

Zdrave kosti i mišići kod žena

Healthy Bones and Muscles in Women

NADICA LAKTAŠIĆ ŽERJAVIĆ

Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Zagreb

SAŽETAK

____Protektivna uloga estrogena, adekvatan unos kalcija i fosfora, suficijentan status vitamina D, primjeren unos proteina (aminokiselina) i energije (izbjegavanje dužega gladovanja kao i prekomjernog unosa energije) uz redovitu tjelesnu aktivnost i vježbanje važni su za dobar koštani status te postizanje i očuvanje mišićne mase (MM) i snage u žena. Žene u postmenopauzi prolaze kroz nagle hormonske promjene koje mogu značajno utjecati na zdravlje kosti i mišića. MM ima važnu metaboličku ulogu koja se očituje u očuvanju zdrave tjelesne mase, boljoj regulaciji bazalnog metabolizma, metabolizma glukoze i lipida, većoj otpornosti na stresove kao što su teže bolesti i ozljede utječući na smanjenje morbiditeta i mortaliteta. Očuvanje koštane mase (KM) i MM-a važno je u očuvanju zdravlja, funkcionalnog statusa, samostalnosti u obavljanju svakodnevnih aktivnosti i kvalitete života. Pozitivni učinci vježbanja na KM i MM zahtijevaju usvajanje vježbanja i tjelesne aktivnosti kao stila života koji bi ženske osobe trebale usvojiti već u mlađoj dobi počevši od puberteta, adolescencije, a posebice ulaskom u menopauzu. U svrhu očuvanja KM-a najučinkovitija je kombinacija aerobnog treninga, antigravitacijskih vježbi snaženja, vježbi snaženja s otporom, raznovrsnih poskoka te rekreativnih aktivnosti koje uključuju promjenjiv smjer sila opterećenja kako bi se pobudili osteociti kao mehanosenzori. Za očuvanje MM-a najznačajnije su progresivne vježbe snaženja s otporom. Kako se starenjem najviše gubi MM donjeg dijela tijela, vježbe snaženja velikih mišićnih grupa nogu uz snaženje posturalne muskulature trupa i vježbe ravnoteže neizostavni su dio strategije očuvanja mišićne mase i snage te prevencije pada i prijeloma.

KLJUČNE RIJEČI: kost/kosti, skeletni mišić, osteoporozna, sarkopenija, liječenje vježbanjem, žensko zdravlje

SUMMARY

____The protective role of estrogen, adequate calcium and phosphorus intake, sufficient vitamin D status, adequate protein (amino acid) and energy intake (avoiding prolonged starvation as well as excessive energy intake) along with regular physical activity and exercise, are important for good bone status and achieving and preserving muscle mass (MM) and strength in women. Postmenopausal women go through sudden hormonal changes that can significantly affect bone and muscle health. MM has an important metabolic role, manifested in preserving healthy body mass, better regulation of basal metabolism, glucose and lipid metabolism, and greater resistance to stress such as severe diseases and injuries, thereby reducing morbidity and mortality. Preservation of bone mass (BM) and MM are important in preserving health, functional status, independence in performing daily activities, and quality of life. The positive effects of exercise on BM and MM require implementing exercise and physical activity in one's lifestyle, which women should adopt early in life, starting from puberty and adolescence, especially when entering menopause. The most effective exercise strategy for preserving BM is a combination of aerobic training, weight-bearing and anti-gravity exercise, resistance training, various jumps, and recreational activities that include frequent changes in load direction to stimulate osteocytes as mechanosensory cells. Progressive resistance training is the most important for preserving MM. As the MM of the lower body is mostly lost with aging, exercises to strengthen the large muscle groups of the legs, core muscles, and balance exercises are indispensable for preserving MM and strength and preventing falls and fractures.

KEY WORDS: bone/bones, exercise therapy, muscle, skeletal, osteoporosis, sarcopenia, women's health



Uvod

Kost i skeletni mišić međusobno su povezani biomehanički te uz zglobov čine sastavnice lokomotornog sustava. Mišići svojom aktivnošću uzrokuju mehanički stres na kost koji aktivira koštane stanice kao mehanosenzore i mehanotransduktore mijenjajući njihovu aktivnost i utječući posljedično na izgradnju i pregradnju kosti (1).

Utvrđene su spolne razlike u geometriji i arhitekturi kosti, koštanoj masi i čvrstoći kao i u građi, snazi i masi mišića te u dinamici gubitka skeletne i mišićne mase starenjem. Prvo je spoznata važnost očuvanja koštane mase, a potom mišićne mase i snage u očuvanju zdravlja i kvalitete života. Mišići su važni za bazalni metabolizam, potrošnju energije, metabolizam glukoze i lipida te za očuvanje koštane mase, zdrave tje-

lesne mase i sastava tijela. Iako se smanjenje koštane mase i čvrstoće te mišićne mase i snage fiziološki razvija starenjem, a u žena je pod utjecajem nedostatka estrogena, na proces se može i treba utjecati zdravim načinom života koji uključuje adekvatnu prehranu, tjelesnu aktivnost i vježbanje (2).

