

Urednik
Dr Snežana Đurica

OSTEOPENIJA

*Snežana Đurica, Miljanka Vuksanović, Branka Arsenović, Nada
Vujsinović-Stupar, Daniela Bojić, Božo Trbojević, Ivana Tadić, Nedeljko
Radlović, Zoran Anđelković, Branko Jakovljević, Goran Belojević*

Beograd, 2010.

OSTEOPENIJA

Urednik

Prof. dr sc med. Snežana Đurica
internista endokrinolog

Recenzenti:

Prof. dr sc med. Roksanda Stojanović
internista reumatolog

Prof. Dr sc med. Predrag Peško
Prodekan za Kontinuiranu medicinsku edukaciju
Medicinskog fakulteta u Beogradu

Izdavač

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,
Kontinuirana medicinska edukacija
Udruženje za preventivu i lečenje osteoporoze u Srbiji (UPLOS)

Tiraž 300

Lektor

Pauna Vučićević

Kompjuterska obrada

Danica Đuričić

Štampa

MeGraf

ISBN 978-86-7117-278-3 (MF)

2

Osteopenija – značaj i mogućnosti prevencije

N. Stupar-Vujasinović, I. Tadić

OSTEOPENIJA – ZNAČAJ I MOGUĆNOSTI PREVENCIJE

N. Stupar-Vujasinović, I. Tadić

Osteoporozu se definiše kao „skeletni poremećaj“ koji karakteriše kompromitovana koštana jačina, što predisponira povećanom riziku za prelome. Koštana jačina je pod uticajem kombinacije dve glavne karakteristike: koštane gustine (izražava se u gramima minerala po površini – g/cm^2 ili volumenu – g/cm^3) i koštanog kvaliteta – integriteta, remodeliranja, arhitekture i geometrije kosti (1). Danas ne postoji precizna globalna mera koštane snage, već se koristi mineralna koštana gustina (*Bone Mineral Density* – BMD), mada ona čini samo 70 odsto jačine kostiju.

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) osteoporozu definiše kao koštanu gustinu 2,5 SD ispod srednje vrednosti mlade, odrasle belkinje, jer nedostaju podaci za druge rase. Osteopenija je manje uznapredovali stadijum koštanog gubitka od osteoporozu i odnosi se na koštanu gustinu koja je 1 do 2,5 SD ispod srednje vrednosti mlade odrasle osobe istog pola i iste rase (2).

BMD se predstavlja kao *T-skor* i *Z-skor*, a glavna razlika između njih je uslovljena varijabilnošću starosne dobi. *T-skor* izražava koštanu gustinu u odnosu na mladu odraslu osobu istog pola, dok *Z-skor* koristi srednju vrednost osoba iste starosne dobi i istog pola. *Z-skor* je pogodnija mera koštane gustine dece i mladih koji još nisu dostigli svoj maksimum koštane gustine (*Peak Bone Mass* – PBM). PBM mlade osobe koja se koristi u *T-skoru* predstavlja srednju vrednost PBM, a 1 SD odgovara varijaciji koštane gustine od 10-12 odsto, dok smanjenje BMD za 1 SD udvostručuje rizik od preloma (NIH, 2001).

Prema preporukama Internacionalnog komiteta za standarde u koštanoj denzitometriji referentni standard za proksimalni femur je $0.740 \text{ g}/\text{cm}^2$ za osteopeniju, a $0.577 \text{ g}/\text{cm}^2$ za osteoporozu (3). Ove granice se mogu koristiti i za muškarce koji imaju slični rizik za prelom kuka kod istih vrednosti BMD (4).

Preporučeno je da se dijagnostički kriterijumi SZO koriste samo za osteoporozu, a da osteopeniju (sniženu koštanu masu) ne bi trebalo smatrati kategorijom bolesti. Sa druge strane, identifikacijom osoba sa osteopenijom otkriva se većina pacijenata kod kojih će se u narednih 10 godina razviti osteoproza (5). Ovakva podela je napravljena pre svega za deskriptivnu epidemiologiju (epidemiološke studije). Prvobitna namera SZO bila je da se izabere granica koja će predstavljati osteopeniju i osteoporozu retkima u vreme menopauze, sa prihvatanjem da koštani gubitak počinje u tom periodu (6).

Kategorizacija oboljenja prema vrednosti BMD ima određena ograničenja. Korist od vrednosti BMD je u postavljanju dijagnoze osteoporozu pre nastanka

preloma, jer niža vrednost koštane gustine ukazuje na povećani rizik od preloma (7). Međutim, kada se prelom desi, rizik za naredne prelome drastično raste. Na primer, posle prvog preloma pršljena, rizik za ponovni vertebralni prelom se u narednih godinu dana povećava za 3-5 puta (8). Zato se, bez obzira na BMD skor, smatra da osoba ima tešku osteoporozu ukoliko ima prethodni prelom na malu silu.

