, Harris SS, Dawson-Hughes B. The association of adiposity with parathyroid hormone in healthy older adults. *Endocr* 2009;36:218-23.
125. World Health Organization. BMI classification. Available at: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. Accessed: 30 June 30 2010.
126. Adami S, Bertoldo F, Braga V i sur. 25-hydroxyvitamin D levels in healthy premenopausal women: association with bone turnover markers and bone mineral density. *Bone* 2009;45:423-6.
127. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF i sur. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M221-31.
128. Richardson JK, Thies SB, DeMott TK, Ashton-Miller JA. A comparison of gait characteristics between older women with and without peripheral neuropathy in standard and challenging environments. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1532-7.
129. Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int* 2010;21:543-59.
130. Sakuma K, Yamaguchi A. Molecular mechanisms in aging and current strategies to counteract sarcopenia. *Curr Aging Sci* 2010;3:90-101.

131. Annweiler C, Schott AM, Berrut G, Fantino B, Beauchet O. Vitamin D-related changes in physical performance: a systematic review. *J Nutr Health Aging* 2009;13:893-8.
132. Lips P, Binkley N, Pfeifer M i sur. Once-weekly dose of 8400 IU vitamin D(3) compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2010;91:985-91.
133. Moreira-Pfrimer LD, Pedrosa MA, Teixeira L, Lazaretti-Castro M. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab* 2009;54:291-300.
134. Mangani I, Cesari M, Russo A i sur. Physical function, physical activity and recent falls. Results from the “Invecchiamento e longevita nel Sirente (ilSIRENTE)” study. *Aging Clin Exp Res* 2008;20:234-41.
135. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res* 1993;8:567-73.
136. Dogan A, Nakipoglu-Yüzer GF, Yildizgören MT, Özgirgin N. Is age or the body mass index (BMI) more determinant of the bone mineral density (BMD) in geriatric women and men? *Arch Gerontol Geriatr* 2010;51:338-41.

POPIS SKRAĆENICA

AP	alkalna fosfataza
BMD	mineralna gustoća kosti
CTX	C-terminalni telopeptid
DBP	protein koji veže vitamin D
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
DXA	denzitometrija kosti pomoću X zraka dvostruke prodornosti
D2 vitamin	ergokalciferol
D3 vitamin	kolekalciferol
FRAX[®]	računalni model za procjenu rizika za osteoporotični prijelom u žena i muškaraca priznat od Svjetske zdravstvene organizacije
IJ	internacionalna jedinica
IL	interleukin
IOF	Internacionalna fondacija za osteoporozu
ISCD	Međunarodno društvo za kliničku denzitometriju
ITM	indeks tjelesne mase
N	broj bolesnika
NOF	Nacionalna fondacija za osteoporozu
NTX	N-terminalni telopeptid
OC	osteokalcin
OPG	osteoprotegerin
P1CP	tip I prokolagen C-terminalni peptid

P1NP	tip I prokolagen N-terminalni peptid
PTH	paratiroidni hormon
RANK	receptor aktivator nuklearnog faktora κ B, transmembranski protein na površini prekursora osteoklasta
RANKL	receptor aktivator nuklearnog faktora κ B -ligand, faktor diferencijacije osteoklasta
RNK	ribonukleinska kiselina
RR	relativni rizik
SD	standardna devijacija
SPPB	kratki test za procjenu tjelesne sposobnosti
TNF	faktor tumorske nekroze
VDR	vitamin D receptor
vs.	versus
UV zrake	ultravioletne zrake
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija
25(OH)D	25-hidroksivitamin D
1,25(OH)2D	1,25-dihidroksivitamin D

9. ŽIVOTOPIS

Mr. sc. **Nadica Laktašić Žerjavić**, dr.med., specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije,
subspecijalist reumatolog

