

**UNIVERZITET U BEOGRADU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Miljanka Vuksanović**

**POVEZANOST NIVOVA VITAMINA D I POJAVE  
SARKOPENIJE I OSTEOPENIJE KOD ŽENA SA  
METABOLIČKIM SINDROMOM U  
POSTMENOPAUIZI**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Beograd, 2016.god**

**UNIVERSITY OF BELGRADE**  
**FACULTY OF MEDICINE**

**Miljanka Vuksanovic**

**THE RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D  
LEVELS AND THE OCCURRENCE OF  
SARCOPENIA AND OSTEOPENIA IN  
POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH  
METABOLIC SYNDROME**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2016.**

**MENTOR: Prof. dr Teodora Beljić Živković**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

**ČLANOVI KOMISIJE:**

1. **Prof. dr Svetlana Vujović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. **Prof. dr Miloš Žarković**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. **Prof. dr Božo Trbojević**, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, u penziji

Koristim ovu priliku da se srdačno zahvalim:

- **Mentoru, Prof.dr Teodori Beljić Živković**, na ukazanom poverenju i nesebičnoj pomoći prilikom izrade ove doktorske disertacije, na stručnim savetima koji su mi pomogli u finalizaciji pisanja same disertacije, što je doprinelo boljem kvalitetu ovog rada.
- **Prof. dr Svetlani Vujović**, zahvaljujem na iskrenoj ličnoj i profesionalnoj podršci, razumevanju, kao i na korisnim savetima i sugestijama, tokom izrade ove doktorske disertacije.
- **Prof. dr Snežani Đurici**, sa kojom sam počela naučno-istraživački rad iz oblasti osteoporoze, od koje sam mnogo naučila. Na njenoj konstantnoj podršci da istrajem na svom profesionalnom putu.
- **Dr Anđeli Gavrilović-Đokić** na dragocenoj pomoći u izboru metoda statističke analize i obradi podataka

Najiskrenije se zahvaljujem mojim kolegama :

- **sestrama - Jasmini Rodić, Aleksandri Todorović, Jeleni Maksimović i Biljani Naumov** na višegodišnjoj saradnji u izradi ove teze kako bi se ona privela kraju

Neizmerno hvala

- **Mojim roditeljima – Milici i Milomiru** - koji su mi davali podršku i verovali u mene, koji je oduvek bili najveći “vetar u leđa”, moj oslonac i koji se bezrezervno verovali u moj put
- **Mojoj porodici –Milanu, Nikoli i Milici** za podršku, razumevanje, strpljenje i neizmernu ljubav koju su mi pružili

*Karl Jung je rekao slučajnost ne postoji, ona se dešava kad u našoj psihi postoji jaka potreba ili vizija, kao posledica naših razmišljanja, želja i stremljenja. One su odgovor Univerzuma na naše misli.*

*Slučajni susreti, prijateljstava, ljubavi, životni izbori ne postoje.*

*Ljudi stupaju u naš život sa nekom porukom. Te suncolike duše nas greju, hrane, jačaju, uz njih rastemo i oblikujemo se na našem putu.*

*Hvala mojim „slučajnostima“ sa razlogom*

## **POVEZANOST NIVOA VITAMINA D I POJAVE SARKOPENIJE I OSTEOPENIJE KOD ŽENA SA METABOLIČKIM SINDROMOM U POSTMENOPAUIZI**

### **REZIME**

**UVOD:** Niska koncentracija serumskog 25-hidroksivitamina D (25OHvitD) je povezana sa gubitkom koštane gustine i rizikom od pada kod žena u postmenopauzi. Ispitati koncentraciju 25OHvitD kod žena u postmenopauzi i njegov uticaj na telesni sastav, koštanu gustinu, mišićnu snagu, metabolički sindrom.

**METOD:** Ovo je bila opservaciona, analitička studija, koja je uključila postmenopauzalne žene od 45 - 70 godina starosti. Uključene su žene koje su prvi put došle na merenje koštane gustine dvostruko-energetskom apsorpciometrijom X-zracima (DXA). Procenjivani su: obim struka (OS), indeks telesne mase (ITM), koštana gustina (BMD), glukoza, insulinska rezistencija (HOMA-IR), 25OHD, test mišićne snage (HGT), indeks telesne masti (FMI) i apendikularna mišićna masa (AMM) pomoću DXA aparata.

**REZULTATI:** Prosečna starost žena je bila  $57,16 \pm 5,71$  godina. Početak menopauze kod ispitanica je bio sa  $49,59 \pm 4,02$  godina. Trajanje menopauze u proseku je bilo  $7,51 \pm 4,99$  godina. Prema dobijenom indeksu telesne mase (ITM)  $28,03 \pm 4,65 \text{ kg/m}^2$ , ispitivane postmenopauzalne žene bile su preterano uhranjene i imale su obim struka (OS)  $91,56 \pm 10,85 \text{ cm}$ . Prosečna vrednost 25(OH)D iznosila je  $39,43 \pm 16,73 \text{ nmol/L}$ . Nije bilo ispitanica sa normalnim koncentracijama vitamina D. Insuficijenciju vitamina D imalo je 76,2 %. Pacijentkinje su imale osteopeniju. Prosečna mišićna snaga iznosila je  $12,44 \pm 2,24 \text{ kg}$  i bila je statistički značajno niža u odnosu na normative za životnu dob ( $t = -21.65$ ;  $p < 0,001$ ). Indeks skeletne mišićne mase (SMI) iznosio je  $6,72 \pm 0,91 \text{ kg/m}^2$ , tako da kod pacijentkinja nije potvrđena sarkopenija. Nađena je pozitivna korelacija između 25(OH)D i testa mišićne snage ( $R=0,227$ ;  $p=0,022$ ). Metabolički sindrom imalo je čak 69% ispitanica i potvrđena je korelacija 25OHD sa parametrima metaboličkog sindroma, obimom struka ( $R^2=0,094$ ;  $p=0,004$ ), glikemijom našte ( $R^2=-0,046$ ;  $p=0,030$ ), insulinskom rezistencijom (HOMA-IR) ( $R=-0,238$ ;  $p=0,017$ ) i indeksom telesne mase ( $R^2=0,080$ ;  $p=0,002$ ). Procenat telesnih masti iznosio je  $43,54 \pm 4,83\%$ , statistički značajno više u odnosu na referente vrednosti za istu životnu dob ( $z=-2.575$ ;  $p=0.005$ ).

**ZAKLJUČAK:** Umereno gojazne postmenopauzalne žene imaju insuficijenciju vitamin D koja je povezana sa većim obimom struka, smanjenom mišićnom snagom, većim procentom telesnih masti i parametrima metaboličkog sindroma.

**Ključne reči:** 25-hidroksivitamin D, test mišične snage, dinapenija, postmenopauza, metabolički sindrom, indeks telesne masti

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Endokrinologija – UDK broj

# **THE RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D LEVELS AND THE OCCURRENCE OF SARCOPENIA AND OSTEOPENIA IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME**

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTIONS:** Visceral fat is more harmful than subcutaneous fat. It was found that there is 45% more visceral fat in women with hypovitaminosis D, compared to women with normal vitamin D levels. Women with high amounts of visceral fat have an increased risk of metabolic syndrome (MetS), insulin resistance and low level of serum vitamin D.

**METHODS:** This was observational, analytical study of postmenopausal women aged 45 - 70 years. The assessed parameters were: body mass index (BMI), waist circumference (WC), 25-hydroxyvitamin D (25OHD) status, glucose, serum insulin and HOMA-IR, bone mineral density (BMD), muscle strength (HGT), total fat mass (FM), fat mass index (FMI) and appendicular muscle mass (AMM) measured by DXA and.

**RESULTS:** The average age of women was  $57.16 \pm 5.71$  years. Start menopausal patients was  $49.59 \pm 4.02$  with the years. Duration of menopause was  $7.51 \pm 4.99$  years. According to the obtained body mass index (BMI)  $28.03 \pm 4,65\text{kg/m}^2$ , postmenopausal woman was excess body weight with waist circumference (WC)  $91.56 \pm 10,85\text{cm}$ . The average value of 25(OH)D was  $39.43 \pm 16.73$  nmol/L. There were no patients with normal concentrations of vitamin D insufficiency of vitamin D had 76.2%. Patients had osteopenia. The average muscle strength was  $12.44 \pm 2,24\text{kg}$  and was significant lower than the normative age ( $t = -21.65$ ,  $p < 0.001$ ). The index of skeletal muscle mass (SMI) was  $6.72 \pm 0,91\text{kg/m}^2$  so that has not been confirmed sarcopenia. There was a positive correlation between 25 (OH) D and muscle strength ( $R = 0.227$ ;  $p = 0.022$ ). The metabolic syndrome had a 69% of patients and was confirmed 25OHD correlation with the parameters of the metabolic syndrome, waist circumference ( $R^2 = 0.094$ ;  $p = 0.004$ ) and fasting glucose ( $R^2 = -0.046$ ,  $p = 0.030$ ), insulin resistance (HOMA-IR) ( $R = -0.238$ ,  $p = 0.017$ ) and body mass index ( $R^2 = 0.080$ ;  $p = 0.002$ ). Percentage body fat was  $43.54 \pm 4.83\%$ , significant increase compared to the reference values for the same age ( $Z = -2.575$ ;  $p = 0.005$ ).

**CONCLUSIONS:** Postmenopausal moderately obese women have vitamin D insufficiency associated with greater waist circumference, low muscle strength, increased body fat and parameters of the metabolic syndrome.



**Key words:** 25-hydroxyvitamin D, hand grip strength, dynapenia, postmenopause, metabolic syndrome, fat mass index

**Science Field:** Medicine

**Special topics:** Endocrinology – UDK number

## SADRŽAJ

<b>1 UVOD</b> .....	1
1.1 VITAMIN D.....	2
1.1.1. Istorija vitamina D.....	3
1.1.2. Sinteza vitamina D i njegovi metaboliti .....	4
1.1.3. Vitamin D receptor (VDR).....	6
1.1.4. Vitamin D –autokrini i parakrini aktivnost .....	8
1.1.5. Regulacija sekrecije vitamina D – cirkadijalne i sezonske varijacije .....	9
1.1.6. Koncentracija vitamina D u Svetu .....	10
1.1.7. Merenje koncentracije vitamina D.....	12
1.1.8. Dijagnoza hipovitaminoze D.....	13
1.1.9. Efekat vitamina D i njegovih metabolita na čovekov organizam.....	14
1.2. VITAMIN D I KOST .....	17
1.2.1. Koštano remodelovanje i vitamin D .....	17
1.2.2. Osteopenija/osteoporoza.....	19
1.2.3. Definicija osteopenije/osteoporoze.....	20
1.2.4. Uzroci smanjene koštane gustine.....	21
1.2.5. Postmenopauzalna osteoporoza i manjak vitamina D .....	21
1.3. VITAMIN D I MIŠIĆI.....	23
1.3.1. Sarkopenija .....	24
1.3.1 Definicija, dijagnoza i stadijumi sarkopenije .....	25
1.4. VITAMIN D I METABOLIČKI SINDROM.....	28
1.4.1. Metabolički sindrom.....	30
1.4.2. Vitamin D, metabolički sindrom i menopauza.....	31
<b>2 CILJ</b> .....	32
<b>3 MATERIJAL I METODE</b> .....	34
3.1. METODOLOGIJA.....	35
3.1.1. Ispitanici.....	35
3.1.2. Kriterijumi za uključivanje u studiju.....	35
3.1.3. Kriterijumi za isključivanje iz studije.....	35
3.2. PRIKUPLJANJE PODATAKA.....	36

3.2.1.	Antropometrijske mere.....	36
3.2.2.	Labaratorijske analize i testovi.....	36
3.2.3.	Metaboličke karakteristike.....	37
3.2.4.	DEXA.....	37
3.2.4.1.	Koštana gustina.....	37
3.2.4.2.	Procena telesnog sastava.....	38
3.2.4.3.	Utvrđivanje sarkopenije.....	38
3.2.4.4.	Utvrđivanje smanjenje mišićne mase.....	39
3.2.5.	Testovi za utvrđivanje mišićne snage.....	39
3.3.	STATISTIČKA ANALIZA.....	40
4	<b>REZULTATI</b> .....	41
4.1.	DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITANICA.....	42
4.2.	VREDNOSTI VITAMINA D KOD POSTMENOPAUZALNIH ŽENA.....	43
4.2.1	Povezanost 25(OH)D i trajanje menopauze.....	44
4.3	KOŠTANA GUSTINA POSTMENOPAUZALNIH ŽENA.....	44
4.3.1	Koštana gustina i vitamin D.....	47
4.3.2	Koštana gustina i mišićna masa.....	48
4.3.3	Koštana gustina i mišićna snaga.....	52
4.4	MIŠIĆNA MASA I SNAGA.....	53
4.4.1	Mišićna masa kod ispitanica.....	53
4.4.2	Mišićna snaga kod ispitanica.....	54
4.4.3	Sarkopenija kod ispitanica.....	57
4.5	VITAMIN D I MIŠIĆNA MASA I SNAGA.....	58
4.5.1	Vitamin D i mišićna masa.....	58
4.5.2	Vitamin D i mišićna snaga.....	60
4.5.3	Sarkopenija i Vitamin D.....	61
4.6	VITAMIN D I METABOLIČKI SINDROM.....	62
4.6.1	Učestalost metaboličkog sindroma kod postmenopauzalnih žena.....	62
4.6.2	Povezanost 25(OH)D i komponenti metaboličkog sindroma.....	67
4.7	TELESNI SASTAV.....	70
4.7.1	Indeks telesnih masti i FMI klase.....	75

4.7.2	FMI klase i vitamin D.....	77
4.8	„CUTOFF“ VREDNOST OBIMA STRUKA NA KOME SE JAVLJA MANJAK VITAMINA D.....	80
<b>5</b>	<b>DISKUSIJA.....</b>	<b>81</b>
<b>6</b>	<b>ZAKLJUČCI.....</b>	<b>95</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURA.....</b>	<b>97</b>

**1**  
**UVOD**

## 1.1 VITAMIN D

Vitamin D je generičko ime za grupu sekosteroida rastvorljivih u mastima kojih ima sedam. On je veoma važan za metabolizam kalcijuma i fosfora, jer podstiče resorpciju ovih minerala iz creva i omogućava njihovo deponovanje u kostima. Neophodan je za pravilan rast kostiju i zuba i za dobar rad mišića i nervnog tkiva.

Grupa vitamina D obuhvata 7 vitamina koji se međusobno razlikuju u strukturi bočnog lanca u položaju 17. Najčešće su to beli kristali. Vitamin D praktično je nerastvorljiv u vodi, ali se rastvara u alkoholu, hloroformu i eteru te u biljnim uljima. Nije stabilan u kristalnom stanju pa ga često nalazimo u uljanim rastvorima koji su stabilni (1).

Kada se govori o vitaminu D u užem smislu misli se na dva najvažnija vitamina, tj. njegova dva oblika: D2 (ergokalciferol) i D3 (holekalciferol).

Vitamin D3 (holekalciferol) je sekosteroid, predstavlja liposolubilni vitamin koji ima važnu ulogu u organizmu. Adekvatan nivo vitamina D3 bitan za održanje i očuvanje dobrog zdravstvenog stanja (2). Upravo zbog toga deficit vitamina D se smatra glavnim uzrokom u patologiji nastanka 17 vrsta kancera, bolesti srca, hipertenzije, autoimunskih bolesti, dijabetesa, depresije, hroničnog bola, osteoartritis, osteoporoze, mišićne slabosti, gubitka mišića, bolesti periodoncijuma (3, 4).

Vitamin D se stvara u koži prilikom sunčanja, dok se potrebe za dodatnim količinama vitamina D zadovoljavaju hranom. Dobri izvori vitamina D su: riblje ulje, morska riba (losos, tuna, sardine, haringa), puter i jaja (žumance).

Nedostatak vitamina D prouzrokuje demineralizaciju kostiju koja se kod dece manifestuje kao rahitis, a kod odraslih osoba kao osteomalacija.

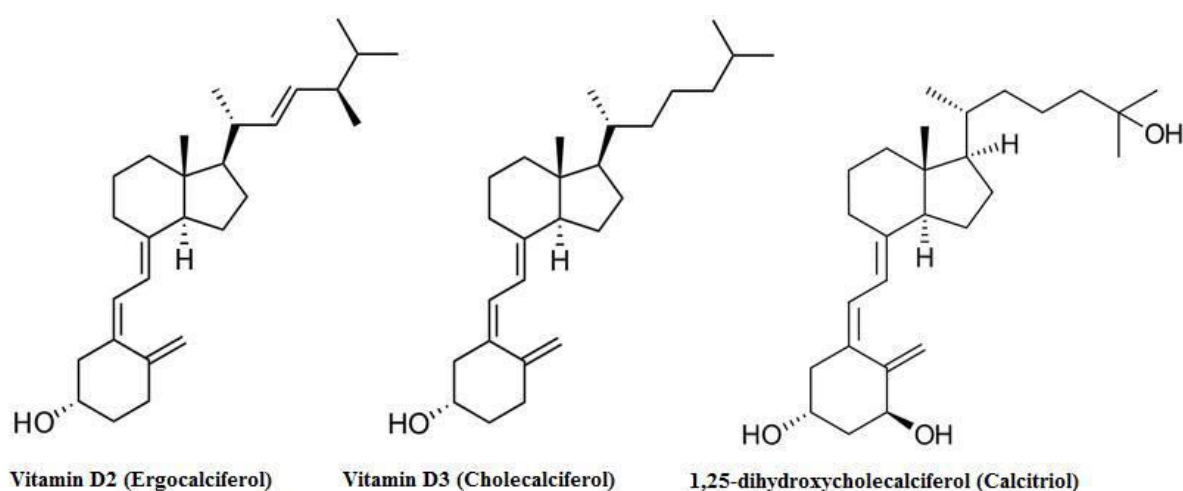
Visoke serumske koncentracije vitamina D (toksične koncentracije) su retke u kliničkoj praksi pogotovu kod osoba sa zdravim bubrezima. Ona se klinički ispoljava: anoreksijom, neuobičajenom žeđu, bolom u očima, parestezijama, svrabom kože, opstipacijom (ređe proliv), povraćanjem, čestim mokrenjem, depresijom, nesanicom, zastojem u rastu, hipertenzijom, ubrzanom sedimentacijom eritrocita. Hiperkalcemičke manifestacije mogu dovesti do metastatskih kalcifikacija u parenhimatoznim organima, najčešće u jetri, plućima, tireoidnoj žlezdi, bubrezima, želucu, krvnim sudovima i srčanim zaliscima.

### 1.1.1 ISTORIJA VITAMINA D

Istorija vitamina D počinje još u doba Grčke civilizacije, kada je Herod (489-429 p.n.e) primetio da Persijski ratnici imaju mekše kosti lobanje nego Egipćani, da bi Hipokrat 130 n.e. opisao bolest nalik rahitisu (5). Prvi naučni opis rahitisa od strane Dr. Daniel Whistler bio je 1645 godine. Dva veka kasnije, 1824.godine, naučnik Schutte je posmatrao korisnost ribljeg ulja u lečenju rahitisa i osteomalacije. Dalja potraga za anti-rahitičnim faktorom završena je početkom 20.veka, nizom studija g-din Edward Mellanby (1919 -1924.god) koji je pokazao da nutritivna komponenta u ishrani koja je verovatno liposolubilni vitamin predstavlja anti-rahitičan faktor za sprečavanje rahitisa (6). Goldblatt i Soames su 1923.godine otkrili da kada se prekursor vitamina D u koži (7-dehydrocholesterol) izloži ultravioletnim zracima (UV zracima) proizvodi se ekvivalentni liposolubilni vitamin. Hemijsku strukturu vitamina D otkrio je 1930.godine u svojoj laboratoriji Prof. A. Windaus na Univerzitetu u Göttingenu, Nemačka (Slika 1.1) (6).

Istraživači su šezdesetih godina na Univerzitetu Viskonsin izolovali metabolit koji se hromatografski-razlikovao od vitamina D<sub>3</sub>, koji se stvara u jetri. Blant *i saradnici* su 1968.godine potvrdili da je reč o 25-hidroksivitamin D (25(OH)D). U Kembridžu su pronašli i treći poseban metabolit čija se sinteza odvija u bubregu, da bi 1971.godine Holick *i saradnici*, potpuno otkrili strukturu 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> i time potpuno zaokružili naše moderno razumevanje sinteze vitamina D i njegovog metabolizma. Holick *i saradnici*, 1994.godine Vitamin D klasifikuju kao hormon (7).

**Slika 1.1** Struktura vitamina D (De Luca HF.Bonekey Rep.2014;) (6)



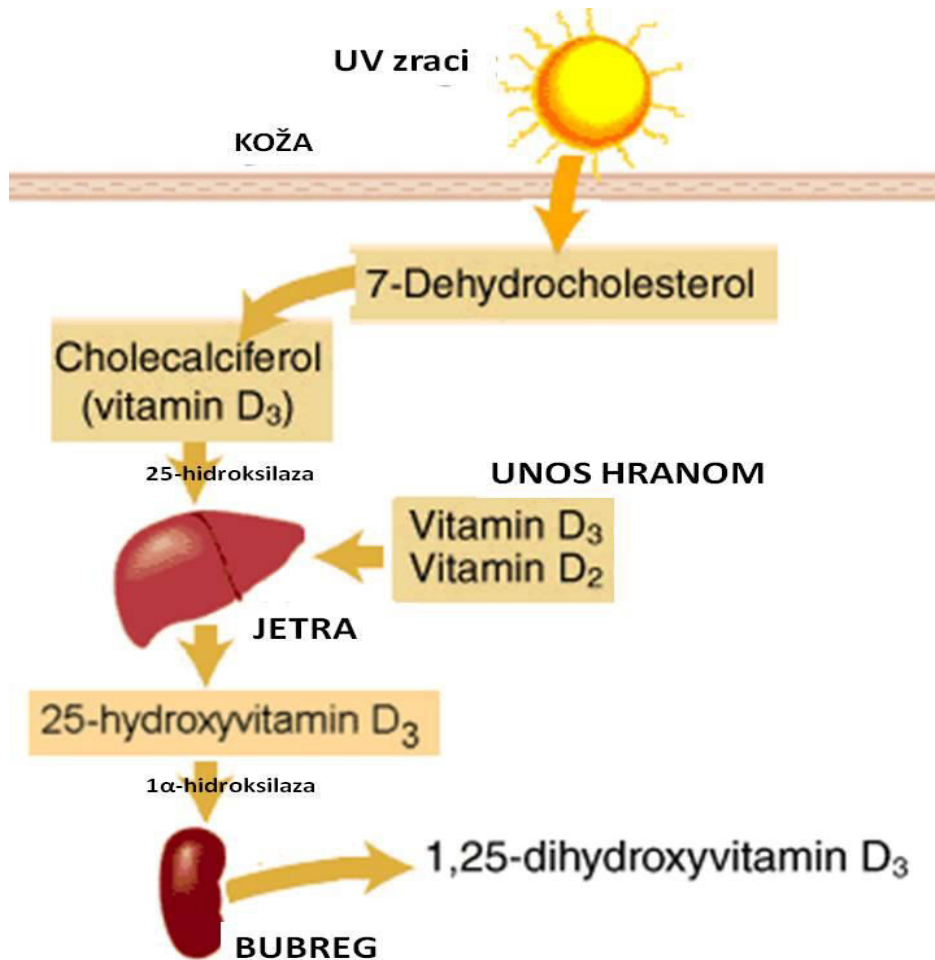
### 1.1.2 SINTEZA VITAMINA D I NJEGOVI METABOLITI

Vitamin D je derivat holesterola. Nastaje iz provitamina D<sub>3</sub> (7-dehidroholesterola) fotohemijском reakcijom. Izlaganjem kože delovanju ultraljubičastog zračenja (talasne dužine 280-315nm) 7-dehidroholesterol koji se nalazi u koži, prolazi kroz fotohemijску reakciju što ga pretvara u previtamin D<sub>3</sub>. Tokom narednih 48 sati, ovaj molekul podleže neenzimskoj promeni, tzv.temperaturnoj izomerizaciji molekula, što rezultira formiranjem vitamina D<sub>3</sub> (holekalciferola ili kalciol) u koži. Kalciol se vezuje za vitamin D-vezujući protein (VDBP) i druge proteine iz familije albumina i tako transportuje do jetre.

U jetri, u reakciji posredovanoj enzimom koji je sličan citohromu P450 (CYP), vitamin D<sub>3</sub> se hidroksiliše i konvertuje u 25-hidroksivitamin D (25(OH)D), kalcidiol. Ovo je najzastupljenija forma u cirkulaciji koja je biološki neaktivna. 25(OH)D forma je stabilni metabolit vitamina D u serumu sa snažnim afinitetom za vitamin D-vezujući protein (VDBP) i druge proteine iz familije albumina. Kao takav, nivo 25(OH)D u serumu je najbolji pokazatelj nivoa vitamina D, bilo sintetisanog u koži, bilo unetog putem ishrane. Ovaj oblik još uvek nije hormon; to je prehormonalni oblik prirodnog hormona i nema nikakvu biološku aktivnost u telu. Kalcidiol se zatim transportuje kroz krvotok do ćelija proksimalnog tubula bubrega (7). Tu se hidroksilacijom u 1 $\alpha$  poziciji, pod dejstvom enzima 25-hidroksivitamin D-1 $\alpha$ -hidroksilaze (CYP27B1), hidroksiliše u konačni biološki aktivni oblik D hormona 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, kalcitriol (Slika 1.2.) (8). Za ovaj proces je potrebno 3 – 4 dana. Svoje biološko delovanje, kalcitriol ispoljava na udaljenim ciljnim mestima, što ga definiše kao hormon. Naziva se i “bubrežni hormon” (6).

Treba naglasiti još da, aktivnost bubrežne 1- $\alpha$ -hidroksilaze zavisi od: uzimanja kalcijuma i fosfata, cirkulišućeg nivoa metabolita 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> i paratiroidnog hormona (PTH), kao i da se njena aktivnost fiziološki smanjuje tokom starenja. S druge strane, ekstra-renalna regulacija hidroksilaze određena je lokalnim faktorima, kao što su proizvodnja citokina i faktora rasta, stepen zrelosti dendritskih ćelija, kao i nivo 25(OH)D, što čini najosetljiviji mehanizam u uslovima nedostatka vitamina D.





**Slika 1.2.** Sinteza vitamina D

25-hidroksiholekalciferol (25(OH)D) nalazi se u mitohondrijama jetre, a 1 $\alpha$ ,25(OH)2D<sub>3</sub> nalazi se u bubrezima. 24,25-dihidroksiholekalciferol takođe se nalazi u bubrezima i on je aktivan u bubrežnom tubularnom mehanizmu za prenošenje kalcijuma i fosfora.

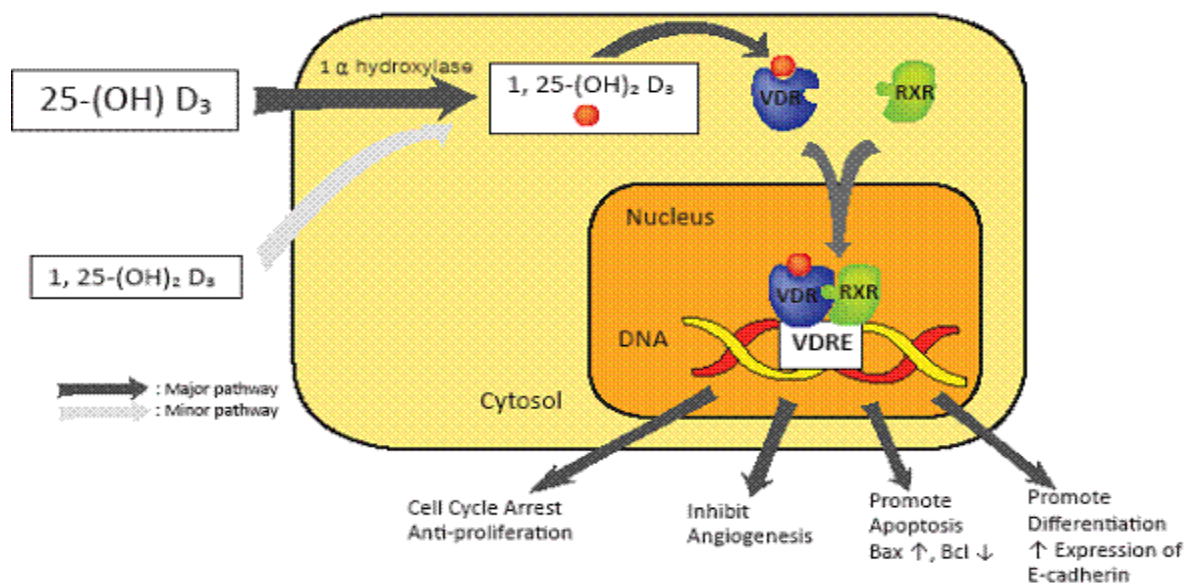
1,25-dihidroksiholekalciferol (1 $\alpha$ ,25(OH)2D<sub>3</sub>) indukuje transport kalcijuma kroz crevnu sluznicu i izaziva mobilizaciju kalcijuma iz kostiju, u koliko je kalcijum u serumu nizak. Ukoliko je kalcijum u serumu normalan ili povišen inhibirana je sinteza 1 $\alpha$ ,25(OH)2D<sub>3</sub> u bubrezima. Na isti način, u odnosu na kalcijum, reaguje i 25(OH)D u jetri. Kada postoji hronična bubrežna insuficijencija, sinteza 1 $\alpha$ ,25(OH)2D<sub>3</sub> izostaje i razvija se rezistencija na vitamin D. To snižava kalcijuma u serumu, uz istovremeno povećanje sinteze parathormona.

Kalcitriol se vezuje za vitamin D-vezujući protein (DBP) da bi se transportovao do ciljanih organa. Vitamin D-vezujući protein pripada familiji albumina,

zajedno sa humanim serum albuminom i alfa-fetoproteinom. Sintetiše se u parenhimskim ćelijama jetre i luči se u cirkulaciju. Biološka aktivnost kalcitriola posredovana je kroz vezivanje vitamina D za specifičan nuklearni receptor (VDR), koji je smešten u jedru ciljnih ćelija. Pleomorfizam Vitamina D se može sumirati kroz sledeće činjenice: da više od 30 tipova ćelija ispoljava VDR na svojoj površini, više od 10 organa ispoljava parakrinu ekspresiju  $1\alpha$ -hidroksilaze a više od 200 gena su pod kontrolom kalcitriola ( $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ). Izolovano je oko 37 metabolita vitamina D<sub>3</sub>, a mnogi od njih se koriste u lečenju različitih bolesti i stanja (9).

### 1.1.4 Vitamin D receptor (VDR)

Vitamin D, kao i drugi steroidini hormoni, svoje delovanje ostvaruje prethodnim vezivanjem za vitamin D receptor (VDR) koji spada u familiju nuklearnih receptora (Slika 1.3). (10)



**Slika 1.3** Vitamin D receptor

Kada se hormon veže za VDR nuklearni receptor, preko vitamin D reagujućih elemenata (VDRE) utiče na ekspresiju regulatornih gena, posreduje u remodelovanju hromatina, epigenetskim modifikacijama, recikliranju receptora i konačno ekspresiji gena.

Utvrđeno je da se različita biološka aktivnost  $1\alpha,25$ -dihidroikivitamin D<sub>3</sub> ostvaruje kroz precizne promene u ekspresije gena, posredovane intracelularnim VDRom. Aktivacija

VDR uzrokuje receptor brzo vezivanja regulatornim regionima ciljnih gena, gde on deluje tako što se u jedru formira veliki proteinski kompleks, heterodimer sa X receptorom retinoične kiseline, čija je funkcionalna aktivnost neophodna za direktne promene u transkripciji. U većini ciljnih ćelija, na ovaj način se aktivira ekspresija čitave mreže ciljnih gena čija funkcionalna aktivnost upravlja nizom specifičnih bioloških odgovora. Ovi odgovori su tkivo-specifični i mogu biti veoma kompleksni. Od suštinske su važnosti za homeostatsku kontrolu metabolizma minerala, kontrolu rasta, diferencijaciju i funkcionalnu aktivnost brojnih tipova ćelija, uključujući i one u imunološkom sistemu, koži, pankreasu i kostima. Ovi receptori su eksprimirani u različitim ćelijama, uključujući epitelne ćelije tankog creva i bubrežnih tubula, osteoblaste, osteoklaste, hematopoetske ćelije, limfocite, ćelije epiderma, ćelije pankreasa, miocite i neurone (10).

Od nedavno, poznato je da vitamin D posreduje u ćelijskoj proliferaciji, diferencijaciji, kao i imunomodulaciji. Vitamin D receptor široko je eksprimiran u većini imunskih ćelija, uključujući monocite, makrofage, dendritske ćelije, NK ćelije, i T i B limfocita. Međutim, njegova ekspresija je veća u nezrelim imunskim ćelijama u timusu i nezrelim CD8-limfocitima, nezavisno od njihovog statusa aktivacije. Poznato je da je VDR gen najviše eksprimiran u metaboličkim tkivima, kao što su bubrezi, kosti, i creva, ali i nisko do umereno eksprimiran u gotovo svih 250 drugih različitih humanih tkiva. Uloge  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , kao što je njegova uloga u homeostazi kalcijuma i koštanoj mineralizaciji, ali i njegova regulatorna uloga na nivou ćelija imuniteta, posredovane su genskim regulatornim mehanizmima VDR-a. (11)

VDR gen koji kodira VDR receptor se nalazi na hromozomu 12 (12q13.11). Čini se da sam VDR gen može da utiče na neke hronične bolesti a VDR-vezani agonisti mogu da utiču na ekspresiju i aktivnost brojnih gena. Polimorfizmi VDR gena (BsmI, ApaI, TaqI and FokI), koji se mogu naći u svega 1% populacije, se mogu povezati prisustvom i/ili težinom mnogih oboljenja (primarni hiperparatireoidizam, osteoarthritis, carcinoma, nefrolitijaze, lpusa, autoimunog hepatitis, Mb. Crohn, multiple skleroze i Gravesove bolesti) (12).

Protein VDR se sastoji od tri različita regiona, N-terminalni dual cinkov prsten DNK vezujući domena, C-terminalni ligand-vezujući aktivni domena i obimnog nestrukturisanog regiona koji povezuje zajedno ova dva funkcionalna domena. Nuklearni receptori reaguju kao ligand adaptivi transkripcioni faktori koji direktno interaguju kao monomeri, homodimeri ili heterodimeri sa retinoid X receptorom (RXR). Vitamin D-VDR kompleks se heterodimerizuje

sa RXR, inicira kaskadu makromolekulskih interakcija i vezuje jakim afinitetom za vitamin D reagujuće elemente (VDREs) u promotorima target gena (13).

#### 1.1.4 Vitamin D - autokrina i parakrina aktivnost

Dugi niz godina se verovalo da su regulacija homeostaze kalcijuma u organizmu i pozitivan uticaj na promet kosti jedine ili ključne uloge ovog hormona. Danas se zna da mnoga tkiva, naročito makrofagi u svim tkivima i raznim epitelima, sposobna da eksprimiraju  $1\alpha$ -hidroksilazu i lokalno sintetisu aktivni D hormone (14). D hormon sintetisan lokalno u tkivima ili prisutan u krvi deluje na brojne ćelija i tkiva u organizmu, endokrino, autokrino i parakrino, i služi kao veza između ekstraćelijskih stimulusa i genomskih odgovora.

