

Nadica Laktašić-Žerjavić¹
Krešimir Rukavina²
Đurđica Babić-Naglić¹
Božidar Ćurković¹
Branimir Anić³
Dragica Soldo-Jureša⁴

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

⁴Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju
i bolesti metabolizma "Vuk Vrhovac"
Klinička bolnica "Mercur"

Povezanost statusa vitamina D s mineralnom gustoćom kosti u hrvatskih žena u postmenopauzi

Relationship between vitamin D status and bone mineral density in Croatian postmenopausal women

Adresa za dopisivanje:

prim.dr.sc. Nadica Laktašić-Žerjavić
Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
nadica_laktasic@yahoo.com

Sažetak

Cilj istraživanja bio je utvrditi povezanost statusa vitamina D, izraženog kroz koncentraciju 25-hidroksivitamina D (25(OH)D), s mineralnom gustoćom kosti (BMD) u hrvatskih žena u postmenopauzi. Istraživanjem su obuhvaćene 194 ispitanice u postmenopauzi dobi 50 i više godina kojima je određena serumska koncentracija 25(OH)D i izmjerena BMD uz pomoć X-zraka dvostruke prodornosti (DXA) na kuku i slabinskoj kralježnici. Prosječna dob ispitanica iznosila je 60,6 godina, prosječno trajanje menopauze iznosilo je 11,4 godine. U 13,9 %

ispitanica utvrđena je osteoporoza. Prosječna koncentracija 25(OH)D iznosila je 49,1 nmol/L ($\pm 17,1$ SD). Prevalencija teškog deficita 25(OH)D bila je veća u ispitanica s osteoporozom u odnosu na ispitanice s urednom BMD (< 30 nmol/L; 29,6 % vs. 9,8 %). Koncentracija 25(OH)D bila je statistički značajno i pozitivno povezana s BMD izmjerenom ukupno na kuku ($r=0,18$; $p=0,026$) i vratu bedrene kosti ($r=0,15$; $p<0,001$). Rezultati ukazuju na značajnu i pozitivnu povezanost koncentracije vitamina D i BMD na kuku u hrvatskih žena u postmenopauzi.

Ključne riječi

kalcidiol, 25-hidroksi vitamin D3, mineralna koštana gustoća, osteoporoza, postmenopauzalna

Summary

The aim of the study was to investigate correlation of vitamin D status measured as 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) concentration with bone mineral density (BMD) in Croatian postmenopausal women. This study was based on the sample of 194 adult, postmenopausal women aged 50 years or over from Croatia. Assessment of 25(OH)D concentration and BMD by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) was performed to all participants. The average age of the participants in this study was 60.6 years. The average menopause duration was 11.4 years. Among the included participants only 13.9% of women complied with diagnostic criteria for osteoporosis.

Mean serum concentration of 25(OH)D was 49.1 nmol/L (± 17.1 SD). The prevalence of severe vitamin D deficiency was significantly higher in participants with osteoporosis compared with participants with normal BMD (< 30 nmol/L; 29.6% vs. 9.8%). Correlation between serum 25(OH)D concentration and BMD was significant and positive at the proximal femur ($r=0.18$; $p=0.026$), and at the femoral neck ($r=0.15$; $p<0.001$). The results of this study indicate significant and positive correlation between serum 25(OH)D concentration and BMD measured at the proximal femur and at the femoral neck in Croatian postmenopausal women.

