

# Rizični čimbenici osteoporoze

Saša Magaš

Interni odjel, Opća bolnica Bjelovar

**SAŽETAK** Od osteoporoze boluje 25 milijuna žena i 12 milijuna muškaraca diljem svijeta. Nastanak osteoporoze povezan je s brojnim rizičnim čimbenicima, koji uključuju hormonalne poremećaje (hipertireozu, hiperkorticizam, hiperparatireoidizam, hipogonadizam), loše prehrabne navike, odnosno smanjen unos tvari kao što su vitamin D, kalcij, fosfor, vitamin K, mangan, bakar, cink, te nedostatak tjelesne aktivnosti. Tjelesna aktivnost nedvojbeno popravlja koštanu gustoću u svakoj dobnoj skupini. Naročito su učinkovite antigravitacijske vježbe, a u manjoj mjeri aerobne vježbe. Postoje razlike u incidenciji osteoporotičnih fraktura u urbanoj i ruralnoj populaciji. Rezultati istraživanja o čimbenicima rizika za osteoporoze u ruralnim i urbanim populacijama su kontroverzni i potrebna su daljnja istraživanja.

**KLJUČNE RIJEČI** osteoporoza; prehrana; rizični čimbenici; ruralna populacija; tjelesna aktivnost; urbana populacija

Svjetska zdravstvena organizacija definira osteoporoze kao smanjenje BMD-a (eng. *bone mass density*) za više od 2,5 standardne devijacije u odnosu na zdravu populaciju starosti od 20-29 godina.<sup>1</sup> Iako je teško procijeniti stope osteoporoze, smatra se da 25 milijuna žena i 12 milijuna muškaraca na svijetu boluje od osteoporoze.<sup>1</sup> Polovica fraktura povezanih sa osteoporozom zahvaća kralježnicu. Bijelci i Azijati češće pate od osteoporoze od crnaca i Hispanoamerikanaca.<sup>1</sup>

Potrebno je razlikovati primarnu (involutivnu) i sekundarnu osteoporoze (uzrokovanu drugim bolestima ili uzimanjem lijekova). Primarna osteoporoza se dijeli na postmenopauzalnu, odnosno uzrokovanu nedostatkom estrogena, ali i androgena (tip 1) i osteoporoze povezanu sa starenjem (senilna osteoporoza – tip 2). Primarna osteoporoza karakterizirana je gubitkom trabekularne kosti.<sup>1</sup> Osteoporoza povezana sa starenjem (tip 2) nastaje u ljudi oba spola starijih od 70 godina. U ovom tipu osteoporoze zahvaćene su i trabekularna i kortikalna kost.<sup>1</sup> Sekundarna osteoporoza može biti povezana s bolestima poput hiperparatireoidizma, šećerne bolesti, hipertireoze, skorbuta, nepokretnosti, kronične bubrežne bolesti, Cushingove bolesti i nedostatka hormona rasta u odraslih.<sup>1</sup>

Gubitak mineralne gustoće kosti (BMD) povezan je s hormonskom neravnotežom, odnosno endokrinim bolestima, starenjem, faktorima okoliša, načinom života i nasljeđem.<sup>2</sup> Ti čimbenici čine 50-80% varijabilnosti utjecaja na koštanu masu.<sup>2</sup>

## UTJECAJ HORMONSKIH POREMEĆAJA NA MINERALNU GUSTOĆU KOSTIJU

Mnogobrojni hormonalni poremećaji mogu uzrokovati gubitak koštane mase. Najčešće se gubitak koštane mase povezuje s menopauzom, odnosno gubitkom estrogena nakon menopauze u žena, no osteoporoza može biti povezana i s hiperkorticizmom, primarnim hiperpara-

tireoidizmom, hipogonadizmom u muškaraca i hipertireozom, te nedostatkom hormona rasta.