Filogenetski, izdvojile su se dve različite funkciju vitamin D. On može delovati kao cirkulišući hormone, ali i kao citokin, produkovan lokalno. To potvrđuju sledeće karakteristike koje on poseduje, navedene u Tabela 1.1.

HORMON	CITOKIN
Napredne funkcije	Primitivne funkcije
Skeletna homeostaza	Zaštita domaćina
Produkcija u bubregu	Lokalna produkcija u makrofagu
Deluje na distancu	Lokalna aktivnost
Regulisan od strane drugih hormona	Regulisan od strane citokina
25(OH)D deficit uslovljava porast	25(OH)D deficit uslovljava smanjenje
$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

**Tabela 1.1** Evolucione funkcije vitamina D

Dokazano je da pojedina tkiva (kolon, dendritične ćelije, makrofagi, monociti, endotene ćelije, ljudski mozak, dojka, pankreatične ćelije, paratireoidna žl, placenta, prostate, koža) poseduju enzim  $1\alpha$ -hidroksilazu koji pretvara 25(OH)D u  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Ova tkiva imaju sposobnost da pored bubrega produkuju  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  i lokalno povećavaju koncentraciju ovog steroidnog hormona. Ta "lokalna produkcija"  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ima biološki efekat na lokalnom celularnom nivou. Veruje se da ovaj parakrini efekat nema uticaja na plazma koncentraciju i povećanje ukupnog nivoa  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . (15) Autokrini i parakrini

efekti hormona D podrazumevaju sprečavanje ćelijske proliferacije, promociju diferencijacije ćelija i imunoregulaciju.

Ključna razlika između Hormona D i njega kao citokina je da će neadekvatna koncentracija 25(OH)D stimulisati CYP27B1-hidroksilazu bubrega da održi ili poveća proizvodnju aktivnog  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  metabolita, aktivacijom PTH, dok nedostatak supstrata kod ekstrarenalne CYP27B1-hidroksilaze dovodi do smanjenja proizvodnje  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (14).

Kalcitriol ima uticaja na oko 200 gena (što čini oko 5% ljudskog genoma) i na 36 različitih tkiva, koja poseduju VDR (Tabela 1.2).

Tkiva		
Masno tkivo	Koža	jetra (fetalna)
Nadbubreg	Folikuli dlake	pluća
Kosti	Mišići , glatki	Limfociti (B –ly, T-ly)
Osteoblasti	Mišići, srce	Timus
Hrskavica	Pankreasne $\beta$ ćelije	Tireoidna žlezda
Koštana srž	Paratireoidna žlezda	Želudac
Mozak	Parotidna žlezda	Testisi
Dojka	Pituitarna žlezda	Epididimis
Kancerske ćelije	Placenta	Uterus
Debelo crevo	Prostata	ovarijumi
Tanko crevo	Retina	Bubreg

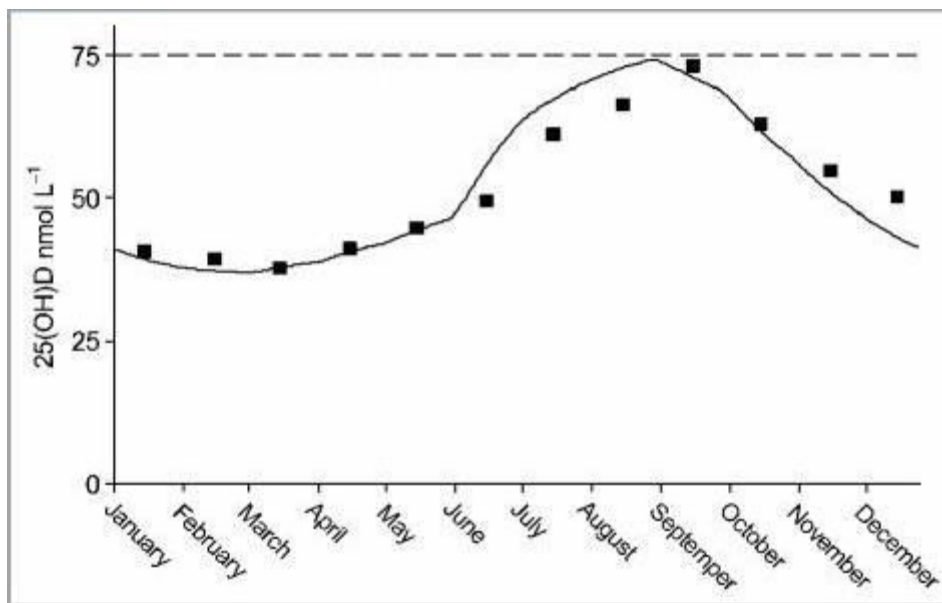
**Tabela 1.2** Tkiva koja ispoljavaju Vitamin D receptor (VDR)

### 1.1.5 Regulacija sekrecije Vitamina D – cirkadijalne i sezonske varijacije

Regulaciju aktivnosti CYP24A1 i CYP27B1 u bubregu, pored parathormona i  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  regulišu: kalcijum, fosfat, insulin, faktor rasta fibroblasta (FGF23), insulinu sličan factor-1 (IGF-1), hormone rasta (GH), prolaktin i estrogeni hormoni (16). Pored navedenih hormona na njegovu sekreciju utiče doba dana (cirkadijalne varijacije) i doba

godine (sezonske varijacije). Utvrđeno je da vitamina D pokazuje cirkadijalne promene koncentracije (17). Najveća koncentracija vitamina D<sub>3</sub> je u popodnevnom satima (oko 16h), dok je minimalna koncentracija izmerena u ranim jutarnjim satima (oko 04h).

Takođe 25(OH)D pokazuje i sezonsku varijabilnost u koncentraciji što zavisi od izloženosti UV zracima i geografskoj širini. Deficit vitamina D je izuzetno česta pojava među starijim osobama, naročito u evropskim zemljama (18). Koncentracija 25(OH)D najniža je u zimu i rano proleće, a najviša u kasno leto i ranu jesen (19).

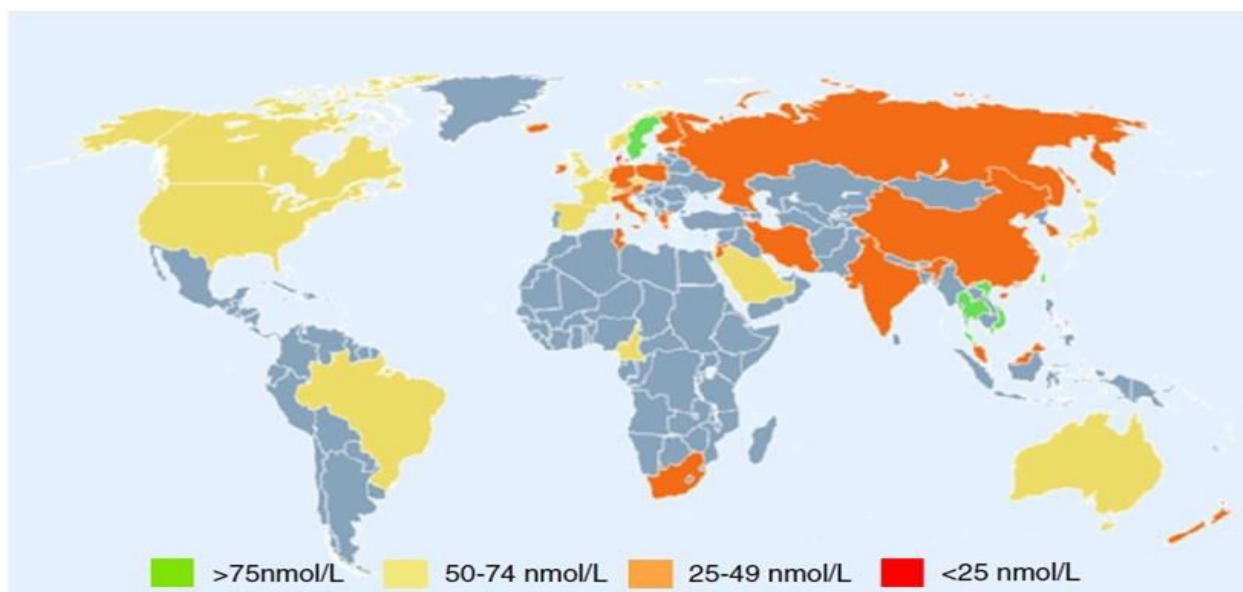


**Slika 1.4.** Godišnja varijacija serumske koncentracije 25(OH)D (izvor: Diffey BL. Br J Dermatol. 2010)(19)

Na nivo koncentracije vitamina D utiču još hrana i unos suplemenata, starenje, navike u izlaganju suncu, kreme za sunčanje, rasa - pigmentna prebojenost kože, etničke karakteristike (pokrivanje kože odećom) itd.

### 1.1.6 Koncentracija vitamina D u Svetu

Međunarodna Fondacija za Osteoporozu (IOF) je prikupila podatke o plazma koncentraciji 25(OH)D u populacijama različitih zemalja što je iskoristila da napravi globalnu vitamin D kartu (Slika 1.5).



**Slika 1.5.** Koncentracije 25(OH)D kod odraslih u Svetu (D.A.Wahl et al. Arch Osteoporosis 2012) (20)

Na karti plavom bojom su označene zemlje za koje nema podataka za 25(OH); zelenom bojom predstavljeni su zemlje gde je 25(OH)D>75nmol/L (Finska, Tajland i Vijetnam); svetlo narandžasta 25(OH)D 50-74nmol/L (Kanada, Amerika, Brazil, Francuska, Španija, Velika Britanija, Australija); tamno narandžasta 25(OH)D 25-50nmol/L (Rusija, Kina, Indija, Italija, Nemačka, Poljska); nema registrovanih zemalja sa 25(OH)<25nmol/L koja je označena kao crvena. Ova karta prikazuje delove sveta, gde vitamin D nije dostigo odgovarajući nivo 25(OH)D u plazmi.

Prikupljanjem podataka o koncentraciji nivoa 25(OH)D iz 46 zemalja (200 publikacija objavljenih u periodu 1990-2011 god.), dobijeni su sledeći podaci: u 6,7% radova prijavilo je koncentraciju manju od 25 nmol/L, što ukazuje na deficit vitamina D; 37,3% su prijavili koncentraciju ispod 50 nmol/L, što ukazuje na insuficijenciju vitamina D; a samo 11,9% pronašlo je plazma koncentraciju iznad 75 nmol/L što je predloženo kao ciljna vrednost od strane stručnjaka (20). Sve ovo pokazuje da u svetu postoji pandemija nedostatka vitamina D.

### 1.1.7 Merenje koncentracije vitamina D

Za određivanje ukupnog vitamina D i njegovih metabolita (21) koriste se: metoda tečne hromatografije pod visokim pritiskom (HPLC), imunoeseji (RIA I CLIA), elektorhemiluminisenta metoda (ECL) i tečna hromatografija – mass spektrometrija (LC/MS).

Rasprave u naučnim krugovima se se pojavile sa pojavom široke upotrebe LC/MS metode u kliničkim laboratorijama. LC/MS metoda kvantitativno razdvaja  $25(\text{OH})\text{D}_2$  i  $25(\text{OH})\text{D}_3$ . Laboratorije koje koriste ovu tehniku ističu da određivanje pojedinačnih vrednosti čine ovo tehniku superiornijom od tehnike određivanja ukupnog  $25(\text{OH})\text{D}$ , međutim nijedan naučni dokaz, niti publikacija to nisu potvrdile. Da bi se utvrdilo da li je adekvatan nivo vitamina D, treba meriti ukupnu koncentraciju  $25(\text{OH})\text{D}$ , sa vremenom poluraspada od oko tri nedelje.

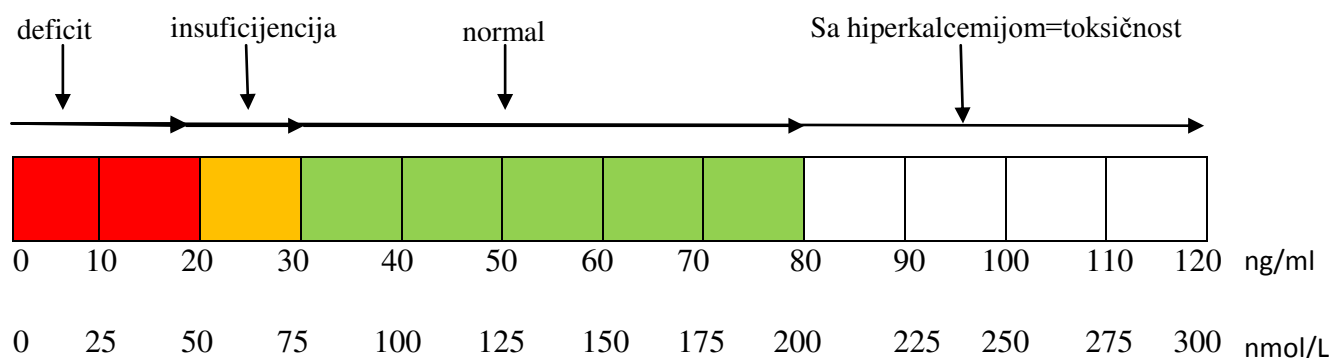
Potrebno je naglasiti da je merenje nivoa  $25(\text{OH})\text{D}$  (zlatni standard za procenu statusa vitamina D) zapravo samo odraz ravnoteže između unosa vitamina D hranom i/ili suplementacijom i njegovog efekta u lokalnim tkivima kao aktivnog D hormona. Ova činjenica nas kliničare opredeljuje da  $25(\text{OH})\text{D}$ -total koristi pri odluci u započinjanju lečenja (22). Važno je još naglasiti da 99% svih testiranih pacijenata neće imati  $25(\text{OH})\text{D}_2$  jer je  $25(\text{OH})\text{D}_2$  jedino prisutan ako je pacijent na terapiji ergokalciferolom.

Merenje  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ne treba raditi osim u izuzetnim prilikama kao što praćenje stečenih i nasleđenih poremećaja vitamina D i metabolizma fosfata (23).



### 1.1.8 Dijagnoza hipovitaminoze D

Udruženje endokrinologa definisalo je plazma koncentracija 25(OH)D (23) kao deficit vitamina D kada je ona manja od 20 ng/mL (<50nmol/L). Insuficijencija vit D postoji kada je nivo 25(OH)D između 21–29 ng/mL (50–75 nmol/L). Dok su koncentracije 25(OH)D >30ng/mL (> 75nmol/L) normalne i očekivane. (Shema 1.1)



**Shema 1.1.** Koncentracija 25(OH)D prema Udruženju endokrinologa (23)

Američki Medicinski Institut smatra da je nivo 25(OH)D veći od 20 ng/mL (50 nmol/L) dovoljan za zdrave kosti i dobro zdravlja (24). U našim laboratorijama koristi se CLIA metoda pri čemu se određuje vrednost 25(OH)D-total, čije je referente vrednosti postavio Holick MF. 2007. godine (25). Iste su prikazane u Tabeli 1.3.

25(OH)D-total	ng/mL	nmol/L
Deficit	<10	<25
Insuficijencija	10-30	25-75
Normalan nivo	30-100	75-250
Toksičnost	>100	>250

**Tabela 1.3.** Referentne vrednosti za 25(OH)D-total

### 1.1.9 Efekat vitamina D i njegovih metabolita na čovekov organizam

Vitamin D i njegovi analozi (Alfakalcidol, Parikalciol, Oxakalcitriol, Doxerkalcitol, Maksakacitol, Kalcipotriol, Inekalcitol, Seokalcitol, Takalcitol i dr.) su u fokusu sve većeg broja studija proteklih godina (26), pokazujući svoju funkciju ne samo u metabolizmu kalcijuma i formiranja kostiju, već i svoja neskeletna dejstva na mnoga druga tkiva i sisteme.

Otkrićem VDR u različitim tkivima, povezalo je vitamina D sa infektivnim, imunološkim, metaboličkim, degenerativnim i malignim oboljenjima. Nekoliko skorijih studija je pokazalo povezanost nedostatka vitamina D sa nekim od autoimunskih poremećaja, uključujući insulin-zavisan diabetes mellitus (IDDM), multiplu sklerozu, inflamatornu bolest creva, sistemski lupus eritematosus (SLE) i reumatoidni artritis (RA). U svetlu ovih rezultata, smatra se da je vitamin D spoljašnji faktor sposoban da utiče na nastanak autoimunskih bolesti.

Vitamin D ima ulogu u sprečavanju proliferacije ćelije i podržava njihovu diferencijaciju. Uprošćeno, ćelije raka izgube memoriju kom tkivu pripadaju, pa ponovno postaju normalne. Pokazalo se da maligne ćelije dojke, pluća, kože (melanom), kolona, prostate i kosti imaju VDR. Za ove vrste tumora dokazano je da vitamin D u laboratorijskim kulturama sprečava rast ćelija raka (27). Velik broj studija je također dokazao preventivnu ulogu vitamina D3 u sprečavanju raznih tipova raka (26).

Garland CF, Baggerly CA su grafički prikazali rezultate kliničkih studija sazvanih od strane [www.grassrootshealth.org](http://www.grassrootshealth.org) o procentu smanjenja incidence oboljevanja od različitih bolesti i karcinoma u zavisnosti od nivoa 25(OH) poređenjem sa optimalnim nivoom od 25ng/mL, odnosno 50nmol/L (27). (Slika 1.6)



Studija iz 2011 god.na Mayo klinici, koja je obuhvatila 12.592 osoba, pokazala je da su niske koncentracije serumskog 25(OH)D povezane sa depresijom (31). Takođe, manjak vitamina D3 povezuje se i sa pojavom drugih neuroloških bolesti kao što su demencija, shizofrenija, autizam, parkinsonova bolest, alzheimerova bolest i hronični bol.

Istraživanja su pokazala inverznu povezanost između vitamina D i pojave hipertenzije (32). U studiji Forman JP meren je renalni protok na infuziji angiotenzija II, u 184 osobe i ispitivana je povezanost između 25(OH)D i sistema renin-angiotenzin (33). Osobe sa deficitom ili insuficijencijom vitamina D imali su viši nivo angiotenzin II i plazma reninsku aktivnost. To sugeriše da niske koncentracije vitamina D su povezane sa povećanom aktivnosti renin-angiotenzin sistema i hipertenzijom.

Studije su pokazale da niske koncentracije vitamina D mogu biti povezane sa rizikom od pojave tip 1 šećerne bolesti. Upotreba vitamina D3 – kalcitrola i povećanje serumske koncentracije 25(OH)D >90nmol/L smanjuje rizik tip 1 dijabetesa za 25%, a pri koncentracijama 25(OH)D >130 nmol/L, čak za 66% (34).

## 1.2 VITAMIN D I KOST

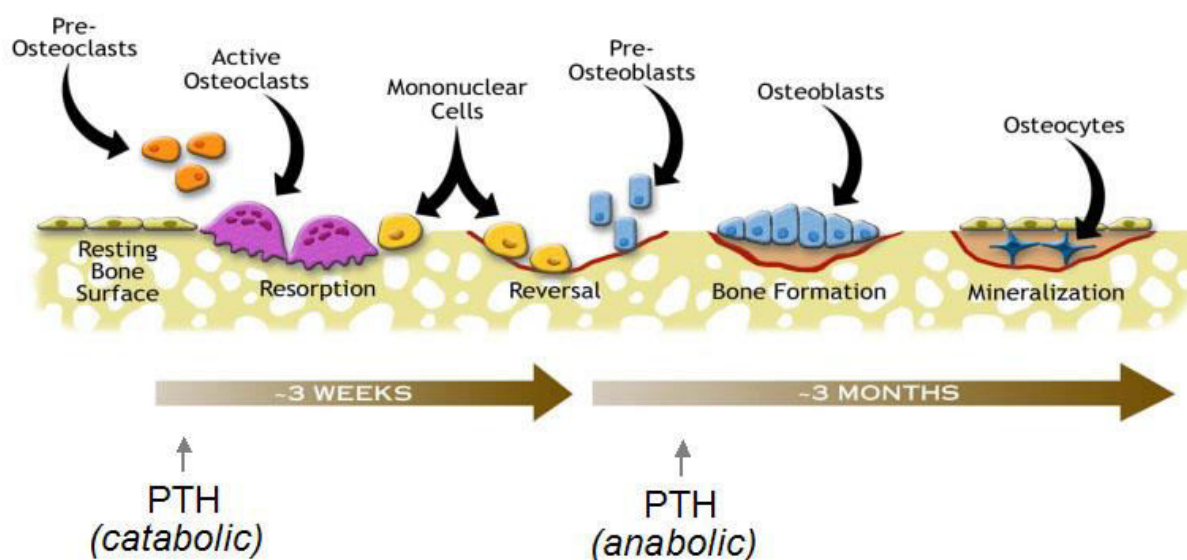
Kost i koštani sistem su jedno od ciljnih tkiva vitamina D. Kost predstavlja visoko diferencijalno vezivno tkivo čija je kolageno-fibrozna osnova unutar međucelijskog matriksa prožeta kalcijumovim solima zbog čega je ona čvrsta, nesavitljiva i daje potporu svim mekim tkivima našeg organizma i čitavom telu. Kao i hrskavica, kost pripada potporno-vezivnom tkivu u kome organizovan raspored kolagenih vlakana (organski sastav) obezbeđuje čvrstinu a mineralni deo kosti (anorganski sastav) obezbeđuje otpornost na pritisak tj daje tvrdinu.

### 1.2.1 Koštano remodelovanje i vitamin D

Osteogeneza tj razvoj koštanog tkiva je višefazni ciklični proces, gde se paralelno odigravaju: stvaranje i razaranje koštanog tkiva, a koji se jednim imenom naziva remodelovanje. Remodelovanje kosti je proces razgradnje i ponovne obnove kosti, koja posebno dobija na značaju po završetku linearnog rasta. Olakšava „popravku“ mikrooštećenja, omogućava otpornost koštanog tkiva na stres, kao i održavanje nivoa serumskog kalcijuma. Proces remodelovanja kosti je regulisan sistemskim i lokalnim činiocima (osteoblasti, osteoklasti, koštani matriks, hormoni, različiti faktori rasta, citokini).

U stvaranju koštanog tkiva učestvuju osteoblasti, dok u razgradnji učestvuju osteoklasti. Ove koštane ćelije potiču od mezenhimalnih ćelija mladog veziva. U prvoj fazi osteoklasti, koji se odlikuju osteolitičkom-resorptivnom aktivnošću, razaraju oštećeni koštani matriks i stvarajući udobljenja (lakune). U drugoj fazi, osteoblasti popunjavaju lakune organskim matriksom sastavljenim od kolagenih vlakana potopljenih u osteoid. U trećoj fazi dolazi do mineralizacije osteoida i nastanka čvrste kosti. U centru osifikacije, osteoblasti izlučuju gust kolageni matriks, koji se polako slaže i pravi trabekule, sa tendencijom radijalnog širenja. Lučenjem mukopolisaharida cementiraju se gredice i zarobljeni osteoblasti postaju osteociti. U sukcesivnoj fazi dolazi do mineralizacije kosti s taloženjem soli kalcijuma u intracelularnu supstancu. Mineralizaciju osteoida podstiče vitamin D (35). Posle toga sledi opet neaktivan period koji je istovremeno početak novog ciklusa remodelovanja. Kod čoveka jedan ciklus traje 3 meseca. (Slika 2.1)

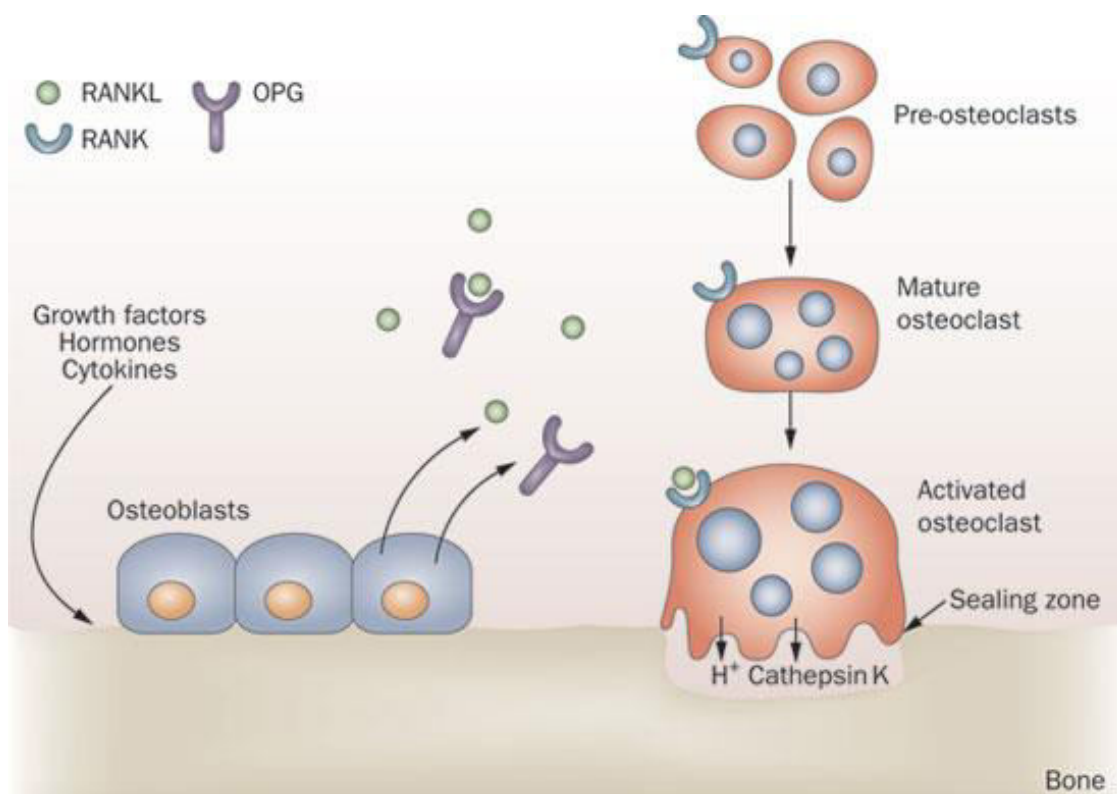
## Bone Remodeling Cycle



**Slika 2.1.** Remodelovanje kosti (preuzeto sa: <http://www.ns.umich.edu/Releases/2005>)(35)

VDR je prisutan na osteoblastima i njihova ekspresija je regulisana kalcitriolom ( $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) ali i drugim faktorima: paratireoidni hormon (PTH), glikokortikoidi, transformišući faktor rasta  $-\beta$  i epidermalni faktor rasta. Vitamin D reguliše proliferaciju i diferencijaciju osteoblasta iz mezenhimalnih stem/stromalnih ćelija (MSCs). Takođe reguliše koštani metabolizam stimulišući aktivnost alkalne fosfataze i produkciju koštanog matriksa koga čine kolagen, osteopontin, osteokalcin i matriks GLA protein (36).

Nisu nađeni VDR na zrelim osteoklastima na humanism ćelijama *in vivo*, ali su nađeni na osteoklast prekursorima (37). Stimulacije formiranja osteoklasta od strane  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  nastaje kao posledica povećane ekspresije receptor aktivator nuklearnog faktora  $\kappa\text{B}$  ligand (RANKL) u osteoblastima i osteocitima u direktnom kontaktu između prekursora osteoklasta i osteoblasta (38). Aktivnost osteoklast može biti blokirana pomoću protegerina (OPG), koji je mamac receptor za RANKL. Dokazano je da se njegova sinteza smanjuje u osteoblastima uz pomoć  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (39). Vezivanjem OPG za RANKL, dolazi do blokiranja RANKL/RANK interakcije, sprečavanja vezivanja RANKL za RANK receptor na preosteoklastima, čime se inhibiše diferencijacija prekursora osteoklasta u zreo osteoklast (Slika 2.2).



**Slika 2.2** RANKL/RANK/OPG put (Lewiecki EM. Nat Rev Rheumatol.2011;.) (40)

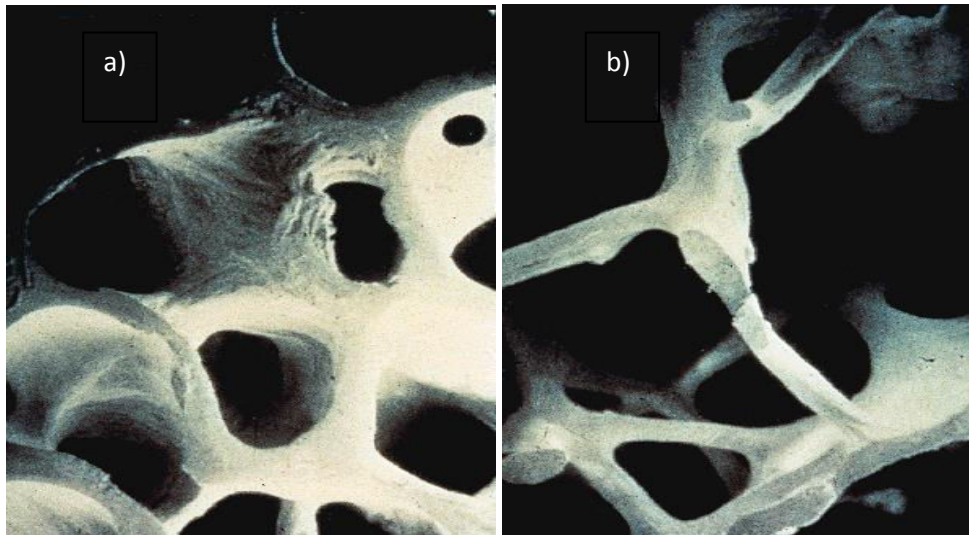
$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  pokazuje stimulatorni ali i inhibitorni efekat na aktivnost osteoklasta. Koncentracija  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  od 0.1–0.5 nmol/L dozno-zavisno povećava broj osteoklasta i resorpciju (41).

### 1.2.2 OSTEOPENIJA / OSTEOPOROZA

Starenjem se smanjuje supstancija kosti, a pod uticajem neuroendokrinih činilaca. Smanjenjem estrogena, androgena, hormona rasta, kao i poremećajem funkcije neuroendokrinog sistema, osteoblasti brže dožive ćelijsku smrt – apoptozu. Stvoreni i nagomilani produkti glikozilacije (AGEs-modifikovani proteini, *advanced glycation and products*) stimulišu produkciju oksidativnih radikala i onemogućavaju aktivnost osteoblasta. Time inhibišu stvaranje matriksa kosti, dok je resorpcija kosti ubrzana, nezavisno od povećanja broja i aktivnosti osteoklasta. Ravnoteža u razgradnji i obnavljanju kosti se menja. Dominacija brojnih činilaca resorpcije nad obnovom kosti i njihovo udruženo delovanje, dovodi do smanjene koštane gustine i ispoljavanja osteoporoze.



Osteoporoza je metabolička bolest kostiju, nastala smanjenjem gustine koštane supstancije i poremećajem strukture i čvrstine kosti. Često se bolno ispoljava prelomima na minimalnu traumu, najčešće tela kičmenih pršljenova, vrata butne kosti i distalnog dela radijusa (Slika 2.3).



**Slika 2.3.** a) Normalna trabekularna kost b) Osteoporozna kost

### 1.2.3 Definicija osteopenije/osteoporoze

Svetska zdravstvena organizacija (World Health Organization - WHO) je 1994.godine osteopeniju definisala kao stanje koštane gustine koje je za jednu standardnu devijaciju (-1SD) ispod vrednosti žena bele rase 20-29.godina starosti. Razlika u SD izražava se kroz *T score*. Osteopenija je stanje gde je mineralna gustina kosti manja nego normalno. Dijagnoza se postavlja merenjem koštane gustine osteodenzitometrijom X zracima dvostruke energije (DXA). Normalna koštana gustina predstavlja *T score* +1 do -1SD. Osteopenija postoji kada je *T score* -1.0 do -2.5SD. Dijagnoza osteoporoze postavlja se kada je  $T\ score \leq -2,5SD$  (42).



#### **1.2.4 Uzroci smanjene koštane gustine**

Na čvrstinu kosti značajno utiče mikroarhitektonika trabekularne kosti. Na čvrstinu kosti značajno utiče mikroarhitektonika trabekularne kosti. Zastupljenost trabekularne i kortikalne kosti je različita u različitim kostima i menja se sa godinama. Kortikalna kost čini oko 80% totalne skeletne mase (ali oko 20% ukupne koštane površine), dok trabekularna kost obuhvata oko 20% skeletne mase (80% ukupne površine, zbog karakteristične saćaste strukture). Zbog mnogo veće površine izloženosti srži i mekim tkivim, a s obzirom da se resorpcija i formiranje kosti dešavaju na površinama kosti, trabekularna kost je oko 6-8 puta više metabolički aktivna u odnosu na kortikalnu kost (43)

#### **1.2.5 Postmenopauzalna osteoporoza i manjak vitamina D**

Maksimalna koštana gustina se dostiže oko 30.godine života. Posle toga, koštana masa se do menopauze smanjuje za 0,5-1% godišnje. Posle menopauze gubitak može iznositi do 10% godišnje, a zbog nedostatka polnih hormona pre svega estrogena. Naročito je veliki gubitak u prvih 3-7 godina posle menopauze koji dovodi do tzv. postmenopauzne osteoporoze. Nakon tog perioda, ukupni gubitak kosti je oko <1% godišnje (44).

Približno 200 miliona ljudi širom sveta ima osteoporozu. Procenjuje se da oko 30% svih postmenopauzalnih žena u Evropi i SAD ima osteoporozu. Na osnovu rezultata multinacionalne studije koja je sprovedena u 18 zemalja, skoro dve od tri žene u postmenopauzi koje boluju od osteoporoze ne unose dovoljne količine vitamina D (45).

Deficit vitamina D izaziva mišićnu slabost proksimalne muskulature, što kod starih osoba doprinosi padu. Meta-analiza pet randomizovanih kliničkih studija (46) pokazala je da porast vitamina D smanjuje rizik od pada za 72 %. Svaki pad kod starih osoba sa sobom nosi rizik od preloma pogotovu ako postoji osteoporoza. Rezultat ove meta-analize je pokazao da suplementacija vitamina D u dozi od 5600 IU nedeljno smanjuje rizik od frakture kuka i bilo kojih drugih preloma, ali tu ne spadaju prelomi kičmenih pršljenova kod žena starosne dobi  $\geq 60$  god. (47).