Prevalencija osteoporozе i osteopenije

Ispitivanje prevalencije osteoporozе kod žena u Švedskoj je pokazalo njen porast sa godinama (tabela 1), kao što se i očekivalo. Tako, osteoporozu ima oko 50 odsto žena starih 80-84 godine, a 21 odsto žena od 50-84 godine. Očekivan je i nalaz veće prevalencije niske koštane mase od prevalencije osteoporozе u svim životnim dobima, mada ona ne raste upadljivo sa godinama. Zbog toga odnos osoba sa sniženom koštanom masom i sa osteoporozom varira sa godinama. Recimo, kod žena starih 50-54 godine broj osoba sa sniženom koštanom gustinom je šest puta veći od onih sa osteoporozom, dok su u periodu 80-84 godine (tabela 1) ove dve dijagnoze skoro izjednačene (4).

BMD ima normalnu distribuciju, te ako je PBM konstantan do menopauze, onda je očekivana frekvencija osteopenije u pedesetim godinama 16 odsto, dok je stvarno iznosila oko 40 odsto (tabela 1), što evidentno ukazuje da koštani gubitak proksimalnog femura počinje znatno pre nastupanja menopauze.

Tabela 1. Prevalencija (%) osteoporozе i snižene koštane mase vrata femura kod Švedanki u različitim godinama života u odnosu na BMD mlade populacije 20-29 godina

starosna dob (god)	žene sa osteoporozom bmd granica=0.577 g/cm ²		žene sa sniženom koštanom masom* bmd granica = 0.740 g/cm ²	
	% populacije	N obolelih (000)	% populacije	N obolelih (000)
50-54	6.3	17.0	39.1 (45.4)	105.7 (122.7)
55-59	9.6	21.1	46.8 (56.4)	103.1 (124.2)
60-64	14.3	30.0	50.5 (46.8)	106.0 (136.0)
65-69	20.2	43.7	53.6 (73.8)	115.9 (159.6)
70-74	27.9	63.0	56.1 (84.0)	126.7 (189.7)
75-79	37.5	68.6	53.2 (90.7)	96.9 (165.2)
80-84	47.2	67.8	46.7 (93.9)	67.1 (134.9)
50-84	21.2	310.9	49.1 (70.3)	721.3 (1032.2)

*Podaci uključuju osobe ispod granice za sniženu koštanu masu (sa osteopenijom i osteoporozom).

Rizik za prelome u osteopeniji

Klinička posledica osteoporozе su prelomi (najvažniji kuka) na malu traumu čiji je uzrok multifaktorski. On uključuje faktore koji zavise od pada i dodatne skeletne faktore, kao što su mikroarhitekturna organizacija kosti, koji nisu sadržani u vrednosti BMD.

Prema promenama BMD i povezanosti BMD sa frakturnim rizikom, u osteoporozu bi očekivani porast preloma kuka bio oko četiri puta, dok je incidencija preloma

kuka u mnogim zemljama, u životnom dobu između 50 i 80 godina povećana oko 40 puta. Pokazalo se da prosečan rizik od preloma kuka za jednu osobu nije jednak riziku osoba sa prosečnim BMD. Za razliku od normalne distribucije BMD, prelom kuka ima eksponencijalni rast. Ova ograničenja ukazuju da BMD nikada neće kompletno da razdvoji bolesnike koji će imati ili su imali prelome od onih bez preloma (6). Senzitivnost BMD za predviđanje preloma je niska, jer je najveći broj preloma u osoba sa normalnom BMD, a specifičnost je visoka, te je fraktorni rizik veoma visok kod onih koji imaju osteoporozu.

Prelomi zbog kontinuiranog gubitka kvantiteta (BMD) i kvaliteta kosti, što nezavisno od BMD povećava rizik za prelome u starosti, ozbiljna su i narastajuća pretnja za stariju populaciju. Žene sa osteoporozom imaju četiri puta, a sa osteopenijom dva puta veći rizik od preloma nego žene sa normalnom koštanom gustinom. Hipoteza o pravovremenoj strategiji sprečavanja najvećeg koštanog gubitka u vreme nastanka menopauze, čime bi se očuvala masa i mikroarhitektura kosti, i održala koštana snaga, zahteva posebna istraživanja (9).