Oko 50% bolesnika s Cushingovim sindromom, bilo egzogenim ili endogenim, pati od osteoporoze.<sup>3</sup> Nekoliko je mehanizama kojima glukokortikoidi potiču gubitak koštane mase: djeluju inhibitory na osteoblaste, potiču resorpciju kosti, potiču izlučivanje kalcija urinom, smanjuju apsorpciju kalcija, smanjuju gonadalnu i adrenalnu sekreciju androgena.<sup>4</sup> Gubitak kosti se povlači nakon pada razine glukokortikoida, a za potpuni oporavak kosti potrebno je oko deset godina.<sup>5</sup>

Spontani oporavak kosti nakon izlječenja hiperkorticizma vidljiv je i na kralježnici i na bedrenoj kosti.<sup>6</sup> U istraživanju Minetova i suradnika uspoređen je gubitak kosti u bolesnika s hiperkorticizmom koji je uzrokovan Cushingovom bolešću (adenomom hipofize) i hiperkorticizmom koji je uzrokovan Cushingovim sindromom (adenomom nadbubrežne žlijezde).<sup>3</sup> Utvrđeno je da je gubitak kostiju veći u bolesnika s adenomom nadbubrežne žlijezde. To se objašnjava i nalazom niže razine DHEA-S-a, odnosno izostanka njegovog androgenog učinka na kosti u bolesnika s Cushingovim sindromom.<sup>3</sup>

S druge strane glukokortikoidi utječu na metabolizam kosti i preko moduliranja različitih komponenti sustava hormona rasta – IGF-1.<sup>7</sup> Hormon rasta ima anabolički učinak na kost izravno i posredno preko IGF-1. Bolesnici s manjkom hormona rasta imaju značajno manju gustoću kostiju.<sup>7</sup> Istodobno smanjenje izlučivanja hormona rasta smanjuje pregradnju kosti koja je uzrok osteopeniji u mlađih odraslih osoba.<sup>8</sup> Hipoteza o remodeliranju kosti davanjem hormona rasta starijima, s ciljem smanjenja lomova, nema dovoljno jasnih dokaza.<sup>8</sup>

Kronični višak paratireoidnog hormona djeluje katabolički na kostur i taj proces je vidljiviji na kortikalnoj kosti. Osteoporotične promjene kosti u bolesnika s primarnim hiperparatireoidizmom vidljivije su na kostima udova, nego na kralježnici.<sup>9</sup>

Nedostatak vitamina D povezan je s porastom parathormona (oblik sekundarnog hiperparatireoidizma), što može biti kritično za povećanje lomljivosti kostiju. Uloga endogenog parathormona udruženog s nedostatkom vitamina D u povećanju rizika za frakture je i dalje dvojbena, na što ukazuje istraživanje Yamauchija i suradnika.<sup>10</sup> Istraživanje provedeno na 202 žene u menopauzi ukazalo je da je razina serumskog 25(OH) vitamina D u negativnoj korelaciji s razinom parathormona, a u pozitivnoj s gustoćom kostiju (BMD).<sup>10</sup> Nedostatak vitamina D i razina PTH-a neovisni su čimbenici rizika za frakturu kostiju.<sup>10</sup> Istraživanje von Muhlena i suradnika provedeno na 615 starijih žena ukazalo je na sličan odnos između vitamina D i parathormona, a u zaključku se navodi da su potrebna daljnja istraživanja utvrđivanja razine vitamina D koja će optimalno sniziti razine parathormona, odnosno spriječiti hiperparatireoidizam.<sup>11</sup>

Hipertireoza je poznati čimbenik rizika za osteoprotičnu frakturu. Suprimirani stimulirajući hormon štitnjače (TSH) vrijednosti niže od 0,1 mU/L udružen je s četiri puta većom vjerojatnošću loma bedrene kosti i pet puta većom vjerojatnošću loma kralježnice.<sup>9</sup> Čak i jatrogeno uzrokovana hipertireoza tijekom namjerne supresije TSH-a radi liječenja tumora štitnjače može se povezati s većom vjerojatnošću osteoporoze.<sup>9</sup>

Markeri koštane izgradnje i razgradnje u korelaciji su s težinom bolesti što sugerira ubrzanje ciklusa koštane pregradnje.<sup>12</sup> Postoji podatak da su markeri koštane razgradnje (deoksipiridinolin, urinarni piridinolin) povišeni 7-8 puta u stanjima tireotoksikoze. Markeri koštane izgradnje (osteokalcin, i koštano specifični izoenzim alkalne fosfataze) povišeni su u manjoj mjeri, što sugerira neravnotežu u pregradnji kosti s posljedičnim gubitkom koštane mase u bolesnika s tireotoksikozom.<sup>13</sup>

