

# Uloga mediteranske prehrane u prevenciji osteoporoze

---

Hlača, Lorena

Master's thesis / Diplomski rad

2023

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:813050>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-14**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ  
KLINIČKI NUTRICIONIZAM

Lorena Hlača  
ULOGA MEDITERANSKE PREHRANE U PREVENCIJI  
OSTEOPOROZE  
Diplomski rad

Rijeka, 2023.

UNIVERSITY OF RIJEKA  
FACULTY OF HEALTH STUDIES  
GRADUATE UNIVERSITY STUDY OF  
CLINICAL NUTRITION

Lorena Hlača

ROLE OF MEDITERRANEAN DIET IN OSTEOPOROSIS PREVENTION

Master thesis

Rijeka, 2023.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Sandra Kraljević Pavelić

Diplomski rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ na Fakultetu zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof. dr. sc. Aleksandar Bulog
2. Izv. prof. dr. sc. Sandra Pavičić-Žeželj
3. Prof. dr. sc. Sandra Kraljević Pavelić

# Izvješće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

## Opći podatci o studentu:

Sastavnica	Fakultet zdravstvenih studija, Sveučilište u Rijeci
Studij	Sveučilišni diplomski studij: Klinički nutricionizam
Vrsta studentskog rada	Diplomski rad
Ime i prezime studenta	Lorena Hlača
JMBAG	

## Podatci o radu studenta:

Naslov rada	
Ime i prezime mentora	Prof. dr. sc. Sandra Kraljević Pavelić
Datum predaje rada	16.9.2023.
Identifikacijski br. podneska	2167770975
Datum provjere rada	16.9.2023.
Ime datoteke	Diplomski rad Lorena Hlača_final_16_9_2023.docx
Veličina datoteke	745.52K
Broj znakova	232067
Broj riječi	34730
Broj stranica	115

## Podudarnost studentskog rada:

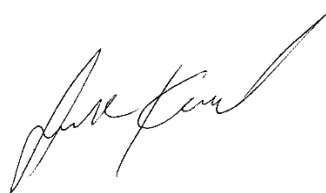
Podudarnost (%)	37%
	Podudarnost bez popisa literature iznosi 3%

## Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

Mišljenje mentora	Rad udovoljava kriteriju originalnosti
Datum izdavanja mišljenja	16.9.2023.
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	<input checked="" type="checkbox"/>
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	<input type="checkbox"/>
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	Podudarnost s ostalim izvorima iznosi 37% na što većina otpada na literaturne navode. Bez literaturnih navoda podudarnost je 3% što ukazuje na potpunu originalnost teksta diplomskog rada.

Datum

Potpis mentora



## SAŽETAK

Osteoporoza je kronična bolest koju karakterizira snižena mineralna gustoća kostiju uzrokovana promijenjenom koštanom mikroarhitekturom što povećava rizik od prijeloma. Osteoporoza predstavlja veliki javnozdravstveni problem u razvijenim zemljama svijeta te pogađa više od 50% žena u postmenopauzi zbog snižavanja razina estrogena. Osteoporoza se javlja kao rezultat disbalansa u procesu ravnotežne izgradnje i razgradnje koštanog tkiva pri čemu dolazi do prevladavanja koštane resorpcije u odnosu na formaciju. Na procese izgradnje i razgradnje koštanog tkiva izravno utječe homeostaza osteoblasta i osteoklasta, ali također vrlo važnu ulogu imaju hormoni od kojih se primarno ističu estrogen i paratiroidni hormon. Brojna istraživanja su pokazala kako su imunološke stanice u interakciji s koštanim stanicama te utječu na koštanu čvrstoću i mineralnu gustoću. Važan faktor u održavanju koštane homeostaze je pravilna prehrana koja uključuje svakodnevni unos bjelancevina, složenih ugljikohidrata i nezasićenih masnih kiselina. Prehrana treba biti bogata antioksidansima i fitokemikalijama te kalcijem i vitaminom D kao esencijalnim mikronutrijentima vezanim uz zdravlje kostiju. Brojna istraživanja pokazuju da je incidencija osteoporoze smanjena na području Mediterana u odnosu na ostale dijelove Europe, a razlog tome poglavito je specifičan obrazac prehrane, to jest mediteranska prehrana. Mediteransku prehranu karakterizira konzumacija velike količine voća i povrća, naglasak je na unosu cjelovitih žitarica, leguminoza, a esencijalni izvor masti čiji unos iznosi čak do 40% ukupnog energetskeg unosa je maslinovo ulje. Osim toga, naglasak je na unosu ribe i fermentiranih mliječnih proizvoda te smanjenom unosu crvenog mesa i prerađevina. Zdravlje kostiju i način prehrane naime, direktno su u odnosu sa homeostazom crijevne mikrobiote. Crijevna mikrobiota djeluje protuupalno, reducira oksidativni stres te inhibira osteoklastogenezu i koštanu resorpciju.

Ključne riječi: kalcij, mediteranska prehrana, osteoporoza, prevencija, vitamin D

## **SUMMARY**

Osteoporosis is a chronic disease of the skeleton characterized by reduction of bone mass. It is caused by changes of bone microarchitecture and there is increased risk of fractures. It represents a big public health problem in developed countries and over 50% of postmenopausal women have osteoporosis caused by estrogen deficiency. Osteoporosis is a result of imbalance in bone remodeling process on the side of bone resorption. Bone remodeling is directly influenced by bone cells homeostasis, but hormones also have an important role, especially estrogen. Many research have shown that immune cells also have impact on bone firmness and mineral density. Proper nutrition which involves protein, whole grains and unsaturated fatty acids can make a big impact on bone health. Daily diet should include large amount of antioxidants, phytochemicals, calcium and vitamin D as essential micronutrients connected to bone health. Many research have shown that osteoporosis incidence is lower in Mediterranean area than in the other parts of Europe. The reason for that is a special eating pattern called Mediterranean diet. Mediterranean diet is characterized by large amount of fruits and vegetables, whole-grain food and legumes. Daily fat intake is around 40% of total energy intake and the main source is olive oil. It also includes seafood and fermented dairy products consumption with decreased consumption of red meat. Bone health is in a direct relationship with homeostasis of gut microbiome. Gut microbiome has anti-inflammatory effect, reduces oxidative stress and prevents osteoclastogenesis and bone resorption.

Key words: calcium, Mediterranean diet, osteoporosis, prevention, vitamin D

## SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

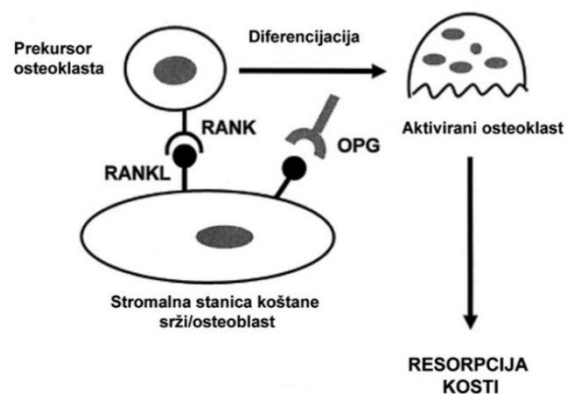
1. UVOD.....	1
2. CILJEVI I HIPOTEZE.....	4
3. METODE.....	5
4. RAZRADA TEME I REZULTATI.....	7
4.1. OSTEOPOROZA.....	7
4.1.1. Osnovna obilježja.....	7
4.1.2. Etiologija.....	8
4.1.3. Epidemiologija.....	9
4.1.4. Dijagnostika.....	9
4.2. NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE I NAČINI PREVENCIJE OSTEOPOROZE.....	10
4.2.1. Tjelovježba.....	10
4.2.2. Prehrana i suplementacija.....	11
4.2.3. Zeolit.....	11
4.3. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE OSTEOPOROZE.....	12
4.4. INTERAKCIJA KOŠTANIH I IMUNOLOŠKIH STANICA KOD POSTMENOPAUZALNE OSTEOPOROZE .....	14
4.4.1. Koštani i imunološki fenotip kod postmenopauzalne osteoporozе .....	15
4.4.2. Interakcija T limfocita i koštanih stanica kod postmenopauzalne osteoporozе.....	16
4.4.3. Interakcija neutrofila i koštanih stanica kod postmenopauzalne osteoporozе.....	17
4.5. KOŠTANA HOMEOSTATSKA IZGRADNJA I RAZGRADNJA.....	18
4.5.1. Osteoklasti.....	19
4.5.2. Osteoblasti.....	19
4.6. UTJECAJ HORMONA NA GUBITAK KOŠTANE MASE.....	19
4.7. ULOGA PREHRANE U PREVENCIJI OSTEOPOROZE.....	21
4.7.1. Makronutrijenti.....	21
4.7.1.1. Bjelančevine.....	21
4.7.1.2. Lipidi.....	23



4.7.1.3. Ugljikohidrati.....	25
4.7.2. Mikronutrijenti.....	27
4.7.2.1. Kalcij.....	27
4.7.2.2. Fosfor.....	28
4.7.2.3. Magnezij.....	29
4.7.3. Vitamini.....	31
4.7.3.1. Vitamin D.....	31
4.7.3.2. Vitamin C.....	33
4.7.3.3. Vitamin K.....	35
4.7.4. Polifenoli.....	36
4.8. UTJECAJ MEDITERANSKE PREHRANE NA PREVENCIJU OSTEOPOROZE.....	40
4.8.1. Obilježja mediteranske prehrane.....	40
4.8.2. Djelovanje mediteranske prehrane na koštanu homeostazu.....	43
4.8.3. Koštani mineralni status i koštani biomarkeri kod primjene mediteranske prehrane.....	44
4.9. UTJECAJ MEDITERANSKE PREHRANE NA CRIJEVNU MIKROBIOTU....	47
4.9.1. Utjecaj crijevne mikrobiote na zdravlje kostiju.....	48
4.9.2. Načini prevencije osteoporoze.....	50
4.9.2.1. Suplementacija nutraceutika.....	51
4.9.2.2. Suplementacija probiotika.....	52
4.9.3. Mehanizmi djelovanja crijevne mikrobiote.....	52
4.9.4. Utjecaj crijevne mikrobiote na osteoporozu i osteoklastogenezu.....	54
5. ZAKLJUČAK.....	55
LITERATURA.....	58
PRILOZI.....	106
ŽIVOTOPIS.....	107

## 1. UVOD

Osteoporoza je kronična progresivna metabolička bolest koštanog sustava čija je glavna karakteristika smanjenje koštane mase i čvrstoće koštane strukture (1). S obzirom na to da u osteoporozi osim smanjenja koštane mase, dolazi do promjena u strukturi same kosti čime se poremeti njezina arhitektura, u osteoporozi se povećava se rizik od prijeloma, posebice kuka, kralježaka, nadlaktične kosti i kosti natkoljenice, a učestali bolovi mogu dovesti do smanjene samostalnosti, redukcije tjelesne aktivnosti, depresije te naposljetku i preuranjenog smrtnog ishoda (2). Postoji širok spektar faktora koji utječu na smanjenje koštane mase, a među njih se ubrajaju nasljedni faktor, spol, prehrana, endoktrini faktori, mehaničko djelovanje i pojedini rizični faktori. U rizične faktore ubrajaju se pojedini mikronutrijenti i makronutrijenti, prebiotici, alkohol, različite dijete, izgladnjivanje i anoreksija (1). Osteoporoza najčešće pogađa žene u menopauzi, a razlog tome jest gubitak estrogena (3). Osteoporoza karakterizira disbalans između izgradnje i razgradnje kostiju što posljedično povećava fragilnost kostiju i mogućnost prijeloma (4). Resorpciju kostiju omogućavaju osteoklasti, a obnovu omogućavaju osteoblasti. Održavanje homeostaze kostiju odvija se putem složenih molekularnih procesa u kojima je osobito važan ligand RANKL, receptorski aktivator za nuklearni faktor  $\kappa$ B, homotrimerički transmembranski protein koji nastaje ekspresijom osteocita, makrofaga, osteoblasta, krvotvornih matičkih stanica, te aktiviranih T limfocita (5). Njegova uloga na površini osteoblasta jest poticanje diferencijacije osteoklasta putem kontaktne aktivacije. RANKL također inhibira apoptozu osteoklasta. Prema istraživanju, mutacije RANKL gena mogu biti vezane uz deficit osteoklasta i osteoskleroza što ukazuje na važnost osteoblasta u izgradnji kostiju (6). Mehanizam djelovanja putem signalne osovine RANK/RANKL/OPG prikazan je na slici 1.



Slika 1. RANK/RANKL/OPG sustav. Prilagođeno prema: [https://www.medscape.com/content/2004/00/47/98/479893/479893\\_fig.html](https://www.medscape.com/content/2004/00/47/98/479893/479893_fig.html)

Ravnotežni sustav izgradnje i razgradnje kostiju osigurava otpornost i čvrstoću kostiju te mogućnost obnove koštanog tkiva. Ravnoteža između koštane formacije i resorpcije te regulacija navedenih procesa ključne su za održavanje koštane čvrstoće i mineralne homeostaze. Osteoporoza se javlja kao rezultat disbalansa u ovom procesu pri čemu prevladava koštana resorpcija u odnosu na formaciju (7). Hormoni kao što su estrogen, testosteron i paratiroidni hormon imaju značajnu ulogu u aktivaciji izgradnje i razgradnje kostiju te ukoliko su u ravnoteži smanjuju koštanu masu i potiču njeno stvaranje. Kod žena u postmenopauzi smanjuje se stvaranje estrogena što potiče smanjenje koštane mase (8). Pravilna prehrana koja uključuje svakodnevni unos bjelančevina, složenih ugljikohidrata i nezasićenih masnih kiselina te kalcija i vitamina D može biti od iznimne koristi u prevenciji pojave ove bolesti (9).

Bjelančevine su ključni makronutrijenti vezani uz zdravlje kostiju zbog višestrukog utjecaja na kost. Aminokiseline iz hrane naime, sudjeluju u sintezi proteina koji čine velikig udio koštanog matriksa, reguliraju koncentraciju inzulinu sličnog faktora rasta 1 u serumu te utječu na metabolizam kalcija u organizmu. Nadalje, bjelančevine čine 30% koštane mase i 50% koštanog volumena. Istraživanja su pokazala kako je povišen unos bjelančevina u prehrani povezan s većom koštanom masom kod osoba srednje i starije životne dobi te potencijalno djeluje preventivno na gubitak koštane mase kralježaka i femura (10).

Istraživanja su pokazala kako povećan unos jednolančanih masnih kiselina iz maslinovog ulja korelira s povećanjem koštane mase distalnog dijela radijusa kod oba spola, a isto tako i koštane mase lumbalne kralježnice kod žena u odrasloj dobi. Povoljan učinak maslinovog ulja na povećanje koštane mase smatra se da je vezan uz visoke razine vitamina E i fenolnih komponenti. Unos omega – 3 masnih kiselina zajedno s primjenom aerobnih treninga pokazao je primjerice, pozitivan učinak na mineralnu gustoću kostiju (10).

Ugljikohidrati su izvor energije stanicama domaćinima i crijevnom mikrobiomu. Fermentabilni ugljikohidrati i vlakna imaju osobito važnu ulogu u prevenciji osteoporoze (11). Istraživanjem se pokazalo kako je povišen unos ugljikohidrata u korelaciji sa smanjenom koštanom masom na distalnom dijelu radijusa, ali to se odnosi samo na pojedine monosaharide i disaharide (12). Provedena su i brojna istraživanja vezana uz prehranu bogatu rafiniranim šećerima, s naglaskom na glukozu i saharozu (13, 14, 15). Visoka koncentracija glukoze utječe na proliferaciju i diferencijaciju osteoblasta, a djeluje i na metabolizam kalcija (16). Važno je naglasiti kako nemaju svi ugljikohidrati negativan učinak na gustoću kostiju. Unos topljivih vlakana u prehrani primjerice, posebice inulina, pospješuje apsorpciju kalcija te na taj način pozitivno djeluje na mineralnu gustoću kostiju (10).

Kalcij i vitamin D imaju važnu ulogu u održavanju zdravlja i čvrstoće kostiju (3). Istraživanja

su pokazala kako suplementacija kalcija i vitamina D smanjuje rizik od prijeloma, a ne uzrokuje pojavu bubrežnih kamenaca kod žena u postmenopauzi (17). Zanimljivo je kako izvor kalcija mogu biti i mineralne vode bogate kalcijem. Mineralne vode vrijedan su izvor biološki visoko dostupnog kalcija s poželjnim učinkom na koštane biomarkere te na samu gustoću kostiju. Istraživanja pokazuju kako su mineralne vode bogate kalcijem dobar izvor kalcija te se konzumacijom iste mogu osigurati dnevne potrebe (18). Cink pojačava djelovanje vitamina D i povećava apsorpciju kalcija. Magnezij je važan u metabolizmu kalcija i povećava biosintezu vitamina D (3). Suplementacija kalcija i vitamina D kod osoba starije životne dobi pokazala se kao dobar princip intervencije za smanjenje rizika od prijeloma (19). Vitamin D ima važnu ulogu u održavanju homeostaze i apsorpcije kalcija, a osim toga važan je vitamin prirodnog imuniteta. Unos vitamina D kroz prehranu važan je kod izlaganja UV-B zračenju. Preporuke za unos vitamina D usko su vezane uz dob te se povećavaju starenjem (20).

Brojna istraživanja pokazuju da je incidencija osteoporoze smanjena na području Mediterana u odnosu na ostale dijelove Europe, a razlog tome poglavito je specifičan obrazac prehrane, to jest mediteranska prehrana usprkos tome što su i kod stanovnika Mediteranske regije u nekim studijama utvrđene niže razine vitamina D u serumu nego kod stanovnika zemalja na sjeveru Europe (21). Na sjeveru se potiče unos hrane bogate vitaminom D te primjena suplementacije, dok je u mediteranskoj regiji isto podcijenjeno. Nadalje, razlog nedostatka vitamina D kod stanovnika Mediterana jest izbjegavanje izlaganja suncu te urbanizacija koja donosi moderan životni stil, uredski posao i kraći boravak na otvorenom (21). Mediteranska prehrana naime, sadrži bioaktivne molekule bogate antioksidansima te ima protuupalna svojstva koja se mogu vezati uz očuvanje čvrstoće kostiju (22). Mediteranska dijeta predstavlja se kao model zdrave prehrane zbog svoje povezanosti s boljom kvalitetom života i poboljšanjem općeg zdravlja i vitalnosti (23). Naglasak mediteranske prehrane nije samo na odabiru i kvaliteti namirnica već i na načinu pripreme i konzumacije. Takvu prehranu karakterizira konzumacija velike količine industrijski neprerađenog voća, povrća, cjelovitih žitarica, leguminoza i orašastih plodova te relativno visok unos masti koji iznosi čak do 40% ukupnog energetskeg unosa, osobito iz maslinovog ulja. Osim toga, prehrana se temelji na umjerenom do povećanom unosu ribe, umjerenom unosu mliječnih proizvoda, najčešće u obliku fermentiranih proizvoda (jogurta i sira) te na smanjenom unosu crvenog mesa i mesnih preradevina. Unos alkohola je umjeren, pretežno u obliku crnog vina također bogatog polifenolima za vrijeme obroka, konzumacija rafiniranih šećera je snižena, a unos začina i začinskog bilja je svakodnevan (24).

Regulacija zdravlja kostiju također korelira sa stanjem crijevne mikrobiote. U posljednjim istraživanjima pokazalo se kako je bioraznolikost crijevne mikrobiote smanjena u pacijenata s osteoporozom te takvi pacijenti imaju stanje disbioze (25, 26). Crijevna mikrobiota naime, poboljšava apsorpciju anorganskih soli (27), potiče proliferaciju enterocita i kolonocita čime izravno utječe na apsorpciju minerala, metabolizam vlakana i stvaranje kratkolančanih masnih kiselina (28) te održava crijevnu barijeru (29). Stvaranjem kratkolančanih masnih kiselina, crijevna mikrobiota djeluje protuupalno te inhibira osteoklastogenezu i koštanu resorpciju (30). Crijevna mikrobiota djeluje na redukciju oksidativnog stresa koji se smatra okidačem brojnih bolesti i poremećaja (31). Zbog svog utjecaja na faktore rasta i hormone, stimulira diferencijaciju osteoblasta, osteoklasta i hondrocita (32) te djeluje na produkciju serotonina koji ima funkciju regulatora koštane mase (33).

Osteoporoza predstavlja veliki javnozdravstveni problem u razvijenim zemljama svijeta, a prehrana bogata tvarima koje pozitivno utječu na zdravlje kostiju kao i održavanje homeostaze crijevnog mikrobioma ističu se kao kvalitetni načini prevencije pojave osteoporoze (34). Stoga će se u ovom diplomskom radu obraditi nove spoznaje iz znanstvene literature o jednom aspektu prevencije osteoporoze sa svrhom pripreme materijala za edukaciju stručnjaka, studenata, pacijenata ali i šire populacije o mehanizmima nastanka osteoporoze, o djelovanju pojedinih prehrambenih tvari na prevenciju, pojavu i progresiju bolesti te ulogu mediteranske prehrane u prevenciji. Prevencija osteoporoze kroz prehranu ističe se kao rješenje s mogućim pozitivnim utjecajem na ekonomiju, smanjenjem stope smrtnosti, smanjenjem opterećenja zdravstvenog sustava te poboljšanjem kvalitete života šire populacije, posebice one starije životne dobi.

## **1. CILJEVI I HIPOTEZE**

Svrha navedenog istraživanja jest kroz pregled i obradu znanstvene literature predstaviti najnovije spoznaje o molekularnim mehanizmima patogeneze osteoporoze te se istražiti najnovije mogućnosti nefarmakoloških intervencija, osobito onih baziranih na mediteranskoj prehrani i suplementima koji sadrže nutrijente mediteranskih namirnica, sa svrhom prevencije osteoporoze i potpore liječenju.

Ciljevi rada su (1) utvrditi recentne spoznaje iz znanstvene literature o molekularnoj pozadini osteoporoze i mehanizmima koji određuju kvalitetu kostiju, a koje povezuju imunološki status, status mikrobioma i metabolički status pacijenta s razvojem osteoporoze, (2) utvrditi recentne spoznaje iz znanstvene literature koji potvrđuju preventivnu ulogu mediteranske prehrane na razvoj osteoporoze, osobito onih oblika koji su u vezi s hormonskim promjenama poput

primjerice osteoporoze, (3) utvrditi recentne spoznaje iz znanstvene literature koji povezuju unos dovoljnih količina odabranih nutrijenata i/ili dodataka prehrani osobito vezanih uz mediteransku prehranu (kalcij, vitamin D, antioksidansi), na prevenciju i poboljšanje simptoma osteoporoze te (4) istražiti nefarmakološke intervencije koje se mogu koristiti uz mediteransku prehranu u pacijenata s osteoporozom za poboljšanje kvalitete kostiju.

Hipoteze diplomskog rada koje proizlaze iz navedenih ciljeva su:

- (1) recentne spoznaje iz znanstvene literature pokazuju usku vezu između molekularnih mehanizama osteoporoze, statusa mikrobioma i imunološkog statusa tijela što ukazuje na važnost vrste i kvalitete prehrane u prevenciji ove bolesti
- (2) nutrijenti kojima su bogate namirnice mediteranske prehrane imaju značajan utjecaj u prevenciji osteoporoze i kontroli simptoma bolesti te
- (3) nefarmakološke intervencije koje su korisne u kontroli simptoma bolesti uključuju fizikalne metode i odabrane suplemente prehrani.

## **2. METODE**

Pretraživanjem Pubmed baze podataka izdvojena su znanstvena istraživanja na engleskom jeziku objavljena unatrag 10 godina (period 2013. – 2023.) koja su provedena na ljudima ili na životinjskim modelima. Za pretragu baze podataka korišteni su standardni Booleovi operateri (*and*, *or* i *not*) i termini na engleskom jeziku: *bone density*, *bone health*, *bone remodelling*, *brain-gut axis*, *calcium*, *estrogen*, *exercise*, *gut dysbiosis*, *gut microbiota-derived metabolites*, *immunity*, *immune system*, *Mediterranean diet*, *microbiome*, *minerals*, *molecular mechanisms*, *non-pharmacological interventions for osteoporosis*, *olive oil*, *osteoblast-osteoclast interaction*, *osteoporosis*, *osteoporosis treatment*, *osteoporosis prevention*, *plant-based diet*, *polyphenols*, *RANK/RANKL/OPG*, *supplementation*, *unsaturated fatty acids*, *vitamin D*, *zeolite*.

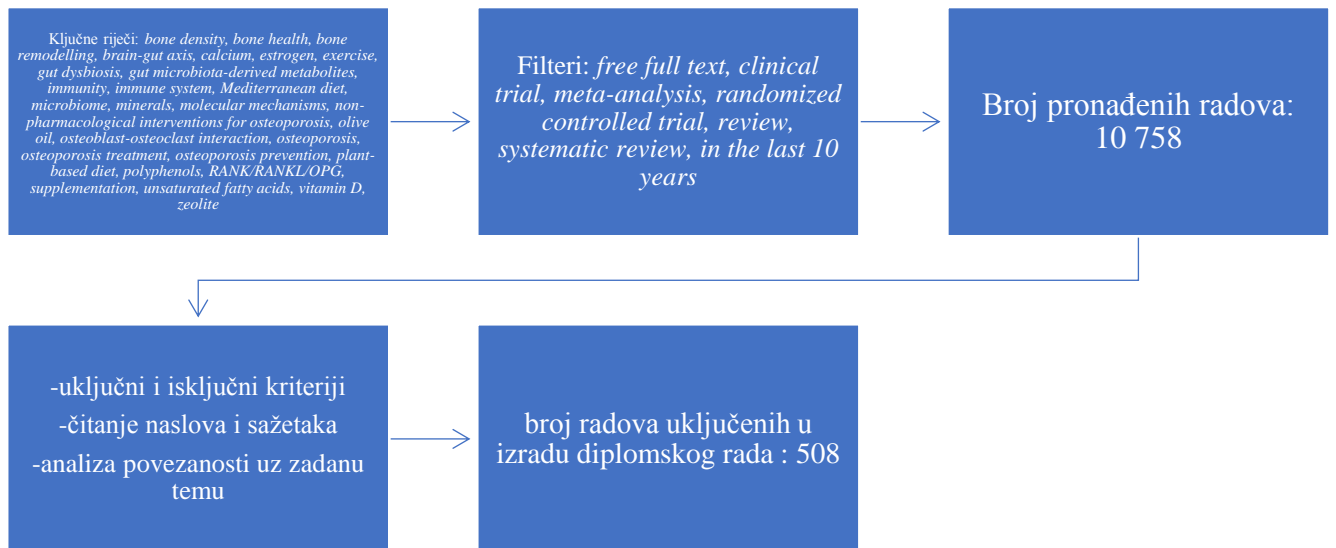
Vrste radova koje su uključene u analizu su revijalni radovi, originalni znanstveni radovi, klinička istraživanja, meta analize te randomizirana kontrolirana klinička istraživanja koja sadrže navedene ključne riječi i objavljena su u posljednjih 10 godina. Radovi koji su uključeni u analizu vezani su uz istraživanja molekularne pozadine osteoporoze i mehanizama koji određuju kvalitetu kostiju te uz imunološki status, status mikrobioma i metabolički status pacijenta s razvojem osteoporoze. Također su uključeni radovi vezani uz mediteransku prehranu i njene karakteristike, unos nutrijenata karakterističnih za mediteransku prehranu koji utječu na kvalitetu i čvrstoću kostiju (kalcij, vitamin D, antioksidansi i polifenoli) te radovi koji

obuhvaćaju utjecaj ugljikohidrata, bjelančevina i masti na koštani sustav. U analizu su uvršteni radovi koji potvrđuju preventivnu ulogu mediteranske prehrane na razvoj osteoporoze, osobito onih oblika koji su u vezi s hormonskim promjenama te radovi koji istražuju utjecaj estrogena na razvoj osteoporoze te radovi koji obuhvaćaju nefarmakološke intervencije koje se mogu koristiti uz mediteransku prehranu u pacijenata s osteoporozom za poboljšanje kvalitete kostiju.

Iz pretrage su isključena pisma uredniku i stručni radovi, kao i radovi kojima nije bilo moguće pristupiti u cijelosti. Isključeni su iz pretrage i svi radovi stariji od 10 godina. Nakon pretrage baze podataka prema ključnim riječima, zabilježen je ukupan broj pronađenih radova te se temeljem uključnih i isključnih kriterija donijela odluka o odabiru radova koji odgovaraju zadanim kriterijima. Nakon analize odabranih radova, sistematizacije i evaluacije podataka o molekularnim mehanizmima nastanka osteoporoze i kvalitete kostiju, ulozi prehrane u razvoju ove bolesti s naglaskom na mediteransku prehranu kao i nefarmakološkim mogućnostima prevencije i kontrole simptoma bolesti, spoznaje o navedenom su opisane i sažete te sistematizirane u tablice i slike.

### *3.1. Rezultati istraživanja*

Baza podataka PubMed pretraživala se uporabom prethodno navedenih ključnih riječi i uporabom filtera: *free full text, clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial, review, systematic review, in the last 10 years*. Nakon pretrage baze podataka pronađeno je ukupno 10 758 radova. Nakon čitanja naslova, uporabe uključnih i isključnih kriterija te analize povezanosti radova uz zadanu temu, u izradu diplomskog rada uključeno je 508 radova. Shematski prikaz pretraživanja naveden je na slici 2.



Slika 2. Shematski prikaz pretraživanja literature u ovom diplomskom radu.

### 3. RAZRADA TEME I REZULTATI

#### 4.1. OSTEOPOROZA

##### 4.1.1. Osnovna obilježja

Osteoporozu karakteriza snižena mineralna gustoća kostiju uzrokovana promijenjenom koštanom mikroarhitekturom što povećava rizik od prijeloma. Osteoporotički prijelomi dovode do značajno smanjene kvalitete života, povećanog morbiditeta i mortaliteta te invaliditeta (35). Preko 50% žena bijele rase u postmenopauzi pogađaju prijelomi povezani s osteoporozom. Samo 33% žena starije životne dobi s frakturom kuka povrate prvotnu funkcionalnost i samostalnost. Kod muškaraca bijele rase, rizik od osteoporotičkih prijeloma iznosi 20%, ali je stopa mortaliteta kod muškaraca s frakturom dvostruko veća u odnosu na žene. Muškarce i žene crne rase rjeđe pogađa osteoporoz, ali kod onih koji razvijaju osteoporozu, rizici prijeloma su gotovo jednaki kao i za bijelu rasu (36, 37, 38, 39)

Kod osteoporozе kosti postupno postaju sve krhke, a rizik od prijeloma porastom dobi značajno raste (1). Kostі su metabolički aktivni organi. Pubertet je, kao i djetinjstvo, razdoblje života u kojem je koštani rast najintenzivniji, a do kraja perioda adolescencije formira se 90% koštane mase. U prvih 5-6 godina života, dnevno je potrebno unijeti 100 mg kalcija za



formiranje kostiju, a u periodu puberteta čak do 400 mg ili više. Nakon puberteta, apsorpcija kalcija opada te kod mladih odraslih ljudi iznosi 150 mg. U periodu odrastanja, apsorpcija kalcija u crijevima iznosi 75%, kod odraslih između 20-30% i postupno opada porastom dobi (1). Prema istaknutim tvrdnjama, djetinjstvo i period adolescencije imaju važnu ulogu u formaciji kostiju i prevenciji osteoporoze u starijoj dobi. Nakon tridesete godine života, nema daljnjeg povećanja koštane mase te slijedi njena postupna redukcija (1). Brojni faktori utječu na vršnu koštanu masu, a oni uključuju nasljedne faktore, spol, način prehrane, endokrine faktore, mehanički utjecaj te pojedine rizične faktore poput pušenja i pojačanog unosa alkohola. Genetički faktori utječu poglavito na apsorpciju kalcija u crijevima, a gen odgovoran za receptore koji potiču stvaranje vitamina D ima više varijanti, koje različito djeluju na apsorpciju kalcija. Nasljedne anomalije mogu se kompenzirati adekvatnim unosom kalcija kroz prehranu. Odlaganje kalcija u kosti također je regulirano djelovanjem spolnih hormona, testosterona kod muškaraca i estrogena kod žena. Odgođeni pubertet, neimanje djece, rana menopauza, sekundarna amenoreja i ovariotomija ubrajaju se među rizične faktore za pojavu osteoporoze kod žena (35). Tjelesna aktivnost izravno utječe na vršnu koštanu masu i odlaganje kalcija u kostima. Mehaničke sile imaju esencijalnu ulogu u održavanju i poboljšanju čvrstoće kostiju, ali naglasak nije na opterećenju vlastite tjelesne težine već utjecaj vučnih sila na enteze. Tjelesno aktivne žene u postmenopauzi imaju 25% veću intestinalnu apsorpciju kalcija i razine kalcitriola u krvi od onih koje vode sedentarni način života (40). Udio kalcija u kostima u pozitivnoj je korelaciji sa koštanom masom. Ispitanici sa indeksom tjelesne mase (BMI) manjim od 23 imali su nižu gustoću kostiju od onih sa BMI većim od 27. Žene s povećanom tjelesnom masom ili pretile žene imale su bolju apsorpciju kalcija i snižen postmenopauzalni gubitak koštane mase od onih s normalnom tjelesnom težinom. Žene sa nižim BMI imaju veći rizik od frakture uzrokovane smanjenom koštanom čvrstoćom i udjelom subkutanog masnog tkiva (1)

#### *4.1.2. Etiologija*

Primarna osteoporoza je vezana uz proces starenja zbog reduciranog lučenja spolnih hormona. Kod kostiju se uočava deterioracija u mikroarhitekturi, što dovodi do smanjene mineralne gustoće i povećanog rizika od prijeloma. Druge bolesti ili tretmani liječenja uzrokuju sekundarnu osteoporozu. Lijekovi koji mogu dovesti do sekundarne osteoporoze uključuju glukokortikoide i antiepileptike. Drugi lijekovi poput citostatika, inhibitora protonske pumpe i tiazolidindiona su slabije istraženi, ali se sumnja kako također mogu dovesti do razvoja osteoporoze (40).

Bolesti i poremećaji koji mogu uzrokovati osteoporozu jesu hiperparatireoidizam, anoreksija, malapsorpcija, hipertireoidizam, ekscesivno liječenje hipotireoze, kronično bubrežno zatajenje, Cushingov sindrom te svaka bolest koja zahtjeva dugoročnu imobilizaciju. Sekundarna amenoreja u trajanju dužem od godinu dana s različitim uzrocima poput hormonalne terapije bez estrogena, niske tjelesne težine i ekscesivnog vježbanja također može uzrokovati ubrzan gubitak koštane mase (40).

Rizični faktori za pojavu osteoporoze uključuju starenje, tjelesnu težinu ispod 58 kilograma, bijelu ili žutu rasu, preuranjenu menopauzu, sniženu razinu tjelesne aktivnosti, te prijelome i manje traume nakon četrdesete godine života (41,35). Pacijenti sa reduciranom mobilnosti poput onih s ozljedom leđne moždine, mogu se susresti sa ubrzanom deterioracijom mineralne gustoće kostiju u prva dva tjedna nakon ozljede (42).

#### *4.1.3. Epidemiologija*

Preko 200 milijuna ljudi ima osteoporozu, a stopa incidencije u porastu je s godinama. Preko 70% ljudi starijih od 80 godina ima osteoporozu, a češće su zahvaćene žene. U razvijenom svijetu, 2 - 8% muškaraca i 9 - 38% žena ima potvrđenu navedenu dijagnozu. Širom svijeta, 9 milijuna prijeloma godišnje dogodi se kao posljedica osteoporoze (43,44,45). Jedna od tri žene i jedan od pet muškaraca stariji od 50 godina imati će osteoporotički prijelom. Područja u svijetu u kojima se dobije manje vitamina D putem sunčeve svjetlosti te regije bliže ekvatoru imaju veću stopu prijeloma u usporedbi s ljudima na geografskim područjima udaljenijim od ekvatora (40).

#### *4.1.4. Dijagnostika*

Pacijenti s dijagnozom osteoporoze trebaju obaviti laboratorijske testove renalne i tiroidne funkcije te razine 25-hidroksikolekalciferola i kalcija u tijelu (40). Svjetska zdravstvena organizacija utvrdila je kako je denzitometrija središnjeg dijela koštanog sustava zlatni standard za mjerenje mineralne gustoće kostiju. Dvoenergetska rendgenska apsorpciometrija, DXA, može se obaviti u nekoliko minuta uz minimalno izlaganje zračenju. Prilikom denzitometrijskog mjerenja mineralne gustoće kosti, rezultati se izražavaju u apsolutnim vrijednostima, u  $\text{g/cm}^2$ , kao "T score" (T vrijednost) koji predstavlja odstupanje izmjerene vrijednosti BMD od vršne koštane mase mladih osoba izraženo u standardnim devijacijama (s.d) te kao "Z score" (Z vrijednost), koji predstavlja odstupanje izmjerene vrijednosti od prosječne koštane mase osoba iste dobi izraženo u standardnim devijacijama (40). Svjetska

zdravstvena organizacija definirala je normalnu mineralnu gustoću kostiju kod žena kao T vrijednost unutar standardne devijacije prosječne koštane mase mladih osoba. Rezultati između -1 i -2,5 potvrđuju dijagnozu osteopenije. Rezultati ispod -2,5 potvrđuju dijagnozu osteoporozu. Z vrijednost koristi se kod sumnje na sekundarnu osteoporozu, a rezultat manji od -1,5 ukazuje na sekundarne uzroke pojave osteoporozu (40). Snižena mineralna gustoća kuka najbolji je prediktor za buduće prijelome, a razlog tome je mogućnost lažno povišene mineralne gustoće kralježaka zbog kalcifikacije uzrokovane degenerativnim promjenama zglobova kralježnice. Unatoč tome, kralježnica može pokazati inicijalne osteoporotičke promjene prije nego li se one mogu detektirati unutar kuka (40).

