

# MAKRO-IN MIKROHRANILA PRI ZDRAVLJENJU OSTEOPOROZE

## MACRO- AND MICRONUTRIENTS AT TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Janja Marc, mag. farm., spec. med. biokem.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Aškerčeva 7, Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: janja.marc@ffa.uni-lj.si

## 1 UVOD

Med mikrohranila uvrščamo esencialne elemente, ki so nujni za normalen razvoj in delovanje organizma in jih običajno potrebujemo v količinah manjših od 100 mg dnevno ter vitamine, ki so heterogena skupina organskih spojin in jih je potrebno vnašati s hrano v mikrogramskih ali miligramskih dnevni količinah. Med mikrohranila uvrščamo mikroelemente: cink, selen, baker, kobalt, krom, molibden, mangan, bor in fluor in vitamine A, C, D, E, K in vitamine B kompleksa. Človek jih večinoma pridobi z rastlinsko hrano (1). Poleg mikrohranil potrebujemo tudi "makrohranila", ki jih moramo vnašati v telo v količinah večjih od 100mg in vključujejo: kalcij, fosfor, železo, natrij, magnezij, kalij in

## POVZETEK

Na poroznost kostnega tkiva vplivajo različni dejavniki: spol, starost, teža, hormonski status, stanje mišic, genetsko ozadje in prehrana. Podajam pregled makro- in mikrohranil, ki pomembno vplivajo na delovanje kostnih celic in mineralizacijo kolagena. Prikazani so biokemijska vloga in rezultati kliničnih raziskav o osteoporozi za štiri glavna makrohranila: kalcij, vitamin D, fosfor in magnezij ter za štiri mikrohranila: vitamin C, vitamin K, fluor in cink. Navedeni so vnosi teh hranil, ki jih priporočata Evropska agencija za varno hrano in Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Vnos omenjenih makro- in mikrohranil je nujen zato, da se kvaliteta kostnine ne slabša, vendar pa njene poroznosti na ta način ni mogoče zmanjšati. Obstajajo dokazi, da mikrohranila ojačajo učinke antiresorptivnega zdravljenja osteoporoze z zolendronatom. Lahko omilijo sekundarno osteoporozo kot neželen učinek pri drugih zdravljenjih. Pozitivni učinki mikrohranil so močnejši, če jih vnašamo skupaj in če jih kombiniramo z ustrezno fizično aktivnostjo.

Ključne besede:

## KLJUČNE BESEDE:

povprečne potrebe, esencialni elementi, elementi v sledovih, vitamini

## ABSTRACT

The porosity of the bone tissue is affected by different factors: gender, age, weight, hormonal status, muscle condition, genetic background and diet. The aim of this paper is to review the macro- and micronutrients, which significantly affect the function of the bone cells and mineralization of the bone collagen. The paper is presenting the biochemical role and results of clinical studies on the impact on bone mineral density and/or osteoporotic bone fractures for four main macronutrients: calcium, vitamin D, phosphorus and magnesium, as well as for four micronutrients: vitamin C, vitamin K, fluorine and zinc. In addition, the adequate intake for described nutrients recommended by the European food safety authority and the Institute of public health of the Republic of Slovenia are presented as well. In conclusion, the intake of the above mentioned macro- and micronutrients is necessary to maintain the quality of bone tissue. However, they are not



able to decrease the porosity of bone tissue. There are evidences shown, that theses nutrients can increase the effects of the antiresorptive treatment of osteoporosis with zoledronate or reduce secondary osteoporosis as the adverse effect on bone tissue in other therapies. The positive effects of the micronutrients are stronger if they are taken together, and if they are combined with appropriate physical activity.

**KEY WORDS:**

Average requirement, Essential elements, Trace elements, Vitamins

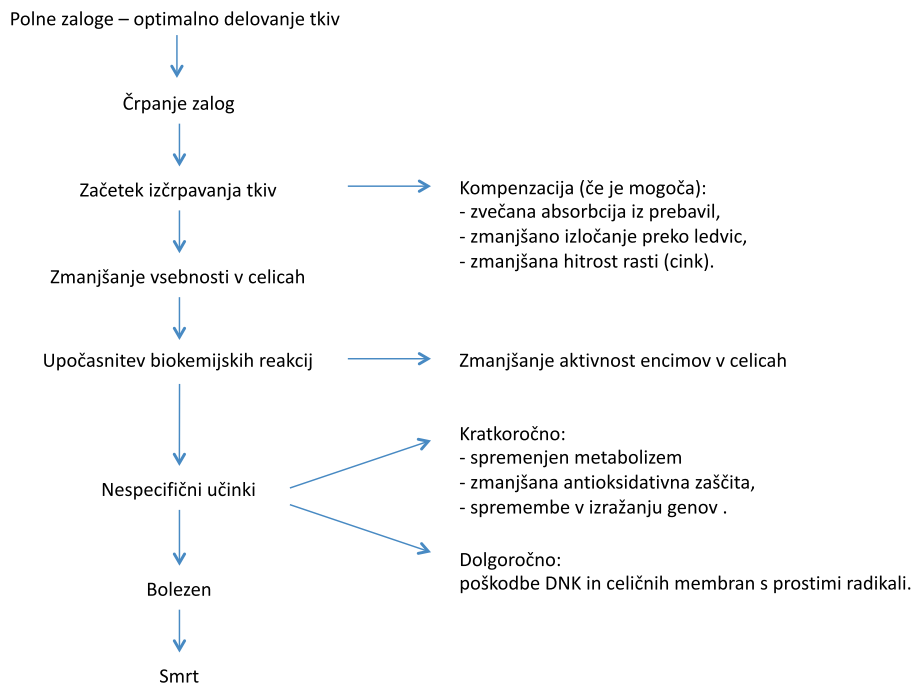
železa in vitamina A in dosegla, da se je obolevnost otrok v nerazviti državah zmanjšala za polovico (3). Po drugi strani se vsebnost hranil v hrani zmanjšuje, saj je intenzivno kmetijstvo v nekaterih državah precej osiromašilo prst, predvsem s cinkom in železom. Problem skušajo reševati z uporabo posebnih mineralnih gnojil.