Keywords

bone density, mineral; calcifediol, 25-hydroxyvitamin D₃; osteoporosis, postmenopausal

Uvod

Određivanje koncentracije 25(OH)D u krvi smatra se dobrim pokazateljem statusa vitamina D u tijelu (1). Širom svijeta pa tako i u Hrvatskoj zabilježena je visoka prevalencija nedostatka vitamina D (2-5). Nedostatak vitamina D negativno djeluje na BMD. Utvrđena je jasna i obrnuta povezanost između serumske koncentracije 25(OH)D i paratiroidnog hormona (PTH) (1). Koncentracija serumskog PTH stabilizira se kada je koncentracija 25(OH)D suficijentna ili dostatna, odnosno kada iznosi oko 75 nmol/L (30 ng/ml) jer pri toj koncentraciji vitamina D omogućena je učinkovita apsorpcija kalcija u crijevu (1,6-10). Učinkovitost apsorpcije kalcija u crijevu raste sve do postignute koncentracije 25(OH)D od 80 nmol/L (1,9,10). Koncentracije 25(OH)D između 75 i 50 nmol/L (30 do 20 ng/ml) smatraju se nedostatkom (insuficijencijom) vitamina D i imaju negativan učinak

na BMD. Vrijednosti 25(OH)D manje od 50 nmol/L smatraju se deficitom vitamina D. Ukoliko kroz duže vrijeme perzistira teži deficit vitamina D (25(OH)D $< 25-20$ nmol/L) on uzrokuje ozbiljan poremećaj metabolizma kosti, odnosno ovisno o dobi rahitis ili osteomalaciju (1,6-8). Negativan utjecaj neadekvatne koncentracije 25(OH)D (insuficijencije ili deficita vitamina D) na kost objašnjava se time što dolazi do pojačane sekrecije PTH radi niske koncentracije serumskog kalcija uzrokovane neadekvatnom apsorpcijom kalcija u crijevu. Posljedično tomu dolazi do porasta PTH što uzrokuje aktivaciju osteoklasta i ubranu resorpciju i pregradnju kosti kako bi se spriječilo hipokalcemija, a pri smanjenoj raspoloživosti kalcija i fosfora u hipovitaminozi D ometena je i mineralizacija novostvorenog koštanog matriksa što sve zajedno doprinosi patogenezi osteoporoze (11-14).

Cilj, materijal i metode rada

Cilj istraživanja bio je utvrditi povezanost statusa vitamina D s mineralnom gustoćom kosti (BMD) u hrvatskih žena u postmenopauzi. U istraživanje su konsekutivno uključene 194 ispitanice u postmenopauzi dobi 50 i više godina koje su upućene na inicijalnu denzitometriju kosti. Postmenopauza je definirana kao prestanak menstrualnih ciklusa u trajanju od najmanje godinu dana kao rezultat prirodnog procesa ili kirurškog postupka obostrane ovariektomije. Iz ispitivanja su isključene žene koje su unutar prethodnih 5 godina bile liječene od malignih bolesti, žene koje su liječene lijekovima za osteoporozu (bisfosfonati, selektivni modulatori estrogenskih receptora - raloksifen, parathormon - teriparatid, stroncij ranelat te hormonsko

nadomjesno liječenje) i glukokortikoidima u dozi od 5 ili više mg prednizolona kroz 3 ili više mjeseca. Studija je deskriptivna pa je ispitivana samo jedna skupina ispitanica (tj. nije oformljena kontrolna skupina). Prije uključivanja u istraživanje sve ispitanice su potpisale informirani pristanak. Svim ispitanicama izmjerena je serumska koncentracija 25(OH)D kvantitativno imunoenzimskom metodom - ELISA metodom (engl. enzyme-linked immunosorbent assay - ELISA). Također svim ispitanicama DXA metodom utvrđena je BMD na slabinskoj kralježnici i kuku (kuk ukupno i vrat bedrene kosti) koristeći se denzitometrijskim aparatom HOLOGIC i denzitometrijskim aparatom LUNAR. Rutinski je određena BMD na lijevom kuku, a iznimno na

Tablica 1. **Metoda standardizacije mineralne gustoće kosti**
(sBMD = 1000 (a + b x BMD))

Aparat	Kuk		
	Parametar	Vrat bedrene kosti	Kuk ukupno
Hologic	A	0,019	0,006
	B	1,087	1,008
Lunar	A	-0,023	-0,031
	B	0,939	0,979
Slabinska kralježnica			
Hologic	sBMD = 1,0550 (BMD - 0,972) + 1,0436		
Lunar	sBMD = 0,9683 (BMD - 1,100) + 1,0436		

BMD - mineralna gustoća kosti

sBMD - standardizirana mineralna gustoća kosti

desnom i to u onih ispitanica u kojih nije bilo moguće mjeriti na uobičajenom mjestu (npr. radi prisutno-

sti metala kao što je endoproteza i sl.). Kako bi se osigurala usporedivost podataka dobivenih s različitim aparata (denzitometara) izmjerene vrijednosti BMD standardizirane su prema Genant-ovoj metodi (tablica 1) (15,16,17).