S druge strane, hipotireoza produžuje ciklus koštane pregradnje, ali usprkos tome postoji povećani rizik frakture.<sup>12</sup> Studije koštane denzitometrije pokazuju smanjenje gustoće kostiju na svim dijelovima kostura u bolesnika s hipertireozom. Čini se da je područje najjače koštane resorpcije na područjima s više kortikalne kosti kao što su vrat bedrene kosti ili podlaktica.<sup>13</sup> Gubitak kosti izravno je povezan s ozbiljnošću i duljinom trajanja tireotoksikoze neovisno o etiologiji hipertireoidizma.<sup>13</sup>

Hipogonadizam je sindrom karakteriziran nižom razinom testosterona u serumu i kliničkim simptomima, kao što su smanjeni libido, smanjena mišićna masa, pretilost, depresivno raspoloženje, osteoporoza.<sup>14</sup> Hipogonadizam je česta bolest među starijim muškarcima, naročito starijima od 60 godina.<sup>14</sup> Razina testosterona pozitivno korelira s gustoćom kostiju, ali slabije nego razina estradiola.<sup>15</sup> Sve veći broj dokaza sugerira važnu ulogu estrogena u osteoporozi ne samo žena već i muškaraca. U muškaraca biorasploživiva frakcija estrogena se smanjuje sa starošću, zajedno sa snižavanjem razine testosterona. Stoga se stanje relativnog nedostatka estrogena može pojaviti u inače zdravih starijih muškaraca. To je ipak manje ozbiljna pojava nego u žena.<sup>16</sup> Ipak ovu pojavu treba promatrati kao jednu od ključnih čimbenika gubitka koštane mase i u muškaraca.<sup>16</sup>

## UTJECAJ PREHRANE NA GUSTOĆU KOSTIJU

Odavno je poznato da prehrana ima važnu ulogu u očuvanju koštane čvrstoće. Važnu ulogu u tome ima unos vitamina D, fosfora i kalcija. Međutim, to nisu jedini sastojci hrane koji mogu utjecati na mineralnu gustoću kosti. Taj učinak imaju i drugi makro i mikronutrijenti kao što su bjelanjčevine, vitamin K, vitamin A, magnezij, bakar, flour, željezo, cink, kofein.<sup>1</sup> Preporučene dnevne količine nutrijenata koji imaju utjecaja na čvrstoću kostiju navedene su u tablici 1.<sup>1</sup>

U porastu je svijest modernog društva o ključnoj ulozi dovoljnog dnevnog unosa vitamina D i kalcija. Najznačajniji prehrambeni izvor vitamina D je riblje ulje, naročito ulje lososa i sabljarkarke, dok je ulje tune nešto siromašniji tim mikronutrijentom.<sup>17</sup> Teško je unijeti dovoljne količine vitamina D samo prehranom. Prosječna zapadnjačka prehrana odraslih sadrži samo 150-300 jedinica vitamina D na dan, a preporučena dnevna količina za odrasle osobe je 600-800 jedinica na dan, i ta količina je već povezana s manjom incidencijom frakture.<sup>17,18</sup> Endokrinološka društva preporučuju uzimanje 1000 jed. vitamina D dnevno.<sup>17</sup>

Nedavno istraživanje Genuisa i suradnika bavilo se utjecajem kombinacije vitamina D3, vitamina K, stroncija, magnezija i dokosaheksaenoične kiseline na poboljšanje koštane mase u usporedbi sa standardnim lijekovima za liječenje osteoporoze.<sup>19</sup> Prema rezultatima ove studije, ova kombinirana terapija mikronutrijentima barem je jednako učinkovita na koštanu gustoću bedrene kosti i kralježnice kao i terapija bisfosfonatima ili stroncij-ranilatoma.

Kanadsko istraživanje provedeno na više od 28.000 ispitanika utvrdilo je da oko 20% žena i oko 4% muškaraca starijih od 50 godina boluje od osteoporoze, a da 45-59% populacije starije od 50 godina ima neadekvatan unos kalcija.<sup>20</sup> Neadekvatni unos vitamina D utvrđen je kod 54-66% populacije.<sup>20</sup> Čak i u zemljama koje su bliže ekvatoru postoji nedostatak unosa kalcija i vitamina D u starijoj populaciji. Tajlandsko istraživanje iz 2012. provedeno na 93 starije ženske osobe također potvrđuje niski unos kalcij i nedostatan unos vitamina D kod više od trećine promatrane populacije.<sup>21</sup>