Tudi za zdrave kosti in preprečevanje kostnih bolezni so poleg zadostnega vnosa kalcija, magnezija, natrija in vitamina D potrebna mikrohranila.

## 2 SESTAVA KOSTNEGA TKIVA

klor. Dolgotrajno pomanjkanje vseh hranil povzroči motnje v delovanju celic in tkiv in lahko povzroči motnje v razvoju in/ali nastanek različnih bolezni (Slika 1). Ta stanja lahko učinkovito preprečimo s preskrbo in vnosom mikrohranil z običajno hrano ali pa v obliki prehranskih dodatkov. Da je pomanjkljiva oskrba z mikrohranili povezana z veliko obolevnostjo otrok v nerazvitem svetu, je upošteval tudi UNICEF in 1990 v Ottawi ustanovil Iniciativo za mikrohranila (2). Ta je pripravila programe za odpravo pomanjkanja joda,

Kostnina spada med vezivna tkiva, saj večino predstavlja medceličnina oz. izven celični matriks. Tega sestavlja kolagensko ogrodje (35%) in vgrajeni minerali (65%), medtem ko je kostnih celic relativno malo. Biokemijsko delimo kostnino na anorganski in organski del. Organski del predstavljajo kostne celice, kolagen in nekolageni kostni proteini, anorganski del pa so minerali, med katerih prevladuje kalcijev hidroksiapatit (4, 5).



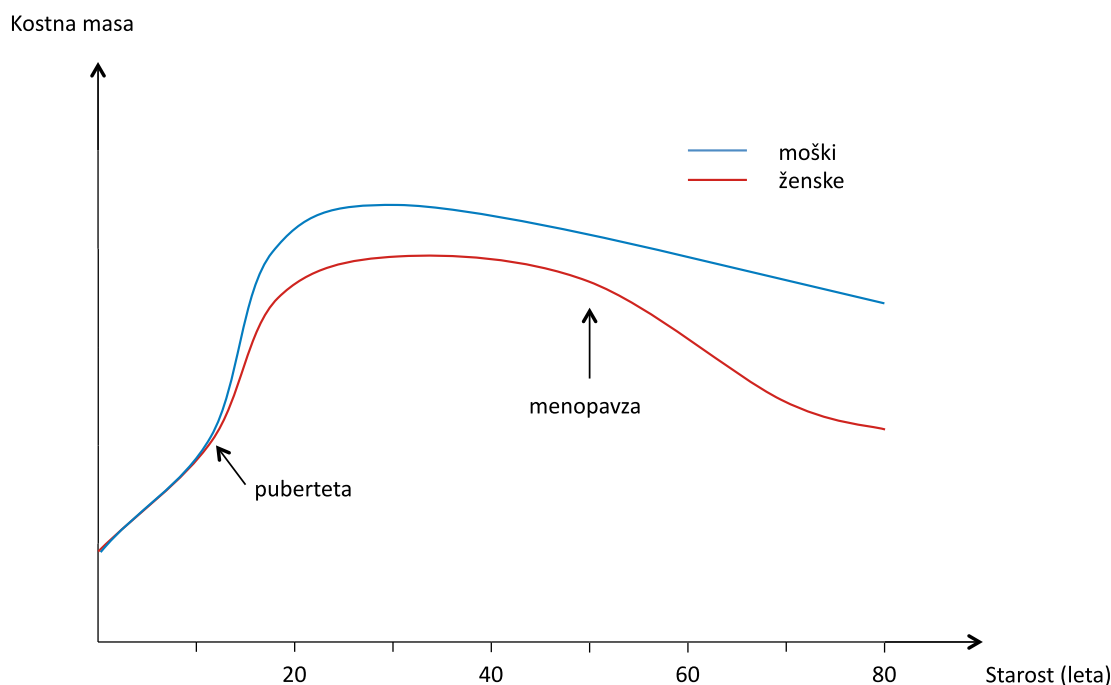
Slika 1. Nastanek bolezni ob pomanjkanju mikrohranil (povzeto po (1)).  
Figure 1. The Onset of Diseases at Micronutrient Deficiency (adopted from (1)).