U analizi podataka korištene su deskriptivne i inferencijalne statističke metode. Od deskriptivnih metoda korišteni su prosjek i standardna devijacija za prikaz numeričkih varijabli te apsolutni i relativni brojevi (postoci) za kategorijske varijable. Od statističkih testova korišten je t-test za neovisne uzorke i analiza varijance (ANOVA). Nakon završene analize varijance korišten je i LSD *post-hoc* test. U analizi korelacije korišten je Pearsonov test. Analize su provedene korištenjem statističkog paketa R (18), s razinom statističke značajnosti postavljenom na $p < 0,05$.

Rezultati

Ovim istraživanjem obuhvaćene su ukupno 194 ispitanice. Osnovna obilježja ispitivanog uzorka prikazuje tablica 2. Prosječna dob ispitanica iznosila je 60,6

Tablica 2. **Osnovna obilježja istraživnog uzorka**

Obilježje	Prosjeck±SD	Raspon
Dob (godine)	60,6±8,2	50-88
Trajanje menopauze (godine)	11,4±9,1	1-44
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	29,0±4,7	19,1-49,5
Tjelesna težina (kg)	75,2±12,2	49-121
Tjelesna visina (cm)	161,3±6,6	140-185
Vitamin D (nmol/L)	49,1±17,1	10,0-110,9
Serumski kalcij (mmol/L)	2,43±0,10	2,15-2,73
Serumski fosfor (mmol/L)	1,13±0,15	0,77-1,60
Serumska alk. fosfataza (U/L)	73,8±22,7	20,0-230,0
Mineralna gustoća kosti - BMD	Prosjeck±SD	Raspon
Slabinska kralježnica (g/cm ²)	1,036±0,165	0,670-1,420
Slabinska kralježnica (T)	-0,73±1,41	-3,9-+2,6
Vrat bedrene kosti (g/cm ²)	0,935±0,143	0,600-1,460
Vrat bedrene kosti (T)	-0,61±1,18	-4,0-+3,9
Kuk ukupno (g/cm ²)	0,853±0,140	0,510-1,410
Kuk ukupno (T)	-0,16±1,18	-2,9-+4,1
Obilježje	N	%
Rana menopauza (prije 45. god.)	22	11,3
Osteoporoza (T ≤ -2,5)	27	13,9
Osteopenija (T izm. -1,0 i -2,5)	75	38,7
Norm. min. gustoća kosti (T ≥ -1)	92	47,4
Obrazovanje	N	%
Bez završene škole	1	0,5
Osnovna škola	66	34,0
Srednja škola	108	55,7
Fakultet	19	9,8
Ukupno	194	100,0

SD - standardna devijacija N - broj ispitanika vitamin D - 25-hidroksivitamin D

godina, prosječno trajanje menopauze iznosilo je 11,4 godine, a prosječan ITM iznosio je 29,0 kg/m². U samo 27 ispitanica (13,9%) denzitometrijski je utvrđena osteoporoza. Nešto manje od polovine ispitanica, njih 92 (47,4%) imalo je izmjerenu urednu BMD. Prosječna koncentracija vitamina D iznosila je 49,1 nmol/L (±17,1 SD) (tablica 2).