Osteociti kao mehanosenzori i mehanotransduktori

Krajem 20. stoljeća utvrđeno je kako manjak tjelesne aktivnosti negativno utječe na kost, odnosno da mehaničko opterećenje potiče stvaranje kosti (3). Navedeno se nameće intuitivno, a potvrđeno je otkrićem kako osteociti na mehaničko opterećenje luče dušični oksid (NO) i prostaglandine (PG, posebno E2) indukcijom enzima ciklooks-

genaze 2 (COX-2) stvarajući važan anabolički poticaj (4, 5). Danas nedvojbeno znamo da je kost „živa“ i pregrađuje se kako bi se stvorio optimalan odnos težine (količine utrošenog materijala) i čvrstoće kosti, tj. mehaničko opterećenje utječe na mikroarhitekturu (koštana pregradnja, engl. *bone remodeling*) i geometriju kosti (stvaranje kosti neovisno o razgradnji ili modeliranje kosti, engl. *bone modeling*). Osteociti „zarobljeni“ unutar mineralizirane kosti nalaze se u lakunama i međusobno komuniciraju dendritičkim nastavcima (što im daje zvjezdasti oblik) formirajući mrežu povezanih stanica unutar kosti. Mehaničko opterećenje dovodi do pomaka tekućine u lakunama osteocita i kanalčićima sa staničnim nastavcima (engl. *fluid flow shear stress*), aktiviraju se mehanosenzori (voltažni ionski kanali – kalcijски kanali TRPV-4 i Piezo-1 ionski kanal, integrini, Wnt receptori i cilije) koji pretvaraju mehanički podražaj u kemijski podražaj (ulazak kalcija u stanicu nakon mehaničkog podražaja dovodi do stvaranja COX-2 i NO) i biološki signal (mehano-transdukcija), tj. stvaraju se signalne molekule (sklerostin, RANKL, PGE2, NO, PTHrp, IGF-1) koje omogućuju komunikaciju između stanica kosti. Dakle, mehanički podražaj dovodi do komunikacije osteocita s osteoblastima (stanicama koje stvaraju kost), s osteoklastima (stanicama koje razgrađuju kost) i s obložnim stanicama (engl. *bone lining cells*, mirujućim plosnatim osteoblastima koji pokrivaju površinu kosti koja nije u resorpciji, luče RANKL i OPG te su važan dio jedinice koštane pregradnje) kao izvršnim stanicama, utječući tako na stvaranje i razgradnju kosti (1, 6, 7). Pojednostavljeno, osteociti kao mehanosenzori i mehanotransduttori unutar koštanog matriksa pretvaraju mehaničke signale u kemijski odgovor stanice i produkciju signalnih molekula koje utječu na aktivnost drugih stanica u blizini poput osteoblasta i osteoklasta i time na pregradnju cijelog kostura oblikovanjem kosti koja je mehanički učinkovita. Žene u postmenopauzi s osteoporozom imaju intrinzički oštećenu mehanotransdukciju (8).

Utjecaj estrogena na kost

Važno vremensko razdoblje u postizanju vršne koštane mase je od ulaska u pubertet i tijekom adolescencije kada se postiže svojevršni „višak“ kosti u sinergiji mehaničkog opterećenja, djelovanja estrogena i adekvatne apsorpcije kalcija i fosfora posredovano adekvatnim unosom minerala i dobrim statusom vitamina D. Taj takozvani „višak kosti“ važan je u prevenciji osteoporoze tijekom laktacije i u postmenopauzi. Vršna koštana masa je 60 do 80 % genetski određena, postiže se ranije na vratu bedrene kosti nego na slabinskoj kralježnici te ranije u žena (do 20. godine) nego u muškaraca (do 23. godine) (9). Uprkos većoj i podjednako volumetrijskoj mineralnoj gustoći kosti (vBMD) na lumbalnoj kralježnici i na vratu bedrene kosti postignuta vršna čvrstoća kosti u žena manja je nego u muškaraca zbog razlike u dužini i

geometriji kosti (kralješci su viši i što je još važnije i širi, kosti su duže i imaju veći promjer u muškaraca jer estrogeni u djevojčica u pubertetu koče periostalni rast kosti, a debljina kortikalne kosti povećava se endostalno) (10). Mehaničko opterećenje kosti u pubertetu potiče rast kosti u dužinu i širinu, stoga je tjelesna aktivnost u pubertetu važna.

Estrogeni su važni za očuvanje koštane mase nakon postizanja vršne koštane mase. Utječu na osjetljivost kosti na mehanički stres stimulirajući produkciju NO i PGE2. Inhibiraju stvaranje RANKL-a i time aktivaciju osteoklasta te direktno potiču apoptozu osteoklasta. Nasuprot tome potiču diferencijaciju i preživljenje osteoblasta. Time omogućuju optimalnu koštanu pregradnju (oko 10 % kosti godišnje), ravnotežu razgradnje i izgradnje kosti (posebice trabekularne) te očuvanje koštane mase i mikroarhitekture. Skraćeno reproduktivno razdoblje (više kasna menarha nego rana menopauza) povećavaju vjerojatnost razvoja osteoporoze u žena (11).