Ti kristali se večinoma nahajajo med kolagenskimi vlakni in v premeru merijo do 5nm. So v obliki ploščic ali igel in ležijo vzdolž kolagenskih vlaken. Njihova oblika in velikost se lahko spremeni v prisotnosti nečistot (karbonati, fluoridi, natrijevi in magnezijevi ioni), ker se lahko vgradijo v hidroksiapatit. Pri tem lahko natrijevi in magnezijevi ioni zamenjajo kalcijeve ione, medtem ko fluoridni ioni lahko zamenjajo hidroksilne skupine in karbonati lahko zamenjajo hidroksilne ali fosfatne skupine. Podobno se lahko vgradijo tudi drugi elementi v sledovih in vplivajo na lastnosti kosti, predvsem na krhkost. Kostne celice, ki so razporejene po površini in notranosti kostnega tkiva, so treh različnih vrst in vsaka opravlja svojo nalogo. Osteoklasti iz monocitnomakrofagne celične linije razgrajujejo kostnino, osteoblasti iz mezenhimske celične linije pa kostnino ponovno sintetizirajo v procesu kostne remodelacije. Osteociti so ostareli osteoblasti, ki so vgrajeni v kostnino in so najštevilnejše celice v tem tkivu. Nenehno pregrajevanje kostne mase oz. kostna remodelacija je potrebna za sproščanje kalcija iz kosti v procesu uravnavanja ravni tega minerala v krvi in za vzdrževanje prožnosti kosti. Na ta način se vzdržuje struktura kostnega tkiva, ki mora biti trdno, a hkrati tudi dovolj prožno, da se lahko upira zlomu pri običajnih fizikalnih silah. Tako služi kot opora telesu ter varuje notranje organe, kar sta osnovni nalogi skeleta (5).

### 3 OSTEOPOROZA - BOLEZEN KRHKIH KOSTI

Osteoporozna je bolezen krhkih kosti, ki je posledica močno znižane količine kostne mase zaradi genetskih dejavnikov in dejavnikov okolja. Prizadene vsako tretjo žensko in vsakega dvanajstega moškega po petdesetem letu starosti. V Evropi beležimo 1,5 milijona osteoporoznih zlomov letno, od tega 300.000 zlomov kolka, 700.000 zlomov vretenc, 250.000 zlomov zapestja (7). Čeprav se simptomi osteoporozne pojavijo šele v starosti, pa se začne kostna masa fiziološko zmanjševati že mnogo prej (Slika 2). Vrh zaloge kostnega tkiva dosežemo okoli 25. leta, nato pa po 35. letu začnemo kostno maso izgubljati, kar traja do konca življenja. Ko se kostna masa zmanjša pod kritično vrednost, je poroznost kostnega tkiva že tako velika, da se lahko pojavijo posedanje vretenc ali zlomi kolka že pri padcu iz stojne višine.

Svetovna zdravstvena organizacija je že leta 1990 pripravila novo definicijo osteoporozne in jo prvič opredelila kot bolezen z znižano mineralno kostno gostoto (MKG) in s tem omogočila diagnozo osteoporozne že pred prvim zlomom.



Slika 2. Spreminjanje količine kostne mase s starostjo (povzeto po (5)).  
Figure 2. Age-related bone mass changes (adopted from (5)).



Delovna skupina pri nas je leta 2013 posodobila priporočila za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze (8).

### 3.1. PREVENTIVA OSTEOPOROZE

Primarno preventivo, ki v splošnem vključuje ukrepe, s katerimi želimo preprečiti pojav bolezni in jo uvedemo zelo zgodaj, bi v primeru osteoporoze morali začeti izvajati že v puberteti. Skoraj polovico kostne mase izgradimo že v tem obdobju, zato je v tem času potreben vnos kalcija 1300 mg/dan, ki pa se redko doseže. Tako so v ZDA že pred 20 leti začeli s kampanjo Best Bones Forever ozaveščati osnovnošolske otroke o zdravi prehrani in fizični aktivnosti, ki je potrebna za zdrave kosti. Uspešnost te kampanje bo moč oceniti šele čez 30 in več let (9, 10).

Pri primarni preventivi osteoporoze je potrebno biti usmerjen v tri področja: primerno prehrano za zdrave kosti, ustrezno fizično aktivnost in preprečevanju padcev. Za zdrave kosti je potrebno v prehrano vključiti dovolj kalcija in vitamina D in seveda mikrohranila, ki jih kostne celice potrebujejo za svoje delovanje. Fizična aktivnost močno vzpodbuja osteoblaste in zvišuje MKG. Najprimernejše so vadbe z utežmi, hoja, tek, ples, medtem ko plavanje ali kolesarjenje nista tako učinkovita. Že vpliv gravitacije na kvaliteto kostnega tkiva lepo ponazarjajo astronauti. Pri teh so zabeležili 1,8% upad MKG za vsak mesec, ki so ga preživeli v vesolju. Podobno so tudi vrednosti MKG pri debelih ljudeh mnogo višje od ljudi z normalno ali znižano telesno težo (11).

Cilj vseh preventivnih ukrepov pri osteoporozi je doseči čim večje zaloge med 25. in 35. letom ter čim bolj upočasniti izgubljanje kostne mase po 35 letu starosti. Oboje zahteva ustrezno preskrbo s hranili in če je mogoče v kombinaciji z dovolj veliko fizično aktivnostjo.

