



## Prevenција osteoporoze

## Prevention of osteoporosis

Nada Vujasinović-Stupar\*, Ljiljana Radojčić†, Dane Nenadić‡

Medicinski fakultet, \*Institut za reumatologiju, Beograd; Vojnomedicinska akademija, Klinika za abdominalnu i endokrinu hirurgiju, †Odsek za ginekologiju, Polikliničko-dijagnostički centar, ‡Dispanzer za ginekologiju, Beograd

### Ključne reči:

osteoporoza; hormonska supstitucionna terapija; postmenopauza; lečenje ishoda.

### Key words:

osteoporosis; hormone replacement therapy; postmenopause; treatment outcome.

### Uvod

Osteoporoza (OP) jeste generalizovani, progresivni i ireverzibilni proces gubitka koštane mase sa oštećenjem mikroarhitekture koštanih gređica, zbog čega kosti postaju lako lomljive. Osteoporotični prelomi nastaju spontano (kičmeni pršljenovi) ili pri manjoj traumi i padu (kuk i drugi nevertebralni prelomi)<sup>1-3</sup>. Najčešći su prelomi ručja, kičmenih pršljenova i kuka, ali bilo koja fraktura (osim kranijuma, kosti lica, prstiju i palca) zahteva ispitivanje da li se radi o prelomu usled osteoporoze<sup>4</sup>.

Problem OP značajan je zbog učestalosti. U SAD od žena bele rase starosti 60–70 godina, samo jedna ima normalnu koštanu gustinu, svaka treća ima osteoporozu, a ostatak osteopeniju. Posle 80 godina, osteoporoza ima oko 70% žena<sup>1,5</sup>. Žene bele rase starosti 50 godina imaju 40–50% izgleda da do kraja života dobiju prelom zbog osteoporoze, a 15% za frakturu kuka, dok u 90. godini života ove izgleda ima svaka treća žena<sup>1,5,6</sup>. Slični su podaci iz zapadne Evrope, gde je za žene u menopauzi očekivani rizik od frakture do kraja života 30–40%<sup>1</sup>.

Proračuni ukazuju na prateću epidemiju OP u nastupajućim decenijama usled demografskih promena. Porastom broja starijih od 65 godina, doći će i do veće učestalosti svih preloma, a kuka čak 4 do 5 puta<sup>7-9</sup>. Značajno je da se najveći broj preloma očekuje u zemljama u razvoju.

Osteoporoza karakterišu hronični bolovi, smanjenje visine, deformacije, invalidnost i umanjeње kvaliteta života<sup>10</sup>. Nije zanemarljiv ni mortalitet, naročito kod preloma kuka, jer približno 20% bolesnika starijih od 50 godina umire u prvoj godini posle nastanka preloma<sup>3</sup>.

Uzimajući u obzir ove činjenice, osteoporoza je, uz kardiovaskularne bolesti i maligna oboljenja, stavljena na vrh prioriteta zdravstva brojnih zemalja<sup>1</sup>. Postignut je konsenzus prevencije osteoporoze kao najuspešnijeg i najjeftinijeg oblika lečenja<sup>1,2,5,7</sup>.

### Primarna prevencija osteoporoze

Preventivnim merama obuhvaćeni su svi uzrasti (deca, adolescenti, odrasli, trudnice, dojilje, žene u menopauzi, populacija starijih), osobe oba pola, a bez procene individualnih faktora rizika. Cilj je da se u svakom životom periodu, na osnovu današnjih dobro dokumentovanih medicinskih saznanja i činjenica učini maksimalno za postizanje i očuvanje zdrave i čvrste koštane strukture.

Koštana masa raste u detinjstvu i adolescenciji, dostižući maksimum u periodu između 20–25. godine starosti, što je poznato kao maksimalna koštana gustina (*peak bone mass*). Ovu vrednost u 70% slučajeva opredeljuju genetski faktori na koje ne možemo uticati, a 30% faktori spoljašnje sredine (fizička aktivnost, pravilna ishrana, izlaganje suncu) i hormonski status na koji možemo uticati<sup>11</sup>. Cilj primarne prevencije je edukacija, da bi se u periodu rasta i sazrevanja lokomotornog sistema postigla veća maksimalna koštana gustina. Ukoliko je maksimum koštane gustine veći, manji su izgledi da u periodu kada nastane neminovni koštani gubitak dođe do razvoja postmenopauzne senilne osteoporoze.