Usporedbu osnovnih mjerenih obilježja tj. koncentracije vitamina D i BMD između ispitanica dobi 50-64 godine s ispitanicama dobi 65 i više godina prikazuje tablica 3. Prosječna vrijednost oba osnovna mjerna obilježja bila je značajno lošija u starijoj dobnoj skupini (tablica 3). Koncentracija vitamina D smanjivala se s porastom dobi ispitanica. Negativna povezanost koncentracije vitamina D i dobi bila je statistički značajna (Pearsonov test $r = -0,25$, $p < 0,001$).

Podjela ispitanica u tri skupine prema težini nedostatka vitamina D pokazala je izrazito visoku prevalenciju insuficijencije vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 75 nmol/L) od 90,7% (176 ispitanica) u ispitivanoj populaciji žena u postmenopazi. Prevalencija deficita vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 50 nmol/L) iznosila je 59,3% (115 ispitanica). Prevalencija teškog deficita vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 30 nmol/L) iznosila je 14,4% (28 ispitanica). U 9,3% (18 ispitanica) izmjerena je BMD.

Podjela ispitanica prema težini nedostatka vitamina D u tri skupine (insuficijencija, deficit, teški deficit vitamina D; koncentracija 25(OH)D < 75, < 50, < 30 nmol/L) i BMD u tri skupine (uredan nalaz, osteopenija, osteoporoza; T vrijednost ≥ -1, T vrijednost < -1,0 i > -2,5, T vrijednost ≤ -2,5) ukazala je na postojanje jasnog obrasca veće učestalosti nedostatka vitamina D kao i težeg stupnja nedostatka vitamina D u skupinama ispitanica s lošijom BMD (tablica 4). Prevalencija insu-

Tablica 3. Prikaz koncentracije vitamina D i mineralne gustoće kosti ovisno o dobnoj skupini

Dob ispitanika		50-64	65 i više	
Broj ispitanika		130	64	
Obilježje		Prosje±SD	Prosje±SD	p
Vitamin D (nmol/L)		51,5±16,9	44,1±16,6	0,004
Mineralna gustoća kosti	Slabinska kralježnica (g/cm ²)	1,062±0,170	0,986±0,149	0,014
	Kuk ukupno (g/cm ²)	0,956±0,157	0,887±0,122	<0,001
	Vrat bedrene kosti (g/cm ²)	0,889±0,152	0,824±0,117	0,038

p - usporedba dvije dobne skupine korištenjem t-testa za neovisne uzorke, statistička značajnost razlika dvije dobne skupine na razini p<0,05
SD - standardna devijacija vitamin D - 25-hidroksivitamin D

Tablica 4. Status vitamina D ovisno o mineralnoj gustoći kosti

Status vitamina D	Uredna mineralna gustoća kosti		Osteopenija		Osteoporoz	
	N	%	N	%	N	%
< 30 nmol/L	9	9,8	11	14,7	8	29,6
< 50 nmol/L	52	56,5	45	60,0	18	66,7
< 75 nmol/L	80	87,0	72	96,0	24	88,9
≥ 75 nmol/L	12	13,0	3	0,4	3	11,1
Ukupno	92	100,0	75	100,0	27	100,0
	nmol/L ± SD		nmol/L ± SD		nmol/L ± SD	
Prosječna koncentracija vitamina D	50,67 ±17,73		48,35 ±16,11		45,70 ±17,57	

N - broj bolesnika % - postotak bolesnika SD - standardna devijacija vitamin D - 25-hidroksivitamin D

Tablica 5. Korelacija koncentracije vitamina D i mineralne gustoće kosti (N=194)

Korelacija	r	p
Vitamin D (nmol/L) vs. BMD slabinska kralježnica (g/cm ²)	0,13	0,193
Vitamin D (nmol/L) vs. BMD kuk ukupno (g/cm ²)	0,18	0,026
Vitamin D (nmol/L) vs. BMD vrat bedrene kosti (g/cm ²)	0,20	<0,001

r - Pearsonov koeficijent korelacije p - značajnost korelacije (na razini p<0,05) vitamin D - 25-hidroksivitamin D BMD - mineralna gustoća kosti