U postmenopauzi kost neadekvatno reagira na mehanički stres smanjenim stvaranjem kosti. Kontradiktorni su rezultati istraživanja o utjecaju nedostatka estrogena na smanjenje mehanosenzitivnosti koštanih stanica, no može se reći kako nedostatak estrogena oštećuje anabolički odgovor osteoblasta na mehanički stres, odnosno oštećena je mehanotransdukcija. Ulaskom u menopauzu nedostatak estrogena dovodi do pojačane aktivnosti osteoklasta kao i njihova dužeg preživljenja zbog nedostatka direktnoga proapoptičkog učinka estrogena (posebice u prve 3 godine nakon zadnje menstruacije) koju ne prati istovjetna aktivnost osteoblasta tako da ubrzana pregradnja kosti rezultira gubitkom koštane mase i poremećenom mikroarhitekturom te porastom rizika od prijeloma (11, 12).

U starijoj životnoj dobi kod žena gubitak koštane mase nastaje prvenstveno zbog smanjenog stvaranja, aktivnosti i kraćega životnog vijeka osteoblasta (11).

Mehanoterapija ima potencijal u prevenciji i liječenju osteoporoze

Vibracijska terapija cijelog tijela koja rabi vibracijske platforme ima teorijsku podlogu aktivacije osteocita kao mehanosezora u podizanju koštane mase. Pokazalo se da ona može pozitivno utjecati na ravnotežu i prevenciju pada u postmenopauzalnoj osteoporozi i povišiti BMD prvenstveno na kuku, no ne može zamijeniti vježbanje (13).

Vježbe imaju puno sveobuhvatniji učinak u prevenciji i liječenju osteoporoze, pada i prijeloma od utjecaja na BMD, odnosno učinak na smanjenje rizika od prijeloma nadilazi učinak na porast BMD-a. Kratkotrajni antigravitacijski aerobni trening visokog intenziteta (step aerobik, intenziteta 75 do 85 % maksimalne srčane frekvencije određene kao broj 220 minus dob, 90 minuta, 3 puta tjedno, 10 tjedana) u žena u postmenopauzi s niskom mineralnom gustoćom kosti (prosječni BMD lumbalne kralježnice $-2,0$) pozitivno utječe na

markere koštane razgradnje (CTX) i fizičku spremu (snagu mišića nogu, kardiovaskularnu izdržljivost) (14). Vježbe visokog intenziteta s promjenjivim smjerom djelovanja sila na kost mogu potaknuti porast BMD-a na kuku i slabinskoj kralježnici više od standardnih, ritmičkih aerobnih vježbi (15). Vježbe visokog intenziteta i promjenjivog smjera opterećenja (5 serija po 10 raznovrsnih poskoka svakodnevno tijekom godine dana) mogu povećati BMD bedrene kosti u žena u postmenopauzi za razliku od vježbi istezanja (16). Progresivne vježbe snaženja mišića nogu najviše pozitivno utječu na BMD kuka u žena u postmenopauzi, dok je za slabinsku kralježnicu potreban viševrsni program vježbanja koji, primjerice, uključuje aerobni trening, antigravitacijski trening snaženja, progresivni trening snaženja s utezima, trening ravnoteže, ples i sl. (13). Redovito vježbanje tijekom 2 godine 4 puta tjedno (zagrijavanje, trening izdržljivosti, skakanje, trening snaženja i fleksibilnosti) u trajanju ukupnom 170 minuta tjedno uz nadoknadu kalcija i vitamina D u ranoj postmenopauzi ima pozitivan učinak na kortikalnu i trabekularnu kost, odnosno može ne samo spriječiti već i povećati BMD na kralježnici (razlika 3 % u odnosu na kontrolnu grupu) i umanjiti gubitak na kuku (razlika 1,4 % u odnosu na kontrolnu grupu) (17).

Utjecaj starenja na koštanu masu

Ukupna vršna koštana masa postiže se otprilike u dobi od 25 do 30 godina nakon čega počinje polagano smanjivanje koštane mase u cijelom skeletu, a brzina gubitka razlikuje se ovisno o anatomskom mjestu, kao i između pojedinih osoba (18). Snaga kortikalne kosti na istezanje i kompresiju smanjuje se približno 2 % po desetljeću počevši od trećeg desetljeća života (18, 19). Trabekularna kost bolje podnosi kompresivno opterećenje od napetosti. Starenjem trabekule postaju tanje i sve više razmaknute i slabije povezane uz progresivno smanjenje volumenskog udjela kosti u volumenu kralješka (19). Mjerljivo smanjenje mineralne gustoće kosti (BMD) u žena počinje sredinom četrdesetih godina života (20). Nagli pad BMD-a kod žena tijekom prijelaza iz 5. u 6. desetljeće označava povezanost menopauze s osteoporozom (21). U žena gubitak čvrstoće bedrene kosti prati gubitak BMD-a do 55. godine života, a nakon te dobi više ne, pa je u dobi od 75 do 85 godina 2 do 3 puta veći u odnosu na gubitak BMD-a. Projicirani godišnji postotak smanjenja snage bedrene kosti za žene kreće se od 1,3 % u dobi od 45 godina do 2,8 % u dobi od 85 godina, a gubitak BMD-a vrata bedrene kosti iznosi 0,6 % u dobi od 45 do 0,8 % u dobi od 85 godina. Ukupna čvrstoća bedrene kosti u žena dobi od 85 godina manja je za 55 % u odnosu na žene dobi od 30 godina, što je značajno više nego u muškaraca (39 %). Iz svega jasno proizlazi kako je prevalencija smanjene čvrstoće kosti femura u starijih žena značajno veća od prevalencije osteoporoze, odnosno u 8. desetljeću je čak 3 puta veća (89 % prema 27 %) (20).