Najveća incidencija preloma na malu traumatu registruje se kod osoba sa osteoporozom. Međutim, najveći broj ovih preloma registruje se kod osoba sa osteopenijom ili sa normalnom koštanom gustinom. Pasco i saradnici su pratili 616 postmenopauzних žena tokom pet godina; 73,1 odsto preloma se dogodilo kod žena koje nemaju osteoporozu (56,5 odsto su imale osteopeniju, a 16,6 odsto normalan BMD) kuka. Ova velika grupa bolesnica sa osteopenijom jasno predstavlja populaciju kod kojih bi lečenje moglo da spreči većinu preloma (10).

Međutim, u ovoj „sivoj zoni“ BMD značajne su razlike fraktornog rizika, što predstavlja dodatni problem kliničaru da izabere odgovarajuće bolesnike za farmakološku terapiju. Današnja saznanja izdvajaju osim BMD i druge nezavisne, važne, dobro poznate faktore rizika za prelome koje bi trebalo uz BMD uzeti u razmatranje. Neke osobe koje imaju osteopeniju i prethodni prelom imaju veći rizik za novi prelom od osoba sa osteoporozom, a bez prethodnog preloma.

Rizik od preloma se obično izražava kao *relativni rizik* (RR), koji se može koristiti za kliničku odluku o lečenju. Međutim, RR nije standardizovan i različiti prilazi daju različite RR. Mnoge opservacione studije opisuju rizik od preloma kuka kao povećani fraktorni rizik u odnosu na smanjenje BMD u SD. Epidemiološke studije obično saopštavaju RR u osoba sa faktorima rizika poređeno sa onima bez faktora rizika, npr. RR od preloma kuka kod žena sa osteoporozom i bez nje. Drugi daju faktor rizika za prelom kuka baziran na vrednostima BMD poređeno sa rizikom od preloma na osnovu prosečnih vrednosti BMD. Otuda kontradiktorni rezultati koji prave zabunu, što kliničaru otežava razumevanje stvarnog rizika (6).

Za kliničke potrebe mnogo je prikladnije proračunavanje *apsolutnog rizika* za prelom kuka u neke osobe (ili grupe osoba) poređeno sa prosečnim rizikom od preloma kuka, a ne sa prosečnim BMD (4, 11).

Kakav je prirodni tok osteopenije?

Prirodni tok osteopenije, njena uloga u nastanku osteoporoze i preloma kod žena srednjeg i starijeg životnog doba je proučen u Japanu. Od 1.543 žene starosti od 40-70

godina za decenijsko praćenje izdvojena je grupa od 200 žena. Ponavljana merenja BMD LS kičme i proksimalnog femura rađena su posle 3, 7 i 10 godina, a radiografija LS kičme posle 10 godina. Na početku je 34 odsto žena imalo normalan BMD, 34,5 odsto osteopeniju, a 31,5 odsto osteoporozu L2-L4 regiona. Na kraju praćenja iz grupe sa osteopenijom, osteoporozu je imalo 37,7 odsto žena, a samo 2,9 odsto žena iz grupe sa normalnom koštanom gustinom. Analiza je pokazala da je osteopenija faktor rizika za razvoj osteoporozu (HR 17,8 odsto) nezavistan od starosti i telesne mase bolesnica. Ova tendencija je takođe registrovana na vratu femura (HR 16,9 odsto). Osteopenija kičme je povećala rizik od morfometrijski dokazanih vertebralnih fraktura, ali bez statističkog značaja ($p = 0,18$) (12).

Prema tome, identifikacijom osteopenije sakupiće se većina osoba kod kojih će se u sledećih 10 godina razviti osteoporozu, sa istom logikom da prehipertenzija i predijabetes predviđaju povećani rizik od nastanka hipertenzije i dijabetesa.

Kada lečiti i šta raditi sa osteopenijom?

Američko udruženje lekara savetuje farmakološku terapiju ženama i muškarcima sa osteoporozom i onima koji su doživeli prelome na malu traumu. Postavljanjem dijagnoze samo na osnovu DEXA nalaza prevideće se mnogi bolesnici koji će doživeti prelome. U stvarnosti, većina preloma se dogodi kod bolesnika sa T-skorom iznad -2,5 (11). Međutim, malo je kliničkih studija koje potvrđuju frakturu zaštitu pri lečenju bolesnica bez osteoporozu ili prethodnih preloma pršljenova, lekovima čija je antifrakturna efikasnost dokazana u bolesnica sa osteoporozom (13). Praćenje efikasnosti i isplativosti (*cost-effective*) terapije alendronatom žena, koje su za lečenje odabrane samo na osnovu DEXA dijagnostikovane osteopenije, ne podržava farmakološku terapiju osteopenije (14). Ovi rezultati su konzistentni sa analizom efikasnosti i isplativosti NOF (15).