Tablica 6. Korelacija dobi, trajanja menopauze i indeksa tjelesne mase s mineralnom gustoćom kosti (N=194)

Korelacija	r	p
Dob (godine) vs. BMD slabinska kralježnica (g/cm ²)	-0,18	0,036
Dob (godine) vs. BMD kuk ukupno (g/cm ²)	-0,25	<0,001
Dob (godine) vs. BMD vrat bedrene kosti (g/cm ²)	-0,20	0,006
Trajanje menopauze (godine) vs. BMD slabinska kralježnica (g/cm ²)	-0,16	0,027
Trajanje menopauze (godine) vs. BMD kuk ukupno (g/cm ²)	-0,28	<0,001
Trajanje menopauze (godine) vs. BMD vrat bedrene kosti (g/cm ²)	-0,21	0,003
ITM (kg/m ²) vs. BMD slabinska kralježnica (g/cm ²)	0,32	<0,001
ITM (kg/m ²) vs. BMD kuk ukupno (g/cm ²)	0,36	<0,001
ITM (kg/m ²) vs. BMD vrat bedrene kosti (g/cm ²)	0,23	<0,001

r - Pearsonov koeficijent korelacije p - značajnost korelacije (na razini p<0,05) BMD - mineralna gustoća kosti ITM - indeks tjelesne mase

ficijencije vitamina D u skupinama ispitanica s normalnom BMD, osteopenijom i osteoporozom bila je visoka i podjednaka, a iznosila je 87,0% vs. 96,0% vs. 88,9%. Prevalencija deficita vitamina D u skupinama ispitanica s normalnom BMD, osteopenijom i osteoporozom iznosila je 56,5% vs. 60,0% vs. 66,7%. Prevalencija teškog deficita vitamina D u skupinama ispitanica s normalnom BMD, osteopenijom i osteoporozom

iznosila je 9,8% vs. 14,7%, vs. 29,6%. Izmjerena prosječna koncentracija vitamina D (nmol/L ±SD) bila je najmanja u ispitanica s osteoporozom (45,70 ±17,57), nešto veća u ispitanica s osteopenijom (48,35 ±16,11) i najveća u ispitanica s normalnom BMD (50,67 ±17,73) (tablica 4). Iako postoji jasan obrazac smanjivanja prosječne koncentracije vitamina D s padom BMD razlike u prosječnoj koncentraciji vitamina D između skupi-

na bolesnica s osteoporozom, osteopenijom i normalnom BMD nisu bile statistički značajne (analiza varijance $p=0,373$).

Korelaciju koncentracije vitamina D i BMD na slabinskoj kralježnici i kuku pokazuje tablica 5. Koncentracija vitamina D bila je statistički značajno i pozitivno povezana s BMD izmjerenom ukupno na kuku (Pearsonov test $r=0,18$; $p=0,026$) i na vratu bedrene kosti (Pearso-

nov test $r=0,20$; $p<0,001$). Povezanost koncentracije vitamina D i BMD na slabinskoj kralježnici bila je pozitivna, ali ne i statistički značajna (Pearsonov test $r=0,13$; $p=0,193$) (tablica 5).

Korelacija dobi, trajanja menopauze i ITM s BMD pokazala je statistički značajnu povezanost sva tri navedena pokazatelja s BMD mjerenom na vratu bedrene kosti, kuku ukupno i slabinskoj kralježnici (tablica 6).

Rasprava

Prema našim spoznajama ovo je prvo istraživanje provedeno u Hrvatskoj o povezanosti statusa vitamina D i BMD u žena u postmenopauzi. Rezultati ovog istraživanja potvrđuju povezanost koncentracije vitamina D i BMD. U ovom istraživanju prosječna koncentracija vitamina D bila je manja u ispitanica s osteoporozom u odnosu na ispitanice s urednom BMD (45,7 nmol/L vs. 50,6 nmol/L). Prevalencija teškog deficita vitamina D bila je veća u ispitanica s osteoporozom u odnosu na ispitanice s urednom BMD (koncentracija 25 (OH)D <30 nmol/L; 29,6 % vs. 9,8 %). Koncentracija vitamina D bila je statistički značajno i pozitivno povezana s BMD izmjerenom ukupno na kuku (Pearsonov test $r=0,18$; $p=0,026$) i na vratu bedrene kosti (Pearsonov test $r=0,20$; $p<0,001$). Povezanost koncentracije vitamina D i BMD na slabinskoj kralježnici bila je pozitivna, ali ne i statistički značajna (Pearsonov test $r=0,13$; $p=0,193$).