Razlike u mišićnoj masi ovisno o spolu i utjecaj starenja na mišićnu masu

Muškarci imaju prosječno značajno veću mišićnu masu kako u apsolutnoj vrijednosti tako i razmjerno u odnosu na tjelesnu masu (33,0 kg vs. 21,0 kg; 38,4 % vs. 30,6 %), a navedena razlika u korist muškaraca izraženija je u gornjem dijelu tijela negoli u donjem. Apsolutna mišićna masa povezana je pozitivno s tjelesnom visinom (22).

Žene imaju drugačiji mišićni fenotip, tj. veći udio tip I mišićnih vlakana (oksidativnih, sporokontračilnih, izdržljivih) u odnosu na muškarce, što se povezuje s djelovanjem estrogena, a rezultira većom mišićnom izdržljivošću te manjom snagom mišića u odnosu na muškarce (23). Stoga manja snaga mišića proizlazi ne samo iz manje mišićne mase u žena već i iz većeg udjela tip I vlakana u mišićima žena.

Estrogeni preko estrogenskih receptora u mišiću genomskim i negenomskim učinkom važni su za funkciju mitohondrija i energetske metabolizam mišića (potiču oksidativni metabolizam u mišiću) te za očuvanje i obnavljanje sate-litskih stanica u mišiću (matičnih stanica mišića) te time i za regeneraciju mišića (23). Navedeno objašnjava i ubrzanje gubitka mišićne mase i snage u žena ulaskom u menopauzu. Smanjenje mišićne mase počinje u trećem desetljeću, no zamjetno smanjenje ne nastupa u zdravih osoba prije kraja petog desetljeća (nakon 45. godine života) i izraženije je u donjem dijelu tijela te kod muškaraca (smanjenje mišićne mase iznosi približno 2 kg, odnosno 1 kg po dekadi kod muškaraca i žena) (22). U žena u ranoj postmenopauzi gubitak apendikularne mišićne mase iznosi približno 0,6 % godišnje i mišićne snage kvadricepsa 1,17 % godišnje, odnosno gubitak snage mišića izraženiji je od gubitka mase (24).

Kada gubitak mišićne mase i snage zadovolji kriterijima postavljene granične vrijednosti, govorimo o sarkopeniji kao bolesti. Primarna sarkopenija razvija se starenjem i povezuje se sa smanjenjem bazalnog metabolizma, smanjenjem mineralne gustoće kosti, postepenim smanjenjem tjelesne sposobnosti (primjerice, brzina hoda) i posljedičnim poteškoćama pri obavljanju svakodnevnih aktivnosti, rizikom od gubitka samostalnosti, institucionalnog smještaja, raznih bolesti (uključujući osteoporozu, pad i prijelom) i smrti (25). Mišićna kvaliteta izražena kroz maksimalnu mišićnu snagu i mišićnu masu je najbolji predskazatelj pada u starijih osoba, a pad je u starijoj dobi najznačajniji rizični čimbenik za nevertebralni prijelom, uključujući i prijelom kuka (26). Postepeno smanjenje broja mišićnih vlakana započinje oko 50. godine života, a tome posebno pridonosi sjedilački način života i odsustvo vježbanja (27).

Starenjem zbivaju se degenerativne promjene i u neuromuskularnom spoju koje uključuju propadanje živčanih završetaka, proširenje sinaptičke pukotine, smanjenje nabora i fragmentaciju postsinaptičke membrane, disfunkciju receptora za neurotransmiter acetilkolin (ACh) i disfunkciju

mitochondrija, što u konačnici uzrokuje denervaciju miofibrila i gubitak motoričkih jedinica što značajno pridonosi slabosti i disfunkciji mišića (28). U dobi od 80 godina čak 50 % mišićnih vlakana i motoričkih jedinica je izgubljeno (28). Atrofija više zahvaća tip II mišićna vlakna (brzokontračilna) od tipa I (29).

Tjelesna aktivnost i vježbanje utječu na debljinu mišićnih vlakana i usporavaju progresiju gubitka mišićnih vlakana, no ne mogu u potpunosti spriječiti atrofiju mišića i smanjenje tjelesne sposobnosti. Čak i u vrhunskih sportaša u dobi nakon 40 godina smanjuju se sportske performanse (27). Nedvojbeno je da trening snaženja (engl. *resistance training*) pozitivno utječe na mišićnu masu (povećanjem poprečnog presjeka mišića, tj. hipertrofijom miofibrila) i snagu. Vježbe potiču stvaranje i očuvanje ACh receptora u području neuromuskularnog spoja. Trening izdržljivosti mišića ima izraženiji učinak na očuvanje neuromuskularnog spoja od vježbi snaženja. Navedeno ukazuje kako vježbanje potencijalno usporava napredovanje degeneracije neuromuskularnog spoja (28, 29). Iz navedenog proizlazi da je za očuvanje mišićne mase i snage potrebno kombinirati vježbe snaženja i izdržljivosti.