**TABLICA 1. Preporučene dnevne količine mikronutrijenata koji imaju utjecaja na čvrstoću kostiju**

Mikronutrijent	Količina
kalcij	1500mg/dan za žene u menopauzi 1000-1200mg/dan za žene mlađe dobi
vitamin D	600-1000 jed.
magnezij	400-600 mg
cink	15 mg
bakar	2-3 mg
vitamin K	500 mcg
mangan	2-5 mg

Slično malezijsko istraživanje provedeno na 178 Kineskinja u menopauzi proučavalo je unos kalcija i vitamina D. Rezultati pokazuju da je osteopenija kralježnice bila prisutna u 50% ispitanica, a osteopenija kuka u 60% ispitanica. Osteoporozi je imalo 10% ispitivanih žena u toj populaciji. Studija je dokazala da većina promatranih žena u menopauzi ima niski unos kalcija i 25-hidroksi vitamina D.<sup>22</sup>

Čini se da magnezij ima važnu ulogu u aktivnosti koštanih stanica, naročito mitogenoj aktivnosti osteoblasta. Nedostatak magnezija uzrokuje inhibiciju rasta osteoblasta *in vitro*.<sup>23</sup> Cink je sastojak više od 200 enzima i poznato je da je potreban u sintezi kolagena i mineralizaciji kosti.<sup>23</sup> Istraživanje provedeno u Turskoj 2008. godine na 77 žena u menopauzi pokazalo je da je sadržaj magnezija u eritrocitima žena sa osteoporozom niži nego u žena bez osteoporoze. Vjerojatno je tome uzrok oštećenje mehanizma staničnog transporta magnezija.<sup>23</sup> Istraživanje Mutlua i suradnika također je potvrdilo smanjenu koncentraciju magnezija i cinka u osteoporotičnih žena u odnosu na žene sa osteopenijom. Žene sa osteopenijom u odnosu na zdravu populaciju žena također imaju nižu razinu magnezija i cinka.<sup>24</sup> S druge strane, postoje studije koje ne utvrđuju sniženu razinu cinka u žena sa osteoporozom.<sup>23</sup>

Bakar je kofaktor enzima lizil-oksidaze i potreban je za poprečno vezivanje kolagena andelastina.<sup>23</sup> Istraživanje Nielsena i suradnika provedena na 224 zdrave žene u postmenopauzi kojima je u prehrani dodavan cink, bakar i magnezij pokazuje da uzimanje magnezija manje od 237 mg/dan, bakra manje od 0,9 mg/dan i cinka manje od 8 mg/dan je povezana sa lošijim zdravljem kostiju.<sup>25</sup>

Nadoknada magnezija i cinka možda može imati povoljan učinak na gustoću kosti u osteopeničnih i osteoporotičnih žena, pa i u zdravih žena u menopauzi koje imaju neadekvatan unos ovih mikronutrijenata.<sup>24,25</sup>

Vitamin K2 stimulira stvaranje kosti preko gama-karboksilacije osteokalcina i/ili steroidnih receptora. Pokazatelj nedostatka vitamina K je visoka razina nedekarboksiliranog osteokalcina. Visoka razina nedekarboksiliranog osteokalcina povezana je s većom učestalošću frakture kuka u starijih žena.<sup>26</sup> Postoje dokazi da davanje vitamina K2 može smanjiti incidenciju frakture kralježaka, iako ima samo mali utjecaj na gustoću kostiju.<sup>26</sup>

Davanje vitamina K2 trudnicama s osteoporotičnim multiplim frakturama kralježaka može znatno popraviti kliničku i radiološku sliku osteoporoze uzrokovane trudnoćom.<sup>27</sup>

#### UTJECAJ TJELESNE AKTIVNOSTI NA GUSTOĆU KOSTIJU

Osim metaboličko-hormonalnih i nutritivnih čimbenika i lokalni mehanički procesi definiraju pregradnju kosti. U uvjetima povećanog mehaničkog opterećenja dolazi do izgradnje kostiju.<sup>28</sup> Mehanizmi odgovorni za pretvaranje mehaničkog stimulusa u biokemijske signale potrebne za izgradnju kostiju uključuju prostaglandin E2, piezo-električne potencijale, povećanje prokrvlje-

nosti kostiju i hormonalne stimuluse koji djeluju radi mikrooštećenja kostiju.<sup>28</sup>

Istraživanja usporedbe gustoće kostiju u sportaša i nesportaša uglavnom su ukazala da sportaši imaju veću koštanu masu od nesportaša. Isto tako je pokazano da sportovi snage (npr. dizanje utega) imaju povoljniji utjecaj na koštanu masu od aerobnih sportova ili čak plivanja.<sup>28</sup> Odlučujuću ulogu ima gravitacijsko opterećenje.