## 4 MIKROHRANILA ZA ZDRAVE KOSTI IN PREPREČEVANJE ZLOMOV

Sinteza in mineralizacija kolagena ter remodeliranje kostne mase so odvisne od aktivnosti kostnih celic. Te potrebujejo za optimalno delovanje ustrezno preskrbo s hranili kot so kalcij, fosfor, magnezij, cink ter vitamini D, K in C (Preglednica 1).

### 4.1. KALCIJ

Kalcij je najbolj razširjen mineral v telesu in več kot 99 % ga je shranjenega v kosteh. Preostali 1 % se nahaja v mehkih

tkivih, kjer opravlja številne funkcije, npr. aktivacija faktorjev strjevanja krvi, prenos živčnih impulzov, kontrakcija mišic. Raven kalcija v krvi je natančno uravnana. Ob pomanjkanju se poveča kostna resorpcija in izplavljanje kalcija v kri, dokler se nivo ne uravna. Ob povečani koncentraciji pa se zmanjša absorpcija in poveča izločanje z urinom. Te procese nadzorujejo kalcotropni hormoni: PTH, vitamin D in kalcitonin. Trdnost in struktura kostnine sta torej precej odvisni od vnosa kalcija. Priporočen vnos kalcija so v puberteti in pri mladostnikih najvišji in znašajo 1200mg/dan, pri odraslih in starostniki pa se zmanjšajo na 1000mg/dan za oba spola (12). Za enkrat ni dokazov, da bi povečan vnos kalcija nad 1000mg/dan izboljšal kostnino pri pomenopavznih ženskah. Absorpcija kalcija v črevesju je lahko manjša, če so v hrani prisotni oksalati, nekatere vlaknine in malo maščob. Biološko uporabnost kalcija v telesu zvišajo vitamin D in estrogeni. Vnos kalcija nad 2500mg/dan ni priporočljiv (13).

### 4.2. VITAMIN D

Vitamin D je skupina dveh sekosteroidov in njunih presnovkov, ergokalciferola oz. vitamina D<sub>2</sub> in holekalciferola oz. vitamina D<sub>3</sub>. Neobičajno je, da enega od teh vitaminov, vitamin D<sub>3</sub>, lahko sintetiziramo sami in zato nismo odvisni samo od vnosa s hrano. Vitamin D<sub>2</sub> vnašamo z rastlinsko hrano, vendar se po načinu delovanja ne razlikuje od vitamina D<sub>3</sub>, zato običajno imenujemo s skupnim imenom vitamin D. Glede na strukturo in glede na način kako deluje v celicah, uvrščamo vitamin D med hormone. Skupaj s PTH in kalcitoninom ga uvrščamo med kalciotropne hormone, ki uravnavajo ravni kalcija in fosfatov v krvi. Pri tem vitamin D deluje na enterocite tako, da pospeši absorpcijo kalcija in na tubulne celice v ledvicah tako, da pospeši reabsorpcijo. Kostno tkivo zaradi tega ostane zaščiteno pred izplavljanjem kalcija iz kostnine. Vse opisane učinke izvaja po vezavi na jedrni receptor, vitamin D receptor (VDR). Po vezavi na receptor na genskem nivoju pospeši izražanje kalcij-vezočih proteinov. Poznamo tudi negenetske učinke vitamina D, ki v glavnem podpirajo opisane učinke. Dodatno vitamin D pospešuje mineralizacijo kostnine tako, da podobno uravnava gensko izražanje kalcij-vezočih proteinov v osteoblastih in sicer, osteokalcina, osteopontina, in osteonektina (14). Preskrbo telesa z vitaminom D ocenjujemo preko nivojev 25-OH vitamina D v krvi, ki mora znašati 30-35nmol/L. Evropska agencija za varno hrano, EFSA priporoča vnos 15 µg/dan (600 I.U.) v celotni populaciji starejši od 1 leta. Zanimivo je, da EFSA ne priporoča povečanih vnosov niti pri nosečnicah, v času dojenja, niti pri starostnikih (npr. pomenopavznih ženskah),

Preglednica 1. Hranila, pomembna za zdrave kosti.