Pratećim zdravih prepubertetskih devojčica, pokazan je značajan uticaj svakodnevnog unosa hrane obogaćene kalcijumom (850 mg dnevno) na koštanu gustinu. Devojčice koje su unosile hranu obogaćenu kalcijumom posle godinu dana imale su značajno veću gustinu kuka i ručja, a manje lumbalne kičme od devojčica koje nisu uzimale hranu obogaćenu kalcijumom<sup>12</sup>.

Mala telesna masa značajan je faktor rizika za razvoj osteoporoze. Preterana upotreba proteina (hiperproteinske dijeta) i višak soli mogu dovesti do gubitka kalcijuma iz organizma. Poželjno je da se do 30% dnevnih kalorijskih potreba organizma zadovolje proteinima<sup>13</sup>. Neophodno je prekinuti pušenje, preterano konzumiranje alkohola i kofeina, jer je dokazan njihov štetan uticaj na kosti<sup>9</sup>.

Neophodna je borba protiv hipovitaminoze D. Generalno, prihvaćeno je da je serumska koncentracija 25-hidroksivitamina D – 25(OH)D indikator stanja vitamina D, ali nije postignuta saglasnost oko minimalnih i optimalnih serumskih nivoa i idealnog dnevnog unosa vitamina D (400, 600 ili 800 IJ)<sup>14, 15</sup>. U Evropi preporučena dnevna doza je 400 IJ vitamina D3 za osobe starije od 65 godina<sup>3</sup>. Brojne epidemiološke studije pokazuju da u preko 50% opšte populacije postoji čest problem manjka vitamina D<sup>14</sup>. Manjim delom dnevne potrebe obezbeđuju se hranom koja je siromašna u sadržaju vitamina D (izuzev sardina, nekih masnih riba, lososa), a većim delom obezbeđuju se sintezom iz provitamina (7-dehidroholesterol) u koži pod dejstvom sunčevih zraka. Sa starenjem smanjuje se sadržaj 7-dehidroholesterol u koži, čineći starije osobe zavisnim od redovnog unosa vitamina D putem tableta, da bi se omogućila adekvatna crevna resorpcija kalcijuma (iz hrane ili tableta), sprečila hipokalcemija i sekundarni hiperparatireoidizam, koji će neminovno dovesti do gubitka koštane mase<sup>3, 6, 13, 16</sup>. Kod starijih osoba koje su redovno primale vitamin D, smanjen je rizik od pada i preloma jer on pomaže u održavanju snage mišića i stabilnost hoda<sup>4</sup>. Toksičnost vitamina D nije registrovana pri ekscesivnom izlaganju sunčevim zracima. Toksični efekti vitamina D opisani su samo pri višestruko većem dijetalnom unosu ovog vitamina (više od 800 IJ)<sup>3</sup>.

Za zdravu kost neophodno je redovno vežbanje i fizička aktivnost, izbegavanje sedenternog načina života<sup>17</sup>. Ukoliko kosti nisu pod naporom i fizičkom aktivnošću mehanoreceptori (osteociti) ne primaju poruku o potrebi remodelisanja, odstranjenja oštećenja i sinteze nove kosti. Vežbe sa opterećenjem (sopstvenom težinom), vežbe protiv otpora, efikasne su za povećanje koštane gustine, a aerobik vežbe povećavaju balans i funkcionalnu aktivnost mišića čime se smanjuju padovi<sup>18, 19</sup>.

Korist od primene hormonske supstitucione terapije (*hormone replacement therapy* – HRT) kod žena u postmenopauzi ispitivana je i prikazana u velikom broju studija i metaanaliza.

Gustina koštane mase (*body mass density* – BMD) je pokazatelj jačine kosti, odnosno poznata je korelacija između niske gustine koštane mase i fraktura kosti<sup>20–22</sup>. Prvih 5–10 godina posle menopauze, žene generalno gube oko 1% gus-

tine koštane mase godišnje. Kod pojedinih žena taj gubitak je brži, tako da one mogu izgubiti čak 2–5% gustine koštane mase godišnje. Kod njih je veći rizik od fraktura nego kod žena sa sporijim gubitkom koštane mase (tabela 1)<sup>23</sup>.