## **4.2. NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE I NAČINI PREVENCIJE OSTEOPOROZE**

### *4.2.1. Tjelovježba*

S obzirom da su prijelomi posljedice padova, poboljšanje mišićnog tonusa i ravnoteže kroz strukturirani plan i ciljane vježbe može smanjiti rizik od padova. Vježbe s otporom imaju značajan utjecaj na promjene mineralne gustoće kostiju kod žena u postmenopauzi (46). Vježbe s većim i manjim otporom dale su slične rezultate kod mineralne gustoće kostiju vrata bedrene kosti i lumbalne kralježnice kod osoba starije životne dobi (47). Vježbe ravnoteže, posebice one istočnog podrijetla kao što su qigong, tai chi i joga mogu poboljšati mišićni tonus, ali i mentalno zdravlje, a oba faktora utječu na rizik od razvoja osteoporozu. Visokointenzivni trening s otporom i intervalni trening u recentnim su se istraživanjama pokazali učinkovitima, ali pod strogo kontroliranim uvjetima i nadzorom, posebice žena s vrlo niskom koštanom masom (48). Kod velikog broja žena, bolovi u zglobovima i problemi s koljenom mogu onemogućiti tjelesnu aktivnost.

Hodanje pruža umjereno opterećenje na kosti zbog čega se smatra slabije učinkovitim u prevenciji osteoporozu. Vježbe snage pružaju mogućnost progresije zbog čega se smatraju snažnim stimulusom za poboljšanje i održavanje koštane mase u procesu starenja. Kombinirani programi vježbanja koji uključuju vježbe snage, aerobne elemente, visokointenzivne treninge, te vibracijski treninzi mogu pomoći u poboljšanju ili prevenciji daljnjeg gubitka koštane mase uzrokovanog starenjem, posebice kod žena u postmenopauzi (49). Epidemiološka istraživanja su pokazala kako umjerena do intenzivna tjelesna aktivnost tri do četiri puta tjedno pomaže u

smanjenju incidencije prijeloma kod oba spola (50). Vrlo je važno da se program vježbanja adaptira ovisno o životnom stilu pojedinca te se prakticira tijekom cijelog života u svrhu prevencije gubitka koštane mase kod žena u starijoj životnoj dobi (51). Brojna istraživanja su pokazala kako vježbanje u vodi može biti korisno u održavanju i poboljšanju mineralne gustoće kostiju (52). Iz navedenih rezultata moguće je zaključiti kako se tjelesna aktivnost treba uključiti u svakodnevicu čovjeka tijekom cijelog života, adaptirati sukladno životnoj dobi i tjelesnim mogućnostima te poticati vježbe s opterećenjem zbog stimulativnog učinka na mineralnu gustoću i čvrstoću kostiju.

#### *4.2.2. Prehrana i suplementacija*

Adekvatan unos kalcija i vitamina D u svrhu zadovoljenja dnevnih potreba također može imati značajan utjecaj na razvoj bolesti (53). S druge strane, velike doze vitamina D pokazale su se štetnima te mogu povećati rizik od prijeloma zbog čega je regulacija unosa vrlo važna (54). Pretjerani unos kalcija može povećati rizik od pojave bubrežnih kamenaca zbog čega je vrlo važno da dnevni unos kod žena ne prelazi 1,500 mg dnevno kroz prehranu. Osim navedenih nutrijenata, važnu ulogu u regulaciji zdravlja kostiju, ali i cjelokupnog organizma imaju fitokemikalije, omega 3 masne kiseline, vlakna te pravilna raspodjela i zastupljenost makronutrijenata u svim obrocima. Osim vježbanja i regulacije prehrane, potrebno je prilagoditi mjesto boravka za prevenciju padova, osigurati adekvatnu obuču te koristiti multidisciplinarni program u svrhu postizanja optimalnih rezultata (55).

#### *4.2.3. Zeolit*

Učinak zeolita na mineralnu gustoću i čvrstoću kostiju ispitan je u istraživanju Kraljević Pavelić i suradnika (4), a provedeno je na životinjskom modelu i na ljudima. U istraživanju se koristio zeolit Panaceo Micro Activation (PMA) – klinoptilolit. Zeolit se predlaže kao alternativa korištenju bioloških lijekova kao što su bifosfonati i Denosumab (56,57), uz preporuku primjene drugih prirodnih proizvoda poput kvercetina, kurkumina i fitoestrogena kao snažnih antioksidansa te antiresorptivnih komponenti poput flavonoida, terpenoida i polifenola iz maslinovog ulja (58,59). PMA – zeolit – klinoptilolit je registriran kao medicinsko sredstvo – *medical device* prema Direktivi Vijeća 93/42/EEZ i testiran u kliničkom istraživanju, ali ne u svrhu liječenja osteoporoze (60). Topljivi silicijev dioksid poboljšava koštana svojstva stimulirajući osteogenezu, sintezu kolagena tipa 1 i diferencijaciju osteoblasta (61) te sprječava osteoklastogenezu (62). Rezultati istraživanja na životinjama su pokazali kako uporaba PMA zeolit – klinoptilolita ima zaštitni učinak na koštanu masu miševa s osteoporozom te potiče

koštanu formaciju i smanjuje koštanu resorpciju nakon uklanjanja jajnika (4). Rezultati istraživanja na životinjama bili su poticaj za drugo istraživanje provedeno na pacijentima s osteoporozom u trajanju od jedne godine. Rezultati su pokazali kako je kod pacijenata koji su konzumirali zeolit – klinoptilolit bila povišena mineralna koštana gustoća u odnosu na početne vrijednosti, dok je kod kontrolne skupine bila niža (4). Vrijednosti osteokalcina bile su djelomično podjednake, osim što se razina osteokalcina u kontrolnoj skupini nije značajno podigla. Promjene u vrijednostima između dvije skupine bile su statistički značajne. Mineralna koštana gustoća porasla je za 6,9% kod testirane skupine, dok se kod kontrolne skupine smanjila za 4,1%.. Razina osteokalcina kod testirane skupine podigla se za 9%, a kod kontrolne skupine se podigla za 0,7%. Koštana resorpcija smanjila se za 0,6% kod testirane skupine dok se u kontrolnoj skupini povećala za 21,7%. Prema subjektivnom osjećaju poboljšanja zdravlja i općeg stanja organizma, ispitanici koji su konzumirali zeolit izjavili su kako su se osjećali bolje nego na početku istraživanja. Učestalost prijeloma prije, za vrijeme i nakon istraživanja između kontrolne i tretirane skupine nije se značajno promijenila, a isto vrijedi i za učestalost padova. Obje skupine prijavile su smanjenje razine boli, što se može pripisati placebo efektu (4).

### **4.3. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE OSTEOPOROZE**

S obzirom da rizik od pojave osteoporoze postupno raste opadanjem estrogena u menopauzi, nadoknada estrogena treba se razmatrati kao prvenstveni način obrane od razvoja bolesti (63). Navedena tvrdnja definirana je prije WHI istraživanja koje je pokazalo da zdravstveni rizici menopauzalne hormonske terapije nadilaze prednosti (64). Posljednjih godina provedeno je još istraživanja koja su razjasnila kompleksnu pozadinu rizika i benefita hormonalne terapije u menopauzi (65,66). Upotreba menopauzalne hormonske terapije kod zdravih žena mlađih od 60. godine života nije utjecala na ukupni mortalitet zbog čega se njihova upotreba i dalje potiče u liječenju osteoporoze. Estrogen je jedan od rijetkih lijekova s anaboličkim i antiresorptivnim učinkom na koštane stanice (67). Brojna istraživanja su pokazala kako menopauzalna hormonalna terapija smanjuje rizik od prijeloma kuka, kralježaka i drugih ne-vertebralnih prijeloma (68). Osim toga, hormonalna terapija sadrži niže razine hormona u usporedbi s oralnim kontraceptivima. Odnos benefita i rizika najpovoljniji je za žene s deficijencijom estrogena uslijed preuranjene deficijencije jajnika i rane menopauze. Menopauzalna hormonalna terapija također štiti od genitourinarnog sindroma menopauze koji zahvaća donji genitourinarni trakt i uzrokuje brojne neugodne simptome. Promatračke studije su pokazale kako benefiti nadilaze nuspojave vezane uz koštani i kardiovaskularni sustav,

kognitivne funkcije, genitourinarni simptom, seksualnu funkciju, raspoloženje i kvalitetu života (63). Etinil estradiol je sintetički oblik estrogena, a njegove ultra-niske doze sprječavaju redukciju koštane mase bez pojave hiperplazije maternice te je odobren od strane US Food and Drug Administration (FDA) (69).

Terapija progestogenom potrebna je kod žena s kroničnim izlaganjem estrogenu koji povećava rizik od endometrijske hiperplazije i karcinoma. Kod adekvatnog kombiniranja estrogena i progestogena, rizik od endometrijske neoplazije nije viši nego kod netretiranih žena (70), a ukoliko se progestogen uzima kontinuirano, rizik je dodatno reduciran. Uspoređujući rizik od raka dojke, njegova povećana incidencija opažena je kod kombinirane uporabe konjugiranog estrogena i medroksiprogesterona u usporedbi s placebom, ali u manjoj količini nego kod uporabe isključivo konjugiranog estrogena (71). U rizike primjene menopauzalne hormonalne terapije ubrajaju se srčani udar, venska tromboza i plućna embolija (72). Unatoč tome, navedeno istraživanje nije pokazalo povećan rizik od srčanog udara kod žena mlađih od 60 godina ili unutar 10 godina od menopauze.

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM) aktiviraju različite receptore za estrogen unutar tkiva. Raloksifen, koji se također ubraja u navedenu vrstu lijekova, odobren je od strane FDA u svrhu liječenja osteoporoze, inhibicije koštane resorpcije, porasta mineralne koštane gustoće kralježaka i smanjenja rizika od prijeloma kralježaka za 40% (68). Dugoročna uporaba raloksifena smanjuje rizik od raka dojke kod visokorizičnih žena, ali povećava rizik od tromboembolije.

Tilobon je sintetički steroid koji posjeduje svojstva estrogena, progestogena i androgena. Utjecaj na kost vrlo je sličan utjecaju menopauzalne hormonalne terapije i bifosfonata sa 30% nižim rizikom od prijeloma kuka (73). Za simptome menopauze, tilobon je učinkovitiji od placeba, ali manje učinkovit od menopauzalne hormonalne terapije. Nuspojave i kontraindikacije jednake su kao kod oralne estrogensko-gestagenske menopauzalne terapije.

Iako se hormonalna terapija može preporučiti pacijenticama s genitourinarnim sindromom menopauze, potrebno ju je izbjegavati kod onih s povišenim rizikom od raka dojke (74), kardiovaskularnih bolesti ili venske tromboze (75). Iako su meta-analize pokazale kako estrogen ili hormonalna terapija nakon 60 godina života nisu utjecali na povećanje rizika od koronarne bolesti srca ili ukupne smrtnosti, rizik od srčanog udara i venske tromboze bio je povećan (72).

Bifosfonati su najčešće preferirani oblik intervencije kod žena starijih od 60 godina. Nalaze se u većini terapija za liječenje osteoporoze i dostupni su u mnogim preparatima. Bifosfonati inhibiraju homeostatsku izgradnju/razgradnju kostiju, a oralna primjena pokazala je smanjen rizik od prijeloma (76). Iako podaci iz randomiziranih istraživanja i kliničkog iskustva pokazuju kako je uporaba sigurna, često se pojavljuju iritacije i bol u mišićima. Iako su gastrointestinalne smetnje značajno reducirane, broj osoba koji ih koriste je malen (65). Uporabu bifosfonata potrebno je ograničiti na osobe s adekvatnom renalnom funkcijom i razinom vitamina D u serumu.

Denosumab je prvi u razredu monoklonskih antitijela dopuštenih za korištenje u svrhu liječenja osteoporoze. Inhibira koštanu resorpciju sprječavajući aktivnost RANKL te na taj način reducira aktivaciju osteoklasta i koštanu resorpciju. Za razliku od bifosfonata, mogu ga koristiti i žene s kompromitiranom renalnom funkcijom. U istraživanju se pokazalo kako primjena navedenog lijeka značajno reducira učestalnost vertebralnih prijeloma, prijeloma kuka i nevertebralnih prijeloma u usporedbi s placeboom (77). Nekoliko istraživanja je pokazalo kako postoje slučajevi atipičnih prijeloma bedrene kosti i osteonekroza vilice (76).

Teriparatid je jedan od rijetkih anaboličkih agensa koji primarno potiče koštanu formaciju u odnosu na smanjenje resorpcije (78). Potrebno ga je koristiti kod pacijenata s visokim rizikom od prijeloma, posebice kralježaka. Istraživanje u trajanju od 21 mjeseca je pokazalo kako teriparatid kod žena s niskom mineralnom gustoćom utječe na smanjenje vertebralnih i nevertebralnih prijeloma, ali bez sniženog rizika od prijeloma. Potrebno je ograničiti unos teriparatida zbog povezanosti s pojavom osteosarkoma nakon dugoročne konzumacije i visokih doza. (78).

#### **4.4. INTERAKCIJA KOŠTANIH I IMUNOLOŠKIH STANICA KOD POSTMENOPAUZALNE OSTEOPOROZE**

Postmenopauzalna osteoporoza sistemska je bolest karakterizirana smanjenom koštanom masom i destrukcijom koštane mikroarhitekture, a povećava rizik od prijeloma (79). Pad razine estrogena nakon menopauze narušava homeostazu koštane formacije i resorpcije na stranu resorpcije (79). Uzrok tome jesu različiti mehanizmi djelovanja estrogena na koštane stanice. Estrogen povećava osteogenetsku diferencijaciju mezenhimskih matičnih stanica i sazrijevanje osteoblasta te na taj način potiče koštanu formaciju. Nadalje, estrogen inhibira

formaciju osteoklasta te potiče apoptozu osteoklasta, čime ograničava koštanu resorpciju. U nedostatku estrogena u ženskom tijelu, navedene funkcije estrogena su smanjene te dolazi do koštane destrukcije (80). Unatoč tome, nedostatak estrogena ne utječe samo na koštane stanice te sukladno tome na postmenopauzalnu osteoporozu, već djeluje na čitavi organizam. Poznato je kako estrogen utječe na različite imunološke stanice te uslijed njegova deficita dolazi do pojave proinflammatory fenotipa (81,82,83).

#### *4.4.1. Koštani i imunološki fenotip kod postmenopauzalne osteoporoze*

Postmenopauzalna osteoporoza karakterizirana je narušenom homeostazom osteoblasta i osteoklasta. Remodeliranje kostiju kontroliraju različiti hormoni i faktori rasta (84). Estrogen ima važnu ulogu u procesu remodeliranja kostiju potičući osteogenetsku diferencijaciju. Kod postmenopauzalne osteoporoze, resorpcija kostiju povećana je za 70% sukladno povećanoj koncentraciji osteoklasta u kostima, dok je porast koštane formacije u manjem udjelu, nepromijenjen ili u padu, ovisno o stadiju osteoporoze (85). Rezultati kliničkih istraživanja pokazuju kako je kod žena u postmenopauzi uočena povišena razina proupalnih citokina, uključujući interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6 te tumorski faktor nekroze  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) (86,87,88,89). Navedeni proupalni citokini opaženi su u perifernim krvnim stanicama i unutar stanica u kostima (84,90). Razina IL-1 u korelaciji je sa koštanom resorpcijom, a porast razine IL-1 kod pacijentica u postmenopauzi može blokirati terapiju estrogenom (90,91), što dovodi do zaključka kako se deficit estrogena može pojaviti uslijed pojačanog djelovanja proupalnih citokina. Uslijed povišene razine upalnih medijatora, razina imunoloških stanica u organizmu žena u postmenopauzi je promijenjena. Istraživanje je pokazalo kako je kod žena u postmenopauzi uočena snižena razina limfocita B-CD19, a navedene stanice izlučivale su veću količinu faktora stimulacije granulocitno–makrofagnih kolonija (GM-CSF). Koncentracija T stanica u istom istraživanju nije se značajno promijenila, ali je uočen izmijenjen način proizvodnje citokina (92). Drugo istraživanje je pokazalo kako T stanice proizvode veću količinu TNF- $\alpha$  kod pacijentica u postmenopauzi s osteoporozom koje su imale prijelom (93). Istraživanje je također pokazalo pojačanu cirkulaciju T stanica i monocita u organizmu žena u postmenopauzi (88). Sukladno rezultatima istraživanja, može se zaključiti kako se kod žena u postmenopauzi pojavljuje kronični upalni fenotip s promijenjenom ekspresijom citokina i profilom imunoloških stanica. Unatoč tome, do navedenih promjena ne dovodi isključivo nedostatak estrogena već i samo starenje koje pojačava simptome estrogenske deficijencije (94,95).



#### 4.4.2. Interakcija T limfocita i koštanih stanica kod postmenopauzalne osteoporoze

T limfociti su hematopoetske stanice koje sazrijevaju u timusu. Imaju različite površinske receptore, a njihova funkcija ovisi o stupnju diferencijacije. Citotoksične T stanice izravno liziraju inficirane ili mutirane stanice. Pomagačke T stanice su u interakciji s drugim imunološkim stanicama poput B limfocita putem površinskih receptora ili izlučenih citokina, te prema potrebi reguliraju njihovu aktivaciju. Pomagačke T stanice mogu se sistematizirati prema ekspresijskom profilu citokina. Pomagačke stanice tip 1 luče interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukin-2 (IL-2) i TNF- $\alpha$  te djeluju na makrofage. TNF- $\alpha$  održava povećanu ekspresiju RANKL koju potiču makrofagi i na taj način stimulira osteoklastogenezu (96). Pomagačke stanice tip 1 luče interleukin-4, interleukin-5, interleukin-9, interleukin-10 i interleukin-13 te djeluju poglavito na B limfocite, mastocite i granulocite (97). Regulatorne T stanice moduliraju imunološki sustav i odgovorne su za održavanje imuniteta (98). Nekoliko kliničkih istraživanja pokazalo je normalnu ili povećanu razinu T stanica kod pacijentica u postmenopauzi s osteoporozom i promijenjenom ekspresijom citokina. Kod pacijenta i glodavaca s uklonjenim jajnicima pojavila se pojačana ekspresija TNF- $\alpha$  u T limfocitima. TNF- $\alpha$  potiče apoptozu osteoblasta, a RANKL - ligand receptor aktivatora nuklearnog čimbenika  $\kappa\beta$  indirektno stimulira osteoklastogenezu čime uzrokuje gubitak koštane mase kod postmenopauzalne osteoporoze (99,100). Nadalje, u koštanoj srži glodavaca s uklonjenim jajnicima pronađena je visoka koncentracija regulatornih T stanica u koštanoj srži, a to je uzrokovano ekspanzijom intestinalnih T stanica pod utjecajem deficijencije estrogena. Regulatorne T stanice u koštanoj srži pojačavaju regrutaciju proupalnih monocita kao prekursora osteoklasta prema koštanoj srži (101). Interleukin-17 transferira diferencijaciju matičkih stanica iz adipogeneze u osteogenezu te potiče osteogenetsku diferencijaciju osteoblasta (102,103). Interleukin-17 također potiče osteoblaste na lučenje RANKL te tako stimulira koštanu resorpciju (104). Osim toga, interleukin-17 pojačava djelovanje RANK – receptorskog aktivatora za nuklearni faktor  $\kappa\beta$  na progenitorne stanice osteoklasta te tako pojačava njihovu osjetljivost na stimulaciju RANKL (105). Regulatorne T stanice, uz indirektno djelovanje na osteoklaste, imaju važnu ulogu u ekspresiji RANKL (106). Unatoč tome, navedeni učinak T stanica nije potaknuo gubitak koštane mase kod glodavaca s uklonjenim jajnicima, stoga izravan učinak T stanica na osteoklaste ostaje djelomično nerazjašnjen (107). Valja istaknuti kako je HIV infekcija povezana s povećanim rizikom od pojave osteoporoze (108), iako pacijenti češće pate od limfopenije. Istraživanja su pokazala kako T stanice inficirane HIV virusom proizvode manje oprotogerina (OPG), ali više RANKL, što uzrokuje gubitak koštane mase kod oboljelih (109).

Navedeni rezultati ističu važnost medijatora deriviranih od strane T stanica kod razvoja osteoporoze.

B limfociti su stanice stečenog imuniteta. Sazrijevaju u koštanoj srži i njihova primarna funkcija je proizvodnja antitijela za spriječavanje ulaska patogena u organizam. B limfociti također predstavljaju antigene za aktivaciju T stanica i lučenje različitih citokina kao što je G-CSF (110). Rezultati istraživanja pokazuju kako pacijenti s postmenopauzalnom osteoporozom imaju normalnu ili sniženu razinu B limfocita u koštanoj srži, dok je lučenje G-CSF pojačano. Kod glodavaca s uklonjenim jajnicima, proliferacija B limfocita je snažnija u odsutnosti estrogena zbog pojačanje signalizacije gena CXCL12 (111,112) te također počinju lučiti veću količinu G-CSF. G-CSF potiče diferencijaciju granulocita i djelomično neutrofila što parcijalno objašnjava povišen broj neutrofila pronađen kod pojedinaca s deficijencijom estrogena (113). G-CSF uzrokuje pojačanu proliferaciju progenitorskih stanica osteoklasta (113), a aktivirane B stanice luče RANKL u upalnim uvjetima te tako potiču stvaranje osteoklasta (114,115). Suprotno tome, u standardnim uvjetima, B stanice proizvode 40-60% ukupnog osteoprotegerina (OPG) u koštanoj srži te na taj način inhibiraju diferencijaciju osteoklasta (116). Iz navedenih podataka, može se zaključiti kako B stanice imaju važnu ulogu u regulaciji osteoklastogeneze putem putem RANKL/OPG signalnih sustava. Kod postmenopauzalne osteoporoze, B stanice se aktiviraju zbog estrogenske deficijencije, a upalni uvjeti potiču koštanu resorpciju pojačanim lučenjem G-CSF i RANKL. Podaci o niskoj mineralnoj gustoći pacijenata koji boluju od Non-Hodkin's limfoma ukazuju na važnost uravnotežene brojnosti B stanica i njihove aktivacije za postizanje koštane homeostaze (117).

#### *4.4.3. Interakcija neutrofila i koštanih stanica kod postmenopauzalne osteoporoze*

Neutrofile stvaraju mieloidni prekursori u koštanoj srži, a njihovo stvaranje pod kontrolom je nekoliko vrsta citokina, poglavito G-CSF. Zreli neutrofilni su terminalno diferencirane stanice kratkog životnog vijeka koji sadrže mnoštvo granula i cirkuliraju u krvi. Oni brzo dolaze do mjesta upale i infekcije u svrhu eliminacije patogena putem fagocitoze, degranulacije i formacije neutrofilne ekstracelularne zamke. Neutrofilni također sintetiziraju proupalne medijatore kao što su C-X-C i C-C kemokini te tako omogućuju njihovu izmjenu s drugim stanicama, uključujući koštane stanice (118). Kod žena u postmenopauzi uočen je porast odnosa neutrofila prema limfocitima što je povezano sa sniženom mineralnom gustoćom (119,120). Istraživanja su pokazala kako estrogen utječe na aktivnost neutrofila, kemotaksiju, apoptozu te na stvaranje slobodnih radikala dušika i reaktivnih dušičkih spojeva (121,122,123).

Neutrofili mogu biti uključeni u razvoj osteoporoze u postmenopauzi jer je njihova brojnost, aktivnost i funkcija pod utjecajem estrogena te oni luče medijatore koji mogu izazvati koštanu resorpciju, uključujući IFN $\gamma$ , IL-6 i RANKL. Kod reumatoidnog artritisa, aktivirani neutrofili potiču ekspresiju RANKL koji stimulira koštanu resorpciju putem osteoklasta unutar upaljenih zglobova (124,125). Kod pacijenata oboljelih od kronične opstruktivne plućne bolesti, koji često pate od osteoporoze, neutrofili značajno potiču ekspresiju RANKL, što je vezano uz smanjenje mineralne gustoće kostiju (126). Iz navedenih rezultata moguće je zaključiti kako aktivirani neutrofili potiču formaciju osteoklasta kod upalnih stanja. Također, nedostatak neutrofila utječe na koštanu strukturu jer pacijenti sa kroničnom neutropenijom imaju nisku mineralnu gustoću kostiju, najvjerojatnije zbog pojačane ekspresije proupalnih citokina IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$  (127). Prisutnost neutrofila može biti važna za održavanje koštane homeostaze, ali visoko aktivni neutrofili također mogu biti uključeni u razvoj gubitka koštane mase. Neutrofili također utječu na osteoblaste tako što potiču ekspresiju osteogenetskih markera uključujući alkalne fosfataze, osteokalcin, kolagen tip 1, koštane morfogenetske proteine (BMP) i transformirajući faktor rasta  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) unutar osteoblasta. S obzirom na porast odlaganja minerala u kosti, može se razmatrati potencijalni osteogenetski učinak neutrofila na koštano tkivo (128). Neutrofili potiču ekspresiju i lučenje proupalnih medijatora koji mogu izravno i neizravno utjecati na matične stanice, osteoblaste ili osteoklaste, ali je za evaluaciju navedenih tvrdnji potrebno provesti još istraživanja.

#### **4.5. HOMEOSTATSKA IZGRADNJA/RAZGRADNJA KOSTIJU**

Homeostatska izgradnja/razgradnja kostiju odvija se tijekom cijelog života i to je koordinirani proces popravljivanja mikrofraktura i održavanja koštane mase. Disbalans u procesu homeostatske izgradnje/razgradnje kostiju uzrokuje osteoporozu. Homeostatska izgradnja/razgradnja kostiju je strogo strukturirana: resorpcija prethodi izgradnji, a količina izgrađene kosti jednaka je količini resorbirane. Homeostatska izgradnja/razgradnja kostiju može biti potaknuta hormonalnim, okolišnim i nutritivnim faktorima (129). Stanice uključene u homeostatsku izgradnju/razgradnju kostiju su osteoklasti koji resorbiraju kost te osteoblasti koji je izgrađuju. Naknadno su osteociti također proglašeni ključnim regulatorima homeostatske izgradnje/razgradnje kostiju. Osteociti su višejezgrene stanice koje pripadaju monocitima te njihova diferencijacija ovisi o receptoru aktivatora NF-k $\beta$  (RANK) i njegovu ligandu (RANKL). Osteoblasti nastaju od mezenhimskih matičkih stanica, a regulira ih više različitih signalnih puteva. Djeluju kao mehanoreceptori unutar kosti te imaju ulogu regulatora u održavanju koštane homeostaze (130).

#### 4.5.1. Osteoklasti

Osteoklasti su velike višejezgrene stanice koje se vežu za kost i resorbiraju je, uzrokujući tako formiranje šupljina i otpuštanje kalcija u krvotok. Navedene stanice diferenciraju matične stanice stimulacijom M-CSF te aktivacijom RANK i RANKL (131). Drugi faktori, uključujući IL-1, IL-6 i TNF-  $\alpha$  također reguliraju diferencijaciju i funkciju osteoklasta (131). Osteoklasti potiču koštanu resorpciju, otapanje minerala i koštanu degradaciju lučenjem proteolitičkih enzima i klorovodične kiseline (131). Važni proteolitički enzimi koje otpuštaju osteoklasti jesu katepsin K i matriks metalopeptidaza 9 (MMP-9) (131). Lučenje navedenih enzima može se pojaviti kao odgovor na stimulaciju paratiroidnog hormona (PTH) i kalcitonina. Osteoklasti aktivirani paratiroidnim hormonom mogu otpustiti minerale natrag u krvotok, kao dio mehanizma homeostaze kalcija (132). Paratiroidni hormon također indirektno potiče proliferaciju osteoblasta (131).

#### 4.5.2. Osteoblasti

Razvoj kosti kojeg potiču osteoblasti započinje već u embrionalnom razvoju, šest tjedana nakon fertilizacije. Koštana formacija dijeli se na dva tipa: intramembranski i enhondralni (133). Intramembransko okoštavanje odnosi se na prirodno cijeljenje prijeloma te stvaranje ravnih kostiju klavikule i lubanje. Endohondralna osifikacija je proces vezan uz formiranje dugih kostiju, obnovu hrskavice te cijeljenje prijeloma (134,135). Tijekom intramembranske formacije, matične stanice proliferiraju i diferenciraju u osteoblaste koji proizvode kost putem sintetiziranja proteina ekstracelularnog matriksa. Jednom deponiran, ekstracelularni matriks se zatim mineralizira kroz akumulaciju kalcijevog fosfata kao hidroksiapatit (136).

### 4.6. UTJECAJ HORMONA NA GUBITAK KOŠTANE MASE

Deficit spolnih hormona smatra se najvažnijim faktorom gubitka koštane mase. Podaci iz više studija pokazali su kako se ubrzani gubitak koštane mase kod žena nakon menopauze može prevenirati nadomjesnom hormonalnom terapijom (137). Uz spolne hormone, poremećaji paratiroidnog hormona i kalcitriola također su povezani s gubitkom koštane mase (138).

Estrogenski receptori široko su rasprostranjeni unutar osteoblasta, osteoklasta i osteocita te imaju zaštitno djelovanje na kost (139). Nadalje, estrogenski receptori supresiraju aktivnost RANKL te inhibiraju formiranje osteoklasta i resorpciju kosti (140). Nedostatak estrogena uzrokovati će lučenje IL-1, IL-6 i TNF  $\alpha$ . Istraživanja su također pokazala kako deficit

estrogena izravno utječe na staničnu diferencijaciju i apoptozu (141). Estrogen regulira RANKL i OPG, potiče ekspresiju OPG te na taj način smanjuje koštanu resorpciju. Nadalje, estrogen sprječava diferencijaciju osteoklasta te potiče njihovu apoptozu proizvodnjom TGF  $\beta$  (139). U stanju deficijencije estrogena, potaknuta je ekspresija RANKL, što dovodi do osteoklastogeneze. Osteociti funkcioniraju kao mehanoreceptori i kontroliraju homeostatsku izgradnju/razgradnju kostiju i mineralizaciju. Lee i suradnici su otkrili kako su u odsutnosti estrogenskih receptora, osteociti ne mogu izazvati adekvatan odgovor na mehaničku silu, pokazujući kako je deficit estrogena vezan uz oštećenje mehanosenzora u osteocitima (142). S druge strane, osteociti također stvaraju RANKL, koji aktivira formaciju osteoklasta. Deficit estrogena povećava koncentraciju IL-7 što potiče aktivaciju T stanica. T stanice stvaraju proupalne molekule poput IL-1, IL-6 i TNF  $\alpha$  te uzrokuju formaciju osteoklasta (143,144). Nedostatak estrogena također povećava koncentraciju slobodnih radikala kisika što dovodi do stvaranja TNF  $\alpha$  (26). Razine RANKL također utječu na matične i T stanice, kao i na B stanice, a kod nedostatka estrogena uzrokuju osteoporozi (139).

Osim deficita estrogena, deficit hormona rasta ili inzulinu sličnog faktora rasta, deficit vitamina D i smanjena sinteza vitamina D u bubrežima (145) i kostima (146) također može biti razlog smanjene mineralne gustoće kostiju. Uzrok može biti i nedostatak receptora ili receptorskog afiniteta prema vitaminu D u ciljanim organima (147), a to su probavni organi, kosti i paratireoidna žlijezda (148). Nedovoljne količine kalcitriola uzrokovati će smanjenu apsorpciju kalcija u crijevima, zbog čega će se mobilizirati više kalcija iz kostiju, što će rezultirati koštanom resorpcijom. Nedovoljne količine kalcitriola ograničiti će sintezu proteina koštanog matriksa te će smanjiti regulaciju lučenja citokina koji negativno utječu na kvalitetu i masu kostiju (149). Prema rezultatima istraživanja, kalcitriol ima pozitivan učinak na zdravlje pacijenata s osteoporozom, posebice onih starije životne dobi.

Paratireoidni hormon (PTH) je endokrini regulator izvanstanične razine kalcija i fosfata (150). Kronični hiperparatireoidizam uzrokuje gubitak koštane mase zbog ekscesivne stimulacije koštane resorpcije, ali također djeluje na povećanje broja osteoblasta i formaciju kosti (151).

Paratireoidni hormon potiče otpuštanje serumskog kalcija kroz osteoklaste, što dovodi do resorpcije kosti. Primatno, PTH stimulira osteoblaste što dovodi do porasta ekspresije RANKL te diferencijacije osteoklasta (152). U bubrežima, PTH povećava reapsorpciju kalcija, a smanjuje reapsorpciju fosfora. Također u bubrežima stimulira 1-alfa-hidroksilazu na sintezu aktivnog oblika vitamina D (152).

## 4.7. ULOGA PREHRANE U PREVENCIJI OSTEOPOROZE

Pravilna prehrana koja uključuje svakodnevni unos bjelančevina, složenih ugljikohidrata i nezasićenih masnih kiselina te kalcija i vitamina D može biti od iznimne koristi u prevenciji pojave ove bolesti (9).

Prehrana ima važnu ulogu u održavanju zdravlja koštanog sustava održavanjem maksimalne mineralne gustoće kostiju i očuvanjem zdravlja kostiju (153). Balansirana prehrana i kvalitetan plan prehrane također mogu prevenirati pojavu osteoporoze. Unos makronutrijenata, vitamina i minerala često je ispod preporučenih vrijednosti, posebice u aktivnoj fazi bolesti (154). Kalcij i vitamin D su nutrijenti koji se najčešće spominju u svrhu očuvanja mineralne gustoće i zdravlja kostiju. Vitamini C i K, fosfor, magnezij te polifenoli i flavonoidi poput kvercetina, rutina, luteina, kempferola i naringina su također uključeni u koštanu formaciju. Povrh toga, tjelesna aktivnost može zaustaviti ili smanjiti simptome osteoporoze zbog svog anaboličkog učinka (155). Uobičajena prehrana sastoji se pretežno od makronutrijenata – bjelančevina, masti i ugljikohidrata. U većini slučajeva, način na koji navedeni makronutrijenti utječu na zdravlje kostiju, odražava se na njihovu sposobnost promjene metabolizma kalcija i održavanja koštane homeostaze (15).

### 4.7.1. Makronutrijenti

#### 4.7.1.1. Bjelančevine

Bjelančevine su složene molekule sa mnoštvom različitih tjelesnih funkcija. Mogu imati pozitivno i negativno djelovanje na zdravlje kostiju ovisno o količini unesenoj u organizam te ovisno o izvoru bjelančevina (156). Bjelančevine su ključni nutrijenti za održavanje zdravlja kostiju jer čine znatan udio koštanog matriksa, reguliraju razinu inzulinu sličnog faktora rasta 1 (IGF-1) te utječu na metabolizam kalcija (15). Bjelančevine čine 30% koštane mase te 50% volumena kostiju. Također utječu na metabolizam kostiju ovisno u dnevnom unosu (157). Prema suvremenim preporukama dnevni unos bjelančevina iznosi 0,8 g/kg/Tm za odrasle osobe, 1,5 g/kg/Tm za djecu i 1,0 g/kg/Tm za osobe starije životne dobi (158,159). Prema istraživanju Wallace i Frankenfeld (160), unos bjelančevina iznad preporučenog dnevnog unosa može imati pozitivan učinak u prevenciji prijeloma i gubitka koštane mase izazvane osteoporozom. Promatračke studije su jasno pokazale kako je povišen unos bjelančevina u korelaciji sa povišenom mineralnom gustoćom kostiju kod osoba srednje i starije životne dobi (161,162,163) te može imati zaštitni učinak protiv gubitka koštane mase kralježaka i bedrene kosti (164). Također je dokazano kako kod povišenog unosa bjelančevina, u rasponu od 0,8 do

1,3 g/kg/Tm dnevno nije bilo štetnog djelovanja na kvalitetu kostiju kod zdravih odraslih osoba (165). Izvori bjelančevina životinjskog podrijetla jesu meso, riba, perad, jaja te mliječni proizvodi. Životinjske bjelančevine često se nazivaju cjelovitim bjelančevinama jer sadrže dovoljnu količinu esencijalnih masnih kiselina za zadovoljenje dnevnih potreba (166). Izvori bjelančevina biljnog podrijetla su leguminoze, tofu, soja, tempeh, seitan, orašasti plodovi i sjemenke. Biljne bjelančevine imaju nižu nutritivnu kvalitetu zbog svog varijabilnog profila aminokiselina, posebice zbog nižeg udjela lizina, cisteina i metionina (167,168). Različita *in vitro* istraživanja pokazuju kako aminokiseline mogu utjecati na zdravlje kostiju putem brojnih mehanizama. Rast i diferencijacija osteoblasta djelomično je potaknuta stimulacijom lučenja inzulina putem alanina, lizina, arginina, leucina i glutamina (169,170,171). Lizin i arginin su pokazali pozitivan utjecaj na stvaranje dušičnog monoksida (NO) i sintezu kolagena tipa I (172) zbog čega se ističe njihov potencijal u prevenciji osteoporoze.