Neophodno je napraviti razliku između dijagnoze bazirane samo na rezultatima BMD i odabira za lečenje na osnovu *apsolutnog frakturnog rizika* pojedinačnog bolesnika. Terapija je bila od koristi i ekonomski isplativa u osteopeniji sa klinički značajnim rizikom od preloma (starije žene i sa prethodnim prelomima). Osobe kod kojih počinje lečenje glikokortikoidima ili se prekida terapija estrogenima, iako nemaju potvrđenu osteoporozu, zbog očekivanog brzog gubitka koštane supstance, mogu biti kandidati za lečenje. Osteopenija bez drugih faktora rizika nije klinički problem koji zahteva farmakološku intervenciju (14).

Prevenција osteopenije

Dijagnostikovana osteopenija je pravi trenutak za preventivnu delatnost da bi se sprečila osteoporozu i njene posledice. U tabeli 2. daju se preporuke za promenu životnih navika, čijom se modifikacijom mogu sprečiti koštani gubitak i eventualni prelomi (16).

Tabela 2. Preporuka mera životnog stila za bolesnike sa osteopenijom

MERE ŽIVOTNOG STILA ZA OSOBE SA OSTEOPENIJOM	
○	Aдекватne vežbe (npr. šetnje, umereni trening sa otporom)
○	Prekid pušenja
○	Izbegavanje ekscesivnog unosa alkohola (> 2 pića/d)
○	Suplementacija kalcijuma sa totalnim unosom 1200-1500 mg/d za sve postmenopauzne žene i za muškarce posle 65 godina
○	Suplementacija vitaminom D (400-800 IU/d) za postizanje serumske koncentracije 25-hidroksivitamina D >25-30 ng/ml *

*Premda neki stručnjaci savetuju veće doze vitamina D naročito za neskeletne kosti (npr. prevencija karcinoma), efikasnost i dugotrajna bezbednost većih doza zahtevaju dalja ispitivanja. U zavisnosti od serumske koncentracije 25(OH)D, veće doze vitamina D mogu biti neophodne za popunu rezerve vitamina D (16).

Kalcijum – da ili ne?

Kao integralni deo lečenja i prevencije osteoporoze i preloma savetuje se suplementacija kalcijumom ili hrana bogata kalcijumom, kao što su mlečni proizvodi (17). Preporuke su primarno bazirane na dokazima iz randomizovanih kliničkih studija (RKS) koje su pratile efekat suplementacije na koštanu gustinu. Međutim, meta-analiza iz 2002. godine 15 RKS sa suplementacijom kalcijumom >2 godine 500-2000 mg/d, pokazala je skromni uticaj na povećanje BMD LS kičme (1,66 odsto), kuka (1,64 odsto) i distalnog radijusa (1,91 odsto) kod 1.806 postmenopauznih žena, sa trendom u pravcu redukovanja vertebralnih, ali ne i nevertebralnih preloma (18).

Nedoumice o značaju i efikasnim dozama kalcijuma u prevenciji preloma još postoje, što se odražava na današnje preporuke, prema kojima se za starije od 50 godina u SAD savetuje 1.200mg/d, a u Engleskoj 700 mg/d kalcijuma.

Kontradiktorni su rezultati skorašnjih meta-analiza. Tang i saradnici su obuhvatili 29 RKS sa više od 63.000 osoba posle 50 godina (92 odsto su bile žene, prosečne starosti 67,8 godina) koje su od tri do pet godina primale kalcijum samostalno ili u kombinaciji sa vitaminom D. Praćen je koštani gubitak (23 studije) i prevencija preloma (17 studija). Zaključak je da su oba vida supstitucije povezana sa smanjenim rizikom od koštanog gubitka i fraktura. Lečenje kalcijumom i vitaminom D je smanjilo rizik za prelome za 12 odsto, znatno više (24 odsto) u studijama gde je komplijansa bila ≥ 80 odsto. Osobe sa deficitom vitamina D nisu pokazale znatnu razliku rizika za prelome. Suplementacija kalcijumom sa vitaminom D ili bez njega je smanjila koštani gubitak na kuku (0,54odsto) i kičmi (1,19 odsto). Terapijski efekat je bio veći kod onih koji: a) žive u domovima, b) imaju manji BMI, c) niski unos Ca (< od 700 mg/d), d) veći faktor rizika za prelome, e) su stariji od 70 godina i sa dozom ≥ 1.200 mg/d kalcijuma, i ≥ 800 IU/d vitamina D, te su kod starijih od 50 godina savetovane navedene doze (19).