Nedavna internacionalna epidemiološka studija (48) rađena na postmenopauznim ženama sa osteoporozom, pokazala je da serumska vrednost vitamina 25(OH)D od 75 nmol/L (35ng/mL) predstavlja granicu ispod koje u značajnoj meri raste rizik za pojavu osteoporoze i sekundarnog hiperparatireoidizma. Na nivo paratireoidnog hormona utiče starenje i etnička

pripadnost. Među 2589 postmenopauzних žena sa osteoporozom iz 18 zemalja, čak 64% je imalo deficit vitamina D. Takođe se došlo do zaključka da azijske osobe sa indeksom telesne mase  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, život u zemljama van ekvatora, neadekvatan unos vitamina D, smanjeno izlaganje kože suncu i opšte loše zdravstveno stanje predstavljaju značajni prediktore niskog nivoa vitamina D (49). Prema toj studiji prevalence nedovoljne količine vitamina D, po regionima kod postmenopauzних žena sa osteoporozom, iznosila je: 53,4% u Latinskoj Americi, 57,7% u Evropi, 81,8% na Srednjem Istoku, 71,4% u Aziji i 60,3% u Australiji.

Internacionalna Fondacija za Osteoporozu (IOF) procenjuje da svaka druga žena starija od 50.godina i svaki peti muškarac ima osteoporotičnu frakturu (50). Pretpostavlja se da će narednih decenija osteoporoza predstavljati glavni medicinski i društveno-ekonomski problem.

### 1.3 VITAMIN D I MIŠIĆI

Meta-analiza randomizovanih kontrolisanih studija (RCTs) je pokazala smanjen rizik pada u starijih osoba koje su uzimale suplemenat vitamina D, zbog poboljšane neuromišićne (51). U većini opservacionih studija, nivo vitamina D je u pozitivnoj korelaciji sa mišićnom snagom i posturalnom stabilnosti.

Već dugi niz godina poznato je, da je vitamina D značajan za zdravlje mišićno-koštanog sistema. Simptomi deficita vitamina D uključuju parestezije u rukama i nogama, kao i bolove u mišićima i kostima (52). Takođe, postoji slabost mišića proksimalne muskulature, što izaziva poteškoće pri ustajanju iz stolice, bez upotrebe ruku, i penjanje uz stepenice (53). Kliničku potvrdu miopatije uzrokovane teškim nedostatkom vitamina D potvrdile su eksperimentalne studije *in vivo* i *in vitro*, koje su pokazale histološke i elektrofiziološke promene mišićnih vlakana u teškom nedostatku vitamina D (54). Vitamina D ima direktno dejstvo na mišićne ćelije preko VDR, koji je prisutan u jedrima mišićnih ćelija (55) i dokazano je da on deluje na kontraktilnost mišićnih ćelija (56).

Vitamin D igra ulogu i u mišićnom rastu i razvoju što su pokazale brojne studije. (57, 58, 59, 60). Deficit vitamina D, pored toga što smanjuje mišićnu snagu i mišićnu masu (61), naročito velikih ekstenzora i fleksora donjih ekstremiteta (62), koji su od suštinskog značaja za smanjenu funkcionalnu pokretljivost i povećanje rizika pada u starih (63).

Endo I. i saradnici pokazali su, u *in vivo* studiji na pacovima, da je VDR eksprimiran u pojedinim fazama diferencijacije od mioblasta do miotubula. Ova studija je dala molekularnu osnovu za dalja istraživanja ukazujući na činjenicu da, vitamin D i VDR igra ključnu ulogu u diferencijaciji mioblasta i razvoju skeletnih mišića preko regulacije mioregulatornih faktora transkripcije (Tabela 3.1.): miogeni faktor 5 (Myf5), miogenin (Myf4), MyoD, Herculin (Myf6 ili MRF4) i E2A). Nedostatak vitamina D i/ili oštećena funkcija VDRs dovodi do abnormalnog mišićnog razvoja (57).

Stadijumi miogeneze	Genetički i transkripcioni faktori
Delaminacija	PAX3, c-Met
Migracija	c-met/HGF, LBX1
Proliferacija	PAX3, c-Met, Mox2, MSX1, Six1/4, Myf5, MyoD
Determinacija	Myf5, MyoD
Diferencijacija	Myogenin, MCF2, Six1/4, MyoD, Myf6

**Tabela 3.1** Faktori koji utiču na miogenezu

Broj VDR smanjuje se sa godinama (55), što predstavlja faktor smanjenja mišićne snage i mišićne mase kod starijih osoba tj.sarkopenije.

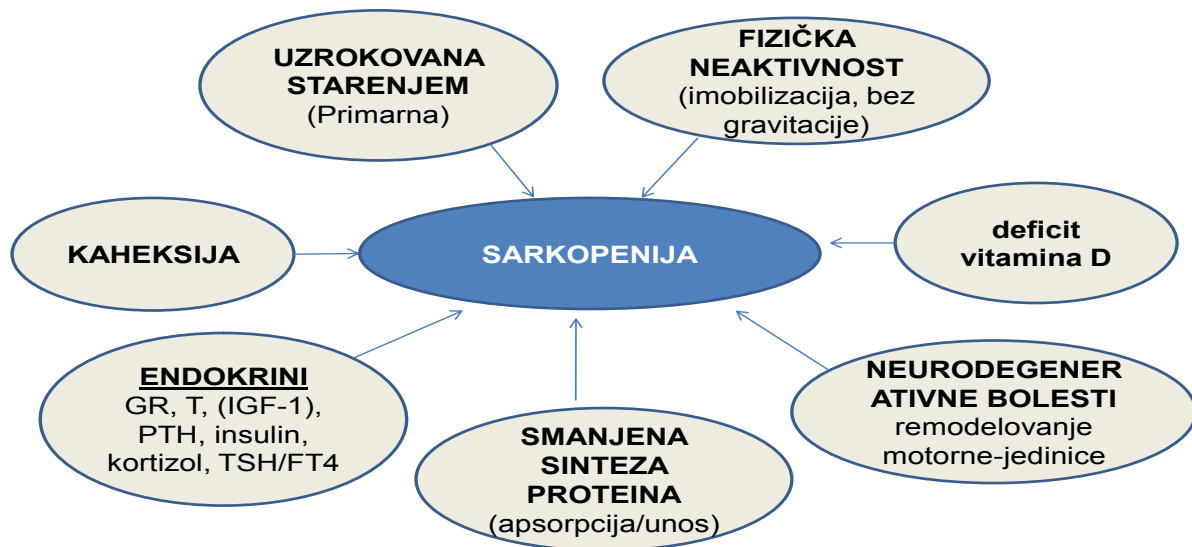
### 1.3.1 SARKOPENIJA

Starenjem se menjaju sva tkiva organizma. Tkiva različito stare, a među prvima menjaju se muskuloskeletni i neuromišićni sistem. Masa, snaga i funkcija mišića gubi se sa godinama i vodi pojavi sarkopenije kod starih osoba. Godine 1989.god, Irvin Rozenberg je predložio termin "sarkopenija" (od Grčke reči "sark" ili meso + "Penia" ili gubitak) da opiše smanjenje mišićne mase koje se javlja sa starenjem. Sarkopenije se od tada definiše kao gubitak mase skeletnih mišića i snage koja dolazi sa godinama (64). Javlja se posle 40.godine života, a ubrzava obično u sedmoj deceniji (posle 65. godine). Već od 40.godine života gubimo u proseku oko 0,5-1% mišićne mase godišnje (65).

Prema studijama prevalenca sarkopenije prilagođena prema godinama i polu varira od 6% do 24% (64, 66, 67, 68). U studiji osoba starijih od 67 godina u Engleskoj prevalenca sarkopenije iznosi 4,6% za muškarace a 7,9% za žene (69). Prema studiji u Americi kod osoba starijih od 70,1.godine prevalenca sarkopenije iznosi čak 36,5% (70).

Rosenberg je još 1997.godine (71) naglasio da je sarkopenia "normalan" proces starenja, on je izjednačio gubitak mišićne mase i gubitak koštane mase, i sugerisao da ako bi smanjenje mišićne mase moglo da predvidi invaliditet ili smrtnost, onda bi bilo važno da se identifikuje ovaj pad mišićne mase pre nego što funkcionalni gubitak postane ozbiljan.

Etiologija sarkopenije je multifaktorijalna (72) u čijem nastanku, pored starenja, utiču način života, neurološke, hormonske promene, inflamatorni procesi, hronične bolesti, masna infiltracija, loša ishrana i nutritivni status (Slika 3.1).



**Slika 3.1** Uzroci nastanka sarkopenije

Značajni prediktori gubitka mišićne mase kod muškaraca su: slobodni testosteron, fizička aktivnost, kardiovaskularne bolesti, i insulin-sličan faktor rasta-1 (IGF-1), dok su ukupna masa masti i fizička aktivnost značajno povezane sa gubitkom mišićne mase kod žena (73).

### 1.3.1.1 Definicija, dijagnoza i stadijumi sarkopenije

Baumgartner i saradnici su 1998.godine dali definiciju sarkopenije. Merenjem mišićne mase pomoću DXA sarkopenija se izračunava kao količnik apendikularne skeletne masa(AMM) u kilogramina(kg) / kvadrat visine(m<sup>2</sup>), koja je za 2SD ispod vrednosti za zdravu mladu referentnu grupu od 18–39 godina prema NHANES III (66).

Evropska radna grupa za sarkopeniju kod starijih ljudi (EWGSOP) 2010.god postavila je radnu definiciju sarkopenije kao sindroma koji je karakterisan progresivnim i generalizovanim gubitkom mišićne mase i snage uz rizik za loš ishod, kao što su fizička

nesposobnost, loš kvalitet života i smrt. Za dijagnozu (74) su potrebna minimum dva kriterijuma od 3. Obavezan kriterijum je smanjena mišićna masa (Tabela 3.2).

Dijagnoza se bazira na potvrđenom kriterijumu br1. + (kriterijum br2. ili br3.)
1. Smanjena mišićna masa
2. Smanjena mišićna snaga
3. Smanjena fizička sposobnost

**Tabela 3.2.** Kriterijumi za dijagnozu sarkopenije

Sarkopenija se može podeliti u dve kategorije:

- primarna – kao starošću uzrokovana sarkopenija
- sekundarna – gde jedan ili više faktora doprinosu pojavi sarkopenije

Prema težini kliničkog stanja sarkopenije ima tri stepena gradacije: presarkopenija, sarkopenija i teška sarkopenija, što je prikazano u Tabela 3.3.

Stepen	↓Mišićna masa	↓Mišićna snaga		↓Fizička sposobnost
PRESARKOPENIJA	+			
SARKOPENIJA	+	+	ILI	+
TEŠKA SARKOPENIJA	+	+		+

**Tabela 3.3.** Stadijumi sarkopenije

Za tehnike merenja mišićne mase u kliničkoj praksi koriste se: denzitometrija X zracima dvostruke energije (DEXA) i metoda bioimpedance (BIA). Vrednost “cutoff” za mišićnu masu (74) dobija se izračunavanjem količnika apendikularne skeletne masa (AMM) u kilogramina(kg) / kvadrat visine(m<sup>2</sup>). Smanjena mišićna masa iznosi <7,0 kg/m<sup>2</sup> za muškarce, a <5,25 kg/m<sup>2</sup> za žene.

Mišićna snaga meri se uz pomoć dinamometra stiskom ruke (Handgrip test – HGT) koja je jako povezana sa snagom mišića donjih ekstremiteta (75). Vrednost “cutoff” za mišićnu snagu dobija se HGT. Smanjena mišićna snaga (74) za muškarce iznosi HGT<30kg a za žene HGT< 20 kg.

Fizička sposobnost se ocenjuje brzinom hoda na distanci od 4m (gait speed –GS), testom ustani – kreni i testom snage penjanja uz stepenice. Cutt-off vredost za GS<0,8m/s za 4m (74).

## 1.4 VITAMIN D I METABOLIČKI SINDROM

Patogeneza i etiologija metaboličkog sindroma (MS) je veoma složena i komplikovana. Pored intenzivnog istraživanja na ovom polju, patofiziološka osnova MS još uvek nije u potpunosti razjašnjena. Prema većini autora inicijalni okidač MS je hiperinsulinemija, centralni tip gojaznosti i izmenjena produkcija adipocitokina iz disfunkcionalnog masnog tkiva (76).

Masno tkivo je metabolički aktivno tkivo. Adipociti, ćelije masnog tkiva, sintetišu: tumor-nekrotični faktor alfa (TNF -  $\alpha$ ), adiponektin, leptin, inhibitor aktivatora plazminogena 1 (PAI - 1), interleukin 6 (IL - 6) rezistin, retinol binding protein 4 (RBP-4), fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4 (FIAF/ANGPTL4), fibroblast growth factor-21 (FGF21), irisin. Svi ovi pomenuti faktori regulišu osetljivost na insulin i dovode do pojave insulinske rezistencije (76, 77).

Leptin je polipeptidni hormon koji nastaje isključivo u adipocitima, koji utiče dalje na rast broja citokina. Koncentracija leptina raste u uslovima viška masnog tkiva, povišenog insulina i kortizola. Žene imaju dvostruko viši nivo koncentracije leptina od muškaraca, a dokazano je da su kod gojaznih osoba, koncentracije leptina značajno više nego kod normalno uhranjenih osoba (78).

Insulinska rezistencija je stanje u kome ćelije organizma (masno tkivo, jetra i mišići) ne reaguju na dejstvo insulina tako da insulin ne može da ostvari svoj biološki efekat. Insulinska rezistencija nastaje kao posledica dejstva spoljašnjih i unutrašnjih faktora. Kao odgovor zdrave,  $\beta$ -ćelije pankreasa na insulinsku rezistenciju dobijamo stanje hiperinsulinemije i normoglikemije, a kao odgovor oštećene,  $\beta$ -ćelije pankreasa dobijamo relativni nedostatak insulina i hiperglikemiju, odnosno intoleranciju glukoze i dijabetes. Insulinska rezistencija utiče na metabolizam ugljenih hidrata (pojačava glikolizu a smanjuje glikoneogenezu), metabolizam masti (stimuliše lipogenezu) i proteina (inhibira sintezu protein).

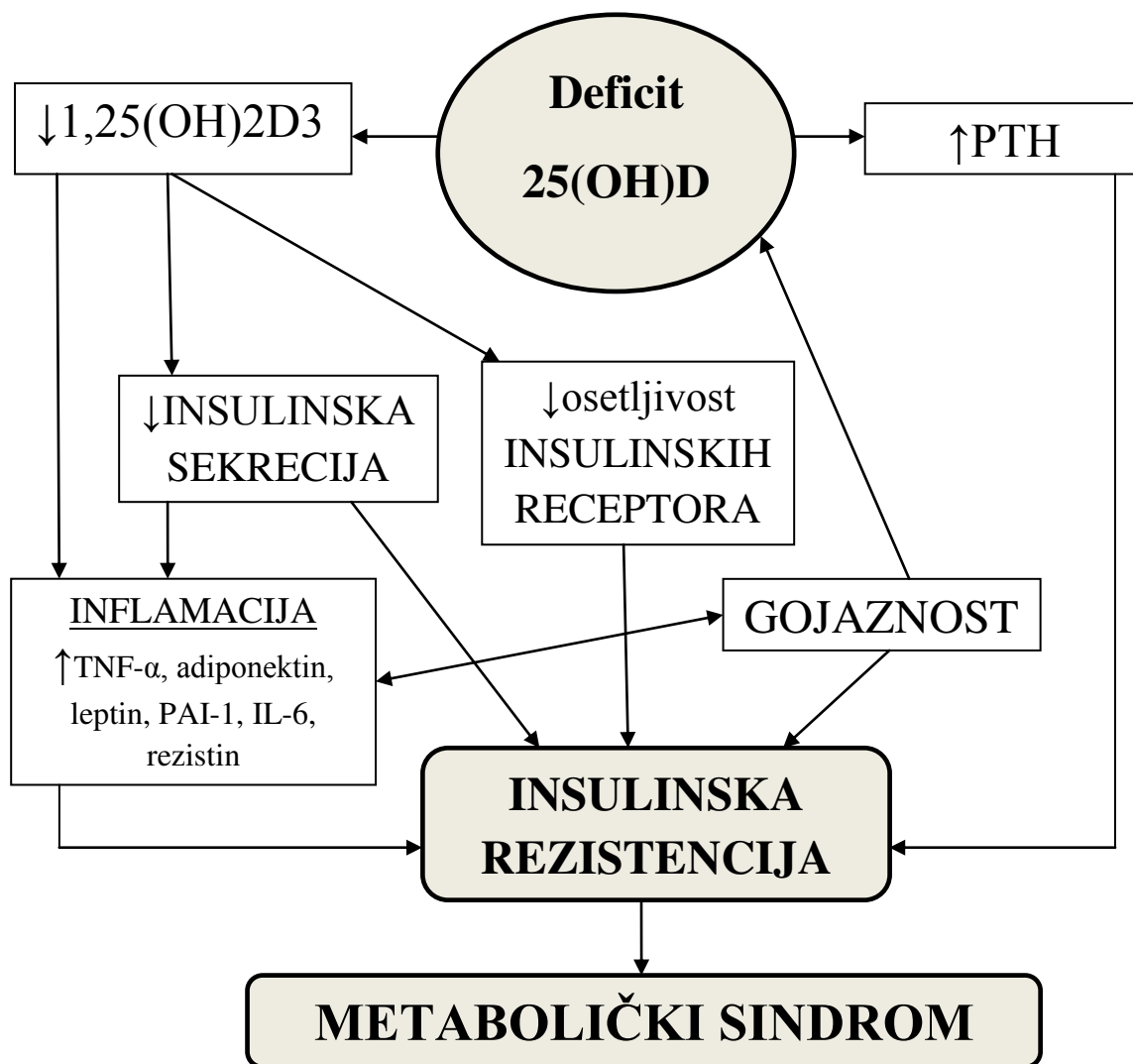
Vitamin D je još jedan od faktora koji ima ulogu u patogenezu MS. Njegova uloga je bazirana na velikoj prospektivnoj studiji Pereira MA. i saradnika još 2002. godine (79).

Gojazne osobe imaju nizak nivo 25(OH)D. Pretpostavlja se da gojazne osobe izbegavaju izlaganje sunčevim UV zracima, koji su neophodni za sintezu vitamin D. Vitamin D je liposolubiln i lako se deponuje u masnom tkivu. Ispitivanje koncentracije vitamina D kod gojaznih i normalno uhranjenih pokazalo je da gojazni imaju nižu koncentraciju



25(OH)D od normalno uhranjenih. Nakon 24h izlaganja suncu porast koncentracija vitamina D je za 57% manji u gojaznih nego u normalno uhranjenih. Daljim istraživanjem je utvrđeno da gojazni i normalno uhranjeni imaju slične koncentracije prekursora 7-dehidroholesterolu u koži, i njegova konverzija u vitamin D3 je slična u obe grupe. Zaključeno je da gojaznost i potkožno masno tkivo ne utiče na sposobnost kože da proizvodi vitamina D3, ali utiče na oslobađanje vitamina D3 iz kože u cirkulaciju (80).

Adipociti imaju VDR, tako da nedostatak vitamina D pojačava lipogenezu a smanjenu lipolizu. Sa druge strane  $\beta$ -ćelija pankreasa takođe eksprimira VDR, gde deluje 1,25(OH)2D3 i utiče na insulinsku sekreciju, tako da kod nedostatka vitamina D prisutna je intolerancija glukoze, insulinska sekrecija i insulinska rezistencija (81, 82, 83). Sve to nosi rizik za pojavu metaboličkog sindroma i razvoj dijabetesa (Slika 4.1).



**Slika 4.1** Deficit 25(OH)D i Metabolički Sindrom

### 1.4.1 METABOLIČKI SINDROM

Metabolički sindrom (MS), nazvan još i sindrom insulinske rezistencije, Ravenov sindrom, kardiometabolički sindrom, ili Sindrom X, u literaturi se po prvi put pojavio tokom dvadesetih godina prošlog veka. Camus po prvi put 1966. godine upotrebljava termin MS (trisindrom) i objavljuje da dijabetes, hipertenzija i giht povećavaju rizike za nastanak KVB (84).

Reaven 1988.godine preciznije definiše Sindrom X kao udruženost dijabetes melitusa tipa 2, hipertenzije, dislipidemije i poremećaja osetljivosti na insulin - insulinske rezistencije. Danas se termini MS, koriste za precizno definisanje udruženih abnormalnosti koje su povezane sa povećanim rizikom za razvoj dijabetes mellitusa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti (85). Prema definiciji Međunarodnog udruženja za dijabetes (International Diabetes Federation - IDF) MS predstavlja centralnu gojaznost sa obimom struka (OS)  $\geq 80$  cm za žene a  $\geq 94$  cm za muškarce, kao ključnu komponentu ovog sindroma, uz prisustvo dva od sledeća četiri parametra: krvni pritisak  $\geq 130/80$  mmHg, trigliceridi  $\geq 1,7$  mmol/L (150 mg/dL), HDL-holesterol (HDL-c)  $< 1,29$  mmol/L (50 mg/dL), glikemija našte  $\geq 5,6$  mmol/L (100 mg/dL) (86). U koliko je ITM  $30 \text{ kg/m}^2$ , može se potvrditi dijagnoza centralne gojatnosti, bez merenje OS. U slučaju vrednosti glikemija iznad 5,6 mmol/L savetuje se test oralnog opterećenja glukozom (OGTT) ali nije neophodan za definisanje prisustva MS.

Brojni i kompleksni mehanizmi koji dovode do pojave MS nisu u potpunosti još uvek poznati, ali su poznati neki od faktora rizika koji uzrokuju njegovu pojavu: stres, prevelika telesna težina (indeks telesne mase  $25 \text{ kg/m}^2$  ili veći), porodična istorija dijabetesa ili metaboličkog sindroma, osobe sa acanthosis nigricans, sindrom policističnih jajnika (PCOSy), nealkoholno oboljenje jetre (87), starenje, pušenje, ishrana bogata ugljenim hidratima, smanjena fizička aktivnost, menopauza (88, 89).

Danas MS ima svaki peti čovek, a njegova prevalenca raste sa godinama (90). U populaciji od 20 godina do 29 godina prevalence MS je 7%, kod osoba starijih od 40 godina jeste 40%, a kod osoba preko 60 godina je 43,5% (91). Prema sprovedenim studijama NHANES (92), prevalenca MS raste, u priodu 1988-1994.godine iznosila je 24,1% da bi porasla na čak 34,2% u periodu 1999-2006.god sa nešto većom prevalencom kod žena (28.4%) nego kod muškaraca (16.8%). Veliki procenat žena starijih od 50 godina ima MS (93) što se povezuje sa gubitkom estrogena i pojavom menopauze.

#### 1.4.2 VITAMIN D, METABOLIČKI SINDROM I MENOPAUZA

U menopauzu je smanjena produkcija hormona i funkcija jajnika što sa sobom nosi rizik od pojave hroničnih bolesti i smanjenje kvaliteta života. U menopauzi kod mnogih žene dolazi do promene u telesnom sastavu, dolazi do pojave centralne gojaznosti i porasta u telesnoj težini. Pad u nivou estrogena u menopauzi favorizuje akumulaciju centralni abdominalne masti. Visceralna mast je opasnija od potkožnog masnog tkiva jer je povezana sa povećanim rizikom za obolevanje od šećerne bolesti, dislipidemije, hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti, moždanog udara i raka. Žene u menopauzi sa ITM > 30 kg/m<sup>2</sup> i procenat masti > 40% imaju visok rizik za morbiditeta i mortaliteta (94).

Žene sa višim indeksom telesne mase (ITM) nemaju adekvatan nivo 25(OH) (95), što je povezano sa insulinskom rezistencijom i povećanim rizik za metabolički sindrom (MS). Smanjena koncentracija 25(OH)D u menopauzi (96) utiče na pojavu osteopenije, smanjenje mišćne mase i mišićne snage, tj. sarkopenija.

Razmatrajući sve do sada navedeno postmenopauzne žene spadaju u grupi od rizika za pojavu metaboličkog sindroma i razvoj sarko-osteopenije kao posledicu deficita vitamina D.

**2**

**CILJEVI**

## **2. Ciljevi istraživanja su:**

1. Utvrditi prosečnu koncentraciju vitamina D kod postmenopauzalnih žena
2. Uticaj vitamina D na koštanu mineralnu gustinu, mišićnu masu i mišićnu snagu
3. Uticaj vitamina D na telesni sastav i metaboličke parametre

**3**

**MATERIJAL I METODE**

### **3.1. METODOLOGIJA**

#### **3.1.1. Ispitanici**

Ova opservaciona, analitička studija, obuhvatila je 101 ispitanicu ženskog pola životne dobi 45 – 70 godina starosti. Uključene su zdrave žene u ranom i kasnom postmenopauznom periodu. Menopauza je definisana kao vreme poslednje menstruacije, ukoliko je prošlo najmanje 12 meseci. Za potvrdu menopauze korišćen je i nivo folikul stimulišućeg hormon (FSH)  $\geq 40$  IU/mL.

Ispitanice su regrutovane u Kabinetu za osteoporozu, KO za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KBC "Zvezdara". Sve ispitanice su pročitale informisani pristanak o studiji i usmeno su se saglasile sa učešćem u njoj. Studija je odobrena na Etičkom odboru, KBC „Zvezdara“ u Beogradu. Studija je planirana u skladu sa etičkim standardima Helsinške deklaracije (Revidirana verzija, 1983. godina) i u skladu sa pravilima Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu.

#### **3.1.2. Kriterijumi za uključivanje u studiju**

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

- a. Zdrave žene od 45-70 godina života;
- b. menopauza;
- c. koje prvi put proveravaju koštanu gustinu

#### **3.1.3. Kriterijumi za isključivanje iz studije**

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

- a. postojanje bilo koje akutnog stanja ili hronične bolesti koja bi mogla da utiče na pojavu sekundarne osteoporoze;
- b. prethodna upotreba suplemenata vitamina D

## **3.2. PRIKUPLJANJE PODATAKA**

Uključivanje ispitanica trajalo je 12 meseci (mart 2014 - mart 2015.god). Odabrane su one osobe koje su izabrani lekari i reumatolozi uputili u Kabinet za osteoporozu, KO za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KBC „Zvezdara“ da prvi put mere su anamnestički podaci: faktori rizika za osteoporozu, vreme od menopauze i pojava drugih oboljenja. Procenjeni su antropometrijske mere, laboratorijske analize, DEXA i testovi za utvrđivanje sarkopenije.

### **3.2.1. Antropometrijske mere**

Za merenje telesne visine i težine korišćena je Vaga SECA SE-709 sa visinomerom SE-220. Indeks telesne mase (ITM) je izračunavan kao masa (kg) podeljena sa kvadratom visine (m<sup>2</sup>). Pomoću Medicinska traka SECA meren je obim struka (OS) na sredini rastojanja izmedju rebarnih lukova i kriste ilijake, preko pupka.

### **3.2.2. Laboratorijske analize i testovi**

Laboratorijske analize uključile su:

- koncentracija 25(OH)D-total merena elektro-hemiluminescentnim imunoesejom (ECLIA). Definisana su sledeća stanja prema vrednostima 25(OH)D:
  - Deficit vitamina D  $\leq 25\text{nmol/L}$ ,
  - insuficijencija 25(OH)D  $25\text{-}75\text{ nmol/L}$
  - normalna koncentracija 25(OH)D  $\geq 75\text{nmol/L}$ .
- Glukoza (ref.vrednosti 3,9-6,1mmol/L), trigliceridi (ref.vrednosti 0-1,7mmol/L), HDL-holesterol (ref.vrednosti  $\geq 1,0$ ) su mereni na automatskom biohemijском analizatoru OLIMPUS AU680.
- Insulin je određivan Imuno-hemiluminiscentnom metodom (ref. vrednosti 6-27 $\mu\text{IU/mL}$ ), u OGTT 0min i 120min.
- oralni test tolerancije glukoze (OGTT) sa 75gr glukozom je rađen radi procene metabolizma glukoze sa merenjem glikoze 0min i 120 min; uz tumačenje sledežih rezultata (93):



- u 0 min glikemija >6,1 mmol/l - povišena glikemija našte (IFG);
- glikemija <6.1 mmol/l – normalan nalaz,
- u 120 min glikemija <7,8mmol/L - normalan nalaz,
- glikemija 7,8-11,1mmol/L - intolerancija glukoze
- glikemija >11,1mmol/L - dijabetes
- Insulinska rezistencija procenjena je HOMA-IR modelom koji je izračunat: glukoza našte nakon gladovanja (mmol/L) x insulin našte (mIU/mL) podeljeno sa 22,5. Sve vrednosti HOMA IR>2,5 potvrđuju prisustvo insulinske rezistencije (94).

### 3.2.3. Metaboličke karakteristike

Prisustvo komponenti metaboličkog sindroma kod pacijentkinja definisan prema IDF preporukama (82):

- struk > 80 cm;
- trigliceridi > 1.7mmol/L;
- HDL-holesterol (HDL-c) < 1.29mmol/L;
- glukoza u plazmi (FPG) > 5.6mmol/L
- krvni pritisak (BP): sistolni BP > 130mmHg ili dijastolni BP > 85 mmHg, ili prethodno dijagnostikovana hipertenzija na terapiji

### 3.2.4. DEXA

#### 3.2.4.1. Koštana gustina

Mineralna koštana gustina (BMD) merena je na lumbalnoj kičmi (L1-L4) i kuku (vrat butne kosti i total) pomoću DXA (Hologic, Explorer TM, DXA® Series). Nalazi su tumačeni prema T score:

- T score  $\geq -1,0SD$  – normlana koštana gustina
- T score  $-1,0-2,5SD$  – osteopenija
- T score  $\leq -2,5SD$  – osteoporoza

### 3.2.4.2. Procena telesnog sastava

Procena telesnog sastava merena je na istom DXA aparatu, nakon procene koštane mineralne gustine, skeniranjem celog tela. Izmereni su:

- ukupna masna masa (FM) u gramima (gr) i procentualno (%);
- ukupna mišićna masa (LM), apendikularna mišićna masa (AMM);

Određivan je indeks telesnih masti (FMI; FM kg/visina<sup>2</sup>) koji je u kliničkom ispitivanju utvrđen kao superioran i polno specifična (95). Napravljena je klasifikacija FMI prema polu koja se poklapa sa klasifikacijom ITM prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji na osnovu koga smo klasifikovali naše ispitanice (Tabela 1.)

FMI	Nedostatak masti					GOJAZNI		
Klasa	Težak	Srednji	Blag	Normal	Višak masti	Klasa I	Klasa II	Klasa III
Muškarci	<2	2-2.3	2.3-3	3-6	6-9	9-12	12-15	>15
Žene	<3.5	3.5-4	4-5	5-9	9-13	13-17	17-21	>21

**Tabela 2.1.** Klasifikacija indeksa telesne masti (FMI) prema polu

### 3.2.4.3. Utvrđivanje sakropenije

Za dijagnozu su potrebna minimum dva kriterijuma od 3. Obavezan kriterijum je smanjena mišićna masa (Tabela 2.) (71).

Dijagnoza se bazira na potvrđenom kriterijumu br1. + (kriterijum br2. ili br3.)
4. Smanjena mišićna masa
5. Smanjena mišićna snaga
6. Smanjena fizička sposobnost

**Tabela 2.2.** Kriterijumi za dijagnozu sarkopenije

### 3.2.4.4. Utvrđivanje smanjene mišićne mase

Za proveru prisustva smanjene mišićne mase vrši se merenje na DEXA aparatu, skeniranjem celog tela i određuje se indeks skeletnih mišića (SMI). Da bi se izračunao SMI meri se:

- apendularna mišićna masa (AMM) u kilogramima, zbir od četiri ekstremiteta
- Indeks skeletnih mišića (SMI) se izračunava kao količnik AMM (kg) sa kvadratom visine ( $m^2$ ). Vrednosti SMI za žene su:
- SMI  $<5.25\text{kg}/m^2$  – smanjena mišićna masa
  - SMI  $>5.25\text{kg}/m^2$  – normlana mišićna masa

### 3.2.5. Testovi za utvrđivanje mišićne snage

Mišićna snaga je dobijena iz srednje vrednosti, ponavljana tri merenja, na nedominantnoj ruci pomoću jačine stiska (HGT) sa hidrauličnim dinamometrom (JAMAR®). Ispitanice stegnu dinamometar za 3-5s koristeći maksimalnu snagu i ponavljaju stisak nakon 30-s odmora. Mišićna snaga je izračunata iz srednja vrednost HGT tri merenja u odnosu na dati normativ za životnu dob (Tabela 2.3.) i prema EWGSOP vrednosti HGT  $<20\text{kg}$  za žene.

<b>HGT za žene (funta)</b>			
<b>Godine</b>	<b>ruka</b>	<b>mean</b>	<b>SD</b>
<b>45-49</b>	<b>D</b>	62,2	15,1
	<b>L</b>	56,0	12,7
<b>50-54</b>	<b>D</b>	65,8	11,6
	<b>L</b>	57,3	10,7
<b>55-59</b>	<b>D</b>	57,3	12,5
	<b>L</b>	47,3	11,9
<b>60-64</b>	<b>D</b>	55,1	10,1
	<b>L</b>	45,7	10,1
<b>65-70</b>	<b>D</b>	49,6	9,7
	<b>L</b>	41,0	8,2

**Tabela 2.3.** HGT za žene

D-desna ruka; L- Leva ruka; Funta-jedinica za masu (funta je jednaka 0,45359237 kg)

### 3.3. STATISTIČKA ANALIZA

Svi podaci su obrađeni i prikazani metodama deskriptivne statistike (srednja vrednost, standardna devijacija). Za parametre koji su imali normalnu raspodelu korišćeni su parametarski testovi, dok su za one koji nisu imali normalnu raspodelu korišćeni njihovi neparametarski ekvivalenti. Za poređenje kontinuiranih numeričkih varijabli sa normalnom raspodelom korišćen je t-test za dva nezavisna uzorka kada su poređene dve grupe ispitanika, dok je u slučaju poređenja više od dve grupe korišćena jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA). Poređenja učestalosti su vršena upotrebom  $\chi^2$  -testa. Parametri koji nisu pokazali normalnu raspodelu poređeni su upotrebom Mann-Whitney U testa, za poređenje dva uzorka, ili Kruskal-Wallis testom za poređenje više uzoraka. Za utvrđivanje povezanosti između dve parametarske varijable korišćen je Personov koeficijent linearne korelacije, a za neparametarska obeležja je korišćen Spearmanov test, linearne regresione analize i multivarijantene regresione analize. Receiver-operator characteristic (ROC) korišćen je za dobijanje prediktivne vrednosti obima struka za datu lošu vrednost vitamina D sa najboljim odnosom senzitivnosti i specifičnosti. Nivo statističke značajnosti bio je najmanje  $p < 0.05$ . Sva statistika je urađena korišćenjem IBM SPSS Statistics 23.0.