Pad nivoa estradiola u serumu povezan je sa gubitkom koštane mase i povećanim rizikom od pojave fraktura kostiju. Cirkulišući estradiol deluje zaštitno na kosti, posebno na redukciju koštanog remodelisanja. Veći je broj mehanizama uključenih u redukciju i aktivaciju metaboličkih promena, antagonizam paratireoidnog hormona na stimulaciju koštane resorpcije, delovanje na osteoblaste preko lokalnih citokina i drugih faktora rasta, odnosno na resorpciju kalcijuma iz gastrointestinalnog trakta i bubrežnu konzervaciju kalcijuma<sup>24</sup>.

Hormonska supstituciona terapija povećava nivo estrogena u serumu, dovodi do povećanja gustine koštane mase i sniženja postotka fraktura kostiju. Svetska zdravstvena organizacija iznosi podatak da je kod žena koje ne koriste HRT 100% češća fraktura kosti<sup>25</sup>.

Mnoge kliničke studije pokazuju poboljšanje gustine koštane mase kod žena u postmenopauzi. Sistematska meta studija<sup>26</sup> koja je uključila 57 rondoniziranih i placebo kontrolisanih ispitivanja objavljenih između 1966. i 1999. pokazala je da je godine nakon jedne godine primene HRT, došlo je do poboljšanja BMD za 5,4% u lumbalnom pršljenju, za 3,0% u kuku, a za 2,5% mereno u petnoj kosti. Posle dve godine primene HRT, poboljšanje na sva tri mesta merenja bilo je za 1,5%. Nakon dve godine signifikantno veće poboljšanje BMD bilo je kod bolesnica koje su uzimale veću dozu HRT (0,9 mg) od nižih doza (0,3 mg).

Korist od delovanja HRT na BMD iskazuje se u sniženom riziku od pojave fraktura. Brojne udružene studije i prikazi pojedinih slučajeva pokazuju da HRT zaštićuje žene u postmenopauzi od ponavljanja fraktura. Ispitivanje na 23 246 žena starijih od 35 godina u Upsala regionu u Švedskoj, kojima je propisivana nekontraceptivna estrogen-terapija pokazalo je da je relativni rizik loma kuka bio 0,79, posmatrano u periodu od 5,7 godina<sup>27</sup>. U SAD je urađena udružena studija koja je uključila 9 704 žene u postmenopauzi (prosečne starosti 65 godina) i upoređena sa ženama u postmenopauzi koje nikada nisu uzimale HRT<sup>28</sup> (tabela 2)<sup>3</sup>.

Tabela 1

**Srednja vrednost promene gustine koštane mase nakon 2 godine tretmana placeboom  
odnosno 17 beta estradiolom**

Region	Placebo (n = 68)	1 mg 17β estradiola (n = 155)	2 mg 17β estradiola (n = 144)
Lumb. pršlj.	-1,59 (3,89)	5,16 (3,78)	6,71 (3,59)
Vrat femura	-1,81 (4,79)	2,67 (4,21)	2,52 (5,18)
Trtična kost	-2,39 (7,59)	2,83 (6,72)	4,07 (7,69)
Trohanter	-1,76 (4,51)	3,57 (5,01)	4,74 (4,77)

Tabela 2

**Relativni rizik (95%) od pojave fraktura kod bolesnica koje primaju, bolesnica koje su ranije primale u odnosu na bolesnice koje nisu primale hormonsku supstitucionu terapiju (HRT)**

Vrsta frakture	Pod terapijom	Ranije korištena
Kuk	0,60 (0,36–1,02)	1,03 (0,69–1,55)
Ručni zglobovi	0,39 (0,24–0,64)	0,81 (0,62–1,07)
Sve nespinalne kosti	0,66 (0,54–0,80)	0,94 (0,83–1,08)