U kliničkim istraživanjima koncentracija 25(OH)D pokazuje pozitivnu povezanost s BMD na kuku i/ili slabinskoj kralježnici u žena u postmenopauzi (12,19-22). Relativno nizak stupanj ove povezanosti i varijabilnost te povezanosti ovisno o mjestu na kojem je mjereno BMD može se vjerojatno objasniti činjenicom da je status vitamina D samo jedan od brojnih čimbenika koji u složenom međuodnosu utječu na BMD, a među kojima važno mjesto zauzima dob. Istraživanje provedeno u Italiji na populaciji zdravih žena u generativnoj dobi pokazalo je značajnu i pozitivnu povezanost koncentracije vitamina D i BMD izmjere na slabinskoj kralježnici dok nije ustanovljena povezanost između koncentracije vitamina D i BMD izmjerene na kuku i vratu bedrene kosti (11). Drugo istraživanje također provedeno u Italiji ali na populaciji žena u postmenopauzi utvrdilo je povezanost između koncentracije vi-

tamina D i BMD kako na slabinskoj kralježnici tako i na kuku (21).

Razlog zašto u ovom istraživanju nije utvrđena statistički značajna povezanost između koncentracije vitamina D i BMD na slabinskoj kralježnici vjerojatno se nalazi u veličini ispitivanog uzorka, no važno je naglasiti da je pokazan jasan trend smanjena BMD na slabinskoj kralježnici s padom koncentracije vitamina D.

Rezultati ovog istraživanja potvrdili su statistički značajnu povezanost ITM, dobi i trajanja menopauze s BMD na sva tri mjerna mjesta (slabinska kralježnica, kuk ukupno i vrat bedrene kosti). Korelacija dobi i trajanja menopauze s BMD bila je očekivano negativna, što znači da se BMD značajno smanjivala s porastom dobi i dužim trajanjem menopauze. Od navedena tri pokazatelja ITM pokazao je najčvršću i pozitivnu povezanost s izmjerenom BMD na kuku ukupno i slabinskoj kralježnici (kuk ukupno $r=0,36$ $p<0,001$; slabinska kralježnica $r=0,32$, $p<0,001$). Pozitivna povezanost tjelesne težine, odnosno ITM s BMD na kralježnici i kuku u žena i muškaraca odavno je utvrđena (23) i objašnjava se specifičnom ulogom masnog tkiva kao izvora estrogena, a ne samo mehaničkim opterećenjem na kost. Rezultati dosadašnjih istraživanja pokazuju da je povezanost ITM s BMD čvršća u žena nego u muškaraca i izraženija na kuku nego na slabinskoj kralježnici. U žena se vrijednost ITM povezuje i s BMD na podlaktici, koja nije nosiva kost, što još više ukazuje na specifičnu ulogu masnog tkiva (23,24). I u ovom istraživanju ITM bio je najčvršće povezan upravo s mineralnom gustoćom kosti izmjerenom ukupno na kuku. Dob, trajanje menopauze i ITM (tj. mala tjelesna masa) utvrđeni su kao klinički rizični čimbenici za osteoporotični prijelom od strane Svjetske zdravstvene organizacije (25).