**4**  
**REZULTATI**

#### 4.1. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITANICA

Ova opservaciona, analitička studija, obuhvatila je 101 ispitanicu ženskog pola životne dobi 45 – 70 godina starosti. Ispitanice su bile prosečne starosti  $57,16 \pm 5,71$  godina. Kod ove grupe ispitanica početak menopauze je bio sa  $49,59 \pm 4,02$  godina. Trajanje menopauze u proseku je bilo  $7,51 \pm 4,99$  godina. Prema dobijenom indeksu telesne mase (ITM)  $28,03 \pm 4,65 \text{ kg/m}^2$ , ispitivane postmenopauzalne žene bile su preterano uhranjene. Demografske karakteristike ispitanica i ispitivani parametri prikazani su u zbirnoj Tabeli br.4.1.

	jedinice	Min	Max	Mean	Std. Deviation
Starost	god.	45	70	57,16	5,607
trajanje menopauze	god.	1	19	7,51	4,999
početak menopauze	god	41	59	49,59	4,025
TT	kg	50,0	104,0	74,799	12,300
TV	cm	1,49	1,79	1,635	0,057
ITM	kg/cm <sup>2</sup>	18,07	40,12	28,030	4,654
OS	cm	69	118	91,56	10,854
HDL-C	mmol/l	0,90	2,51	1,427	0,3492
TG	mmol/l	0,60	2,92	1,767	0,549
FPG	mmol/l	4,5	10,0	5,872	0,780
PPG	mmol/l	4,6	15,7	8,179	2,123
Insulin	mIU/mL	2,00	25,80	10,029	4,781
HOMA IR		0,408	6,991	2,664	1,408
t-holesterol	mmol/l	4,40	9,90	6,278	0,960
LDL-c	mmol/l	2,10	6,20	4,035	0,788
25(OH)D	nmol/L	11,70	80,30	39,435	16,728

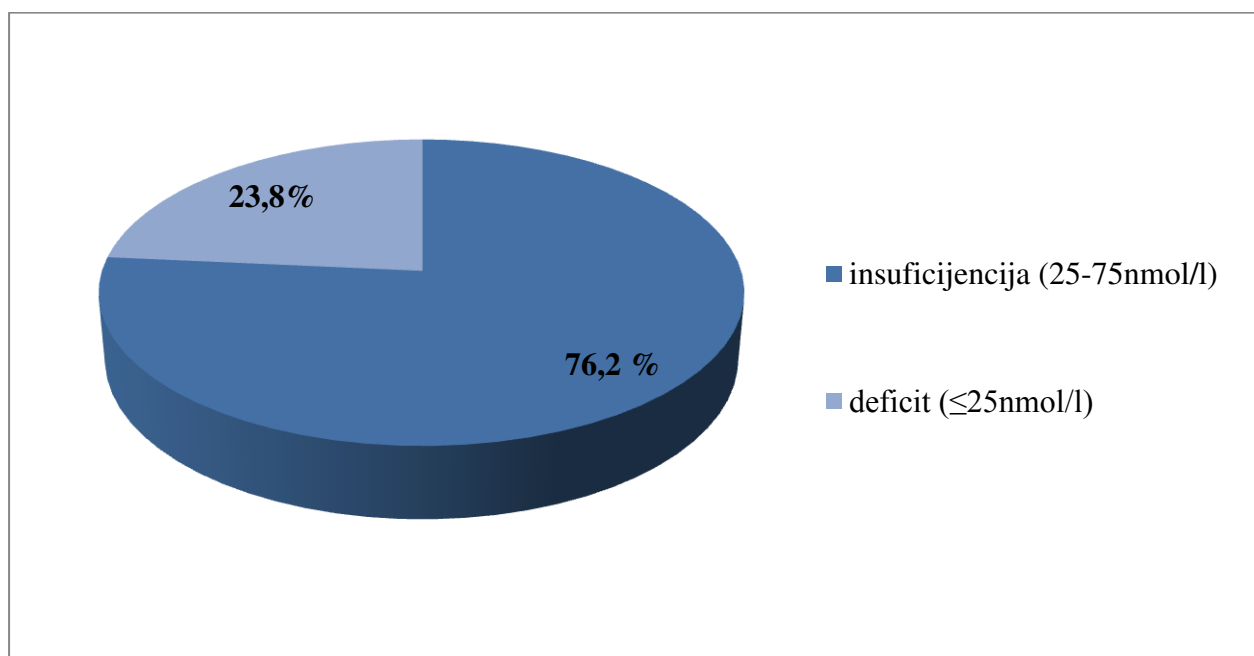
**Tabela br.4.1.** Kliničke karakteristike ispitanica

(TT – telesna težina; TV – telesna visina; ITM – indeks telesne mase; OS – obim struka; HDL-c – HDL-holesterol; TG – trigliceridi; FPG – glikemija našte; PPG – glikemija posle 2 h; HOMA IR – homeostazni model insulinske rezistencije; LDL- c – LDL-holesterol; 25(OH)D – vitamin D)

#### 4.2. VREDNOST VITAMINA D KOD POSTMENOPAUZALNIH ŽENA

Prosečna vrednost 25(OH)D iznosila je  $39,43 \pm 16,73$  nmol/L.

U ovoj grupi nije bilo ispitanica sa normalnim koncentracijama vitamina D. Većina postmenopauzalnih žena, čak njih 76,2 % imalo je insuficijenciju vitamina D (Grafikon br.4.1.)



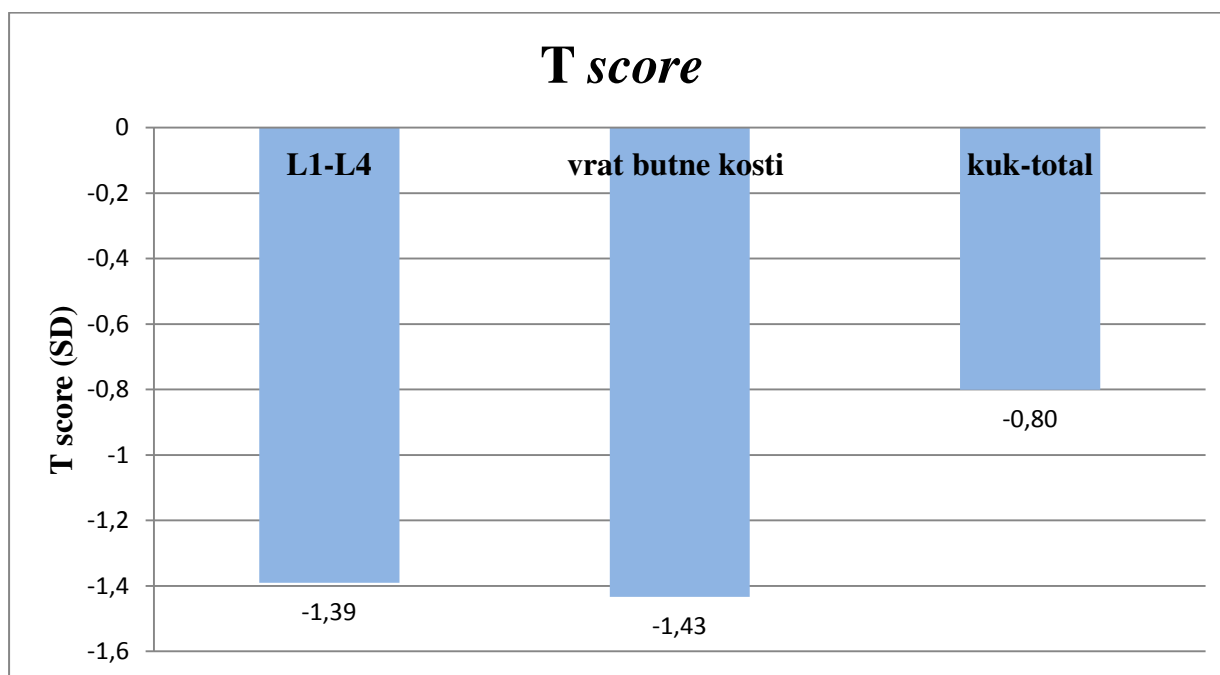
**Grafikon br.4.1.** Prisustvo smanjene koncentracije 25(OH)D u ispitivanoj grupi

#### 4.2.1. Povezanost 25(OH)D i trajanje menopauze

Testovi korelacije korišćeni su da bi se ispitala povezanost 25(OH)D sa godinama starosti ispitanica, godinama od pojave menopauze i trajanjem menopauze. Nije dobijena statistički značajna povezanost za upoređivane parametre ( $p > 0.05$ ).

#### 4.3. KOŠTANA GUSTINA POSTMENOPAUZALNIH ŽENA

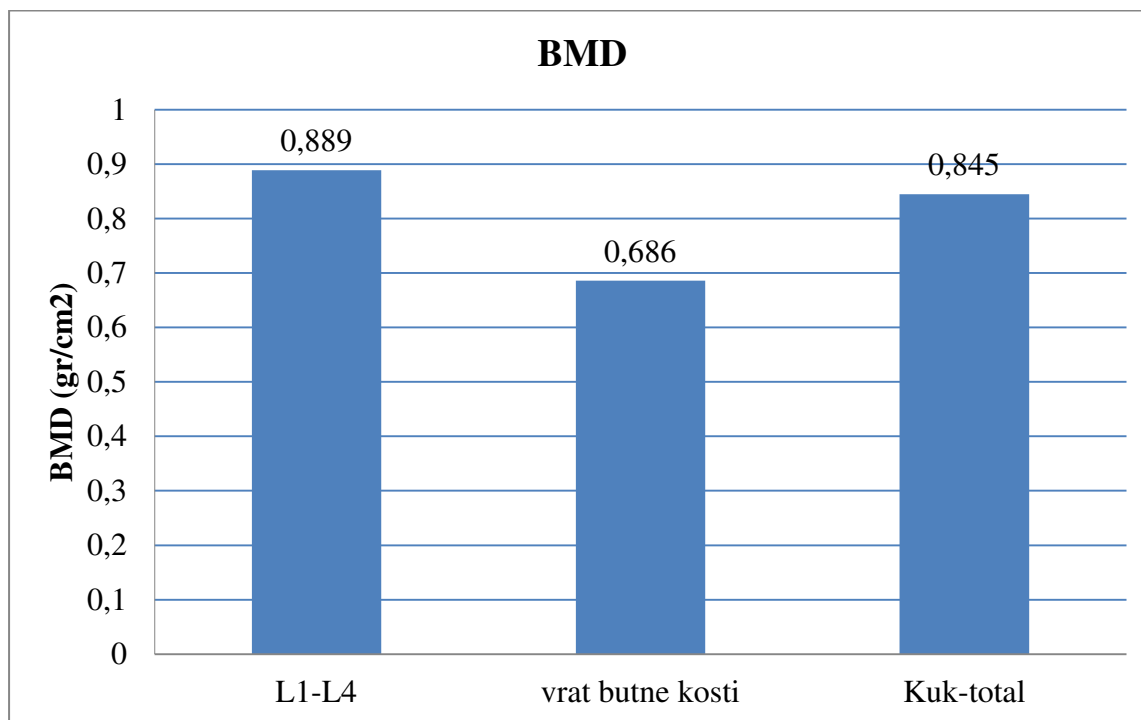
Merenje koštane mineralne gustine pokazalo je da su ispitanice, u proseku, imale osteopeniju. Vrednosti *T score* na kičmi, vratu butne kosti i kuku-total prikazani su na grafikonu br.4.2. Najlošiji *T score* zabeležen je na vratu butne kosti, mada je i tu bio u opsegu osteopenije.



**Grafikon br.4.2.** Vrednosti *T score* kod postmenopauzalnih žena

Vrednost mineralne koštane gustine (BMD) u  $\text{gr/cm}^2$  kod naših ispitanica prikazan je na grafikonu br.4.3. Iz dobijenih prosečnih vrednosti BMD najlošiji nalaz mineralne gustine je na vratu butne kosti. Nema statistički značajne razlike između mesta na kojima je merena BMD ( $p > 0,05$ ).





**Grafikon br.4.3.** Vrednosti BMD kod postmenopauzalnih žena

Analizom distribucije normalnog nalaza, osteopenije i osteoporoze, na kičmi (Tabela br. 4.2.), vratu butne kosti (Tabela br.4.3.) i total kuku (Tabla br.4.4.) ustanovljeno je da je osteopenija bila značajno češća u grupi naših ispitanica.

kičma (L1-L4)			
	T score	učestalost	%
normalan	<-1,0 SD	32	31,7
osteopenija	-1,0-2,5SD	58	57,4
osteoporozna	>-2,5SD	11	10,9
Ukupno		101	100

**Tabela br.4.2.** Prisustvo osteopenije /osteoporoze na kičmi kod postmenopauzalnih žena

vrat butne kosti			
	<i>T score</i>	učestalost	%
Normalan	<1,0 SD	24	23,8
osteopenija	1,0-2,5SD	72	71,3
osteoporoza	>2,5SD	5	5,0
Ukupno		101	100

**Tabela br.4.3.** Prisustvo osteopenije /osteoporoze na vratu butne kosti postmenopauzalnih žena

kuk total			
	<i>T score</i>	učestalost	%
Normalan	<1,0 SD	56	55,4
osteopenija	1,0-2,5SD	43	42,7
osteoporoza	>2,5SD	2	1,9
Ukupno		101	100

**Tabela br.4.4.** Prisustvo osteopenije /osteoporoze na kuk-total kod postmenopauzalnih žena

Mineralna koštana gustina (BMD) nije statistički značajno povezana sa godinama života, početkom menopauze, trajanjem menopauze, glukozom, insulinom, HOMA IR, i testom mišićne snage (HGT) ( $p>0,05$ ). Međutim, ustanovljena je statistički značajna pozitivna korelacija između BMD sa indeksom telesne mase (ITM) i obimom struka (OS) (Tabela br.4.5).

Pearson Correlation		ITM	p	OS	p
BMD (L1-L4)	R	,236*	<0,05	,197*	<0,05
	p	,018		,048	
BMD vrat b.kosti	R	,372**	<0,01	,303**	<0,01
	p	,000		,002	
BMD kuk-tot	R	,417**	<0,01	,335**	<0,01
	p	,000		,001	

**Tabela br.4.5.** Povezanost BMD sa indeksom telesne mase i obimom struka

#### 4.3.1. Koštana gustina i vitamin D

Postoji pozitivna statistički značajna korelacija između 25(OH)D i BMD na kičmi (L1-L4) (R=0.266; p=0.007), vratu butne kosti (R=0.521; p=0.000) i kuk-tot. (R=0,360;p=0,002). (Tabela br.4.6.)

Pearson Correlation		BMD		
		L1-L4	vrat b kosti	kuk-tot
25(OH)D	R	.266**	.521**	.306**
	p	.007	.000	.002
<b>p</b>		p<0,01	p<0,01	p<0,01

**Tabela br.4.6.** Povezanost 25(OH)D i mineralne koštane gustine (BMD)

#### 4.3.2. Koštana gustina i mišićna masa

Analizom nalaza DEXA (normalan nalaz, osteopenija i osteoporoz) i telesnog sastava (mišićna masna masa) ustanovljeno je da pacijentkinje sa normalnim DEXA nalazom imaju statistički značajno veći procenat telesnih masti (Fat%), ukupnu mišićnu masu (MM) i indeks skeletne mišićne mase (SMI) u odnosu na one sa osteopenijom/osteoporozom (Tabela br.4.7.) Međutim, nije postojala statistički značajna razlika u procentu telesnih masti (Fat%) kada je isto pitanje analizirano sa koštanom mineralnom gustinom vrata butne kosti (Tabela br.4.8)

L1-L4	FMI (kg/m <sup>2</sup> )	Fat%	MM(kg)	SMI(kg/m <sup>2</sup> )
normalan	13,15	44,28	41,28	6,95
osteopenija	12,23	43,46	38,97	6,74
osteoporoz	10,54	41,87	34,53	5,93
p	0,049	0,013	0,001	0,004
<b>p</b>	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01

**Tabela br.4.7.** Telesni sastav ispitanica sa normalnim DEXA nalazom, osteopenijom i osteoporozom na nivou kičme (FMI – indeks telesnih masti; Fat% - telesne masti u %; MM – mišićna masa; SMI – indeks skeletne mišićne mase)

Vrat b. kosti	FMI(kg/m <sup>2</sup> )	Fat%	MM(kg)	SMI(kg/m <sup>2</sup> )
normalan	13,18	44,18	41,72	7,10
osteopenija	12,32	43,67	38,84	6,68
osteoporoz	8,67	38,64	32,75	5,43
p	0,020	0,083	0,001	0,001
<b>p</b>	<0,05	nz	<0,01	<0,01

**Tabela br.4.8.** Telesni sastav ispitanica sa normalnim DEXA nalazom, osteopenijom i osteoporozom na nivou vrata butne kosti (FMI – indeks telesnih masti; Fat% - telesne masti u %; MM – mišićna masa; SMI – indeks skeletne mišićne mase)

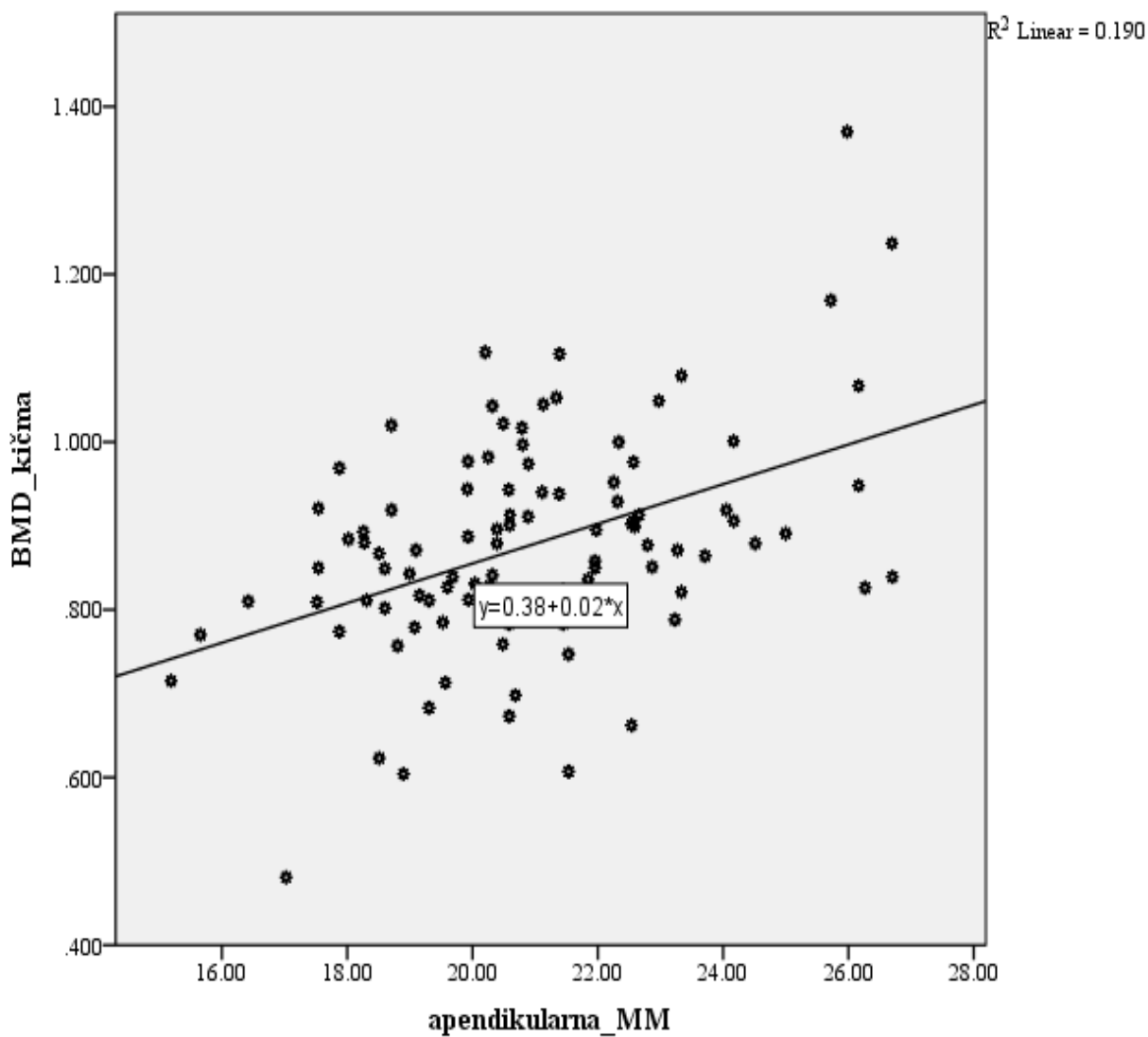
Postoji statistički značajna pozitivna korelacija ukupne mišićne mase (MM) i indeksa skeletnih mišića (SMI) sa BMD (kičma, vratu butne kosti i kuku-total (Tabela br.4.9.).

Pearson Correlation		BMD L1-L4	p	BMD vrat b.kosti	p	BMD kuk-total	P
MM	R	,432**	<0,01	,385**	<0,01	,491**	<0,01
	p	,000		,000		,000	
SMI	R	,286**	<0,01	,247*	<0,05	,401**	<0,01
	p	,004		,013		,000	
AMM	R	,436**	<0,01	0,113	nz	,197*	<0,05
	p	,000		0,262		0,048	

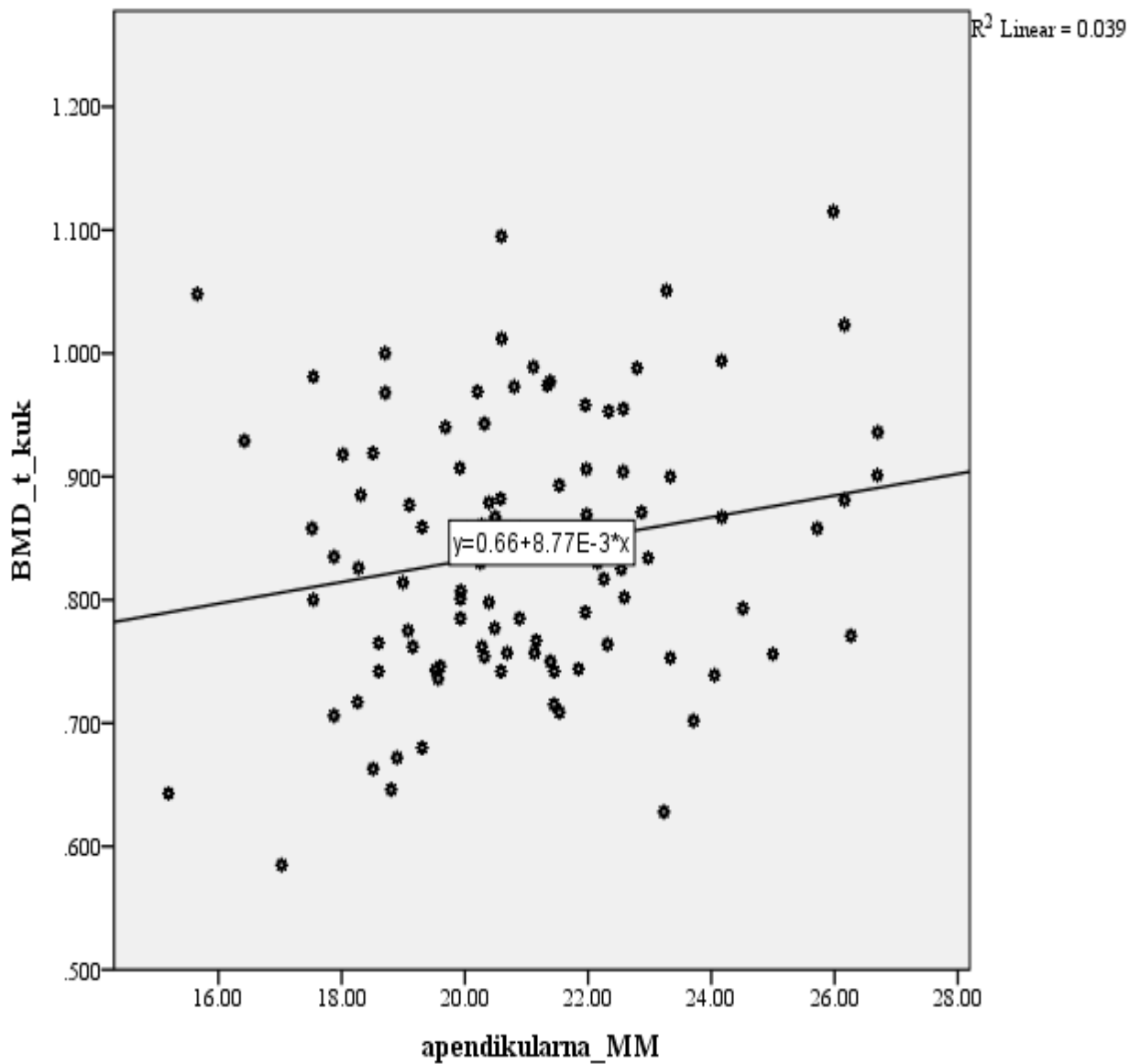
**Tabela br.4.9.** Povezanost koštane gustine i mišićne mase (MM – mišićna masa; SMI – indeks skeletne mišićne mase; AMM – apendikularna mišićna masa)

Upoređujući apendikularnu mišićnu masu sa koštanom gustinom nije bilo stitistički značajne razlike između AMM i BMD vrata butne kosti, ali je nađena statistički značajna razlika na drugim mestima merenja.

Nađena je pozitivna statistički značajna korelacija između apendikularne mišićne mase (AMM) i BMD kičme ( $R=0,436$ ;  $p=0,000$ ) (Grafikon br.4.4.)



**Grafikon br.4.4.** Povezanost BMD kičme (L1-L4) i apendikularne mišićne mase (AMM)



**Grafikon br.4.5.** Povezanost BMD kuk-total i apendikularne mišićne mase (AMM)

Takođe je potvrđena pozitivna statistički značajna korelacija između apendikularne mišićne mase (AMM) i BMD kuk – total ( $R=0,197$ ;  $p=0,048$ ) (Grafikon br.4.5.).

### 4.3.3 Koštana gustina i mišićna snaga

Upoređujući koštanu gustinu na sva tri mesta merenja (kičma, vrat butne kosti, kuk-total) i mišićnu snagu (HGT) nismo dobili statistički značajnu povezanost ( $p > 0,05$ ). (Tabela br.4.10.)

<b>Pearson Correlation</b>		<b>HGT</b>	<b>P</b>
<b>BMD kičma</b>	R	.129	Nz
	P	.200	
<b>BMD vrat b.kosti</b>	R	.021	Nz
	P	.834	
<b>BMD kuk-tot</b>	R	.003	nz
	P	.976	

**Tabela br.4.10.** Povezanost koštane gustine i mišićne snage

(nz – nema statističke značajnosti)

Pearsonovom korelacijom dobijeno je da 25(OH)D visoko statistički značajno više korelira sa BMD a “samo” statistički značajno sa mišićnom masom (MM). (Tabela br.4.11.)

<b>Pearson Correlation</b>	<b>BMD</b>			<b>MM</b>	<b>AMM</b>	
	<b>kičma</b>	<b>vrat b.kosti</b>	<b>kuk-tot</b>			
<b>25(OH)D</b>	R	.266**	.521**	.306**	-.215*	-.144
	p	.007	.000	.002	.031	.151
<b>p</b>		$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	nz

**Tabela br. 4.11.** Povezanost 25(OH) sa BMD i MM

(nz – nema statističke značajnosti)



#### 4.4. MIŠIĆNA MASA I SNAGA

U cilju ispitivanja sarkopenije kod postmenopauzalnih žena određivali smo telesni sastav pomoću DXA aparata, dobijene vrednosti date su u tabeli br.4.12.

	jedinice	Min	Max	Mean	Std. Deviation
Fat%	%	28,5	53,1	43,54	4,83
FAT	kg	13,96	50,30	32,89	8,19
MM	kg	28,26	50,23	39,22	4,62
AMM	kg	15.19	26.70	20,96	2,42
SMI	kg/m <sup>2</sup>	4,82	9,64	6,72	0,91

**Tabela br.4.12.** Telesni sastav postmenopauzalnih žena (Fat %- telesne masti u %; FAT - Ukupna telesna mast; MM - ukupna mišićna masa; AMM - apendikularna mišićna masa; SMI – indeks skeletne mišićne mase)

##### 4.4.1. Mišićna masa kod ispitanica

Mišićna mase (MM) dobijena DXA merenjem iznosila je  $39,22 \pm 4,62$ kg. Prosečna apendikularna mišićna masa (AMM) iznosila je je  $20,96 \pm 2,42$ kg. Izračunat je indeks skeletne mišićne mase (SMI) koji je iznosio  $6,72 \pm 0,91$ kg/m<sup>2</sup>.

Za dijagnozu smanjene mišićne mase “cutoff” vrednost prema EWGSOP, za žene je 5,25kg/m<sup>2</sup>. Naše žene nisu imale smanjenu mišićnu masu.

Ako posmatramo ukupnu mišićnu masu (MM), Pearsonovim testom korelacije nije nađena statistički značajna povezanost sa godinama života, trajanjem menopauze, glikemijom, TG, HDL-c ( $p > 0,05$ ).

Postoji statistički značajna povezanost MM sa ITM, OS, HOMA IR, 25(OH)D, BMD, Fat%, ukupnom masnom masom, AMM, FMI i SMI, vrednosti su prikazane u Tabeli br.4.13. Povezanost MM i insulina je granično statistički značajna ( $R=0,183; p=0,066$ ).

Pearson Correlation		ITM	OS	HOMA IR	25(OH)D	BMD	Fat%	FAT	FMI	SMI	AMM
MM	R	,715**	,712**	,203*	-,215*	,432**	,438**	,766**	,676**	,713**	,847**
	P	,000	,000	,042	,031	,000	,000	,000	,000	,000	,000
P		$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$

**Tabela br.4.13.** Povezanost MM i ispitivanih parametara (ITM – indeks telesne mase; OS – obim struka; HOMA IR - ; 25(OH)D - vitaminD; BMD – mineralna koštana gustina; Fat% - ukupne telesne masti u %; FAT - ukupne telesne masti u kg; SMI – indeks skeletnih mišića; AMM – apendikularna mišićna masa; MM – ukupna mišićna masa)

Izdvojeno samo apendikularna mišićna masa (AMM), visoko statistički značajno je pozitivno povezana sa BMD kičme ( $R=0,436; p=0,000$ ), ukupnom telesnom masti ( $R=0,471; p=0,000$ ), FMI ( $R=0,394; p=0,000$ ) i MM ( $R=0,847; p=0,000$ ) (Tabela br.4.14.).

Pearson Correlation		25(OH)D	HGT	BMD		Fat%	FAT	FMI	MM
				kičma	vrat b.kosti				
AMM	R	-.144	.088	.436**	.113	.130	.471**	.394**	.847**
	p	.151	.380	.000	.262	.194	.000	.000	.000
p		nz	nz	$p < 0,01$	nz	nz	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$

**Tabela br.4.14.** Povezanost AMM i ispitivanih parametara (25(OH)D – vitamin D; HGT – test mišićne snage; BMD – mineralna koštana gustina; Fat% - ukupna telesna mast u %; FAT – ukupna telesna mast u kg; FMI – indeks telesnih masti; MM – ukupna mišićna masa; AMM – apendikularna mišićna masa)

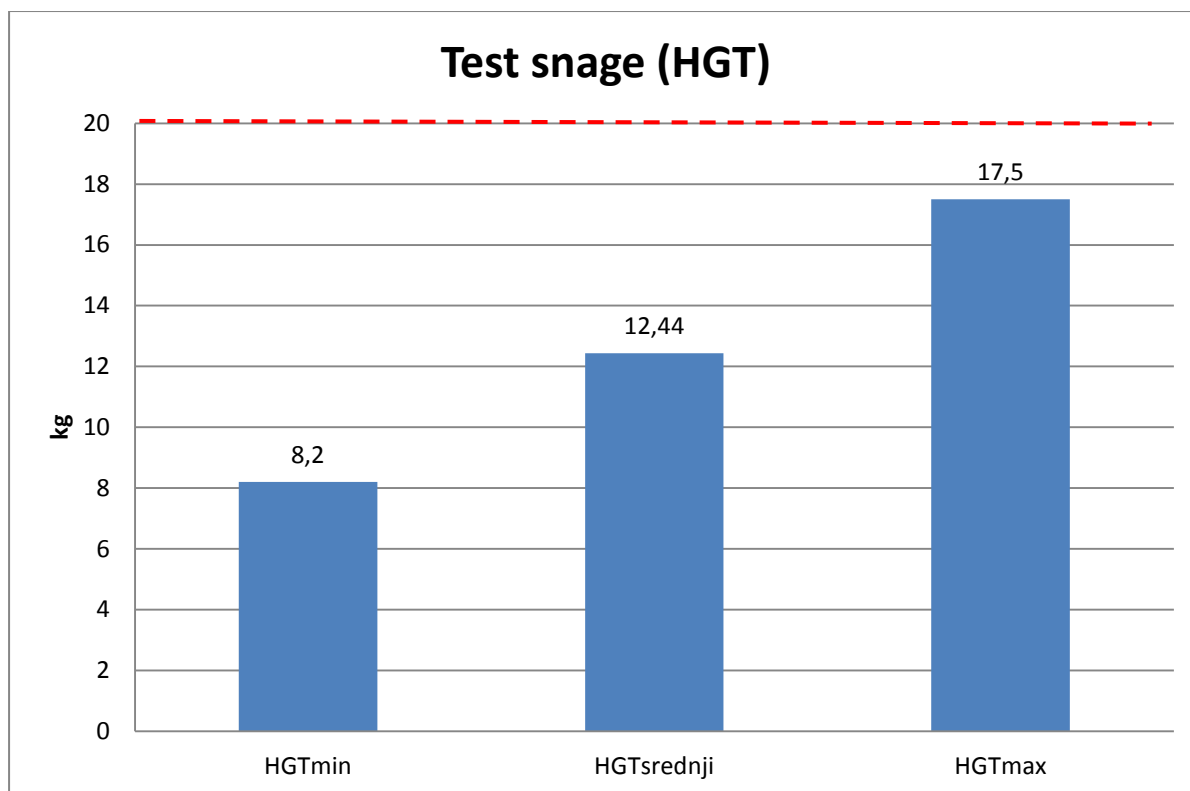
#### 4.4.2. Mišićna snaga kod ispitanica

Mišićna snaga je proveravana pomoću testa jačine stiska (HGT). Prosečna mišićna snaga postmenopauzalnih žena dobijena iz srednje vrednosti, ponavljana tri merenja, na nedominantnoj ruci pomoću jačine stiska (HGT) i poređena u odnosu na dati normativ za životnu dob. Vrednost HGT date su u tabeli br.4.15.

Test snage (HGT)	jedinice	min	max	Mean	Std. Deviation	Ref. vrednost HGT
I	kg	8,2	18,1	13,01	2,20	
II	kg	8,2	17,2	12,30	2,21	
III	kg	7,5	17,2	12,01	2,31	
Prosečan HGT	kg	8,2	17,5	12,44	2,24	21,3-25,9

**Tabela br.4.15.** Test snage kod postmenopauzalnih žena

Prosečna vrednost HGT je  $12,44 \pm 2,24$ kg što je manje u odnosu na normative za starost ispitivane grupe a koji iznosi (21,3 – 25,9kg) , što je statistički značajno niže u odnosu na ref. vrednost ( $t = -21.65$ ;  $p < 0,001$ ). (Grafikon br.4.6.)



**Grafikon br.4.6.** Prosečan test snage kod postmenopauzalnih žena

Upoređujući vrednosti HGT naših ispitanica sa “cutoff” vrednosti HGT za smanjenu mišićnu snagu, prema EWGSOP, a koji za žene iznosi <20kg, smanjenu mišićnu snagu, tj. loš stisak imalo je čak 96% postmenopauzalnih žena (Tabela br.4.16).