DATUM I MJESTO ROĐENJA

31. svibnja 1967., Zagreb, Republika Hrvatska

ADRESA STANOVANJA

Pavla Štoosa 13, 10430 Samobor

e-pošta: nadica_laktasic@yahoo.com

ZAPOSLENJE

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva
12, 10000 Zagreb

ŠKOLOVANJE

1982.-1986. V gimnazija, Zagreb;

1986.-1993. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu;

1994.-1995. znanstveni poslijediplomski studij ultrazvuk u kliničkoj medicini,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu;

1995.-1999. specijalizacija iz fizikalne medicine i rehabilitacije, Opća bolnica “Sveti
Duh” Zagreb;

1998.-1999. stručni poslijediplomski studij iz fizikalne medicine i rehabilitacije;
2002.-2008. uža specijalizacija iz reumatologije, Klinički bolnički centar Zagreb.

AKADEMSKI NASLOVI I ZNANSTVENI STUPNJEVI

12. veljače 1993. Doktor medicine, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu (20. lipanja
1994. položen državni stručni ispit pri Ministarstvu zdravstva Republike Hrvatske).
5. ožujka 1999. Magistar znanosti, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu.

ČLANSTVO U STRUKOVNIM UDRUŽENJIMA

Hrvatski liječnički zbor (od 1995.),
Hrvatsko društvo za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju (od 1995, 1998.-2001. blagajnik),
Hrvatsko reumatološko društvo (od 1995.).

SUDJELOVANJE U NASTAVI

Od 2000. – stručni suradnik u nastavi, dodiplomski kolegij “Fizikalna medicina”,
sveučilišni studij medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.
Od 2008. – stručni suradnik u nastavi, dodiplomski kolegij “Fizikalna medicina”,
sveučilišni studij medicine na engleskom jeziku, Medicinski fakultet Sveučilišta u
Zagrebu.
Od 2002. – stručni suradnik u nastavi, dodiplomski modul – integrirani interkatedarski
predmet “Muskuloskeletne bolesti”, sveučilišni studij medicine, Medicinski fakultet
Sveučilišta u Zagrebu.

Od 2001. – stručni suradnik u nastavi, dodiplomski izborni predmet “Športska medicina”, sveučilišni studij medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Od 2007. – stručni suradnik u nastavi, dodiplomski izborni predmet “Kralješnica u liječničkoj praksi”, sveučilišni studij medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

2000.-2001. – stručni suradnik u nastavi, stručni poslijediplomski studij iz ortopedije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

2005./2006., 2008./2009. i 2010./2011. – stručni suradnik u nastavi, stručni poslijediplomski studij iz fizikalne medicine i rehabilitacije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

RADNO ISKUSTVO

1993.-1994. Specijalna bolnica za plućne bolesti Rockefellerova Zagreb - liječnik stažist.

1995.-2000. Opća bolnica “Sveti Duh”- liječnik specijalizant i liječnik specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije. Od 2000. Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju - liječnik specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije i subspecijalist reumatolog.

OSTALO

Stručno usavršavanje u ultrazvučnoj dijagnostici muskuloskeletnog sustava

1. Šesti tečaj ultrazvučne dijagnostike sustava za kretanje, u organizaciji Centra za UZV dijagnostiku sustava za kretanje, Hrvatskog udruženja ortopeda i traumatologa te Klinike za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Zagreb, 19-20. svibnja 2000.

2. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja prve kategorije, UZV muskuloskeletnog sustava, Klinika za traumatologiju Zagreb, Zagreb 25.-29. svibnja 2009.
3. 17th EULAR sonography course, basic musculoskeletal ultrasound in rheumatology, Roma, 13th-16th June 2010.

POPIS RADOVA

Magistarski rad: Laktašić N. Usporedba dopplerskih nalaza u intrarenalnim arterijama između bolesnika sa šećernom bolesti ovisnom ili neovisnom o inzulinu. Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu, 1999., 84. str.