Bischoff-Ferrari i saradnici, 2007. godine nalaze da suplementacija kalcijumom u oba pola nije povezana sa znatnom redukcijom rizika za prelom kuka. Kod postmenopauznih žena dobijen je neutralan efekat za sve nevertebralne prelome, a znatno veći rizik (64 odsto) za prelom kuka u odnosu na placebo. Zaključeno je da suplementacija samo kalcijumom u oba pola vodi povećanom riziku za prelom kuka,

moguće zbog deficita vitamina D i fosfata usled niskog proteinskog unosa, koji moraju biti regulisani pre početka suplementacije kalcijumom. Suplementi kalcijum karbonata i citrata smanjuju resorpciju fosfata, neophodnih za pravilnu mineralizaciju kostiju. Svako povećanje unosa kalcijuma za 500 mg/d smanjuje resorpciju fosfata za 166 mg, tako da 1.000 mg/d kalcijuma može dovesti do deficita fosfata i povećanja rizika za prelome (takozvani kalcijumom uslovljen deficit fosfata). Nađeno je da 10 odsto starijih od 60 godina, a 15 odsto starijih od 80 godina u SAD ima deficit fosfata koji je definisan manjim unosom od 70 odsto dnevnih preporuka (700 mg/d) (20).

Prethodni podaci o skromnom značaju suplementacije kalcijumom na koštanu gustinu i smanjenje preloma, obavezuju na dalja ispitivanja opštih preporuka za suplementacijom kalcijuma, imajući u vidu upozorenja o malom, ali značajnom porastu relativnog rizika za infarkt miokarda kod osoba na kalcijumskoj suplementaciji. Široki obim suplementacije kroz niz godina može dovesti do eksplozivnog porasta ove kardiovaskularne komplikacije. U meta-analizi Bolland i saradnika 2010. godine zaključuje se da je primena kalcijuma bez vitamina D povezana sa porastom rizika za infarkt miokarda. U ovoj analizi 12.000 slučajeva iz 11 RKS suplementacija kalcijumom je bilo povezano sa porastom incidencije infarkta miokarda oko 30 odsto i sa malim, neznatnim porastom rizika od moždanog insulta i mortaliteta. Rizik od infarkta miokarda je konzistentno zapažen u svim praćenim studijama, nezavisno od starosti osoba, pola i tipa suplementacije, a blago je rastao sa dozama kalcijuma iznad medijske. U ovoj meta-analizi, kao i u prethodnim opservacionim studijama nije pokazan kardiovaskularni rizik visokog unosa kalcijuma putem hrane, te se savetuje, u cilju sprečavanja kardiovaskularnog rizika, ograničenje visokog unosa kalcijuma putem suplemenata. Za razliku od suplemenata, ekvivalentne doze kalcijuma mlečnih proizvoda imaju znatno manji efekat na nivo serumskog kalcijuma (21).

Finska studija saopštava o povećanju koronarne srčane bolesti za 24 odsto kod njihovih postmenopauzних žena koje uzimaju suplementaciju kalcijumom (sa vitaminom D ili bez njega) u poređenju sa ženama koje ne uzimaju suplementaciju kalcijumom (22).

Vitamin D

Nedavna meta-analiza 18 nezavisnih RKS sa više od 57.000 učesnika je pokazala da je suplementacija starih osoba uobičajenim dozama (300-2.000 IJ/d) vitamina D povezana sa znatnim sniženjem mortaliteta po svim uzrocima smrti (kancer, kardiovaskularna oboljenja, diabetes).

Grupa istraživača je ispitivala efikasnost suplementacije vitaminom D, sa kalcijumom ili bez njega u prevenciji preloma kuka i nevertebralnih preloma kod starih ≥ 60 godina. U meta-analizu je uključeno pet studija koje su ispitivale prelom kuka, a sedam studija nevertebralne prelome, svaka sa više od 9.000 učesnika. Nađeno je da 700-800 IJ/d vitamina D smanjuje relativni rizik za prelom kuka za 26 odsto, a nevertebralnih preloma za 23 odsto u odnosu na kalcijum ili placebo, dok je doza od 400 IJ/d bila bez značajnog efekta.

Tang i saradnici takođe dobijaju znatne razlike sa različitim dozama vitamina D, te navode da se izostanak efekta vitamina D na umanjeње rizika od preloma ili

koštanog gubitka u odnosu na suplementaciju kalcijumom, može objasniti nedostatkom studija u njihovoj meta-analizi koje su koristile doze > 800 IJ/d vitamina D (19).