TEST SNAGE (HGT)			
	HGT(kg)	učestalost	%
DOBAR	>20	4	3,9
LOŠ	<20	97	96,1

**Tabela br.4.16.** Test mišićne snage kod postmenopauzalnih žena

Upoređujući vrednosti HGT naših ispitanica sa “cutoff” vrednosti HGT za smanjenu mišićnu snagu, prema EWGOS, a koji za žene iznosi <20kg, naše pacijentkinje su imale statistički značajno smanjenu mišićnu snagu (T=58,684; p=0,000).

Ne postoji statistički značajna povezanost između HGT i godina života, trajanja menopauze, ITM, OS, glukoze (p>0,05). Postoji negativna korelacija između HGT i insulina (R=-0,182;p=0,069;), HGT i HOMA IR (R=-0,177;p=0,076) koje su na granici statističke značajnosti.

Upoređujući HGT sa BMD (kičma, vrat butne kosti), Fat%, MM i SMI, nema statistički značajne korelacije (p>0,05) (Tabela br.4.17.).

Pearson Correlation		BMD		Fat %	Fat kg	FMI	MM	SMI
		L1-L4	vrat b.kosti					
HGT	R	0,129	0,021	-0,163	-0,075	-0,15	0,088	-0,045
	P	0,2	0,834	0,103	0,459	0,135	0,38	0,656
p		nz	nz	nz	nz	nz	Nz	nz

**Tabela br.4.17.** Povezanost HGT sa telesnim sastavom postmenaopuzalnih žena

#### 4.4.3. Sarkopenija kod ispitanica

Za dijagnozu sarkopenije, Evropska radna grupa za sarkopeniju (EWGSOP) je istakla da su potrebna minimum dva kriterijuma od 3 (Smanjena mišićna masa, Smanjena mišićna snaga, Smanjena fizička sposobnost). Obavezan kriterijum je smanjena mišićna masa.

Prema navedenim smernicama, za proveru prisustva sarkopenije ispitanicama smo određivali indeks ukupne mišićne mase (SMI) i mišićnu snagu.

Naše ispitanice su imale normalan ideks skeletne mišićne mase (SMI) 6,72±0,91kg/m<sup>2</sup> i smanjenu mišićnu snagu 12,44±2,24kg, čime nije ispunjen osnovni preduslov za potvrdu sarkopenije.

Podaci su pokazali da 98% žena nema sarkopeniju, tačnije samo kod 2 ispitanice nađeno je prisustvo sarkopenije (u grupi < 60 god SMI 4,82kg/m<sup>2</sup>; u grupi >60 god SMI 5,15kg/m<sup>2</sup>). Pojava sarkopenije kod postmenopauzalnih žena starosne dobi 57,1 godina, statistički nije značajna (p>0,05). (Tabela br.4.18.)

<b>SARKOPENIJA (↓mišićna masa +↓mišićna snaga)</b>		
	Učestalost	%
NE	99	98,01
DA	2	1,99
Ukupno	101	100

**Tabela br.4.18.** Pojava sarkopenije kod postmenopauzalnih žena 57,1god

#### 4.5. VITAMIN D I MIŠIĆNA MASA I SNAGA

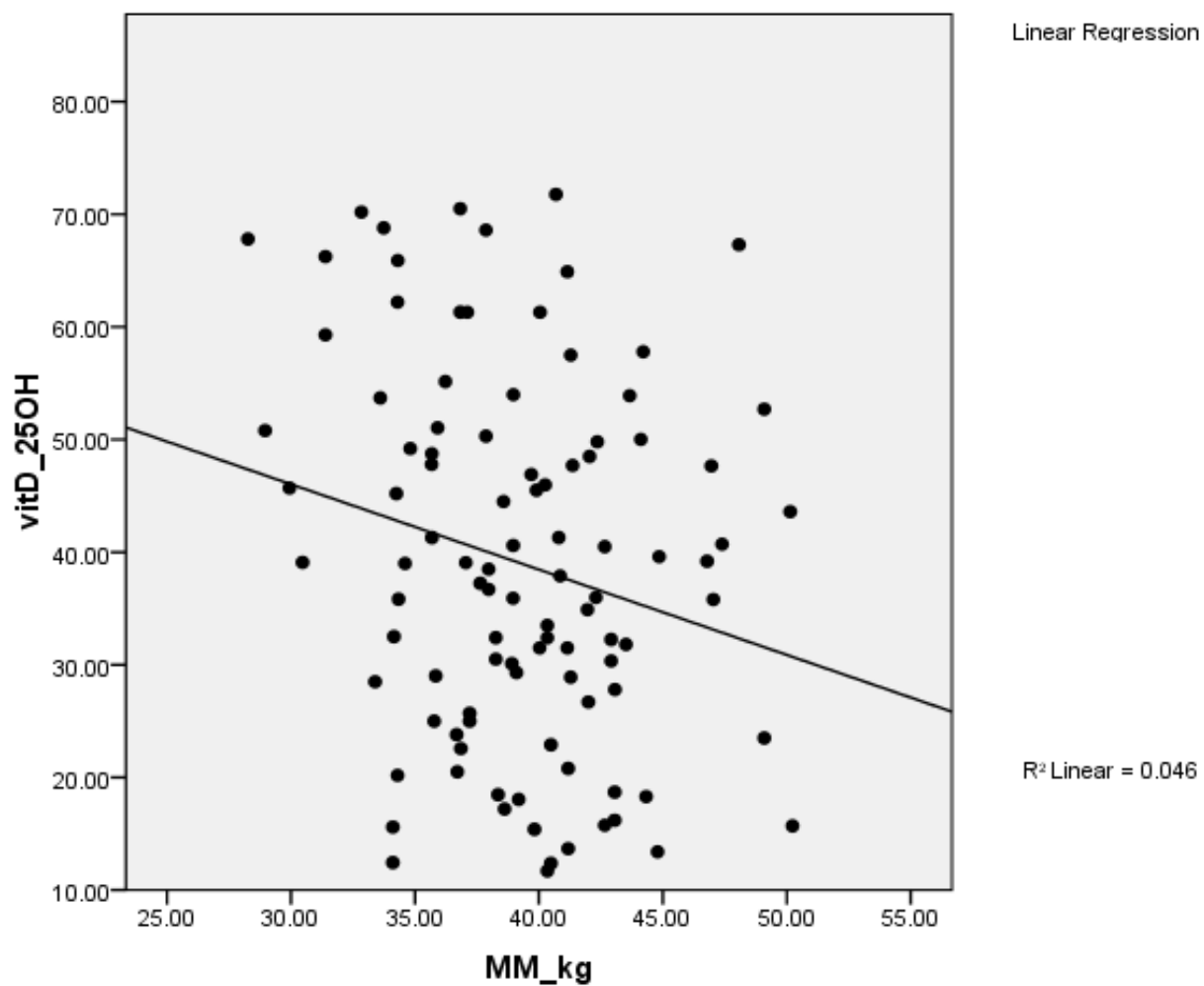
##### 4.5.1. Vitamin D i mišićna masa

Korelacijom ukupne mišićne mase (MM) i 25(OH)D dobijeni su sledeći rezultati. Nije nađena korelacija apendikularne mišićne mase (AMM) i SMI sa 25(OH)D (p>0,05) (Tabela br.4.19.).

Pearson Correlation		MM	AMM	SMI
25(OH)D	R	-0,215*	-0,144	-0,165
	p	0,031	0,151	0,1
p		p<0,05	nz	nz

**Tabela br.4.19.** Povezanost 25(OH) i mišićne mase (nz – nije statistički značajno)

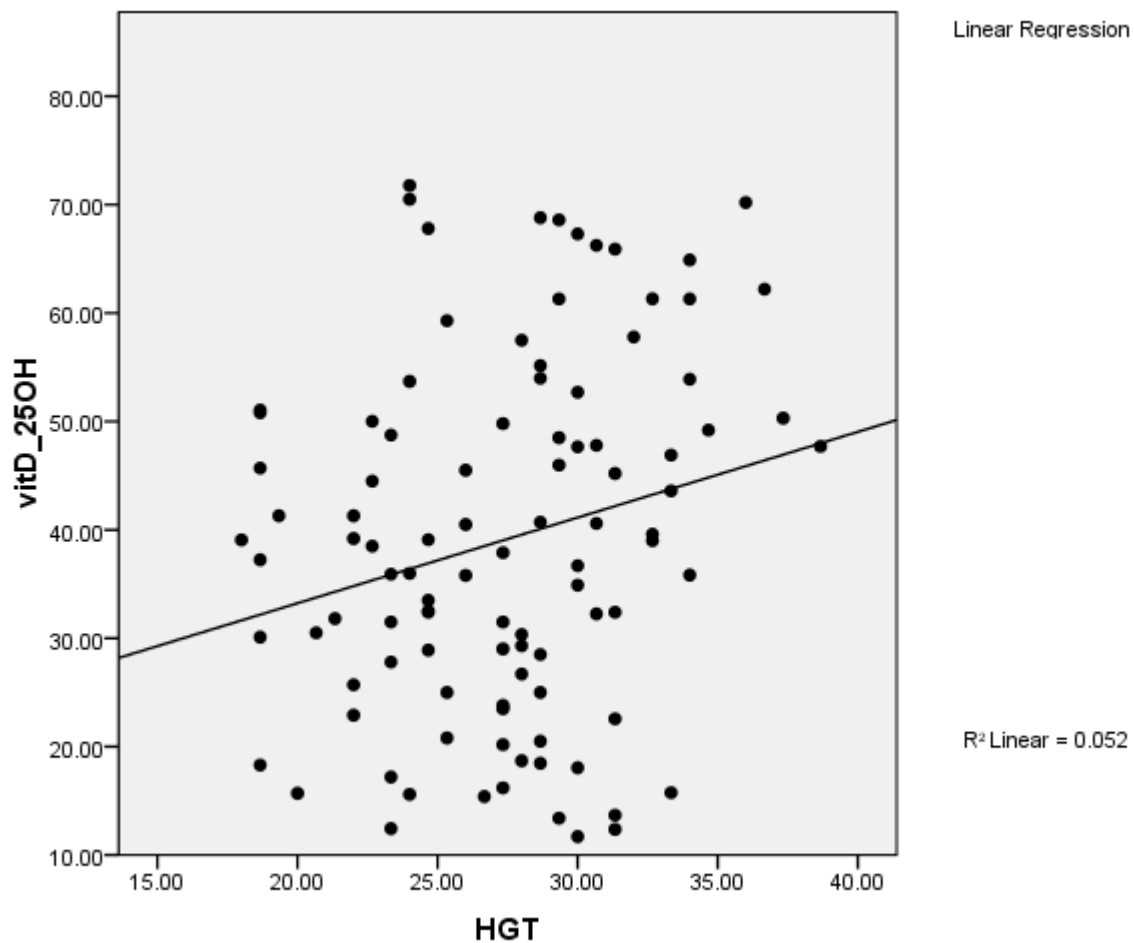
Korelacijom ukupne mišićne mase (MM) i 25(OH)D dobijena je statistički značajna negativna povezanost ova dva parametra ( $R=-0,215$ ;  $p=0,031$ ) (Grafikon br 4.7.).



**Grafikon br.4.7.** Povezanost mišićne mase i 25(OH)D

#### 4.5.2. Vitamin D i mišićna snaga

Korelacijom dobijene srednje vrednosti vitamina D (25(OH)D) i mišićne snage dobijene testom jačine stiska (HGT) dobijena je statistički značajna pozitivna korelacija između 25(OH)D i HGT za ispitivanu grupu ( $R=0,227$ ;  $p=0,022$ ). (Grafikon br. 4.8.)



**Grafikon br.4.8.** Povezanost 25(OH)D i testa mišićne snage (HGT) kod postmenopauzalnih žena

Srednje vrednosti 25(OH)D za postmenaopuzalne žene sa dobrim i lošim HGT date su u tabeli br.4.20. Nema statistički značajne razlika u nivou 25(OH)D između postmenopauzalnih



žena sa dobrim stiskom i onih sa lošim stiskom ( $t=1,295;p>0,05$ ).

		n	25(OH)D (nmol/L)		p
			Mean	Std. Deviation	
HGT	dobar	4	51.00	20.80	nz
	loš	97	38.66	16.14	

**Tabela br.4.20.** Vrednosti 25(OH) prema HGT

#### 4.5.3. Sarkopenija i vitamin D

Obzirom da se je pojava sarkopenije veća posle 65.godine života kada smo podelili naše ispitanice prema starosnoj dobi u dve grupe: I grupa (45-65.god) i II grupa (>65 godina). U grupi postmenopauzalnih žena starosti>65 godina (n=13) prosečne vrednosti 25(OH)D, HGT i SMI (tabela br.4.21.) se nisu statistički značajno razlikovale u odnosu na žene starosti 45-65 godina ( $p>0,05$ ).

	godine	N	Mean	Std. Deviation
25(OH)D	45-65	88	38,76	16,10
	>65	13	40,85	18,22
HGT	45-65	88	12,48	2,12
	>65	13	11,86	2,15
SMI	45-65	88	6,76	0,92
	>65	13	6,49	0,89

**Tabela br.4.21.** Vrednosti 25(OH)D, HGT i SMI prema starosnim grupama za pojavu sarkopenije

## 4.6. VITAMIN D I METABOLIČKI SINDROM

### 4.6.1 Učestalost metaboličkog sindroma kod postmenopauzalnih žena

Kod svake ispitanice su provereni i svi faktori metaboličkog sindroma (MS):

- struk > 80 cm;
- trigliceridi > 1.7mmol/L;
- HDL-holesterol (HDL-c) < 1.29mmol/L;
- glukoza u plazmi (FPG) > 5.6mmol/L
- krvni pritisak (BP): sistolni BP > 130mmHg ili dijastolni BP > 85 mmHg, ili prethodno dijagnostikovana hipertenzija na terapiji

Kod ispitivanih postmenopauzalnih žena obim struka (OS) je  $91,56 \pm 10,85$ cm, što je više od poželjnog  $OS < 80$ cm za žene prema IDF. Prosečna vrednost triglicerida (TG)  $1,77 \pm 0,55$ mmol/L je bila granično povišena; HDL-holesterola (HDL-c)  $1,43 \pm 0,35$ mmol/L povišena u odnosu na referente vrednosti, kao i glukoze našte (FPG)  $5,87 \pm 0,78$ mmol/L. Hipertenziju je imalo čak 66,34% ispitanica. (Tabela br.4.22.)

HIPERTENZIJA (HTA)		
	Učestalost	%
NE	34	33,66
DA	67	66,34
Ukupno	101	100

**Tabela br.4.22.** Učestalost hipertenzije u ispitivanoj grupi

Proverom svih faktora metaboličkog sindroma (MS) u grupi postmenopauzalnih žena, njih 69,3% je imalo MS. (Tabela br.4.23.)

METABOLIČKI SINDROM (MS)		
	Učestalost	%
NE	31	30,7
DA	70	69,3
Ukupno	101	100

**Tabela br. 4.23.** Učestalost metaboličkog sindroma kod postmenopauzalnih žena

Svim ispitanicama urađen je oralni test opterećenja glukozom (OGTT) sa 75 gr. glukozom, sa merenjem vrednosti glikemije 0min i 120 min. Kod 35,6% postmenopauzalnih žena dobijena je normalna glikemijska krivulja tokom OGTT. Kod sedam ispitanica (6,9%) otkriven je dijabetes, dok su ostale ispitanice imale povišenu glukozu našte, postprandijalno ili u oba vremena. (Tabela br.4.24.)

OGTT				
glikemija	0min	120min	učestalost	%
Normalna (FPG)	+	+	36	35,6
IFG	+	/	12	11,9
ITG	/	+	21	20,8
DM	/	/	7	6,9
(IFG+ITG)	+	+	25	24,8

**Tabela br.4.24.** Vrednosti OGTT kod postmenopauzalnih žena (FPG – normalna glikemija našte; IFG – povišena glikemija našte; ITG – intolerancija glukoze; DM – diabetes mellitus tip 2)

Analiza prosečnog nivoa 25(OH)D kod žena koje imaju u odnosu na one koje nemaju MS prikazana je u tabeli br.4.25. Postmenopauzalne žene sa MS imale su prosečan 25(OH)D  $35,27 \pm 13,51$  nmol/L, što je bilo statistički značajna manje u odnosu na žena bez MS ( $t=3,256; p=0,002$ ).

		25(OH)D		
		N	Mean	Std. Deviation
MS	Ne	31	47,53	18,93
	Da	70	35,27	13,51

**Tabela br.4.25.** Vrednosti 25(OH) kod žena sa i bez metaboličkog sindroma (MS)

Urađena ANOVA (Fischer-ov test) da bi se upredile vrednosti 25(OH)D po grupama žena podeljenjim prema OGTT, dobijena je visoko statistički značajna razlika u nivou vitamin D. Žene sa normalnom tolerancijom glukoze imale su najviše vrednosti 25(OH)D, dok su najniže vrednosti zabeležene kod ispitanica sa otkrivenim dijabetesom ( $F=5,057; p=0,001$ ). (Tabela br.4.26.)

OGTT	N	25(OH)D(nmol/L)	F	p
normalan	36	$47,07 \pm 2,69$	5,057**	0,001
IFG	12	$32,97 \pm 3,74$		
ITG	21	$41,35 \pm 4,14$		
DM	7	$26,76 \pm 4,17$		
IFG+ITG	25	$33,39 \pm 2,56$		

\*\* $p < 0,01$

**Tabela br.4.26.** Vrednosti 25(OH)D prema oGTT (FPG - normalna glikemija našte; IFG - povišena glikemija našte; ITG - intolerancija glukoze; DM - diabetes mellitus tip 2)

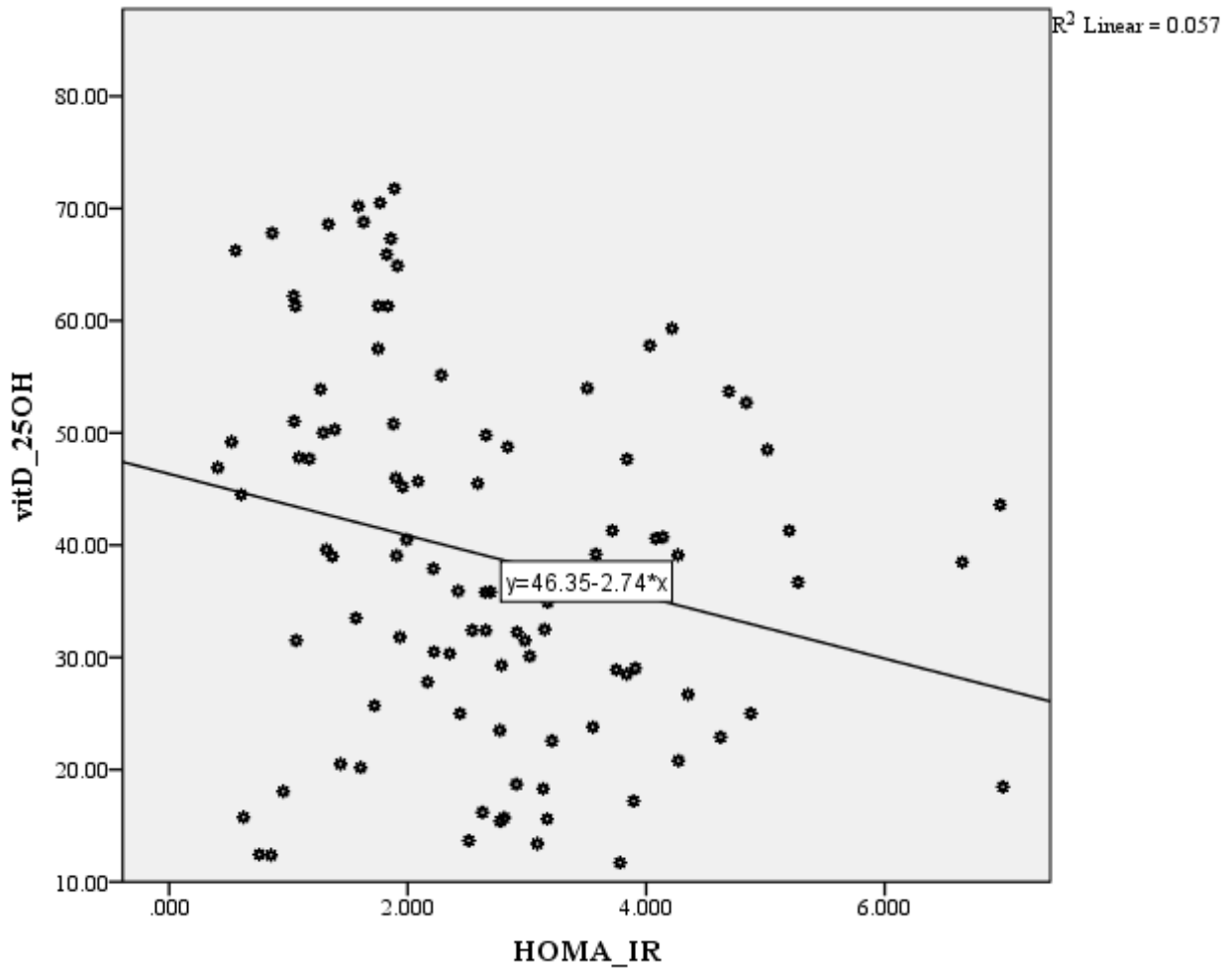
Kod ispitanica je merena insulinemija našte. Prosečna vrednost za ispitivanu grupu bila je  $10,03 \pm 4,78 \text{ mIU/mL}$ . Vrednosti insulina našte su korišćene za izračunavanje prisustva insulinske rezistencije pomoću homeostaznog modela ispitivanja insulinske rezistencije (HOMA IR). Izračunavanjem HOMA IR, pokazalo je da je 52,5% ispitanica imalo insulinsku rezistenciju. (Tabela br.4.27.)

INSULINSKA REZISTENCIJA (HOMA IR)		
	Učestalost	%
NEMA	48	47,5
IMA	53	52,5
Ukupno	101	100

**Tabela br.4.27.** Prisustvo insulinske rezistencije kod postmenopauzalnih žena

Vrednost 25(OH)D kod žena sa IR bila je  $32,64 \pm 12,63 \text{ nmo/L}$  dok je kod onih bez IR bila  $46,09 \pm 17,09 \text{ nmol/L}$ . Nađena je visoko statistički značajna razlika u novou vitamina D između grupa žena sa i bez IR ( $t=4,525; p=0,000$ ).

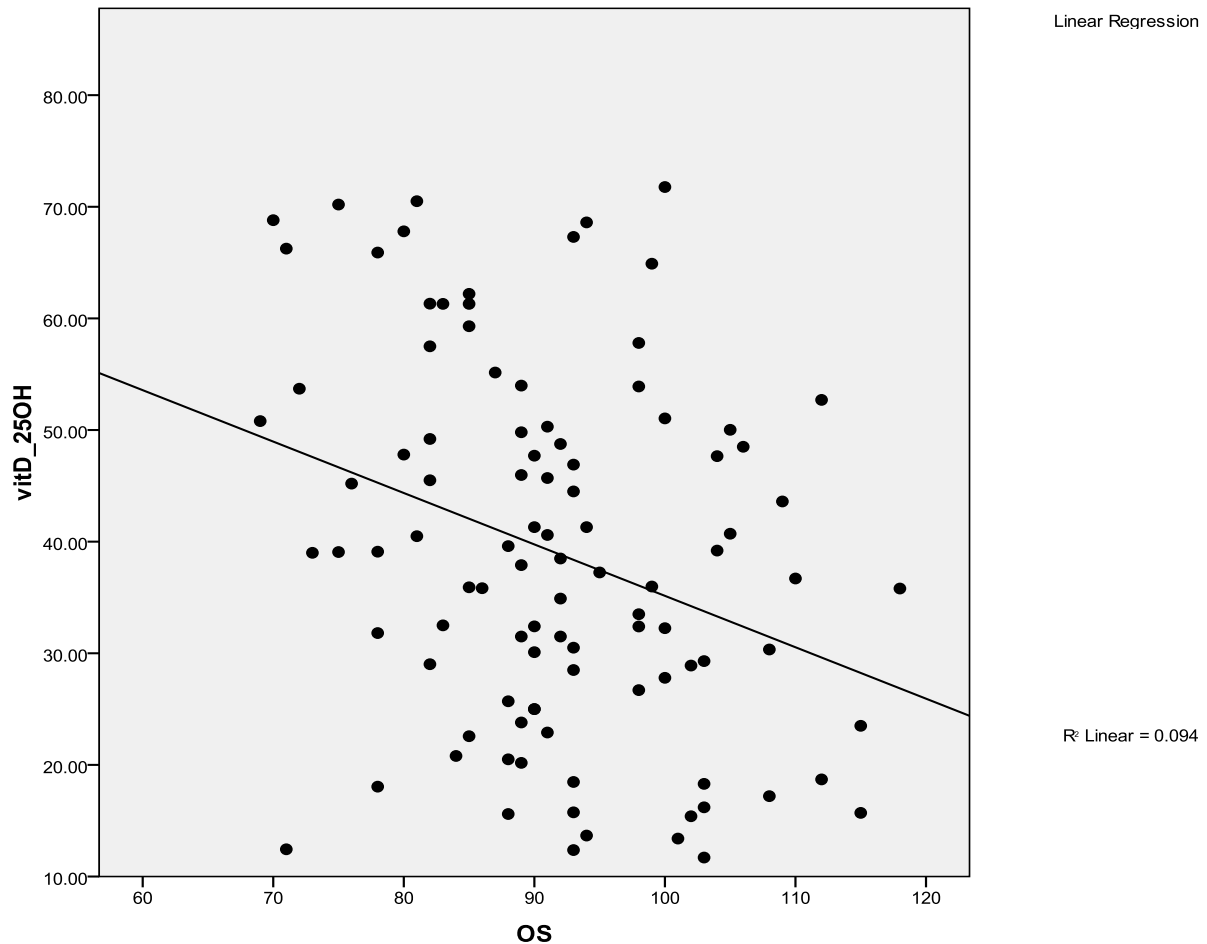
Pearsonovim testom korelacije dobijena je visoko statistički značajna negativna povezanost 25(OH)D i HOMA IR ( $R=-0,238$ ;  $p=0,017$ ) (Grafikon br. 4.9.).



**Grafikon br.4.9.** Povezanost 25(OH)D i HOMA IR

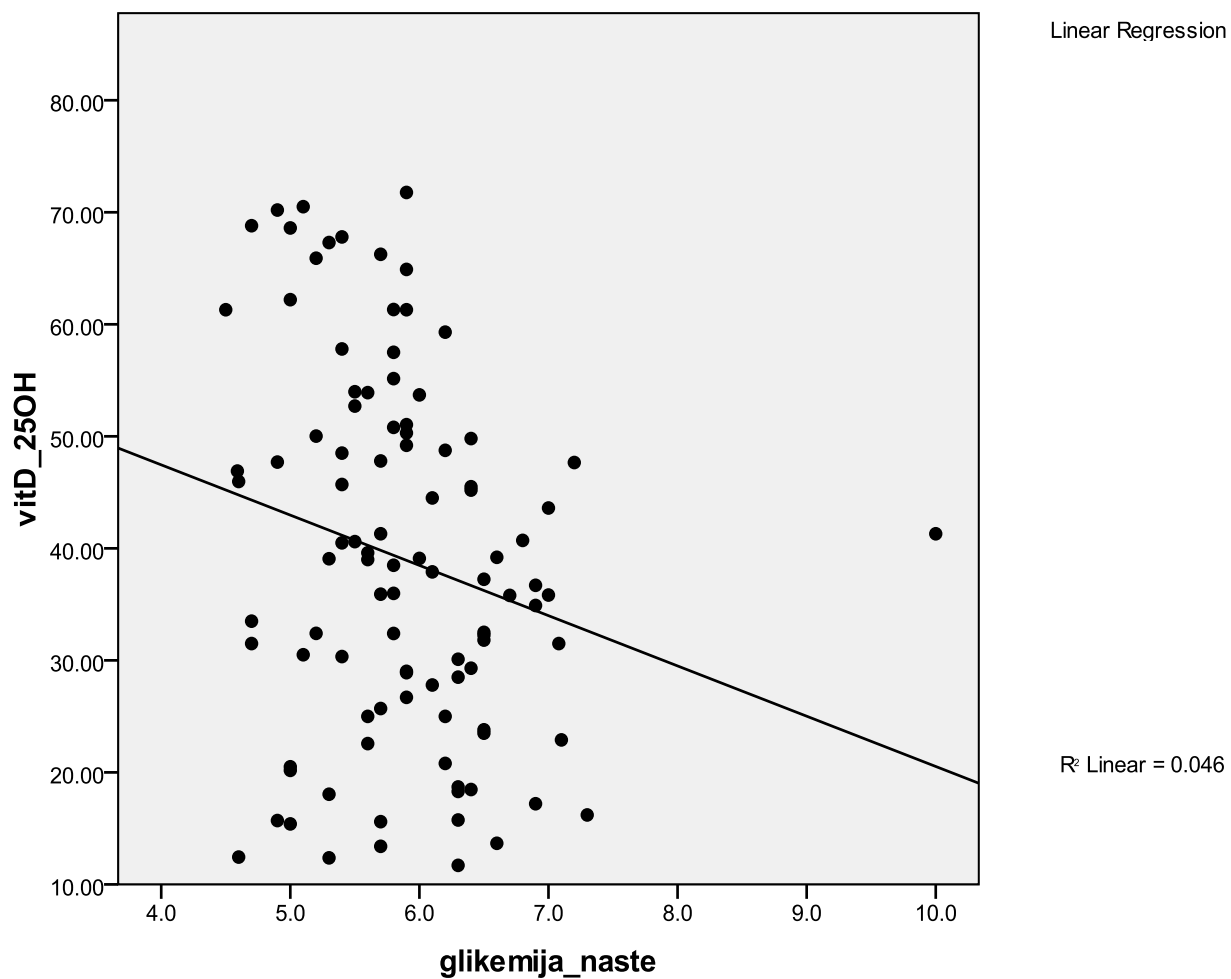
#### 4.6.2 Povezanost 25(OH)D i komponenti metaboličkog sindroma

Ispitivanjem povezanosti 25(OH)D i komponenti metaboličkog sindroma uočena je visoko statistički značajna negativna korelira 25(OH)D sa obimom struka kod naših postmenopauzних žena ( $R^2=0,094$ ;  $p=0,004$ ) - Grafikon br.4.10.



**Grafikon br.4.10.** Povezanost 25(OH)D i obima struma postmenopauzних žena

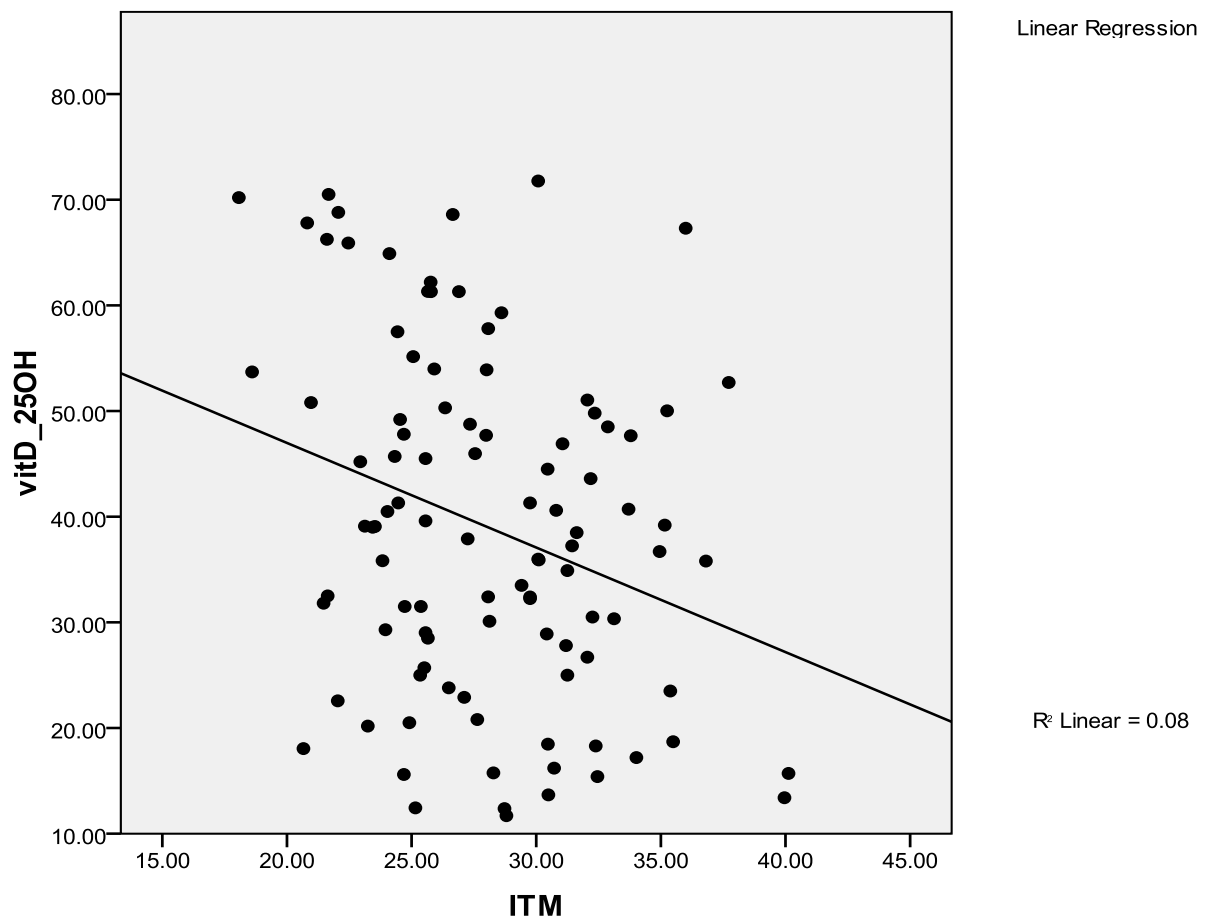
Takođe je uočena statistički značajna negativna povezanost između 25(OH)D i glukoze naše ( $R^2=-0,046$ ;  $p=0,030$ ) - Grafikon br.4.11. Nije nađena korelacijom 25(OH)D sa ostalim komponentama MS.



**Grafikon br.4.11.** Povezanost 25(OH)D i glukoze naše kod postmenopauznih žena



Daljim ispitivanjem utvrđena je povezanosti 25(OH)D i indeksa telesne mase (ITM). Prisutna je negativna statistički značajna korelacija između ova dva parametra u našoj grupi postmenopauzanih žena ( $R^2=0,080$ ;  $p=0,002$ ) - Grafikon br.4.12.