Prospektivna randomizovana studija potvrdila je sniženi rizik od fraktura sa HRT. U studiji Ženske zdravstvene inicijative (*Women's Health Initiative* – WHI) prikazano je jasno smanjenje postotka fraktura sa relativnim rizikom od 0,66 za frakture kuka kod žena u postmenopauzi koje kontinuisano koriste kombinovano lečenje konjugovanim ekvinitnim estrogenima i medroksiprogesteronom<sup>29</sup>. U toj studiji prikazani su i podaci da primena samo monoterapije estrogena daje iste rezultate kao i kombinovana HRT<sup>30</sup>. U petogodišnjoj studiji 464 žene sa ranom menopauzom (47–56 godina) primale su HRT, 82 mg estradiol valerata u kombinaciji sa 1 mg ciproteron acetata, visoke doze vitamina D, HRT + vitamin D i placebo<sup>34</sup>. Razlika u incidenciji fraktura između bolesnica sa HRT i placebo grupe bila je statistički značajna ( $p = 0,032$ ). Uz pozitivnu primenu HRT, bitan faktor u prevenciji osteoporoze ima i rekreativna fizička aktivnost<sup>17,31</sup>.

Brojne metaanalize ukazuju na pozitivno delovanje HRT na BMD i smanjenje rizika od pojave fraktura. Godine 2002, Wells i sar.<sup>32</sup> objavili su metaanalizu od 57 studija, u koju su bile uključene bolesnice sa HRT i kontrolna grupa (placebo ili kalcijum/vitamin D). Pokazano je da HRT ima bitan uticaj na povećanje BMD koštanog sistema (lumbalne pršljenove, šake, femur).

Druge metaanalize fokusirane su na prevenciju nevertebralnih<sup>33</sup> i vertebralnih fraktura<sup>34</sup>. Od 70 studija nevertebralnih fraktura, 22 su uključene u analizu<sup>33</sup>. Prikazana je signifikantna redukcija nevertebralnih fraktura kod bolesnica sa HRT. Takođe je iznešeno da bolesnice koje počinju sa HRT posle 60 godina imaju manju korist od bolesnica koje počnu sa terapijom u ranijim godinama. Studije koje su razmatrale vertebralne frakture, njih 13, pokazale su smanjen postotak fraktura kod bolesnica koje su uzimale HRT<sup>34</sup>.

Na osnovu svih ovih analiza dat je model prevencije osteoporoze<sup>35</sup>. Smatra da bi primena HRT posle 50. godine kod žena u postmenopauzi trebalo da traje 10 godina, uz primenu bifosfanata.

Korist HRT je višestruka, ne samo za smanjenje osteoporoze, već i za ukupan kvalitet življenja, mentalnih i socioloških promena. Jedna od bitnih koristi su i studije koje ukazuju na smanjen postotak kolorektalnih karcinoma kod bolesnica koje primaju HRT<sup>36</sup>.

Osteoporoza ne ide samo sa najtežim oblicima kao što su frakture, morbiditet, nego se manifestuje kroz velike teškoće i bol, otežanu pokretljivost, hospitalizaciju i promene u kvalitetu življenja. Takođe, ne treba zanemariti ni komplikacije koje mogu nastupiti kao posledica fraktura ili slabije pokretljivosti usled osteoporoze kao što su pneumonija, tromboza, infekcije, najčešće urinarne i kardiovaskularni problemi<sup>36</sup>.

U SAD, Velikoj Britaniji i Australiji, kolorektalni karcinom kod žena na drugom je mestu učestalosti posle karcinoma dojke<sup>37</sup>. Dobro vođena evidencija pokazuje da je incidencija kolorektalnih karcinoma značajno smanjena kod bolesnica koje koriste HRT, čak za 20%<sup>38</sup>. Jedna druga metaanaliza koja je obuhvatila 27 studija, dobila je slične rezultate s tim što je po njima smanjen postotak kolorektalnog karcinoma sa upotrebom HRT čak za 33%<sup>36</sup>. Takođe, već spomenuta WHI trostruka studija na 16 608 žena u postmenopauzi pokazala je znatno snižen rizik od pojave kolorektalnog karcinoma u praćenju tokom 5,2 godine<sup>29</sup>. Potencijalno snižen rizik kod primene HRT uključuje efekat seksualnih hormona na bilijarni metabolizam i na insulinski faktor rasta -1 (IGF -1) i na taj način direktno deluje na epitel kolona<sup>38</sup>.