Vitamin D ima direktan efekat i na mišićnu snagu modulacijom specifičnih vitamin D receptora u humanim mišićnim ćelijama. Miopatija, zbog teškog deficita vitamina D, ispoljava se slabošću mišića i pojavom bolova, reverzibilnih sa suplementacijom vitamina D. Deficit vitamina D kod starijih je povezan sa znatno češćim padom, smanjenom snagom stiska šake, nemogućnošću penjanja uz stepenice, smanjenjem dužine hoda, nemogućnosti pružanja nogu i obavljanja aktivnosti van kuće (25).

Kod starijih koji su u riziku od deficita vitamina D, pokazan je dozna zavistan efekat vitamina D na poboljšanje snage i funkcije mišića, poboljšanje ravnoteže i smanjenja pada. U meta-analizi osam duplo-slepih RKS, efikasnost suplementacije vitamina D u prevenciji pada kod starih ≥ 65 godina zavisila je od doze i postignute koncentracije 25(OH)D. Doza od 700-1.000 IJ/d vitamina D, nezavisno od suplementacije kalcijuma, podiže serumsku koncentraciju 25(OH)D između 60-95 nmol/l i smanjuje rizik od pada za 19 odsto, u sličnom procentu kao aktivni oblik vitamina D, dok < od 700 IJ/d ili serumska koncentracija 25-hidroksivitamina D < od 60 nmol/l ne smanjuje rizik od pada (26).

Vitamin K

Vitamin K čini familija različitih molekularnih formi kao što su K_1 (phyloquinon ili phytonadion) i K_2 (menatetrenon, menaquinon). K_1 je glavni oblik vitamina K u hrani koga sintetišu biljke (zeleno lisnato povrće i biljna ulja), dok multiple forme vitamina K_2 sintetišu crevne bakterije, mada se i on može naći u nekim oblicima hrane (meso, fermentisana hrana, naročito sirevi i tradicionalna japanska fermentisana sojannatto koja sadrži najveću količinu vitamina K_2). Sintetske forme vitamina K_1 i K_2 se koriste za lečenje osteoporoze. Ispitivanja ukazuju da vitamin K_2 može da: a) stimuliše koštano formiranje i da spreči resorpciju, b) redukuje incidenciju vertebralnih preloma u osoba sa senilnom osteoporozom i c) skromno poboljša BMD.

Meta-analiza 13 studija praćenja efekta oralne suplementacije vitaminom K na koštani gubitak i rizik za prelome je pokazala da obe forme vitamina K pomažu smanjenju koštanog gubitka, a da K_2 smanjuje rizik za sve vrste preloma (vertebralne, kuka i druge nevertebralne prelome) smanjuje u većem stepenu nego K_1 (27).

Vitamin K, esencijalni kofaktor za konverziju glutamata u γ -karboksilglutamate (karboksilacija), ima značajnu ulogu u hemostazi aktivacijom koagulacije krvi i anti-koagulacionih faktora u jetri. Proteini zavisni od vitamina K su takođe prisutni u ekstrahepatičnim tkivima kao što su kost i vaskularno tkivo. Matriks gla-protein (MGP) je identifikovan u humanim aterosklerotičnim plakovima, u kojima može prevenirati precipitaciju kalcijuma, slično onome što čini u kostima. Ovo je jasno potvrđeno kod miševa sa genetskim deficitom matriksnog gla proteina (MGP-knockout) koji posle rođenja umiru zbog masivne kalcifikacije aorte i koronarnih krvnih sudova. Povišeni nivo nekarboksilisanog osteokalcina, vitamin K zavisnog proteina uključenog u metabolizam kosti, može biti posledica subkliničkog deficita vitamina K koji je čest u starijih osoba.

Vitamin K₂ iz hrane, koja se inače ne smatra zdravom za koronarne krvne sudove (meso, jaja, sir), ostvaruje, u starijih osoba oba pola, zaštitni efekat od koronarne srčane bolesti moguće inhibicijom arterijske kalcifikacije (28).

Vitamin K uslovljava sintezu proteina koji regulišu metabolizam kosti. Randomizovana trogodišnja intervencijska klinička studija 325 postmenopauzних žena sa osteoporozom, koje su primale suplementaciju placebo ili 45 mg/d vitamina K₂, pokazala je očuvanje koštane snage koja se u grupi na placebo znatno smanjivala. Iako je BMD ostajala nepromenjena, registrovan je znatan porast BMC i širine vrata femura u odnosu na placebo kao i znatan porast serumske koncentracije osteokalcina (karboksilisanog i nekarboksilisanog), i koštane forme alkalne fosfataze, bez promene u markerima koštane resorpcije (29).

