

## OSOBITOSTI RAZVOJA KOŠTANOG SUSTAVA U DJECE

VESNA KUŠEC\*

*Regulacija koštanog i mineralnog metabolizma ima mnogo zajedničkih čimbenika, primjerice učinak paratireoidnog hormona, proteina sličnog paratireoidnom hormonu, vitamina D, spolnih i drugih hormona te čimbenika rasta. Učinak i važnost ovih čimbenika je različit u prenatalno i postnatalno doba. Koštani sustav djeteta obilježavaju procesi koštane pregradnje, stvaranja oblika i rasta kosti. Za optimalno zdravlje koštanog sustava i prevenciju osteoporoze u odrasloj dobi važan je kalcij u prehrani, D vitamin i fizička aktivnost. Za sada ne postoji jednoznačna preporuka temeljena na znanstvenim saznanjima o potrebnoj količini, razdoblju ili načinu primjene kalcija, D vitamina i/ili tjelovježbe, a koja bi u konačnici omogućila smanjenje rizika prijeloma ili izgradnju optimalne koštane mase. Različite metode mjerenja koštane mase (odnosno gustoće minerala) učestalo se primjenjuju u djece uz ograničenja u tumačenju rezultata koja proizlaze iz osobitosti vezanih uz rast koštanog sustava. Biokemijske pretrage koštane pregradnje ukazuju na promjene zbijanja koštanog sustava tijekom rasta, a razlikuju se po spolu i dobi.*

Deskriptori: KOST, KALCIJ, D VITAMIN, TJELOVJEŽBA, RAST

Koštani sustav ima višestruku funkciju kao sustav za kretanje, u zaštiti organa i tkiva, kao spremište i izvor kalcija, drugih minerala i čimbenika rasta, te sudjeluje u održavanju acidobazne ravnoteže. Građa koštanog sustava je kompaktna (kortikalna) i spužvasta (trabekularna), a zastupljena u raznim omjerima u različitim kostima. Primjerice, kortikalna kost je pretežno zastupljena u dugim kostima, a trabekularna u kralješcima. Koštano tkivo sadrži veliki udio međustanične koštane tvari i malu gustoću stanica, ali su one međusobno povezane citoplazmatskim izdancima i "razmjenjuju informacije" putem hormona i čimbenika rasta. Međustaničnu koštanu tvar (koštani matriks) sačinjava u najvećem udjelu kolagen tipa I koji je mineraliziran. Stanice koštanog tkiva su osteoklasti, osteoblasti i osteociti, ali u regulaciji zbijanja koštanog tkiva

sudjeluju i ostale stanice koje se nalaze u koštanom sustavu, primjerice stanice sržnog prostora, tkiva zgloba, periosta, krvnih žila i živaca.

### Stanice koštanog sustava i njihov učinak

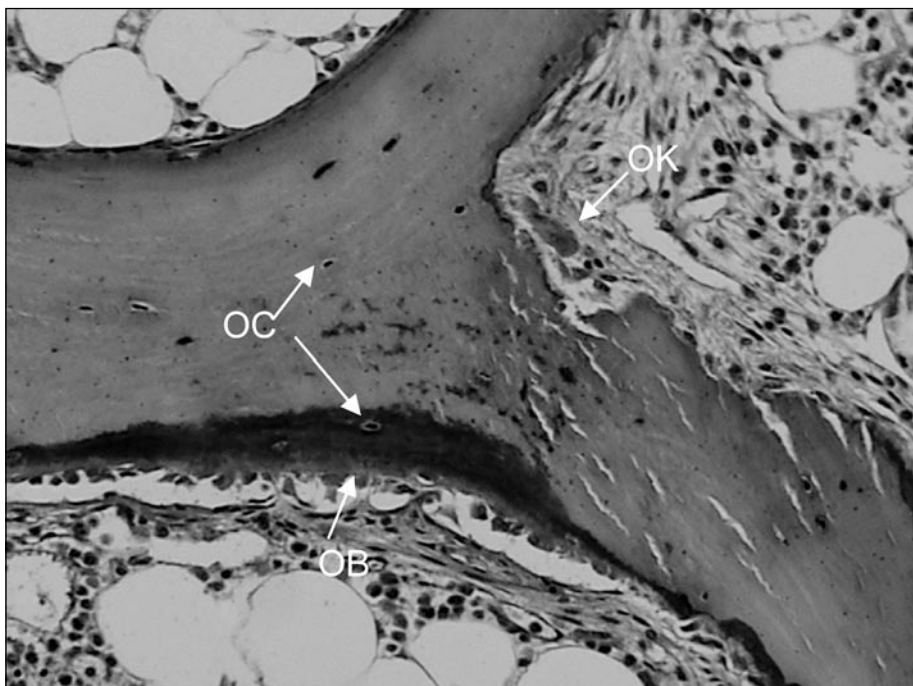
Osteoklasti su hematopoetskog podrijetla, a razvijaju se iz zajedničke monocitno/makrofagne stanice - preteče. Obilježje osteoklasta je izraženost receptora za kalcitonin, receptora za vitronektin i za kiselu fosfatazu otpornu na tartarat. Važni čimbenici diferencijacije i aktivacije osteoklasta su čimbenik poticanja makrofagnih kolonija 1 (engl. macrophage colony stimulating factor 1, MCSF 1) i ligand čimbenika jezgrine pobude (engl. receptor activator of nuclear factor-kappa B, RANKL). U procesu diferencijacije, RANKL - kojeg stvaraju osteoblasti, limfociti te stanice sinovije, veže se za membranski receptor osteoklasta RANK. Suprotan učinak ima osteoprotegerin kad se veže za taj isti receptor, a to je bjelančevina koju također luče osteoblasti, ali i druga tkiva, te sprječava diferencijaciju i aktivaciju osteoklasta. Osteoklast uklanja mikro-