Važnost mišićne mase za očuvanje zdravlja i preživljenje stresnih događaja

Očuvana mišićna masa povećava vjerojatnost preživljenja u stanjima teške bolesti kao što su sepsa, teža ozljeda ili maligna bolest.

Mišići su važni za očuvanje normalne tjelesne mase jer povećavaju bazalni metabolizam. Energija oslobođena po danu kao rezultat sinteze mišićnih proteina može se kretati od približno 480 kcal u mlađeg muškarca dobre mišićne mase do približno 120 kcal dnevno kod aktivne starije žene. Primjerice, smanjenje mišićne mase za 10 kg znači za oko 100 kcal dnevno manju potrošnju energije, što uz istu razinu potrošnje i unosa energije može dovesti do porasta mase masnog tkiva za gotovo 5 kg u godinu dana (2). Potrošena energija za vrijeme vježbanja u manjoj mjeri pridonosi očuvanju ili postizanju normalne tjelesne mase. Vježbanje djeluje dodatno na energetska potrošnju povećanjem bazalnog metabolizama, kako direktno tako i indirektno povećanjem mišićne mase. Direktni učinak na povećanje bazalnog metabolizma je najizraženiji u prva dva sata po vježbanju, a može trajati u manjoj mjeri do 48 sati (30).

Mišići su glavni rezervoar proteina, a time i aminokiselina u tijelu, kao što su kosti glavni rezervoar kalcija, te su osnovno mjesto utroška glukoze i skladištenja glukoze u obliku glikogena jer je ukupna masa mišića veća od jetre (31). Dobra mišićna masa i tjelesna aktivnost uz normalnu tjelesnu masu važne su u održavanju normoregulacije glukoze u krvi, sprječavanju inzulinske rezistencije i šećerne bolesti tipa 2, te za regulaciju metabolizma lipida (32). Osobe srednje i

starije dobi s dislipidemijom i dijabetesom najčešće imaju smanjenu mišićnu masu, a povećanu masu masnog tkiva, no u mišićnoj masi imaju značajno smanjeni udio tip I (spora oksidativna) i tip IIa (brza oksidativna) mišićnih vlakana u korist vlakana tipa IIx (brza glikolitička, najbrže se kontrahiraju i umaraju), tj. promijenjen fenotip mišića. Kako su tip I vlakna važna za izdržljivost, aerobni trening izdržljivosti važan je u regulaciji metabolizma glukoze i lipida. Također, osobe koje genetski imaju veći udio mišićnih vlakana tipa I manje su sklone debljanju i metaboličkim poremećajima (33).

Prehrana ima važnu ulogu u očuvanju mišićne mase. Prehrana siromašna proteinima dovodi do razgradnje vlastitih mišića kako bi se osigurala aminokiseline za izgradnju proteina ostalih tkiva. Dodatno, u stanju gladovanja proteini mišića rabe se za dobivanje energije glukoneogenezom u jetri. Stoga je za izgradnju i očuvanje mišićne mase uz tjelesnu aktivnost, vježbe snaženja i izdržljivosti potreban i adekvatan dnevni unos energije i proteina (aminokiselina) te dobar status vitamina D (34). Ženama je u odrasloj dobi potrebno oko 45 grama proteina dnevno, a u trudnoći i dojenju oko 70 grama proteina dnevno (35). U stanjima stresa kao što su kronična upala, teže ozljede (posebice opekotine), ozbiljne infekcije i zloćudne bolesti, dnevne potrebe za proteinima značajno rastu, a njih najčešće ne prati i pojačan unos proteina (aminokiselina) što dovodi do propadanja mišićne mase i većeg rizika od loših ishoda (35).

Učinak štetnih navika na zdravlje kosti i mišića

Sedentarni stil života, prekomjeren unos energije i pretilost, produženo gladovanje, smanjen unos proteina, hrana siromašna mikronutrijentima kao što su kalcij, fosfor, magnezij, cink, prekomjeren unos alkohola i pušenje mogu negativno utjecati na zdravlje kosti i mišića (36, 37).