Table 1. Nutrients important for bone health

Makrohranilo	Vloga v kosteh	Prehranski viri
Kalcij	Sestavina kristalov hidroksiapatita. Določa strukturo in mikroarhitekturo kostnine.	Mleko in mlečni izdelki, ohrovt, repa, brokoli, fižol, žita.
Fosfor	Sestavina kristalov hidroksiapatita. Določa strukturo in mikroarhitekturo kostnine.	Soja, stročnice, žitarice, mleko in mlečni izdelki, oreščki in semena.
Magnezij	Sestavina kristalov hidroksiapatita. Koencim številnih encimov v kostnih celicah.	Polnozrnat žitarice in stročnice, mandlji, indijski oreščki, lešniki, pesa, alge.
Vitamin D	Nadzoruje sintezo kalcij-vezočih proteinov. Uravnava absorpcijo kalcija v črevesju in reabsorpcijo v ledvičnih tubulih.	Losos, skuša, tuna, sardine, gobe, trske jeter olje, rumenjake in obogatena mleka, jogurt in sir.
Mikrohranilo	Vloga v kosteh	Prehranski viri
Vitamin C	Koencim lizil-hidroksilaze in prolin-hidroksilaze. Sinteza prečnih povezovalcev v kolagenu. Uravnava rast in razvoj kostnih celic na genskem nivoju.	Agrumi, paradižnik in paradižnikov sok, krompir, ohrovt, cvetača, brokoli, jagode, zelje in špinača.
Vitamin K	Koencim $\gamma$ -karboskilaze v osteoblastih. Sodeluje pri sintezi kalcij-vezočih proteinov. Anabolni učinek na osteoblaste.	Ohrovt, špinača, repa in drugih temno listnati zelenjavi.
Fluoridi	Sestavina kristalov hidroksiapatita. Določa strukturo in mikroarhitekturo kostnine. Nasprotujoči učinki na kostne celice.	Fluorirana voda, morski sadeži.
Cink	Koencim številnih encimov v kostnih celicah. Sodeluje pri mineralizaciji in sintezi kostnega kolagena.	Ostrige, pšenični kalčki, bučna semena, semena lubenice, fižol, sezam, govedina, jagnjetina.

saj ni dokazov, da bi povečan vnos vitamina D pri teh stanjih izboljšal preskrbo organizma (torej zvišal nivo 25-OH vitamina D v krvi) in s tem prispeval k večji trdnosti kosti (15). Študije namreč kažejo, da je potrebno preprečevati zgolj pomanjkanje vitamina D, ker to lahko oslabi kostno tkivo, povečani vnosi pa nimajo dodatnega pozitivnega učinka, čeprav se uživajo skupaj s kalcijem (16). Inštitut za varovanje zdravja v Sloveniji priporoča dnevno vnos 20  $\mu$ g/dan (12).

### 4.3. FOSFOR

Fosfor (P) je drugi najbolj razširjen element v človeškem telesu in sodeluje v številnih biokemijskih procesih kot npr. vzdrževanje celične energije, kislinsko-bazičnega ravnovesja, strukture celičnih membrane. Nahaja se v zobeh (14%) in kosteh (85%), kjer je v obliki kalcijevega hidroksiapatita.

Preostali del se nahaja v mehkih tkivih: mišice, jetra, srce in ledvice. Vgrajen je v številne biološko pomembne molekule: DNA in RNA, adenzin trifosfat (ATP), fosfolipidi, itd. Homeostaza fosforja je večinoma pasivna in sledi kalciju. Pri zdravih odraslih ljudeh znaša molarno razmerje med kalcijem in fosforjem od 1,6 - 1,8 (17). V nasprotju s kalcijem je pomanjkanje fosforja redko, saj je prisoten v številnih živilih (meso, ribe, mlečni izdelki), torej v hrani, ki vsebuje veliko proteinov. Priporočen vnos fosforja pri odraslih znaša 700mg/dan in je precej manjši od vnosa, ki se priporoča pri otrocih in mladostnikih (1250 mg/dan). V nosečnosti in pri dojenju so potrebe po fosforju povečane (12).

### 4.4. MAGNEZIJ

Približno 60% magnezija v človeškem telesu je shranjeno v kosteh, okoli 25% pa v mišicah. Vpliv magnezija na izbolj-



šanje kostnine pri osteoporozi ni dokazan, čeprav je pomemben tako za normalno mineralizacijo kot tudi za delovanje kostnih celic. Magnezijevi ioni lahko nadomestijo kalcijeve ione v hidroksiapatitu. Pri tem se kristali zmanjšajo in kostno tkivo se (do neke mere) ojača (18). Magnezij je v telesu zelo razširjen, znanih je več kot 300 različnih encimskih reakcij, v katerih sodeluje kot koencim. Zaradi tega je v kosteh pomemben tudi njegov učinek na kostne celice, predvsem preko metabolizma ATP, bioaktivacije vitamina D in preko aktivnosti mišic. Kljub temu meta analiza dvanajstih kliničnih študij ni potrdila povezave med povečanim vnosom magnezija in MKG oz. krhkostjo kosti (19). Za normalno delovanje kostnih celic in mineralizacijo znaša priporočen vnos za ženske 300 – 310mg/dan, za moške pa 350 – 400 mg/dan (12). Magnezij kot del klorofila se nahaja v listnati in drugi zeleni zelenjavi, prav tako ga najdemo v visokih koncentracijah tudi v ribah, mlečnih izdelkih, mesu, polnozrnatih izdelkih in oreščkih ter v čokoladi, kavi in trdi vodi.

#### 4.5. VITAMIN C

Vitamin C je v kostni biologiji pomemben za kvaliteto in trdnost kolagenskega matriksa. Deluje kot koencim lizilhidroksilaze in prolil-hidroksilaze, ki omogočata hidroksilacijo lizina in prolina. Ta je potrebna zato, da lahko med kolagenskimi vlakni nastanejo prečni povezovalci. Ti ojačajo kostni kolagen in zagotavljajo njegovo trdnost. Vitamin C deluje poleg tega tudi neposredno na kostne celice in v splošnem izkazuje pozitivne učinke na MKG (20). Ti so posledica delovanja na genetskem nivoju, kjer vitamin C spodbuja izražanje genov za ALP, osteokalcin, RUNX2 in nekatere druge. Na ta način uravnava razvoj in delovanje osteoblastov in osteoklastov (21). Priporočen vnos vitamina C pri odraslih znaša 100mg/dan. Vnašamo ga s sadjem in nekaterimi vrstami zelenjave (Preglednica 1) (12).