skopsku količinu kosti s pomoću enzima (matriksnih metaloproteinaza, katepsina K) koji cijepaju bjelančevine međustanične koštane tvari i otapaju minerale stvaranjem kiselog okoliša u području kosti izdvojenom ispod njihove stanične membrane. Posljedice ove aktivnosti su udubine na kosti, te stanjenje i prekid koštanih gredica.

Osteoblasti su stanice mezenhinskog podrijetla, a razvijaju se iz multipotentnih zametnih stanica koštane srži. Iz istih staničnih preteča mogu nastati mišićne, masne i hrskavične stanice. Osteoblasti stvaraju sastojke koji su važni za međustaničnu koštanu tvar, primjerice kolagen tipa I, koštanu alkalnu fosfatazu, osteokalcin, nekolagene bjelančevine, proteoglikane, hijaluronan, glikoproteine i ostale sastojke. Mineralizacija međustanične koštane tvari je moguća upravo zbog svojstava nekih svojih sastojaka. Osteoblasti posjeduju receptore za mnoge hormone i čimbenike rasta (primjerice receptor za paratireoidni hormon, receptor za peptid povezan s paratireoidnim hormonom), a što je važno u regulaciji metabolizma kosti. Osteoblasti izlučuju kolagen tipa I se u obliku prokolagena, čiji se krajevi odci-

\*Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku  
KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje:  
Doc. dr. sc. Vesna Kušec  
Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku  
KBC Zagreb  
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12  
E-mail: vkusec@kbc-zagreb.hr



Slika 1.  
Histološki izgled trabekularne kosti s osteoklastom (OK) i nazubljenom udubinom na kosti te osteoblastima (OB) smještenima na osteoidu (nemineralizirani koštani matriks). Osteociti se nalaze u osteoidu i mineraliziranoj koštanoj tvari. Sržni prostor ispunjava koštana srž, masne stanice i vezivo (bojenje po Goldneru, mineralizirana kost je zelene boje, a nemineralizirana i stanice crvene, povećanje  $\times 200$ ).

Figure 1  
Trabecular bone histology with osteoclasts (OK), resorption pits, and osteoblasts (OB) on osteoid surface (non-mineralized bone matrix). Osteocytes are located in osteoid and mineralized bone. Bone marrow space contains bone marrow cells, adipocytes and fibrous tissue (Goldner staining, mineralized bone is green, non-mineralized and cells are red, magnification  $\times 200$ ).

jepu djelovanjem enzima proteaza, a nakon toga stepenasto slože na prethodno stvorene kolagene molekule.