Izvorni znanstveni radovi objavljeni u časopisima indeksiranim u Current Contentsu

1. Laktasic-Zerjavic N, Babic-Naglic D, Curkovic B, Potocki K, Soldo-Juresa D. Septic acromioclavicular arthritis in a patient with diabetes mellitus. Coll Anthropol 2005;29:743-6. (CC)
2. Laktasic-Zerjavic N, Curkovic B, Babic-Naglic D, Potocki K, Prutki M, Soldo-Juresa D. Transient osteoporosis of the hip in pregnancy - successful treatment with calcitonin: a case report. Z Rheumatol 2007;66:510-3. (CC)
3. Soldo Juresa D, Radman M, Laktasic-Zerjavic N, Brkljacic B, Bozikov V. How much do we know about human brucellosis? Z Rheumatol 2009;68:495-7. (CC)

4. Laktašić-Zerjavić N, Curković B, Babić-Naglić D, Potočki K, Prutki M, Soldo-Jureša D. Acute bilateral shoulder pain as initial presentation of ochronosis: a case report and literature review. *Z Rheumatol* 2010;69:443-6. (CC)
5. Laktašić-Zerjavić N, Korsic M, Crncevic Orlic Z, Kovac Z, Polasek O, Soldo-Jureša D. Vitamin D status, dependence on age and seasonal variations in the concentration of vitamin D in Croatian postmenopausal women initially screened for osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2010;29:861-7. (CC)

Izvorni znanstveni radovi objavljeni u časopisima indeksiranim u drugim međunarodnim indeksnim publikacijama (Index Medicus, SCI, SSCI, Excerpta Medica)

1. Laktašić-Žerjavić N. Ima li mjesta za standardne NSAR? *Reumatizam* 2001;48:24-6.
2. Laktašić-Žerjavić N, Soldo-Jureša D, Babić-Naglić Đ i sur. Raspodjela HLA-DRB1 gena u hrvatskih bolesnika s artritismom. *Reumatizam* 2005;52:12-6.
3. Laktašić-Žerjavić N, Potočki K, Prutki M, Čurković B, Babić-Naglić Đ, Soldo-Jureša D. Kasna dijagnoza intraartikularno smještenog osteoid osteoma liječenog kao osteoartritis kuka. *Reumatizam* 2006;53:33-6.
4. Laktašić-Žerjavić N, Anić B, Čurković B, Babić-Naglić Đ, Nola M, Lončarić D. Leukocitoklastični vaskulitis u primarnom Sjögrenovom sindromu: prikaz bolesnika. *Liječ Vjesn* 2007;129:134-7.
5. Babić-Naglić Đ, Laktašić-Žerjavić N, Jajić Z, Anić B, Morović-Vergles J, Čurković B. Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva za primjenu inhibitora TNF- α u odraslih bolesnika sa spondiloartritisima. *Reumatizam* 2007;54:20-30.

6. Laktašić-Žerjavić N, Perić P. Standardizirani ultrazvučni pregled ramena – normalan nalaz i prikaz osnovnih patoloških promjena. Reumatizam 2010;57:54-61.
7. Laktašić-Žerjavić N. Standardizirani ultrazvučni pregled lakta. Reumatizam 2010;57:62-7.

Znanstvena priopćenja (sažeci) koji su objavljeni u časopisima indeksiranim u Current Contentsu

1. Babic-Naglic D, Laktasic-Zrejavic N, Curkovic B, Zunec R, Potocki K. HLA-DRB1 genes distribution in Croatian arthritis patients. Ann Rheum Dis 2001;60(Suppl 1):295. (sažetak CC)
2. Zunec R, Grubic Z, Babic-Naglic D, Laktasic-Zerjavic N, Potocki K, Kastelan A. DQB1 polymorphism in rheumatoid arthritis patient with shared epitope-negative DRB1 alleles. Eur J Immunogenet 2001;28:294. (sažetak CC)
3. Laktasic-Zerjavic N, Curkovic B, Crncic N, Babic-Naglic D. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: a comparison between corticosteroid treated and non treated patients. J Bone Spine 2006;73:225-6. (sažetak CC)
4. Potocki K, Prutki M, Kos I, Stern-Padovan R, Laktasic-Zerjavic N, Babic-Naglic D. Bone mineral density in ankylosing spondylitis. Eur Radiol 2006;16:589. (sažetak CC)
5. Laktasic-Zerjavic N, Curkovic B, Babic-Naglic D, Peric P, Potocki K, Prutki M. Bilateral acute periartthritis of the shoulder in ochronotic patient: a case report. Clin Exp Rheumatol 2009;27:734. (sažetak CC)