I nakon prestanka aktivne sportske karijere bivši sportaši imaju relativni rizik 0,7 za bilo koju frakturu kostiju, a za frakturu palčane kosti relativni rizik u toj populaciji je 0,29.<sup>29</sup> To ukazuje na manji relativni rizik od osteoporotične frakture u populaciji koja se bavila sportom, čak i nakon završetka aktivne karijere.<sup>29</sup>

Za razvoj osteoporoze u starijoj dobi, kritična je vršna koštana masa koja je dosegnuta u mladosti. Tjelesna aktivnost u mladosti svakako je pogodna za koštanu morfometriju. Takav je zaključak istraživanja iz 2012. provedenog u Velikoj Britaniji na mladim ročnicima pri ulasku u vojsku, te ukazuje da dizanje tereta poboljšava periostalno ulaganje koštane mase, povećava gustoću kosti i volumen kortikalne i periostalne kosti.<sup>30</sup>

Intervencijske studije su pokazale da intenzivni programi treninga dužine 1-3 godine mogu povoljno utjecati na koštanu masu u postmenopauzalnih žena. Umjerena tjelesna aktivnost kroz dulje razdoblje je također povezana s manjim gubitkom koštane mase u postmenopauzalnih žena.<sup>31</sup>

Istraživanje Dalyja i suradnika ispitalo je utjecaj tjelesne aktivnosti na koštanu masu u 152 starija muškarca i 206 starijih žena u razdoblju od 10 godina. Rezultati pokazuju da stariji muškarci i žene koji su usvojili navike o redovitoj tjelesnoj aktivnosti imaju manji gubitak koštane mase od iste takve inaktivne populacije.<sup>32</sup>

#### RAZLIKE U KOŠTANOJ GUSTOĆI IZMEĐU RURALNOG I URBANOG STANOVNIŠTVA

Mnogobrojni faktori okoliša i životne navike za koje je znano da imaju utjecaja na koštanu gustoću različiti su u urbanoj i ruralnoj populaciji. Tako, naprimjer, menarha i menopauza, koje u urbanoj i ruralnoj populaciji žena mogu nastupati u različitoj životnoj dobi, mogu imati neizravni utjecaj na koštani metabolizam.<sup>33</sup> Ostali faktori kao što su prehranbene navike, konzumiranje alkohola, pušenje i obiteljska anamneza različito su zastupljeni u ruralnoj i urbanoj populaciji i mogu imati utjecaj na koštanu masu.<sup>33</sup> Ruralna i urbana populacija razlikuju se i po pojavnosti različitih bolesti, pa i prijeloma kuka, kao što je objavljeno u radovima iz Sjeverne Amerike, Skandinavije i Azije. U većini radova pokazano je da je niža incidencija frakture kuka u ruralnoj populaciji.<sup>33</sup> Poljsko istraživanje provedeno na 900 žena pokazalo je da su razlike u čimbenicima rizika za osteoporozu između ruralne i urbane populacije, kao što su unos kalcija, ginekološki čimbenici, pušenje i potrošnja kave, značajni.<sup>33</sup>

Australsko istraživanje Sandersa i suradnika iz 2002. godine također pronalazi značajne razlike u incidenciji

frakture kuka između ruralne i urbane populacije. Stopa frakture kuka u ruralnoj populaciji bila je 15% niža.<sup>34</sup>

S druge strane, švedska istraživanja objavljena 2010. godine koja su pratila populaciju urbanih i ruralnih žena od 1987.–2002. godine nisu potvrdila razliku incidencije frakture kuka između urbane i ruralne populacije žena, kao niti razliku u gustoći koštane mase.<sup>35</sup>

### ZAKLJUČAK

S obzirom na starenje populacije, osteoporoza i posljedične frakture, najčešće kuka, kralježaka i podlaktice,

postaju sve veći zdravstveni, a time i ekonomski problem. Na osteoporozi utječu mnogobrojni čimbenici, a sudeći prema dostupnim podacima najbolje su istraženi hormonalni i nutritivni čimbenici, te utjecaj fizičke aktivnosti. Istraživanja u kojima su promatrani čimbenici rizika za osteoporozi u ruralnim i urbanim populacijama i njihova razlika, nisu tako brojna, a rezultati su kontroverzni, iako se prema većini tih istraživanja čini da ruralna populacija ima manju incidenciju osteoprotičnih prijeloma. U potrazi za uzrokom takvog stanja potrebna su daljnja istraživanja.