Uloga proteina

Proteini utiču na rast kostiju i povećanje koštane mase kod dece i adolescenata. Neadekvatna ishrana u tom periodu može uticati na rast skeleta i modulirati genetski potencijal za dostizanje pika koštane mase. Delovanje proteina i kalcijuma se razlikuju u zavisnosti od životnog doba. Prospektivne opservacione studije su pokazale da proteini i unos kalcijuma deluju nezavisno na razvoj kosti naročito pre puberteta. Međutim, nedostaju randomizovane kontrolisane studije ispitivanja dijetetskih proteinskih suplemenata sa izuzetkom mleka i mlečnih proizvoda.

Litar mleka, pored kalcijuma, fosfora i vitamina sadrži 32-35 gr proteina, pre svega kazeina i proteina surutke, koji sadrži brojne elemente a oni promovišu rast kostiju i utiču na remodelovanje. U sedmogodišnjoj opservacionoj studiji pokazan je pozitivan uticaj mlečnih proizvoda na gustinu kostiju kičme, kuka, podlaktice i formiranje većeg pika koštane mase. Frekvencija unosa mleka u periodu od pete do dvanaeste i od trinaeste do sedamnaeste godine je značajni prediktor visine adolescenata. Randomizovana interventna studija kod dvanaestogodišnjih devojčica, koje su tokom 18 meseci svakodnevno pile 568 ml mleka (znači 420 mg kalcijuma i 14 gr proteina), pokazala je povećanje celokupne gustine kostiju, naročito kostiju karlice i nogu. Druga studija je pokazala da unos sira, kao dijetetskog suplementa, pokazuje bolje efekte na kortikalnu kost nego suplementacija kalcijuma u obliku tableta (17).

U našoj populaciji, kod 100 novo dijagnostikovanih bolesnica sa postmenopauznom osteoporozom, u poređenju sa kontrolnom grupom 100 zdravih žena istih godina sa normalnim DEXA nalazom LS kičme, sledeći faktori su značajno i nezavisno bili povezani sa osteoporozom: mali indeks telesne mase (nizak BMI) ($p < 0,001$), gracilna konstitucija u detinjstvu ($p = 0,002$), prethodni prelomi ($p = 0,033$), menopauza pre 47. godine ($p = 0,001$), prelomi u porodici ($p = 0,005$) i rede korišćenje sira ($p = 0,027$) i ribe ($p = 0,020$) u ishrani. Većina identifikovanih faktora se može modifikovati sa ciljem prevencije postmenopauzne osteoporoze (30).

Fizička aktivnost

Sa pojavom menopauze nastupa brzi koštani gubitak, zbog čega su perimenopauzne žene ciljani deo populacije za efikasnu prevenciju osteoporoze. Čak ako se sa fizičkom aktivnošću otpočne u kasnijem periodu života može doći do redukcije

frakturkog rizika, ali se fizička aktivnost mora nastaviti tokom daljeg života da bi se očuvao njen korisni efekat na zdravlje kostiju. Fizička aktivnost je važan, dozno-zavisni faktor u prevenciji osteoporoze. Brzi hod je adekvatni oblik fizičke aktivnosti u prevenciji osteoporoze. Revijijski rad u koji je uključeno sedam publikacija (tri su RKS), uglavnom posvećenih postmenopauznim ženama, pokazao je pozitivni uticaj vežbanja (vežbe sa otporom i protiv sile zemljine teže, aerobik) na BMD. Vežbe sprečavaju pad povećanjem snage mišića i kontrolom ravnoteže i stava, povećavaju kvalitet života, smanjuju intenzitet i učestalost bolova u kičmi, sprečavaju deficit vitamina D (aktivnost na otvorenom prostoru), sprečavaju kardiovaskularna oboljenja, kancer, depresiju itd (31).

Istraživanja koncentracije vitamina D zavisno od godina i dužine boravka na otvorenom je pokazalo da stariji od 60 godina sintetišu dovoljno vitamina D, slično mladim, zdravim, odraslim osobama, ukoliko imaju dnevne aktivnosti na otvorenom (32).

Tip fizičke aktivnosti u prevenciji osteoporoze se razlikuje prema godinama starosti, a kod osoba sa osteopenijom, koje nemaju dodatne faktore rizika za prelome, nema restrikcija u vrsti vežbi (31).