Estrogen deluje na brojne aspekte moždanih hemijskih i morfoloških promena koje su bitne za memoriju i utiče kao neuroaktivni i neuroprotektivni faktor na promenljive ćeljske nivoe<sup>38</sup>. Brojne studije prikazale su znatno snižen rizik od pojave Alchajmerovog sindroma<sup>39,40</sup>.

Hormonska supstitucionna terapija ima manji uticaj na vensku tromboemboliju (VTE). Na osnovu iznetog rada, pažljivo treba odabrati HRT koja se koristi<sup>41</sup>.

U studiji koja je obuhvatila oko milion žena sa karcinomom dojki ukazano je na porast karcinoma dojki kod žena koje koriste HRT<sup>42</sup>. Rizik od karcinoma dojki varira, a u dugogodišnjoj studiji WHI rizik od karcinoma dojki kod primene HRT je 1,26<sup>29</sup>. Kumulativna studija prikazala je povećanu incidenciju karcinoma dojki kod žena u postmenopauzi između 50 i 70 godina. Kod žena koje nikada nisu koristile HRT bila je 45 na 1 000, a sa korišćenjem HRT 47 na 1 000<sup>43</sup>. Žene koje su koristile HRT imale su tumore sa boljom prognozom, bolje izlečenje od onih koje nisu nikad koristile HRT (tabela 3).

Tabela 3

**Statistički značajna razlika karcinoma dojke kod bolesnica sa i bez primene hormonske supstitucionne terapije (HRT)**

Metode detekcije i karakteristike tumora	Sa HRT (n = 144)	Bez HRT (n = 148)	<i>p</i>
Mamografija	84 (58%)	63 (43%)	0,01
Palpacija	60 (42%)	85 (57%)	
Duktusni karcinom <i>in situ</i>	23 (16%)	14 (9%)	0,04
Invazivni tumori	121 (84%)	134 (91%)	0,04
T1	84 (69%)	71 (54%)	0,02
T2 + T3	20 (17%)	2 (39%)	0,001
Negativni limfni čvorovi	87 (72%)	81 (60%)	0,02
Stupanj 1 tumora	68 (56%)	54 (40%)	0,02
Invazivni tumori otkriveni mamografijom T1 lezija	52 (80%)	34 (64%)	0,03
Slabije diferentovani tumori	9 (14%)	14 (26%)	0,04

### Sekundarna prevencija (identifikacija osoba sa rizikom od osteoporoze)

Cilj sekundarne prevencije je da se iz opšte populacije izdvoje osobe sa visokim rizikom od nastanka osteoporoze. Ugrožene su osobe kod kojih su prisutni faktori rizika (tabela 4), naročito više udruženih faktora rizika. Ove osobe

### Individualna primena terapije

Evropsko udruženje za menopauzu i andropauzu (EMAS) i Internacionalno udruženje za menopauzu (IMS) preporučuje individualizaciju terapije za prevenciju osteoporoze, prema tome i primenu HRT zavisno od potreba sveke žene odnosno rizičnog profila<sup>48,49</sup>.

Tabela 4

#### Anamnestički i klinički podaci značajni za merenje koštane gustine metodom dvostruke apsorpcije X zraka

Faktori rizika	Preporuke Svetske zdravstvene organizacije	Evropske preporuke
Glavni	prevremena menopauza prolongirana sekundarna amenoreja prelom kuka kod majke	prevremena menopauza prolongirana sekundarna amenoreja prelom kuka kod majke
Patološka stanja koja izazivaju osteoporozu	duža upotreba steroida hipogonadizam hiperparatireoidizam hipertireoidizam	duža upotreba steroida hipogonadizam hiperparatireoidizam hipertireoidizam transplantacija organa hron. bubrežna insuf. hronične bolesti jetre duga imobilizacija duže lečenje heparinom inflamacijske enteropatije malabsorpcioni sindromi
Klinički i/ili radiološki znaci koji pobuđuju sumnju na frakturu	verteb. deformiteti – Rtg „demineralizacija“ – Rtg prethodna anamneza fragilne frakture smanjenje visine naglašena kifoza	verteb. deformiteti – Rtg osteopenija radiografski prethodna anamneza fragilne frakture smanjenje visine naglašena kifoza