## Risk factors of osteoporosis

**SUMMARY** Estimates are that 25 million women and 12 million men suffer from osteoporosis worldwide. There are many risk factors for osteoporosis, including hormonal disorders (hyperthyreosis, hypercorticism, hyperparathyroidism, hypogonadism) and dietary habits (intake of vitamin D, calcium, phosphorus, vitamin K, manganese, copper, and zinc). Physical activity undeniably improves the bone density in all age groups, especially anti-gravity exercises. There are differences in the risk factors for osteoporosis between urban or rural populations, which is a finding that merits further research.

**KEY WORDS** diet; motor activity; osteoporosis; risk factors; rural population; urban population

### LITERATURA

- Anderson JB. Nutrition and bone health. In: Mahan LK, Escott-Stump S, eds. Krause's Food and Nutrition Therapy. 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2008:614–35.
- Bączyk G, Opala T, Kleka P, Chuchracki M. Multifactorial analysis of risk factors for reduced bone mineral density among postmenopausal women. Arch Med Sci. 2012;8(2):332–41.
- Minetto M, Reimondo G, Osella G, Ventura M, Angeli A, Terzolo M. Bone loss is more severe in primary adrenal than in pituitary-dependent Cushing's syndrome. Osteoporos Int. 2004;15(11):855–61.
- Leitman D, Ross K. Vertebral compression fractures in an HIV-positive patient with steroid-induced Cushing syndrome: a case report. Cases J. 2009;2:7034.
- Mancini T, Doga M, Mazziotti G, Giustina A. Cushing's syndrome and bone. Pituitary. 2004;7(4):249–52.
- Randazzo ME, Grossrubatscher E, Dalino Ciaramella P, Vanzulli A, Loli P. Spontaneous recovery of bone mass after cure of endogenous hypercortisolism. Pituitary. 2012;15(2):193–201.
- Lombardi G, Colarusso S, Di Somma C, Guerra E, Tauchmanova L, Colao A. The role of growth hormone in glucocorticoid-induced osteoporosis. J Endocrinol Invest. 2008;31(7 Suppl):38–42.
- Lombardi G, Tauchmanova L, Di Somma C, et al. Somatopause: dimetabolic and bone effects. J Endocrinol Invest. 2005;28(10 Suppl):36–42.
- Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. Eur J Endocrinol. 2010;162(6):1009–20.
- Yamauchi M, Kaji H, Nawata K, Takaoka S, Yamaguchi T, Sugimoto T. Role of parathyroid hormone in bone fragility of postmenopausal women with vitamin D insufficiency. Calcif Tissue Int. 2011;88(5):362–9.
- 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(12):1721–6.
- Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR, Bassett JH. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. J Endocrinol. 2012;213(3):209–21.
- El Hadidy el HM, Ghonaim M, El Gawad SSH, El Atta MA. Impact of severity, duration, and etiology of hyperthyroidism on bone turnover markers and bone mineral density in men. BMC Endocr Disord. 2011;11:15.
- Surampudi PN, Wang C, Swerdloff R. Hypogonadism in the aging male diagnosis, potential benefits, and risks of testosterone replacement therapy. Int J Endocrinol. 2012;2012:625434. Epub 2012 Mar 14.
- Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. Int J Clin Pract. 2010;64(6):682–96.
- Madeo B, Zirilli L, Caffagni G, et al. The osteoporotic male: overlooked and undermanaged? Clin Interv Aging. 2007;2(3):305–12.
- Price CT, Langford JR, Liporace FA. Essential nutrients for bone health and a review of their availability in the average North American diet. Open Orthop J. 2012;6:143–9.
- 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.
- Lombardi G, Colarusso S, Di Somma C, Guerra E, Tauchmanova L, Colao A. The role of growth hormone in glucocorticoid-induced osteoporosis. J Endocrinol Invest. 2008;31(7 Suppl):38–42.
- Lombardi G, Tauchmanova L, Di Somma C, et al. Somatopause: dimetabolic and bone effects. J Endocrinol Invest. 2005;28(10 Suppl):36–42.
- Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. Eur J Endocrinol. 2010;162(6):1009–20.