S jedne strane, Iguacel i suradnici (173) uočili su sniženu mineralnu gustoću kostiju vrata bedrene kosti i lumbalne kralježnice vegetarijanaca i vegana u usporedbi sa omnivorima, ali s druge strane, nije bile zapažene značajne razlike između konzumacije biljnih i životinjskih bjelančevina u korelaciji s mineralnom gustoćom kostiju, markerima koštane pregradnje, sadržaju minerala u kostima te prijeloma kuka (174,175). Važno je istaknuti kako utjecaj bjelančevina na zdravlje kostiju varira ovisno o unosu kalcija. Viši unos bjelančevina povećava mineralnu gustoću kostiju te štiti od prijeloma kod osoba koje zadovoljavaju dnevne potrebe za kalcijem (175). Nedovoljan unos bjelančevina može dovesti do propadanja miškulature te uzrokovati neželjeni gubitak tjelesne mase zbog ubrzane degradacije bjelančevina u mišićima i reducirane sinteze istih. Gubitak mišićne mase značajna je komplikacija mnogih kroničnih bolesti uključujući i osteoporozu (176). Čista tjelesna masa ne utječe samo na mineralnu gustoću kostiju već i na presjek ostalih parametara vezanih uz čvrstoću kostiju. Prema tome, gubitak koštane mase i prijelomi kod osoba starije životne dobi često prethode gubitku mišićne mase i snage (177). Nekoliko epidemioloških istraživanja podržalo je blisku povezanost između niskog udjela mišićne mase i osteoporoze. Verschueren i suradnici (178) istaknuli su kako muškarci srednje i starije životne dobi sa sarkopenijom imaju značajno nižu mineralnu gustoću kostiju i skloniji su razvoju osteoporoze u odnosu na ispitanike koji ne pate od sarkopenije. Drugo istraživanje uključivalo je muškarce i žene preko 65 godina života sa sniženim udjelom mišićne mase te se pokazalo kako je smanjena mišićna masa u korelaciji s povišenim rizikom od osteoporoze, čak i nakon prilagodbe pojedinih faktora rizika (179). Tijekom posljednjih desetljeća, naglasak je i na bioaktivnim peptidima, specifičnim fragmentima koji nastaju iz

bjelančevina tijekom probave putem enzimske proteolize (180,181). Bioaktivni peptidi također imaju sposobnost izravnog utjecaja na koštanu regulaciju aktivacijom signalnih putova i modifikacijom funkcije osteoblasta (182,183). Peptidi kolagena kod žena u postmenopauzi sa sniženom mineralnom gustoćom kostiju utječu na njeno poboljšanje (184). Pojedine mliječne komponente, poput bioaktivnih peptida kazeina također djeluju osteo-protektivno reducirajući ekspresiju RANKL, IL-6 i TNF- $\alpha$  (185). Bioaktivni peptidi iz morskih plodova, koji mogu djelovati kao stimulansi i inhibitori koštane formacije i resorpcije, smatraju se drugim kvalitetnim izvorom bjelančevina za prevenciju osteoporoze zbog svojih imunomodulatornih, antioksidativnih, antihipertenzivnih, osteo-protektivnih i antimikrobnih svojstava (180,186).

#### *4.7.1.2. Lipidi*

Lipidi su esencijalni makronutrijenti koji imaju vrlo važne uloge u ljudskom organizmu. Čine građevne jedinice stanične membrane, pohranjuju energiju, prekursori su metaboličkih spojeva uključenih u protuupalne i imunološke odgovore (187). Također su važni za apsorpciju vitamina topljivih u mastima, a koje čine vitamin A, D, E i K. Zbog toga, Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) preporučuje da masti čine 20 do 35% ukupnog dnevnog energetskeg unosa (188). Vrste masnih kiselina dijele se prema broju dvostrukih veza, pa se prema tome razlikuju zasićene masne kiseline (SFA), mononezasićene masne kiseline (MUFA) i polinezasićene masne kiseline (PUFA) (188,189). Najzastupljenije zasićene masne kiseline su miristinska, palmitinska i stearinska kiselina koje utječu na metabolizam kolesterola i mogu se naći u hrani bogatoj životinjskim mastima poput mesa i mesnih proizvoda ili u biljnim mastima poput palminog i kokosovog ulja (190). Zasićene masne kiseline smatraju se štetnima za zdravlje, posebice zbog mogućnosti razvoja kardiovaskularnih bolesti. Najzastupljenija mononezasićena masna kiselina je oleinska kiselina koja se nalazi pretežno u maslinovom ulju i nekim vrstama mesa poput teletine i svinjetine (191). Prehrana bogata mononezasićenim masnim kiselinama ima pozitivan učinak na zdravlje, posebice u prisutnosti koronarne bolesti srca ili dijabetesa tipa 2 (192,193). Rezultati istraživanja Schwingshackl i Hoffmann (194) indiciraju smanjenje cjelokupne smrtnosti, smrtnosti uslijed kardiovaskularnih bolesti, epizoda kardiovaskularnih bolesti te srčanih udara zbog konzumacije maslinovog ulja. Unatoč tome, mononezasićene masne kiseline iz miješanih životinjskih i biljnih izvora nisu pokazale značajan utjecaj na prethodno navedene parametre. Istaknuti podaci pokazuju kako je potrebno obratiti pažnju na izvor i podrijetlo mononezasićenih masnih kiselina unutar specifičnih načina prehrane kako bi se ostvario njihov poželjan učinak na zdravlje. Najvažnije polinezasićene masne kiseline su linolna kiselina (n – 3) i linolenska kiselina (n – 6). Ljudsko tijelo ne može ih samostalno



sintetizirati stoga se moraju unijeti putem hrane. Glavni izvori navedenih masnih kiselina su biljna ulja, posebice suncokretovo, repičino i sojino ulje. Funkcionalno važne mase kiseline kao što su arahidonska kiselina ( $n - 6$ ), eikozapentaenska kiselina ( $n - 3$ ) i dokozaheksaenska kiselina ( $n - 3$ ), mogu se sintetizirati iz linolne i  $\alpha$  – linolenske kiseline, iako manje učinkovito (188). Pojedine polinezasićene masne kiseline djeluju kao biološki medijatori vezani uz kardiovaskularne bolesti (195). Prehrambene masti također utječu na zdravlje i čvrstoću kostiju. Pojačan unos masti može rezultirati smanjenjem mineralne gustoće kostiju i povećanjem rizika od prijeloma (196,197). Negativna korelacija između konzumacije zasićenih masnih kiselina i mineralne gustoće vrata bedrene kosti evidentirana je kod muškaraca starijih od 50 godina (198). Kod žena u postmenopauzi, pojačan unos zasićenih masnih kiselina povezan je s povišenim rizikom od prijeloma kuka (199). Garcia-Martinez i suradnici (200) otkrili su kako je unos mononezasićenih masnih kiselina iz maslinovog ulja u sklopu mediteranske prehrane povezan sa porastom mineralne gustoće kostiju na distalnom dijelu radijusa kod oba spola. Prema rezultatima istraživanja Roncero-Martin i suradnica (201), unos maslinovog ulja u pozitivnoj je korelaciji s mineralnom gustoćom lumbalne kralježnice kod odraslih žena u dobi od 23. do 81. godine života. Blagotvoran učinak maslinovog ulja na mineralnu gustoću kostiju vezan je s visokim udjelom vitamina E i fenolnih komponenti unutar ulja. Iako je ukupni unos polinezasićenih masnih kiselina u pozitivnoj korelaciji sa zdravljem kostiju, nije bilo značajne korelacije između konzumacije individualne polinezasićene masne kiseline i mineralne gustoće kostiju kod oba spola (202). Unatoč tome, žene koje su simultano unosile eikozapentaensku i dokozaheksaensku kiselinu imale su poboljšanu mineralnu gustoću vrata bedrene kosti i povišen unos arahidonske kiseline. Muškaraci s najvišim unosom arahidonske kiseline izgubili su više mineralne gustoće kostiju od onih s najnižim unosom, ali samo pojedinci koji su konzumirali male količine eikozapentaenske i dokozaheksaenske kiseline (203). Prema tome, zaštitni učinak prehrane bogate arahidonskom kiselinom ovisi o dovoljnom unosu eikozapentaenske i dokozaheksaenske kiseline. Prema istraživanju Tartibian i suradnica (204), suplementacija  $n-3$  masnih kiselina u kombinaciji sa aerobnim treningom povećava mineralnu gustoću kostiju kod žena u postmenopauzi.  $\alpha$  – linolenska kiselina ima zaštitno djelovanje na mogućnost prijeloma kuka kod osoba starije životne dobi (205). Muškarci koji unose visoke količine navedene kiseline imali su 80% manji rizik od prijeloma kuka u usporedbi s onima koji unose niske količine. Kod oba spola s visokim koncentracijama  $\alpha$  – linolenske kiseline u plazmi smanjen je rizik od prijeloma za 51%. Pojedini morski plodovi i riblje ulje bogati su nezasićenim masnim kiselinama, posebice  $n-3$ , zbog čega se preporuča njihovo uključivanje u prehranu u srednjoj životnoj dobi radi osiguranja veće mineralne gustoće kostiju. Trenutna

saznanja pokazala su kako je povišen unos ribe povezan sa višom mineralnom koštanom gustoćom i manjim rizikom od prijeloma kod žena (206). Suplementacija ribljeg ulja bila je učinkovita u održavanju mineralne gustoće kostiju tijekom starenja (207). Postoji mnogo mehanizama kojima lipidi djeluju na organizam. Jedna od njih je hiperinzulinemija koja se može pojaviti uz hiperkalciuriju, povišenu razinu magnezija i negativnu ravnotežu kalcija i magnezija (153). Drugi mehanizmi uključuju smanjenu apsorpciju kalcija i povišen unos retinola koji može izazvati pojačanu koštanu resorpciju. Prehrana bogata mastima također uzrokuje smanjenu koštanu formaciju i mineralnu apoziciju, pojačava ekspresiju sklerostina i oštećuje mrežu kanalikula osteocita (208). Povišen unos lipida također može biti povezan s prehranom siromašnom ostalim važnim nutrijentima što također utječe na zdravlje kostiju (209). Interakcija između pretilosti i osteoporoze još nije u potpunosti razjašnjena. Iako su pojedina istraživanja evidentirala povišenu mineralnu gustoću kostiju kod pretilih pacijenta, čini se kako promijenjena koštana kvaliteta može biti važna determinanta rizika od prijeloma u takvoj populaciji (210). Iako se redukcija tjelesne mase predlaže u svrhu smanjenja komorbiditeta vezanih uz pretilost, ono također može potaknuti gubitak koštane mase i povećati rizik od prijeloma, posebice gležnja, gornjeg dijela natkoljenice i nadlaktice (211). Strategije za sprječavanje gubitka koštane mase tijekom redukcije tjelesne težine uključuju tjelesnu aktivnost i prehrambene intervencije s naglaskom na unos kalcija, vitamina D i bjelančevina (212). Konzumacija fitoestrogena i funkcionalne hrane poput sušenih šljiva, chia sjemenki i češnjaka također može djelovati blagotvorno kod navedenog stanja (213).

#### *4.7.1.3. Ugljikohidrati*

Ugljikohidrati su makronutrijenti sa širokim rasponom tjelesnog i fiziološkog učinka i zdravstvenih benefita. Nalaze se u voću, žitaricama, povrću i mliječnim proizvodima. U hrani se pojavljuju kao monosaharidi i disaharidi, oligosaharidi te polisaharidi (214). Prehrambena vlakna, složena skupina ugljikohidrata i lignin, također imaju značajan učinak na zdravlje. Vlakna ne mogu hidrolizirati enzimi u probavnom sustavu čovjeka zbog čega se ne mogu probaviti ili apsorbirati u organizmu. Unatoč tome, dok netopljiva vlakna kao što su celuloza i hemiceluloza, prolaze nepromijenjena kroz probavni trakt, topljiva vlakna fermentiraju djelovanjem crijevnih bakterija (215). Ugljikohidrati donose energiju stanicama domaćina i crijevnom mikrobiomu. Fermentabilni ugljikohidrati, posebice monosaharidi i disaharidi te vlakna, mogu imati važnu ulogu u pojavi osteoporoze (154). Prema istraživanju Cohen i suradnika (94), visoki unos ugljikohidrata u korelaciji je sa smanjenom mineralnom gustoćom na distalnom dijelu radijusa, ali unatoč tome, korelacija je značajna samo za monosaharide i

disaharide. S druge strane, Kato i suradnici (196) objavili su pozitivnu korelaciju između ukupnog unosa ugljikohidrata i prijeloma uslijed osteoporoze kod žena u postmenopauzi. Prehrana bogata rafiniranim šećerima, glukozom i saharozom, najčešće je istražena. Aktualni dokazi pokazuju kako rafinirani šećeri mogu utjecati na rast i čvrstoću kostiju. Smanjena čvrstoća tibije i femura uočena je kod štakora hranjenih saharozom (14), a visoke koncentracije glukoze utjecale su na proliferaciju i diferencijaciju osteoblasta *in vitro* (16). Nadalje, pojačan gubitak kalcija putem urina uočen je kod mladih odraslih ispitanika koji su konzumirali otopinu glukoze (13), što dovodi do zaključka da glukoza utječe na metabolizam kalcija (15). Prehrana bogata fruktozom također smanjuje transport iona kalcija kod životinja (216). Gazirana i zaslađena pića značajan su izvor ugljikohidrata posljednjih desetljeća, a njihova konzumacija je često vezana uz smanjenu mineralnu gustoću kostiju (99). Pojedina istraživanja na životinjama tvrde kako su promjene kvalitete kostiju posljedica reducirane konzumacije mlijeka i drugih nutritivno bogatih napitaka (217,218). U istraživanju koje su proveli Vatranian i suradnici (219), konzumacija gaziranih pića negativno je utjecala na unos kalcija. Tsanzi i suradnici (217) usporedili su utjecaj napitaka zaslađenih različitim šećerima na zdravlje kostiju štakora u razvoju. Prema njihovim rezultatima, unos glukoze imao je snažniji utjecaj na mineralnu gustoću kostiju, mineralni sastav kostiju i retenciju kalcija u odnosu na fruktozu. Potrebno je istaknuti kako nisu svi ugljikohidrati imali štetan utjecaj na kvalitetu kostiju. Kroz mnoga istraživanja proučavao se odnos između konzumacije ugljikohidrata i mineralne gustoće kostiju s naglaskom na unos vlakana jer vlakna preveniraju smanjenje mineralne gustoće kostiju (153). Poznato je kako unos topljivih vlakana uzrokuje pojačanu retenciju kalcija u kostima (220). Mnogo različitih vrsta voća i povrća sadrži neprobavljive ugljikohidrate poput inulina, a njegovom suplementacijom uočen je značajan porast apsorpcije kalcija kod mladih ljudi kao i kod žena u postmenopauzi (221). Nadalje, Abrams i suradnici (222) evidentirali su povišenu mineralnu gustoću kostiju i sadržaj minerala u kostima kod adolescenata nakon suplementacije inulinom u trajanju od jedne godine. Ugljikohidrati imaju najsnažnije djelovanje na postprandijalnu razinu glikoze od svih makronutrijenata te se stoga monitoriranje unosa ugljikohidrata smatra važnom strategijom tretiranja dijabetesa (223). Pacijenti s dijabetesom imaju povišen rizik od povećane krhkosti kostiju i pojave prijeloma, nalik osteoporozi. Hiperglikemija također negativno utječe na koštani integritet pa se dijabetička koštana bolest smatra značajnom sekundarnom komplikacijom dijabetesa (224,225). Iznenadujuće je kako pčelinji proizvodi imaju mogućnost ublažavanja komplikacija dijabetesa, uključujući poboljšanje oštećene koštane strukture. Martiniakova i suradnici (226) evidentirali su zaštitno djelovanje pčelinjih saća protiv hiperglikemije i dijabetičke koštane bolesti kod štakora s

dijabetesom. Uz to, med također poboljšava kontrolu glikemije i reducira dijabetičke komplikacije (227) zahvaljujući širokom spektru bjelančevina, bioaktivnih peptida, masnih kiselina, organskih kiselina, fenola, prebiotika, probiotika, vlakana, minerala, vitamina, flavonoida i karotenoida u svom sastavu.

#### *4.7.2. Mikronutrijenti*

##### *4.7.2.1. Kalcij*

Kalcij predstavlja najvažniji nutrijent vezan uz zdravlje kostiju, ali je također esencijalan za neuromuskularnu aktivnost, regulaciju rada srca, imunološki sustav i druge ključne fiziološke procese. U ljudskom tijelu, više od 99% kalcija pohranjeno je u kostima, posebice u obliku kristala hidroksiapatita (228,15). Optimalan unos kalcija esencijalan je za normalan rast i razvoj koštanog sustava kao i za koštanu mineralizaciju. U suprotnom, nedovoljan unos kalcija povezan je s hormonalnim poremećajima koji dovode do gubitka koštane mase i povećanog rizika od pojave osteoporoze (154,229). Brojna istraživanja su pokazala kako optimalan unos kalcija prilagođen dobi održava i poboljšava mineralnu gustoću kostiju te smanjuje rizik od prijeloma (154,230,231). Unatoč tome, individualna suplementacija kalcija u svrhu eliminacije rizika od prijeloma preporuča se samo kod pojedinica s povišenim rizikom od nedovoljnog unosa, smanjene apsorpcije kalcija ili oboje, u svrhu postizanja željenog učinka na koštani sustav, ali je potrebno uzeti u obzir potencijalne negativne efekte kao su pojava bubrežnih kamenaca i infarkt miokarda (232,233,234). U meta-analizi Tai i suradnika (235) potvrđeno je kako samostalna suplementacija kalcija minimalno poboljšava mineralnu gustoću kostiju u postotku od samo 0,7 do 1,8%. Mlijeko i mliječni proizvodi glavni su izvori kalcija u prehrani, ali značajan udio kalcija također se nalazi u lososu, bademu, zelenom lisnatom povrću, leguminozama, tofu, morskim plodovima i hrani obogaćenoj kalcijem, posebice narančinom soku (153, 236). Drugi izvor kalcija u prehrani su mineralne vode obogaćene kalcijem (237). Istraživanje Heaney i suradnika (238) pokazalo je kako mineralne vode s povišenim udjelom kalcija pružaju jednaku ili bolju apsorpciju od kalcija u mlijeku te osiguravaju značajnu količinu biodostupnog kalcija. Preporuke o unosu kalcija variraju ovisno o dobi pojedinca (239) te iznose 1200 mg/dnevno za mlade odrasle osobe, 1000 mg/dnevno za žene u dobi od 25 do 50 godina života i 1500 mg/dnevno za žene u postmenopauzi (15,236). Namirnice s nižim udjelom oksalata poput banana, borovnica, jabuka, brokule, kupusa, bijele riže, jaja, mesa, ribe, jogurta, sireva, mlijeka i voćnih sokova te s nižim udjelom fitinske kiseline mogu doprinijeti pojačanom odlaganju kalcija u kosti. Oksalna i fitinska kiselina interferiraju s apsorpcijom kalcija, a njihovi izvori u hrani se smatraju slabim

izvorima kalcija (153). Pojačan unos natrija može pojačati urinarnu ekskreciju kalcija jer kalcij i natrij međusobno konkuriraju za reapsorpciju u bubrežnim kanalićima (15). S druge strane, fosfor i vitamin D pospješuju apsorpciju kalcija. Odnos kalcija i fosfora važan je za pravilnu koštanu formaciju, a najčešće se preporučuje da omjer Ca:P bude 1-2:1 (240). Simultana suplementacija kalcija i vitamina D prevenira gubitak koštane mase te smanjuje koštanu remodelaciju i prijelome karakteristične za žene u postmenopauzi (230). Block i suradnici (241) prikazali su kako visokoproteinska prehrana koja sadrži 45 grama proteina po obroku, uzrokuje porast kalcija u mokraći i smanjenje bubrežnu reapsorpciju kalcija. Suprotno tome, suplementacija sumpornih aminokiselina kod prehrane sa smanjenim unosom proteina od 15 grama po obroku, u količini jednakoj kao kod visokoproteinske prehrane, nije pokazala značajan utjecaj na ekskreciju kalcija ili njegovu reapsorpciju 4 sata nakon konzumacije. U drugom istraživanju koje uključuje 24-satno prikupljanje urina, dodatak sumpornih aminokiselina kod prehrane sa sniženim unosom proteina (50 grama dnevno) u količini sličnoj kao kod visokoproteinske prehrane, uzrokuje porast kalcija u urinu, ali samo 43% u odnosu na visokoproteinsku prehranu (242). Kalcijevi suplementi često su dostupni u obliku soli, a kalcijev karbonat i kalcijev citrat su najpopularniji. Drugi oblici kalcijevih suplemenata uključuju laktate i glukonate (243). Izvori kalcija za navedene suplemente uključuju rude kalcijevog karbonata, životinjske kosture, školjke i rakove. Unatoč tome, prirodne rude mogu sadržavati štetne elemente poput teških metala, a životinjske kosti donose rizik od prijenosa priona (244). Drugi izvori koji uključuju ljusku jaja ili morske izvore su pokazali visoku razinu sigurnosti i biološke aktivnosti. Świątkiewicz i suradnici (245) objavili su kako kalcij iz ljuske jaja ima višu biodostupnost u usporedbi s komercijalno dostupnim kalcijevim karbonatom. Slični rezultati dobiveni su u istraživanju Brennan i suradnika (246) koristeći morski multimineralni kompleks bogat kalcijem koji je znatno očuvao mikroarhitekturu koštanih trabekula te usporio gubitak koštane mase u usporedbi s kalcijevim karbonatom. Omelka i suradnici (246) prikazali su blagotvoran učinak primjene kalcija iz ljuske jaja zajedno s vitaminima D3 i K2, kao i kalcija iz ljuske jaja samo s vitaminom D3 na sprječavanje gubitka koštane mase kod glodavaca s uklonjenim jajnicima. Navedene dvije kombinacije značajno su poboljšale biokemijske i denzitometrijske parametre vezane uz osteoporozu.

#### 4.7.2.2. Fosfor

Fosfor je esencijalni mikronutrijent s različitim fiziološkim ulogama. Nalazi se u sastavu nukleinskih kiselina, visoko energetske komponenti kao što su ATP, ADP, GTP i GDP, fosfolipida i bioloških membrana koje imaju važnu ulogu u metabolizmu energije,

unutarstaničnoj signalizaciji i održavanju acidobazne ravnoteže (247,248). Fosfor je sekundarna osnovna komponenta građe koštanog tkiva. Ljudsko tijelo sadrži 550 do 770 grama fosfora, od kojih je gotovo 85% pohranjeno u zubima i kostima u obliku fosfoproteina i kristala hidroksiapatita (249). Nedostatak fosfora uzrokuje usporen rast i rahitis kod djece te osteomalaciju kod odraslih. Nedostatak fosfora u prehrani rijedak je kod ljudi, zbog njegove prirodne prisutnosti u širokom rasponu namirnica, kao i visokoj sposobnosti apsorpcije. Kod zdravih odraslih ljudi, preporučeni dnevni unos iznosi 700 mg/dnevno i 1250 mg/dnevno u periodu adolescencije (247). Pojedine studije pokazuju kako povišen unos fosfora ima štetan učinak na zdravlje kostiju kod ljudi sa sniženim omjerom kalcija i fosfora u prehrani (250,251). S druge strane, postoje snažni dokazi da povišen unos fosfora nema štetan utjecaj na ravnotežu kalcija kod pojedinaca s adekvatnim unosom kalcija i fosfora (252,253). Prema istraživanju Lee i Cho (254), povećan unos fosfora povezan je uz poboljšanje sadržaja minerala u kostima, mineralne gustoće kostiju te smanjenog rizika od razvoja osteoporoze za 45% kod odraslih ispitanika čiji je unos kalcija i fosfora u zadanim standardima. Nekoliko istraživanja na životinjama je pokazalo kako povišen unos fosfora, posebice kod prehrane siromašne kalcijem, utječe na smanjenje mineralne gustoće kostiju kroz pojačano lučenje paratireoidnog hormona (PTH) i osteopontina (248,255,256). Fosfor se prirodno nalazi u mesu, mliječnim proizvodima i žitaricama, sjemenkama, orašastim plodovima, leguminozama kao i u anorganskim fosfatnim aditivima koji se koriste u razne svrhe u preradi hrane (247). Pojedina istraživanja su pokazala kako povišena konzumacija fosfora u obliku aditiva kao u Coca-Coli ima štetan učinak na metabolizam kostiju kod adolescenata i žena u postmenopauzi (257,258). Suprotno tome, Omelka i suradnici nisu primjetili nikakav utjecaj dugoročnog unosa Coca-Cole na mikrostrukturu koštanog tkiva, a to se pripisuje balansiranoj prehrani i adekvatnoj tjelesnoj aktivnosti. Coca-Cola kao jedno od najpopularnijih pića današnjice, nudi količinu fosforne kiseline koja se lako apsorbira. Nadalje, Coca-Cola se konzumira češće od mlijeka, čime se smanjuje unos kalcija, a povećava unos anorganskog fosfora (259). Prema trenutnim dokazima, potrebno je smanjiti unos fosfatnih aditiva.

#### *4.7.2.3. Magnezij*

Magnezij je esencijalni mikronutrijent sa širokim rasponom metaboličkih, regulatornih i strukturalnih funkcija. Čini bazu za ATP, regulira aktivnost 300 enzima uključenih u sintezu bjelančevina, ugljikohidrata i nukleinskih kiselina te također održava normalnu neuromuskularnu funkciju (248,260). Nadalje, magnezij stabilizira stanične membrane tako što reducira njihovu permeabilnost. Magnezij je također antagonist kalcija i kalija kada se apsorbira

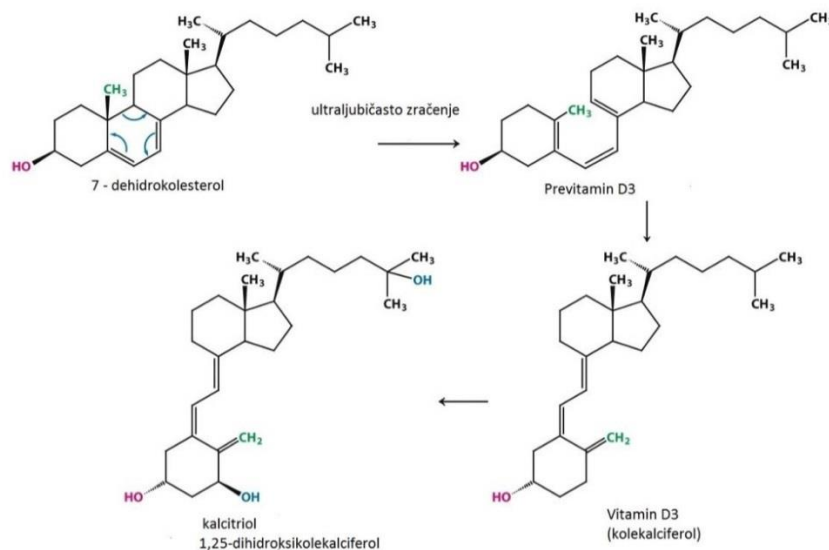
u crijevima, a kronično snižene razine kalcija i kalija mogu biti povezane uz deficijenciju magnezija (261). Kostí sadržavaju 60% ukupnog magnezija u tijelu, 30% se nalazi u mišićima, 9% u mekim tkivima, a 1% u izvanstaničnim tekućinama (262). Jedna trećina koštanog magnezija nalazi se u koštanom korteksu, na površini kristala hidroksiapatita te na područjima oko njih (248). Magnezij je važan za razvoj kostiju jer stimulira koštanu formaciju te je također esencijalan za koštanu mineralizaciju (263). Deficit magnezija ima izravan štetan utjecaj na zdravlje kostiju potičući aktivnost osteoklasta, smanjujući aktivnost osteoblasta te smanjujući koštanu čvrstoću te indirektnom interferencijom s vitaminom D i PTH potičući upalu i gubitak koštane mase (234,260). U istraživanjima na životinjama, nedostatak magnezija povezan je uz lomljive kosti, vidljive mikropukotine, reduciranu debljinu koštanog korteksa i snižene mehanička svojstva kostiju (264,265). Orchard i suradnici (266) uočili su smanjenu mineralnu gustoću kostiju u cijelom tijelu, a posebice kuka kod žena u postmenopauzi sa sniženim dnevnim unosom magnezija. Unatoč tome, u navedenom istraživanju nije istaknuta korelacija između snižene suplementacije magnezija i povećanog rizika od prijeloma. Utjecaj povišene razine magnezija na kvalitetu kostiju ostaje kontroverzan. Prema istraživanju Nieves i suradnika (267), povećan unos magnezija povezan je uz češće prijelome ručnog zgloba kod žena u postmenopauzi, a razlog tome je vjerojatno pojačana tjelesna aktivnost, kako prijavljuju autori. Orchard i suradnici (266) u svom su istraživanju prikazali slične rezultate gdje je rizik od prijeloma ručnog zgloba povećan kod pojačanog unosa magnezija. Unatoč tome, također su evidentirali povišenu ukupnu mineralnu gustoću kostiju i mineralnu gustoću lumbalne kralježnice kod žena u postmenopauzi koje su konzumirale više od 422 mg magnezija dnevno u odnosu na one koje su konzumirale manje od 206,5 mg magnezija dnevno. Istraživanje Houtkooper i suradnika (268) pokazalo je kako postoji pozitivna korelacija između unosa magnezija i ukupne mineralne gustoće kostiju kod žena u postmenopauzi koje su simultano konzumirale suplemente kalcija. Potrebno je provesti daljnja istraživanja kako bi se jasno utvrdilo može li suplementacija magnezija djelovati pozitivno na poboljšanje mineralne gustoće kostiju. Glavni izvori magnezija jesu zeleno lisnato povrće, leguminoze, orašasti plodovi, sjemenke, integralne žitarice i bademi (154). Preporučeni dnevni unos magnezija iznosi 320 mg/dnevno za žene i 420 mg/dnevno za muškarce (269). Nekoliko faktora poput dobi, razine tjelesne aktivnosti i pušenja mogu utjecati na koncentraciju magnezija u kostima. Kod osoba starije životne dobi, koncentracije magnezija u serumu padaju čak 60 do 80% u odnosu na razinu magnezija u serumu djece (270). Nedovoljna tjelesna aktivnost također je povezana uz smanjene razine magnezija unutar glave bedrene kosti (271). Značajno reducirane koncentracije magnezija pronađene su unutar glave bedrene kosti i trabekula pušača u odnosu na nepušače

(272). Konzumacija morskih plodova može povećati razine magnezija u koštanom sustavu  
 (273). Pretjerana konzumacija alkohola i kave, neodgovarajući način prehrane, stres i različite bolesti poput dijabetesa, hipertenzije i postmenopauzalne osteoporoze također mogu utjecati na sadržaj magnezija u tijelu.

#### 4.7.3. Vitamini

##### 4.7.3.1. Vitamin D

Vitamin D ili kalciferol je vitamin topljiv u mastima koji se u organizam može unijeti putem hrane i kao prehrambeni suplement u obliku ergokalciferola (vitamin D2) ili kolekalciferola (vitamin D3) ili se može proizvesti unutar kože nakon izlaganja suncu (261). Sinteza vitamina D prikazana je na slici 3.

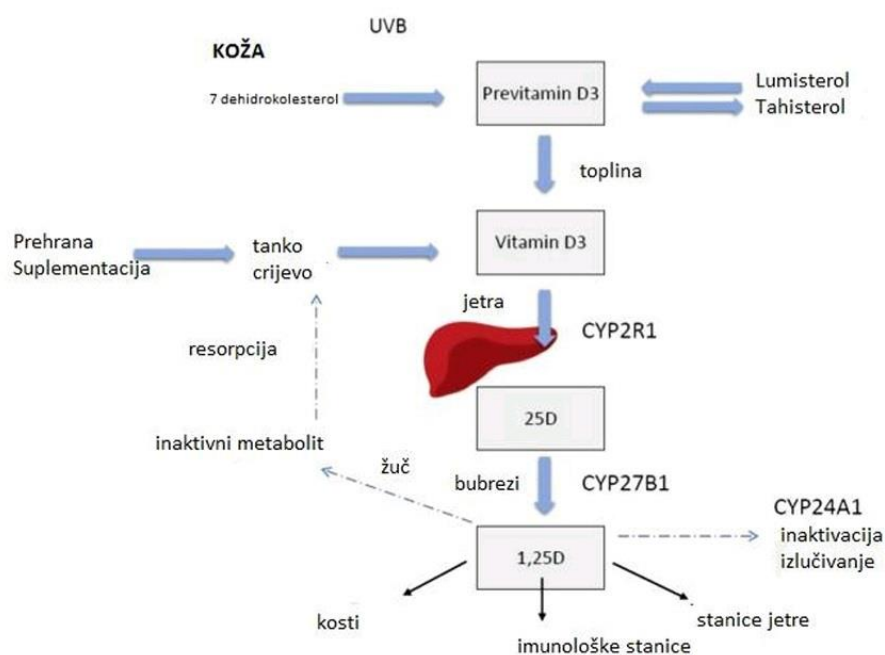


Slika 3. Sinteza vitamina D

Prilagođeno prema: <https://www.onlinebiologynotes.com/vitamin-d-synthesis-regulation-biological-roles-sources-and-deficiency/>

Metabolizam vitamina D prikazan je na slici 4.





Slika 4. Metabolizam vitamina D

Prilagođeno prema: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6365669/figure/fig1/>

80 do 90% vitamina D moguće je dobiti putem dermalne sinteze nakon izlaganja suncu (160). Vitamin D izravno i neizravno utječe na zdravlje kostiju (237). Ima mogućnost regulacije intestinalne apsorpcije kalcija, koštane i bubrežne resorpcije kalcija te sinteze PTH. Vitamin D također ima važnu ulogu u održavanju optimalne razine kalcija i fosfora te u mineralizaciji kostiju (154,261). Suplementacija vitamina D ima značajan utjecaj na koštanu i mišićnu snagu (234) te isto tako smanjuje rizik od padova i posljedičnih prijeloma. Hrana bogata vitaminom D uključuje žumanjak, ribu i morske plodove bogate mastima, ulje bakalara i žitarice za doručak (153). Prema preporukama, optimalna razina kalцитriola dnevno iznosi više od 20ng/ml (275). Pojedinci s povišenim rizikom od prijeloma trebaju unositi veće količine kalцитriola za održavanje uspješnog tretmana protiv osteoporoze (276). Iako je adekvatan prehrambeni unos vitamina D ključni faktor za prevenciju postmenopauzalnog gubitka koštane mase, vrlo je zahtjevno unijeti dovoljnu količinu samo putem hrane (236). S obzirom na limitiranu količinu namirnica koje sadrže vitamin D, njegova suplementacija je često potrebna za održavanje potrebnog unosa (237). Iako su mnoga istraživanja pokazala smanjenje učestalosti prijeloma karakterističnih za osteoporozu uslijed adekvatne suplementacije vitamina D kod osoba starije životne dobi (277,278,279), meta-analize koju su proveli Boonen i suradnici (280), Chapuy i

suradnici (281) te Bolland i suradnici (282) otkrivaju kako suplementacija nije umanjila rizik od pojave osteoporoze. U istraživanju Burt i suradnika, visoka doza vitamina D pozitivno je utjecala na smanjenu mineralnu gustoću kostiju kod zdravih odraslih bez utjecaja na koštanu čvrstoću. Prema istraživanju Alwan i suradnika (283), vitamin D je u pozitivnoj korelaciji s analizom trabekularne strukture kosti (TBS) kod zdravih osoba s adekvatnim unosom vitamina D većim od 30 ng/mL (283). Takvi rezultati ističu benefite vitamina D u prevenciji teških prijeloma kod pojedinaca s osteoporozom ili deficijencijom vitamina D (284). Prema tome, suplementacija vitamina D, samostalno ili u kombinaciji s kalcijem, pokazala se ključnom za pozitivan učinak liječenja pacijenata s poremećajem metabolizma kostiju. Simultana suplementacija vitamin D i kalcija u liječenju osteoporoze djelotvornija je nego individualna konzumacija (246,285,286). Deficit vitamina D može povećati rizik od pojave autoimunih bolesti kao i kroničnih bolesti koje nisu vezane uz koštani sustav, ali imaju značajan utjecaj na imunološki sustav, pojavu upale te funkciju mišića (15). Osim toga, niska razina vitamina D povezana je uz povećan rizik prijeloma kuka kod starijih osoba (237). Istraživanje LeBoff i suradnika (287) pokazalo je kako 50% žena u postmenopauzi s prijelomom kuka ima simptome deficita vitamina D. Pojedini lijekovi za mršavljenje također smanjuju apsorpciju vitamina D (288). Povišene razine vitamina A također smanjuju biodostupnost vitamina D za 30% (289). Deficit vitamina D često se pojavljuje kod pretilih osoba (290), ističući kako adipozno tkivo može imati ulogu u sniženju razine vitamina D u serumu. Pretpostavlja se kako je liposolubilni vitamin D izoliran u naslagama masnog tkiva, što smanjuje njegovu biodostupnost u stanju pretilosti (291). Stoga, potrebno je povećati doze vitamina D kako bi se normalizirale razine vitamina D u serumu pretilih pojedinaca. Prema istraživanju Migliaccio i suradnika (292), suplementacija vitamina D ima pozitivan učinak kod liječenja pretilosti i povezanih komorbiditeta. Sigurnost terapije vitaminom D vezana je uz doziranje, vrstu suplementacije te njihovo kombiniranje. Bolusi vitamina D3 u dozi većoj od 100,000 IU ne bi se trebao koristiti jer može uzrokovati povećanu incidenciju prijeloma i padova (293). U svakom slučaju, tjelesna autoregulacija aktivacije vitamina D, održavajući ne-hidroksiliranu formu, smanjuje rizik od trovanja (294). Bolusi i analozi hidroksiliranog vitamina D ne preporučuju se učestalo i trebaju se koristiti samo kod odabranih pacijenata s obzirom na rizik od razvoja hiperkalcemije (276).