**Grafikon br.4.12.** Povezanost 25(OH)D i indeksa telesne mase (ITM) kod postmenopauzanih žena

#### 4.7. TELESNI SASTAV

Pomoću DXA aparata određivan je telesni sastav naše grupe ispitanice. Merene su: telesna mast (Fat%), ukupna telesna mast (FM) (kg), mišićna masa (MM) (kg). Pomoću ovih vrednosti su izračunati indeks telesnih masti (FMI) kao količnik ukupnih telesnih masti u kilogramina i kvadrata visine izražene u metrima, kao i indeks skeletnih mišića (SMI) kao količnik apendikularne mase u kilogramina i kvadrata visine na izražene u metrima (Tabela br.4.28.).

	jedinice	Min	Max	Mean	Std. Deviation
Fat%	%	28,5	53,1	43,542	4,829
FM	kg	13,96	50,30	32,887	8,189
FMI	kg/m <sup>2</sup>	4,95	19,77	12,344	3,197
MM	kg	28,26	50,23	39,219	4,616
SMI	kg/m <sup>2</sup>	4,82	9,64	6,720	0,914

**Tabela br.4.28.** Telesni sastav žena u menopauzi (Fat % - telesne masti u %; FM- ukupna telesna mast; FMI- indeks telesnih masti; MM- ukupna mišićna masa; SMI- indeksa skeletnih mišića)

Naše ispitanice imale su u proseku  $43,54 \pm 4,83\%$  telesne masti. Upoređujući procenat masti kod naše grupe ispitanica sa dozvoljenim referentnim vrednostima za osobe iste starosne dobi, a koja iznosi 23,0-39,9%, naša grupa žena imala je visoko statistički veći procenat telesne masti ( $z = -2.575$ ;  $p = 0.005$ ). Ispitana je povezanost masne mase izražene u % sa vitaminom 25(OH)D, insulinom, HOMA IR, indeksom telesne mase i obimom struka. (Tabela br.4.29.)

Pearson Correlation		25(OH)D	HOMA IR	insulin	FPG
Fat%	R	-.259	.241	.234	.183
	p	.009	.015	.018	.068
p		p<0,01	p<0,05	p<0,05	nz

**Tabela br. 4.29.** Povezanost procenta telesne masti i nivoa vitamina 25(OH)D, insulin i HOMA IR u ispitivanoj grupi žena (Fat% - telesne masti u %; 25(OH)D – vitamin D; HOMA IR – homeostazni model ispitivanja insulinske rezistencije; FPG – glikemija našte)

Masna masa izražena u % statistički značajno pozitivno korelira sa ITM, OS, insulinom (R=0,234; p=0,018) (Tabela br.4.29.; Grafikon br.4.13.), i sa HOMA IR (R=0,241;p=0,015) (Tabela br.4.29.; Grafikon br.4.14.). Nađena je statistički značajano negativna korelacija sa 25(OH)D (R=-0,259;p=0,009) (Tabela br.4.29.; Grafikon br.4.15.).

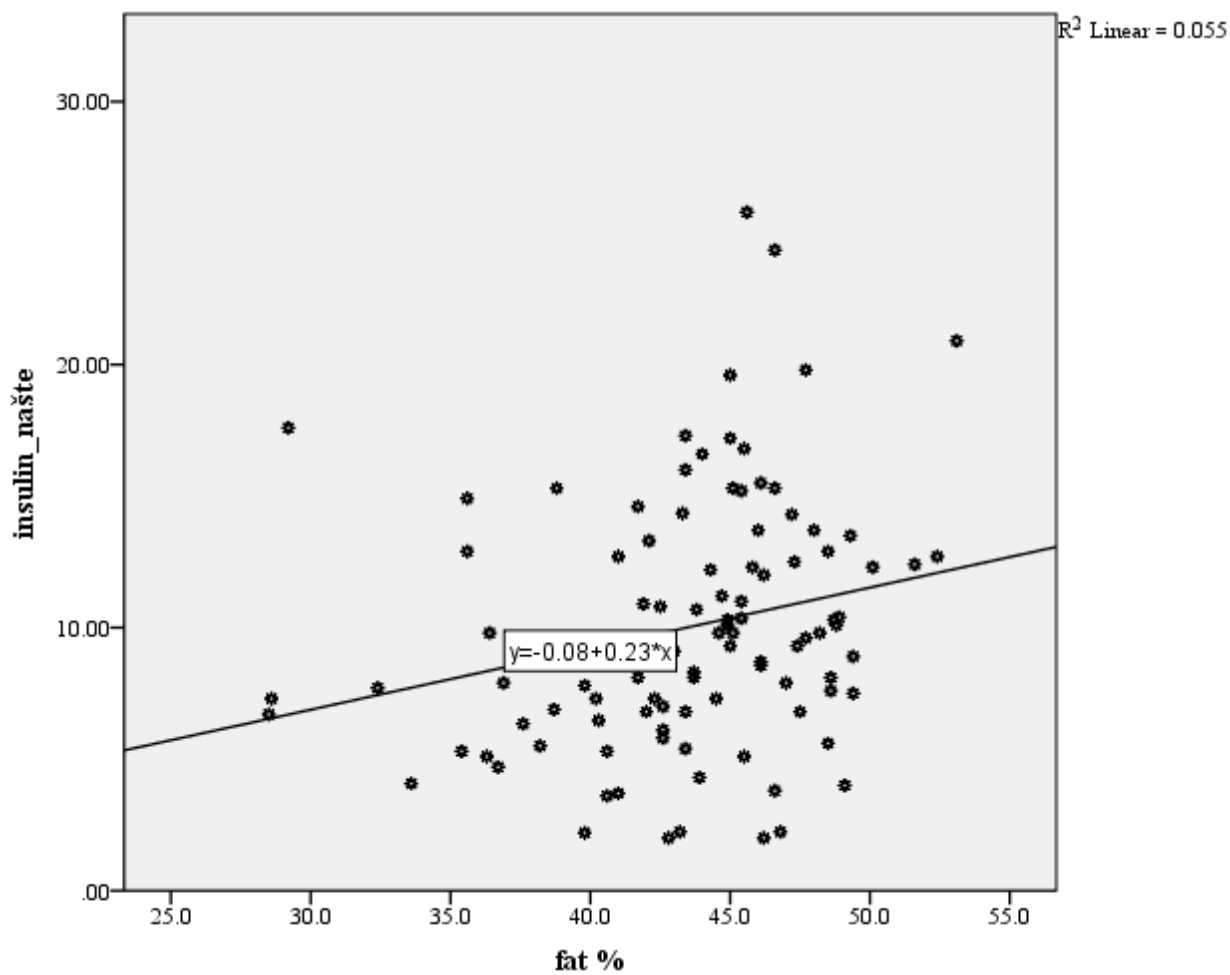
Pearson Correlation		HGT	BMD			FAT	FMI	MM	SMI
			L1-L4	Vrat b.kosti	Kuk-tot				
Fat%	R	-,163	,024	,198*	,226*	,897**	,898**	,438**	,228*
	p	,103	,812	,047	,023	,000	,000	,000	,022

\*\*p<0,01; \*p<0,05

**Tabela br. 30.** Povezanost telesne masne mase izražene u % i parametara telesnog sastava (Fat% - masna masa u %; HGT – test mišićne snage; BMD – mineralna koštana gustina; FAT – ukupna masna masa u kg; FMI – indeks telesnih masti; MM – ukupna mišićna masa; SMI - indeks mišićne mase)

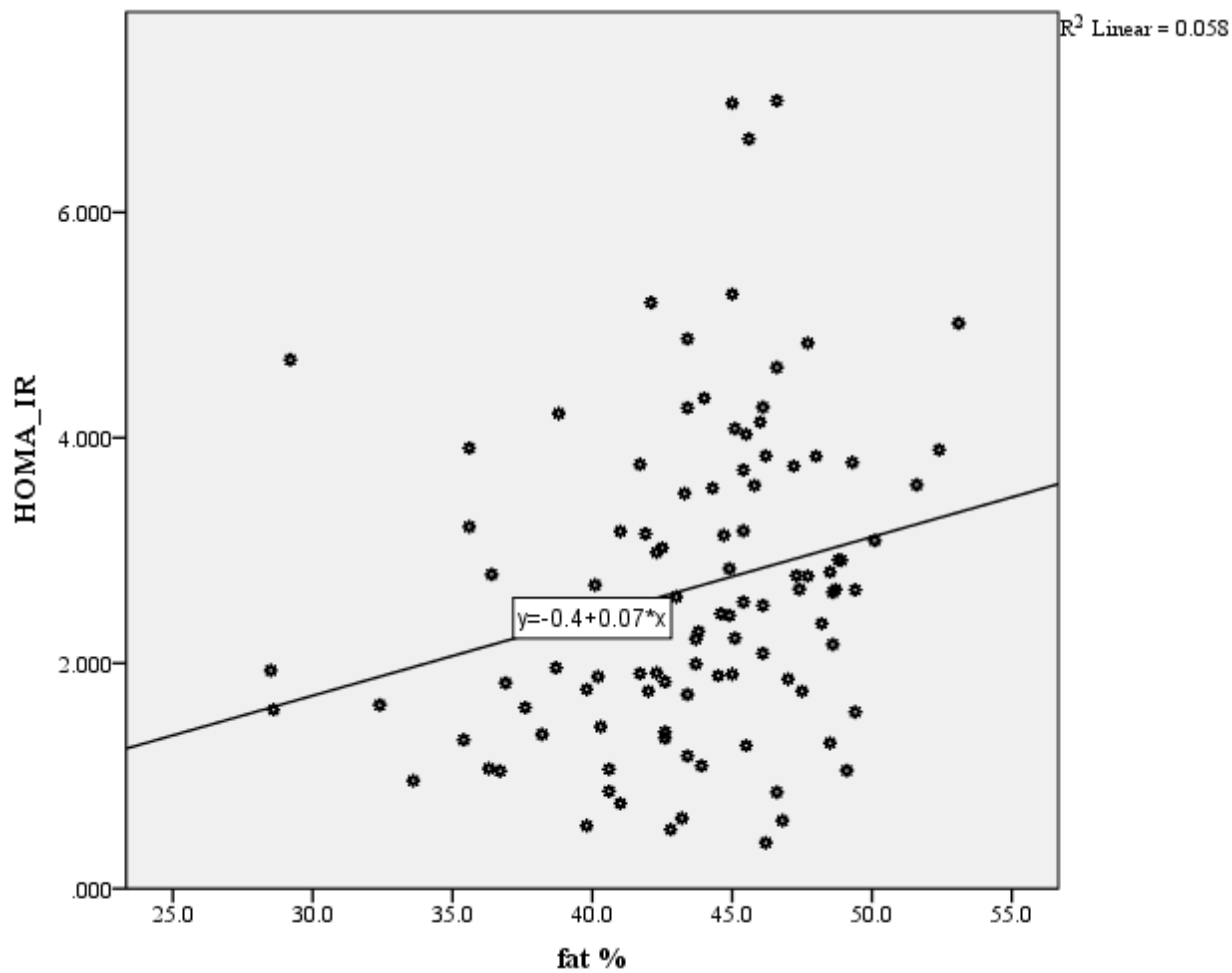
Pozitivna statistički značajna korelacija postoji između Fat% i BMD vrata butne kosti, BMD kuk-total, FAT, FMI, MM i SMI (rezultati prikazani u tabeli br. 4.30.), ali ne korelira sa HGT i BMD kičme (p>0,05).

Masna masa (Fat%) statistički značajno pozitivno korelira sa insulinom (R=0,055; p=0,018) (Grafikon br.4.13.).



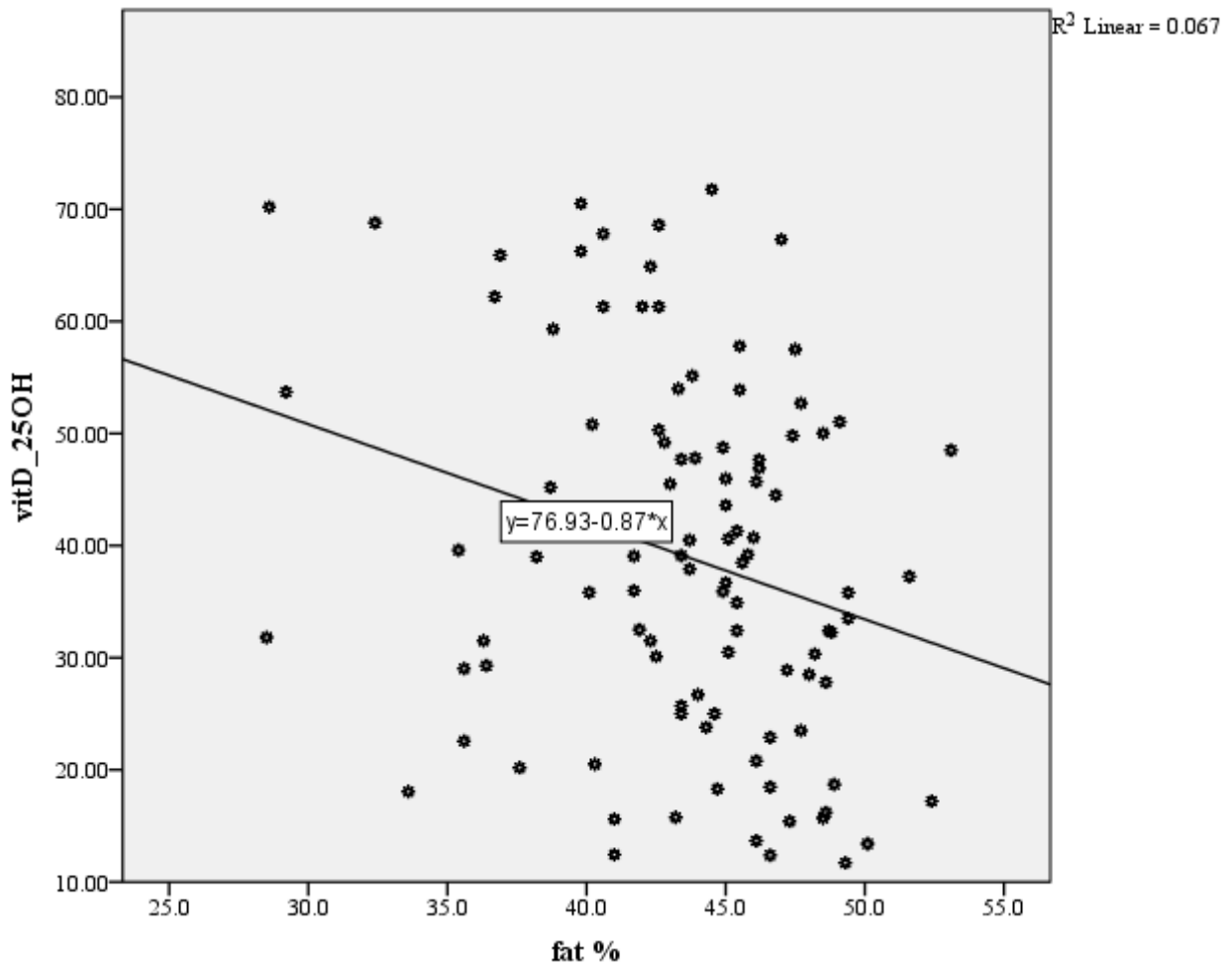
**Grafikon br.4.13.** Povezanost telesne masti (Fat%) i insulina

Masna masa (Fat%) statistički značajno pozitivno korelira sa HOMA IR (R=0,241;p=0,015) (Grafikon br.4.14.).



**Grafikon br.4.14.** Povezanost telesne masti (Fat%) i HOMA IR

Nađena je statistički značajano negativna korelacija Fat % sa 25(OH)D ( $R=-0,259$ ;  $p=0,009$ ) (Grafikon br.4.15.).



**Grafikon br.4.15.** Povezanost telesne masti (Fat%) i 25(OH)D

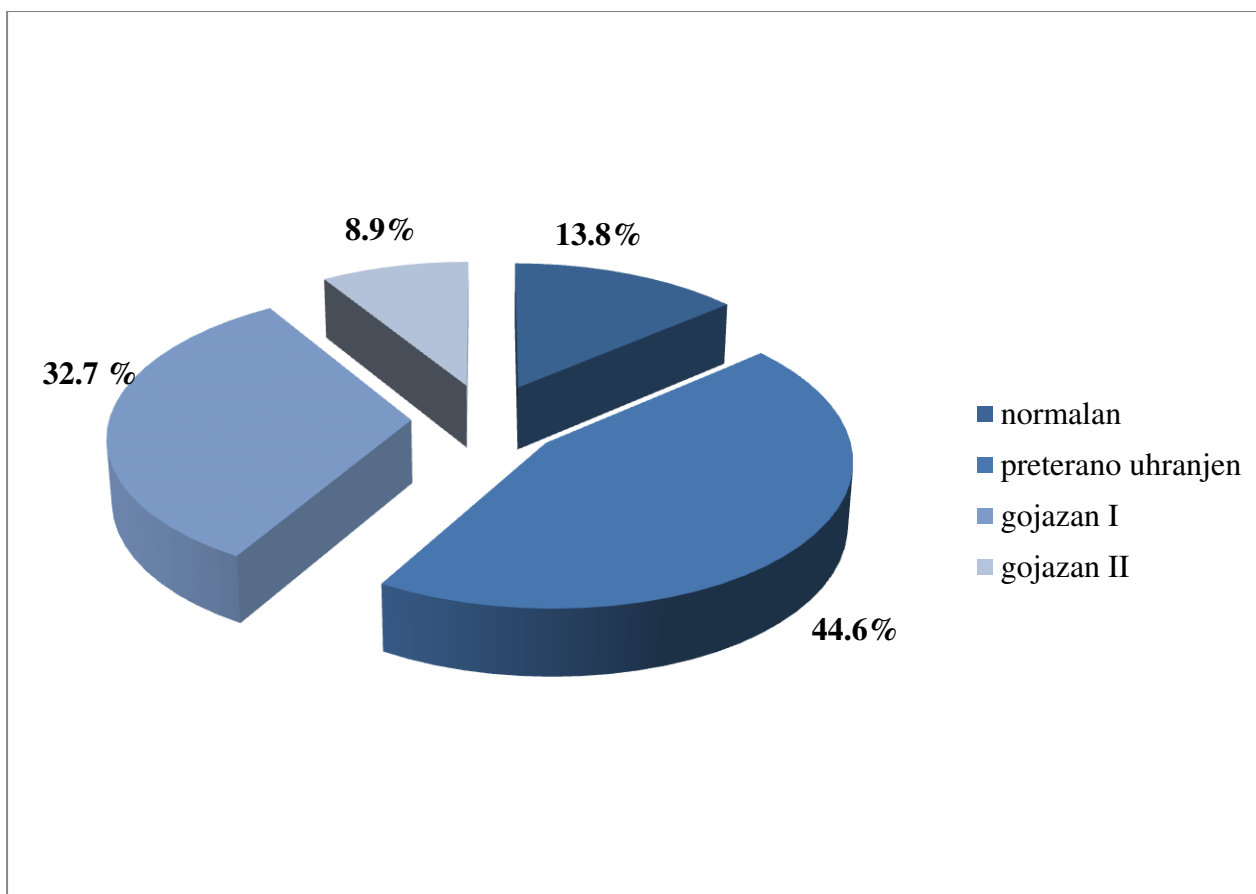
#### 4.7.1. Indeks telesnih masti i FMI klase

Određivan je indeks telesnih masti (FMI) u našoj grupi ispitanica dobijena je prosečna vrednost FMI  $12,34 \pm 3,19 \text{ kg/m}^2$ . Naša grupa ispitanica prema FMI indeksu spada u grupu preterano uhranjenih. Prema indeks telesnih masti pacijetkinje su svrstane u četiri kategorije: normalna, preterano uhranjeni, gojazni I stepena I gojazni II stepena. Referentna vrednost za pojedine kategorije i izračunata vrednosti prosečnih indeksa telesnih mase, date su u Tabeli br.4.31. Ispitivani parametri po FMI klasama dati su u tabeli br.4.32.

FMI klasa	ref.vrednosti (kg/m <sup>2</sup> )	FMI (kg/m <sup>2</sup> )	N	%
normalan	5-9	7,52	14	13,8
Preterano uhranjen	9-13	11,13	45	44,6
Gojazan I	13-17	14,78	33	32,7
Gojazan II	17-21	18,34	9	8,9
Ukupno			101	100

**Tabela br.4.31.** Prosečne vrednosti indeksa telesnih masti (FMI) ispitanica podeljenih prema FMI klasama

Posmatrajući distribuciju žena prema FMI klasama, najviše žena pripadalo je grupi preterano uhranjenih 44,6% (n=45) i grupi gojaznih klasa I 32,7% (n=33). U našoj grupi ispitivanih žena nije bilo onih sa nedostatkom masti i gojaznih klasa III (Grafikon br.4.16.).



**Grafikon br.4.16.** Distribucija ispitivanih žena prema FMI klasama

FMI klase	N	FPG	insulin	HOMA IR	25(OH)D	HGT
normal	15	5,57±0,56	8,55±4,63	2,2±1,3	47,72±20,05	12,74±2,23
Preterano uhranjeni	45	5,86±0,88	9,06±3,99	2,4±1,2	40,24±14,85	12,63±2,24
Gojazni Klasa I	33	6,04±0,71	11,34±5,36	3,1±1,6	35,11±15,00	12,07±2,01
Gojazni Klasa II	8	5,85±0,75	12,84±5,24	3,3±1,2	32,10±16,65	11,73±1,71

**Tabela br.4.32.** Ispitivani parametri po FMI klasama (FPG – glukoza našte; HOMA IR – homeostazni model ispitivanja insulinske rezistencije; 25(OH)D – vitamin D; HGT – test mišićne snage)



Ne postoji statistički značajna korelacija FMI sa godinama života, menopauzom, glikemijom i HGT ( $p > 0,05$ ). Postoji statistički značajan pozitivna korelacija FMI i insulina ( $R=0,286; p=0,004$ ); FMI i HOMA IR ( $R=0,288; p=0,004$ ). Između FMI i 25(OH)D postoji statistički značajna negativna korelacija ( $R=-0,303; p=0,002$ ). Posmatrajući povezanost FMI i koštane gustine postoji statistički značajna pozitivna korelacija sa BMD kuka na oba mesta (Tabela br. 4.33.)

Pearson Correlation		starost	menopauza	FPG	HGT	insulin	HOMA IR	25(OH)D	BMD		
									L1-L4	v.b.kosti	Kuk-tot
FMI	R	.088	.069	.168	-.150	<b>.286**</b>	<b>.286**</b>	<b>-,303**</b>	,134	<b>,274**</b>	<b>,351**</b>
	p	.380	.493	.093	.135	<b>.004</b>	<b>.004</b>	<b>,002</b>	,182	<b>,006</b>	<b>,000</b>

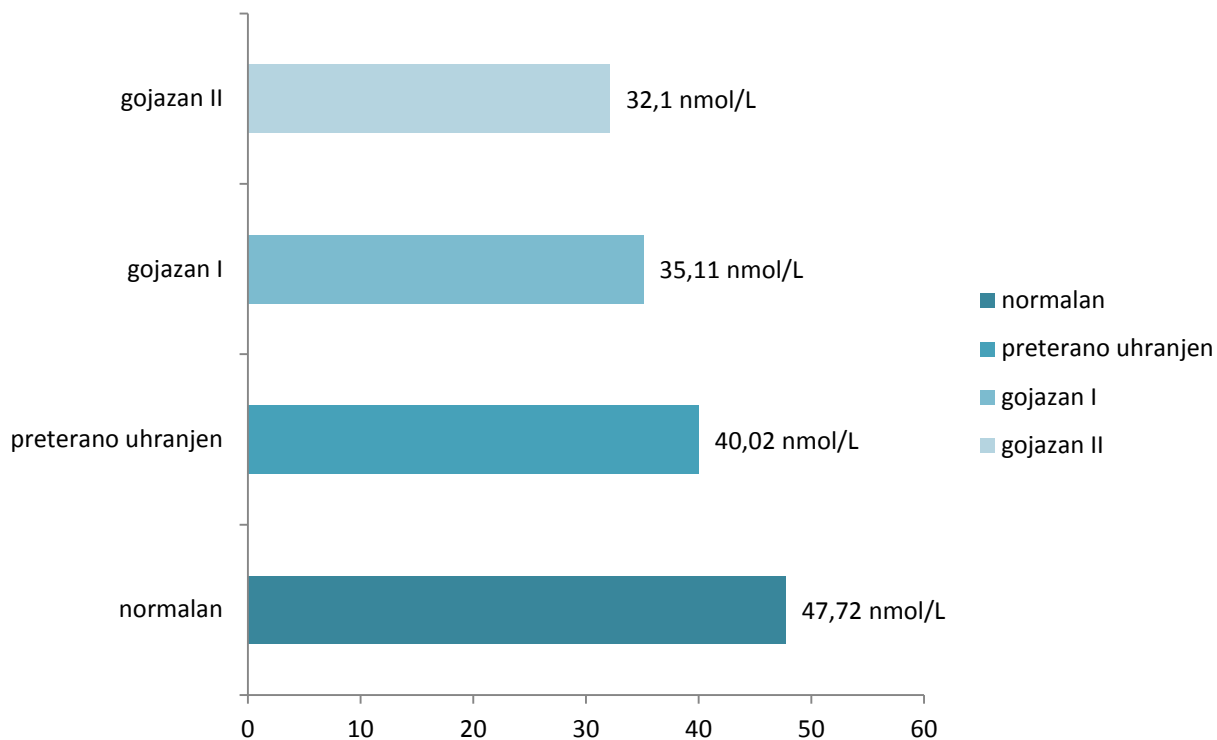
\*\* $p < 0,01$ ; \* $p < 0,05$

**Tabela br.4.33.** Povezanost FMI sa ispitivanim parametrima ((FPG – glukoza našte; HOMA IR – homeostazni model ispitivanja insulinske rezistencije; 25(OH)D – vitamin D; HGT – test mišićne snage)

#### 4.7.2. FMI klase i Vitamin D

Prosečna vrednost 25(OH)D ispitivane grupe bila je  $39,03 \pm 16,30 \text{ nmol/L}$ . Ispitivali smo koncentraciju 25(OH)D prema FMI klasama. Najnižu prosečnu vrednost 25(OH)D imale su žene u grupi gojazne klasa II ( $32,10 \pm 16,52 \text{ nmol/L}$ ). Vrednosti prosečnih koncentracija 25(OH)D prikazane su na Grafikonu br.4.17.

## 25(OH)D



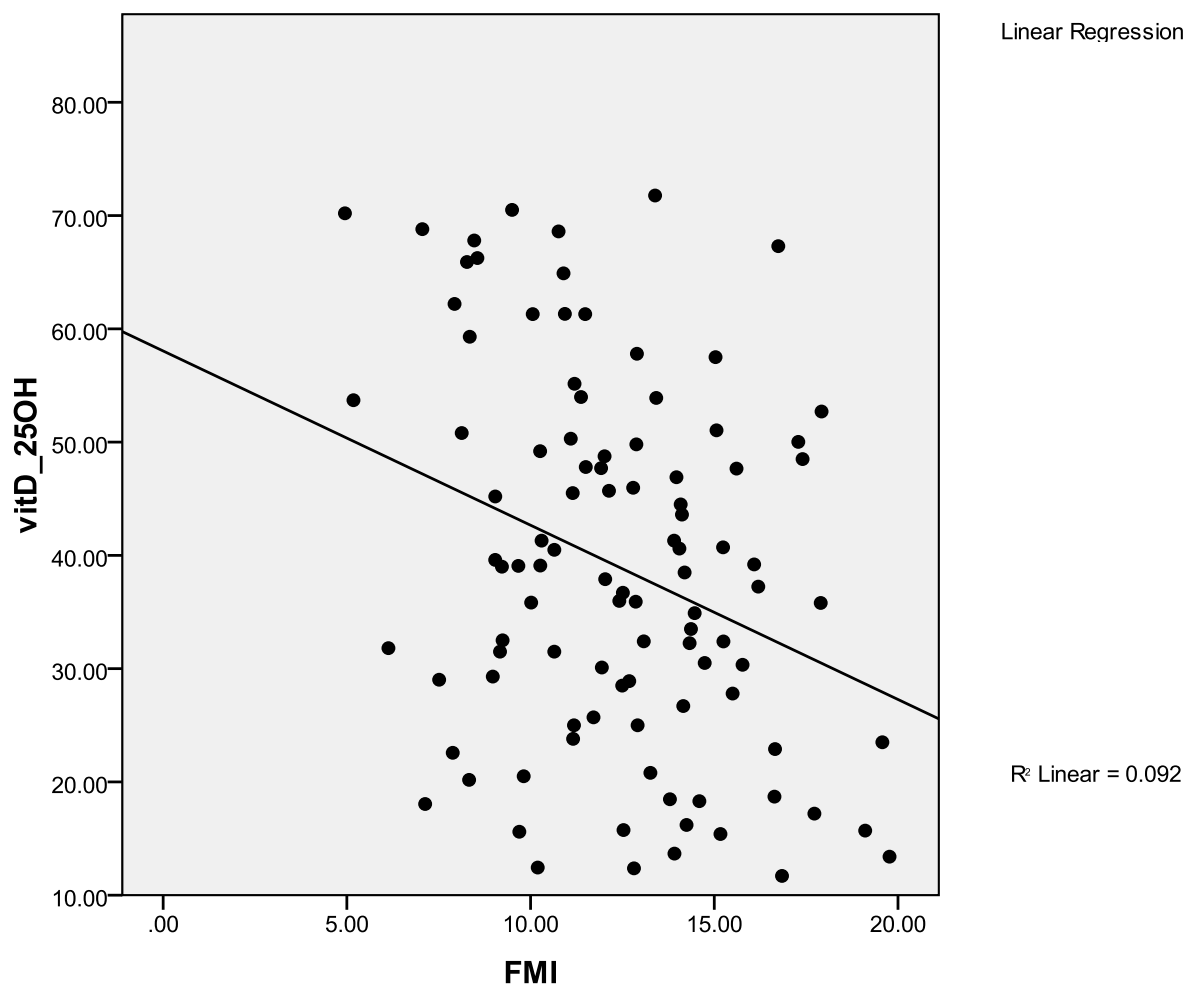
**Grafikon br.4.17.** Vrednosti prosečnih koncentracija 25(OH)D prema FMI klasama

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima 25(OH) D između FMI klasa ( $F=2,761$ ;  $p=0,046$ ). Razlike u značajnosti prikazane su u tabeli br.4.34.

FMI klase	I. Normalni (n=15)	II. preterano uhranjeni (n=45)	III. gojazni klasa I (n=33)	IV. gojazni klasa II (n=8)	p (I vs II) p (I vs III) p (I vs IV)	p(II vs III) p(II vs IV) p(III vs IV)
25OHvitD (nmol/l)	47.73±20.05	40.24±14.85	35.11±15.01	32.10±16.66	ns 0.012 0.027	ns ns ns

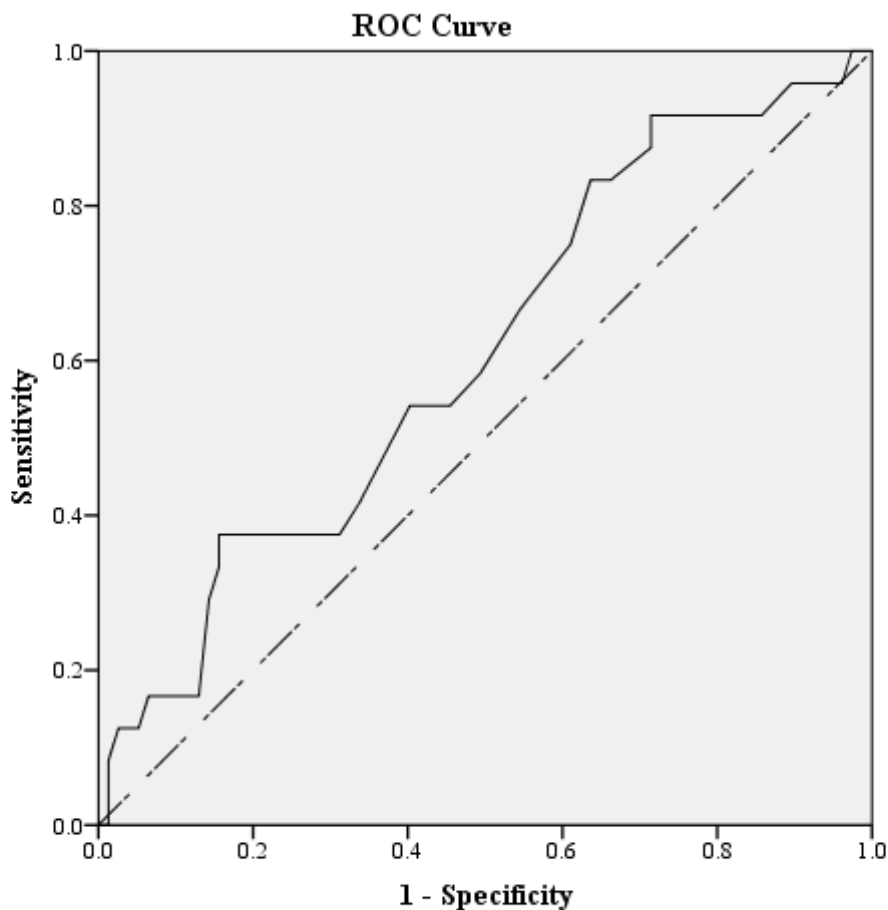
**Tabela br.4.34.** Razlike nivoa 25(OH)D između FMI klasa

Ispitali smo povezanost 25(OH)D i indeksa telesne mase (FMI) žena. Dobili smo da postoji statistički značajna negativna korelacija između 25(OH)D i FMI ( $R = -0,306$ ;  $p = 0,002$ ) (Grafikon br.4.18). Povezanost 25(OH) sa Fat% je prikazana na grafikonu br.4.15.



**Grafikon br.4.18.** Povezanost 25(OH) i FMI kod postmenopausalnih žena

#### 4.8. „CUTOFF“ VREDNOST OBIMA STRUKA (OS) NA KOME SE JAVLJA MANJAK VITAMINA D



Diagonal segments are produced by ties.

**Grafikon br.4.19.** ROC kriva za obim struma

Receiver-operator characteristic (ROC) analizom (Grafikon br.4.19.) površina ispod ROC krive za vrednosti obima struka (OS) statistički se značajno razlikuje ( $p=0,012$ ) od površine ispod dijagonale i iznosi 0,608. Pokazano je da je najbolja vrednost OS, tj “cutoff” vrednost 84,5cm za razgraničavanje onih koji imaju nedovoljan vitamin D, uz senzitivnost 87,5% i specifičnost 71,4%.

Multivarijanta regresija pokazala je da sa smanjenjem koncentracije 25(OH)D za 0.99nmol/L ( $p = 0,004$ ) se očekuje porast ITM za 1kg/m<sup>2</sup>, a da sa smanjenjem koncentracije 25(OH)D za 0.46nmol/L ( $p = 0,002$ ) se očekuje povećanje OS za 1cm.