Zajedničko i usklađeno djelovanje osteoklasta, osteoblasta i drugih stanica koštanog tkiva čini funkcionalnu jedinicu, koja nije nužno i anatomska, tzv. temeljno višestanično ustrojstvo (engl. BMU, basic multicellular unit) (Slika 1). Navedeno ustrojstvo koštanih i drugih stanica omogućuje odvijanje specifičnih zbivanja: pregradnje (engl. remodeling), rasta, stvaranje oblika (engl. modeling), cijeljenja (engl. repair) i metabolizma.

Svrha pregradnje kosti je obnova koštanog tkiva, odnosno zamjena stare kosti novostvorenom, popravljanje mikroskopskih prijeloma i napuknuća. Pregradnja je zbivanje koje započne *in utero* i traje do kraja života. Započine aktivacijom osteoklasta i razgradnjom kosti koja traje oko 3-4 tjedna. U razdo-

blju obrata koje slijedi (engl. reversal) koštanoj površini na kojoj se odvijala razgradnja dodatno obrađuje makrofagi koji se nalaze u sržnom prostoru. Na ovako pripremljenom osteoblastu će tijekom 3 mjeseca izlučiti slojeve međustanične koštane tvari, koja će s vremenom mineralizirati. Nakupine kalcija i fosfata u osteoblastima se izbacuju u obliku mjehurića (engl. matrix vesicles) i čine jezgru mineralizacije smješteni između kolagenih vlakana. Tako nastali kristali hidroksiapatita rastu i probijaju kolagena vlakna.

Slijedi razdoblje mirovanja za ovo područje koštanog sustava, a koje u odrasle zdrave osobe traje 1-2 godine. Važno je naglasiti spregu i stalni slijed ovih aktivnosti u kojoj razgradnja uvijek prethodi izgradnji. Neki čimbenici spregu aktivnosti osteoklasta i osteoblasta su transformirajući čimbenik rasta beta, inzulinu sličan čimbenik 1 i 2, koštani

morfo-genetski proteini, čimbenik rasta trombocita, fibroblastni čimbenik rasta i drugi.

Rast i stvaranje oblika su uglavnom povezana zbivanja koštanog tkiva karakteristična za djetinjstvo, rast i razvoj organizma. Rastom se povećava količina i ubijam kosti na predodređenim mjestima, a slično djeluje i zbivanje oblikovanja. Na taj način kosti imaju karakterističan oblik i svojstva važno za biomehaničku ulogu koštanog sustava. Kod stvaranja oblika učinak osteoklasta i osteoblasta je nezavisan odnosno izgradnja nije u sprezi s prethodnom razgradnjom budući da je potrebno na specifičnim dijelovima kosti stvoriti odnosno ukloniti različite količine koštanog tkiva.

Cijeljenje prijeloma je važno zbivanje uspostavljanja kontinuiteta između koštanih ulomaka. Proces može nalikovati onom endohondralne osifikacije, sa stvaranjem hrskavičnog tkiva koje mineralizira, a nakon razgradnje se stvara koštani kalus. U raznim eksperimentalnim modelima i vrstama je cijeljenje kosti različito odnosno može više nalikovati endohondralnoj ili intramembranoznoj osifikaciji, odnosno moguće su kombinacije. Smatra se da u metaboličkim procesima pretežno sudjeluje trabekularno koštano tkivo upravo zbog velike površine koju čini prema sržnom prostoru. Primjerice tijekom dojenja prvenstveno se koristi kalcij iz dijelova kostura koji nije mehanički opterećen, ali u hiperparatireoidizmu se prvenstveno stanjuje kortikalnu kost.

#### Osnove regulacije mineralnog i koštanog metabolizma

Kalcij u organizmu ima mnoge funkcije, a regulacija njegove homeostaze se odvija putem bubrega, tankog crijeva i kosti. Za ovaj učinak su odgovorni prvenstveno hormoni paratireoidne žlijezde (PTH) i kalcitriol (1,25-dihidroksi vitamin D), ali i ostali hormoni (spolni, štitnjače, nadbubrežne žlijezde), te neki čimbenici rasta. Promjene koncentracije kalcija u izvanstaničnoj tekućini otkriva kalcijev senzor u paratireoidnoj žlijezdi, a ispravljanje je moguće promjenom lučenja PTH i stvaranjem kalcitriola, s učinkom na reapsorpciju kalcija u bubre-

gu, resorpciju kosti i apsorpciju iz tankog crijeva. Zaliha kalcija u koštanom tkivu služi za održavanje optimalne koncentracije kalcija u izvanstaničnoj tekućini. Kalcij iz kosti je dostupan djelovanjem osteoklasta, ali i fizikalno-kemijskim procesima izmjene iona i promjene kristala u koštanom tkivu. Bjelančevina slična paratireoidnom hormonu (PTHrP, engl. PTH related peptide) i PTH imaju zajedničke receptore u organizmu, čimbenik je lokalne regulacije pregradnje kosti, a povećano se stvara u nekim zloćudnim bolestima s hiperkalcijemijom.