#### 4.6. VITAMIN K

Vitamin K predstavlja skupina maščobotopnih kinonov: K1 (filokinon), K2 (menakinon), in K3 (menadion). V telesu deluje kot koencimi  $\gamma$ -karboksilaze ter omogočajo  $\gamma$ -karboksilacijo glutaminih aminokislinskih ostankov v t.i. od vitamina K odvisnih proteinih. Ti koordinativno vežejo kalcijeve ione in jih najdemo med dejavniki strjevanja krvi, prenašalnimi proteini za absorpcijo ali reabsorpcijo kalcijevih ionov ter mineralizacijo kostnine. Ob pomanjkanju vitamina K nastaja v kosteh nezadostno karboksiliran kalcijvezoči protein, osteocalcin. Ta ni sposoben vezati kalcija in mineralizirati kostnega kolagena (22). Pomanjkanje vita-

mina K lahko vodi v slabšo mineralizacijo kostnega tkiva. Po drugi strani pa lahko vitamin K2 deluje tudi neposredno na kostne celice in deluje anabolno. Deluje tako, da pospeši nastajanje osteoblastov iz mezenhimskih matičnih celic ter zavre apoptozo zrelih osteoblastov. Na osteoklaste deluje zaviralno preko signalne poti RANKL (23). Kljub opisanim učinkom pa klinične raziskave ne potrjujejo povezanosti večjega vnosa vitamina K z večjo mineralno kostno gostoto (MKG) ali z zmanjšanjem verjetnosti za zlom (24).

Priporočen vnos znaša za ženske 60-65  $\mu$ g/dan, za moške pa 70-80  $\mu$ g/dan (12). Vitamin K je prisoten v številnih živilih. Posebej veliko ga je v zeleni zelenjavi, kot so brokoli, zelje, ohrovt, peteršilj, špinača in solata. Poleg tega lahko vitamin K sintetizirajo bakterije v debelem črevesu, kar prispeva manj kot 10 odstotkov priporočenega vnosa. Novorojenčkom injicirajo i.m. enkratni odmerek vitamina K, saj zaradi sterilnega črevesja niso sposobni črevesne sinteze vitamina K. Na ta način se prepreči od vitamina K odvisne motnje s krvavitvami pri dojenčkih.

#### 4.7. FLUOR

Koristi fluoridov v zobeh poznamo, njihovi učinki v kosteh pa se še raziskujejo. Pomembno vlogo imajo pri mineralizaciji kostnine, njihovi učinki na kostne celice pa so nasprotujoči. Fluoridi lahko v hidroksiapatitu zamenjajo hidroksilne skupine in tvorijo slabše topne kristale fluoroapatita (25, 26). Mnogo manj znani so učinki fluoridov na aktivnost kostnih celic in tvorbo kolagena. Novejše raziskave so potrdile vpletenost fluoridov v epigenetske spremembe DNA kot je npr. njena hipermetilacija ter vpliv na izražanje proteinov zunajceličnega matriksa (27). Glede nujnosti vnašanja fluoridov za zdrave kosti so mnenja deljena in tudi klinične raziskave dajejo nasprotujoče rezultate. Nizki odmerki fluoridov spodbujajo aktivnost osteoblastov, visoki pa znižujejo MKG in povečajo nevarnost za zlome. Učinki fluoridov so močnejši ob zadostnem vnosu kalcija in vitamina D. Agencija za zdravila in hrano v ZDA ni odobrila uporabe fluoridov za zdravljenje osteoporoze tudi zaradi številnih neželenih učinkov, kot so težave z želodcem ali bolečine v sklepih (28). Za zdrave kosti znaša priporočen vnos fluora 3,1 mg/dan za ženske in 3,8 mg/dan za moške starejše od 18 let (12).

Če fluoridi v terapiji niso našli svojega mesta, pa njihov pomen raste v diagnostiki osteoporoze. Uporaba  $^{18}\text{F}$ -NaF naj bi s pomočjo pozitronske emisijske tomografije (angl. Positron-Emission Tomography, PET) analize omogočila bolj natančno analizo strukture kostnega tkiva kot mikroračunalniška tomografija (29).



## 4.8. CINK

Cink je takoj za železom najbolj razširjen esencialni element v sledovih v telesu. Kot koencim se nahaja v številnih encimih tudi v kostnih celicah, npr. v alkalni fosfatazi, karbonat-dehidratazi, timidin-kinazi, karboksi-peptidazi. Pomemben je tudi v drugih proteinih, ki niso encimi, npr. transkripcijski dejavniki s strukturo cinkovih prstov, kot sta estrogenski receptor in vitamin D receptor (30). V kosteh omogoča normalno aktivnost osteoblastov in sintezo kolagena. Kot koencim alkalne fosfataze je vpleten tudi v mineralizacijo kostnega matriksa. Študije dokazujejo pomemben vpliv cinka v prehrani na rast kosti pri otrocih (31). Pri starostnikih pa so dokazali, da sta nizka koncentracija cinka v krvi in povečano izločanje z urinom povezani z osteoporozo (32). Priporoča se sočasno uživanje cinka, kalcija in magnezija, ker so učinki na kosti močnejši. Priporočeni vnos cinka za starejše znaša 7,0 mg/dan za ženske in 10/0mg/dan za moške (12). Pomemben prehranski vir cink predstavlja perutnina, meso, jajca in nekatere školjke. Čeprav je prisoten tudi v žitarih, je njegova biološka uporabnost majhna zaradi ve-zave cinka s fitati. Starostniki pogosto vnašajo premalo cinka s hrano.