- Yamauchi M, Kaji H, Nawata K, Takaoka S, Yamaguchi T, Sugimoto T. Role of parathyroid hormone in bone fragility of postmenopausal women with vitamin D insufficiency. Calcif Tissue Int. 2011;88(5):362–9.
- 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(12):1721–6.
- Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR, Bassett JH. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. J Endocrinol. 2012;213(3):209–21.
- El Hadidy el HM, Ghonaim M, El Gawad SSH, El Atta MA. Impact of severity, duration, and etiology of hyperthyroidism on bone turnover markers and bone mineral density in men. BMC Endocr Disord. 2011;11:15.
- Surampudi PN, Wang C, Swerdloff R. Hypogonadism in the aging male diagnosis, potential benefits, and risks of testosterone replacement therapy. Int J Endocrinol. 2012;2012:625434. Epub 2012 Mar 14.
- Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. Int J Clin Pract. 2010;64(6):682–96.
- Madeo B, Zirilli L, Caffagni G, et al. The osteoporotic male: overlooked and undermanaged? Clin Interv Aging. 2007;2(3):305–12.
- Price CT, Langford JR, Liporace FA. Essential nutrients for bone health and a review of their availability in the average North American diet. Open Orthop J. 2012;6:143–9.
- 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.
- Lombardi G, Colarusso S, Di Somma C, Guerra E, Tauchmanova L, Colao A. The role of growth hormone in glucocorticoid-induced osteoporosis. J Endocrinol Invest. 2008;31(7 Suppl):38–42.
- Lombardi G, Tauchmanova L, Di Somma C, et al. Somatopause: dimetabolic and bone effects. J Endocrinol Invest. 2005;28(10 Suppl):36–42.
- Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. Eur J Endocrinol. 2010;162(6):1009–20.
- Yamauchi M, Kaji H, Nawata K, Takaoka S, Yamaguchi T, Sugimoto T. Role of parathyroid hormone in bone fragility of postmenopausal women with vitamin D insufficiency. Calcif Tissue Int. 2011;88(5):362–9.
- 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(12):1721–6.
- Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR, Bassett JH. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. J Endocrinol. 2012;213(3):209–21.
- El Hadidy el HM, Ghonaim M, El Gawad SSH, El Atta MA. Impact of severity, duration, and etiology of hyperthyroidism on bone turnover markers and bone mineral density in men. BMC Endocr Disord. 2011;11:15.
- Surampudi PN, Wang C, Swerdloff R. Hypogonadism in the aging male diagnosis, potential benefits, and risks of testosterone replacement therapy. Int J Endocrinol. 2012;2012:625434. Epub 2012 Mar 14.
- Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. Int J Clin Pract. 2010;64(6):682–96.
- Madeo B, Zirilli L, Caffagni G, et al. The osteoporotic male: overlooked and undermanaged? Clin Interv Aging. 2007;2(3):305–12.
- Price CT, Langford JR, Liporace FA. Essential nutrients for bone health and a review of their availability in the average North American diet. Open Orthop J. 2012;6:143–9.
- 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.
- Lombardi G, Colarusso S, Di Somma C, Guerra E, Tauchmanova L, Colao A. The role of growth hormone in glucocorticoid-induced osteoporosis. J Endocrinol Invest. 2008;31(7 Suppl):38–42.
- Lombardi G, Tauchmanova L, Di Somma C, et al. Somatopause: dimetabolic and bone effects. J Endocrinol Invest. 2005;28(10 Suppl):36–42.
- Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. Eur J Endocrinol. 2010;162(6):1009–20.
- Yamauchi M, Kaji H, Nawata K, Takaoka S, Yamaguchi T, Sugimoto T. Role of parathyroid hormone in bone fragility of postmenopausal women with vitamin D insufficiency. Calcif Tissue Int. 2011;88(5):362–9.
- 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(12):1721–6.
- Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR, Bassett JH. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. J Endocrinol. 2012;213(3):209–21.
- El Hadidy el HM, Ghonaim M, El Gawad SSH, El Atta MA. Impact of severity, duration, and etiology of hyperthyroidism on bone turnover markers and bone mineral density in men. BMC Endocr Disord. 2011;11:15.