D vitamin je važan sudionik u metabolizmu kalcija i koštanog tkiva, ali ima i druge učinke. U koži nastaje iz preteče 7-dehidroholesterolu pod utjecajem sunčevih zraka UV B). Tamnjenje kože i stvaranje melanina te korištenje proizvoda za sunčanje sa zaštitnim faktorom značajno smanjuje stvaranje D<sub>3</sub> vitamina u koži. Hranom biljnog podrijetla se unosi D<sub>2</sub>, životinjskog (maslac, riba) D<sub>3</sub> vitamin, a njihov metabolizam u organizmu je isti. U cirkulaciji su vezani za bjelančevinu koja ih prenosi (engl. vitamin D binding protein) i lipoproteine, a u jetri se hidroksilira u 25-hidroksivitamin D koji ima zanemariv biološki učinak, ali je dobar pokazatelj zalihe D vitamina u organizmu odnosno masnom tkivu i jetri.

Sljedeća hidroksilacija se odvija u bubreznom parenhimu te nastaje 1,25-dihidroksi vitamin D (kalcitriol) koji se već dugo smatra hormonom zbog steroidne strukture i učinka sličnog steroidnim hormonima. Pospješuje apsorpciju kalcija i fosfata u tankom crijevu, izražaj RANKL-a na osteoblastima i posredno diferencijaciju i aktivaciju osteoklasta s posljedičnom razgradnjom kosti i oslobađanjem kalcija i fosfata u izvanstaničnu tekućinu. Kalcitriol zaustavlja djelovanje 1-hidroksilaze i potiče 24,25-hidroksilazu u bubrezima koja stvara biološki nevažan metabolit, ali i inaktivira kalcitriol.

Rahitis zbog nedostatka D vitamina se uspješno liječi odnosno sprječava, ali se čini da je incidencija pojave ponovo povećana, a što se pripisuje izbjegavanju sunčanja i tradicionalnih običaja odijevanja, ishrana isključivo majčinim mlijekom te nedostatnom profilaksom (1-3).

#### Osobitosti koštanog mineralnog metabolizma od fetusa do adolescencije

##### Fetus i novorođenče

Skelet fetusa je kompletan i hrskavičan u 8 tjednu trudnoće, a primarni centri osifikacije se pojavljuju između 8-12 tjedna. PTHrP je važan za nastanak hrskavične osnove kostura regulirajući endohondralnu osifikaciju u hrskavičnoj zoni rasta, a PTH omogućuje mineralizaciju koštanog tkiva svojim učinkom regulacije koncentracije kalcija i magnezija u krvi. Kalcijev receptor zbog visokog kalcija u krvotoku fetusa održava nisko lučenje paratireoidnog hormona, ali još uvijek dostatnog za mineralizaciju. Kalcitriol je također nizak, a kalcitonin viši nego u organizmu majke.

Homeostazu metabolizma minerala obilježava visoka koncentracija kalcija, fosfata te nešto viša koncentracija magnezija u odnosu na plazmu majke zbog aktivnog transporta putem placente i učinka PTHrP. Višestruko povećano lučenje PTHrP je glavni regulator kalcija u fetusu. Regulacija kalcija u fetusu se odvija izlučivanjem bubrezima u amnijsku tekućinu i gutanjem amnijske tekućine, resorpcijom kosti, te izmjenom s majčinim krvotokom. Kostur fetusa u trećem trimestru trudnoće sadrži 80% kalcija koji će imati na porodu, kad ukupna količina iznosi oko 70-90 g. Izgradnja koštanog tkiva fetusa odvija se na račun kalcija iz skeleta majke, ali za sada ne postoje dokazi da povećano uzimanje kalcija tijekom trudnoće ima učinak na mineralizaciju skeleta u fetusu (4-6).