## 4.9 OSTALA MIKROHRANILA

Poleg naštetih pa v kostni biologiji sodelujejo še številna druga mikrohranila, kot so železo, natrij, bor, selen, baker, folati in vitamin A.

# 5 SKLEP

Za zdrave kosti je potreben primeren vnos makro- in mikrohranil. Omogoča normalno delovanje kostnih celic in zadostno mineralizacijo kolagena. Ob pomanjkanju določenih hranil se lahko učinkovitost osteoblastov, ki kostnino gradijo, zmanjša, aktivnost osteoklastov, ki kost razgrajujejo, pa poveča. Odgovorni biokemijski procesi so zelo različni. Klinične študije dokazujejo, da se dolgotrajno pomanjkanje teh hranil odrazi z znižanjem MKG in osteoporozo. Vendar pri osteoporoznih bolnicah boleznine moremo pozdraviti samo z vnosom hranil. Na ta način se preprečijo hipovitaminoze in pomanjkanje makro – in mikro elementov, ki bi lahko prispevali k poslabšanju bole-

## ALI STE VEDELI?

- Vnos mikrohranil pomaga vzdrževati zdrave kosti zato je pomemben preventivni ukrep pri osteoporozni, ki ga je potrebno uvesti že v mladosti.
- Za zdrave kosti je ugodno, če ob ustreznem vnosu mikrohranil skrbimo za ustrezno fizično aktivnost. Najbolj priporočljiv je ples, hoja bolj kot vožnja s kolesom, plavanje pa nima učinka.
- Z zvečanim vnosom mikrohranil osteoporozne ne moremo zdraviti, saj je pomanjkanje mikrohranil samo eden izmed številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni.
- Pri zdravljenju osteoporozne z zolendronatom lahko z vnosom mikrohranil izboljšamo terapevtske učinke

zni. V nekaterih primerih lahko vitamini in mikrohranila ojačajo učinke zdravljenja osteoporozne. Tak primer je vitamin K pri terapiji z zolendronatom (33). Lahko tudi omilijo neželene učinki drugih zdravilnih učinkovin na kosti, npr. vnos cinka pri zdravljenju s selektivnimi zaviralci privzema serotoninina (34). Pri starostnikih je vnos mikrohranil pomemben zato, da zmanjšamo krhkost kosti. Vendar tovrstna preventiva ni dovolj. Za zdrave kosti je potrebno ob vnosu mikrohranil vzdrževati tudi fizično aktivnost in se izogibati določenim razvadam (35).

# 6 LITERATURA

1. Roberts NB, Taylor A, Sodi R. *Vitamins and Trace Elements*. V: Rifai N, Horvath AR, Wittwer CT, editors. *Tietz' Textbook of Clinical Chemistry and molecular diagnostics*. 6th ed. St.Luis: Elsevier; 2018;639-644.
2. UNICEF, *The State of the World's Children 1998: Fact Sheet*. <http://www.unicef.org/sowc98/fs03.htm>
3. UNICEF Canada, *Global Child Survival and Health: A 50-year progress report from UNICEF Canada, 2006*, ISBN: 0-921564-30-9, 65-75. [http://www.unicef.ca/sites/default/files/imce\\_uploads/UTILITY%20NAV/MEDIA%20CENTER/PUBLICATIONS/UNICEF\\_50th\\_Report\\_comp\\_ENG.pdf](http://www.unicef.ca/sites/default/files/imce_uploads/UTILITY%20NAV/MEDIA%20CENTER/PUBLICATIONS/UNICEF_50th_Report_comp_ENG.pdf)
4. Gaffney-Stomberg E. *The Impact of Trace Minerals on Bone Metabolism*. *Biol Trace Elem Res*. 2019; 188(1):26-34.
5. Marks SC, Odgren PR. *Structure and development of the skeleton*. V: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. *Bone Biology*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2002;3-17.
6. Atharva A, Poundarik A, Boskey A, Gundberg C, Vashishth D. *Biomolecular regulation, composition and nanoarchitecture of bone mineral*. *Sci Rep*. 2018; 8: 1191-1199.