#### 4.7.3.2. Vitamin C

Vitamin C ili askorbinska kiselina je hidrosolubilni esencijalni vitamin potreban za obavljanje brojnih fizioloških procesa uključujući biosintezu kolagena, L-karnitina, hidroksiprolina, hidroksilizina te različitih hormona poput noradrenalina, adrenalina i peptidnih

hormona, gensku transkripciju, regulaciju translacije i eliminaciju tirozina (230,295,296). Vitamin C ima ulogu esencijalnog antioksidansa, stoga se može koristiti u prevenciji bolesti vezanih uz oksidativni stres (297). Zbog toga ima važnu ulogu unutar imunološkog odgovora (274). U okviru djelovanja na koštani sustav, vitamin C je esencijalni kofaktor, ne samo za proizvodnju kolagena već i za sintezu i diferencijaciju osteoblasta te sprječavanje diferencijacije osteoklasta (298). Deficit vitamina C uzrokuje skorbut koji se manifestira kroz osteolizu, osteonekrozu, smanjenu mineralnu gustoću kostiju, bolove u kostima, usporeno cijeljenje rana i patološke prijelome (299,300). Skorbut se može manifestirati kao osteoporoza (188). Prema istraživanjima Doseděl i suradnika (296) te Fain i suradnika (301), deficit vitamina C povezan je uz nepravilnu sintezu kolagena, nepravilnu formaciju osteoida te povećanu koštanu resorpciju. Više epidemioloških istraživanja pokazalo je negativnu korelaciju između suplementacije vitamina C i rizika od prijeloma, posebice vrata bedrene kosti i kuka (274,299), pokazujući terapijski potencijal u liječenju osteoporoze. Unos vitamina C mora biti dosljedan povećanoj ekspresiji gena za diferencijaciju osteoblasta, čime stimulira aktivnost osteoblasta te ubrzava koštanu formaciju (299). Snažna korelacija između vitamina C i mineralne gustoće kostiju također je evidentirana kroz više istraživanja (203,230,301). Značajan porast mineralne gustoće kralježaka, kralježnice i kuka nakon suplementacije vitamina C uočen je kod štakora s uklonjenim jajnicima i žena u postmenopauzi (302,303). Chuin i suradnici (304) utvrdili su kako vitamini C i E pružaju zaštitu od gubitka koštane mase jednako kao i vježbe s otporom kod žena starije životne dobi. Glavni izvori vitamina C su citrusi i sokovi od citrusa, brokula, proizvodi od rajčice, paprike, zeleno lisnato povrće, krumpir, papaja, kivi, jagode i obogaćene žitarice za doručak (230,295). Preporučeni dnevni unos vitamina C iznosi 75 mg dnevno za odrasle žene te 90 mg dnevno za odrasle muškarce. Za pušače se preporuča povećati unos za dodatnih 35 mg dnevno zbog pojačanog izlaganja oksidativnom stresu (305,306). Štetno djelovanje vitamina C na zdravlje kostiju zbog predoziranja ostaje nepoznato. Kod pretjeranog unosa vitamina C pojavljuju se samo blagi simptomi poput proljeva i gastrointestinalnih smetnji jer se višak izlučuje urinom (307). Postoji zabrinutost o mogućoj formaciji mokraćnih kamenaca s obzirom da vitamin C povećava razinu oksalata u mokraći ovisno o dozi. Posljednja istraživanja su pokazala kako je rizik od pojave mokraćnih kamenaca vrlo mali, čak i nakon unosa velikih doza vitamina C (296). Dugoročno povišena koncentracija oksalata u mokraći potrebna je za formaciju mokraćnih kamenaca, ali se povišene bazalne razine oksalata u urinu mogu naći samo kod rizičnih pojedinaca. Prema istraživanju Taylor i suradnika (308), oralni unos vitamina C u dozi većoj od 1 grama povećava

rizik od stvaranja bubrežnih kamenaca za 41%, pa se iz tog razloga ne preporuča kontinuirano konzumirati više od 1 grama.

#### 4.7.3.3. Vitamin K

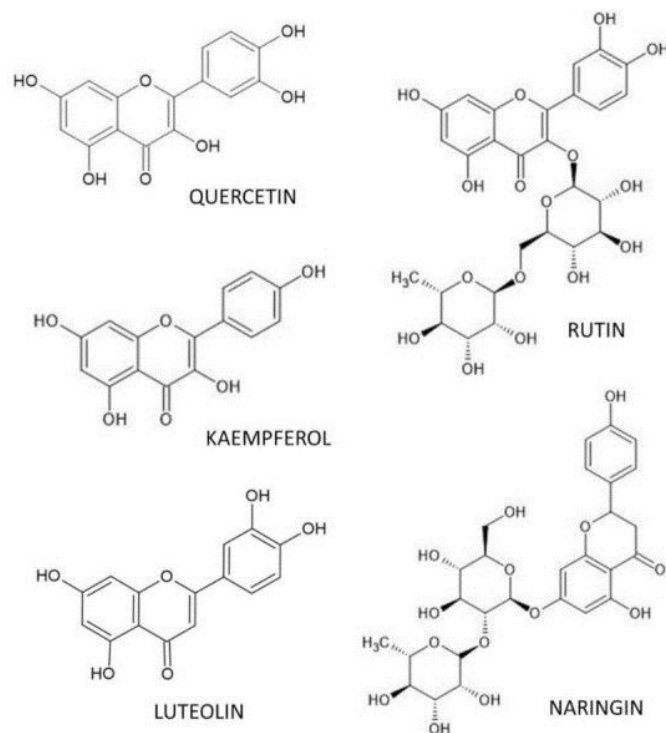
Vitamin K je liposolubilni vitamin koji se pojavljuje u dva oblika, kao vitamin K1 ili filokinon te kao vitamin K2 ili menakinon. Vitamin K1 je primarni oblik koji se nalazi u hrani, a unosi se konzumacijom zelenog povrća poput špinata, kelja, brokule, cvjetače, kupusa ili kroz suplementaciju. Vitamin K2 stvaraju bakterije u crijevima, ali se također može naći u fermentiranim sojinim i mliječnim proizvodima, mesu, ribi, jajima te goveđoj i svinjskoj jetri. Preporučeni dnevni unos iznosi 90 µg dnevno za žene i 120 µg dnevno za muškarce (230,274). Smanjen unos vitamina K može utjecati na koštanu fragilnost. Kroz istraživanje Feskanich i suradnika (309) dokazano je kako nizak unos vitamina K povećava rizik od prijeloma kuka kod žena u predmenopauzi i postmenopauzi. Vitamin K regulira djelovanje osteokalcina, najzastupljenijeg ne-kolagenskog proteina u koštanom matriksu, a primarno ga proizvode osteoblasti tijekom diferencijacije. Nakon sinteze, osteokalcin sudjeluje u procesu karboksilacije ostataka glutaminske kiseline uz pomoć  $\gamma$ -glutamil karboksilaze, a navedeni proces potiče vitamin K. Karboksilirani osteokalcin se akumulira u koštanom matriksu zbog svog snažnog afiniteta prema hidroksiapatitu. S druge strane, nekoliko istraživanja je pokazalo kako ne-karboksilirane molekule osteokalcina predstavljaju bioaktivni oblik navedenog proteina te upravljaju brojnim metaboličkim funkcijama uključujući regulaciju glukoze i energetskog metabolizma (310,311). Ne-karboksilirani osteokalcin potiče proliferaciju beta stanica i sintezu inzulina, potičući ulaganje glukoze u skeletne mišiće. Postoje dokazi da osteokalcin utječe na rast mišića, plodnost, moždani razvoj i kognitivne funkcije te na antitumorski imunitet (312). Vitamin K je također važan kofaktor enzima uključenih u sintezu krvnih koagulacijskih faktora. Prema istraživanju Beulens i suradnika (313), povišen unos vitamina K2 može indirektno potaknuti koronarnu arterijsku kalcifikaciju i posljedično uzrokovati kardiovaskularne poremećaje. S druge strane, povećan unos vitamina K1 nema takav učinak. Azuma i Inoue (314) pokazali su kako status vitamina K može utjecati na tjelesne performanse mišića, ali bez utjecaja na mišićnu snagu. Vitamin K je prepoznat kao siguran i učinkovit suplement u liječenju gubitka koštane mase uzrokovane starenjem i osteoporozom (234). Uključen je u modulaciju RANK i RANKL signalnih puteva inhibirajući RANKL i smanjujući stvaranje osteoklasta (315). Uz to, vitamin K2 potiče stvaranje osteoblasta putem steroidnih i ksenobiotičkih receptora, nuklearnih receptora za osteoblaste, te tako potiče akumulaciju kolagena (316). Potencijalne prednosti suplementacije vitamina K2 u borbi protiv

gubitka koštane mase i mineralne gustoće kostiju, posebice kod pacijenata s osteoporozom, potvrđene su kroz više istraživanja (317,318,319). Kod pojedinaca koji ne pate od osteoporoze, nije bilo značajnih razlika u mineralnoj gustoći kostiju (318). Prema istraživanjima Kanellakis i suradnika (320) te Omekla i suradnika (246), vitamin K2 u kombinaciji s kalcijem i vitaminom D3 ima mogućnost poboljšanja mineralne gustoće kostiju i smanjenja rizika od prijeloma kod žena u postmenopauzi te kod štakora nakon ovariektomije. Nekoliko studija je pokazalo interakciju između vitamina K i postmenopauzalnih terapija koje uključuju vitamin E, kalcij, estrogen i druge hormone (154,175).

#### 4.7.4. Polifenoli

Polifenoli su sekundarni metaboliti biljaka pronađeni u voću i povrću te imaju antioksidativno, protuupalno, antikancerogeno i antibakterijsko djelovanje (321). Mnoga istraživanja su pokazala kako prehrana bogata polifenolima pomaže u odgađanju procesa starenja i reduciranju pojave kroničnih bolesti kao što su kardiovaskularni poremećaji, arteroskleroza, rak, dijabetes tipa 2, očna mrena, kognitivni poremećaji, neurološke bolesti te osteoporoza (10,322,323,324,325).

Flavonoidi su skupina polifenola široko rasprostranjeni među biljkama te su prisutni u dnevnoj prehrani. Obitelji flavonoida pripada 4000 prirodnih proizvoda (326). Mnoga istraživanja su pokazala kako je unos flavonoida kroz prehranu u korelaciji sa smanjenjem rizika od pojave osteoporoze (327,328,329,330,331,332). Na slici 1. prikazane su kemijske strukture flavonoida koji pozitivno utječu na prevenciju osteoporoze, a to su kvercetin, rutin, lutein, kempferol i narginin. Na slici 2. prikazan je njihov učinak na koštane parametre *in vivo* kao i na parametre koštanih stanica *in vitro*.



Slika 5. Kemijske strukture flavonoida s preventivnim utjecajem na pojavu osteoporoze

Izvor: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8839902/figure/nutrients-14-00523-f002/>

Kvercetin je prehrambeni flavonoid koji se nalazi u luku, crvenom kupusu, šparogama, zelenom papru, rajčici i drugom povrću i voću te čaju u formi glikozida (333,334). Privlači pozornost zbog svojih antioksidativnih, antikancerogenih, protuupalnih, antibakterijskih i antivirusnih svojstava, sprječava nastanak pretilosti te održava koštanu strukturu (333,335). Uzevši u obzir njegova zaštitna svojstva u prevenciji gubitka koštane mase, istraživanje Tsuji i suradnika (336) pokazalo je kako prehrambeni kvercetin može poboljšati koštanu mikroarhitekturu kod glodavaca odstranjenih jajnika. Poboljšanje mineralne koštane gustoće, mikroarhitekture koštanih trabekula kao i poboljšanje čvrstoće kostiju također je uočeno kod glodavaca odstranjenih jajnika pri konzumaciji kvercetina u dozi od 50 mg dnevno u periodu od 8 tjedana (337). U istraživanju Abd El-Fattah i suradnika (338), suplementacija kvercetina povezana je sa sniženim razinama alkalne i kisele fosfataze te povišenim razinama serumskog kalcija i fosfora. Kvercetin također poboljšava mikroarhitekturu trabekula kod miševa s osteoporozom. Uz to, kvercetin potiče koštanu formaciju i sprječava koštanu resorpciju pridonoseći otpornosti oštećene kosti (333). Brojna *in vitro* istraživanja potvrdila su sposobnost kvercetina u sprječavanju osteoklastogeneze koju potiče RANKL, apoptozu osteoblasta te redukciji

oksidativnog stresa (333,339,340,341). S druge strane, kvercetin ima mogućnost poticanja proliferacije stanica, sijaloproteina te aktivnosti alkalne fosfataze (342). Uz to, kvercetin ima sposobnost vezivanja estrogenskih receptora (343) i utječe na aktivnost osteoblasta i osteoklasta, te na ekspresiju i aktivnost različitih citokina uključenih u koštanu remodelaciju (344).

Rutin je glikozidni flavonoid koji se nalazi poglavito u heljdi i duhanu, ali se također nalazi u povrću, voću, vinu i različitom bilju (345,346). Također je poznat kao vitamin P te posjeduje antioksidativna, antivirusna, protuupalna, antihipertenzivna i antikancerogena svojstva, a također održava koštanu strukturu (346,347). Zbog toga što je rutin glikolizirani oblik kvercetina, njegov klinički značaj ograničen je zbog slabog otapanja i oralne biodostupnosti. Glodavci s odstranjenim jajnicima koji su konzumirali 5 do 10 mg rutina po kilogramu u periodu od 3 mjeseca imali su povišenu mineralnu gustoću bedrene kosti, pojačanu mikroarhitekturu trabekula i sniženu razinu proupalnih citokina zbog smanjene aktivnosti osteoklasta (344). Horcajada-Molteni i suradnici (348) otkrili su kako rutin ima sposobnost inhibicije osteopenije uzrokovane uklanjanjem jajnika povećanjem aktivnosti osteoblasta, što je povezano s povećanom razinom osteokalcina kod glodavaca s uklonjenim jajnicima. U istraživanju Xiao i suradnika (349), konzumacija rutina djelomično je povratila trabekularnu koštanu masu kod štakora nakon ovariektomije. Uz to, rutin je potaknuo autofagiju matičnih stanica koštane srži.

Lutein je flavonoid koji se pojavljuje u brojnim biljnim ekstraktima uključujući celer, kamilicu, zeleni papar te sjemenke. Ima širok raspon pozitivnog djelovanja na zdravlje uključujući antioksidativno, protuupalno i antikancerogeno djelovanje (350,351). Uspješno reducira stvaranje proupalnih citokina poput TNF- $\alpha$  i IL-6 (352). Suplementacija luteina u dozi od 5 do 20 mg po kilogramu dnevno u periodu od 30 dana značajno je poboljšala mineralnu gustoću kostiju, sadržaj minerala u kostima, količinu trabekula unutar bedrene kosti glodavaca s uklonjenim jajnicima te se preveniralo smanjenje čvrstoće kostiju (223). Osim toga, značajno je poboljšana mineralna gustoća korteksa, sadržaj minerala u korteksu, porasle su razine alkalne fosfataze, te se smanjila razina osteokalcina (332). Istraživanje Jing i suradnika (353) pokazalo je kako lutein ima sposobnost regulacije osteoporoze, a terapija luteinom povezana je uz povećanu količinu trabekula, poboljšanu trabekularnu mikroarhitekturu, poboljšanu mineralnu gustoću i sadržaj minerala bedrene kosti, poboljšanje čvrstoće kostiju, redukciju oksidativnog stresa i pojačanu diferencijaciju osteoblasta kod štakora s osteoporozom izazvanom glukokortikoidima. Kod terapije deksametazonom, uporaba luteina je pojačala aktivnost

superoksid dismutaze i razine intracelularnog glutationa te tako reducirala oksidativni stres. Lutein također potiče diferencijaciju osteoblasta kroz pojačanu ekspresiju osteogenetskih markera, potiče aktivnost alkalne fosfataze, mineralizaciju kostiju i reducira aktivnost osteoklasta djelujući na odnos OPG/RANKL (353).

Kempferol je flavonoid koji se u voću, povrću i različitim biljama nalazi u velikom udjelu. Nalazi se u špinatu, kelju, brokuli, rajčici, grožđu, čaju te u lišću ginka (354). Kempferol ima različite zdravstvene benefite koji uključuju kardioprotektivno, neuroprotektivno, antialergijsko, antikancerogeno, antimikrobno, antioksidativno i protuupalno djelovanje, a osim toga, pomaže u regulaciji pretilosti i osteoporoze (327,355). Različita istraživanja su pokazala kako kempferol potiče koštanu formaciju i diferencijaciju koštanih stanica u svrhu sprječavanja osteoporoze (344,345). U istraživanju Trivedi i suradnika (356), suplementacija kempferolom u dozi od 5 mg po kilogramu tjelesne mase u periodu od 10 tjedana, povezana je s poboljšanom mineralnom gustoćom bedrene kosti, inhibicijom koštane remodelacije te smanjenjem razine alkalne fosfataze kod glodavaca s odstranjenim jajnicima. Nadalje, kempferol je spriječio adipogenezu u koštanoj srži. Nowak i suradnici (357) uočili su povećanu mineralnu gustoću bedrene kosti kod glodavaca s odstranjenim jajnicima nakon terapije kempferolom. Navedeni autori potvrdili su poboljšanje trabekularne mikroarhitekture, smanjenu razinu markera koštane remodelacije kao i smanjenu razinu RANKL. Nekoliko *in vitro* istraživanja pokazalo je kako kempferol sprječava osteoklastogenezu te može regulirati djelovanje faktora vezanih uz stvaranje osteoklasta (329,358). Nadalje, kempferol modulira koštani metabolizam putem estrogenskih receptora (359).

Naringin je glikozidni flavonoid koji se često nalazi u citrusima, grožđu, trešnjama, rajčici i origanu, a okusom nalikuje soku od grejpa (360,361). Naringin djeluje antioksidativno, antikancerogeno, protuupalno i antiulcerozno te sprječava pojavu osteoporoze (362). Suplementacija naringina povećava koštanu masu bedrene kosti podižući koštanu kvalitetu trabekula i korteksa kod zdravih miševa (330). U istraživanju Pang i suradnika (363) uočeno je poboljšanje koštane kvalitete femura, tibije i lumbalne kralježnice kao i redukcija ekskrecije kalcija putem urina te povećana koštana čvrstoća kod glodavaca s odstranjenim jajnicima nakon tretmana naringinom od 400 mg po kilogramu dnevno u periodu od 6 tjedana. Wang i suradnici (364) istaknuli su povećanu koštanu čvrstoću kod glodavaca s uklonjenim jajnicima čak i pri nižoj dozi naringina od 5 mg po kilogramu u istom vremenskom razdoblju. Značajno poboljšana mineralna gustoća kostiju i trabekularna mikroarhitektura uočene su kod miševa s uklonjenim jajnicima koji su konzumirali naringin (365), a isti rezultati pojavili su se i kod štakora. Mnoga



istraživanja su pokazala kako naringin značajno povećava proliferaciju osteoprogenitorskih stanica (366,367) i ekspresiju koštanih morfogenetskih proteina (361). Također ima mogućnost inhibicije osteoklastogeneze modificirajući RANK/RANKL interakciju te potičući apoptozu osteoklasta (361).

#### **4.8. UTJECAJ MEDITERANSKE PREHRANE NA PREVENCIJU OSTEOPOROZE**

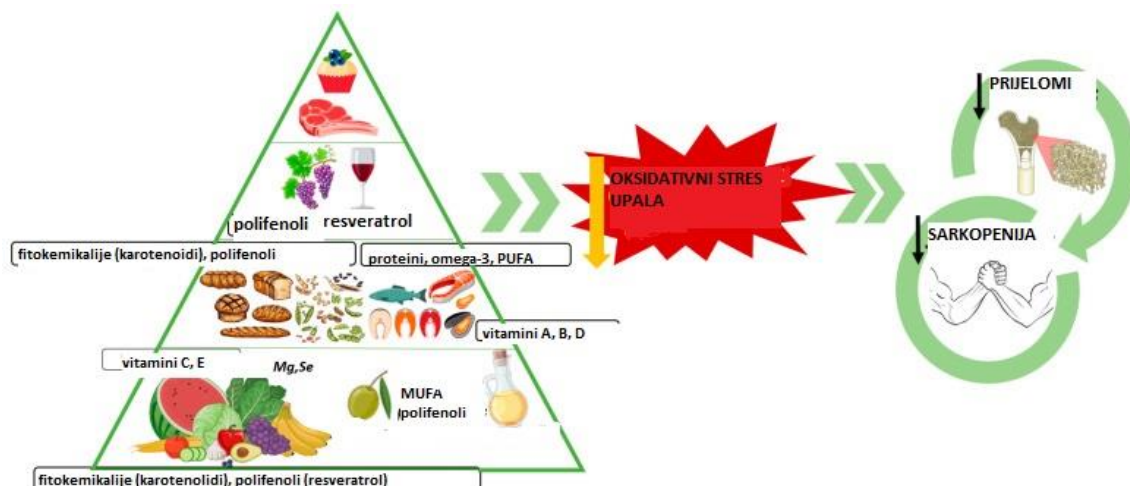
Prehrana je promjenjiv faktor životnog stila u korelaciji sa zdravljem lokomotornog sustava (368,369,370). Blagotvoran učinak kalcija, vitamina D i bjelančevina na kosti i mišiće već je mnogobrojno potvrđen kroz različita istraživanja (371,372). Unatoč tome, benefiti balansirane i zdrave prehrane na kosti i mišiće odnose se i na brojne druge sastavnice hrane (373,374,375). Zdravi prehrambeni obrasci bogati su bioaktivnim komponentama i nutrijentima koji se čine ključnima u homeostatskoj izgradnji/razgradnji koštanog sustava i usporavanju gubitka koštane i mišićne mase (376). Točnije, bioaktivne komponente kao što su fitokemikalije i antioksidansi u voću i povrću, utječu na metabolizam kostiju i mišića reducirajući oksidativni stres i upalne procese (377). Prema tome, prehrana ne može izliječiti, ali može usporiti degenerativne promjene koštanog i mišićnog tkiva.

Mediteranska prehrana primjer je zdravog prehrambenog obrasca. Karakterizirana je visokim unosom voća, povrća, punozrnatih žitarica i ribe te favorizira unos protuupalnih nutrijenata kao što su vlakna, omega – 3 masne kiseline, mononezasićene masne kiseline te polifenoli maslinovog ulja koji mogu imati pozitivan utjecaj na redukciju koštane resorpcije i propadanja mišićne mase (373,374).

##### *4.8.1. Obilježja mediteranske prehrane*

Brojna istraživanja pokazuju da je incidencija osteoporoze smanjena na području Mediterana u odnosu na ostale dijelove Europe, a razlog tome poglavito je specifičan obrazac prehrane, to jest mediteranska prehrana usprkos tome što su i kod stanovnika Mediteranske regije utvrđene niže razine vitamina D u serumu nego kod stanovnika zemalja na sjeveru Europe. Na sjeveru se potiče unos hrane bogate vitaminom D te primjena suplementacije, dok je u mediteranskoj regiji isto podcijenjeno. Nadalje, razlog nedostatka vitamina D kod stanovnika Mediterana jest izbjegavanje izlaganja suncu te urbanizacija koja donosi moderan životni stil, uredski posao i kraći boravak na otvorenom (21). Mediteranska prehrana, naime, sadrži bioaktivne molekule bogate antioksidansima te ima protuupalna svojstva koja se mogu vezati uz očuvanje čvrstoće kostiju (22).

Mediteranska prehrana predstavlja se kao model zdrave prehrane zbog svoje povezanosti s boljom kvalitetom života i poboljšanjem općeg zdravlja i vitalnosti (23). Naglasak mediteranske prehrane nije samo na odabiru i kvaliteti namirnica već i na načinu pripreme i samoj konzumaciji. Takvu prehranu karakterizira konzumacija velike količine industrijski neprerađenog voća, povrća, cjelovitih žitarica, leguminoza i orašastih plodova te relativno visok unos masti koji iznosi čak do 40% ukupnog energetskeg unosa, osobito iz maslinovog ulja. Osim toga, prehrana se temelji na umjerenom do povećanom unosu ribe, umjerenom unosu mliječnih proizvoda, najčešće u obliku fermentiranih proizvoda (jogurta i sira) te na smanjenom unosu crvenog mesa i mesnih prerađevina. Unos alkohola je umjeren, pretežno u obliku crnog vina također bogatog polifenolima za vrijeme obroka, konzumacija rafiniranih šećera je snižena, a unos začina i začinskog bilja je svakodnevan (24). Učestalost konzumacije navedenih namirnica najčešće je definirana, veličine porcije rijetko su zadane, a unos dodatka prehrani poput umaka, začina, napitaka ili meda nisu specificirani. Prema definicijama Willett i suradnika (378), Panagiotakos i suradnika (379) te Dilis i suradnika (380), maslinovo ulje dodaje se leguminozama i povrću kako bi bili ukusniji, voće se konzumira kao desert ili užina, sir se konzumira uz salatu i variva, a crveno meso isključivo u posebnim prilikama. Preporuke o porcijama navedenih skupina namirnica najčešće su prikazane u obliku prehrambene piramide. Prehrambene piramide koristan su način prikazivanja glavnih principa prehrane uključujući preporuke o zastupljenosti pojedinih skupina namirnica u prehrani. Primjer prehrambene piramide mediteranske prehrane prikazan je na slici 6.



Slika 6. Prehrambena piramida mediteranske prehrane i njena interakcija s pojavom osteopenije i sarkopenije.

Prilagođeno prema:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop\\_pmc/tileshop\\_pmc\\_inline.html?t](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?t)

itle=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=10385532\_nutrients-15-03224-g001.jpg

Ukupni unos masti može biti povećan, u rasponu oko 40% ukupnog energetskeg unosa kao u Grčkoj ili umjeren, oko 30% ukupnog energetskeg unosa kao u Italiji. Omjer mononezasićenih i zasićenih masnih kiselina u prehrani je visok zbog povećanog unosa maslinovog ulja koje je bogato oleinskom kiselinom (381). Unos ribe pretežno je umjeren. Pojedini znanstvenici svrstavaju tradicionalnu mediteransku prehranu u prehranu temeljenu na biljnim izvorima (381). U početku se smatralo kako nizak unos zasićenih masnih kiselina u mediteranskoj prehrani može objasniti smanjenu učestalost koronarne srčane bolesti u mediteranskim zemljama zbog redukcije kolesterola u krvi koji je ujedno i rizični faktor za pojavu navedene bolesti, a pojmovi LDL i HDL kolesterola nisu još bili poznati. Kasnijim istraživanjima pokazalo se kako tradicionalna mediteranska prehrana nije samo prehrana s ciljem smanjenja kolesterola već ima niz različitih pozitivnih učinaka (382). U ranim devedesetim godinama prošlog stoljeća došlo je do porasta popularnosti mediteranske prehrane zbog istraživanja koja su pokazala dodatne blagotvorne učinke takvog načina prehrane. Prvo saznanje odnosilo se na to da povišen unos ugljikohidrata, posebice jednostavnih, nema pozitivan učinak na zdravlje jer jednostavni ugljikohidrati ograničavaju razine HDL kolesterola i brzo podižu razinu glukoze u krvi. Zbog takvog djelovanja ugljikohidrata, započelo se s istraživanjem djelovanja lipida, posebice onih iz maslinovog ulja (382). Ugljikohidrati i lipidi su primarni izvori energije u mediteranskoj prehrani, a bjelančevine čine 10% ukupnog energetskeg unosa (383). Istraživanja su pokazala kako mediteranska prehrana smanjuje stopu mortaliteta (384) te incidenciju koronarne bolesti srca (385) i srčanog udara (386), incidenciju karcinoma (387,388) s naglaskom na karcinom dojke (389) i karcinom debelog crijeva (390), pojavu šećerne bolesti tipa 2 (391) te učestalost prijeloma kuka (392). Pojedina randomizirana kontrolirana istraživanja potvrdila su blagotvoran učinak mediteranske prehrane na incidenciju kardiovaskularnih epizoda (393) te stopu preživljavanja kod koronarne srčane bolesti (394). U istraživanju de Lorgeril i suradnika rezultati su pokazali kako je  $\alpha$ -linolenska kiselina ključni faktor (394) zbog kojeg PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) potiče unos ekstra djevičanskog maslinovog ulja i orašastih plodova (393).

#### 4.8.2. Djelovanje mediteranske prehrane na koštanu homeostazu

Trenutno se osteoporoza smatra vrlo važnim svjetskim zdravstvenim problemom. Karakterizirana je gubitkom koštane mase i promjenama trabekularne mikroarhitekture koje pojačavaju slabost i sklonost prijelomima (395). Slično tome, sarkopenija povećava rizik od prijeloma u populaciji, podižući stopu morbiditeta i mortaliteta. Sarkopenija je definirana kao progresivni poremećaj lokomotornog sustava. Nadalje, gubitci mišićne mase i funkcije vezani uz starenje, rizični su faktori za pojavu osteoporoze i povećan rizik od prijeloma (396). Epidemiološka istraživanja su pokazala kako je stopa osteoporoze u Europi snižena na području Mediterana (397,398). Unatoč tome, nema dovoljno podataka o incidenciji sarkopenije na istom području. Ipak, povezanost mediteranske prehrane i poboljšanje mišićne mase i funkcije je evidentna (368). Mediteranska prehrana usporava neželjene promjene vezane uz starenje te ima važnu ulogu u prevenciji različitih kroničnih bolesti. Uz to, posljednja istraživanja su pokazala kako se crijevna mikrobiota mijenja sukladno promjenama u načinu prehrane. Ona ima ključnu ulogu u održavanju zdravlja domaćina, a pod stalnim je utjecajem načina prehrane, uporabe lijekova, životnog stila te imunološkog sustava domaćina. Istraživanje provedeno u Španjolskoj identificiralo je nekoliko bakterija koje pozitivno utječu na organizam domaćina, a njihova brojnost u organizmu se povećala potenciranjem mediteranske prehrane, posebice *Bifidobacterium animalis* (399). Navedene modifikacije unutar crijevne mikrobiote mogu imati ključnu ulogu u regulaciji metabolizma kostiju, te patogeneze i prevencije (400), kao i patofiziologije poremećaja lokomotornog sustava (401). Smanjen rizik od kroničnih nezaraznih bolesti povezan s primjenom mediteranske prehrane već je dobro poznat, ali odnos mediteranske prehrane i zdravlja kostiju, posebice mineralne koštane gustoće, tek je u fazi istraživanja (370). Prema tome, recentna istraživanja pokazuju potencijalne benefite mediteranske prehrane na mineralni koštani status, koštane biomarkere i incidenciju prijeloma (369,370,402). Nekoliko autora je istaknulo kako smanjena incidencija osteoporoze u zemljama Mediterana može biti opravdana upravo karakterističnim načinom prehrane (369). Takav način prehrane, bogat esencijalnim nutrijentima i drugim bioaktivnim komponentama uključujući kalcij, vitamin D, bjelančevine i magnezij, održava zdravlje kostiju. Prema tome, optimalan i kontinuiran unos nutrijenata potreban je u svrhu sprječavanja homeostatske izgradnje/razgradnje koštanog sustava i opadanja mišićne mase radi upale i oksidativnog stresa (403).

Protuupalna svojstva pojedinih komponenti mediteranske prehrane kao što su voće, povrće, orašasti plodovi, žitarice, leguminoze te posebice maslinovo ulje kao primarni izvor masti, imaju važnu ulogu u sprječavanju koštane reapsorpcije (374,404,405,406). Suprotno tome,

zapadnjačka prehrana ili proupalni obrazac prehrane, bogata zaslađenim pićima, prženom hranom, mesom, procesiranom hranom, slatkisima i rafiniranim žitaricama, vezana je uz pojavu osteoporoze i nefrolitijazu (405,407). Unatoč tome, dostupni podaci o korelaciji mediteranske prehrane i dobrog koštanog statusa smatraju se kontroverznima prema nekoliko istraživanja, a povezanost mediteranske prehrane i smanjenog rizika od prijeloma dovedena je u pitanje (392,408,409).

#### *4.8.3. Koštani mineralni status i koštani biomarkeri kod primjene mediteranske prehrane*

Mineralna koštana gustoća najčešći je parametar u većini istraživanja (370,402,410,411). Nekolicina istraživanja povezuje mediteransku prehranu sa povišenom mineralnom gustoćom i smanjenim rizikom od prijeloma (370,411). Istaknuti radovi odnosili su se na populaciju u postmenopauzi ili osobe starije životne dobi (369,412,413). Unatoč tome, Perez-Rey i suradnici analizirali su populaciju žena u postmenopauzi na području Španjolske i zabilježili su pozitivnu korelaciju između stupnja pridržavanja mediteranskog obrasca prehrane i mineralne gustoće kostiju procijenjenu putem DEXA, QUS i pQCT (402). Isto tako, unutar populacije srednje i starije životne dobi na području Kine, ustanovljeno je kako je pojačano pridržavanje mediteranskog oblika prehrane vezano uz povećanu mineralnu gustoću analiziranu preko DEXA (412). Slična povezanost uočena je i unutar američke populacije (369). Usprkos tome, Kotogianni i suradnici nisu evidentirali značajan učinak mediteranske prehrane na koštanu masu. Uočena je pozitivna korelacija između pridržavanja mediteranskog obrasca prehrane i gubitka koštane mase (414). Slično tome, NU-AGE (New Dietary Strategies Addressing the Specific Needs of the Elderly Population for Healthy Aging in Europe), multicentrično, randomizirano istraživanje uključivalo je sudionike u dobi 66 – 74 godine koji su prakticirali mediteranski oblik prehrane i suplementaciju vitamina D3. Navedeni alati nisu pokazali utjecaj na smanjenje koštane mase, ali je kod pojedinaca s osteoporozom značajno smanjen gubitak koštane mase na vratu bedrene kosti (410). Nutrijenti uključeni u mediteranski obrazac prehrane koji pokazuju potencijalne benefite za mineralnu gustoću kostiju te djeluju na mišićno i koštano zdravlje navedeni su u Tablici 1.