Fizička aktivnost ima uticaj samo na one kosti skeleta koje su pogođene tom vrstom aktivnosti. Iako se ne aktivira celokupan skelet, ističe se neophodnost održavanja bilo kog vida fizičke aktivnosti. Naime, potpuno odsustvo fizičke aktivnosti (kod ležećih pacijenata) utiče na smanjenje koštane mase, kod takvih bolesnika čak i pokreti u ležećem položaju mogu da spreče koštani gubitak (33).

Σ:

Dijagnostikovana osteopenija je pravi trenutak za preventivnu delatnost da bi se sprečila osteoporoza i njene posledice.

Literatura:

1. National Institutes of Health. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement 2000. March 27-29;17:1-36.
2. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series, vol 843. Geneva: WHO;1994.
3. Brinkley N, Kiezbac GM, Lewiecki EM, Krueger D, Gagnon RE, Miller PD et al. Recalculation of the NHANES database SD improves T-score agreement and reduces osteoporosis prevalence. *J Bone Miner Res* 2005;20(2):195-201.
4. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. Risk of Hip Fracture According to the World Health Organization Criteria for Osteopenia and Osteoporosis. *Bone* 2000;27(5):585-90.
5. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19(4):399-428.
6. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton III LJ, Khaltav N. A reference standard for description of osteoporosis. *Bone* 2008;42(3):467-75.
7. Miller PD. Guidelines for the diagnosis of osteoporosis: T-scores vs fractures. *Rev Endocr Metab Disord* 2006;7(1-2):75-89.
8. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. IX: Summary of metaanalyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 23:570-578.
9. Siris ES, Brenneman SK, Barrett-Connor E, Miller PD, Sajjan S, Berger ML et al. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int* 2006;17(4):565-74.
10. Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, Merriman EN, Nicholson GC, Kotowicz MA. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17:1404-09.
11. Broy SB, Myers AK. Identifying and managing osteoporosis: An update. *J Musculoskel Med* 2010;27:11-19.
12. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K. Longitudinal course of osteopenia in women: A 10-year follow-up of the myama cohort, Japan. doi: 10.1016/j.bone.2010.04.450.
13. McClung MR. Editorial. Osteopenia: To Treat or Not To Treat? *Ann Int Med* 2005;142(9):796-7.
14. Schousboe JT, Nyman JA, Kane RL, Ensrud KE. Cost-effectiveness of alendronate therapy for osteopenic women. *Ann Intern Med* 2005;142:734-41.
15. National Osteoporosis Foundation. Analzses of the effectiveness and cost of screening and treatment strategies for osteoporosis: A basis for development of practice guidelines. *Osteoporos Int* 1988;8(Suppl.4):1-88.
16. Khosla S, Melton III LJ. Osteopenia. *N Engl J Med* 2007;356:2293-300.
17. Rizzoli R. Nutrition and bone. In: Reginster JY, Rizzoli R. *Innovation in skeletal medicine*. Elsevier 2008:141-58.
18. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L et al. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23(4):552-9.

19. Tang B, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
20. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burchardt P, Li R, Spiegelman D et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1780-90.
21. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691 doi:10.1136/bmj.c3691.
22. Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, Sandini L, Kroger H, Alhava E et al. Use of calcium supplements and the risk of coronary heart disease in 52-62-year-old women: the Kuopio Osteoporosis Risk Factors and Prevention Study. *Maturitas* 2009;63:73-8.
23. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167(16):1730-37.
24. 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(18):2257-64.
25. Vondracek SF, Linnebur SA. Diagnosis and management of osteoporosis in the older senior. *Clin Interv Aging* 2009;4:121-36.
26. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE et al. 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.
27. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJ. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166(12):1256-61.
28. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, Schurgers LJ, Knapen MHJ, van der Meer IM et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam study. *J Nutr* 2004;134(11):3100-05.
29. Knapen MHJ, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K₂ supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2007;18(7):963-972.
30. Grgurevic A, Gledovic Z, Vujasinovic-Stupar N. Factors Associated with Postmenopausal Osteoporosis: A Case-Control Study of Belgrade Women. *Women & Health* 2010; 50:1-16. DOI: 10.1080/03630242.2010.507656.
31. Schmitt NM, Schmitt J, Dören M. The role of physical activity in the prevention of osteoporosis in postmenopausal women-An update. *Maturitas* 2009;63:34-8.
32. Scragg R, Camargo Jr C. Frequency of leisure-time physical activity and serum 25-hydroxyvitamin D Levels in the US population: Results from the third national health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol* 2008;168:577-86.
33. U.S. Department of Health & Human Services. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General 2004: 171-77. Dostupno na: www.surgeongeneral.gov/library/bonehealth. Datum pristupa: 24.08.2010.