Najzastupljeniji spoj u duhanu je nikotin koji uzrokuje neravnotežu u koštanoj pregradnji uzrokujući pad koštane mase. Nikotin smanjuje apetit pa osobe koje puše imaju manju tjelesnu masu s posljedično manjim mehaničkim opterećenjem kosti nužnim za osteogenezu uz smanjenu konverziju androgena u estrogen izvan ovarija. Veže se na nikotinske receptore u osteoblastima i pri višim koncentracijama inhibira stvaranje osteoblasta te dovodi do stanične smrti. Također, izaziva oksidativni stres koji suprimira osteoblaste, a potiče osteoklaste. Osobe koje puše imaju niže koncentracije vitamina D (25(OH)D i 1,25(OH)₂) zbog indukcije jetrenih enzima čime se ubrzava metabolizam vitamina D i njegovih metabolita što smanjuje intestinalnu apsorpciju kalcija. Pušenje povećava koncentraciju kortizola, ubrzava metabolizam estrogena i smanjuje koncentraciju estradiola tako da žene koje puše u prosjeku ulaze u menopauzu 2 godine ranije od onih koje ne puše (37, 38). Mišići u osoba koje puše su

slabiji (manja mišićna snaga) i brže se umaraju od onih u nepušača neovisno o prisutnosti kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB). Razlozi su u smanjenom dopremanju kisika do mitohondrija i smanjenoj sposobnosti mitohondrija za stvaranje ATP-a zbog interakcije ugljičnog monoksida s hemoglobinom, mioglobinom i komponentama dišnog lanca. Stoga se prestankom pušenja mogu trenutno poboljšati motoričke funkcije. U osoba koje puše dolazi i do smanjenja mišićne mase (primjerice, poprečni presjek vastus lateralis kvadricepsa je za jednu četvrtinu manji u osoba koje puše u odnosu na nepušače), snage i izdržljivosti zbog pojačane razgradnje i smanjene izgradnje proteina mišića uz atrofijski tip I mišićnih vlakana. Cirkulirajući proupalni citokini i poticanje upale u mišiću pridonose gubitku mišićne mase izazvane pušenjem (39).

Poznato je da prekomjerno uzimanje alkohola može povećati rizik od osteoporoze i osteoporotičnih prijeloma. Veći rizik od prijeloma kuka utvrđen je u osoba koje konzumiraju tri ili više standardnih alkoholnih pića dnevno (do 33 % veći rizik) u usporedbi s osobama koje ne konzumiraju alkohol. Rizik od bilo kojega osteoporotičnog prijeloma također raste s većim unosom alkohola iako ne doseže statističku značajnost (40).

Nejasno je koliko je rizik od prijeloma u osoba koje konzumiraju alkohol povezan s padom BMD-a. Čini se da malo do umjereno konzumiranje alkohola može čak povisiti BMD na slabinskoj kralježnici i kuku te smanjiti rizik od prijeloma (40, 41).

Umjerena konzumacija alkohola ne povećava vršnu koštanu masu u mladih osoba, ali može usporiti gubitak koštane mase u žena u postmenopauzi. Pozitivan učinak objašnjava se supresijom povećane pregradnje kostiju koja nastupa u postmenopauzi posljedično padu koncentracije estrogena. Marker koštane pregradnje rastu/padaju brzo po prekidu/ponovnom početku konzumacije male do umjerene doze alkohola. Animalni modeli s druge strane pokazuju kako kronično uzimanje viših doza alkohola dovodi do supresije u većoj mjeri aktivnosti osteoblasta od osteoklasta te negativno utječe na intrakortikalno modeliranje kosti povećavajući poroznost kortikalne kosti te time smanjuje kvalitetu i čvrstoću kosti neovisno o padu BMD-a (42, 43).

Zaključak

Žene u odnosu na muškarce zbog utjecaja estrogena imaju manju dužinu i različitu geometriju kosti te time i manju čvrstoću pri istoj mineralnoj gustoći, različit fenotip mišića koji rezultira većom izdržljivošću, a manjom snagom i brzinom kontrakcije, manju ukupnu vršnu koštanu i mišićnu masu te ubrzani gubitak koštane i mišićne mase ulaskom u menopauzu. Očuvanje koštane i mišićne mase važno je u očuvanju zdravlja, funkcionalne sposobnosti i kvalitete života, kao i za preživljenje teških ozljeda, kirurških zahvata i bolesti.