- Surampudi PN, Wang C, Swerdloff R. Hypogonadism in the aging male diagnosis, potential benefits, and risks of testosterone replacement therapy. Int J Endocrinol. 2012;2012:625434. Epub 2012 Mar 14.
- Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. Int J Clin Pract. 2010;64(6):682–96.
- Madeo B, Zirilli L, Caffagni G, et al. The osteoporotic male: overlooked and undermanaged? Clin Interv Aging. 2007;2(3):305–12.
- Price CT, Langford JR, Liporace FA. Essential nutrients for bone health and a review of their availability in the average North American diet. Open Orthop J. 2012;6:143–9.
- 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.
- Lombardi G, Colarusso S, Di Somma C, Guerra E, Tauchmanova L, Colao A. The role of growth hormone in glucocorticoid-induced osteoporosis. J Endocrinol Invest. 2008;31(7 Suppl):38–42.
- Lombardi G, Tauchmanova L, Di Somma C, et al. Somatopause: dimetabolic and bone effects. J Endocrinol Invest. 2005;28(10 Suppl):36–42.
- Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. Eur J Endocrinol. 2010;162(6):1009–20.
- Yamauchi M, Kaji H, Nawata K, Takaoka S, Yamaguchi T, Sugimoto T. Role of parathyroid hormone in bone fragility of postmenopausal women with vitamin D insufficiency. Calcif Tissue Int. 2011;88(5):362–9.
- 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(12):1721–6.
- Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR, Bassett JH. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. J Endocrinol. 2012;213(3):209–21.
- El Hadidy el HM, Ghonaim M, El Gawad SSH, El Atta MA. Impact of severity, duration, and etiology of hyperthyroidism on bone turnover markers and bone mineral density in men. BMC Endocr Disord. 2011;11:15.
- Surampudi PN, Wang C, Swerdloff R. Hypogonadism in the aging male diagnosis, potential benefits, and risks of testosterone replacement therapy. Int J Endocrinol. 2012;2012:625434. Epub 2012 Mar 14.
- Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. Int J Clin Pract. 2010;64(6):682–97.
- Tsuchie H, Miyakoshi N, Hongo M, Kasukawa Y, Ishikawa Y, Shimada Y. Amelioration of pregnancy-associated osteoporosis after treatment with vitamin K2: a report of four patients. Ups J Med Sci. 2012;117(3):336–41.
- Mišigoj Duraković M. Koštana masa, gustoća kosti i osteoporoza. U: Mišigoj Duraković M i sur. Tjelesno vježbanje i zdravlje. Zagreb: Grafos; 1999:154–159.
- Tveit M, Rosengren BE, Nyquist F, Nilsson JÅ, Karlsson MK. Former male elite athletes have lower incidence of fragility fractures than expected. Med Sci Sports Exerc. 2012 Oct 2.
- Eleftheriou KI, Rawal JS, James LE, et al. Bone structure and geometry in young men: the influence of smoking, alcohol intake and physical activity. Bone. 2013;52(1):17–26.
- Svejme O, Ahlberg HG, Karlsson MK. Physical activity reduces bone loss in the distal forearm in postmenopausal women – a 25-year prospective study. Scand J Med Sci Sports. 2012 Jul 30. doi: 10.1111/j.1600-0838.2012.01504.x. [Epub ahead of print]
- Daly RM, Ahlberg HG, Ringsberg K, Gardsell P, Sernbo I, Karlsson MK. Association between changes in habitual physical activity and changes in bone density, muscle strength, and functional performance in elderly men and women. J Am Geriatr Soc. 2008;56(12):2252–60.
- Filip RS, Zagórski J. Osteoporosis risk factors in rural and urban women from the Lublin Region of Poland. Ann Agric Environ Med. 2005;12(1):21–6.
- Sanders KM, Nicholson GC, Ugoni AM, Seeman E, Pasco JA, Kotowicz MA. Fracture rates lower in rural than urban communities: the Geelong Osteoporosis Study. J Epidemiol Community Health. 2002;56(6):466–70.
- Rosengren BE, Ahlberg HG, Gärdsell P, et al. Bone mineral density and incidence of hip fracture in Swedish urban and rural women 1987–2002. Acta Orthop. 2010;81(4):453–9.

### ADRESA ZA DOPISIVANJE

Saša Magaš, dr. med.

Centar za dijabetes, Interni odjel, Opća bolnica Bjelovar

Mihanovićeva 8, 43000 Bjelovar

E-mail: sasa.magas@zg.t-com.hr; Telefon: +385 43 279 193