Zaključak

Rezultati istraživanja potvrđuju povezanost mineralne gustoće kosti u žena u postmenopauzi s dobi, trajanjem menopauze i indeksom tjelesne mase te ukazuju na povezanost s mineralne gustoće kosti s koncentracijom vitamina D posebice na kuku. U žena s osteoporozom može se

očekivati tri puta veća prevalencija teškog deficita vitamina D nego žena s urednom mineralnom gustoćom kosti. Navedeni rezultati upućuju na zaključak da se mineralna gustoća kosti, a time i čvrstoća kosti, u žena u postmenopauzi može povećati poboljšanjem statusa vitamina D.

Literatura

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
2. Laktasic-Zerjavić N, Korsic M, Crncevic Orlic Z, Kovac Z, Polasek O, Soldo Juresa D. Vitamin D status, dependence on age and seasonal variations in the concentration of vitamin D in Croatian postmenopausal women initially screened for osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2010;29:861-7.
3. Kraljević I, Kaštelan D, Goršić I. i sur. Vitamin D deficiency in postmenopausal women receiving osteoporosis therapy. *Liječ Vjesn* 2007;129:304.
4. Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Bentkover JD, Sen SS. Vitamin D inadequacy among post-menopausal women: a systematic review. *QJM* 2005;98:667-76.
5. Bruyere O, Malaise O, Neuprez A, Collette J, Reginster JY. Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1939-44.
6. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90:611-4.
7. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73-8.
8. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging* 2007;24: 1017-29.
9. Wasserman RH. Vitamin D and the dual processes of intestinal calcium absorption. *J Nutr* 2004;134:3137-9.
10. Heaney RP. Vitamin D and calcium interactions: functional outcomes. *Am J Clin Nutr* 2008;88:541S-4S.
11. Adami S, Bertoldo F, Braga V. i sur. 25-hydroxyvitamin D levels in healthy premenopausal women: association with bone turnover markers and bone mineral density. *Bone* 2009;45:423-6.
12. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S. i sur. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess* 2007;158:1-235.
13. Koršić M, Giljević Z. Bolesti kosti. U: Vrhovac B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. *Interna medicina*. Četvrto promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak. 2008:1318-46.
14. Laktašić-Žerjavić N, Koršić M, Crnčević Orlić Ž, Anić B. Vitamin D: vitamin from the past and hormone of the future. *Liječ Vjesn* 2011;133:194-204.
15. Lu Y, Fuerst T, Hui S, Genant HK. Standardization of bone mineral density at femoral neck, trochanter and Ward's triangle. *Osteoporos Int* 2001;12:438-44.
16. Genant HK, Grampp S, Glüer CC. i sur. Universal standardization for dual X-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. *J Bone Miner Res* 1994;9:1503-14.
17. Laktašić-Žerjavić N. *Povezanost tjelesne sposobnosti s koncentracijom vitamina D u krvi i utjecaj na koštanu mineralnu gustoću u žena u postmenopauzi*. Doktorski rad. Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. 2010:1-93.
18. Vienna University of Economics and Business, Institute for Statistics and Mathematics. *The R project for statistical computing*. Dostupno na: <http://www.r-project.org>. Pristup: 30. lipnja 2010.
19. Mezquita-Raya P, Munoz-Torres M, Luna JD. i sur. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001;16:1408-15.
20. Rassouli A, Milanian I, Moslemi-Zadeh M. Determination of serum 25-hydroxyvitamin D(3) levels in early postmenopausal Iranian women: relationship with bone mineral density. *Bone* 2001;29:428-30.
21. Malavolta N, Pratelli L, Frigato M, Mule R, Mascia ML, Gnudi S. The relationship of vitamin D status to bone mineral density in an Italian population of postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:1691-7.
22. Nakamura K, Tsugawa N, Saito T. i sur. Vitamin D status, bone mass, and bone metabolism in home-dwelling postmenopausal Japanese women: Yokogoshi study. *Bone* 2008;42:271-7.
23. 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.
24. Dogan A, Nakipoglu-Yüzer GF, Yildizgören MT, Özgirgin N. Is age or the body mass index (BMI) more determinant of the bone mineral density (BMD) in geriatric women and men? *Arch Gerontol Geriatr* 2010;51:338-41.
25. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 2009;44:734-43.