treba uputiti na merenje koštane gustine metodom dvostruke apsorpcije X zraka (DXA) i pravovremeno farmakološki lečiti pre nastanka preloma<sup>4,9</sup>. Uprkos niskoj specifičnosti, koštana gustina do danas ostaje vodeći faktor u proceni rizika od preloma. Ukoliko bi se razmatrala samo koštana gustina (T indeks < -2,5), pretila bi opasnost da se iz redovne kontrole izostave osobe kod kojih može doći do osteoporotičnih preloma, iako imaju osteopeniju ili normalnu koštanu gustinu.

U sekundarnu prevenciju spada medikamentno lečenje osteoporoze uglavnom anti-resorptivnim lekovima (bifosfonatima), uz obaveznu nadoknadu vitamina D i kalcijuma<sup>5,9,14,44-46</sup>. Na taj način vrši se prevencija prvog osteoporotičnog preloma.

### Tercijarna prevencija

Današnja saznanja upozoravaju da su osobe koje su doživele jedan prelom zbog osteoporoze u visokom riziku za pojavu novih, multiplih preloma<sup>7</sup>. Ova prevencija podrazumeva višegodšnju primenu anti-resorptivne medikamentne terapije uz nadoknadu kalcijuma i vitamina D i modifikaciju stila života<sup>47</sup>.

Odluka o terapiji pojedinačno za svaku bolesnicu mora biti doneta na osnovu trajanja terapije koja se koristi, zavisno od genetskih faktora i faktora rizika, vremena nastupa menopauze, osteoporoze i postojanja nekih drugih oboljenja. Iako se čini da se BMD ne nastavlja sa gubitkom posle otprilike tri godine primene HRT-a, bitno je znati da gubitak BMD nastupa po prekidu HRT<sup>50</sup>. Preporuke su da se HRT nastavi u periodu od 10 godina. Žene u ranoj postmenopauzi imaće korist od kontraefekta HRT-a na povećan gubitak BMD u godinama koje direktno slede period menopauze<sup>23</sup>. Žene u kasnoj menopauzi bi trebalo tretirati shodno njihovom individualnom rizičnom profilu na osteoporozi, možda i uz pomoć odgovarajućih komedikamenata kao što su stalni medikamenti koji snižavaju krvni pritisak, dodavanjem vitamina D, ishranom i bioflavonoidima.

### Zaključak

Osteoporoza je generalizovan, progresivan i ireverzibilan proces gubljenja koštane mase sa oštećenjem mikroarhitekture koštanih gredica, pre svega trabekularne kosti, zbog čega kosti postaju lako lomljive. Ispitivanja ukazuju na preteću epidemiju bolesti u nastupajućim decenijama usled demografskih prome-

na, tj., povećanom broju osoba starijih od 65 godina. Prevencijom osteoporozе potrebno je obuhvatiti sve uzraste, osobe oba pola bez procene individualnih faktora rizika. Cilj je da se u svakom životnom periodu, na osnovu današnjih dobro dokumentovanih medicinskih saznanja i činjenica maksimalno učini za postizanje i očuvanje zdrave i čvrste koštane strukture. Kod prevencije osteoporozе bitna su sva tri stupnja: primarni, sekundarni i tercijarni. Oni se po načinu lečenja prepliću. Terapija mora da bude individualizovana. Socioekonomski faktori igraju bitnu ulogu, kao i način ishrane, fizička aktivnost i genetsko nasleđe. Dokazan je pozitivan uticaj estrogena na

promene u strukturi kostiju kod žena. Hormonska supstituciorna terapija je efektivna u prevenciji osteoporozе i dodatno doprinosi kvalitetu života, poboljšava kogniciju i odlaže početak demencije, smanjuje opseg kolorektalnog karcinoma<sup>51</sup>. Veći broj studija pokazao je da se životni vek kod žena koje primaju HRT produžava<sup>52,53</sup>. Bitno je da postoji individualizovan pristup prevenciji i terapiji osteoporozе koji se zasniva na zasebnom rizičnom profilu svake žene. Veći broj pitanja koja su vezana za primenu HRT zahtevaju dodatna ispitivanja, kao što su efekti na centralni nervni sistem, delovanje na kardiovaskularni sistem i na rizik od raka dojke.