6. Anic B, Baresic M, Mayer M, Cerovec M, Laktasic-Zerjavic N, Janjanin S, Bosnic D, Sentic M, Cikes N. Occurrence of chondritis in a patient with SLE. Clin Exp Rheumatol 2009;27:729. (sažetak CC)
7. Peric P, Potocki K, Prutki M, Curkovic B, Babic-Naglic D, Pervan M, Zagar I, Kovac-Durmis K, Laktasic-Zerjavic N. Ultrasound and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis (MRI) in the detection of inflammatory changes of shoulder joint. Clin Exp Rheumatol 2009;27:711. (sažetak CC)
8. Peric P, Grubic Z, Zunec R, Curkovic B, Babic-Naglic D, Stingl K, Kujundzic-Tiljak M, Zagar I, Laktasic-Zerjavic N. Association of microsatellite (MICA) alleles and HLA loci alleles with psoriatic arthritis and its clinical forms in the Croatian population. Clin Exp Rheumatol 2009;27:722. (sažetak CC)

Ostala znanstvena kongresna priopćenja (sažeci)

1. Laktašić N, Bobinac-Georgievski A, Grgić M. Razlozi dolaska pripadnika hrvatske vojske u ambulantu fizikalne medicine i rehabilitacije. 2. hrvatski kongres fizikalne medicine i rehabilitacije, Fiz Rehabil Med 1996; Vol 13, Suppl. 1:116-7. (sažetak)
2. Grgić M, Bobinac-Georgievski A, Laktašić N, Martinović Ž. Simptomi prognanih i izbjeglih osoba upućenih fizijatru; komparacija s domicilnom populacijom. 2. hrvatski kongres fizikalne medicine i rehabilitacije, Fiz Rehabil Med 1996; Vol 13, Suppl. 1:114-5. (sažetak)
3. Babić-Naglić Đ, Laktašić-Žerjavić N, Milinović I, Žunec R, Potočki K. Raspodjela alela DRB-1 u bolesnika s artritisom. 2. godišnji kongres hrvatskog reumatološkog društva, Reumatizam 2000;47:39. (sažetak)

4. Perić P, Laktašić-Žerjavić N, Ivanišević G, Babić-Naglić Đ, Ćurković B. Uloga i značenje dijagnostičkog ultrazvuka u bolesnika s gonartrozom. 2. godišnji kongres hrvatskog reumatološkog društva, Reumatizam 2000;47:40-1. (sažetak)
5. Laktašić-Žerjavić N, Babić-Naglić Đ, Ćurković B, Potočki K, Žunec R, Žagar I. Raspodjela HLA-DRB1* gena u hrvatskih bolesnika s artritismom – dvogodišnje istraživanje, 4. godišnji kongres hrvatskog reumatološkog društva, Reumatizam 2002;49:58. (sažetak)
6. Laktašić-Žerjavić N, Milanović S, Babić-Naglić Đ, Ćurković B, Potočki K, Soldo-Juresa D, Perić P. Prikaz bolesnika sa septičkim artritismom akromioklavikularnog zgloba i šećernom bolesti. 5. godišnji kongres hrvatskog reumatološkog društva, Reumatizam 2003;50:68-9. (sažetak)
7. Laktašić-Žerjavić N, Ćurković B, Babić-Naglić Đ, Crnčić N, Potočki K, Soldo-Jureša D, Ivanišević G. Učestalost osteoporoze u bolesnika s reumatoidnim artritismom. 2. hrvatski kongres o osteoporozi, Zbornik sažetaka 2003;2:58. (sažetak)
8. Laktašić-Žerjavić N, Babić-Naglić Đ, Ćurković B, Potočki K, Soldo-Jureša D, Ivanišević G. Tranzitorna osteoporoza kuka u trudnoći – prikaz bolesnice. 6. godišnji kongres hrvatskog reumatološkog društva, Reumatizam 2004;51:61. (sažetak)
9. Laktašić-Žerjavić N, Potočki K, Babić-Naglić Đ, Ćurković B, Soldo-Jureša D, Prutki M. Magnetska rezonanca ručnog zgloba u ranom reumatoidnom artritisu – prikaz bolesnice. 7. godišnji kongres hrvatskog reumatološkog društva, Reumatizam 2005;52:77-8. (sažetak)