**5**  
**DISKUSIJA**

## 5. DISKUSIJA

Klimakterijum je period u kome žena provede gotovo trećinu svoga života a koga prate niz promena koje se odražavaju na zdravlje i kvalitet života. Ovaj period prati promena telesnog sastava, porast ukupnih telesnih masti, smanjenje mišićne mase i smanjenje koštane gustine. Gubitak koštane gustine je najintenzivniji u prvih 10 godina od menopauze. Pored nedostatka estrogena, vitamin D igra tu važnu ulogu. Zbog svojih brojnih genomskih i negenomskih funkcija vitamin D je predmet brojnih istraživanja. Fokus našeg interesovanja bile su postmenopauzalne žene i kako vitamin D utiče na njihov telesni sastav. Sagledavajući prethodna znanja iz ove oblasti želeli smo da ispitamo da li je loš vitamin D pokretač niza promena koje prate koštano-mišićni sistem tokom klimakterijuma. Ovim istraživanjem pokušali smo da nađemo odgovor da li se prvo gubi mišićna masa ili mišićna snaga. Da li je loš vitamin D povezan sa smanjenom mišićnom snagom i da li je on prvi signal u tom hroničnom procesu promene telesnog sastava. Tehnika za merenje koštane gustine (DEXA) i FRAX kao pomoćno sredstvo u kliničkoj praksi, su široko prihvaćene kako bi se na vreme identifikovale pacijentkinje koje imaju visok rizik za pojavu osteoporoze i osteoporotičnih prelom. Naša ideja je bila da se uz pomoć jednostavnog testesta mišićne snage i merenja nivoa 25(OH), koje se mogu sprovesti u svakodnevnom radu, može proceniti koja je žena u riziku od gubitka koštane i mišićne mase. Ovim istraživanja želeli smo da pokažemo da postoji povezanost koštanog, mišićnog i masnog tkiva kako bi bolje shvatili patogenezu osteoporoze i sarkopenije koje prate starenje, a da je vitamin D jedna važna karika koja ih povezuje.

Postmenopauzni život žena dovodi do smanjenja mišićne mase i mineralne koštane gustine, što se vezuje za hipoestrogenemiju. Nedostatak vitamina D takođe može doprineti tom procesu, što je bilo u fokusu našeg istraživanja. U našoj grupi ispitanica, prosečne starosti 57,1 godina i trajanja menopauze 7,5 godina, indeksa telesne mase 28,03kg/m<sup>2</sup>, prosečna vrednost 25(OH)D iznosila je 39,43nmol/L.

Insuficijencija vitamina D danas je veoma česta i poprma epidemijske razmere (97). Oko 60% evropljanki ima insuficijenciju 25-hidroksivitamina D (25(OH)D) a 10% ima ozbiljan deficit vitamina D (98). U naših ispitanica njih 76,2% je imalo insuficijenciju vitamina D, a 23,8% deficit vitamina D. U sistematskom pregledu studija (99) incidenca insuficijencije 25(OH)D iznosila je od 11,3% do 64%. U studiji Bettica P. i saradnika, prosečna vednost

vitamina D kod 570 postmenopauzalnih žena u Italiji, prosečne starosti  $59,2 \pm 7,7$  godina, iznosila je  $18,3 \text{ ng/mL}$  ( $45,75 \text{ nmol/L}$ ) sa prevalencom insuficijencije od 51,2% (100). Značajne razlike u nivou 25(OH)D uočene su kod postmenopauzalnih žena u Evropi. Najniži nivo vitamina D ( $51,5 \text{ nmol/L}$ ) imaju francuskinje, dok špankinje imaju najviši nivo vitamina D ( $85,2 \text{ nmol/L}$ ) (101).

Neke studije su pokazale povezanost 25(OH)D sa godinama života, godinama početka menopauze, trajanjem menopauze (102, 103, 104), što mi nismo dobili u našoj studiji, ali se ova razlika u dobijenim rezultatima može objasniti razlikama u rasnoj, etničkoj pripadnosti, načinu života i drugim lokalnim faktorima koji utiču kako na pojavu menopauze tako i na status 25(OH)D.

Prema dobijenom indeksu telesne mase (ITM) naše ispitanice su spadale u grupu preterano uhranjenih. Njihov prosečan obim struka (OS) bio je 91,56cm. Poznato je da ITM progresivno raste sa godinama kod žena. U klimakterijumu pad funkcije jajnika i hipoestrogenija uzrokuju promene u telesnom sastavu, povećanju telesne težine, porastu obima struka i pojavi centralne gojaznosti (105). Prema velikoj populacionoj studiji koju je radio Williams LT. i saradnici, žene sa ulaskom u menopauzu u početku dobijaju u proseku oko  $1,04 \text{ kg/godini}$ , a potom  $0,5 \text{ kg/godini}$  (106), dok Sowers M. u svojoj studiji navodi da se ITM poveća za  $1,2 \text{ kg/m}^2$ , a OS poveća čak za 5,7cm u prvih 6 godina od menopauze (107).

Koštana mineralna gustina naših ispitanica odgovarala je osteopeniji, a najlošiji T *score* imale su na vratu butne kosti. Koštana mineralna gustina nije korelirala sa godinama života, početkom menopauze, trajanjem menopauze, mada studije pokazuju da se BMD smanjuje sa godinama. U longitudinalnoj studiji Warming L. i saradnika (108), premenopauzalne žene gube koštanu gustinu za  $<0.003 \text{ g/cm}^2/\text{godišnje}$  ali samo na kuku. Kod žena posle menopauze gubitak BMD iznosi  $0.002\text{-}0.006 \text{ g/cm}^2/\text{godišnje}$  na svim merenim mestima. Mali gubitak BMD kod žena premenopauze se skoro utrostručuje u prvih 10 godina menopauze, kada su zahvaćeni i kičma i kuk, da bi se potom smanjio na premenopauzalni nivo gubitka za kuk, a gotovo bio jednak “nuli” za lumbalnu kičmu. Na podlaktici posle menopauze gubitak BMD iznosi  $1.2\%/godini$  ( $0.006 \text{ g/cm}^2/\text{godini}$ ), i ostaje konstantan tokom celog života. Zaključak je da su kuk i podlaktica dva mesta koja najbolje koreliraju sa promenama BMD uzrokovana starenjem.

Koštana mineralna gustina naših ispitanica je statistički značajno pozitivno korelirala sa ITM i OS. Rezultati studija ukazuju da postoji značajna pozitivna korelacija između

BMD i indeksa telesne mase (ITM) (109, 110, 111). Nizak ITM je povezan sa lošijim BMD, i obrnuto. *International Osteoporosis Foundation* (IOF) je nizak ITM uključio kao faktor rizika za gubitak koštane mase, nastanak osteoporoze i procenu rizika od preloma (FRAX) (112). To objašnjava zašto naše ispitanice koje spadaju u preterano uhranjene imaju bolji BMD i osteopeniju a ne osteoporozu. Pretražujući rezultate prethodnih studija o korelaciji BMD i obima struka (OS) naišli smo na oprečne rezultate. Tri studije su našle pozitivnu korelaciju (113, 114, 115) dok su druge našle negativnu korelaciju (116, 117, 118). Posmatrajući distribuciju normalnog nalaza, osteopenije i osteoporoze kod ispitanica prosečne starosti 57,1 godina, prevalenca osteopenije na kičmi bila je 57% a osteoporoze 10%. Prevalenca osteopenije na kuku bila je 43% a osteoporoze 2%. Slične rezultate dobio je Guzmán Ibarra M. i saradnici (119) u grupi 202 postmenopauzalne žene 45-75 godina starosti, gde je prevalenca osteopenije na kičmi bila je 43,5%, a osteoporoze 19,8%. Prevalenca osteopenije na kuku bila je 48% a osteoporoze 7,4%.

Vitamina D je važan za kosti te je njegova evaluacija potrebna kod postmenopauzalnih žena. Poznato je da manjak vitamina D izaziva lošu mineralizaciju kosti i vodi smanjenoj koštanoj gustini. Povezanost 25(OH)D i BMD još uvek su sporni. Neke studije sugerišu na pozitivnu korelaciju 25(OH)D i BMD (120, 121, 122, 123, 124), druge studije ne ukazuju na povezanost (125, 126, 127). Naši rezultati govore u prilog postojanja pozitivna statistički značajne korelacije između 25(OH)D i BMD merenih na sva tri mesta (kičma, vrat b.kosti, kuk). Prisutna heterogenost rezultata donekle bi se mogla objasniti populacionim razlikama, razlikama u godinama, mestu merenja BMD. Takođe ne manje važan faktor koji utiče na dobijene različite rezultate jeste da je različit nivo 25(OH)D uziman za definiciju insuficijencije i deficita vitamina D u studijama.

Starenje kao što je već naglašeno je proces koji podrazumeva niz promena u telesnom sastavu koji vode smanjenju koštane mase, pojavi sarkopenije i osteoporoze. Uglavnom su sve studije bazirane na ispitivanju mišićne snage (HGT) kod pacijentkinja sa osteoporozom, koje jasno pokazuju da test mišićne snage pozitivno korelira sa BMD, odnosno da loš HGT se uvek sreće kod žena sa osteoporozom (tj. smanjenim BMD) (128, 129, 130, 131). Naše ispitanice su imale smanjenu mišićnu snagu, ali nismo našli povezanost mišićne snage i koštane mineralne gustine na sva tri mesta merenja. Nesklad u rezultatima se može objasniti time što su sve ove studije ispitivale povezanost HGT kod starijih ispitanica, prosečne starosti 68 godina i više, sa



dužim trajanjem menopauze, bez korelacije sa drugim faktorima ili su za evaluaciju testa koristile drugačije tehnike i aparate za merenje mišićne snage. Samo u dve studije nije nađena korelacija HGT i BMD (132, 133). Foley KT. nije našao korelaciju između HGT i BMD, naglasivši da alorimetrijska veza između mišićne snage (HGT) i telesne mase može biti nelinearna i pod uticajem niza drugih faktora (132).

Da HGT nije jedini nezavisni faktor rizika za pojavu smanjenja BMD sa starenjem pokazala je studija Kim SW. i saradnika (134) već da na to utiču maksimalno postignuta koštana masa, genetika, način života, etničke i rasne razlike, nivo 25OHD, IGF-1, IGF-binding proteina (IGFBPs), humoralni faktori (IL-15, IL-7, MMP-2, FGF, osteonektin, myostatin) i ukupne telesne masti (135). Našli rezultati govore u prilog statistički značajne pozitivne korelacije 25(OH) i BMD.

Kao što rast tkiva i organa može biti alorimetrijski (neki organi ili tkiva brže rastu od drugih), tako i u procesu starenja neka tkiva brže stare od drugih. Smanjenje bioenergetske funkcije mitohondrija sa starenjem nije ista za mišićne i koštane ćelije. Mitohondrije su centar metaboličke aktivnosti i igraju važnu ulogu u oksidativnom stresu i procesu starenja. Nizak nivo adenzinotribofata (ATP) podstiče oslobađanje citohrom C, što rezultira većim nivoom apoptoze ćelije. U koštanim ćelijama sa oksidativnim stresom smanjuje se nivo ATP što uzrokuje deficit mitohondrijalnog transkripcionog faktora A (*Tfam*) (136). Nedostatak citohromom C oksidaze (137) je uključena u gubitak normal tip I i tip II mišićnih vlakana koji se povezuje sa procesom starenja i ćelijskim starenjem, redukcijom mišićne mase i snage. Iz ovoga bi moglo da se zaključiti da mišići obzirom na veći broj mitohondrija brže stare od koštanih ćelija.

Povezanost kosti i mišića je mehanička. Skelet se prilagođava mišićnom mehaničkom stresu čija snaga utiče i menja kost. VitaminD –Receptor (VDR) se nalaze i u kostima i u mišićima, a njihov broj se smanjuje sa starenjem. Smanje broj VDR kao i smanjena koncentracija 25(OH)D utiču na pojavu osteoporoze i sarkopenije. Vitamin D ostvaruje svoje efekte preko genomskih i ne-genomskih puteva, koji utiču na koštano-mišićni sistem. Predug deficit vitamina D kod starih rezultuje gubitkom kako BMD tako i tip 2 mišićnih vlakana, što povećava koštanu poroznost koja u kombinaciji sa smanjenom mišićnom snagom vodi povećanju rizika od pada (138). Ispitivanjem povezanosti 25(OH) i BMD, mišićne mase i mišićne snage, kod naših ispitanica dobili smo statistički značajnu pozitivnu korelaciju ovih parametara.

Posmatrajući samo telesni sastav, naše ispitanice sa osteopenijom su imale značajno veći procenat telesnih masti, ukupnu mišićnu masu i indeks skeletne mišićne mase. Ustanovili smo značajnu pozitivnu korelaciju ukupne mišićne mase i indeksa skeletnih mišića sa koštanom mineralnom gustinom, na sva tri mesta merenja, što je našao Ho-Pham LT. i saradnika (128) u svojoj studiji. Menopauza je povezana sa smanjenjem mišićne mase (MM) i mineralne gustine (BMD) (128, 139, 140). Nekoliko studija je pokazalo pozitivnu korelaciju između MM i BMD (141, 142, 143, 144), dok je apendikularna mišićna masa (AMM) znatno smanjena kod žena sa osteoporozom u poređenju sa zdravom kontrolom (145). Teoretski gledano MM je indikator za BMD, tako da sarkopenija može biti uzrok smanjene BMD i pojave osteoporoze (146). Posmatrajući samo apendikularnu mišićnu masu (AMM) i BMD, našli smo pozitivnu statistički značajnu korelaciju samo na kičmi i kuk-total. Rezultati drugih studija su pokazale pozitivnu korelaciju AMM i BMD na sva tri mesta merenja (147, 148). Kod prisutne insuficijencije vitamina D, mišićna funkcija i fizička funkcija mogu biti narušene pre pojave kliničkih ili biohemijskih znakova gubitka koštane mase (BMD) i pojave osteoporoze (149).

Pojava primarne sarkopenije se povezuje sa dve komponente, koje su bitne i za dijagnozu: smanjenom mišićnom masom i smanjenom mišićnom funkcijom (150). Naše ispitanice su imale smanjenu mišićnu snagu (HGT 12,44kg) statistički značajno nižu u odnosu na "cutoff" vrednost (HGT <20kg). Hormonski milje koji prati menopauzu je jedan od faktora koji utiče na smanjenje mišićne snage (151). Cipriani C. naglašava da se značajno razlikuje mišićna snaga fertilnih žena pre menopauze i žena u postmenopauzi (152). Mišićna masa i snaga smanjuju se sa godinama ali pad snage je brži i prevazilazi očekivane vrednosti u odnosu na prisutan gubitak MM (153). Nesklad u brzini gubitka mišićne mase i snage nastaje zbog progresivnog pogoršanja kvaliteta mišića, što uključuje smanjenje broja i veličine miofibrila (154), masnu mikro i makro-infiltraciju mišića, porast kolagena, promenu motorne jedinice i oštećenu neurološku modulaciju kontraktilnosti (155). Nemože da se prenebregne ni činjenica da je mišićna snaga mnogo bitnija nego MM, jer je pokazatelj funkcionalne nesposobnosti kod starih.

Naše žene su imale smanjenu mišićnu snagu ali su imale normalnu mišićnu masu (SMI 6,72kg/m<sup>2</sup>), što je u skladu sa mišljenjem da se smanjenje mišićne mase i smanjenje mišićne snage, kao i funkcionalna nestabilnost, ne javlja paralelno (156). Manini TM. je mišljenja da mišićnu snagu i mišićnu masu treba definisati i posmatrati posebno, ostavljajući termin

“sarkopenija” da se koristi u svom originalnom kontekstu da definiše starošću uzrokovan gubitak mišićne mase. On je dao termin "dinapenia" da opiše gubitak mišićne snage .

Health ABC Study ukazuje da je pad mišićne snage mnogo brži nego prateće smanjenje mišićne mase (157). Mehanizam odgovoran za ovo se pripisuje kombinaciji “nervnih” i “mišićnih” faktora, tačnije smanjenju funkcije motornog neurona. Smanjena je mišićna kontraktilnost (izmenjena struktura i funkcija miofibrila), dolazi do infiltracije adipocita između aktinskih i mozinskih vlakana, što rezultuje dinapenijom (158). Ova ideja i algoritam dijagnoze dinapenije je još u razvitku (159).

Ova radna grupa definiše dinapeniju kao mišićnu slabost starih osoba koju treba ispitivati u kliničkoj praksi posle 60 godine života. Ali šta je sa zdravim mlađim osobama kod kojih imamo pojavu dinapenije? Na to pitanje za sada nema jasnih odgovora. Pretražujući dostupnu literaturu potencijalno objašnjenje može biti u većoj količini masnog tkiva kod mlađih postmenopauzalnih žena u odnosu na stariju životnu dob i doprinosu metaboličkog sindroma pojavi dinapenije kod ovih žena. Porast masnog tkiva doprinosi smanjenju insulinskog signala na skeletni mišić, uz regrutaciju makrofaga kroz različite signalne puteve uključujući sintezu citokina od strane adipocita kao što je CC hemokin ligand 2 (CCL2). Povećana sekrecija citokina (TNF-a, IL-6) od strane adipocita i makrofaga uz smanjeno lušenje adiponektina, utiče na skeletnu muskulaturu (160) i menja kvalitet miofibrila.

Naši rezultati govore u prilog pojavi dinapenije kod postmenopauzalnih žena mlađih od 60 godina starosti bez gubitka mišićne mase, i mišljenja smo da bi trebalo ispitivati mišićnu snagu po ulasku u menopauzu kako bi se sprečio dalji gubitak MM i pojava sarkopenije. Mišićna masa i snaga su nezavisno povezane sa postmenopauzalnom osteoporozom, i trebalo bi ih razmatrati odvojeno u kliničkoj praksi (161) a i mi smo takvog mišljenja.

Posle 60.godine života, po svakoj dekadi života, žene gube prosečno oko 0,6 kg mišićne mase (162), što nosi rizik od pojave sarkopenije. Evropska radna grupa za sarkopeniju (EWGSOP) je istakla kao obavezan kriterijum za dijagnozu sarkopenije, smanjenu mišićnu masu uz smanjenu mišićnu snagu i/ili smanjenu fizičku sposobnost. Naše ispitanice nisu imale sarkopeniju obzirom da su imale normalni indeks skeletne mišićne mase (SMI). Sarkopenija još uvek nema široko prihvaćenu kliničku definiciju i konsenzus dijagnostičkih kriterijuma, svoju šifru u međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10) ili smernice lečenja. EWGSOP i Azijska radna grupa za sarkopeniju (AWGS) predložile su svoje cutoff vrednosti za žene, 5,5 kg/m<sup>2</sup> i 5,4

kg/m<sup>2</sup> (71, 163). Kwon HJ. i saradnici su dali svoju cutoff vrednost SMI 4,4kg/m<sup>2</sup> za dijagnozu srakopenije kod koreanskih žena (164). Postavlja se pitanje da li je i za naše žene primenjiv isti cutoff prema EWGSOP ili bi trebalo raditi neka veća demografska ispitivanja u našoj populaciji koja bi dala novu cutoff vrednost? Kao i mi, Wen X. je takođe postavio pitanje da li je isti cutoff primenjiv kod žena u Kini (165). SMI se izvodi iz količnika AMM i kvadrata visine. Nemaju sve rase i narodi istu telesnu visinu i nemaju istu brzinu gubitka telesne visine. Kwon HJ. je upravo to pokazao u svojoj studiji na 11,633 žena, gde je pik AMM između 30.- 40.godine i iznosi 14,87kg, pik rasta u visinu je do 20.godine života sa prosečnom vrednosti 161,4cm, a početak sarkopenije je oko 60.godine života kada pik SMI iznosi 5,9±0,7kg/m<sup>2</sup>. Kwon HJ. navodi kao propust studije što nisu isključene žene sa hipertireozom, dijabetesom ili drugim bolestima koje utiču na mišićnu masu, a često se taj propust sreće i u drugim studijama.

Vitamin D je jedan od faktora koji utiče na gubitka mišićne mase i snage sa starenjem. Smanjen nivo 25(OH)D utiče na proksimalnu muskulaturu dovodi do njene atrofije, gubitka tip II miofibrila, što je potvrđeno histopatološkim ispitivanjem (166). Drugi mehanizam je preko VDR, što smo naglasili ranije. Sa starenjem smanjuje se broja VDR receptora i dolazi do gubitka mišićne mase. Neke studije potvrđuju pozitivnu korelaciju između MM i 25(OH) (167, 168, 169) i naši rezultati su u skladu sa tim studijama. Veći nivo vitamina D se sreće kod žena sa boljom mišićnom masom i boljom mišićnom snagom nego kod onih sa deficitom vitamina D (169). Naši rezultati ukazuju na statistički značajnu pozitivna korelacija 25(OH) i HGT. Tieland M. i saradnici u studiji na 127 ispitanica, od kojih je čak 53% imalo 25(OH)D <50nmol/L, je utvrdio da postoji pozitivna korelacija vitamina D sa mišićnom masom i sa mišićnom snagom (170). Moramo da naglasimo da ima i onih studija koje se sa ovim neslažu.

Rezultati polazne procene EPIDOS studije su pokazali da nema signifikante korelacije između 25(OH)D i snage kvadricepsa ali postoji signifikanta povezanost 25(OH)D i HGT (171). Povezanost 25(OH) i mišićne snage nije našla studija gde su upoređivali snagu kvadricepsa (172), ili su ispitivane žene veće starosne dobi (173), ili je uzeta drugačija cutoff vrednost za dobar vitamin D (25(OH)D >53nmol/L) (174). Diskrepanca u dobijenim rezultatima potiče zbog različito uzetih referentnih vrednosti za normalan nivo vitamina D (25(OH)D >75nmol/L a neke 25(OH)D >50nmol/L), metabolita vitamina D koji su upoređivani (1,25(OH)D<sub>3</sub> ili 25(OH)D), ispitanice su bile starije životne dobi ili su u ispitivanje uključena različita mesta i tehnika merenja mišićne snage (test stiska šake, test fleksije kvadricepsa, test ekstenzije kolena).

Pretražujući medicinske baze podataka ograničen je broj informacija u vezi efekta vitamina D na mišićnu masu ili mišićnu snagu kod mladih odraslih osoba, te nismo mogli da uporedimo naše rezultate.

Sarkopenija ima visoku prevalencu kod starijih postmenopauznih žena, koja dovodi do otežane pokretljivosti, nestabilnosti i fraktura. Sagledavanjem svih činjenica, dobijenih molekularnim i kliničkim studijama, vitamin D je povezan sa sarkopenijom kod starijih žena nezavisno od telesne mase, telesnog sastava, nutritivnog i hormonskog statusa.

Noviji rezultati ukazuju da upotreba suplemenata i postizanja dobrih vrednosti 25(OH)D ima povoljan efekat na mišićnu snagu, fizičke performace i prevenciju od pada i frakture kod starih. Još uvek nema jasno definisanih modaliteta lečenja, kao što su doza, način primene i trajanje suplementacije, na ishod lečenja sarkopenije. Međutim, ono što se je poznato, adekvatan nivoa 25(OH) je strategija u prevenciji i lečenju sarkopenije (175).

Incidenca metaboličkog sindroma bitno raste tokom perimenopauze i rane menopauze. Menopauzalna tranzicija je povezana sa dobitkom u telesnoj težini (2 do 2.5 kg u proseku na 3 godine). Smanjenje ovarijalne funkcije favorizuje akumulaciju abdominalnih masti i pojavu centralne gojaznosti. Istovremeno sa porastom abdominalne gojaznosti i smanjenom potrošnjom energije, stvaraju se uslovi za pojavu metaboličkog sindroma, dijabetesa, kardiovaskularnih i drugih hroničnih bolesti koje menjaju kvalitet života. Menopauza se smatra nezavisnim prediktorom pojave metaboličkog sindroma (MS) (176).

Prevalenca metaboličkog sindroma raste i razlikuje se između premenopauzalnih i postmenopauzalnih žena različitih zemalja (Slika br.5.1) (177).

Author, year	Parents		Criteria for diagnosis of metabolic syndrome	N	prevalence%	
	Premenopausal	Postmenopausal				
Mesch, 2006	Argentina		NCEP-ATP III	60	0.0	22.0
Marjani 2012	Will		NCEP-ATP III	100	ND	31.0
Pitch, 2006	Canada		NCEP-ATP III	108	ND	31.0
Ponholzer 2008	Austria		IDF	538	8.5	32.6
Ding 2007	China		IDF	225	ND	37.3
Hidalgo 2006	Ecuador		NCEP-ATP III	325	ND	41.5
Deibert, 2007	Germany		NCEP-ATP III	72	22.7	42.0
Figueiredo Neto, 2010	Brazil		IDF	323	ND	49.8
Eshtiaghi 2010	Will		NCEP-ATP III	940	18.3	53.5
Kim 2007	Korea		NCEP-ATP III	2671	13.8	54.6
Pandey, 2010	India		IDF	498	45.0	55.0
Heidari, 2010	Will		NCEP-ATP III	1290	44.9	64.3
Ainy, 2007	Will		NCEP-ATP III	1871	53.0	69.0

**Slika br.5.1.** Prevalenca metaboličkog sindroma kod premenopauzalnih i postmenopauzalnih žena (Pandey S, et al. *Journal of Mid-Life Health*. 2010;). (177)

Razlika u prevalenci MS posledica je etničkih varijacija, različitih dijagnostičkih kriterijuma, dizajna studija i veličine uzorka.

Prisustvo metaboličkog sindroma određivali smo prema IDF smernicama. Nakon provera svih komponenti zaključili smo da je prosečan obim struka (OS) iznosio 91,56cm, što je više od poželjnog OS<80cm za žene prema IDF. Proverom svih faktora metaboličkog sindroma (MS) u našoj grupi postmenopauzalnih žena, prevalenca MS iznosila je 69,3%. Prema studijama koje su ispitivale prevalencu MS kod postmenopauzalnih žena, ona se kreće od 13,8% do preko 60% (176, 178).

Mnoge studije su ispitivale povezanost vitamina D i pojavu metaboličkog sindroma, to je takođe bi deo našeg istraživanja. Žene sa metaboličkim sindromom imale su statistički značajno niži 25(OH) nego žene bez MS. A posmatrajući samo grupu žena kod kojih je otkriven dijabetes tip 2 vrednost 25(OH)D je bila najniža (26,7nmol/L). Naši rezultati su u skladu sa rezultatima Ford ES. i saradnika, koji su utvrdili da osobe sa MS imaju značajni niži 25(OH)D u odnosu na one bez MS (179).

Ispitivanjem povezanosti 25(OH)D i komponenti metaboličkog sindroma dobili smo da postoji negativna statistički značajna korelacija između 25(OH)D i OS, 25(OH)D i glukoze našte, 25(OH)D i HOMA-IR. U našoj grupi kod 52,5% ispitanica imalo je insulinsku rezistenciju (IR). Vrednost 25(OH)D kod žena sa IR bila je statistički značajno niža u odnosu na

one bez IR. Takvi rezultati dobijeni su i u drugim studijama (179, 180, 181).

Naši rezultati su u skladu sa rezultatima studija koje potvrđuju prisustvo negativne korelacije između 25(OH)D i metaboličkog sindroma, insulinske rezistencije i  $\beta$ -ćelijske funkcije (180, 181, 182). Gagnon C. i saradnici (183) su u studiji na 4164 osoba utvrdili da je pri koncentraciji 25(OH)D <45nmol/L veći rizik za pojavu MS. Ford ES. i saradnici su utvrdili da osobe sa MS imaju značajni niži 25(OH)D i da postoji negativna korelacija između 25(OH)D i insulinske rezistencije (179).

Meta-analiza 28 studija je pokazala da visok nivo 25(OH)D smanjuje rizik pojave dijabetesa za 55%, rizika za MS za 51% a rizik za KVB za 33% (183). Talaei A. u svojoj studiji na 100 pacijenata sa tip 2 dijabetesom je pokazao pozitivan efekat upotrebe metabolita vitamina D i postizanja dobrog nivoa 25(OH)D na nivo glikemije našte i insulinsku rezistenciju (184). Sve ovo potvrđuje naše dobijene rezultate o povezanosti vitamina D i MS.

Nismo našli korelaciju 25(OH)D sa glukozom 120min, HDL-c i krvnim pritiskom, što u svojoj studiji potvrđuje i Ganon C. i saradnici (183).

Dve glavne komponente telesnog sastava su masna masa i nemasna masa (mišići, kosti, organi, voda). Proces starenja prate promene u telesnom sastavu, koje karakteriše gubitak nemasne mase, posebno kostiju i mišića. Telesni sastav se može određivati pomoću DXA aparata, a ovakva merenja se uglavnom rade u svrhu kliničkih istraživanja.

Telesni sastav žena u klimakterijumu se menja. Merenjem komponenti telesnog sastava i antropometrijskih karakteristika utvrđeno je da raste abdominalna masna masa i obim struka (OS), ali se smanjuje nemasna telesna masa (185). Sowers MF. i saradnici su u svojoj studiji na 1086 žena u menopauzi, pokazali da postoji apsolutni kumulativni porast u prvih 6 godina menopauze u telesnom sastavu. Prisutan je porast ITM za 1,2kg/m<sup>2</sup>, masnog tkiva za 3,4kg, obima struka za 5,7cm a smanjuje se mišićna masa za 0,23kg. Sowers MF. naglašava da u prvih 6 godina bitno raste masna masa za 10% dok se mišićna masa smanjuje sporije ali ne manje važno za 1% (107).

Naše ispitanice prosečne starosti 57,1 godina imale su povećan procenat telesnih masti (Fat%) 43,54%, bile su preterano uhranjene (ITM 28,03kg/m<sup>2</sup>) sa većim obimom struka u odnosu na očekivan za žene (OS 91,5cm) i imale su normalnu mišićnu masu.



Upoređujući procenat telesnih masti naše grupe ispitanica (43,54%) sa dozvoljenim referentnim vrednostima za Fat% iste starosne dobi (Slika 5.2.), a koja iznosi 23,0-39,9%, naša grupa žena imala je visoko statistički veći procenat telesne masti u odnosu na referentne vrednosti za starosnu kategoriju (186). Dve studije koje su koristile DEXA određivanje telesnog sastava su pokazale da postmenopauzne žene imaju za 8-9% više telesnih masti u odnosu na premenopauzne žene (187, 188).



Slika 5.2 Raspon telesnih masti kod odraslih (Gallagher D, et all. Am J Clin Nutr. 2000;) (186)

Centralna distribucija telesne masti je značajan prediktor metaboličkih promena kao što su hiperinsulinemija, insulinska rezistencija, dislipidemija, hipertenzija i pojava metaboličkog sindroma.

Peppa M i saradnici su potvrdili povezanost masne mase sa hiperinsulinemijom i metaboličkim sindromom (189).

U našoj grupi ispitanica postoji statistički značajna pozitivna povezanost Fat % i FMI sa OS, insulinom, HOMA IR, ali ne sa glikemijom, HDL-c i tg. Objašnjenje zbog čega nismo našli pozitivnu korelaciju sa glikemijom naše je što u uslovima insulinske rezistencije sve dok postoji odgovor zdrave  $\beta$ -ćelije pankreasa dobijamo stanje hiperinsulinemije i normoglikemiju, ali kada taj proces hronično traje kao odgovor oštećene,  $\beta$ -ćelije pankreasa dobijamo relativni nedostatak insulina i hiperglikemiju, odnosno intoleranciju glukoze i dijabetes.



Fat % takođe statistički značajano negativno korelira sa 25(OH)D što je potvrdio u svojoj studiji Moschonis G, I saradnici (190, 191).

Posmatrajući telesne masti i njihovu povezanost sa koštanom gustinom, Fat % pozitivno koreliraju sa BMD na vratu butne kosti i kuk-total.

Fatima SS u svojoj studiji ističe da su gojazne osobe sa nižim vitaminom D imale BMD bliže normalnim vrednostima u odnosu na one sa relativno visoki nivoom vitamina D. Ona sugerise da pored vitamina D ulogu u mineralizaciji kosti igra leptin. Povećan nivo leptina u gojaznih osoba utiče na održanje koštane gustine i bolji BMD (192).

Indeks telesnih masti (FMI) je izveden iz ITM, i on je pozitivno povezan sa BMD a negativno je povezan sa rizikom od frakture. Oduvek se smatralo da su gojazne žene zaštićene od pojave osteoporoze (193). Međutim, nekoliko novijih studija dovele su u pitanje rasprostranjeno uverenje da gojaznost štiti od preloma i sugerisali da gojaznost jeste faktor rizika za pojedine preloma (194). Masti i kosti su povezani mnogim putevima, u to su uključeni leptin, adiponektin, adipociti, estrogeni, insulin. Prekomerne telesne masti, a naročito abdominalna mast, proizvodi inflamatorne citokine koji mogu da stimulišu resorpciju kostiju i smanjuju snagu kostiju. Veći BMD neznači i bolji kvalitet kosti (broj, separaciju i gustinu povezanosti trabekula). Poznato je da upravo gojazne pacijentkinje sa T2DM iako imaju bolji BMD, imaju veći rizik od preloma kuka nego zdrave postmenopauzalne žene zbog lošijeg kvaliteta kosti (195).

Nismo našli korelaciju Fat% i mišićne snage (HGT). Stenholm S. i saradnici u studiju su potvrdili povezanost telesne masti i HGT ali ipak naglasavaju da treba uzeti u obzir i koliko je gojaznost trajla, da li je ona sama po sebi, ili su njene metaboličke posledice izazvale lošu mišićnu snagu (196).

Obzirom da je FMI bolji prediktor u predviđanju prisustva metaboličkog sindroma nego ITM (197). U prilog tome govori činjenica da osobe sa istim ITM mogu imati različiti telesni sastav, različit procenat masti koji drugačije utiče na metabolički sindrom te je bolje meriti FMI nego ITM (198). Naše ispitanice su imale FMI  $12,34 \pm 3,19 \text{ kg/m}^2$  prema kome pripadaju klasi sa viškom masti i upravo zbog toga imale veći rizik za pojavu metaboličkog sindroma koji je kod njih bio zastupljen u 69%

Koncentracija 25(OH)D je bila najniža u grupi klasa II gojaznih žena i postojala je statistički značajna razlika u vrednostima 25(OH) D između FMI klasa. Indeksa telesne mase (FMI) negativno je povezan sa 25(OH)D. Imali smo poteškoća oko nalaženja i upoređivanja

naših podataka sa studijama sličnih našoj u dostupnim naučnim bazama obzirom da je procena telesnog sastava rađena na različiti DEXA aparatima (Hologic, Lunar, Norland) koji se razlikuju po prostiranju X-zraka (lepezast ili tačkast), broju detektora, vrsta softwera za obradu podataka, atenuacija X-zraka nije ista kod svakog proizvođača. Sve to može uticati na preciznost, pouzdanost rezultata merenja komponenti telesnog sastava. O tome je pisao i Laskey MA u svom radu (199).