LITERATURA

- Klein-Nulend J, Bakker AD, Bacabac RG, Vatsa A, Weinbaum S. Mechanosensation and transduction in osteocytes. *Bone*. 2013 Jun;54(2):182-90. doi: 10.1016/j.bone.2012.10.013.
- Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr*. 2006 Sep;84(3):475-82. doi: 10.1093/ajcn/84.3.475.
- Smith SM, Zwart SR, Heer M, Hudson EK, Shackelford L, Morgan JL. Men and women in space: bone loss and kidney stone risk after long-duration spaceflight. *J Bone Miner Res*. 2014 Jul;29(7):1639-45. doi: 10.1002/jbmr.2185.
- Forwood MR. Inducible cyclo-oxygenase (COX-2) mediates the induction of bone formation by mechanical loading in vivo. *J Bone Miner Res*. 1996 Nov;11(11):1688-93. doi: 10.1002/jbmr.5650111112.
- Bakker AD, Klein-Nulend J, Burger EH. Mechanotransduction in bone cells proceeds via activation of COX-2, but not COX-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Jun 6;305(3):677-83. doi: 10.1016/s0006-291x(03)00831-3.
- Uda Y, Azab E, Sun N, Shi C, Pajevic PD. Osteocyte Mechanobiology. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Aug;15(4):318-325. doi: 10.1007/s11914-017-0373-0.
- Li X, Kordsmeier J, Xiong J. New Advances in Osteocyte Mechanotransduction. *Curr Osteoporos Rep*. 2021 Feb;19(1):101-106. doi: 10.1007/s11914-020-00650-y.
- Klein-Nulend J, van Oers RF, Bakker AD, Bacabac RG. Bone cell mechanosensitivity, estrogen deficiency, and osteoporosis. *J Biomech*. 2015 Mar 18;48(5):855-65. doi: 10.1016/j.jbiomech.2014.12.007.
- Xue S, Kemal O, Lu M, Lix LM, Leslie WD, Yang S. Age at attainment of peak bone mineral density and its associated factors: The National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2014. *Bone*. 2020 Feb;131:115163. doi: 10.1016/j.bone.2019.115163.
- Nieves JW, Formica C, Ruffing J, Zion M, Garrett P, Lindsay R i sur. Males have larger skeletal size and bone mass than females, despite comparable body size. *J Bone Miner Res*. 2005 Mar;20(3):529-35. doi: 10.1359/JBMR.041005.
- Emmanuelle NE, Marie-Cécile V, Florence T, Jean-François A, Françoise L, Coralie F i sur. Critical Role of Estrogens on Bone Homeostasis in Both Male and Female: From Physiology to Medical Implications. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 4;22(4):1568. doi: 10.3390/ijms22041568.
- Lu L, Tian L. Postmenopausal osteoporosis coexisting with sarcopenia: the role and mechanisms of estrogen. *J Endocrinol*. 2023 Sep 11;259(1):e230116. doi: 10.1530/JOE-23-0116.
- Benedetti MG, Furlini G, Zati A, Letizia Mauro G. The Effectiveness of Physical Exercise on Bone Density in Osteoporotic Patients. *Biomed Res Int*. 2018 Dec 23;2018:4840531. doi: 10.1155/2018/4840531.
- Wen HJ, Huang TH, Li TL, Chong PN, Ang BS. Effects of short-term step aerobics exercise on bone metabolism and functional fitness in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporos Int*. 2017 Feb;28(2):539-547. doi: 10.1007/s00198-016-3759-4.
- Martyn-St James M, Carroll S. Effects of different impact exercise modalities on bone mineral density in premenopausal women: a meta-analysis. *J Bone Miner Metab*. 2010 May;28(3):251-67. doi: 10.1007/s00774-009-0139-6.
- Niu K, Ahola R, Guo H, Korpelainen R, Uchimaru J, Vainionpää A i sur. Effect of office-based brief high-impact exercise on bone mineral density in healthy premenopausal women: the Sendai Bone Health Concept Study. *J Bone Miner Metab*. 2010 Sep;28(5):568-77. doi: 10.1007/s00774-010-0163-6
- Kemmler W, Lauber D, Weineck J, Hensen J, Kalender W, Engelke K. Benefits of 2 years of intense exercise on bone density, physical fitness, and blood lipids in early postmenopausal osteopenic women: results of the Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study (EFOPS). *Arch Intern Med*. 2004 May 24;164(10):1084-91. doi: 10.1001/archinte.164.10.1084.
- Green JO, Nagaraja S, Diab T, Vidakovic B, Guldberg RE. Age-related changes in human trabecular bone: Relationship between microstructural stress and strain and damage morphology. *J Biomech*. 2011 Aug 11;44(12):2279-85. doi: 10.1016/j.jbiomech.2011.05.034.
- Morgan EF, Unnikrisnan GU, Hussein AI. Bone Mechanical Properties in Healthy and Diseased States. *Annu Rev Biomed Eng*. 2018 Jun 4;20:119-143. doi: 10.1146/annurev-bioeng-062117-121139.
- Keaveny TM, Kopperdahl DL, Melton LJ 3rd, Hoffmann PF, Amin S, Riggs BL, Khosla S. Age-dependence of femoral strength in white women and men. *J Bone Miner Res*. 2010 May;25(5):994-1001. doi: 10.1359/jbmr.091033.
- Singh M, Arora S, Kaur A, Ghildiyal S, Kumar R. Patterns of Age- and Sex-Related Variations in Bone Mineral Density of Lumbar Spine and Total Femur: A Retrospective Diagnostic Laboratory-Based Study. *J Midlife Health*. 2018 Jul-Sep;9(3):155-161. doi: 10.4103/jmh.JMH_95_18.
- Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* (1985). 2000 Jul;89(1):81-8. doi: 10.1152/jappl.2000.89.1.81. Erratum in: *J Appl Physiol* (1985). 2014 May 15;116(10):1342.
- Yoh K, Ikeda K, Horie K, Inoue S. Roles of Estrogen, Estrogen Receptors, and Estrogen-Related Receptors in Skeletal Muscle: Regulation of Mitochondrial Function. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 17;24(3):1853. doi: 10.3390/ijms24031853.
- Rolland YM, Perry HM 3rd, Patrick P, Banks WA, Morley JE. Loss of appendicular muscle mass and loss of muscle strength in young postmenopausal women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Mar;62(3):330-5. doi: 10.1093/gerona/62.3.330.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T i sur; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/