**Tablica 1.** Utjecaj namirnica karakterističnih za mediteransku prehranu na zdravlje lokomotornog sustava

<b>Vrsta hrane</b>	<b>Mineralna gustoća kostiju</b>	<b>Prijelomi uzrokovani osteoporozom</b>	<b>Čvrstoća kostiju</b>	<b>Mišićna masa</b>
<b>Ekstra djevičansko maslinovo ulje</b>	+	+	+	+
<b>Voće i povrće</b>	+	+	+	+
<b>Leguminoze</b>	+	+	nepoznato	nepoznato
<b>Žitarice</b>	+	+	nepoznato	+
<b>Orašasti plodovi</b>	nepoznato	nepoznato	+	nepoznato
<b>Riba</b>	+	+	+	+
<b>Vino</b>	+	+	+	nepoznato

Izvor: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10385532/table/nutrients-15-03224-t001/?report=objectonly>

Istraživanja su tradicionalno usmjerena na uloge kalcija, vitamina D, bjelančevina i mliječnih proizvoda u očuvanju zdravlja kostiju, ali postoji sve više dokaza o pozitivnoj korelaciji između komponenti voća i povrća i zdravlja kostiju. Nadalje, adekvatan unos tih komponenti kao što su fitokemikalije, vitamin C i selen, može poboljšati mineralnu gustoću kostiju. Istraživanje Marini i suradnika je pokazalo kako beta karoten usporava koštanu reapsorpciju, a primjena genistein aglikona smanjuje razine markera koštane reapsorpcije, telopeptida kolagena tipa I

(CTX) i RANKL te pojačava formaciju koštanih markera i osteoprotegerina (415). Nadalje, vitamin C vezan je uz povećanu mineralnu gustoću vrata bedrene kosti i lumbalne kralježnice (406,416), dok selen djeluje na mineralnu gustoću kostiju unutar čitavog organizma (417). Slično tome, drugi oblici prehrane bogati voćem i povrćem, kao što je DASH, reduciraju koncentraciju osteokalcina u serumu za 8-11%, te CTX za 16-18% (404). Također, unos maslinovog ulja kroz prehranu u pozitivnoj je korelaciji s ukupnom, trabekularnom i kortikalnom mineralnom koštanom gustoćom (418). Polifenoli u maslinovom ulju pokazali su zaštitni utjecaj na zdravlje kostiju kroz redukciju oksidativnog stresa i protuupalno djelovanje. Zaštitni učinak oleuropeina, polifenola u maslinovom ulju, otkriven je na modelu štakora s gubitkom koštane mase, a učinkovitost ovisi o dozi (419). Također, hidroksitirozol, koji nastaje hidrolizom oleuropeina tijekom dozrijevanja maslina, može prevenirati osteopeniju poticanjem koštane formacije (420). Polifenoli maslinovog ulja doprinose rastu i diferencijaciji osteoblasta i reduciraju formaciju osteoklasta (421,422,423). Fernandez-Real i suradnici su pokazali kako mediteranska prehrana obogaćena djevičanskim maslinovim uljem, u usporedbi s mediteranskom prehranom bogatom lješnjacima te prehranom sa smanjenim unosom masti u periodu od dvije godine, ima pozitivan utjecaj na serumske markere koštane formacije i uzrokuje smanjenje koncentracije markera koštane reapsorpcije u krvotoku (424). Druga fenolna komponenta koja pripada skupini fitoestrogena i prisutna je u povrću te crnom grožđu i crnom vinu je resveratrol. Ova komponenta potiče sazrijevanje osteoblasta i usporava formaciju osteoklasta *in vitro*. Resveratrol također omogućava očuvanje koštane mase te održava mikroarhitekturu i čvrstoću kostiju kod štakora (425). Umjeren unos alkohola, posebice crnog vina, karakteristična je sastavnica mediteranske prehrane te može prevenirati gubitak koštane mase kod starijih muškaraca, a isti učinak može imati i konzumacija crvenog vina kod žena (426). Umjeren unos ribe također je obilježje mediteranske prehrane. Riba sadrži brojne nutrijente koji imaju blagotvoran učinak na kosti. Izvor je visokokvalitetnih bjelančevina, omega 3 masnih kiselina, vitamina A i D te minerala poput selena, kalcija, joda i cinka (22). Istraživanje Perna i suradnika pokazuje kako konzumacija ribe ima pozitivan učinak na mineralnu koštanu gustoću zahvaljujući protuupalnom djelovanju omega 3 masnih kiselina. Dokozaheksaenska kiselina (DHA) u pozitivnoj je korelaciji s akumulacijom minerala u kosti te vršnom mineralnom gustoćom kostiju kod mladića. DHA je vitalna komponenta pravilne koštane izgradnje jer se akumulira u periostu bogatom osteoblastima u bedrenoj kosti kod štakora u razvoju (377,426). Nadalje, omega 3 masne kiseline potiču apsorpciju kalcija u duodenumu i smanjuju ekskreciju kalcija (377,427). Unos leguminoza i žitarica također je visoko zastupljen unutar mediteranskog obrasca prehrane. Navedene namirnice bogate su

vitaminom B, kalcijem i fitokemikalijama. Njihova adekvatna konzumacija vezana je uz povećanu mineralnu gustoću kostiju i smanjenje gubitka koštane mase ozrokovanog starenjem. Navedene tvrdnje potvrđuju kako legumozе i žitarice održavaju metabolizam kostiju kod ljudi (428,429). Suprotno mediteranskoj prehrani, pridržavanje proupalnih prehrambenih obrazaca, karakterističnih prema velikom udjelu procesirane hrane, zasićenih masti i crvenog mesa, povezano je sa sniženom mineralnom gustoćom kostiju i pojačanom perifernom upalom (405).

#### **4.9. UTJECAJ MEDITERANSKE PREHRANE NA CRIJEVNU MIKROBIOTU**

Prehrana ima velik utjecaj na crijevni mikrobiom (430). Metagenomska istraživanja su pokazala kako specifični nutrijenti, posebice bjelančevine i netopljiva vlakna snažno utječu na strukturu i funkciju crijevnog mikrobioma, lučenje metabolita koji moduliraju imunološki sustav te na mnogobrojne metaboličke i protuupalne procese (431). Udio kolina i L-karnitina koji se pretežno nalaze u crvenom mesu, jajima i siru, smanjen je za više od 50% unutar mediteranske prehrane u odnosu na tipičnu zapadnjačku prehranu. U recentnim istraživanjima pokazalo se kako stvaranje trimetilamin-N-oksida iz kolina i L-karnitina, kojeg stvara crijevna mikrobiota povećava rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti kod miševa i ljudi (432). Povišene razine navedenog spoja potiču vaskularnu inflamaciju i hipersenzibilnost trombocita zbog čega može biti uključen u patogenezu pretilosti i dijabetesa tipa 2 (433,434). Druga važna karakteristika mediteranske prehrane je visok udio i biodostupnost vlakana, posebice netopljivih, čak dvostruko više u odnosu na uobičajenu zapadnjačku prehranu. Pokazalo se kao visok unos prehrambenih vlakana potiče modifikaciju crijevne mikrobiote kod glodavaca i ljudi, sa smanjenom koncentracijom *Firmicutes* i povećanom koncentracijom *Bacteroidetes* koji proizvode visoke razine kratkolančanih masnih kiselina, uključujući acetate, propionate ili butirate. Rezultati istraživanja na životinjama pokazuju kako stvaranje kratkolančanih masnih kiselina iz prehrambenih vlakana potiče razvoj različitih upalnih i autoimunih bolesti te alergija (435). Pojedini blagotvorni učinci navedenih metabolita posredovani su specifičnim G-proteinskim spojenim receptorima na enteroendokrinim i imunološkim stanicama (435). U randomiziranom kontroliranom istraživanju, kod pretilih ispitanika koji su prakticirali mediteransku prehranu u trajanju od dvije godine dogodila se promjena u sastavu crijevne mikrobiote, sa porastom koncentracije *Bacteroides*, *Prevotella* i *Faecalibacterium*, te najvažnije roda *Roseburia* i *Ruminococcus* i vrste *Parabacteroides distasonis* i *Faecalibacterium prausnitzii* koji su poznati po svojoj saharolitičkoj aktivnosti i sposobnosti metaboliziranja ugljikohidrata u kratkolančane masne kiseline (436). Posljednja istraživanja su pokazala kako su *Bacteroides fragilis* i *F. Prausnitzii* ključni za poticanje CD4<sup>+</sup>T stanica na

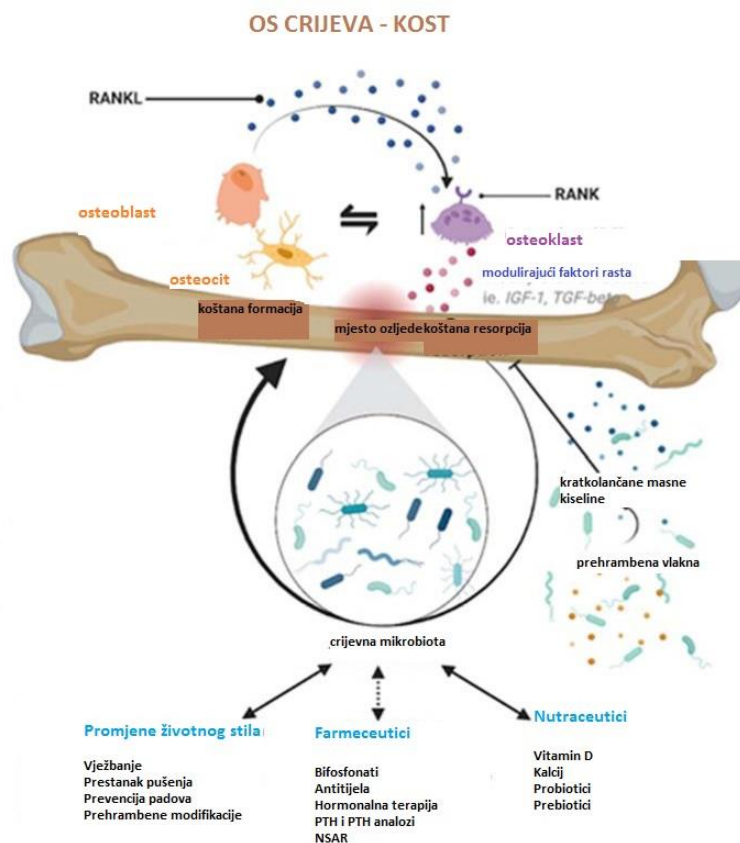


lučenje protuupalnog citokina IL-10 (437,438). U drugom istraživanju, prakticiranje mediteranske prehrane s bogatim unosom povrća, leguminoza i voća vezano je uz bogatstvo roda *Firmicutes* i *Bacteroidetes* unutar crijevne mikrobiote te porast razine kratkolančanih masnih kiselina. Suprotno tome, slabo pridržavanje obrazaca mediteranske prehrane vezano je uz porast *L-Ruminococcus* i *Streptococcus* bakterija te povišenu koncentraciju trimetilamin N-oksida unutar urina (439). Jasno je kako dugoročno pridržavanje određenog prehrambenog obrasca ima dublji utjecaj na sastav i raznolikost crijevne mikrobiote u odnosu na kratkoročne prehrambene modifikacije. Nadalje, dugoročno prakticiranje prehrane bogate biljnim izvorima s ograničenim kalorijskim unosom vezano je uz bogatiju i raznovrsniju fekalnu mikrobiotu (440). Suprotno tome, dugoročno prakticiranje zapadnjačkog oblika prehrane siromašnog ugljikohidratima važnim za funkciju crijevne mikrobiote rezultira izumiranjem specifičnih bakterijskih vrsta, što može negativno utjecati na sazrijevanje i funkciju imunološkog sustava te povećati rizik od razvoja metaboličkih, upalnih i autoimunih bolesti te alergija (435,437,441). Navedeni rezultati su važni jer pokazuju kako reprogramiranje funkcije crijevne mikrobiote putem dugoročnog praćenja kvalitetnijih prehrambenih obrazaca bogatih biljem, može utjecati na fiziološki odgovor na specifične nutrijente, na kalorijski deficit i druge značajke biologije domaćina koje su ključne u promicanju zdravlja i dugovječnosti (440,442).

#### 4.9.1. Utjecaj crijevne mikrobiote na zdravlje kostiju

Disbioza crijevne mikrobiote može uzrokovati otežano cijeljenje kostiju (25,443), a osim toga uzrok je brojnih bolesti i poremećaja (444,445). Zbog svog djelovanja na homeostatsku izgradnju/razgradnju kostiju i cijeljenje može uzrokovati osteopeniju i osteoporozu (446). Utjecaj disbioze mikrobiote na cijeljenje kosti i posljedično na koštano zdravlje posredovano je cirkulacijom TNF<sup>+</sup> T i Th17 proupalnih stanica prema koštanoj srži kao i utjecaj cjelokupnog zdravstvenog stanja pacijenta, što se danas naziva os crijeva – mozak (447,448). Upalne stanice koje oštećuju tkivo domaćina putem faktora rasta i kemokina, nalaze se na ekstracelularnom matriksu kosti stvarajući fibrozni kalus. Kalus, koji se smatra nezrelom kosti, osjetljiviji je od normalne kosti, ali omogućuje temelj za buduću periostalnu osifikaciju na proksimalnom i distalnom kraju mjesta prijeloma (449). Nakon prestanka akutne upale, mezenhimske matične stanice, koje diferenciraju u osteogenetske stanice, započinju proces periostalne osifikacije, formirajući tanke slojeve kosti između zdrave kosti ili hrskavice i fibroznog kalusa, postupno zamjenjujući ili jačajući kalus. Proces cijeljenja kosti može se ostvariti jedino kada je aktivnost osteoblasta i osteoklasta u ravnoteži (450). Ravnoteža osteoblasta i osteoklasta te posljedično cijeljenje i remodelacija kosti su usko vezani kroz

nekoliko signalnih puteva omogućujući adekvatan odnos između resorpcije i formacije nove kosti (451). Posljednja istraživanja su pokazala kako je raznolikost mikrobiote smanjena kod pacijenata s osteoporozom što dovodi do disbioze (25). Na temelju količine metabolita i staničnih signalnih molekula te koncentracije kratkolančane masne kiseline poput butirata (452) koje stvara crijevna mikrobiota, može se zaključiti kako navedena stanja disbalansa mogu biti povezana te se trebaju dalje istraživati. Nadalje, istraživanja provedena na životinjama su pokazala da promjene u crijevnoj mikrobioti mogu smanjiti kvalitetu kosti te posljedično i smanjiti čvrstoću koštanog tkiva (26), a kod miševa bez crijevne mikrobiote, broj osteoklasta je reducirana, što dovodi do smanjenja koštane mase (453). Osteoblasti i osteoklasti su esencijalni čimbenici koštane pregradnje i cijeljenja (454). Osteoklasti su mnogojezgrene stanice podrijetlom iz monocita ili makrofaga koje resorbiraju kost. Osteoklastogeneza je regulirana osteoklastima koji potiču ekspresiju RANKL (455). RANKL i drugi kostimulirajući signali upravljaju osteoklastogenezom u prisutnosti faktora stimulacije kolonije makrofaga (M-CSF) (456). Osteoprotegerin (OPG) je antagonist za RANK i veže se uz RANKL, klasificirajući se kao inhibitor osteoklastogeneze (457). Navedenim procesima regulira se resorpcija i homeostatska izgradnja/razgradnja kostiju. Neprikladna koštana izgradnja/razgradnja uzrokovana nedostatkom osteoklasta utječe na pojavu različitih koštanih poremećaja poput osteoporoze, reumatoidnog artritisa, primarno malignog tumora kosti te koštanih metastaza (458). Os crijeva – mozak prikazana na slici 7. trenutno je prepoznata komponenta pojave mnogih bolesti, a njena uloga u liječenju staničnih disbalansa čime se potiče funkcija imunološkog sustava te posljedično cijeljenje kostiju i osteoklastogeneza tek je u fazi istraživanja. Prema dosadašnjim dokazima o povezanosti crijevne mikrobiote i osteoklastogeneze te utjecaja pojedinih terapijskih procedura na njenu bioraznolikost, potrebno je uzeti u obzir kako ravnoteža crijevne mikrobiote može biti važan dio liječenja osteoporoze ili postoperativnog koštanog cijeljenja (459).



Slika 7. Povezanost crijeva i mozga. Metabolički produkti utječu na brojne regulatorne procese u organizmu, a koštana homeostaza ili disbioza može se mijenjati ovisno o životnom stilu, nutraceutičkim ili farmakološkim agensima.

Prilagođeno prema:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop\\_pmc/tileshop\\_pmc\\_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=8431678\\_ijms-22-09452-g002.jpg](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=8431678_ijms-22-09452-g002.jpg)

#### 4.9.2. Načini prevencije osteoporoze

Promjene životnog stila indicirane su za prevenciju koštane mase kod pacijenata s rizikom od razvoja osteoporoze. Adekvatan unos kalcija i vitamina D, tjelesna aktivnost, prestanak pušenja, prevencija padova te izbjegavanje pretjerane konzumacije alkohola su strategije koje trebaju biti uključene u preventivni plan, posebice kod osoba s osteoporozom u obiteljskoj anamnezi (460). Nadalje, pojedinci u inicijalnoj fazi osteoporoze ili s osteopenijom trebaju izbjegavati konzumaciju lijekova koji potiču gubitak koštane mase poput glukokortikoida (461). Prehrambene modifikacije i tjelesna aktivnost ubrajaju se među najdjelotvornije konzervativne terapijske principe. Istraživanja na glodavcima su pokazala obećavajuće rezultate za prehranu bogatu vlaknima i posljedični porast stvaranja

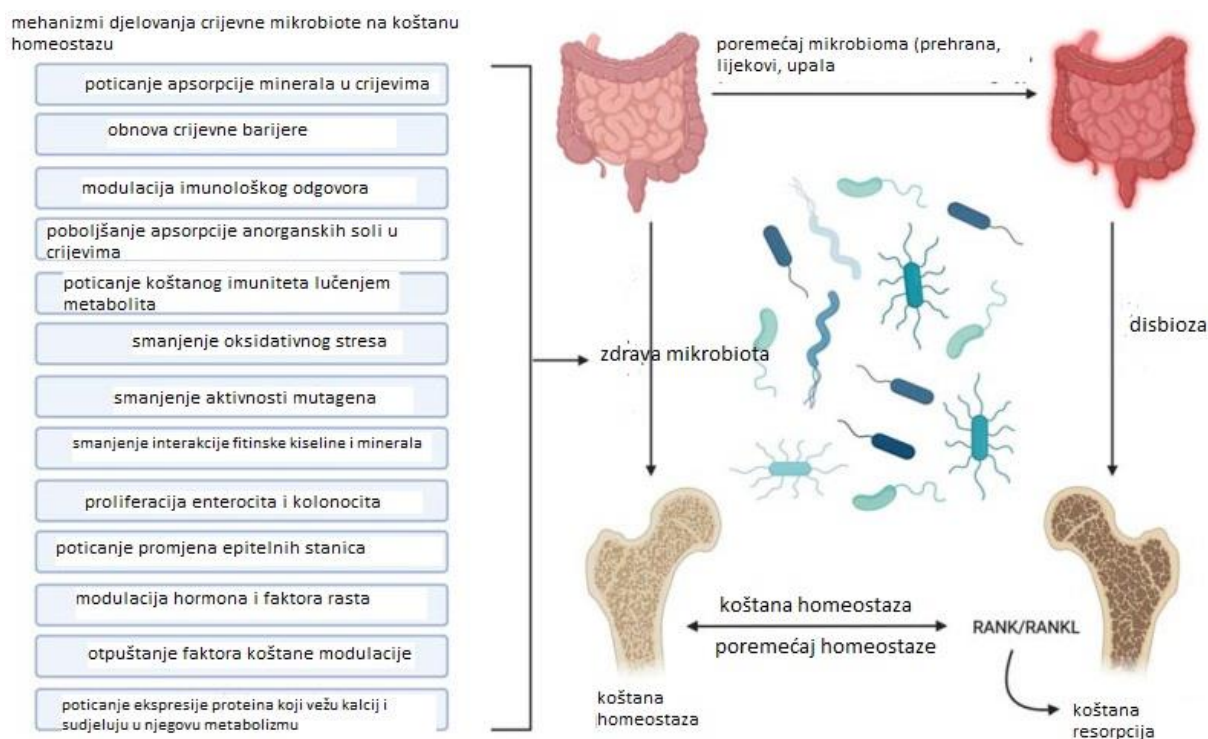
kratkolančanih masnih kiselina od strane crijevne mikrobote, posebice butirata (26), primarnih metabolita mikrobne fermentacije u crijevima (462). Kratkolančane masne kiseline sprječavaju postmenopauzalni gubitak koštane mase te gubitak izazvan upalnim procesima, omogućuju cijeljenje intestinalne barijere i sprječavaju razvoj osteoporoze kod miševa (463,464). Navedeni rezultati prenijeli su se i na istraživanja u ljudskoj populaciji, gdje se također pokazala povezanost između pojačane konzumacije vlakana i mineralne gustoće kostiju (465,466). Nadalje, u slučajevima koji su uključivali gubitak koštane mase izazvan glukokortikoidima, postoje dokazi na mišjem modelu koji pokazuju kako dodatak kempfenola u prehrani potiče pojačanu ekspresiju osteogenetskih markera te poboljšava stvaranje kalusa kod ozljede i smanjenja koštane mase, uspješno sprječavajući štetno djelovanje glukokortikoida na koštano zdravlje (467).

#### 4.9.2.1. *Suplementacija nutraceutika*

Nutraceutičke intervencije su lako dostupne i relativno ekonomične preporuke čiju uporabu liječnici mogu razmatrati kao početne mjere u liječenju osteopenije i osteoporoze. Pojačan unos kalcija uz suplementaciju vitamina D utjecao je na redukciju gubitka koštane mase kod miševa bez štetnog utjecaja na crijevnu mikrobiotu (468). Suplementacija elementarnog kalcija, u prosjeku 500-1000 mg dnevno treba se uzimati u dozama uz obrok kod pacijenata s nedovoljnim unosom kalcija, podižući ukupni unos kalcija na približno 1200 mg dnevno (19). Ukupan unos kalcija koji uključuje prehranu i suplementaciju ne bi trebao preći 2000 mg dnevno zbog mogućih nuspojava poput nefrolitiazе, kardiovaskularnih bolesti, dispepsije, poremećaja ravnoteže željeza i tiroidnog hormona te pojave konstipacije (469). Unatoč tome, uporaba suplementacije isključivo kalcija neće značajno smanjiti rizik od prijeloma (470). Postoji kontroverza koja se odnosi na doziranje vitamina D. Unatoč tome, poznato je kako vitamin D (kolekalciferol) potiče apsorpciju kalcija u crijevima (469,471), stoga je potrebno osigurati adekvatan svakodnevni unos radi ostvarenja željene funkcije (472). Prebiotici i probiotici također pomažu kod brojnih kroničnih upalnih bolesti te je sve više dokaza o njihovom pozitivnom utjecaju na metabolizam kalcija i koštano zdravlje (473). Nadalje, dodatak probiotika ili mukozna suplementacija kod miševa na kroničnoj terapiji glukokortikoidima prevenirali su razvoj osteoporoze izazvane glukokortikoidima (474).

#### 4.9.2.2. Suplementacija probiotika

Suplementacija probiotika utjecala je na porast trabekularne formacije nakon operativnog zahvata pokazujući kako upravo uporaba probiotika može biti jedan od ključnih faktora u liječenju nakon operativne sanacije prijeloma, posebice kod pacijenata s osteoporozom (475). Navedenu tvrdnju potvrđuje činjenica da suplementacija *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus* i probiotika s više različitih vrsta bakterija ima pozitivan utjecaj ne samo na crijevnu mikrobiotu već i na koštanu remodelaciju te kratkoročnu prevenciju gubitka koštane mase lumbalne kralježnice (476,477). Postoje kontradiktorni rezultati o dugoročnom učinku probiotika na prevenciju gubitka mineralne koštane gustoće (478). Interakcija između prebiotika i probiotika baziranih na laktozi reducira osteoporozu putem višestrukih mehanizama (479,480) koji su prikazani na slici 8.



Slika 8. Mehanizmi interakcije između crijevne mikrobiote čovjeka i kosti koji dovode do gubitka mineralne gustoće ili supresije osteoporoze

Prilagođeno prema:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop\\_pmc/tileshop\\_pmc\\_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=8431678\\_ijms-22-09452-g001.jpg](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=8431678_ijms-22-09452-g001.jpg)

#### 4.9.3. Mehanizmi djelovanja crijevne mikrobiote

Crijevna mikrobiota povećava solubilnost anorganskih soli u svrhu poboljšanja njihove apsorpcije kroz stijenku crijeva (481). Dostupnost anorganskih tvari poput bifosfonata od iznimne je važnosti za mineralizaciju kostiju djelovanjem osteoblasta te održavanje koštane

homeostaze (482). Željeni učinak dobiva se zbog metabolizma fitinske kiseline (58) djelovanjem mikrobno sintetiziranih enzima fitaza, a fitinska kiselina se metabolizira u anorganske fosfate i mioinozitol (479).

Homeostaza crijevne mikrobiote održava se kroz proliferaciju enterocita i kolonocita čime se posljedično potiče mineralna apsorpcija u crijevima. Nadalje, pojačan metabolizam kolonocita potiče stvaranje povećane koncentracije obligatnih anaeroba koji su poznati po metaboliziranju vlakana, a izravno utječu na pojačano lučenje kratkolančanih kiselina, ključnih za koštanu homeostazu kao i druge fiziološke funkcije (28). Crijevna mikrobiota obnavlja i održava epitelnu barijeru crijeva, a navedena funkcija važna je za regulaciju gastrointestinalnog imuniteta (29). Zdrava crijevna barijera prevenira hiperpermeabilnost ili 'propusna crijeva' što često uzrokuje sistemsku upalu, povećane razine proupalnih citokina i dovodi do pretjerane aktivnosti osteoklasta i koštane degradacije (483). Crijevna mikrobiota potiče koštani imunitet putem vlastitih metabolita poput kratkolančanih masnih kiselina, a koje imaju protuupalni učinak inhibirajući aktivaciju RANKL i reduciraju autoimuna upalna sranja (30). Uz to, kratkolančane masne kiseline, posebice propionati i butirati, metabolički reprogramiraju osteoklaste regulirajući TRAF6 i NFATc1 u svrhu inhibicije osteoklastogeneze i koštane resorpcije efektivno poboljšavajući koštanu čvrstoću bez izravnog utjecaja na osteoblaste (484). Oksidativni stres uzrokuje ekscesivnu apoptozu osteocita što potiče pojačanu osteoklastogenezu dovodeći do resorpcije kosti i gubitka koštane mase (485). Specifični probiotici mogu ublažiti oksidativni stres stvaranjem antioksidansa poput glutationa, folata i eksopolisaharida. Uz to, kratkolančane masne kiseline koje stvara crijevna mikrobiota mogu također pomoći u redukciji oksidativnog stresa potičući stvaranje antioksidansa (486,487). Važnost normalnog stanja crijevne mikrobiote uzima se u obzir kada se govori o disbalansu. U stanju disbalansa, reakcija imunološkog sustava na stimulaciju crijevne mikrobiote dovodi do pojačane cirkulacije citokina koji potiču osteoklastogenezu preko T stanica (488). Navedeni proces ne odvija se u stanju normalne crijevne mikrobiote (448). Iako nije potpuno razjašnjen mehanizam djelovanja, crijevna mikrobiota može potaknuti genetičku modifikaciju stanica. Posljednja istraživanja su pokazala kako vrste *Bifidobacterium lactis* reguliraju ekspresiju ciklooksigenaze 2 u epitelnim stanicama kolorektalnog adenokarcinoma (Caco-2) (489). Smatra se kako navedeno djelovanje može dovesti do smanjenja oštećenja tkiva i ublažavanja upalnog procesa (490). Pokazalo se kako crijevna mikrobiota također potiče antimutagenu aktivnost (479). Iako je navedena sposobnost najviše istražena u polju karcinoma (491), pojedine vrste unutar crijevne mikrobiote vezane uz mliječnu kiselinu mogu na sebe vezati snažne mutagene poput pirolizata (492,493) i heterocikličkih amina (494) u crijevima te

smanjiti njihovu aktivnost. Redukcijom oštećenja DNA, crijevna mikrobiota smanjuje upalu, štiti stijenku crijeva, potiče mineralnu apsorpciju i sprječava razvoj osteoporoze (495). Poticanje ekspresije kalbindin D9k gena unutar stijenke crijeva može povećati sposobnost apsorpcije kalcija (496) te tako uspješno regulirati koštanu degradaciju i potaknuti koštanu izgradnju inhibicijom djelovanja paratireoidnog hormona (468). Uz to, pojačana apsorpcija kalcija te inhibicija aktivnosti paratireoidnog hormona i stvaranja inzulinu sličnog faktora rasta 1 također mogu modificirati razvoj osteoplasta i osteoklasta (497,498). Crijevna mikrobiota smatra se endokrinim organom zbog velikog broja molekula koje izlučuje (497). Ona potiče stvaranje inzulinu sličnog faktora rasta koji stimulira diferencijaciju osteoblasta, osteoklasta i hondrocita. Crijevna mikrobiota također povećava koštano razlaganje putem kortizola (497,499), ali isto tako modulira stvaranje serotonina, molekule koja je u interakciji s koštanima stanicama i djeluje kao regulator koštane mase (33).

#### *4.9.4. Utjecaj crijevne mikrobiote na osteoporozi i osteoklastogenezi*

Crijevna mikrobiota i domaćin u pozitivnoj su interakciji te održavanjem dinamičke ravnoteže utječu na koštanu masu (500). Posljednja istraživanja povezala su promjene koštanog fenotipa s promjenama crijevne mikroflore. Balansirani, zdravi mikrobiom nužan je za prevenciju nedostatka spolnih hormona zbog pojačanog gubitka koštane mase, što je potvrđeno istraživanjem na miševima s uklonjenim jajnicima kod kojih je suplementacija probiotika uzrokovala redukciju patogenih procesa vezanih uz osteoporozi (448,475). Nadalje, analizom više istraživanja koja proučavala količinu i raznolikost bakterijske populacije u crijevima pacijenata s osteoporozom, pokazalo se kako je kod ispitanika smanjena raznolikost mikroorganizama unutar crijevne flore (25,443,476). Povezanost crijevne mikrobiote i koštane remodelacije posredovana je djelovanjem imunoloških stanica. Brojni stanični signali potrebni su za sazrijevanje i funkcionalnost imunoloških stanica, a njihova homeostaza i optimalna funkcija ovise o crijevnoj mikrobioti. Kroz mehanizam djelovanja T stanica, reakcija imunološkog sustava na stimulaciju crijevne mikrobiote potiče cirkuliranje citokina vezanih uz osteoklastogenezi (448). Nadalje, iako njihova uloga nije potpuno razjašnjena, čini se da su Th17 imunološke stanice integrirane u populaciju osteoklasta što govori da svaki disbalans crijevnog mikrobioma utječe na imunološke mehanizme potrebne za održavanje koštane homeostaze. Osim djelovanja T stanica, reakcija čitavog imunološkog sustava na crijevni mikrobiom rezultira stvaranjem brojnih citokina koji imaju značajan utjecaj na koštane stanice, indicirajući da terapijski pristup tretiranja koštane resorpcije i poremećaja cijeljenja može imati

koristi od homeostaze crijevne mikrobiote. Iako je utjecaj crijevne mikrobiote na imunološki sustav domaćina dokumentiran u brojnim istraživanjima, nije jedini potencijalni mehanizam kojim crijevna mikrobiota utječe na zdravlje kostiju. Steoridni hormoni, paratireoidni hormon i metaboliti vitamina D također su pod utjecajem crijevne flore (452). Nadalje, bakterijski derivirane komponente poput vitamina, mogu doći u krvotok i direktno djelovati na aktivnost koštanih stanica (501,502). Alternativno, crijevna mikrobiota može utjecati na razvoj osteoporoze putem svog efekta na mikroRNA, nekodirajuće RNA molekule uključene u regulaciju genske ekspresije. Pojedine mikroRNA mogu utjecati na transkripciju povezanu s diferencijacijom osteoblasta kod osteoporoze (503,504,505). Iako nije u potpunosti razjašnjeno, u povratnom mehanizmu koji potiče mikrobnu disbiozu u crijevima, mikrobiota može utjecati na mikroRNA domaćina, što može spriječiti razvoj osteoblasta i predstavljati barijeru u popravku oštećenja uzrokovanih osteoporozom (506). Osim utjecaja na mikroRNA, Uchida i suradnici također su uzeli u obzir i analizu razina transkriptoma te su pronašli transkripte za anabolizam i katabolizam koji se mogu regulirati uz prisutnost komenzalne mikrobiote (507). Dok se utjecaj nukleinske kiseline i dalje proučava, mikrobn metaboliti i faktori rasta imaju izravan učinak na koštanu strukturu i čvrstoću. Faktor rasta nalik inzulinu 1, poznat po utjecaju na kost endokrinim i parakrinom – autokrinim mehanizmima, također treba uzeti u obzir kao mogući put mikrobnog utjecaja na kost (497). IGF-1 je snažan koštani regulator. Egzogeni IGF-1 utječe na sazrijevanje kosti i sekundarnu osifikaciju. Miševi sa crijevnom mikrobiotom imali su više razine IGF-1 od miševa bez crijevne mikrobiote (508). Summa summarum, postoje brojni potencijalni putevi kojima crijevna mikrobiota utječe na cijeljenje i homeostatsku izgradnju/razgradnju kosti kroz osteoklastogenezu.

## **5. ZAKLJUČAK**

Osteoporoza je metabolička bolest koju karakterizira gubitak koštane mase i poremećena mikroarhitektura koštanog tkiva, što povećava rizik od prijeloma. Gubitak koštane mase uzrokovan je poremećajem ravnoteže procesa koštane izgradnje i razgradnje. Navedeni procesi pod stalnim su utjecajem hormona, načina prehrane, imunološkog stanja te stanja crijevne mikrobiote. Gubitak estrogena smatra se jednim od glavnih okidača za razvoj osteoporoze, posebice zbog njene najveće učestalosti kod žena u postmenopauzi. Nedostatak estrogena ne utječe samo na koštane stanice već djeluje na čitavi organizam. Estrogen utječe na različite imunološke stanice te uslijed njegova deficita dolazi do povećane razine proupalnih citokina zbog čega simultano dolazi do promjene brojnosti imunoloških stanica. Povećan broj



proupalnih citokina također može nastati uslijed crijevne disbioze zbog čega se crijevna mikrobiota također smatra važnim čimbenikom za održavanje koštane strukture.

Prehrana bogata bjelančevinama, složenim ugljikohidratima i nezasićenim masnim kiselinama može biti ključni faktor u prevenciji nastanka poremećaja koštanog metabolizma. Važnu ulogu u održavanju zdravlja kostiju imaju i mikronutrijenti koji ulaze u sastav koštanog tkiva i strukture kostiju, poput kalcija, fosfora i magnezija zbog čega je vrlo važno zadovoljiti njihov dnevni unos. Optimalan unos kalcija esencijalan je za normalan rast i razvoj koštanog sustava kao i za koštanu mineralizaciju. Vitamin D regulira apsorpciju kalcija te održava optimalnu razinu kalcija i fosfora i mineralizaciju kostiju. Vitamin C je esencijalni antioksidans zbog čega je važan za prevenciju svih bolesti izazvanih oksidativnim stresom. Osim toga, esencijalni je kofaktor za sintezu i diferencijaciju osteoblasta. Vitamin K, zajedno s kalcijem i vitaminom D ima mogućnost poboljšanja mineralne gustoće kostiju i prevencije posljedičnih prijeloma. Flavonoidi u voću i povrću imaju antioksidativni, protuupalni, antikancerogeni i antibakterijski učinak zbog čega utječu na prevenciju različitih bolesti.

Na području Mediterana smanjena je incidencija osteoporoze u odnosu na ostale dijelove Europe, a razlog tome je poglavito način prehrane. U odnosu na zapadnjačku prehranu koju karakterizira povišen unos zasićenih masti, jednostavnih šećera i smanjenog unosa svježeg voća i povrća, značajke mediteranske prehrane jesu pojačan unos sezonskog voća i povrća, konzumacija integralnih žitarica, leguminoza i sjemenki, umjeren unos ribe i fermentiranih mliječnih proizvoda važnih za održavanje crijevne mikrobiote te pojačan unos masti poglavito iz maslinovog ulja. Maslinovo ulje sadrži oleinsku kiselinu i fitokemikalije koje imaju analgetički, protuupalni i antioksidativni učinak čime se izravno utječe na prevenciju i liječenje osteoporoze. Mediteranska prehrana također pomaže u održavanju homeostaze crijevne mikrobiote. Metaboliti crijevne mikrobiote izravno utječu na regulaciju ravnoteže osteoblasta i osteoklasta te preveniraju koštanu reapsorpciju. Osim prehrane, među učinkovite oblike nefarmakoloških intervencija ubrajaju se tjelesna aktivnost te primjena zeolita klinoptilolita. Vježbe s opterećenjem stimuliraju jačanje koštane mikroarhitekture jednako kao i povećanje mišićne mase stoga ih je važno uvrstiti u terapijski plan liječenja osteoporoze. Zeolit klinoptilolit registriran je kao medicinsko sredstvo te poboljšava koštanu formaciju i održavanje koštanog integriteta uz primjenu kvercetina, kurkumina, fitoestrogena i drugih antioksidansa. Prema rezultatima istraživanja, mediteranska prehrana se ističe kao obrazac prehrane koji pozitivno djeluje na opće stanje organizma. Zastupljenost vlakana, antioksidansa, polifenola i nezasićenih masnih kiselina unutar mediteranske prehrane djeluje pozitivno na imunološki sustav, crijevnu mikrobiotu i hormonalnu regulaciju čime posljedično poboljšava koštanu

mikroarhitekturu. Uz navedeni obrazac prehrane poželjno je u terapijski plan uključiti tjelesnu aktivnost, primjenu suplementacije navedenih mikronutrijenata u slučaju deficita te primjenu zeolita u svrhu postizanja optimalnih rezultata.