10. Laktašić-Žerjavić N, Ćurković B, Babić-Naglić Đ, Potočki K, Prutki M, Soldo-Jureša D. Osteoid osteom – prikaz bolesnika. 8. godišnji kongres hrvatskog reumatološkog društva, Reumatizam 2006;53:104-5. (sažetak)
11. Potočki K, Prutki M, Babić-Naglić Đ, Laktašić-Žerjavić N, Kralik M, Hrabak M, Štern-Padovan R. Lipoma arborescens – radiološki prikaz. 8. godišnji kongres hrvatskog reumatološkog društva, Reumatizam 2006;53:111. (sažetak)
12. Potočki K, Babić-Naglić Đ, Laktašić-Žerjavić N, Hrabak M, Štern Padovan R, Kralik M, Prutki M. Osteoporoza u seronegativnoj spondiloartropatiji. 4. hrvatski kongres o osteoporozi, Knjiga sažetaka. 2007;20. (sažetak)
13. Žagar I, Babić-Naglić Đ, Ćurković B, Laktašić-Žerjavić N, Maretić T. Granulomatous disease in patient with RA during anti-TNF α therapy. EULAR abstract book 2007. (sažetak)
14. Laktašić-Žerjavić N, Žagar I, Babić-Naglić Đ, Ćurković B, Perić P, Kovač-Durmiš K. Koincidencija psorijatičnog artritisa i ankilozatnog spondilitisa u bolesnika s psorijazom – prikaz slučaja. 9. godišnji kongres hrvatskog reumatološkog društva, Reumatizam 2007;54:107. (sažetak)
15. Kovač Durmiš K, Babić-Naglić Đ, Ćurković B, Perić P, Laktašić-Žerjavić N, Žagar I, Ivanišević G. Intenzitet boli u bolesnika s osteoartritisom, poliartritisom i spondiloartritisom. Reumatizam 2007;54:99. (sažetak)
16. Laktašić-Žerjavić N, Žagar I, Perić P, Kovač-Durmiš K, Babić-Naglić Đ, Ćurković B. Biološka terapija reumatoidnog artritisa: naša iskustva. 10. godišnji kongres hrvatskog reumatološkog društva, Reumatizam 2008;55:88-9. (sažetak)

17. Žagar I, Babić-Naglić D, Ćurković B, Laktašić-Žerjavić N, Perić P. Obostrana ruptura Ahilove tetive u bolesnika s psorijatičnim artritismom: prikaz bolesnika. 10. godišnji kongres hrvatskog reumatološkog društva, Reumatizam 2008;55:95. (sažetak)
18. Popović I, Babić-Naglić D, Ćurković B, Mujačić A, Nikolić T, Potočki K, Prutki M, Žagar I, Laktašić-Žerjavić N, Perić P. Aseptička nekroza glave bedrene kosti: prikaz bolesnika. 10. godišnji kongres hrvatskog reumatološkog društva, Reumatizam 2008;55:104-5. (sažetak)

Stručni radovi u časopisu s recenzijom

1. Laktašić-Žerjavić N. Smrznuto rame - ukrućeno rame - adhezivni kapsulitis - dijagnostički i terapijski problem. Bilten o lijekovima 2001;4:13-5.