- ageing/afy169. Erratum in: Age Ageing. 2019 Jul 1;48(4):601. doi: 10.1093/ageing/afz046.
26. Michel E, Zory R, Guerin O, Prate F, Sacco G, Chorin F. Assessing muscle quality as a key predictor to differentiate fallers from non-fallers in older adults. *Eur Geriatr Med.* 2024 Oct;15(5):1301-1311. doi: 10.1007/s41999-024-01020-y.
 27. Faulkner JA, Larkin LM, Claflin DR, Brooks SV. Age-related changes in the structure and function of skeletal muscles. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007 Nov;34(11):1091-6. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04752.x.
 28. Wang Q, Cui C, Zhang N, Lin W, Chai S, Chow SK i sur. Effects of physical exercise on neuromuscular junction degeneration during ageing: A systematic review. *J Orthop Translat.* 2024 May 23;46:91-102. doi: 10.1016/j.jot.2024.03.007.
 29. Rodrigues F, Domingos C, Monteiro D, Morouço P. A Review on Aging, Sarcopenia, Falls, and Resistance Training in Community-Dwelling Older Adults. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jan 13;19(2):874. doi: 10.3390/ijerph19020874.
 30. Speakman JR, Selman C. Physical activity and resting metabolic rate. *Proc Nutr Soc.* 2003 Aug;62(3):621-34. doi: 10.1079/PNS2003282.
 31. Argilés JM, Campos N, Lopez-Pedrosa JM, Rueda R, Rodriguez-Mañas L. Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease. *J Am Med Dir Assoc.* 2016 Sep 1;17(9):789-96. doi: 10.1016/j.jamda.2016.04.019.
 32. Eaton SB, Eaton SB. Physical Inactivity, Obesity, and Type 2 Diabetes: An Evolutionary Perspective. *Res Q Exerc Sport.* 2017 Mar;88(1):1-8. doi: 10.1080/02701367.2016.1268519.
 33. Nomikos T, Methenitis S, Panagiotakos DB. The emerging role of skeletal muscle as a modulator of lipid profile the role of exercise and nutrition. *Lipids Health Dis.* 2022 Aug 30;21(1):81. doi: 10.1186/s12944-022-01692-0.
 34. Nasso R, D'Errico A, Motti ML, Masullo M, Arcone R. Dietary Protein and Physical Exercise for the Treatment of Sarcopenia. *Clin Pract.* 2024 Jul 25;14(4):1451-1467. doi: 10.3390/clinpract14040117.
 35. NIH, National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Nutrient Recommendations and Databases. Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/HealthInformation/nutrientrecommendations.aspx>. Datum pristupa: 2. 12. 2024.
 36. Wosje KS, Kalkwarf HJ. Bone density in relation to alcohol intake among men and women in the United States. *Osteoporos Int.* 2007 Mar;18(3):391-400. doi: 10.1007/s00198-006-0249-0.
 37. Al-Bashaireh AM, Haddad LG, Weaver M, Chengguo X, Kelly DL, Yoon S. The Effect of Tobacco Smoking on Bone Mass: An Overview of Pathophysiologic Mechanisms. *J Osteoporos.* 2018 Dec 2;2018:1206235. doi: 10.1155/2018/1206235.
 38. Weng W, Li H, Zhu S. An Overlooked Bone Metabolic Disorder: Cigarette Smoking-Induced Osteoporosis. *Genes (Basel).* 2022 Apr 30;13(5):806. doi: 10.3390/genes13050806.
 39. Degens H, Gayan-Ramirez G, van Hees HW. Smoking-induced skeletal muscle dysfunction: from evidence to mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Mar 15;191(6):620-5. doi: 10.1164/rccm.201410-1830PP.
 40. Godos J, Giampieri F, Chisari E, Micek A, Paladino N, Forbes-Hernández TY i sur. Alcohol Consumption, Bone Mineral Density, and Risk of Osteoporotic Fractures: A Dose-Response Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jan 28;19(3):1515. doi: 10.3390/ijerph19031515.
 41. Ke Y, Hu H, Zhang J, Yuan L, Li T, Feng Y i sur. Alcohol Consumption and Risk of Fractures: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv Nutr.* 2023 Jul;14(4):599-611. doi: 10.1016/j.advnut.2023.03.008.
 42. Gaddini GW, Turner RT, Grant KA, Iwaniec UT. Alcohol: A Simple Nutrient with Complex Actions on Bone in the Adult Skeleton. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016 Apr;40(4):657-71. doi: 10.1111/acer.13000.
 43. Gaddini GW, Grant KA, Woodall A, Stull C, Maddalozzo GF, Zhang B, Turner RT. Twelve months of voluntary heavy alcohol consumption in male rhesus macaques suppresses intracortical bone remodeling. *Bone.* 2015 Feb;71:227-36. doi: 10.1016/j.bone.2014.10.025.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. dr. sc. Nadica Laktašić Žerjavić, dr. med.
Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za
reumatske bolesti i rehabilitaciju
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: nadica_laktasic@yahoo.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

9. listopada 2024./October 10, 2024

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

2. prosinca 2024./December 2, 2024