## L I T E R A T U R A

- Palacios S, Borrego RS, Forteza A. The importance of preventive health care in post-menopausal women. *Maturitas* 2005; 52 Suppl 1: S53–60.
- Morita S, Jinno T, Nakamura H, Kumei Y, Shinomiya K, Yamamoto H. Bone mineral density and walking ability of elderly patients with hip fracture: a strategy for prevention of hip fracture. *Injury* 2005; 36(9): 1075–9.
- Reginster JY. The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(4): 579–86.
- Audran M. Clinical and biological elements in osteoporosis in: *Treves PR*, editor. *Osteoarthritis and Osteoporosis What is the relationship?* Expanscience laboratories; 2003. p. 23–39.
- Zizic TM. Pharmacologic prevention of osteoporotic fractures. *Am Fam Physician* 2004; 70(7): 1293–300.
- Heaney RP. Alendronate plus cholecalciferol for the treatment of osteoporosis. *Women's Health* 2006; 2(1): 23–27.
- Ferrer J, Neyro JL, Estevez A. Identification of risk factors for prevention and early diagnosis of a-symptomatic postmenopausal women. *Maturitas* 2005; 52 Suppl 1: S7–22.
- Seaggar R, Howell J, David H, Gregg-Smith S. Prevention of secondary osteoporotic fractures – why are we ignoring the evidence? *Injury* 2004; 35(10): 986–8.
- Brixen K, Abrahamson B, Kassem M. Prevention and treatment of osteoporosis in women. *Curr Obstet Gynaecol* 2005; 15: 251–8.
- Vujasinović-Stupar N, Radunović G, Smailji M. Quality of life assessment in osteoporotic patients with and without vertebral fractures. *Med Pregl* 2005; 58(9–10): 453–8. (Serbian)
- Legrand E. Bone densitometry. In: *Treves PR*, editor. *Osteoarthritis and Osteoporosis. What is the relationship?* Conrbevoic: Expanscience laboratories; 2003. p.113–26.
- Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S, Clavien H, Slosman D, Theintz G, et al. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest* 1997; 99(6): 1287–94.
- Weil A. Bones of contention. *Time* 2006; 167(12): 121.
- Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzler JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3215–24.
- Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005; 294(18): 2336–41.
- Bayly JR, Hollands RD, Riordan-Jones SE, Yemm SJ, Brough-Williams I, Thatcher M, et al. Prescribed vitamin D and calcium preparations in patients treated with bone remodelling agents in primary care: a report of a pilot study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(1): 131–7.
- Branković S, Vukojević P, Vujasinović-Stupar N, Palić-Obradović D. Role of exercise program on bone mass in matiens with osteoporosi. *Acta rheum Belgrad* 2000; 30: 34–8. (Serbian)
- Murphy L, Riley D, Rodgers J, Plank S, Lehman S, Durryea B. Effects of tai chi on balance, mobility, and strength among older persons participating in an osteoporosis prevention and education program. *Explore (NY)* 2005; 1(3): 192–3.
- National Osteoporosis Foundation. Physicians Guide to prevention and treatment of osteoporosis; 2003. Available from: <http://www.nof.org/physguide/insidecover.htm>
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312(7041): 1254–9.
- Schott AM, Cormier C, Hans D, Favier F, Hausberg E, Dargent-Molina P, et al. How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporos Int* 1998; 8(3): 247–54.
- Faulkner KG. Bone matters: are density increases necessary to reduce fracture risk? *J Bone Miner Res* 2000; 15(2): 183–7.
- Hadji P, Rabe T, Ortmann O, Mueck A, von Holst T, Emos G. The possible role of estrogens and progestagens in the prevention of osteoporosis. *Geburtsh Frauehilk* 2002; 62: 436–45.
- Ettinger B, Pressman A, Sklarin P, Bauer DC, Cauley JA, Cummings SR. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(7): 2239–43.
- World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report T series 843, 1994.
- Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytarnk N. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis.V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacment therapy in trating and preventig osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23(4): 529–39.
- Naessen T, Persson I, Adami HO, Bergstrom R, Bergkvist L. Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture. A prospective, population-based cohort study. *Ann Intern Med* 1990; 113(2): 95–103.
- Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1995; 122(1): 9–16.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3): 321–33.
- Komulainen MH, Kroger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, Alhava E, Honkanen R, et al. HRT and Vit D in prevention of