7. Mazi L. Epidemiology of osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2008; 5(1): 11–13.
8. Kocjan T, Preželj J, Pfeifer M, Jensterle M, Čokolič M, Žavratnik A. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. *Zdravn vest* 2013, 82(4): 207-217.
9. Karlsson MK, Nordqvist A, Karlsson C. Physical Activity Increases Bone Mass during Growth. *Food Nutr Res* 2008; 52: 10.3402/fnr.v52i0.1871
10. Moore LL, Singer MR, Qureshi MM, Loring Bradlee M, Daniels SR. Food Group Intake and Micronutrient Adequacy in Adolescent Girls. *Nutrients.* 2012; 4(11): 1692–1708.
11. LeBlanc A, Schneider V, Shackelford L, West S, Oganov V, Bakulin A, et al. Bone mineral and lean tissue loss after long duration space flight. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2000; 1: 157–160.
12. Referenčne vrednosti za vnos vitaminov in mineralov – tabelarična priporočila za otroke, mladostnike, odrasle in starejše, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2013.
13. EFSA. Scientific Opinions on dietary reference values for Calcium. 2015, <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4101.htm>
14. MARC, Janja. Receptor vitamina D: zgradba, delovanje in genetika. *Farm vest* 1998, 49:459-468.
15. EFSA Dietary reference values for Vitamin D. 2016. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4547>
16. Heneghan C, Mahtani KR. Vitamin D does not prevent fractures and falls. *BMJ Evid Based Med.* 2019 pii: bmjebm-2018-111129. doi: 10.1136/bmjebm-2018-111129.
17. EFSA. Dietary Reference Values for phosphorus. 2015, <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4185.htm>.
18. Orchard TS, Larson LC, Alghothani N, Bout-Tabaku S, Cauley JA, Chen Z, et al.. Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99(4): 926–933.
19. Farsinejad-Marj M, Saneei P, Esmailzadeh A. Dietary magnesium intake, bone mineral density and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016; 27(4):1389-1399.
20. Deyhim F, Strong K, Deyhim N, Vandyousefi S, Stamatikos A, Faraji B. Vitamin C reverses bone loss in an osteopenic rat model of osteoporosis. *Int J Vitam Nutr Res.* 2019; doi: 10.1024/0300-9831/a000486. [Epub ahead of print].
21. Aghajanian P, Hall S, Wongworawat MD, Mohan S. The Roles and Mechanisms of Actions of Vitamin C in Bone: New Developments. *Bone Miner Res.* 2015; 30(11):1945-55.
22. Szulc, P., Chapuy, M.C., Meunier, P.J., and Delmas, P.D. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture: A three year follow-up study. *Bone.* 1996; 18:487–488.
23. Myneni VD, Mezey E. Regulation of bone remodeling by vitamin K2. *Oral dis.* 2017; 23(8):1021–8. 10.1111/odi.12624.
24. Turck D, Bresson JL, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, et al. EFSA Dietary reference values for vitamin K. *EFSA J.* 2017;15(5):4780
25. Riedel C, Zimmermann EA, Zustin J, Niecke M, Amling M, Grynpas M, et al. The incorporation of fluoride and strontium in hydroxyapatite affects the composition, structure, and mechanical properties of human cortical bone. *J Biomed Mater Res A.* 2017; 105(2):433-442.
26. Palacios C. The Role of Nutrients in Bone Health, from A to Z. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2006, 46:621–628.
27. Daiwile AP, Tarale P, Sivanesan S, Naoghare PK, Bafana A, Parmar D, Kannan K. Role of fluoride induced epigenetic alterations in the development of skeletal fluorosis. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019; 169:410-417.
28. Ringe JD, Kipshoven C, Coster A, and Umbach R. Therapy of established postmenopausal osteoporosis with monofluorophosphate plus calcium: Dose-related effects on bone density and fracture rate. *Osteoporos Int.* 1999; 9:171–178.
29. Reilly CC, Raynor WY, Hong AL, Kargilis DC, Lee JS, Alexchik AG, et al. Diagnosis and Monitoring of Osteoporosis With 18F-Sodium Fluoride PET: An Unavoidable Path for the Foreseeable Future. *Semin Nucl Med.* 2018; 48(6): 535-540.
30. Levaot N, Hershinkel M. How cellular Zn<sup>2+</sup> signaling drives physiological functions. *Cell Calcium.* 2018; 75:53-63.
31. Doherty CP, Crofton PM, Sarkar MA, Shakur MS, Wade JC, Kelnar CJ, et al. Malnutrition, zinc supplementation and catch-up growth: Changes in insulin-like growth factor I, its binding proteins, bone formation and collagen turnover. *Clin Endocrinol. (Oxf).* 2002; 57:391–399.
32. Relea P, Revilla M, Ripoll E, Arribas I, Villa LF, Rico H. Zinc, biochemical markers of nutrition, and type I osteoporosis. *Age Ageing.* 1995; 24:303–307.
33. Zhao B, Zhao W, Wang Y, Zhao Z, Zhao C, Wang S, et al. Prior administration of vitamin K2 improves the therapeutic effects of zoledronic acid in ovariectomized rats by antagonizing zoledronic acid-induced inhibition of osteoblasts proliferation and mineralization. *PLoS One.* 2018;13(8):e0202269. doi:10.1371/journal.pone.0202269. eCollection 2018.
34. Kindilien S, Goldberg EM, Roberts MH, Gonzales-Pacheco D. Nutrition status, bone mass density, and selective serotonin reuptake inhibitors. *Prev Med.* 2018;113: 62-67.
35. Dasarathy J, Labrador H. Bone Health in Women. *Prim Care.* 2018; 45(4):643-657.