Pojedinačni zaključci rada:

- Pregledom dostupne znanstvene literature, prema ključnim riječima, pronađeno je ukupno 10 758 radova
- Analizom dobivene literature u izradu diplomskog rada uvršteno je 508 publikacija
- Mediteranska prehrana djeluje preventivno na pojavu osteoporoze zbog visoke zastupljenosti antioksidansa, polifenola, fitokemikalija i nezasićenih masnih kiselina
- Antioksidansi smanjuju oksidativni stres te tako preveniraju razvoj metaboličkih bolesti poput osteoporoze
- Mediteranska prehrana podržava homeostazu crijevne mikrobiote
- Homeostaza crijevne mikrobiote utječe na održavanje koštane mikroarhitekture
- Metaboliti crijevne mikrobiote izravno utječu na regulaciju ravnoteže osteoblasta i osteoklasta te preveniraju koštanu reapsorpciju
- Imunološki status u korelaciji je sa homeostazom crijevne mikrobiote
- Imunološki status utječe na pojavu i prevenciju osteoporoze
- Imunološke stanice djeluju na koštanu pregradnju
- Dovoljan unos kalcija i vitamina D održava čvrstoću i mineralnu gustoću kostiju
- Primjena zeolita klinoptilolita u osoba s osteoporozom može smanjiti frekvenciju fraktura

## LITERATURA

1. Stránský M, Ryšavá L. Nutrition as prevention and treatment of osteoporosis. *Physiol Res*. 2009;58(SUPPL.1).
2. Rizzoli R, Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, Weaver C. Nutrition and bone health in women after the menopause. *Women's Heal*. 2014;10(6):599–608.
3. Tursunović A, Jašić M, Mutapčić L, Selmanović S, Pranjić N. Prehrana i dodaci prehrani u prevenciji osteopenije i osteoporoze kod žena u menopauzi. *Hrana U Zdr I Boles*. 2016;5(2):67–72.
4. Kraljević Pavelić S, Micek V, Bobinac D, Bazdulj E, Gianoncelli A, Krpan D, Žuvić M, Eisenwagen S, Stambrook PJ, Pavelić K. Treatment of osteoporosis with a modified zeolite shows beneficial effects in an osteoporotic rat model and a human clinical trial. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021 Mar;246(5):529-537.
5. Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, Kostenuik PJ, Dougall WC, Sullivan JK, San Martin J, Dansey R. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat Rev Drug Discov*. 2012 May;11(5):401-19. doi: 10.1038/nrd3705. PMID: 22543469.
6. Sobacchi C, Frattini A, Guerrini MM, Abinun M, Pangrazio A, Susani L, Bredius R, Mancini G, Cant A, Bishop N, Grabowski P, Del Fattore A, Messina C, Errigo G, Coxon FP, Scott DI, Teti A, Rogers MJ, Vezzoni P, Villa A, Helfrich MH. Osteoclast-poor human osteopetrosis due to mutations in the gene encoding RANKL. *Nat Genet*. 2007 Aug;39(8):960-2. doi: 10.1038/ng2076. Epub 2007 Jul 15. PMID: 17632511.
7. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003 May 15;423(6937):337-42. doi: 10.1038/nature01658. PMID: 12748652.
8. Hunter DJ, Sambrook PN. Bone loss. *Epidemiology of bone loss*. *Arthritis Res*. 2000;2(6):441-5. doi: 10.1186/ar125. Epub 2000 Aug 3. PMID: 11094456; PMCID: PMC128872.
9. Noh JY, Yang Y, Jung H. Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutics for Osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 15;21(20):7623. doi: 10.3390/ijms21207623. PMID: 33076329; PMCID: PMC7589419.
10. Martiniakova M, Babikova M, Mondockova V, Blahova J, Kovacova V, Omelka R. The Role of Macronutrients, Micronutrients and Flavonoid Polyphenols in the Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Nutrients*. 2022 Jan 25;14(3):523. doi: 10.3390/nu14030523. PMID: 35276879; PMCID: PMC8839902.

11. Ratajczak AE, Rychter AM, Zawada A, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Nutrients in the Prevention of Osteoporosis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2020 Jun 6;12(6):1702. doi: 10.3390/nu12061702. PMID: 32517239; PMCID: PMC7352179.
12. Cohen TR, Hazell TJ, Vanstone CA, Plourde H, Rodd CJ, Weiler HA. A family-centered lifestyle intervention to improve body composition and bone mass in overweight and obese children 6 through 8 years: a randomized controlled trial study protocol. *BMC Public Health*. 2013 Apr 25;13:383. doi: 10.1186/1471-2458-13-383. PMID: 23617621; PMCID: PMC3648398.
13. Tjäderhane L, Larmas M. A high sucrose diet decreases the mechanical strength of bones in growing rats. *J Nutr*. 1998 Oct;128(10):1807-10. doi: 10.1093/jn/128.10.1807. PMID: 9772153.
14. Ericsson Y, Angmar-Månsson B, Flores M. Urinary mineral ion loss after sugar ingestion. *Bone Miner*. 1990 Jun;9(3):233-7. doi: 10.1016/0169-6009(90)90041-d. PMID: 2364182.
15. Lorincz C, Manske SL, Zernicke R. Bone health: part 1, nutrition. *Sports Health*. 2009 May;1(3):253-60. doi: 10.1177/1941738109334213. PMID: 23015881; PMCID: PMC3445243.
16. Terada M, Inaba M, Yano Y, Hasuma T, Nishizawa Y, Morii H, Otani S. Growth-inhibitory effect of a high glucose concentration on osteoblast-like cells. *Bone*. 1998 Jan;22(1):17-23. doi: 10.1016/s8756-3282(97)00220-2. PMID: 9437509.
17. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int*. 2013;24(2):567–80.
18. Vannucci L, Fossi C, Quattrini S, Guasti L, Pampaloni B, Gronchi G, et al. Calcium Intake in bone health: A focus on calcium-rich mineral waters. *Nutrients*. 2018;10(12):1–12.
19. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):367–76.
20. Polzonetti V, Pucciarelli S, Vincenzetti S, Polidori P. Dietary intake of vitamin d from dairy products reduces the risk of osteoporosis. *Nutrients*. 2020;12(6):1–15.

21. Kasapidou E, Oikonomidou AC, Chourdakis M. Vitamin D status among Mediterranean regions. *Hippokratia*. 2018 Oct-Dec;22(4):191. PMID: 31695310; PMCID: PMC6825428.
22. Pérez AR, Velasco AR. Adherencia a la dieta mediterránea y salud ósea. *Nutr Hosp*. 2014;29(5):989–96.
23. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, Medina FX, Battino M, Belahsen R, Miranda G, Serra-Majem L; Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011 Dec;14(12A):2274-84. doi: 10.1017/S1368980011002515. PMID: 22166184.
24. Palomeras-Vilches A, Viñals-Mayolas E, Bou-Mías C, Jordà-Castro M, Agüero-Martínez M, Busquets-Barceló M, et al. Adherence to the mediterranean diet and bone fracture risk in middle-aged women: A case control study. *Nutrients*. 2019;11(10).
25. Xu Z, Xie Z, Sun J, Huang S, Chen Y, Li C, Sun X, Xia B, Tian L, Guo C, Li F, Pi G. Gut Microbiome Reveals Specific Dysbiosis in Primary Osteoporosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Apr 21;10:160. doi: 10.3389/fcimb.2020.00160. PMID: 32373553; PMCID: PMC7186314.
26. Castaneda M, Smith KM, Nixon JC, Hernandez CJ, Rowan S. Alterations to the gut microbiome impair bone tissue strength in aged mice. *Bone Rep*. 2021 Apr 8;14:101065. doi: 10.1016/j.bonr.2021.101065. PMID: 33937443; PMCID: PMC8079457.
27. Qin L, Liu W, Cao H, Xiao G. Molecular mechanosensors in osteocytes. *Bone Res*. 2020 Jun 8;8:23. doi: 10.1038/s41413-020-0099-y. PMID: 32550039; PMCID: PMC7280204.
28. Litvak Y, Byndloss MX, Bäumlér AJ. Colonocyte metabolism shapes the gut microbiota. *Science*. 2018 Nov 30;362(6418):eaat9076. doi: 10.1126/science.aat9076. PMID: 30498100; PMCID: PMC6296223.
29. Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinale et développement du système immunitaire [Gut microbiota and development of the immune system]. *Med Sci (Paris)*. 2016 Nov;32(11):961-967. French. doi: 10.1051/medsci/20163211011. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28008836.
30. Park JS, Lee EJ, Lee JC, Kim WK, Kim HS. Anti-inflammatory effects of short chain fatty acids in IFN-gamma-stimulated RAW 264.7 murine macrophage cells: involvement of NF-kappaB and ERK signaling pathways. *Int Immunopharmacol*.

- 2007 Jan;7(1):70-7. doi: 10.1016/j.intimp.2006.08.015. Epub 2006 Sep 18. PMID: 17161819.
31. Tomasello G, Mazzola M, Leone A, Sinagra E, Zummo G, Farina F, Damiani P, Cappello F, Gerges Geagea A, Jurjus A, Bou Assi T, Messina M, Carini F. Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016 Dec;160(4):461-466. doi: 10.5507/bp.2016.052. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27812084.
  32. Seely KD, Kotelko CA, Douglas H, Bealer B, Brooks AE. The Human Gut Microbiota: A Key Mediator of Osteoporosis and Osteogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 31;22(17):9452. doi: 10.3390/ijms22179452. PMID: 34502371; PMCID: PMC8431678.
  33. D'Amelio P, Sassi F. Gut Microbiota, Immune System, and Bone. *Calcif Tissue Int.* 2018 Apr;102(4):415-425. doi: 10.1007/s00223-017-0331-y. Epub 2017 Sep 30. PMID: 28965190.
  34. Quattrini S, Pampaloni B, Gronchi G, Giusti F, Brandi ML. The mediterranean diet in osteoporosis prevention: An insight in a peri-and post-menopausal population. *Nutrients.* 2021;13(2):1–10.
  35. Varacallo, Matthew A, and Ed J Fox. "Osteoporosis and its complications." *The Medical clinics of North America* vol. 98,4 (2014): 817-31, xii-xiii. doi:10.1016/j.mcna.2014.03.007
  36. Varacallo, Matthew A et al. "Patients' response toward an automated orthopedic osteoporosis intervention program." *Geriatric orthopaedic surgery & rehabilitation* vol. 4,3 (2013): 89-98. doi:10.1177/2151458513502039
  37. Varacallo, Matthew, et al. "Osteopenia." *StatPearls*, StatPearls Publishing, 4 August 2023.
  38. Kanis, John A et al. "A brief history of FRAX." *Archives of osteoporosis* vol. 13,1 118. 31 Oct. 2018, doi:10.1007/s11657-018-0510-0
  39. Walzak, Laura C, and Wendy Loken Thornton. "The role of illness burden in theory of mind performance among older adults." *Experimental aging research* vol. 44,5 (2018): 427-442. doi:10.1080/0361073X.2018.1521494
  40. Porter, J. L., & Varacallo, M. (2023). Osteoporosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

41. Greenstein, Alexander S, and John T Gorczyca. "Orthopedic Surgery and the Geriatric Patient." *Clinics in geriatric medicine* vol. 35,1 (2019): 65-92.  
doi:10.1016/j.cger.2018.08.007
42. Varacallo, Matthew, et al. "Osteoporosis in Spinal Cord Injuries." *StatPearls*, StatPearls Publishing, 4 August 2023.
43. Prince, Richard L et al. "Adding Lateral Spine Imaging for Vertebral Fractures to Densitometric Screening: Improving Ascertainment of Patients at High Risk of Incident Osteoporotic Fractures." *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* vol. 34,2 (2019): 282-289. doi:10.1002/jbmr.3595
44. Rachner, Tilman D et al. "Novel therapies in osteoporosis: PTH-related peptide analogs and inhibitors of sclerostin." *Journal of molecular endocrinology* vol. 62,2 (2019): R145-R154. doi:10.1530/JME-18-0173
45. Khadka, Bikram et al. "Correlates of Biochemical Markers of Bone turnover among Post-Menopausal Women." *JNMA; journal of the Nepal Medical Association* vol. 56,212 (2018): 754-758. doi:10.31729/jnma.3604
46. Souza, Daniel et al. "High and low-load resistance training produce similar effects on bone mineral density of middle-aged and older people: A systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials." *Experimental gerontology* vol. 138 (2020): 110973. doi:10.1016/j.exger.2020.110973
47. O'Bryan, Steven J et al. "Progressive Resistance Training for Concomitant Increases in Muscle Strength and Bone Mineral Density in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Sports medicine (Auckland, N.Z.)* vol. 52,8 (2022): 1939-1960. doi:10.1007/s40279-022-01675-2
48. Watson, Steven L et al. "High-Intensity Resistance and Impact Training Improves Bone Mineral Density and Physical Function in Postmenopausal Women With Osteopenia and Osteoporosis: The LIFTMOR Randomized Controlled Trial." *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* vol. 33,2 (2018): 211-220. doi:10.1002/jbmr.3284
49. Gómez-Cabello, A et al. "Effects of training on bone mass in older adults: a systematic review." *Sports medicine (Auckland, N.Z.)* vol. 42,4 (2012): 301-25. doi:10.2165/11597670-000000000-00000

50. Nikander, Riku et al. "Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life." *BMC medicine* vol. 8 47. 21 Jul. 2010, doi:10.1186/1741-7015-8-47
51. Zehnacker, Carol Hamilton, and Anita Bemis-Dougherty. "Effect of weighted exercises on bone mineral density in post menopausal women. A systematic review." *Journal of geriatric physical therapy (2001)* vol. 30,2 (2007): 79-88. doi:10.1519/00139143-200708000-00007
52. McMahon, Mary. "What impact does aquatic therapy have on bone density in postmenopausal women? If it has a positive or maintenance effect, what are the programme parameters that facilitate these outcomes?." *Aqualines: The Journal of the Hydrotherapy Association of Chartered Physiotherapists* 29.1 (2017).
53. Cheong, Wei Fun et al. "Predictors of circulating vitamin D levels in healthy mid-life Singaporean women." *Archives of osteoporosis* vol. 16,1 26. 9 Feb. 2021, doi:10.1007/s11657-021-00880-2
54. US Preventive Services Task Force et al. "Screening for Osteoporosis to Prevent Fractures: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement." *JAMA* vol. 319,24 (2018): 2521-2531. doi:10.1001/jama.2018.7498
55. Yong, Eu-Leong, and Susan Logan. "Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment." *Singapore medical journal* vol. 62,4 (2021): 159-166. doi:10.11622/smedj.2021036
56. Lorentzon, Mattias. "Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments." *Journal of internal medicine* vol. 285,4 (2019): 381-394. doi:10.1111/joim.12873
57. Khosla, Sundeep, and Lorenz C Hofbauer. "Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges." *The lancet. Diabetes & endocrinology* vol. 5,11 (2017): 898-907. doi:10.1016/S2213-8587(17)30188-2
58. García-Martínez, Olga et al. "The effect of olive oil on osteoporosis prevention." *International journal of food sciences and nutrition* vol. 65,7 (2014): 834-40. doi:10.3109/09637486.2014.931361
59. Banu, Jameela et al. "Dietary coral calcium and zeolite protects bone in a mouse model for postmenopausal bone loss." *Nutrition research (New York, N.Y.)* vol. 32,12 (2012): 965-75. doi:10.1016/j.nutres.2012.09.009
60. Lamprecht, Manfred et al. "Effects of zeolite supplementation on parameters of intestinal barrier integrity, inflammation, redoxbiology and performance in aerobically



- trained subjects.” *Journal of the International Society of Sports Nutrition* vol. 12 40. 20 Oct. 2015, doi:10.1186/s12970-015-0101-z
61. Mladenović, Živko et al. “Soluble silica inhibits osteoclast formation and bone resorption in vitro.” *Acta biomaterialia* vol. 10,1 (2014): 406-18. doi:10.1016/j.actbio.2013.08.039
  62. Reffitt, D M et al. “Orthosilicic acid stimulates collagen type 1 synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells in vitro.” *Bone* vol. 32,2 (2003): 127-35. doi:10.1016/s8756-3282(02)00950-x
  63. Shifren, Jan L et al. “Menopausal Hormone Therapy.” *JAMA* vol. 321,24 (2019): 2458-2459. doi:10.1001/jama.2019.5346
  64. Nelson, Heidi D et al. “Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review.” *JAMA* vol. 288,7 (2002): 872-81. doi:10.1001/jama.288.7.872
  65. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. “The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society.” *Menopause (New York, N.Y.)* vol. 24,7 (2017): 728-753. doi:10.1097/GME.0000000000000921
  66. Pinkerton, JoAnn V et al. “Concern about US Preventive Services Task Force recommendation on hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women.” *Menopause (New York, N.Y.)* vol. 25,5 (2018): 476. doi:10.1097/GME.0000000000001100
  67. Black, Dennis M, and Clifford J Rosen. “Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis.” *The New England journal of medicine* vol. 374,3 (2016): 254-62. doi:10.1056/NEJMcp1513724
  68. Barrionuevo, Patricia et al. “Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis.” *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 104,5 (2019): 1623-1630. doi:10.1210/jc.2019-00192
  69. Khosla, Sundeep, and Lorenz C Hofbauer. “Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges.” *The lancet. Diabetes & endocrinology* vol. 5,11 (2017): 898-907. doi:10.1016/S2213-8587(17)30188-2
  70. Brinton, Louise A, and Ashley S Felix. “Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer.” *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* vol. 142 (2014): 83-9. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.05.001

71. Manson, JoAnn E et al. "Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials." *JAMA* vol. 310,13 (2013): 1353-68.  
doi:10.1001/jama.2013.278040
72. Boardman, Henry M P et al. "Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women." *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 2015,3 CD002229. 10 Mar. 2015, doi:10.1002/14651858.CD002229.pub4
73. Formoso, Giulio et al. "Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women." *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 10,10 CD008536. 12 Oct. 2016, doi:10.1002/14651858.CD008536.pub3
74. Le Ray, Isabelle et al. "Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study." *Breast cancer research and treatment* vol. 135,2 (2012): 603-9. doi:10.1007/s10549-012-2198-y
75. Anagnostis, Panagiotis et al. "Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement." *Maturitas* vol. 101 (2017): 23-30. doi:10.1016/j.maturitas.2017.04.008
76. Cummings, Steven R et al. "Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis." *The New England journal of medicine* vol. 361,8 (2009): 756-65. doi:10.1056/NEJMoa0809493
77. Neer, R M et al. "Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis." *The New England journal of medicine* vol. 344,19 (2001): 1434-41. doi:10.1056/NEJM200105103441904
78. Avioli, L. V. "Senile and postmenopausal osteoporosis." *Advances in Internal Medicine* 21 (1976): 391-415.
79. Börjesson, A. E., et al. "The role of estrogen receptor  $\alpha$  in the regulation of bone and growth plate cartilage." *Cellular and Molecular Life Sciences* 70 (2013): 4023-4037.
80. Inada, Masaki, and Chisato Miyaura. "Cytokines in bone diseases. Cytokine and postmenopausal osteoporosis." *Clinical calcium* 20.10 (2010): 1467-1472.
81. Pacifici, Roberto. "Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis." *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 11.8 (1996): 1043-1051.
82. Ralston, Stuart H. "Analysis of gene expression in human bone biopsies by polymerase chain reaction: evidence for enhanced cytokine expression in

- postmenopausal osteoporosis." *Journal of Bone and Mineral Research* 9.6 (1994): 883-890.
83. Romas, E., and T. J. Martin. "Cytokines in the pathogenesis of osteoporosis." *Osteoporosis International* 7 (1997): 47-53.
84. Eriksen, Erik F., et al. "Cancellous bone remodeling in type I (postmenopausal) osteoporosis: quantitative assessment of rates of formation, resorption, and bone loss at tissue and cellular levels." *Journal of Bone and Mineral Research* 5.4 (1990): 311-319.
85. Cohen-Solal, ME1, et al. "Peripheral monocyte culture supernatants of menopausal women can induce bone resorption: involvement of cytokines." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 77.6 (1993): 1648-1653.
86. Zheng, S. X., et al. "Increase in cytokine production by stimulated whole blood cells in postmenopausal osteoporosis." *Maturitas* 26.1 (1997): 63-71.
87. Abildgaard, Julie, et al. "Increased systemic inflammation and altered distribution of T-cell subsets in postmenopausal women." *PLoS One* 15.6 (2020): e0235174.
88. Zupan, Janja, Radko Komadina, and Janja Marc. "The relationship between osteoclastogenic and anti-osteoclastogenic pro-inflammatory cytokines differs in human osteoporotic and osteoarthritic bone tissues." *Journal of biomedical science* 19 (2012): 1-10.
89. Pacifici, Roberto, et al. "Ovarian steroid treatment blocks a postmenopausal increase in blood monocyte interleukin 1 release." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 86.7 (1989): 2398-2402.
90. Rogers, Angela, and Richard Eastell. "Effects of estrogen therapy of postmenopausal women on cytokines measured in peripheral blood." *Journal of Bone and Mineral Research* 13.10 (1998): 1577-1586.
91. Breuil, V., et al. "Immune changes in post-menopausal osteoporosis: the Immunos study." *Osteoporosis international* 21 (2010): 805-814.
92. Pietschmann, Peter, et al. "Immune phenotype and intracellular cytokine production of peripheral blood mononuclear cells from postmenopausal patients with osteoporotic fractures." *Experimental Gerontology* 36.10 (2001): 1749-1759.
93. Pietschmann, Peter, et al. "Immunology of osteoporosis: a mini-review." *Gerontology* 62.2 (2016): 128-137.
94. Lencel, P., and D. Magne. "Inflammaging: the driving force in osteoporosis?." *Medical Hypotheses* 76.3 (2011): 317-321.

95. Lam, Jonathan, et al. "TNF- $\alpha$  induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand." *The Journal of clinical investigation* 106.12 (2000): 1481-1488.
96. Ross, Sarah H., and Doreen A. Cantrell. "Signaling and function of interleukin-2 in T lymphocytes." *Annual review of immunology* 36 (2018): 411-433.
97. Guo, Kailei, and Xiaomin Zhang. "Cytokines that modulate the differentiation of Th17 cells in autoimmune uveitis." *Journal of immunology research* 2021 (2021).
98. Du, Di, et al. "TNF- $\alpha$  suppresses osteogenic differentiation of MSCs by accelerating P2Y2 receptor in estrogen-deficiency induced osteoporosis." *Bone* 117 (2018): 161-170.
99. Zhang, Wenjuan, et al. "Osteoimmunology: the regulatory roles of T lymphocytes in osteoporosis." *Frontiers in endocrinology* 11 (2020): 465.
100. Ciucci, Thomas, et al. "Bone marrow Th17 TNF $\alpha$  cells induce osteoclast differentiation, and link bone destruction to IBD." *Gut* 64.7 (2015): 1072-1081.
101. Nam, Diane, et al. "T-lymphocytes enable osteoblast maturation via IL-17F during the early phase of fracture repair." *PloS one* 7.6 (2012): e40044.
102. Lee, Youngkyun. "The role of interleukin-17 in bone metabolism and inflammatory skeletal diseases." *BMB reports* 46.10 (2013): 479.
103. Kotake, Shigeru, et al. "IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis." *The Journal of clinical investigation* 103.9 (1999): 1345-1352.
104. Adamopoulos, Iannis E., et al. "Interleukin-17A upregulates receptor activator of NF- $\kappa$ B on osteoclast precursors." *Arthritis research & therapy* 12 (2010): 1-11.
105. Sato, Kojiro, et al. "Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction." *The Journal of experimental medicine* 203.12 (2006): 2673-2682.
106. Onal, Melda, et al. "Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand (RANKL) protein expression by B lymphocytes contributes to ovariectomy-induced bone loss." *Journal of Biological Chemistry* 287.35 (2012): 29851-29860.
107. Ofotokun, Ighovwerha, Emily McIntosh, and M. Neale Weitzmann. "HIV: inflammation and bone." *Current HIV/AIDS Reports* 9 (2012): 16-25.
108. Titanji, Kehmia, et al. "T-cell receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand/osteoprotegerin imbalance is associated with HIV-induced bone loss in patients with higher CD4+ T-cell counts." *Aids* 32.7 (2018): 885-894.

109. Toni, Roberto, et al. "Microtopography of immune cells in osteoporosis and bone lesions by endocrine disruptors." *Frontiers in Immunology* 11 (2020): 1737.
110. Nordqvist, Jauquiline, et al. "Effects of a tissue-selective estrogen complex on B lymphopoiesis and B cell function." *Immunobiology* 222.8-9 (2017): 918-923.
111. Ponte, Filipa, et al. "Cxcl12 deletion in mesenchymal cells increases bone turnover and attenuates the loss of cortical bone caused by estrogen deficiency in mice." *Journal of Bone and Mineral Research* 35.8 (2020): 1441-1451.
112. Zhang, Zheng, et al. "Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) regulates neutrophils infiltration and periodontal tissue destruction in an experimental periodontitis." *Molecular immunology* 117 (2020): 110-121.
113. Weitzmann, M. Neale. "The role of inflammatory cytokines, the RANKL/OPG axis, and the immunoskeletal interface in physiological bone turnover and osteoporosis." *Scientifica* 2013 (2013).
114. Li, Yan, et al. "B cell production of both OPG and RANKL is significantly increased in aged mice." *The Open bone journal* 6 (2014): 8.
115. Walsh, Matthew C., and Yongwon Choi. "Biology of the RANKL–RANK–OPG system in immunity, bone, and beyond." *Frontiers in immunology* 5 (2014): 511.
116. Taiwo, Babafemi, Charles Hicks, and Joseph Eron. "Unmet therapeutic needs in the new era of combination antiretroviral therapy for HIV-1." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 65.6 (2010): 1100-1107.
117. Kolaczowska, Elzbieta, and Paul Kubers. "Neutrophil recruitment and function in health and inflammation." *Nature reviews immunology* 13.3 (2013): 159-175.
118. Huang, Chenshu, and Shaolin Li. "Association of blood neutrophil lymphocyte ratio in the patients with postmenopausal osteoporosis." *Pakistan Journal of Medical Sciences* 32.3 (2016): 762.
119. Fischer, Verena, and Melanie Haffner-Luntzer. "Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis." *Seminars in cell & developmental biology*. Vol. 123. Academic Press, 2022.
120. Miller, Andrew P., et al. "Estrogen modulates inflammatory mediator expression and neutrophil chemotaxis in injured arteries." *Circulation* 110.12 (2004): 1664-1669.
121. Molloy, Eleanor J., et al. "Sex-specific alterations in neutrophil apoptosis: the role of estradiol and progesterone." *Blood* 102.7 (2003): 2653-2659.

122. García-Durán, Margarita, et al. "Estrogen stimulates neuronal nitric oxide synthase protein expression in human neutrophils." *Circulation research* 85.11 (1999): 1020-1026.
123. Poubelle, Patrice E., et al. "Differential expression of RANK, RANK-L, and osteoprotegerin by synovial fluid neutrophils from patients with rheumatoid arthritis and by healthy human blood neutrophils." *Arthritis research & therapy* 9 (2007): 1-12.
124. Chakravarti, Arpita, et al. "Surface RANKL of Toll-like receptor 4–stimulated human neutrophils activates osteoclastic bone resorption." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 114.8 (2009): 1633-1644.
125. Hu, XiaoLing, et al. "Expression of RANKL by peripheral neutrophils and its association with bone mineral density in COPD." *Respirology* 22.1 (2017): 126-132.
126. Papadaki, Helen A., et al. "Chronic idiopathic neutropenia of adults is associated with decreased bone mineral density and alterations in bone turnover biochemical markers." *European journal of haematology* 62.5 (1999): 311-316.
127. Herath, Thanuja DK, et al. "Neutrophil-mediated enhancement of angiogenesis and osteogenesis in a novel triple cell co-culture model with endothelial cells and osteoblasts." *Journal of tissue engineering and regenerative medicine* 12.2 (2018): e1221-e1236.
128. Kenkre, J S, and Jhd Bassett. "The bone remodelling cycle." *Annals of clinical biochemistry* vol. 55,3 (2018): 308-327. doi:10.1177/0004563218759371
129. Wu, Di et al. "T-Cell Mediated Inflammation in Postmenopausal Osteoporosis." *Frontiers in immunology* vol. 12 687551. 30 Jun. 2021, doi:10.3389/fimmu.2021.687551
130. Noh, Ji-Yoon et al. "Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutics for Osteoporosis." *International journal of molecular sciences* vol. 21,20 7623. 15 Oct. 2020, doi:10.3390/ijms21207623
131. Boyle, William J et al. "Osteoclast differentiation and activation." *Nature* vol. 423,6937 (2003): 337-42. doi:10.1038/nature01658
132. Nakashima, Kazuhisa, and Benoit de Crombrughe. "Transcriptional mechanisms in osteoblast differentiation and bone formation." *Trends in genetics : TIG* vol. 19,8 (2003): 458-66. doi:10.1016/S0168-9525(03)00176-8
133. Brighton, C T et al. "Cytoplasmic structures of epiphyseal plate chondrocytes. Quantitative evaluation using electron micrographs of rat costochondral junctions with

- special reference to the fate of hypertrophic cells.” *The Journal of bone and joint surgery. American volume* vol. 55,4 (1973): 771-84.
134. de Crombrughe, B et al. “Regulatory mechanisms in the pathways of cartilage and bone formation.” *Current opinion in cell biology* vol. 13,6 (2001): 721-7. doi:10.1016/s0955-0674(00)00276-3
  135. Long, Fanxin. “Building strong bones: molecular regulation of the osteoblast lineage.” *Nature reviews. Molecular cell biology* vol. 13,1 27-38. 22 Dec. 2011, doi:10.1038/nrm3254
  136. Riggs, B L, and L J Melton 3rd. “The prevention and treatment of osteoporosis.” *The New England journal of medicine* vol. 327,9 (1992): 620-7. doi:10.1056/NEJM199208273270908
  137. Stone, K et al. “Hormonal predictors of bone loss in elderly women: a prospective study. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group.” *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* vol. 13,7 (1998): 1167-74. doi:10.1359/jbmr.1998.13.7.1167
  138. Eastell, Richard et al. “Postmenopausal osteoporosis.” *Nature reviews. Disease primers* vol. 2 16069. 29 Sep. 2016, doi:10.1038/nrdp.2016.69
  139. Abu-Amer, Y. “NF- $\kappa$ B signaling and bone resorption.” *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* vol. 24,9 (2013): 2377-86. doi:10.1007/s00198-013-2313-x
  140. Riggs, B L. “The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption.” *The Journal of clinical investigation* vol. 106,10 (2000): 1203-4. doi:10.1172/JCI11468
  141. Lee, Karla et al. “Endocrinology: bone adaptation requires oestrogen receptor-alpha.” *Nature* vol. 424,6947 (2003): 389. doi:10.1038/424389a
  142. McLean, Robert R. “Proinflammatory cytokines and osteoporosis.” *Current osteoporosis reports* vol. 7,4 (2009): 134-9. doi:10.1007/s11914-009-0023-2
  143. Weitzmann, M Neale, and Roberto Pacifici. “Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale.” *The Journal of clinical investigation* vol. 116,5 (2006): 1186-94. doi:10.1172/JCI28550
  144. Silverberg, S J et al. “Abnormalities in parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D3 formation in women with osteoporosis.” *The New England journal of medicine* vol. 320,5 (1989): 277-81. doi:10.1056/NEJM198902023200503

145. Lidor, C et al. "Decrease in bone levels of 1,25-dihydroxyvitamin D in women with subcapital fracture of the femur." *Calcified tissue international* vol. 52,2 (1993): 146-8. doi:10.1007/BF00308324
146. Ebeling, P R et al. "Evidence of an age-related decrease in intestinal responsiveness to vitamin D: relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and intestinal vitamin D receptor concentrations in normal women." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 75,1 (1992): 176-82. doi:10.1210/jcem.75.1.1320048
147. Prince, R L et al. "The pathogenesis of age-related osteoporotic fracture: effects of dietary calcium deprivation." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 82,1 (1997): 260-4. doi:10.1210/jcem.82.1.3694
148. Schacht, E. "Rationale for treatment of involutional osteoporosis in women and for prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis with alfacalcidol." *Calcified tissue international* vol. 65,4 (1999): 317-27. doi:10.1007/s002239900705
149. Gensure, Robert C et al. "Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors." *Biochemical and biophysical research communications* vol. 328,3 (2005): 666-78. doi:10.1016/j.bbrc.2004.11.069
150. Silva, B C et al. "Catabolic and anabolic actions of parathyroid hormone on the skeleton." *Journal of endocrinological investigation* vol. 34,10 (2011): 801-10. doi:10.3275/7925
151. Kužma, M et al. "Parathyroid Hormone-Related Changes of Bone Structure." *Physiological research* vol. 70,Suppl 1 (2021): S3-S11. doi:10.33549/physiolres.934779
152. Karpouzou, Athanasios et al. "Nutritional Aspects of Bone Health and Fracture Healing." *Journal of osteoporosis* vol. 2017 (2017): 4218472. doi:10.1155/2017/4218472
153. Ratajczak, Alicja Ewa et al. "Nutrients in the Prevention of Osteoporosis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases." *Nutrients* vol. 12,6 1702. 6 Jun. 2020, doi:10.3390/nu12061702
154. Das, Undurti N. "Catechins and osteoporosis." *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* vol. 29,4 (2013): 697-9. doi:10.1016/j.nut.2012.11.002



155. Heaney, Robert P, and Donald K Layman. "Amount and type of protein influences bone health." *The American journal of clinical nutrition* vol. 87,5 (2008): 1567S-1570S. doi:10.1093/ajcn/87.5.1567S
156. Heaney, Robert P. "Protein and calcium: antagonists or synergists?." *The American journal of clinical nutrition* vol. 75,4 (2002): 609-10. doi:10.1093/ajcn/75.4.609
157. Trumbo, Paula et al. "Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids." *Journal of the American Dietetic Association* vol. 102,11 (2002): 1621-30. doi:10.1016/s0002-8223(02)90346-9
158. Richter, Margrit et al. "Revised Reference Values for the Intake of Protein." *Annals of nutrition & metabolism* vol. 74,3 (2019): 242-250. doi:10.1159/000499374
159. Wallace, Taylor C, and Cara L Frankenfeld. "Dietary Protein Intake above the Current RDA and Bone Health: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of the American College of Nutrition* vol. 36,6 (2017): 481-496. doi:10.1080/07315724.2017.1322924
160. Promislow, Joanne H E et al. "Protein consumption and bone mineral density in the elderly : the Rancho Bernardo Study." *American journal of epidemiology* vol. 155,7 (2002): 636-44. doi:10.1093/aje/155.7.636
161. Coin, A et al. "Predictors of low bone mineral density in the elderly: the role of dietary intake, nutritional status and sarcopenia." *European journal of clinical nutrition* vol. 62,6 (2008): 802-9. doi:10.1038/sj.ejcn.1602779
162. Kerstetter, J E et al. "Low dietary protein and low bone density." *Calcified tissue international* vol. 66,4 (2000): 313. doi:10.1007/s002230010062
163. Bonjour, Jean-Philippe. "The dietary protein, IGF-I, skeletal health axis." *Hormone molecular biology and clinical investigation* vol. 28,1 (2016): 39-53. doi:10.1515/hmbci-2016-0003
164. Darling, Andrea L et al. "Dietary protein and bone health: towards a synthesised view." *The Proceedings of the Nutrition Society* vol. 80,2 (2021): 165-172. doi:10.1017/S0029665120007909
165. Deane, Colleen S et al. "Animal, Plant, Collagen and Blended Dietary Proteins: Effects on Musculoskeletal Outcomes." *Nutrients* vol. 12,9 2670. 1 Sep. 2020, doi:10.3390/nu12092670

166. Conigrave, A D et al. "Dietary protein and bone health: roles of amino acid-sensing receptors in the control of calcium metabolism and bone homeostasis." *Annual review of nutrition* vol. 28 (2008): 131-55.  
doi:10.1146/annurev.nutr.28.061807.155328
167. Itkonen, Suvi T et al. "Partial Replacement of Animal Proteins with Plant Proteins for 12 Weeks Accelerates Bone Turnover Among Healthy Adults: A Randomized Clinical Trial." *The Journal of nutrition* vol. 151,1 (2021): 11-19.  
doi:10.1093/jn/nxaa264
168. Liu, Zhenping et al. "Dose- and Glucose-Dependent Effects of Amino Acids on Insulin Secretion from Isolated Mouse Islets and Clonal INS-1E Beta-Cells." *The review of diabetic studies : RDS* vol. 5,4 (2008): 232-44. doi:10.1900/RDS.2008.5.232
169. Yang, Jianhong et al. "Insulin stimulates osteoblast proliferation and differentiation through ERK and PI3K in MG-63 cells." *Cell biochemistry and function* vol. 28,4 (2010): 334-41. doi:10.1002/cbf.1668
170. Jennings, Amy et al. "Amino Acid Intakes Are Associated With Bone Mineral Density and Prevalence of Low Bone Mass in Women: Evidence From Discordant Monozygotic Twins." *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* vol. 31,2 (2016): 326-35.  
doi:10.1002/jbmr.2703
171. Fini, M et al. "Effect of L-lysine and L-arginine on primary osteoblast cultures from normal and osteopenic rats." *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* vol. 55,4 (2001): 213-20. doi:10.1016/s0753-3322(01)00054-3
172. Iguacel, Isabel et al. "Veganism, vegetarianism, bone mineral density, and fracture risk: a systematic review and meta-analysis." *Nutrition reviews* vol. 77,1 (2019): 1-18. doi:10.1093/nutrit/nuy045
173. Shams-White, Marissa M et al. "Animal versus plant protein and adult bone health: A systematic review and meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation." *PloS one* vol. 13,2 e0192459. 23 Feb. 2018,  
doi:10.1371/journal.pone.0192459
174. Sahni, Shivani et al. "Protective effect of high protein and calcium intake on the risk of hip fracture in the Framingham offspring cohort." *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* vol. 25,12 (2010): 2770-6. doi:10.1002/jbmr.194

175. Castaneda, Carmen. "Muscle wasting and protein metabolism." *Journal of Animal Science* 80.E-suppl\_2 (2002): E98-E105.
176. Bettis, T et al. "Impact of muscle atrophy on bone metabolism and bone strength: implications for muscle-bone crosstalk with aging and disuse." *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* vol. 29,8 (2018): 1713-1720. doi:10.1007/s00198-018-4570-1
177. Verschueren, S et al. "Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men." *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* vol. 24,1 (2013): 87-98. doi:10.1007/s00198-012-2057-z
178. Kim, Sunyoung et al. "The association between the low muscle mass and osteoporosis in elderly Korean people." *Journal of Korean medical science* vol. 29,7 (2014): 995-1000. doi:10.3346/jkms.2014.29.7.995
179. Chen, Yixuan et al. "Recent advances in seafood bioactive peptides and their potential for managing osteoporosis." *Critical reviews in food science and nutrition* vol. 62,5 (2022): 1187-1203. doi:10.1080/10408398.2020.1836606
180. Bhandari, Divya, et al. "A review on bioactive peptides: Physiological functions, bioavailability and safety." *International Journal of Peptide Research and Therapeutics* 26 (2020): 139-150.
181. Harnedy, Pádraigín A., and Richard J. FitzGerald. "Bioactive peptides from marine processing waste and shellfish: A review." *Journal of functional foods* 4.1 (2012): 6-24.
182. Kim, Se-Kwon, and Eresha Mendis. "Bioactive compounds from marine processing byproducts—a review." *Food research international* 39.4 (2006): 383-393.
183. Zdzieblik, Denise et al. "Specific Bioactive Collagen Peptides in Osteopenia and Osteoporosis: Long-Term Observation in Postmenopausal Women." *Journal of bone metabolism* vol. 28,3 (2021): 207-213. doi:10.11005/jbm.2021.28.3.207
184. Reddi, Srinu, et al. "Antiosteopenic effect of buffalo milk casein-derived peptide (NAVPITPTL) in ovariectomized rats." *International Journal of Peptide Research and Therapeutics* 25 (2019): 1147-1158.