Koliko je poželjna doba koncentracija 25(OH) i kako ona utiče na indeks telesne mase, obim struka i metabolički sindrom govori Mc Gill AT. u svojoj studiji (200) koja ističe da je niska koncentracija 25(OH)D povezana sa porastom indeksa telesne mase i obima struka, tj da sa smanjenjem vitamina D za samo 0,74nmol/L raste ITM za 1kg/m<sup>2</sup> a da sa smanjenjem 25(OH)D od samo 0,29nmol/L raste obim struka za 1 cm. Naši podaci ukazuju da sa smanjenjem koncentracije 25(OH)D za 0.99nmol/L možemo očekivati porast ITM za 1kg/m<sup>2</sup>, a da sa smanjenjem koncentracije 25(OH)D za 0.46nmol/L možemo očekivati povećanje OS za 1cm. Obzirom da smo na osnovu dobijenih rezultata dobili povezanost 25(OH) sa MS i njegovim komponentama želeli smo da nađemo cutoff vrednost obima struka (OS) koja bi mogla u kliničkoj praksi da nam bude kao alatka za brzu procenu pacijenata da li imaju dobar ili loš vitamin D. ROC analizom dobijena je “najbolja” vrednost OS, tj. cutoff vrednost OS od 84,5cm za razgraničavanje onih koji imaju nedovoljan vitamin D, uz senzitivnost 87,5% i specifičnost 71,4%. Brzom i pravovremenom dijagnozom insuficijencije 25(OH)D bi se mogla sprečiti pojava ili pogoršanje već prisutnog MS, gubitak koštane i mišićne mase, koje su praćene smanjenim kvalitetom života i invaliditetom.

## **6 ZAKLJUČCI**

## 6. ZAKLJUČCI

Na osnovu našeg istraživanja možemo zaključiti:

1. Postmenopauzne žene imaju najčešće insuficijenciju vitamin D (25OHvitd  $37.31 \pm 16.37$  nmol/l )
2. Kod žena 57,1 god starosti češće je prisutna osteopenija
3. Na mineralnu koštanu gustinu utiče mišićna masa, indeks skeletne mišićne mase, procenat telesnih masti i 25OHD
4. Postoji pozitivna povezanost vitamin D i mišićne mase
5. Insuficijencija vitamina D povezana sa smanjenom mišićnom snagom
6. HGT je dobar za proveru mišićne snage
7. nismo našli prisustvo sarkopenije kod žena prosečne starosti 57,1 godina
8. imaju prekomernu telesnu težinu (ITM  $28,03 \pm 4,65 \text{kg/m}^2$ ) i veći obim struka (OS  $89.67 \pm 9,05 \text{cm}$ )
9. Više od 50% ima metabolički sindrom
10. Insuficijencija vitamina D povezana je sa parametrima MS (većim ITM, obimom struka, glukozom našte, insulinom i HOMA -IR
11. Procenat telesnih masti iznosi 45,5%
12. Žene sa Fat% > 40% imaju niži vitamina D od poželjnog
13. Povišen procenat telesnih masti (Fat%) povezan je sa insuficijencijom vitamina D i sa parametrima MS (insulin, HOMA IR)
14. Kod žena sa OS > 84,5cm možemo očekivati nižu koncentraciju vitamina D od poželjnog

**7**  
**LITERATURA**

## REFERENCE:

1. <http://www.vitamindcouncil.org/>
2. Tukaj C. Adequate level of vitamin D is essential for maintaining good health. *Postepy Hig Med Dosw.* 2008; 62:502-10.
3. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(4):1080S-6S.
4. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79(3):362-71.
5. Hochberg Z. Vitamin D and Rickets. *Endocr Dev. Basel, Karger,*2003;vol 6:1-13.
6. DeLuca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep.* 2014; 3:479.
7. Handbook of vitamin D in human health. Watson RR. Netherland 2013.
8. <http://www.precisionnutrition.com/stop-vitamin-d>
9. Brandi ML. Indications on the use of vitamin D and vitamin D metabolites in clinical phenotypes. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2010;7(3):243-50.
10. Rheem DS, Baylink DJ, Olafsson S, Jackson CS, Walter MH. Prevention of colorectal cancer with vitamin D. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(7-8):775-84.
11. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology.* 2011;134(2):123-39.
12. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta.* 2006;371(1-2):1-12.
13. Pike WJ, Meyer MB. The Vitamin D Receptor: New Paradigms for the Regulation of Gene Expression by 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010; 39(2): 255–69.
14. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):471-8.
15. Morris HA, Anderson PH. Autocrine and Paracrine Actions of Vitamin D. *Clin Biochem Rev.* 2010; 31(4): 129–138.
16. Bikle D. Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action. on <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>

17. Rejnmark L, Lauridsen AL, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Diurnal rhythm of plasma 1,25-dihydroxyvitamin D and vitamin D-binding protein in postmenopausal women: relationship to plasma parathyroid hormone and calcium and phosphate metabolism. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(5):635-42.
18. Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2009; 20:239-44.
19. Diffey BL. Modelling the seasonal variation of vitamin D due to sun exposure. *Br J Dermatol.* 2010;162(6):1342-8.
20. Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, Eggersdorfer M, Hilger J, Hoffmann K, et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations. *Arch Osteoporos.* 2012;7:155-72.
21. Arneson WL, Arneson DL. Current Methods for Routine Clinical Laboratory Testing of Vitamin D Levels. *Lab Medicine* 2013;44(1):e38-e42.
22. Hollis BW. Measuring 25-hydroxyvitamin D in a clinical environment: challenges and needs. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):507S-10S.
23. Holick MF, Binkley NC, Bischoff - Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
24. Institute of Medicine (IOM). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington, DC: National Academies Press, 2011.
25. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
26. Leysens C, Verlinden L, Verstuyf A. The future of vitamin D analogs. *Front Physiol.* 2014; 5: 122.
27. [http://www.stargateuk.info/vitamind/Disease\\_Prevention\\_chart\\_uk.doc](http://www.stargateuk.info/vitamind/Disease_Prevention_chart_uk.doc).
28. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. "Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response" *Science* 2006;311 (5768): 1770–3.
29. Aloia JF, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2007; 135(7):1095-6.

30. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun. Rev.* 2006; 5: 114-7.
31. Hoang MT, Defina LF, Willis BL, Leonard DS, Weiner MF, Brown ES. Association between low serum 25-hydroxyvitamin D and depression in a large sample of healthy adults: the Cooper Center longitudinal study. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(11):1050-5.
32. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens.* 2007;20(7):713-9.
33. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension.* 2010;55(5):1283-8.
34. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001;358(9292):1500-3.
35. <http://www.ns.umich.edu/Releases/2005/Feb05/img/bone.jpg>
36. van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, Roelse M, Weyts F, Chiba H et al. Evidence that both 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 24-hydroxylated D<sub>3</sub> enhance human osteoblast differentiation and mineralization. *J Cell Biochem* 2006;99:922-35.
37. Mena C, Barsony J, Reddy SV, Cornish J, Cundy T, Roodman GD. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> hypersensitivity of osteoclast precursors from patients with Paget's disease. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 228-36.
38. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95(7): 3597-602.
39. Kondo T, Kitazawa R, Maeda S, Kitazawa S. 1 $\alpha$ , 25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> rapidly regulates the mouse osteoprotegerin gene through dual pathways. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1411-9.
40. Lewiecki EM. New targets for intervention in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(11):631-8.



41. Zarei A, Morovat A, Javaid K, Brown CP. Vitamin D receptor expression in human bone tissue and dose-dependent activation in resorbing osteoclasts. *Bone Res.* 2016; 4: 16030.
42. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis: Technical report series 843. Geneva: WHO, 194.
43. Clarke B. Normal Bone Anatomy and Physiology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Nov; 3(Suppl 3): S131–9.
44. Vujović S. Kost i Menopauza. U : Vujović S. Menopauza. Beograd: Medicinski fakultet;1998.p94-100.
45. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med.* 2006; 260: 245-54.
46. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holcik MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomised, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:234-9.
47. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation. A metaanalysis od randomized controlled Trials. *JAMA* 2005; 293:2257-64.
48. Moreno-Reyes R, Carpentier YA, Boelaert M, El Moumni K, Dufourny G, Bazelmans C, et al. Vitamin D deficiency and hyperparathyroidism in relation to ethnicity: a cross-sectional survey in healthy adults. *Eur J Nutr.* 2009; 48(1):31-7.
49. Rizzoli R, Eisman JA, Norquist J, Ljunggren Ö, Krishnarajah G, Lim S-K, et al. Risk factors for vitamin D inadequacy among women with osteoporosis: an international epidemiological study. *Int J Clin Pract.* 2006; 60(8):1013-9.
50. <https://www.iofbonehealth.org/epidemiology>
51. Rejnmark L. Effects of vitamin d on muscle function and performance: a review of evidence from randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis.* 2011;2(1):25–37.
52. Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, Pandey S, Wang P, Goldenberg N, et al. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (<32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. *Trawsl Res.* 2009;153: 11–6.

53. Skaria J, Katiyar BC, Srivastava TP, Dube B. Myopathy and neuropathy associated with osteomalacia. *Acta Neurol Scand.* 1975;51:37–58.
54. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: A randomized controlled trial. *Cerebrovas Dis* 2005;20:187–92.
55. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004a;19:265–9B.
56. Marcinkowska E. A run for a membrane vitamin D receptor. *Biol Signals Recept* 2001;10: 341–9.
57. Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology.* 2003;144:5138–44.
58. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. *J Biol Chem* 1985;260:8882–91.
59. Costa EM, Blau HM, Feldman D. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells. *Endocrinology* 1986;119:2214–20.
60. Zanella SB, Collins ED, Marinissen MJ, Norman AW, Boland RL. Vitamin D receptor expression in chicken muscle tissue and cultured myoblasts. *Horm Metab Res* 1997;29:231–6.
61. Wassner SJ, Li JB, Sperduto A, Norman ME. Vitamin D deficiency, hypocalcemia, and increased skeletal muscle degradation in Rats. *J Clin Invest.* 1983;72:102-12.
62. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int.* 2000;66:419–24.
63. Mowe M, Haug E, Bohmer T. Low serum calcidol concentration in older adults with reduced muscular function. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:220–6.
64. Melton LJ, Khosla S, Crowson CS, O'Connor MK, O'Fallon M, Riggs BL. Epidemiology of sarcopenia. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:625-30.
65. <https://en.wikipedia.org/wiki/Sarcopenia>

66. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147:755-63.
67. Tanko LB, Movsesyan L, Mouritzen U, Christiansen C, Svendsen OL. Appendicular lean tissue mass and the prevalence of sarcopenia among healthy women. *Metabolism* 2002;51:69-74.
68. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57:M772-7.
69. Patel HP, Syddall HE, Jameson K, Robinson S, Denison H, Roberts HC, et al. Prevalence of sarcopenia in community - dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition : findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). *Age Ageing*. 2013;42(3):378-84.
70. Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. Sarcopenia and mortality among a population-based sample of community-dwelling older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016; 7(3):290-8.
71. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997;127:990s-1s.
72. Walston JD. Sarcopenia in older adults. *Curr Opin Rheumatol*. 2012; 24(6): 623-7.
73. Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev* 1999;107:123-36.
74. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. "Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People". *Age Ageing*. 2010;39 (4): 412-23.
75. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003;95(5):1851-60.
76. Zagotta I, Dimova EY, Debatin KM, Wabitsch M, Kietzmann T, Fischer-Posovszky P. Obesity and inflammation: reduced cytokine expression due to resveratrol in a human in vitro model of inflamed adipose tissue. *Front Pharmacol*. 2015;6:79.

77. Fernández-Riejos P, Najib S, Santos-Alvarez J, Martín-Romero C, Pérez-Pérez A, González-Yanes C, et al. Role of leptin in the activation of immune cells. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:568343.
78. Hickey MS, Israel RG, Gardiner SN, Considine RV, McCammon MR, Tyndall GL, et al. Gender differences in serum leptin levels in humans. *Biochem Mol Med.* 1996;59(1):1-6.
79. Pereira MA, Jacobs DR Jr, Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA.* 2002;287(16):2081-9.
80. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):690-3.
81. Bikle DD. Vitamin D. Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol.* 2014; 21(3): 319–29.
82. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(5):820-5.
83. Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the Aetiology and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Endocrinol.* 2012;77(3):343-50.
84. Camus JP. *Revue du Rhumatisme et des Maladies Osteo-Articulaires.* 1966;33:10-14.
85. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006; 23(5):469-80.
86. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2006.
87. Pollex RL, Hegele RA. Genetic determinants of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3(9): 482–9.
88. Eshtiaghi R, Esteghamati A, Nakhjavani M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. *Maturitas* 2010;65(3):262-6.
89. Cho GJ, Lee JH, Park HT, Shin JH, Hong SC, Kim T, et al. Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome. *Menopause.* 2008;15(3):524-9.

90. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3):356-9.
91. McKeigue PM. Ethnic variation in insulin resistance and risk of type 2 diabetes. In: Reaven GM, Laws A, editors. *Insulin Resistance: The Metabolic Syndrome X*. Oxford: Blackwell Publishing; 1999.p. 19-34.
92. Mozumdar A, Liguori G. Persistent Increase of Prevalence of Metabolic Syndrome Among U.S. Adults: NHANES III to NHANES 1999–2006. *Diabetes Care*. 2011; 34(1): 216–9.
93. Risto J Kaaja. Metabolic syndrome and the menopause. *Menopause Int*.2008; 14: 21-5.
94. Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DI, Janssen I, Gallagher D, Morley JE. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res*. 2004; 12 (12): 1995-2004.
95. Yoldemir T, Yavuz DG. The association of osteopenia with levels of serum 25-hydroxyvitamin D and HOMA-IR values. *Climacteric*. 2014; 17(3):268-72.
96. Anagnostis P, Dimopoulou C, Karras S, Lambrinoudaki I, Goulis DG. Sarcopenia in post-menopausal women: Is there any role for vitamin D? *Maturitas*. 2015; 82(1):56-64.
97. Gonzalez Pardo V, Russo de Boland A. Age-related changes in the response of intestinal cells to 1 alpha, 25(OH)(2)-vitamin D-3. *Ageing Res Rev*. 2013; 12(1): 76-89.
98. Pérez-López FR, Brincat M, Erel CT, Tremollieres F, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, et al. EMAS position statement: Vitamin D and postmenopausal health. *Maturitas*. 2012; 71(1):83-8.
99. Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Bentkover JD, Sen SS. Vitamin D inadequacy among postmenopausal women:a systematic review.*QJM*. 2005;9 8(9):667-76.
100. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, Norbiato G. High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for initial screening. *Osteoporos Int* 1999; 9:226–9.
101. Bruyère O, Malaise O, Neuprez A, Collette J, Reginster JY. Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(8):1939-44.

102. Asadi M, Jouyandeh Z, Nayebzadeh F, Qorbani M. Does aging increase vitamin D serum level in healthy postmenopausal women? *Acta Med Iran*. 2013;51(10):701-4.
103. González G. Vitamin D status among healthy postmenopausal women in South America. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(1):117-20.
104. Lim SK, Kung AW, Sompongse S, Soontrapa S, Tsai KS. Vitamin D inadequacy in postmenopausal women in Eastern Asia. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24(1):99-106.
105. Gravena A, Brischilia S, Lopes T, Agnolo C, Carvalho M, Pelloso S. Excess weight and abdominal obesity in postmenopausal Brazilian women: a population based study. *BMC Women's Health* 2013; 13:46.
106. Williams LT, Hollis JL, Collins CE, Morgan PJ. The 40-Something randomized controlled trial to prevent weight gain in mid-age women. *BMC Public Health*. 2013;13:1007.
107. Sowers M, Zheng H, Tomey K, Karvonen Gutierrez C, Jannausch M, Li X, et al. 6-year changes in body composition in women at mid-life: ovarian and chronological aging *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(3): 895–901.
108. Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in bone mineral density with age in men and women: a longitudinal study. *Osteoporos Int*. 2002;13(2):105-12.
109. Mishra AK, Gajjar K, Patel K. Association between Body Mass Index and Bone Mineral Density among healthy women in India. *Int J Med Res Health Sci*. 2016; 5(4):156-60.
110. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseney MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2001; 12(7):519–28.
111. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. “Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study,” *J Bone Miner Res*. 1993; 8(5):567-73.
112. <https://www.shef.ac.uk/FRAX/>
113. von Muhlen D, Safii S, Jassal SK, Svartberg J, Barrett-Connor E. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int*. 2007; 18(10): 1337-44.

114. Hernandez JL, Olmos JM, Pariente E, Martinez J, Valero C, Garcia-Velasco P, et al. Metabolic syndrome and bone metabolism: the Camargo Cohort study. *Menopause*. 2010; 17(5): 955-61.
115. Kinjo M, Setoguchi S, Solomon DH. Bone mineral density in adults with the metabolic syndrome: analysis in a population-based U.S. sample. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(11): 4161-4.
116. Tseng YH, Huang KC, Liu ML, Shu WT, Sheu WH. Association between metabolic syndrome (MS) and bone mineral loss: a cross-sectional study in Puli Township in Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009; 49(Suppl 2): S37-S40.
117. Kim KC, Shin DH, Lee SY, Im JA, Lee DC. Relation between obesity and bone mineral density and vertebral fractures in Korean postmenopausal women. *Yonsei Med J*. 2010;51(6): 857-63.
118. Kim HY, Choe JW, Kim HK, Bae SJ, Kim BJ, Lee SH, et al. Negative association between metabolic syndrome and bone mineral density in Koreans, especially in men. *Calcif Tissue Int*. 2010;86(5): 350-8.
119. Guzmán Ibarra M, Ablanedo Aguirre J, Armijo Delgadillo R, García Ruíz Esparza M. Prevalence of osteopenia and osteoporosis assessed by densitometry in postmenopausal women. *Ginecol Obstet Mex*. 2003;71:225-32.
120. Rassouli A, Milanian I, Moslemi-Zadeh M. Determination of serum 25-hydroxyvitamin D3 levels in early postmenopausal Iranian women: relationship with bone mineral density. *Bone*. 2001;29:428–30.
121. Sadat-Ali M, Al Elq AH, Al-Ali AK. Influence of vitamin D levels on bone mineral density and osteoporosis. *Ann Saudi Med*. 2011; 31(6): 602–8.
122. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study on younger and older adults. *Am J Med*. 2004;1:634–9.
123. Fradinger EE, Zanchetta JR. Vitamin D and bone mineral density in ambulatory women living in Buenos Aires, Argentina. *Osteoporos Int*. 2001;12:24–7.
124. Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor NM, Looman CW, Smit JH, Lips P. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone

- and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1244–50.
125. Hosseinpanah F, Rambod M, Hossein-nejad A, Larijani B, Azizi F. Association between vitamin D and bone mineral density in Iranian postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2008;26:86–92.
126. Stone K, Bauer DC, Black DM, Sklarin P, Ensrud KE, Cummings SR. Hormonal predictors of bone loss in elderly women: a prospective study. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res.* 1998;13(7):1167–74.
127. Garnero P, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study. *Bone.* 2007;40:716–22.
128. Ho-Pham LT, Nguyen ND, Lai TQ, Nguyen TV. Contributions of lean mass and fat mass to bone mineral density: a study in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:59.
129. Lindsey C, Brownbill RA, Bohannon RA, Ilich JZ. Association of physical performance measures with bone mineral density in postmenopausal women. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(6):1102-7.
130. Dixon WG, Lunt M, Pye SR, Reeve J, Felsenberg D, Silman AJ, et al. European Prospective Osteoporosis Study Group. Low grip strength is associated with bone mineral density and vertebral fracture in women. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(5):642-6.
131. Ozgocmen S, Karaoglan B, Cimen OB, Yorgancioglu ZR. Relation between grip strength and hand bone mineral density in healthy women aged 30 - 70. *Singapore Med J.* 2000;41(6):268-70.
132. Foley KT, Owings TM, Pavol MJ, Grabiner MD. Maximum grip strength is not related to bone mineral density of the proximal femur in older adults. *Calcif Tissue Int.* 1999;64(4):291-4.
133. Bevier WC, Wiswell RA, Pyka G, Kozak KC, Newhall KM, Marcus R. Relationship of body composition, muscle strength, and aerobic capacity to bone mineral density in older men and women. *J Bone Miner Res* 1989;4:421–32.



134. Kim SW, Lee HA, Cho E-H. Low Handgrip Strength is Associated with Low Bone Mineral Density and Fragility Fractures in Postmenopausal Healthy Korean Women. *Journal of Korean Medical Science*. 2012;27(7):744-7.
135. Kaji H. Interaction between Muscle and Bone. *Journal of Bone Metabolism*. 2014;21(1):29-40.
136. Miyazaki T, Iwasawa M, Nakashima T, Mori S, Shigemoto K, Nakamura H, et al. Intracellular and extracellular ATP coordinately regulate the inverse correlation between osteoclast survival and bone resorption. *J Biol Chem*. 2012;287(45):37808-23.
137. Müller-Höcker J. Cytochrome c oxidase deficient fibres in the limb muscle and diaphragm of man without muscular disease: an age-related alteration. *J Neurol Sci*. 1990;100(1-2):14-21.
138. Reginster JY, Beaudart C, Buckinx F, Bruyère O. Osteoporosis and sarcopenia: two diseases or one? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(1):31-6.
139. Aloia JF, McGowan DM, Vaswani AN, Ross P, Cohn SH. Relationship of menopause to skeletal and muscle mass. *Am J Clin Nutr*. 1991;53(6):1378-83.
140. Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(5):950-4.
141. Douchi T, Oki T, Nakamura S, Ijuin H, Yamamoto S, Nagata Y. The effect of body composition on bone density in pre- and postmenopausal women. *Maturitas*. 1997;27(1):55-60.
142. Winters KM, Snow CM. Body composition predicts bone mineral density and balance in premenopausal women. *J Womens Health Gend Based Med*. 2000;9(8):865-72.
143. Bakker I, Twisk JW, Van Mechelen W, Kemper HC. Fat-free body mass is the most important body composition determinant of 10-yr longitudinal development of lumbar bone in adult men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2607-13.
144. Kaji H. Linkage between muscle and bone: common catabolic signals resulting in osteoporosis and sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16:272-7.
145. Genaro PS, Pereira GA, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Martini LA. Influence of body composition on bone mass in postmenopausal osteoporotic women. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;51(3):295-8.

146. Walsh MC, Hunter GR, Livingstone MB. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2006;17(1):61-7.
147. Lee I, Cho J, Jin Y, Ha C, Kim T, Kang H. Body Fat and Physical Activity Modulate the Association Between Sarcopenia and Osteoporosis in Elderly Korean Women. *J Sports Sci Med.* 2016;15(3):477-82.
148. Marwaha RK, Garg MK, Bhadra K, Mithal A, Tandon N. Assessment of lean (muscle) mass and its distribution by dual energy X-ray absorptiometry in healthy Indian females. *Arch Osteoporos.* 2014;9:186.
149. Gonnelli S, Caffarelli C, Cappelli S, Rossi S, Giordano N, Nuti R. Gender-specific associations of appendicular muscle mass with BMD in elderly Italian subjects. *Calcif Tissue Int.* 2014;95(4):340-8.
150. Cooper C, Dere W, Evans W, Kanis JA, Rizzoli R, Sayer AA, et al. Frailty and sarcopenia: definitions and outcome parameters. *Osteoporos Int.* 2012;23:1839–48.
151. Maltais ML, Desroches J, Dionne IJ. Changes in muscle mass and strength after menopause. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2009; 9: 186-97.
152. Cipriani C, Romagnoli E, Carnevale V, Raso I, Scarpello A, Angelozzi M, et al. Muscle strength and bone in healthy women: effect of age and gonadal status. *Hormones (Athens).* 2012;11(3):325-32.
153. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006; 61(10):1059-64.
154. Larsson L, Li X, Frontera WR. Effects of aging on shortening velocity and myosin isoform composition in single human skeletal muscle cells. *Am J Physiol.* 1997; 272:C638-49.
155. Delbono O. Neural control of aging skeletal muscle. *Aging Cell.* 2003; 2:21-9.
156. Manini TM, Clark BC. Dynapenia and aging: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67(1):28-40.
157. Delmonico Mj, Harris TB, Visser M, Park SW, Corny MB, Velasquez-Mieyer P, et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90:1579-85.

158. Dominguez LJ, Barbagallo M. The cardiometabolic syndrome and sarcopenic obesity in older persons. *J Cardiometab Syndr*. 2007;2 (3):183-9.
159. <http://dynapenia.blogspot.com>.
160. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(10):772-83.
161. Rikkonen T, Sirola J, Salovaara K, Tuppurainen M, Jurvelin JS, Honkanen R, et al. Muscle strength and body composition are clinical indicators of osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2012;91:131-8.
162. Gallagher D, Ruts E, Visser M, Heshka S, Baumgartner RN, Wang J, et al. Weight stability masks sarcopenia in elderly men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279(2):E366-75.
163. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantchia P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014; 15:95-101.
164. Kwon HJ, Ha YC, Park HM. The Reference Value of Skeletal Muscle Mass Index for Defining the Sarcopenia of Women in Korea. *Journal of Bone Metabolism*. 2015;22(2):71-5.
165. Wen X, Wang M, Jiang CM, Zhang YM. Are current definitions of sarcopenia applicable for older Chinese adults? *J Nutr Health Aging*. 2011;15:847-51.
166. Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev*. 1986;7(4):434-48.
167. Liu G, Lu L, Sun Q, Ye X, Sun L, Liu X, et al. Poor vitamin D status is prospectively associated with greater muscle mass loss in middle-aged and elderly Chinese individuals. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(10):1544-51.
168. Ko MJ, Yun S, Oh K, Kim K. Relation of serum 25-hydroxyvitamin D status with skeletal muscle mass by sex and age group among Korean adults. *Br J Nutr*. 2015;114(11):1838-44.
169. Janssen HC, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, van der Schouw YT. Vitamin D and muscle function: is there a threshold in the relation? *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):627.e13-8.

170. Tieland M, Brouwer-Brolsma EM, Nienaber-Rousseau C, van Loon LJ, De Groot LC. Low vitamin D status is associated with reduced muscle mass and impaired physical performance in frail elderly people. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(10):1050-5.
171. Annweiler C, Beauchet O, Berrut G, Fantino B, Bonnefoy M, Herrmann FR, et al. Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and muscle strength among older women? Results from baseline assessment of the EPIDOS study. *J Nutr Health Aging.* 2009;13(2):90-5.
172. Boonen S, Lysens R, Verbeke G, Joosten E, Dejaeger E, Pelemans W, et al. Relationship between age-associated endocrine deficiencies and muscle function in elderly women: a cross-sectional study. *Age Ageing.* 1998;27(4):449-54.
173. Mowé M, Haug E, Bøhmer T. Low serum calcidiol concentration in older adults with reduced muscular function. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47(2):220-6.
174. Verreault R, Semba RD, Volpato S, Ferrucci L, Fried LP, Guralnik JM. Low serum vitamin d does not predict new disability or loss of muscle strength in older women. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(5):912-7.
175. Anagnostis P, Dimopoulou C, Karras S, Lambrinouadaki I, Goulis DG. Sarcopenia in post-menopausal women: Is there any role for vitamin D? *Maturitas.* 2015;82(1):56-64.
176. Eshtiaghi R, Esteghamati A, Nakhjavani M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. *Maturitas.* 2010;65(3):262-6.
177. Pandey S, Srinivas M, Agashe S, Joshi J, Galvankar P, Prakasam CP, et al. Menopause and metabolic syndrome: A study of 498 urban women from western India. *Journal of Mid-Life Health.* 2010;1(2):63-9.
178. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: The Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med.* 2008;168:1568-75.
179. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1228-30.
180. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004;27:2813-8.

181. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:820-5.
182. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2010;65:225-36.
183. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab) *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1953-61.
184. Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5:8.
185. Gonnelli S, Caffarelli C, Cappelli S, Rossi S, Giordano N, Nuti R. Gender-specific associations of appendicular muscle mass with BMD in elderly Italian subjects. *Calcif Tissue Int.* 2014;95(4):340-8.
186. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):694-701.
187. Rico H, Revilla M, Villa LF, Ruiz-Contreras D, Hernandez ER, Alvarez de Buergo M. The four-compartment models in body composition: data from a study with dual-energy X-ray absorptiometry and near-infrared interactance on 815 normal subjects. *Metabolism.* 1994;43:417-22.
188. Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Age- and menopause-associated variations in body composition and fat distribution in healthy women as measured by dual-energy X-ray absorptiometry. *Metabolism* 1995;44:369-73.
189. Peppas M, Koliaki C, Hadjidakis DI, Garoflos E, Papaefstathiou A, Katsilambros N, et al. Regional fat distribution and cardiometabolic risk in healthy postmenopausal women. *Eur J Intern Med.* 2013;24(8):824-31.
190. Moschonis G, Tanagra S, Koutsikas K, Nikolaidou A, Androutsos O, Manios Y. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and body composition in

- postmenopausal women: the postmenopausal Health Study. *Menopause*. 2009; 16(4):701-7.
191. Fatima SS, Farooq S, Tauni MA, Irfan O, Alam F. Effect of raised body fat on vitamin D, leptin and bone mass. *J Pak Med Assoc*. 2015;65(12):1315-9.
192. Sato M, Takeda N, Sarui H, Takami R, Takami K, Hayashi M, et al. Association between serum leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers of bone turnover in adult men. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86:5273-6.
193. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res*. 1993;8:567-73.
194. Gonnelli S, Caffarelli C, Nuti R. Obesity and fracture risk. *Clini Cases Miner Bone Metab*. 2014;11(1):9-14.
195. Oei L, Rivadeneira F, Zillikens MC, Oei EHG. Diabetes, Diabetic Complications, and Fracture Risk. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13(2):106-15.
196. Stenholm S, Sallinen J, Koster A, Rantanen T, Sainio P, Heliövaara M, et al. Association between Obesity History and Hand Grip Strength in Older Adults— Exploring the Roles of Inflammation and Insulin Resistance as Mediating Factors. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66(3): 341-8.
197. Liu P, Ma F, Lou H, Liu Y. The utility of fat mass index vs. body mass index and percentage of body fat in the screening of metabolic syndrome. *BMC Public Health*. 2013;13:629.
198. Wang J, Rennie KL, Gu W, Li H, Yu Z, Lin X. Independent associations of body-size adjusted fat mass and fat-free mass with the metabolic syndrome in Chinese. *Ann Hum Biol*. 2009;36:110-21.
199. Laskey MA. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Nutrition*. 1996;12(1):45-51.
200. McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D<sub>3</sub> with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J*. 2008;7:4.

## SPISAK SKRAĆENICA

25(OH)D – vitamin D

VDBP – vitamin D-vezujući protein

PTH – paratiroidni hormon

VDR – Vitamin D receptor

RXR – retinoid X receptor

FGF23 – faktor rasta fibroblasta

IGF-1 – insulinu sličan factor rasta-1

GH – hormon rasta

SLE – sistemski lupus eritematosus

RA – reumatoidni artritis

RANKL – nuklearni faktor  $\kappa$ B ligand

OPG – protegerin

IOF – Internacionalna Fondacija za Osteoporozu

EWGSOP – Evropska radna grupa za sarkopeniju kod starijih ljudi

DXA – denzitometrija X zracima dvostruke energije

BMD – Mineralna koštana gustina

AMM – Apendikularna mišićna masa

HGT – test mišićne snage

GS – brzina hoda na distancu

MS – metabolički sindrom

ITM – Indeks telesne mase

OGTT – test oralnog opterećenja glukozom

HDL-c – HDL-holesterol

TG – trigliceridi

OS – Obim struka

IFG – povišena glikemija našte

ITG – Intolerancija glukoze

DM – dijabetes mellitus tip 2

HTA – arterijska hipertenzija

IDF – Međunarodno udruženje za dijabetes  
HOMA-IR – Homeostazni model insulinske resistancije  
FPG – glikemijan našte  
PPG – glikemija nakon 2h  
FSH – Folikulo stimulišući hormon  
FM – Ukupna telesna mast  
Fat% - telesna mast u %  
FMI – Indeks telesnih masti  
SMI – Indeks skeletne mišićne mase  
MM – Ukupna mišićna masa



## ***Biografija***

Miljanka Vuksanović, rođena 21.05.1972 godine u Beogradu. Nakon završene Osme beogradske gimnazije upisuje Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Osnovne studije završava 1998. godine sa prosečnom ocenom 9.00 i stiže zvanje doktora medicine. Te iste godine upisuje poslediplomske studije iz uže naučne oblasti - endokrinologije. Započinje volonterski staž na Klinici za interne bolesti KBC "Zvezdara", da bi bila primljena u stalni radni odnos 2000.godine kada upisuje i specijalizaciju iz intrene medicine. Magistarski rad iz uže naučne oblasti endokrinologije pod naslovom „Efekat HRT na glikoregulaciju i lipide u postmenopauzalnom periodu kod žena sa tip 2 šećernom bolesti i hiperlipidemijom“ odbranila 2004.godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu (mentor Prof dr Srđan Popović, komentor Prof dr Teodora Beljić Živković). Specijalizaciju iz interne medicine završila 2005.godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, nakon čega radi na Kliničkom odeljenju za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KBC »Zvezdara«. Godine 2010.god. odobrena joj je izrada doktorske disertacije na Medicinskom fakultetu u Univerziteta u Beogradu, pod nazivom „Povezanost nivoa vitamina D i pojave sarkopenije i osteopenije kod postmenopauzalnih žena sa metaboličkim sindromom“ (mentor Prof dr Teodora Beljić Živković). Novembra 2016.godine izabrana u zvanje kliničkog asistenta za užu naučnu oblast interna medicina (endokrinologija) na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Usavršavanja iz endokrinologije i ultrazvučne dijagnostike, osteodenzitometrije. Učestvovala u brojnim kliničkim studijama ka istraživač. Imala učešće u projektu pod nazivom "Čvrsto sam rešila" - Vodič za zdrav život žena u menopauzi pod pokroviteljstvom Udruženja reumatologa Srbije i Srpskog društva za borbu protiv osteoporoze.

U više navrata učestvovala kao organizator i predavač na kontinuiranoj medicinskoj edukaciji. Objavila više naučnih i stručnih radova iz oblasti endokrinologije. Koautor u više poglavlja poglavlja u knjigama iz oblasti osteoporoze.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a \_\_\_\_\_ Miljanka Vuksanović \_\_\_\_\_

broj upisa \_\_\_\_\_

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

POVEZANOST NIVOA VITAMINA D I POJAVE SARKOPENIJE I OSTEOPENIJE KOD  
ŽENA SA METABOLIČKIM SINDROMOM U POSTMENOPAUIZU

---

---

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 01.12.2016.

Miljanka Vuksanović

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora \_\_\_\_\_ Miljanka Vuksanović \_\_\_\_\_

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada „POVEZANOST NIVOVA VITAMINA D I POJAVE SARKOPENIJE I  
OSTEOPENIJE KOD ŽENA SA METABOLIČKIM SINDROMOM U  
POSTMENOPAUIZU”

Mentor \_\_\_\_\_ Prof. Dr Teodora Beljić Živković \_\_\_\_\_

Potpisani \_\_\_\_\_ Miljanka Vuksanović \_\_\_\_\_

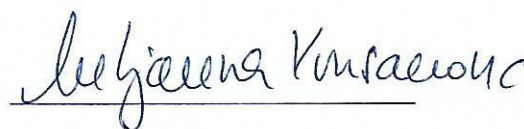
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, \_\_\_\_\_ 01.12.2016. \_\_\_\_\_

  
\_\_\_\_\_

Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“POVEZANOST NIVOVA VITAMINA D I POJAVE SARKOPENIJE I OSTEOPENIJE  
KOD ŽENA SA METABOLIČKIM SINDROMOM U POSTMENOPAUIZU”

---

---

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 01.12.2016.



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.