Nastavni tekstovi – poglavlja u udžbenicima Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

1. Laktašić-Žerjavić N. Reumatske bolesti: infektivni artritis, artropatije zbog odlaganja kristala, recidivirajući polihondritis, ekstraartikularni reumatizam. U: Vrhovac B i sur., ur. INTERNA MEDICINA treće promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb, Naklada Ljevak. 2003; str. 1365-423.
2. Laktašić-Žerjavić N, Tepšić N, Ćurković B. Rehabilitacija športskih ozljeda. U: Pećina M i sur., ur. ŠPORTSKA MEDICINA. Zagreb, Medicinska naklada. 2003; str. 105-19.

3. Laktašić-Žerjavić N. Rehabilitacijska medicina. U: Ćurković B i sur., ur. FIZIKALNA I REHABILITACIJSKA MEDICINA. Zagreb, Medicinska naklada. 2004; str. 9-15.
4. Laktašić-Žerjavić N. Elektrodiagnostika (EMNG). U: Ćurković B i sur., ur. FIZIKALNA I REHABILITACIJSKA MEDICINA. Zagreb, Medicinska naklada. 2004; str. 33-41.
5. Laktašić-Žerjavić N. Električna stimulacija (ES). U: Ćurković B i sur., ur. FIZIKALNA I REHABILITACIJSKA MEDICINA. Zagreb, Medicinska naklada. 2004; str. 125-31.
6. Laktašić-Žerjavić N. Upalne i degenerativne bolesti skeleta. U: Dodig D, Hujić D, Poropat M, Težak S, ur. NUKLEARNA MEDICINA U DIJAGNOSTICI I LIJEČENJU BOLESTI KOSTIJU I ZGLOBOVA. Zagreb, Medicinska Naklada, 2009; str 84-97.
7. Laktašić-Žerjavić N. Reumatske bolesti: infekcijski artritis, artropatije zbog odlaganja kristala, recidivirajući polihondritis, ekstraartikularni reumatizam. U: Vrhovac B, Reiner Ž, Vucelić B., ur. INTERNA MEDICINA četvrto promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb, Naklada Ljevak. 2008; str. 1369-442.

Sudjelovanje u svojstvu predavača na poslijediplomskim tečajevima I kategorije trajne izobrazbe liječnika

1. Laktašić-Žerjavić N. Pregledno predavanje: izvanzglobni reumatizam u području zdjelice. Poslijediplomski tečaj I kategorije trajne izobrazbe liječnika: „Izvanzglobni

2. Laktašić-Žerjavić N. Pregledno predavanje: izvanzglobni reumatizam u području zdjelice. Poslijediplomski tečaj I kategorije trajne izobrazbe liječnika „Izvanzglobni reumatizam i srodna stanja“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 16. veljače 2007.
3. Laktašić-Žerjavić N. Pregledno predavanje: spondiloartropatije, upitnici aktivnosti svakodnevnog života. Poslijediplomski tečaj I kategorije trajne izobrazbe liječnika „Kvantitativna klinička reumatologija“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 17.-19. svibnja 2007.
4. Laktašić-Žerjavić N. Pregledno predavanje: spondiloartropatije, upitnici aktivnosti svakodnevnog života. Poslijediplomski tečaj I kategorije trajne izobrazbe liječnika „Kvantitativna klinička reumatologija“. Zagreb, 15.-17. svibnja 2008.
5. Laktašić-Žerjavić N. Pregledno predavanje: izvanzglobni reumatizam i srodna stanja u području zdjelice i kuka. Poslijediplomski tečaj trajne izobrazbe liječnika „Izvanzglobni reumatizam i srodna stanja, novosti u dijagnostici i liječenju“, Zagreb, 12. veljače 2009.

ZNANJE STRANIH JEZIKA

Engleski i njemački jezik.