- non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas* 1998; 31(1): 45–54.
31. *Michaëlsson K, Baron JA, Johnell O, Persson I, Ljunghall S.* Variation in the efficacy of hormone replacement therapy in the prevention of hip fracture. *Swedish Hip Fracture Study Group. Osteoporos Int* 1998; 8(6): 540–6.
  32. *Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al.* Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23(4): 529–39.
  33. *Torgerson DJ, Bell-Syer SE.* Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285(22): 2891–7.
  34. *Torgerson DJ, Bell-Syer SE.* Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2001; 2: 7.
  35. *Le Pen C, Maurel F, Breart G, Lopes P, Plouin PF, Allicar MP, et al.* The long-term effectiveness of preventive strategies for osteoporosis in postmenopausal women: a modeling approach. *Osteoporos Int* 2000; 11(6): 524–32.
  36. *Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL.* Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999; 93(5 Pt 2): 880–8.
  37. *Towler BP, Irvig L, Glasziou P, Weller D, Kewenter J.* Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001216.
  38. *Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ.* Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999; 106(5): 574–82.
  39. *Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK, Dunn ME, Buckwalter JG.* Estrogen replacement therapy in older women. Comparisons between Alzheimer's disease cases and nondemented control subjects. *Arch Neurol* 1994; 51(9): 896–900.
  40. *Tang MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, et al.* Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348(9025): 429–32.
  41. *Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; EStrogen and THrombo-Embolism Risk Study Group.* Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362(9382): 428–32.
  42. *Beral V; Million Women Study Collaborators.* Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362(9382): 419–27.
  43. *Cheek J, Lacy J, Totb-Fejel S, Morris K, Calboun K, Pommier RF.* The impact of hormone replacement therapy on the detection and stage of breast cancer. *Arch Surg* 2002; 137(9): 1015–9.
  44. *Vujanović-Stupar N, Pilipović N, Branković S.* Cyclic intravenous pamidronate in treatment of osteoporosis. *Med Pregl* 2004; 57(11–12): 545–50. (Serbian)
  45. *Vujanović-Stupar N, Vučkojević P, Pilipović N.* Bisphosphonates in treatment of osteoporosis. *Acta Rheum Belgrad* 2000; 30(1): 20–9. (Serbian)
  46. *Vujanović-Stupar N, Pilipović N, Branković S, Stanišić M.* Bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Balneoclimatologia* 2005; 29(3): 185–94. (Serbian)
  47. *National Institute for Clinical Excellence.* Bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective oestrogen receptor modulators (raloxifene) and parathyroid hormone (teriparatide) for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. 2005. Available from: <http://www.nice.org.uk/TA087guidance>
  48. *Neves-e-Castro M, Samsioe G, Doren M, O Skouby S; European Menopause & Andropause Society.* Results from WHI and HERS II – implications for women and the prescriber of HRT. *Maturitas* 2002; 42(4): 255–8.
  49. *Schneider HP; Executive Committee of the IMS.* The view of The International Menopause Society on the Women's Health Initiative. *Climacteric* 2002; 5(3): 211–6.
  50. *Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E; PEPI Safety Follow-Up Study (PSFS) Investigators.* Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Safety Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2002; 162(6): 665–72.
  51. *Stevenson JC.* Long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2003; 361(9353): 253–4.
  52. *Zubialde JP, Lawler F, Clemenson N.* Estimated gains in life expectancy with use of postmenopausal estrogen therapy: a decision analysis. *J Fam Pract* 1993; 36(3): 271–80.
  53. *Panico S, Galasso R, Celentano E, Ciardullo AV, Frona L, Capocaccia R, et al.* Large-scale hormone replacement therapy and life expectancy: results from an international comparison among European and North American populations. *Am J Public Health* 2000; 90(9): 1397–402.

Rad je primljen 4. XII 2006.