185. Cicero, Arrigo F G et al. "Potential role of bioactive peptides in prevention and treatment of chronic diseases: a narrative review." *British journal of pharmacology* vol. 174,11 (2017): 1378-1394. doi:10.1111/bph.13608
186. Ahn, Chang-Bum, and Jae-Young Je. "Bone health-promoting bioactive peptides." *Journal of food biochemistry* vol. 43,1 (2019): e12529. doi:10.1111/jfbc.12529
187. Arab, Lenore. "Biomarkers of fat and fatty acid intake." *The Journal of nutrition* vol. 133 Suppl 3,3 (2003): 925S-932S. doi:10.1093/jn/133.3.925S
188. Bajželj, Bojana et al. "The role of fats in the transition to sustainable diets." *The Lancet. Planetary health* vol. 5,9 (2021): e644-e653. doi:10.1016/S2542-5196(21)00194-7
189. Loeff, Marieke et al. "Fatty acids and osteoarthritis: different types, different effects." *Joint bone spine* vol. 86,4 (2019): 451-458. doi:10.1016/j.jbspin.2018.07.005
190. Caballero, Benjamin. *Encyclopedia of human nutrition*. Elsevier, 2005.
191. Degirolamo, Chiara, and Lawrence L Rudel. "Dietary monounsaturated fatty acids appear not to provide cardioprotection." *Current atherosclerosis reports* vol. 12,6 (2010): 391-6. doi:10.1007/s11883-010-0133-4
192. Kuna, Aparna, and Poshadri Achinna. "Mono unsaturated fatty acids for CVD and diabetes: A healthy choice." *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases* 3.3 (2013): 236-248.
193. Abdullah, Mohammad M H et al. "Health benefits and evaluation of healthcare cost savings if oils rich in monounsaturated fatty acids were substituted for conventional dietary oils in the United States." *Nutrition reviews* vol. 75,3 (2017): 163-174. doi:10.1093/nutrit/nuw062
194. Schwingshackl, Lukas, and Georg Hoffmann. "Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies." *Lipids in health and disease* vol. 13 154. 1 Oct. 2014, doi:10.1186/1476-511X-13-154
195. Del Gobbo, Liana C et al. "ω-3 Polyunsaturated Fatty Acid Biomarkers and Coronary Heart Disease: Pooling Project of 19 Cohort Studies." *JAMA internal medicine* vol. 176,8 (2016): 1155-66. doi:10.1001/jamainternmed.2016.2925
196. Kato, I et al. "Diet, smoking and anthropometric indices and postmenopausal bone fractures: a prospective study." *International journal of epidemiology* vol. 29,1 (2000): 85-92. doi:10.1093/ije/29.1.85

197. Romero-Márquez, Jose M et al. "Molecular Interactions between Dietary Lipids and Bone Tissue during Aging." *International journal of molecular sciences* vol. 22,12 6473. 17 Jun. 2021, doi:10.3390/ijms22126473
198. Corwin, Rebecca L et al. "Dietary saturated fat intake is inversely associated with bone density in humans: analysis of NHANES III." *The Journal of nutrition* vol. 136,1 (2006): 159-65. doi:10.1093/jn/136.1.159
199. Orchard, Tonya S et al. "Fatty acid consumption and risk of fracture in the Women's Health Initiative." *The American journal of clinical nutrition* vol. 92,6 (2010): 1452-60. doi:10.3945/ajcn.2010.29955
200. García-Martínez, Olga et al. "The effect of olive oil on osteoporosis prevention." *International journal of food sciences and nutrition* vol. 65,7 (2014): 834-40. doi:10.3109/09637486.2014.931361
201. Roncero-Martín, Raul et al. "Olive Oil Consumption and Bone Microarchitecture in Spanish Women." *Nutrients* vol. 10,8 968. 26 Jul. 2018, doi:10.3390/nu10080968
202. Farina, Emily K et al. "Protective effects of fish intake and interactive effects of long-chain polyunsaturated fatty acid intakes on hip bone mineral density in older adults: the Framingham Osteoporosis Study." *The American journal of clinical nutrition* vol. 93,5 (2011): 1142-51. doi:10.3945/ajcn.110.005926
203. Sahni, Shivani et al. "Dietary Approaches for Bone Health: Lessons from the Framingham Osteoporosis Study." *Current osteoporosis reports* vol. 13,4 (2015): 245-55. doi:10.1007/s11914-015-0272-1
204. Tartibian, Bakhtyar et al. "Long-term aerobic exercise and omega-3 supplementation modulate osteoporosis through inflammatory mechanisms in post-menopausal women: a randomized, repeated measures study." *Nutrition & metabolism* vol. 8 71. 15 Oct. 2011, doi:10.1186/1743-7075-8-71
205. Farina, Emily K et al. "Dietary intakes of arachidonic acid and alpha-linolenic acid are associated with reduced risk of hip fracture in older adults." *The Journal of nutrition* vol. 141,6 (2011): 1146-53. doi:10.3945/jn.110.133728
206. Longo, Amanda B, and Wendy E Ward. "PUFAs, Bone Mineral Density, and Fragility Fracture: Findings from Human Studies." *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)* vol. 7,2 299-312. 15 Mar. 2016, doi:10.3945/an.115.009472

207. Abou-Saleh, Haissam et al. "Bone Benefits of Fish Oil Supplementation Depend on its EPA and DHA Content." *Nutrients* vol. 11,11 2701. 8 Nov. 2019, doi:10.3390/nu11112701
208. Kim, Sarah et al. "Osteoblastic glucocorticoid signaling exacerbates high-fat-diet- induced bone loss and obesity." *Bone research* vol. 9,1 40. 1 Sep. 2021, doi:10.1038/s41413-021-00159-9
209. Macdonald, H. M., et al. "Food groups affecting perimenopausal and early postmenopausal bone loss in Scottish women." *Nutritional aspects of osteoporosis* (2001): 399-408.
210. Walsh, Jennifer S, and Tatiane Vilaca. "Obesity, Type 2 Diabetes and Bone in Adults." *Calcified tissue international* vol. 100,5 (2017): 528-535. doi:10.1007/s00223-016-0229-0
211. Rinonapoli, Giuseppe et al. "Obesity and Bone: A Complex Relationship." *International journal of molecular sciences* vol. 22,24 13662. 20 Dec. 2021, doi:10.3390/ijms222413662
212. Ben-Porat, Tair et al. "Bone Health following Bariatric Surgery: Implications for Management Strategies to Attenuate Bone Loss." *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)* vol. 9,2 (2018): 114-127. doi:10.1093/advances/nmx024
213. Shapses, Sue A, and Deeptha Sukumar. "Bone metabolism in obesity and weight loss." *Annual review of nutrition* vol. 32 (2012): 287-309. doi:10.1146/annurev.nutr.012809.104655
214. Kiely, Leonie J, and Rita M Hickey. "Characterization and Analysis of Food-Sourced Carbohydrates." *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* vol. 2370 (2022): 67-95. doi:10.1007/978-1-0716-1685-7\_4
215. Soliman, Ghada A. "Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease." *Nutrients* vol. 11,5 1155. 23 May. 2019, doi:10.3390/nu11051155
216. Douard, Veronique et al. "Excessive fructose intake causes 1,25-(OH)(2)D(3)-dependent inhibition of intestinal and renal calcium transport in growing rats." *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* vol. 304,12 (2013): E1303-13. doi:10.1152/ajpendo.00582.2012
217. Tsanzi, Embedzayi et al. "The effect of feeding different sugar-sweetened beverages to growing female Sprague-Dawley rats on bone mass and strength." *Bone* vol. 42,5 (2008): 960-8. doi:10.1016/j.bone.2008.01.020

218. Ogur, Recai et al. "Evaluation of the effect of cola drinks on bone mineral density and associated factors." *Basic & clinical pharmacology & toxicology* vol. 100,5 (2007): 334-8. doi:10.1111/j.1742-7843.2007.00053.x
219. Vartanian, Lenny R et al. "Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis." *American journal of public health* vol. 97,4 (2007): 667-75. doi:10.2105/AJPH.2005.083782
220. Jakeman, Steven A et al. "Soluble corn fiber increases bone calcium retention in postmenopausal women in a dose-dependent manner: a randomized crossover trial." *The American journal of clinical nutrition* vol. 104,3 (2016): 837-43. doi:10.3945/ajcn.116.132761
221. Kim, Yun-Young, et al. "The effect of chicory fructan fiber on calcium absorption and bone metabolism in Korean postmenopausal women." *Nutritional sciences* 7.3 (2004): 151-157.
222. Abrams, Steven A et al. "A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents." *The American journal of clinical nutrition* vol. 82,2 (2005): 471-6. doi:10.1093/ajcn.82.2.471
223. McArdle, Paul D., et al. "The role of carbohydrate in diabetes management." *Practical Diabetes* 33.7 (2016): 237-242.
224. Jackuliak, Peter, and Juraj Payer. "Osteoporosis, fractures, and diabetes." *International journal of endocrinology* vol. 2014 (2014): 820615. doi:10.1155/2014/820615
225. Blahova, Jana et al. "Pharmaceutical Drugs and Natural Therapeutic Products for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus." *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* vol. 14,8 806. 17 Aug. 2021, doi:10.3390/ph14080806
226. Martiniakova, Monika et al. "Bee Bread Can Alleviate Lipid Abnormalities and Impaired Bone Morphology in Obese Zucker Diabetic Rats." *Molecules (Basel, Switzerland)* vol. 26,9 2616. 29 Apr. 2021, doi:10.3390/molecules26092616
227. Kadirvelu, Amudha, and Sunil Gurtu. "Potential benefits of honey in type 2 diabetes mellitus: a review." *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health* 5.4 (2013): 199.
228. Hejazi, Jalal, et al. "Nutrition and osteoporosis prevention and treatment." *Biomedical Research and Therapy* 7.4 (2020): 3709-3720.

229. Cashman, K D. "Calcium intake, calcium bioavailability and bone health." *The British journal of nutrition* vol. 87 Suppl 2 (2002): S169-77.  
doi:10.1079/BJNBJN/2002534
230. Nieves, Jeri W. "Osteoporosis: the role of micronutrients." *The American journal of clinical nutrition* vol. 81,5 (2005): 1232S-1239S.  
doi:10.1093/ajcn/81.5.1232
231. Winzenberg, Tania et al. "Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials." *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 333,7572 (2006): 775. doi:10.1136/bmj.38950.561400.55
232. Cano, Antonio et al. "Calcium in the prevention of postmenopausal osteoporosis: EMAS clinical guide." *Maturitas* vol. 107 (2018): 7-12.  
doi:10.1016/j.maturitas.2017.10.004
233. Celotti, F, and A Bignamini. "Dietary calcium and mineral/vitamin supplementation: a controversial problem." *The Journal of international medical research* vol. 27,1 (1999): 1-14. doi:10.1177/030006059902700101
234. Capozzi, Anna et al. "Calcium, vitamin D, vitamin K2, and magnesium supplementation and skeletal health." *Maturitas* vol. 140 (2020): 55-63.  
doi:10.1016/j.maturitas.2020.05.020
235. Tai, Vicky et al. "Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis." *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 351 h4183. 29 Sep. 2015,  
doi:10.1136/bmj.h4183
236. Price, Charles T et al. "Essential Nutrients for Bone Health and a Review of their Availability in the Average North American Diet." *The open orthopaedics journal* vol. 6 (2012): 143-9. doi:10.2174/1874325001206010143
237. Sunyecz, John A. "The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis." *Therapeutics and clinical risk management* vol. 4,4 (2008): 827-36.  
doi:10.2147/tcrm.s3552
238. Heaney, Robert P. "Calcium intake and disease prevention." *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia* vol. 50,4 (2006): 685-93.  
doi:10.1590/s0004-27302006000400014
239. Cashman, Kevin D. "Diet, nutrition, and bone health." *The Journal of nutrition* vol. 137,11 Suppl (2007): 2507S-2512S. doi:10.1093/jn/137.11.2507S



240. Pastore, Silvana Marques, et al. "Calcium levels and calcium: available phosphorus ratios in diets for white egg layers from 42 to 58 weeks of age." *Revista Brasileira de Zootecnia* 41 (2012): 2424-2432.
241. Block, G D et al. "A comparison of the effects of feeding sulfur amino acids and protein on urine calcium in man." *The American journal of clinical nutrition* vol. 33,10 (1980): 2128-36. doi:10.1093/ajcn/33.10.2128
242. Zemel, M B et al. "Role of the sulfur-containing amino acids in protein-induced hypercalciuria in men." *The Journal of nutrition* vol. 111,3 (1981): 545-52. doi:10.1093/jn/111.3.545
243. Straub, Deborah A. "Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications." *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* vol. 22,3 (2007): 286-96. doi:10.1177/0115426507022003286
244. Xu, Yangli et al. "Research progress on applications of calcium derived from marine organisms." *Scientific reports* vol. 10,1 18425. 28 Oct. 2020, doi:10.1038/s41598-020-75575-8
245. Świątkiewicz, S., et al. "Effects on performance and eggshell quality of particle size of calcium sources in laying hens' diets with different Ca concentrations." *Archives Animal Breeding* 58.2 (2015): 301-307.
246. Omelka, Radoslav et al. "The effects of eggshell calcium (Biomim H<sup>®</sup>) and its combinations with alfacalcidol (1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D3) and menaquinone-7 (vitamin K2) on ovariectomy-induced bone loss in a rat model of osteoporosis." *Journal of animal physiology and animal nutrition* vol. 105,2 (2021): 336-344. doi:10.1111/jpn.13458
247. Vorland, Colby J et al. "Effects of Excessive Dietary Phosphorus Intake on Bone Health." *Current osteoporosis reports* vol. 15,5 (2017): 473-482. doi:10.1007/s11914-017-0398-4
248. Ciosek, Żaneta et al. "The Effects of Calcium, Magnesium, Phosphorus, Fluoride, and Lead on Bone Tissue." *Biomolecules* vol. 11,4 506. 28 Mar. 2021, doi:10.3390/biom11040506
249. Butusov, Mikhail, and Arne Jernelöv. *Phosphorus: An element that could have been called Lucifer*. Vol. 9. Springer Science & Business Media, 2013.
250. Kemi, Virpi E., Merja UM Kärkkäinen, and Christel JE Lamberg-Allardt. "High phosphorus intakes acutely and negatively affect Ca and bone metabolism in a

- dose-dependent manner in healthy young females." *British journal of nutrition* 96.3 (2006): 545-552.
251. Kemi, Virpi E et al. "Habitual high phosphorus intakes and foods with phosphate additives negatively affect serum parathyroid hormone concentration: a cross-sectional study on healthy premenopausal women." *Public health nutrition* vol. 12,10 (2009): 1885-92. doi:10.1017/S1368980009004819
  252. Heaney, Robert P et al. "Phosphate and carbonate salts of calcium support robust bone building in osteoporosis." *The American journal of clinical nutrition* vol. 92,1 (2010): 101-5. doi:10.3945/ajcn.2009.29085
  253. Rafferty, Karen, and Robert P Heaney. "Nutrient effects on the calcium economy: emphasizing the potassium controversy." *The Journal of nutrition* vol. 138,1 (2008): 166S-171S. doi:10.1093/jn/138.1.166S
  254. Lee, Albert W, and Susan S Cho. "Association between phosphorus intake and bone health in the NHANES population." *Nutrition journal* vol. 14 28. 21 Mar. 2015, doi:10.1186/s12937-015-0017-0
  255. Soetan, K. O., C. O. Olaiya, and O. E. Oyewole. "The importance of mineral elements for humans, domestic animals and plants: A review." *African journal of food science* 4.5 (2010): 200-222.
  256. Koyama, Yuki, et al. "Osteopontin deficiency suppresses high phosphate load-induced bone loss via specific modulation of osteoclasts." *Endocrinology* 147.6 (2006): 3040-3049.
  257. Tucker, Katherine L et al. "Colas, but not other carbonated beverages, are associated with low bone mineral density in older women: The Framingham Osteoporosis Study." *The American journal of clinical nutrition* vol. 84,4 (2006): 936-42. doi:10.1093/ajcn/84.4.936
  258. Wyshak, G. "Teenaged girls, carbonated beverage consumption, and bone fractures." *Archives of pediatrics & adolescent medicine* vol. 154,6 (2000): 610-3. doi:10.1001/archpedi.154.6.610
  259. Kristensen, Mette et al. "Short-term effects on bone turnover of replacing milk with cola beverages: a 10-day interventional study in young men." *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* vol. 16,12 (2005): 1803-8. doi:10.1007/s00198-005-1935-z

260. Castiglioni, Sara et al. "Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions." *Nutrients* vol. 5,8 3022-33. 31 Jul. 2013, doi:10.3390/nu5083022
261. Dennehy, Cathi, and Candy Tsourounis. "A review of select vitamins and minerals used by postmenopausal women." *Maturitas* vol. 66,4 (2010): 370-80. doi:10.1016/j.maturitas.2010.06.003
262. Saris, N E et al. "Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects." *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* vol. 294,1-2 (2000): 1-26. doi:10.1016/s0009-8981(99)00258-2
263. Leidi, Marzia et al. "High magnesium inhibits human osteoblast differentiation in vitro." *Magnesium research* vol. 24,1 (2011): 1-6. doi:10.1684/mrh.2011.0271
264. Boskey, A L et al. "Effect of short-term hypomagnesemia on the chemical and mechanical properties of rat bone." *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* vol. 10,6 (1992): 774-83. doi:10.1002/jor.1100100605
265. Belluci, Marina Montosa et al. "Effects of magnesium intake deficiency on bone metabolism and bone tissue around osseointegrated implants." *Clinical oral implants research* vol. 22,7 (2011): 716-721. doi:10.1111/j.1600-0501.2010.02046.x
266. Orchard, Tonya S et al. "Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: results from the Women's Health Initiative Observational Study." *The American journal of clinical nutrition* vol. 99,4 (2014): 926-33. doi:10.3945/ajcn.113.067488
267. Nieves, J W. "Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D." *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* vol. 24,3 (2013): 771-86. doi:10.1007/s00198-012-2214-4
268. Houtkooper, L B et al. "Nutrients, body composition and exercise are related to change in bone mineral density in premenopausal women." *The Journal of nutrition* vol. 125,5 (1995): 1229-37. doi:10.1093/jn/125.5.1229
269. Rude, Robert K et al. "Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency." *Journal of the American College of Nutrition* vol. 28,2 (2009): 131-41. doi:10.1080/07315724.2009.10719764

270. Bancerz, Bartłomiej, et al. "Effect of magnesium on human health." *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny* 7.6 (2012): 359-366.
271. Dąbrowski, Mikołaj et al. "Urban and rural area differences in the interaction between oxidative process elements in human femoral bone." *Environmental science and pollution research international* vol. 25,30 (2018): 30475-30487. doi:10.1007/s11356-018-3053-4
272. Ziola-Frankowska, Anetta et al. "The Content of the 14 Metals in Cancellous and Cortical Bone of the Hip Joint Affected by Osteoarthritis." *BioMed research international* vol. 2015 (2015): 815648. doi:10.1155/2015/815648
273. Kuo, H W et al. "Determination of 14 elements in Taiwanese bones." *The Science of the total environment* vol. 255,1-3 (2000): 45-54. doi:10.1016/s0048-9697(00)00448-4
274. Dennehy, Cathi, and Candy Tsourounis. "A review of select vitamins and minerals used by postmenopausal women." *Maturitas* vol. 66,4 (2010): 370-80. doi:10.1016/j.maturitas.2010.06.003
275. Ross, A Catharine et al. "The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 96,1 (2011): 53-8. doi:10.1210/jc.2010-2704
276. Holick, Michael F et al. "Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 96,7 (2011): 1911-30. doi:10.1210/jc.2011-0385
277. Papadimitropoulos, Emmanuel et al. "Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women." *Endocrine reviews* vol. 23,4 (2002): 560-9. doi:10.1210/er.2001-8002
278. Bischoff-Ferrari, Heike A et al. "Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis." *JAMA* vol. 291,16 (2004): 1999-2006. doi:10.1001/jama.291.16.1999
279. Warensjö, Eva et al. "Dietary calcium intake and risk of fracture and osteoporosis: prospective longitudinal cohort study." *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 342 d1473. 24 May. 2011, doi:10.1136/bmj.d1473
280. Boonen, Steven et al. "Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of

- randomized controlled trials.” *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 92,4 (2007): 1415-23. doi:10.1210/jc.2006-1404
281. Chapuy, M C et al. “Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalyos II study.” *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* vol. 13,3 (2002): 257-64. doi:10.1007/s001980200023
282. Bolland, Mark J et al. “Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis.” *The lancet. Diabetes & endocrinology* vol. 6,11 (2018): 847-858. doi:10.1016/S2213-8587(18)30265-1
283. Alwan, Abir et al. “Positive Correlations Between Free Vitamin D and Bone Variables in a Group of Young Lebanese Men.” *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry* vol. 21,3 (2018): 459-461. doi:10.1016/j.jocd.2018.02.001
284. Tang, Benjamin M P et al. “Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis.” *Lancet (London, England)* vol. 370,9588 (2007): 657-66. doi:10.1016/S0140-6736(07)61342-7
285. Cranney, Ann et al. “Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health.” *Evidence report/technology assessment* ,158 (2007): 1-235.
286. Chung, Mei, et al. "Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes." *Evidence report/technology assessment* 183 (2009): 1-420.
287. LeBoff, M S et al. “Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture.” *JAMA* vol. 281,16 (1999): 1505-11. doi:10.1001/jama.281.16.1505
288. Tak, Young Jin, and Sang Yeoup Lee. “Anti-Obesity Drugs: Long-Term Efficacy and Safety: An Updated Review.” *The world journal of men's health* vol. 39,2 (2021): 208-221. doi:10.5534/wjmh.200010
289. Maurya, Vaibhav Kumar, and Manjeet Aggarwal. “Factors influencing the absorption of vitamin D in GIT: an overview.” *Journal of food science and technology* vol. 54,12 (2017): 3753-3765. doi:10.1007/s13197-017-2840-0

290. Pereira-Santos, M et al. "Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis." *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* vol. 16,4 (2015): 341-9. doi:10.1111/obr.12239
291. Need, A G et al. "Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D." *The American journal of clinical nutrition* vol. 58,6 (1993): 882-5. doi:10.1093/ajcn/58.6.882
292. Migliaccio, Silvia et al. "Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty?." *International journal of obesity supplements* vol. 9,1 (2019): 20-31. doi:10.1038/s41367-019-0010-8
293. Sanders, Kerrie M et al. "Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial." *JAMA* vol. 303,18 (2010): 1815-22. doi:10.1001/jama.2010.594
294. Pludowski, Pawel et al. "Vitamin D supplementation guidelines." *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* vol. 175 (2018): 125-135. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.01.021
295. Devaki, Sudha J., and Reshma Lali Raveendran. "Vitamin C: sources, functions, sensing and analysis." *Vitamin C*. IntechOpen, 2017.
296. Doseděl, Martin et al. "Vitamin C-Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination." *Nutrients* vol. 13,2 615. 13 Feb. 2021, doi:10.3390/nu13020615
297. Pehlivan, Fadime Eryilmaz. "Vitamin C: An antioxidant agent." *Vitamin C 2* (2017): 23-35.
298. Finck, Henriette et al. "Is there a role for vitamin C in preventing osteoporosis and fractures? A review of the potential underlying mechanisms and current epidemiological evidence." *Nutrition research reviews* vol. 27,2 (2014): 268-83. doi:10.1017/S0954422414000195
299. Aghajanian, Patrick et al. "The Roles and Mechanisms of Actions of Vitamin C in Bone: New Developments." *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* vol. 30,11 (2015): 1945-55. doi:10.1002/jbmr.2709
300. Brzezińska, Olga et al. "Role of Vitamin C in Osteoporosis Development and Treatment-A Literature Review." *Nutrients* vol. 12,8 2394. 10 Aug. 2020, doi:10.3390/nu12082394

301. Simon, J A, and E S Hudes. "Relation of ascorbic acid to bone mineral density and self-reported fractures among US adults." *American journal of epidemiology* vol. 154,5 (2001): 427-33. doi:10.1093/aje/154.5.427
302. Arslan, Ayse et al. "Effects of ovariectomy and ascorbic acid supplement on oxidative stress parameters and bone mineral density in rats." *The Libyan journal of medicine* vol. 6 (2011): 10.3402/ljm.v6i0.5965. doi:10.3402/ljm.v6i0.5965
303. Kim, Y A et al. "Favorable effect of dietary vitamin C on bone mineral density in postmenopausal women (KNHANES IV, 2009): discrepancies regarding skeletal sites, age, and vitamin D status." *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* vol. 26,9 (2015): 2329-37. doi:10.1007/s00198-015-3138-6
304. Chuin, A et al. "Effect of antioxidants combined to resistance training on BMD in elderly women: a pilot study." *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* vol. 20,7 (2009): 1253-8. doi:10.1007/s00198-008-0798-5
305. Carr, A C, and B Frei. "Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans." *The American journal of clinical nutrition* vol. 69,6 (1999): 1086-107. doi:10.1093/ajcn/69.6.1086
306. Jacob, Robert A, and Gity Sotoudeh. "Vitamin C function and status in chronic disease." *Nutrition in clinical care : an official publication of Tufts University* vol. 5,2 (2002): 66-74. doi:10.1046/j.1523-5408.2002.00005.x
307. Carr, Anitra C, and Jens Lykkesfeldt. "Discrepancies in global vitamin C recommendations: a review of RDA criteria and underlying health perspectives." *Critical reviews in food science and nutrition* vol. 61,5 (2021): 742-755. doi:10.1080/10408398.2020.1744513
308. Taylor, Eric N et al. "Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 15,12 (2004): 3225-32. doi:10.1097/01.ASN.0000146012.44570.20
309. Feskanich, D et al. "Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study." *The American journal of clinical nutrition* vol. 69,1 (1999): 74-9. doi:10.1093/ajcn/69.1.74

310. Lacombe, Julie et al. "Measurement of bioactive osteocalcin in humans using a novel immunoassay reveals association with glucose metabolism and  $\beta$ -cell function." *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* vol. 318,3 (2020): E381-E391. doi:10.1152/ajpendo.00321.2019
311. Wei, Jianwen, and Gerard Karsenty. "An overview of the metabolic functions of osteocalcin." *Reviews in endocrine & metabolic disorders* vol. 16,2 (2015): 93-8. doi:10.1007/s11154-014-9307-7
312. Lin, Xuzhu et al. "Undercarboxylated Osteocalcin: Experimental and Human Evidence for a Role in Glucose Homeostasis and Muscle Regulation of Insulin Sensitivity." *Nutrients* vol. 10,7 847. 29 Jun. 2018, doi:10.3390/nu10070847
313. Beulens, Joline W J et al. "High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification." *Atherosclerosis* vol. 203,2 (2009): 489-93. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.010
314. Azuma, Kotaro, and Satoshi Inoue. "Multiple Modes of Vitamin K Actions in Aging-Related Musculoskeletal Disorders." *International journal of molecular sciences* vol. 20,11 2844. 11 Jun. 2019, doi:10.3390/ijms20112844
315. Wu, Wei-Jie et al. "The inhibitory effect of vitamin K on RANKL-induced osteoclast differentiation and bone resorption." *Food & function* vol. 6,10 (2015): 3351-8. doi:10.1039/c5fo00544b
316. Azuma, Kotaro et al. "Vitamin K: novel molecular mechanisms of action and its roles in osteoporosis." *Geriatrics & gerontology international* vol. 14,1 (2014): 1-7. doi:10.1111/ggi.12060
317. Cockayne, Sarah et al. "Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Archives of internal medicine* vol. 166,12 (2006): 1256-61. doi:10.1001/archinte.166.12.1256
318. Huang, Z-B et al. "Does vitamin K2 play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials." *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* vol. 26,3 (2015): 1175-86. doi:10.1007/s00198-014-2989-6
319. Su, S et al. "The efficacy and safety of menatetrenone in the management of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation*



- between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* vol. 30,6 (2019): 1175-1186. doi:10.1007/s00198-019-04853-7
320. Kanellakis, Spyridon et al. "Changes in parameters of bone metabolism in postmenopausal women following a 12-month intervention period using dairy products enriched with calcium, vitamin D, and phylloquinone (vitamin K(1)) or menaquinone-7 (vitamin K (2)): the Postmenopausal Health Study II." *Calcified tissue international* vol. 90,4 (2012): 251-62. doi:10.1007/s00223-012-9571-z
321. Šikuten, Iva et al. "Grapevine as a Rich Source of Polyphenolic Compounds." *Molecules (Basel, Switzerland)* vol. 25,23 5604. 28 Nov. 2020, doi:10.3390/molecules25235604
322. Pandey, Kanti Bhooshan, and Syed Ibrahim Rizvi. "Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease." *Oxidative medicine and cellular longevity* vol. 2,5 (2009): 270-8. doi:10.4161/oxim.2.5.9498
323. Arts, Ilja C W, and Peter C H Hollman. "Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies." *The American journal of clinical nutrition* vol. 81,1 Suppl (2005): 317S-325S. doi:10.1093/ajcn/81.1.317S
324. Pojer, Elisa et al. "The Case for Anthocyanin Consumption to Promote Human Health: A Review." *Comprehensive reviews in food science and food safety* vol. 12,5 (2013): 483-508. doi:10.1111/1541-4337.12024
325. Minatel, Igor Otavio, et al. "Phenolic compounds: Functional properties, impact of processing and bioavailability." *Phenolic Compd. Biol. Act* 8 (2017): 1-24.
326. Taleb-Contini, S H et al. "Antiprotozoal effect of crude extracts and flavonoids isolated from *Chromolaena hirsuta* (asteraceae)." *Phytotherapy research : PTR* vol. 18,3 (2004): 250-4. doi:10.1002/ptr.1431
327. Wong, Sok Kuan et al. "The Osteoprotective Effects Of Kaempferol: The Evidence From In Vivo And In Vitro Studies." *Drug design, development and therapy* vol. 13 3497-3514. 7 Oct. 2019, doi:10.2147/DDDT.S227738
328. Sharma, Ashish Ranjan, and Ju-Suk Nam. "Kaempferol stimulates WNT/ $\beta$ -catenin signaling pathway to induce differentiation of osteoblasts." *The Journal of nutritional biochemistry* vol. 74 (2019): 108228. doi:10.1016/j.jnutbio.2019.108228
329. Pang, Jian L et al. "Differential activity of kaempferol and quercetin in attenuating tumor necrosis factor receptor family signaling in bone cells." *Biochemical pharmacology* vol. 71,6 (2006): 818-26. doi:10.1016/j.bcp.2005.12.023

330. Hirata, Michiko, et al. "Naringin suppresses osteoclast formation and enhances bone mass in mice." *Journal of Health Science* 55.3 (2009): 463-467.
331. Wang, Q-L., et al. "Rutin prevents the ovariectomy-induced osteoporosis in rats." *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 21.8 (2017).
332. Kim, Tae-Ho et al. "The effects of luteolin on osteoclast differentiation, function in vitro and ovariectomy-induced bone loss." *The Journal of nutritional biochemistry* vol. 22,1 (2011): 8-15. doi:10.1016/j.jnutbio.2009.11.002
333. Niu, Yin-Bo et al. "Quercetin prevents bone loss in hindlimb suspension mice via stanniocalcin 1-mediated inhibition of osteoclastogenesis." *Acta pharmacologica Sinica* vol. 41,11 (2020): 1476-1486. doi:10.1038/s41401-020-00509-z
334. Nishimuro, Haruno et al. "Estimated daily intake and seasonal food sources of quercetin in Japan." *Nutrients* vol. 7,4 2345-58. 2 Apr. 2015, doi:10.3390/nu7042345
335. Vakili, Sina et al. "Quercetin and vitamin E alleviate ovariectomy-induced osteoporosis by modulating autophagy and apoptosis in rat bone cells." *Journal of cellular physiology* vol. 236,5 (2021): 3495-3509. doi:10.1002/jcp.30087
336. Tsuji, Mitsuyoshi et al. "Dietary quercetin inhibits bone loss without effect on the uterus in ovariectomized mice." *Journal of bone and mineral metabolism* vol. 27,6 (2009): 673-81. doi:10.1007/s00774-009-0088-0
337. Yuan, Zhen, et al. "Quercetin rescued TNF-alpha-induced impairments in bone marrow-derived mesenchymal stem cell osteogenesis and improved osteoporosis in rats." *American journal of translational research* 10.12 (2018): 4313.
338. Abd El-Fattah, Abeer I et al. "Enhanced therapeutic benefit of quercetin-loaded phytosome nanoparticles in ovariectomized rats." *Chemico-biological interactions* vol. 271 (2017): 30-38. doi:10.1016/j.cbi.2017.04.026
339. Ge, Yu-Wei et al. "Quercetin inhibits macrophage polarization through the p-38 $\alpha$ / $\beta$  signalling pathway and regulates OPG/RANKL balance in a mouse skull model." *Journal of cellular and molecular medicine* vol. 24,5 (2020): 3203-3216. doi:10.1111/jcmm.14995
340. Yamaguchi, Masayoshi, and M Neale Weitzmann. "Quercetin, a potent suppressor of NF- $\kappa$ B and Smad activation in osteoblasts." *International journal of molecular medicine* vol. 28,4 (2011): 521-5. doi:10.3892/ijmm.2011.749
341. Woo, Je-Tae et al. "Quercetin suppresses bone resorption by inhibiting the differentiation and activation of osteoclasts." *Biological & pharmaceutical bulletin* vol. 27,4 (2004): 504-9. doi:10.1248/bpb.27.504

342. Tripathi, G et al. "Effect of direct loading of phytoestrogens into the calcium phosphate scaffold on osteoporotic bone tissue regeneration." *Journal of materials chemistry. B* vol. 3,44 (2015): 8694-8703. doi:10.1039/c5tb01574j
343. Ross, Julie A, and Christine M Kasum. "Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety." *Annual review of nutrition* vol. 22 (2002): 19-34. doi:10.1146/annurev.nutr.22.111401.144957
344. Wang, Tao et al. "Therapeutic Potential and Outlook of Alternative Medicine for Osteoporosis." *Current drug targets* vol. 18,9 (2017): 1051-1068. doi:10.2174/1389450118666170321105425
345. Sharma, Shrestha et al. "Rutin : therapeutic potential and recent advances in drug delivery." *Expert opinion on investigational drugs* vol. 22,8 (2013): 1063-79. doi:10.1517/13543784.2013.805744
346. Lee, Hye-Hwa et al. "Rutin Improves Bone Histomorphometric Values by Reduction of Osteoclastic Activity in Osteoporosis Mouse Model Induced by Bilateral Ovariectomy." *Journal of Korean Neurosurgical Society* vol. 63,4 (2020): 433-443. doi:10.3340/jkns.2019.0097
347. Kaptoge, Stephen et al. "Prediction of incident hip fracture risk by femur geometry variables measured by hip structural analysis in the study of osteoporotic fractures." *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* vol. 23,12 (2008): 1892-904. doi:10.1359/jbmr.080802
348. Horcajada-Molteni, M N et al. "Rutin inhibits ovariectomy-induced osteopenia in rats." *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* vol. 15,11 (2000): 2251-8. doi:10.1359/jbmr.2000.15.11.2251
349. Xiao, Yuhong, et al. "Rutin suppresses FNDC1 expression in bone marrow mesenchymal stem cells to inhibit postmenopausal osteoporosis." *American Journal of Translational Research* 11.10 (2019): 6680.
350. Kotanidou, Anastasia et al. "Luteolin reduces lipopolysaccharide-induced lethal toxicity and expression of proinflammatory molecules in mice." *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 165,6 (2002): 818-23. doi:10.1164/ajrccm.165.6.2101049
351. Fatokun, Amos A et al. "Protection by the flavonoids quercetin and luteolin against peroxide- or menadione-induced oxidative stress in MC3T3-E1 osteoblast

- cells.” *Natural product research* vol. 29,12 (2015): 1127-32.  
doi:10.1080/14786419.2014.980252
352. Xagorari, A et al. “Luteolin inhibits an endotoxin-stimulated phosphorylation cascade and proinflammatory cytokine production in macrophages.” *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* vol. 296,1 (2001): 181-7.
353. Jing, Zheng et al. “Luteolin attenuates glucocorticoid-induced osteoporosis by regulating ERK/Lrp-5/GSK-3 $\beta$  signaling pathway in vivo and in vitro.” *Journal of cellular physiology* vol. 234,4 (2019): 4472-4490. doi:10.1002/jcp.27252
354. Calderón-Montaño, J M et al. “A review on the dietary flavonoid kaempferol.” *Mini reviews in medicinal chemistry* vol. 11,4 (2011): 298-344.  
doi:10.2174/138955711795305335
355. Imran, Muhammad et al. “Chemo-preventive and therapeutic effect of the dietary flavonoid kaempferol: A comprehensive review.” *Phytotherapy research : PTR* vol. 33,2 (2019): 263-275. doi:10.1002/ptr.6227
356. Trivedi, Ritu et al. “Kaempferol has osteogenic effect in ovariectomized adult Sprague-Dawley rats.” *Molecular and cellular endocrinology* vol. 289,1-2 (2008): 85-93. doi:10.1016/j.mce.2008.02.027
357. Nowak, Beata et al. “Oral administration of kaempferol inhibits bone loss in rat model of ovariectomy-induced osteopenia.” *Pharmacological reports : PR* vol. 69,5 (2017): 1113-1119. doi:10.1016/j.pharep.2017.05.002
358. Kim, Chang-Ju et al. “The Effects of Kaempferol-Inhibited Autophagy on Osteoclast Formation.” *International journal of molecular sciences* vol. 19,1 125. 2 Jan. 2018, doi:10.3390/ijms19010125
359. Jia, Min et al. “Potential antiosteoporotic agents from plants: a comprehensive review.” *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM* vol. 2012 (2012): 364604. doi:10.1155/2012/364604
360. Alam, M Ashraful et al. “Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action.” *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)* vol. 5,4 404-17. 14 Jul. 2014, doi:10.3945/an.113.005603
361. Yu, Kristin E et al. “Re-appraising the potential of naringin for natural, novel orthopedic biotherapies.” *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* vol. 12 1759720X20966135. 8 Dec. 2020, doi:10.1177/1759720X20966135

362. Wang, Dong-Mei et al. "Naringin Enhances CaMKII Activity and Improves Long-Term Memory in a Mouse Model of Alzheimer's Disease." *International journal of molecular sciences* vol. 14,3 5576-86. 11 Mar. 2013, doi:10.3390/ijms14035576
363. Pang, Wai-Yin et al. "Naringin improves bone properties in ovariectomized mice and exerts oestrogen-like activities in rat osteoblast-like (UMR-106) cells." *British journal of pharmacology* vol. 159,8 (2010): 1693-1703. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00664.x
364. Wang, Dawei et al. "Stimulation of Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling to Improve Bone Development by Naringin via Interacting with AMPK and Akt." *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology* vol. 36,4 (2015): 1563-76. doi:10.1159/000430319
365. Li, Nianhu et al. "Naringin promotes osteoblast differentiation and effectively reverses ovariectomy-associated osteoporosis." *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association* vol. 18,3 (2013): 478-85. doi:10.1007/s00776-013-0362-9
366. Li, Lina et al. "Comparison of neoeriocitrin and naringin on proliferation and osteogenic differentiation in MC3T3-E1." *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology* vol. 18,11 (2011): 985-9. doi:10.1016/j.phymed.2011.03.002
367. Wu, J. B., Fong, Y. C., Tsai, H. Y., Chen, Y. F., Tsuzuki, M., & Tang, C. H. (2008). Naringin-induced bone morphogenetic protein-2 expression via PI3K, Akt, c-Fos/c-Jun and AP-1 pathway in osteoblasts. *European journal of pharmacology*, 588(2-3), 333–341. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.04.030>
368. Barrea, Luigi et al. "Association between Mediterranean diet and hand grip strength in older adult women." *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* vol. 38,2 (2019): 721-729. doi:10.1016/j.clnu.2018.03.012
369. Haring, Bernhard et al. "Dietary Patterns and Fractures in Postmenopausal Women: Results From the Women's Health Initiative." *JAMA internal medicine* vol. 176,5 (2016): 645-52. doi:10.1001/jamainternmed.2016.0482
370. Malmir, Hanieh et al. "Adherence to Mediterranean diet in relation to bone mineral density and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies." *European journal of nutrition* vol. 57,6 (2018): 2147-2160. doi:10.1007/s00394-017-1490-3

371. Baum, Jamie I, and Robert R Wolfe. "The Link between Dietary Protein Intake, Skeletal Muscle Function and Health in Older Adults." *Healthcare (Basel, Switzerland)* vol. 3,3 529-43. 9 Jul. 2015, doi:10.3390/healthcare3030529
372. Heaney, Robert P. "Dairy and bone health." *Journal of the American College of Nutrition* vol. 28 Suppl 1 (2009): 82S-90S. doi:10.1080/07315724.2009.10719808
373. Cervo, Mavil May C et al. "Adherence to Mediterranean diet and its associations with circulating cytokines, musculoskeletal health and incident falls in community-dwelling older men: The Concord Health and Ageing in Men Project." *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* vol. 40,12 (2021): 5753-5763. doi:10.1016/j.clnu.2021.10.010
374. García-Gavilán, J F et al. "Extra virgin olive oil consumption reduces the risk of osteoporotic fractures in the PREDIMED trial." *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* vol. 37,1 (2018): 329-335. doi:10.1016/j.clnu.2016.12.030
375. Welch, Ailsa A et al. "Dietary Magnesium Is Positively Associated With Skeletal Muscle Power and Indices of Muscle Mass and May Attenuate the Association Between Circulating C-Reactive Protein and Muscle Mass in Women." *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* vol. 31,2 (2016): 317-25. doi:10.1002/jbmr.2692
376. Warensjö Lemming, Eva, and Liisa Byberg. "Is a Healthy Diet Also Suitable for the Prevention of Fragility Fractures?." *Nutrients* vol. 12,9 2642. 30 Aug. 2020, doi:10.3390/nu12092642
377. Perna, Simone et al. "Association between Dietary Patterns of Meat and Fish Consumption with Bone Mineral Density or Fracture Risk: A Systematic Literature." *Nutrients* vol. 9,9 1029. 18 Sep. 2017, doi:10.3390/nu9091029
378. Willett, W C et al. "Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating." *The American journal of clinical nutrition* vol. 61,6 Suppl (1995): 1402S-1406S. doi:10.1093/ajcn/61.6.1402S
379. Panagiotakos, Demosthenes B et al. "Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk." *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* vol. 16,8 (2006): 559-68. doi:10.1016/j.numecd.2005.08.006

380. Dilis, Vardis, Effie Vasilopoulou, and Antonia Trichopoulou. "The flavone, flavonol and flavan-3-ol content of the Greek traditional diet." *Food chemistry* 105.2 (2007): 812-821.
381. Keys, Ancel. *Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease*. Harvard University Press, 1980.
382. Sacks, F M, and W W Willett. "More on chewing the fat. The good fat and the good cholesterol." *The New England journal of medicine* vol. 325,24 (1991): 1740-2. doi:10.1056/NEJM199112123252411
383. Trichopoulou, Antonia et al. "Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population." *The New England journal of medicine* vol. 348,26 (2003): 2599-608. doi:10.1056/NEJMoa025039
384. Trichopoulou, Antonia et al. "Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study." *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 330,7498 (2005): 991. doi:10.1136/bmj.38415.644155.8F
385. Mente, Andrew et al. "A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease." *Archives of internal medicine* vol. 169,7 (2009): 659-69. doi:10.1001/archinternmed.2009.38
386. Misirli, Gesthimani et al. "Relation of the traditional Mediterranean diet to cerebrovascular disease in a Mediterranean population." *American journal of epidemiology* vol. 176,12 (2012): 1185-92. doi:10.1093/aje/kws205
387. Benetou, V et al. "Conformity to traditional Mediterranean diet and cancer incidence: the Greek EPIC cohort." *British journal of cancer* vol. 99,1 (2008): 191-5. doi:10.1038/sj.bjc.6604418
388. Couto, E et al. "Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort." *British journal of cancer* vol. 104,9 (2011): 1493-9. doi:10.1038/bjc.2011.106
389. Trichopoulou, Antonia et al. "Conformity to traditional Mediterranean diet and breast cancer risk in the Greek EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) cohort." *The American journal of clinical nutrition* vol. 92,3 (2010): 620-5. doi:10.3945/ajcn.2010.29619
390. Bamia, Christina et al. "Mediterranean diet and colorectal cancer risk: results from a European cohort." *European journal of epidemiology* vol. 28,4 (2013): 317-28. doi:10.1007/s10654-013-9795-x
391. Rossi, M et al. "Mediterranean diet and glycaemic load in relation to incidence of type 2 diabetes: results from the Greek cohort of the population-based European

- Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC).” *Diabetologia* vol. 56,11 (2013): 2405-13. doi:10.1007/s00125-013-3013-y
392. Benetou, V et al. “Mediterranean diet and incidence of hip fractures in a European cohort.” *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* vol. 24,5 (2013): 1587-98. doi:10.1007/s00198-012-2187-3
393. Estruch, Ramón et al. “Retraction and Republication: Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. N Engl J Med 2013;368:1279-90.” *The New England journal of medicine* vol. 378,25 (2018): 2441-2442. doi:10.1056/NEJMc1806491
394. de Lorgeril, M et al. “Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease.” *Lancet (London, England)* vol. 343,8911 (1994): 1454-9. doi:10.1016/s0140-6736(94)92580-1
395. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. “Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy.” *JAMA* vol. 285,6 (2001): 785-95. doi:10.1001/jama.285.6.785
396. Andreo-López, María Carmen et al. “The Influence of the Mediterranean Dietary Pattern on Osteoporosis and Sarcopenia.” *Nutrients* vol. 15,14 3224. 20 Jul. 2023, doi:10.3390/nu15143224
397. Johnell, O et al. “The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources.” *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* vol. 2,6 (1992): 298-302. doi:10.1007/BF01623186
398. Kanis, J A. “The incidence of hip fracture in Europe.” *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* vol. 3 Suppl 1 (1993): 10-5. doi:10.1007/BF01621853
399. Rosés, Carles et al. “Gut Microbiota Bacterial Species Associated with Mediterranean Diet-Related Food Groups in a Northern Spanish Population.” *Nutrients* vol. 13,2 636. 16 Feb. 2021, doi:10.3390/nu13020636



400. Cronin, Owen et al. "Role of the Microbiome in Regulating Bone Metabolism and Susceptibility to Osteoporosis." *Calcified tissue international* vol. 110,3 (2022): 273-284. doi:10.1007/s00223-021-00924-2
401. Lefevre, Camille, and Laure B Bindels. "Role of the Gut Microbiome in Skeletal Muscle Physiology and Pathophysiology." *Current osteoporosis reports* vol. 20,6 (2022): 422-432. doi:10.1007/s11914-022-00752-9
402. Pérez-Rey, Jesús et al. "Adherence to a Mediterranean Diet and Bone Mineral Density in Spanish Premenopausal Women." *Nutrients* vol. 11,3 555. 5 Mar. 2019, doi:10.3390/nu11030555
403. Gaffney-Stomberg, Erin. "The Impact of Trace Minerals on Bone Metabolism." *Biological trace element research* vol. 188,1 (2019): 26-34. doi:10.1007/s12011-018-1583-8
404. Lin, Pao-Hwa et al. "The DASH diet and sodium reduction improve markers of bone turnover and calcium metabolism in adults." *The Journal of nutrition* vol. 133,10 (2003): 3130-6. doi:10.1093/jn/133.10.3130
405. Movassagh, Elham Z, and Hassan Vatanparast. "Current Evidence on the Association of Dietary Patterns and Bone Health: A Scoping Review." *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)* vol. 8,1 1-16. 17 Jan. 2017, doi:10.3945/an.116.013326
406. Wang, Feng et al. "β-Carotene suppresses osteoclastogenesis and bone resorption by suppressing NF-κB signaling pathway." *Life sciences* vol. 174 (2017): 15-20. doi:10.1016/j.lfs.2017.03.002
407. Park, Seon-Joo et al. "Dietary patterns and osteoporosis risk in postmenopausal korean women." *Osong public health and research perspectives* vol. 3,4 (2012): 199-205. doi:10.1016/j.phrp.2012.10.005
408. Park, Seon-Joo et al. "Dietary patterns and osteoporosis risk in postmenopausal korean women." *Osong public health and research perspectives* vol. 3,4 (2012): 199-205. doi:10.1016/j.phrp.2012.10.005
409. Romero Pérez, Antonio, and Ana Rivas Velasco. "Adherence to Mediterranean diet and bone health." *Nutricion hospitalaria* vol. 29,5 989-96. 1 May. 2014, doi:10.3305/nh.2014.29.5.7332
410. Jennings, Amy et al. "A Mediterranean-like dietary pattern with vitamin D3 (10 µg/d) supplements reduced the rate of bone loss in older Europeans with osteoporosis at baseline: results of a 1-y randomized controlled trial." *The American journal of clinical nutrition* vol. 108,3 (2018): 633-640. doi:10.1093/ajcn/nqy122

411. Noori, Maryam et al. "Mediterranean dietary pattern and bone mineral density: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies." *European journal of clinical nutrition* vol. 76,12 (2022): 1657-1664. doi:10.1038/s41430-022-01093-7
412. Chen, Geng-Dong et al. "Adherence to the Mediterranean diet is associated with a higher BMD in middle-aged and elderly Chinese." *Scientific reports* vol. 6 25662. 9 May. 2016, doi:10.1038/srep25662
413. Zeng, F F et al. "Diet-quality scores and risk of hip fractures in elderly urban Chinese in Guangdong, China: a case-control study." *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* vol. 25,8 (2014): 2131-41. doi:10.1007/s00198-014-2741-2
414. Kontogianni, Meropi D et al. "Association between dietary patterns and indices of bone mass in a sample of Mediterranean women." *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* vol. 25,2 (2009): 165-71. doi:10.1016/j.nut.2008.07.019
415. Marini, Herbert et al. "Breast safety and efficacy of genistein aglycone for postmenopausal bone loss: a follow-up study." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 93,12 (2008): 4787-96. doi:10.1210/jc.2008-1087
416. Zeng, Ling-Feng et al. "Can Dietary Intake of Vitamin C-Oriented Foods Reduce the Risk of Osteoporosis, Fracture, and BMD Loss? Systematic Review With Meta-Analyses of Recent Studies." *Frontiers in endocrinology* vol. 10 844. 3 Feb. 2020, doi:10.3389/fendo.2019.00844
417. Qu, Zihao et al. "Relationship between Serum Nutritional Factors and Bone Mineral Density: A Mendelian Randomization Study." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 106,6 (2021): e2434-e2443. doi:10.1210/clinem/dgab085
418. Roncero-Martín, Raul et al. "Olive Oil Consumption and Bone Microarchitecture in Spanish Women." *Nutrients* vol. 10,8 968. 26 Jul. 2018, doi:10.3390/nu10080968
419. Puel, Caroline, Véronique Coxam, and Marie-Jeanne Davicco. "Régime méditerranéen et ostéoporose." *médecine/sciences* 23.8-9 (2007): 756-760.
420. Puel, Caroline et al. "Major phenolic compounds in olive oil modulate bone loss in an ovariectomy/inflammation experimental model." *Journal of agricultural and food chemistry* vol. 56,20 (2008): 9417-22. doi:10.1021/jf801794q

421. Chin, Kok-Yong, and Soelaiman Ima-Nirwana. "Olives and Bone: A Green Osteoporosis Prevention Option." *International journal of environmental research and public health* vol. 13,8 755. 26 Jul. 2016, doi:10.3390/ijerph13080755
422. García-Martínez, Olga et al. "Phenolic Compounds in Extra Virgin Olive Oil Stimulate Human Osteoblastic Cell Proliferation." *PloS one* vol. 11,3 e0150045. 1 Mar. 2016, doi:10.1371/journal.pone.0150045
423. Hagiwara, Keitaro et al. "Olive polyphenol hydroxytyrosol prevents bone loss." *European journal of pharmacology* vol. 662,1-3 (2011): 78-84. doi:10.1016/j.ejphar.2011.04.023
424. Fernández-Real, José Manuel et al. "A Mediterranean diet enriched with olive oil is associated with higher serum total osteocalcin levels in elderly men at high cardiovascular risk." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 97,10 (2012): 3792-8. doi:10.1210/jc.2012-2221
425. Tousen, Yuko et al. "The Combination of Soy Isoflavones and Resveratrol Preserve Bone Mineral Density in Hindlimb-Unloaded Mice." *Nutrients* vol. 12,7 2043. 9 Jul. 2020, doi:10.3390/nu12072043
426. Yin, J et al. "Beverage-specific alcohol intake and bone loss in older men and women: a longitudinal study." *European journal of clinical nutrition* vol. 65,4 (2011): 526-32. doi:10.1038/ejcn.2011.9
427. Orchard, Tonya S et al. "The association of red blood cell n-3 and n-6 fatty acids with bone mineral density and hip fracture risk in the women's health initiative." *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* vol. 28,3 (2013): 505-15. doi:10.1002/jbmr.1772
428. Pérez-López, Faustino R et al. "Effects of the Mediterranean diet on longevity and age-related morbid conditions." *Maturitas* vol. 64,2 (2009): 67-79. doi:10.1016/j.maturitas.2009.07.013
429. Rivas, Ana et al. "Mediterranean diet and bone mineral density in two age groups of women." *International journal of food sciences and nutrition* vol. 64,2 (2013): 155-61. doi:10.3109/09637486.2012.718743
430. David, Lawrence A et al. "Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome." *Nature* vol. 505,7484 (2014): 559-63. doi:10.1038/nature12820
431. Clemente, Jose C et al. "The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view." *Cell* vol. 148,6 (2012): 1258-70. doi:10.1016/j.cell.2012.01.035

432. Tang, W H Wilson et al. "Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk." *The New England journal of medicine* vol. 368,17 (2013): 1575-84. doi:10.1056/NEJMoa1109400
433. Zhu, Weifei et al. "Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk." *Cell* vol. 165,1 (2016): 111-124. doi:10.1016/j.cell.2016.02.011
434. Schugar, Rebecca C et al. "The TMAO-Producing Enzyme Flavin-Containing Monooxygenase 3 Regulates Obesity and the Beiging of White Adipose Tissue." *Cell reports* vol. 19,12 (2017): 2451-2461. doi:10.1016/j.celrep.2017.05.077
435. Haro, Carmen et al. "Consumption of Two Healthy Dietary Patterns Restored Microbiota Dysbiosis in Obese Patients with Metabolic Dysfunction." *Molecular nutrition & food research* vol. 61,12 (2017): 10.1002/mnfr.201700300. doi:10.1002/mnfr.201700300
436. Mazmanian, Sarkis K et al. "An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system." *Cell* vol. 122,1 (2005): 107-118. doi:10.1016/j.cell.2005.05.007
437. Round, June L, and Sarkis K Mazmanian. "Inducible Foxp3<sup>+</sup> regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 107,27 (2010): 12204-9. doi:10.1073/pnas.0909122107
438. De Filippis, Francesca et al. "High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome." *Gut* vol. 65,11 (2016): 1812-1821. doi:10.1136/gutjnl-2015-309957
439. Griffin, Nicholas W et al. "Prior Dietary Practices and Connections to a Human Gut Microbial Metacommunity Alter Responses to Diet Interventions." *Cell host & microbe* vol. 21,1 (2017): 84-96. doi:10.1016/j.chom.2016.12.006
440. Sonnenburg, Erica D et al. "Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations." *Nature* vol. 529,7585 (2016): 212-5. doi:10.1038/nature16504
441. Dey, Neelendu et al. "Regulators of gut motility revealed by a gnotobiotic model of diet-microbiome interactions related to travel." *Cell* vol. 163,1 (2015): 95-107. doi:10.1016/j.cell.2015.08.059

442. He, Jianquan et al. "Gut microbiota and metabolite alterations associated with reduced bone mineral density or bone metabolic indexes in postmenopausal osteoporosis." *Aging* vol. 12,9 (2020): 8583-8604. doi:10.18632/aging.103168
443. Proal, Amy D et al. "Microbe-microbe and host-microbe interactions drive microbiome dysbiosis and inflammatory processes." *Discovery medicine* vol. 23,124 (2017): 51-60.
444. Carding, Simon et al. "Dysbiosis of the gut microbiota in disease." *Microbial ecology in health and disease* vol. 26 26191. 2 Feb. 2015, doi:10.3402/mehd.v26.26191
445. Wang, Jihan et al. "Diversity analysis of gut microbiota in osteoporosis and osteopenia patients." *PeerJ* vol. 5 e3450. 15 Jun. 2017, doi:10.7717/peerj.3450
446. de Sire, Alessandro et al. "Role of Dietary Supplements and Probiotics in Modulating Microbiota and Bone Health: The Gut-Bone Axis." *Cells* vol. 11,4 743. 21 Feb. 2022, doi:10.3390/cells11040743
447. Zhang, Yuan-Wei et al. "The modulatory effect and implication of gut microbiota on osteoporosis: from the perspective of "brain-gut-bone" axis." *Food & function* vol. 12,13 (2021): 5703-5718. doi:10.1039/d0fo03468a
448. Yu, Mingcan et al. "Ovariectomy induces bone loss via microbial-dependent trafficking of intestinal TNF+ T cells and Th17 cells." *The Journal of clinical investigation* vol. 131,4 (2021): e143137. doi:10.1172/JCI143137
449. Sheen, Jonathon R., and Vishnu V. Garla. "Fracture healing overview." *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing, 2022.
450. Kenkre, J S, and Jhd Bassett. "The bone remodelling cycle." *Annals of clinical biochemistry* vol. 55,3 (2018): 308-327. doi:10.1177/0004563218759371
451. Chen, Xiao et al. "Osteoblast-osteoclast interactions." *Connective tissue research* vol. 59,2 (2018): 99-107. doi:10.1080/03008207.2017.1290085
452. Li, Jau-Yi et al. "Parathyroid hormone-dependent bone formation requires butyrate production by intestinal microbiota." *The Journal of clinical investigation* vol. 130,4 (2020): 1767-1781. doi:10.1172/JCI133473
453. Sjögren, Klara et al. "The gut microbiota regulates bone mass in mice." *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* vol. 27,6 (2012): 1357-67. doi:10.1002/jbmr.1588

454. Bielby, Robert et al. "The role of mesenchymal stem cells in maintenance and repair of bone." *Injury* vol. 38 Suppl 1 (2007): S26-32.  
doi:10.1016/j.injury.2007.02.007
455. Park-Min, Kyung-Hyun. "Mechanisms involved in normal and pathological osteoclastogenesis." *Cellular and molecular life sciences : CMLS* vol. 75,14 (2018): 2519-2528. doi:10.1007/s00018-018-2817-9
456. Yasuda, Hisataka. "Discovery of the RANKL/RANK/OPG system." *Journal of bone and mineral metabolism* vol. 39,1 (2021): 2-11. doi:10.1007/s00774-020-01175-1
457. Zaiss, Mario M et al. "The gut-bone axis: how bacterial metabolites bridge the distance." *The Journal of clinical investigation* vol. 129,8 3018-3028. 15 Jul. 2019, doi:10.1172/JCI128521
458. Udagawa, Nobuyuki et al. "Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways." *Journal of bone and mineral metabolism* vol. 39,1 (2021): 19-26. doi:10.1007/s00774-020-01162-6
459. Seely, Kevin D et al. "The Human Gut Microbiota: A Key Mediator of Osteoporosis and Osteogenesis." *International journal of molecular sciences* vol. 22,17 9452. 31 Aug. 2021, doi:10.3390/ijms22179452
460. Aspray, T. J., and T. R. Hill. "Biochemistry and cell biology of ageing: part II clinical science [Book on the Internet]." *Subcellular Biochemistry*. Vol. 91. Springer New YorkSingapore, 2019. 453-476.
461. Hardy, Rowan S et al. "Glucocorticoids and Bone: Consequences of Endogenous and Exogenous Excess and Replacement Therapy." *Endocrine reviews* vol. 39,5 (2018): 519-548. doi:10.1210/er.2018-00097
462. Silva, Ygor Parladore et al. "The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication." *Frontiers in endocrinology* vol. 11 25. 31 Jan. 2020, doi:10.3389/fendo.2020.00025
463. Lucas, Sébastien et al. "Short-chain fatty acids regulate systemic bone mass and protect from pathological bone loss." *Nature communications* vol. 9,1 55. 4 Jan. 2018, doi:10.1038/s41467-017-02490-4
464. Montalvany-Antonucci, C C et al. "Short-chain fatty acids and FFAR2 as suppressors of bone resorption." *Bone* vol. 125 (2019): 112-121. doi:10.1016/j.bone.2019.05.016

465. Lee, Taehoon, and Heuy Sun Suh. "Associations between Dietary Fiber Intake and Bone Mineral Density in Adult Korean Population: Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey in 2011." *Journal of bone metabolism* vol. 26,3 (2019): 151-160. doi:10.11005/jbm.2019.26.3.151
466. Dai, Zhaoli et al. "Association Between Dietary Fiber Intake and Bone Loss in the Framingham Offspring Study." *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* vol. 33,2 (2018): 241-249. doi:10.1002/jbmr.3308
467. Adhikary, Sulekha et al. "Dietary flavonoid kaempferol inhibits glucocorticoid-induced bone loss by promoting osteoblast survival." *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* vol. 53 (2018): 64-76. doi:10.1016/j.nut.2017.12.003
468. Wang, Liyuan et al. *Wei sheng yan jiu = Journal of hygiene research* vol. 50,2 (2021): 267-273. doi:10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2021.02.017
469. Reid, I R et al. "Calcium supplements: benefits and risks." *Journal of internal medicine* vol. 278,4 (2015): 354-68. doi:10.1111/joim.12394
470. Cerani, Agustin et al. "Genetic predisposition to increased serum calcium, bone mineral density, and fracture risk in individuals with normal calcium levels: mendelian randomisation study." *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 366 l4410. 1 Aug. 2019, doi:10.1136/bmj.l4410
471. Uenishi, K et al. "Stimulation of intestinal calcium absorption by orally administrated vitamin D3 compounds: a prospective open-label randomized trial in osteoporosis." *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* vol. 29,3 (2018): 723-732. doi:10.1007/s00198-017-4351-2
472. Pilz, Stefan et al. "Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence." *Endocrine connections* vol. 8,2 (2019): R27-R43. doi:10.1530/EC-18-0432
473. Whisner, Corrie M, and Luisa F Castillo. "Prebiotics, Bone and Mineral Metabolism." *Calcified tissue international* vol. 102,4 (2018): 443-479. doi:10.1007/s00223-017-0339-3
474. Schepper, Jonathan D et al. "Involvement of the Gut Microbiota and Barrier Function in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis." *Journal of bone and mineral*

*research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* vol. 35,4 (2020): 801-820. doi:10.1002/jbmr.3947

475. Xu, Xin et al. "Intestinal microbiota: a potential target for the treatment of postmenopausal osteoporosis." *Bone research* vol. 5 17046. 4 Oct. 2017, doi:10.1038/boneres.2017.46
476. Takimoto, Takuou et al. "Effect of *Bacillus subtilis* C-3102 on bone mineral density in healthy postmenopausal Japanese women: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial." *Bioscience of microbiota, food and health* vol. 37,4 (2018): 87-96. doi:10.12938/bmfh.18-006
477. Jansson, Per-Anders, et al. "Probiotic treatment using a mix of three *Lactobacillus* strains for lumbar spine bone loss in postmenopausal women: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial." *The Lancet Rheumatology* 1.3 (2019): e154-e162.
478. Jafarnejad, Sadegh et al. "Effects of a Multispecies Probiotic Supplement on Bone Health in Osteopenic Postmenopausal Women: A Randomized, Double-blind, Controlled Trial." *Journal of the American College of Nutrition* vol. 36,7 (2017): 497-506. doi:10.1080/07315724.2017.1318724
479. Nath, Arijit et al. "Biological Activities of Lactose-Based Prebiotics and Symbiosis with Probiotics on Controlling Osteoporosis, Blood-Lipid and Glucose Levels." *Medicina (Kaunas, Lithuania)* vol. 54,6 98. 3 Dec. 2018, doi:10.3390/medicina54060098
480. Abboud, Myriam, and Dimitrios Papandreou. "Gut Microbiome, Probiotics and Bone: An Updated Mini Review." *Open access Macedonian journal of medical sciences* vol. 7,3 478-481. 11 Feb. 2019, doi:10.3889/oamjms.2019.047
481. Bongers, Anke, and Ellen GHM van den Heuvel. "Prebiotics and the bioavailability of minerals and trace elements." *Food Reviews International* 19.4 (2003): 397-422.
482. Qin, Lei et al. "Molecular mechanosensors in osteocytes." *Bone research* vol. 8 23. 8 Jun. 2020, doi:10.1038/s41413-020-0099-y
483. Redlich, Kurt, and Josef S Smolen. "Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention." *Nature reviews. Drug discovery* vol. 11,3 234-50. 1 Mar. 2012, doi:10.1038/nrd3669



484. Lucas, Sébastien et al. "Short-chain fatty acids regulate systemic bone mass and protect from pathological bone loss." *Nature communications* vol. 9,1 55. 4 Jan. 2018, doi:10.1038/s41467-017-02490-4
485. Domazetovic, Vladana et al. "Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants." *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases* vol. 14,2 (2017): 209-216. doi:10.11138/ccmbm/2017.14.1.209
486. Wang, Yang et al. "Antioxidant Properties of Probiotic Bacteria." *Nutrients* vol. 9,5 521. 19 May. 2017, doi:10.3390/nu9050521
487. Hamer, Henrike M et al. "Butyrate modulates oxidative stress in the colonic mucosa of healthy humans." *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* vol. 28,1 (2009): 88-93. doi:10.1016/j.clnu.2008.11.002
488. Rooks, Michelle G, and Wendy S Garrett. "Gut microbiota, metabolites and host immunity." *Nature reviews. Immunology* vol. 16,6 (2016): 341-52. doi:10.1038/nri.2016.42
489. Mahkonen, Anna et al. "Lactobacillus acidophilus 74-2 and butyrate induce cyclooxygenase (COX)-1 expression in gastric cancer cells." *Immunopharmacology and immunotoxicology* vol. 30,3 (2008): 503-18. doi:10.1080/08923970802135229
490. Nurmi, Jussi T et al. "Bifidobacterium Lactis sp. 420 up-regulates cyclooxygenase (Cox)-1 and down-regulates Cox-2 gene expression in a Caco-2 cell culture model." *Nutrition and cancer* vol. 51,1 (2005): 83-92. doi:10.1207/s15327914nc5101\_12
491. Ślizewska, Katarzyna et al. "The Role of Probiotics in Cancer Prevention." *Cancers* vol. 13,1 20. 23 Dec. 2020, doi:10.3390/cancers13010020
492. Morotomi, M, and M Mutai. "In vitro binding of potent mutagenic pyrolysates to intestinal bacteria." *Journal of the National Cancer Institute* vol. 77,1 (1986): 195-201.
493. Zhang, X B, and Y Ohta. "In vitro binding of mutagenic pyrolyzates to lactic acid bacterial cells in human gastric juice." *Journal of dairy science* vol. 74,3 (1991): 752-7. doi:10.3168/jds.S0022-0302(91)78221-0
494. Orrhage, K et al. "Binding of mutagenic heterocyclic amines by intestinal and lactic acid bacteria." *Mutation research* vol. 311,2 (1994): 239-48. doi:10.1016/0027-5107(94)90182-1

495. Weaver, Connie M. "Diet, gut microbiome, and bone health." *Current osteoporosis reports* vol. 13,2 (2015): 125-30. doi:10.1007/s11914-015-0257-0
496. Fukushima, Akiko et al. "Short-chain fatty acids increase the level of calbindin-D9k messenger RNA in Caco-2 cells." *Journal of nutritional science and vitaminology* vol. 58,4 (2012): 287-91. doi:10.3177/jnsv.58.287
497. Yan, Jing, and Julia F Charles. "Gut Microbiota and IGF-1." *Calcified tissue international* vol. 102,4 (2018): 406-414. doi:10.1007/s00223-018-0395-3
498. Wang, Yongmei et al. "Role of IGF-I signaling in regulating osteoclastogenesis." *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* vol. 21,9 (2006): 1350-8. doi:10.1359/jbmr.060610
499. Soldi, Sara et al. "Effect of a multistrain probiotic (Lactoflorene<sup>®</sup> Plus) on inflammatory parameters and microbiota composition in subjects with stress-related symptoms." *Neurobiology of stress* vol. 10 100138. 7 Nov. 2018, doi:10.1016/j.ynstr.2018.11.001
500. Hsu, Emory, and Roberto Pacifici. "From Osteoimmunology to Osteomicrobiology: How the Microbiota and the Immune System Regulate Bone." *Calcified tissue international* vol. 102,5 (2018): 512-521. doi:10.1007/s00223-017-0321-0
501. Rizzoli, René, and Emmanuel Biver. "Are Probiotics the New Calcium and Vitamin D for Bone Health?." *Current osteoporosis reports* vol. 18,3 (2020): 273-284. doi:10.1007/s11914-020-00591-6
502. LeBlanc, Jean Guy et al. "Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective." *Current opinion in biotechnology* vol. 24,2 (2013): 160-8. doi:10.1016/j.copbio.2012.08.005
503. Wang, Han et al. "miR-33-5p, a novel mechano-sensitive microRNA promotes osteoblast differentiation by targeting Hmga2." *Scientific reports* vol. 6 23170. 16 Mar. 2016, doi:10.1038/srep23170
504. Li, Jun et al. "MicroRNA-194 promotes osteoblast differentiation via downregulating STAT1." *Biochemical and biophysical research communications* vol. 460,2 (2015): 482-8. doi:10.1016/j.bbrc.2015.03.059
505. Tang, Xiaolin et al. "MicroRNA-433-3p promotes osteoblast differentiation through targeting DKK1 expression." *PloS one* vol. 12,6 e0179860. 19 Jun. 2017, doi:10.1371/journal.pone.0179860

506. Li, Meihong et al. "The roles of the gut microbiota-miRNA interaction in the host pathophysiology." *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)* vol. 26,1 101. 7 Nov. 2020, doi:10.1186/s10020-020-00234-7
507. Uchida, Yoko et al. "Commensal Microbiota Enhance Both Osteoclast and Osteoblast Activities." *Molecules (Basel, Switzerland)* vol. 23,7 1517. 23 Jun. 2018, doi:10.3390/molecules23071517
508. Schwarzer, Martin et al. "Lactobacillus plantarum strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition." *Science (New York, N.Y.)* vol. 351,6275 (2016): 854-7. doi:10.1126/science.aad8588

## **PRILOZI**

Prilog A: Popis ilustracija

### **Tablice**

Tablica 1. Utjecaj namirnica karakterističnih za mediteransku prehranu na zdravlje lokomotornog sustava, str. 45

### **Slike**

Slika 1. RANK/RANKL/OPG sustav, str. 1

Slika 2. Shematski prikaz pretraživanja literature, str. 7

Slika 3. Sinteza vitamina D, str. 31

Slika 4. Metabolizam vitamina D, str. 32

Slika 5. Kemijske strukture flavonoida s preventivnim utjecajem na pojavu osteoporoze, str. 37

Slika 6. Prehrambena piramida mediteranske prehrane i njena interakcija s pojavom osteopenije i sarkopenije, str. 41

Slika 7. Crijeva – mozak os, str. 50

Slika 8. Mehanizmi interakcije između crijevne mikrobiote čovjeka i kosti koji dovode do gubitka mineralne gustoće ili supresije osteoporoze, str. 52

## **ŽIVOTOPIS**

Lorena Hlača rođena je 4.7.1998. u Rijeci. Osnovnoškolsko obrazovanje završila je u Osnovnoj školi Jelenje Dražice te potom upisla Prvu sušačku hrvatsku gimnaziju u Rijeci. Za vrijeme osnovne škole aktivno se bavi plesom, odbojkom i pohađa tečaj sviranja klavira. Sudjeluje na brojnim kulturnim manifestacijama vezanim uz glazbu te kao voditeljica dječjih glazbenih manifestacija.

Osnovnu i srednju školu završava sa odličnim uspjehom te upisuje preddiplomski stručni studij fizioterapije na Fakultetu zdravstvenih studija. Uz studij fizioterapije paralelno upisuje edukaciju za instruktora fitnessa u Ustanovi Magistra kao svoju dugogodišnju želju te ju uspješno završava.

Nakon završetka preddiplomskog studija, odlučuje upisati diplomski studij Klinički nutricionizam na Fakultetu zdravstvenih studija kako bi povezala znanje iz područja fizioterapije, fitnessa i prehrane. Paralelno odrađuje pripravnički staž u Thalassoterapiji Opatija kao stručni prvostupnik fizioterapije i radi kao instruktora fitnessa u Fizio mobility.