Nekoliko sati po porodu nastupa nagla promjena regulacije kalcija i sniženja zbog prekida dotoka placantom, prestanka PTHrP funkcije i povećanog pH započinjanjem disanja. Posljedično se povećava lučenje PTH do vrijednosti u odraslih za unutar dva dana, a povećava se i stvaranje kalcitriola. Koncentracija fosfata raste unutar prvih 24 sata i potom smanjuje, a također raste kalcitonin (2-10 ×) te se opet smanjuje. Smatra se da je hiperkalcitoninemija mogući razlog neonatalne hipokalcemije. U prvih 14 dana raste izlučivanje kalcija bubrezima usporedno s glomerularnom filtracijom. Nakupljanje u skeletu je povećano i slično onom

u kasnoj trudnoći. Intestinalna apsorpcija kalcija je u neonatusa je pasivna, paracelularna i nezavisna o D vitaminu. Aktivni transport će započeti tek nakon stvaranja receptora za D vitamin, a što je moguće i u nedonoščadi. Rahitis u prematurusa stoga nije posljedica manjka D vitamina, već manjka kalcija, budući da je pasivna apsorpcija prestala po porodu, a aktivna je nedovoljna (3, 5, 6).

##### Djetinjstvo i adolescencija

Količina kalcija u kosturu odrasle osobe se višestruko povećava tijekom rasta i razvoja s povećanjem od 70-90 g do 900 g u žena i 1200 g u muškaraca, a što se postiže stvaranjem oblika i pregradnjom. Za optimalni status koštanog sustava važna je postignuta količina koštanog tkiva tj. vršna koštana masa, ali i brzina njegovog smanjivanja koja započinje nakon četvrtog desetljeća. Razdoblje najveće brzine tjelesnog rasta je važno za intenzivno nakupljanje kalcija u kostima. Na kraju puberteta je ostvareno 90% tjelesne visine, ali samo 57% mineralnog sadržaja kosti (7). Suvremena saznanja ukazuju da 4 godina nakon najveće brzine rasta u koštanom sustavu se nakupi čak 98% minerala, a ovaj proces završava u trećem desetljeću života (8). Smatra se da je upravo ovo razdoblje intenzivnog rasta i razvoja važno za postizanje optimalne vršne koštane mase. Različiti dijelovi skeleta ostvaruju vršnu koštanu masu u različito životno doba, a to se razlikuje prema spolu. Vršna koštana masa se postigne između 20-25. godine, ali znatno ranije u žena nego muškaraca.

Promjene koje nastupaju u pubertetu su neprijeporno važne za koštani sustav i koštana pregradnja je ubrzana 2 godine prije menarhe, a usporava se nakon menarhe (9, 10). U vrijeme intenzivnog rasta i koštane pregradnje u pubertetu kortikalna kost je pojačano šupljikava, a to se povezuje s povećanjem prijeloma u pubertetu. Najveća incidencija prijeloma u djevojčica je 8-11 godina, a u dječaka 11-14 godina (11-14). Meta-analiza provedena na iskustvu deset istraživanja prijeloma u djece je ukazala na povezanost prijeloma u djece sa sniženom koštanom masom (15). U posljednja dva desetljeća je incidencija prijeloma veća za 30% u dječaka i 50% u djevojčica, a najveći

porast prijeloma se upravo podudara i s najvećom učestalošću prijeloma. Ovaj nepovoljan trend se tumači uzajamnim djelovanjem povećanja sudjelovanja u rekreativnim aktivnostima i smanjenog unosa kalcija (16).

Pubertet je važno razdoblje za optimalni razvoj koštanog sustava zbog hormonskih i metaboličkih promjena povezanim sa spolnim razvojem. Do puberteta, za rast je važan hormon rasta i IGF1, a nakon toga spolni hormoni za zatvaranje epifiznih pukotina i nakupljanje minerala kostima. Do puberteta je brzina povećanja koštane i mišićne mase podjednaka, a s nastupom puberteta kostur raste brže. Smatralo se da se spolni dimorfizam kostura pojavljuje tek u pubertetu, ali postoje dokazi da su mnoge osobitosti koštanog sustava veće u dječaka nego u djevojčica već i prije puberteta (17-19).

Učinak estrogena na rast kosti je različit u spolova jer ovisi o razlici u koncentraciji. Niske koncentracije estrogena na početku puberteta u djevojčica i u dječaka potiču rast dugih kostiju u širinu, a što je važno za čvrstoću kosti te otpornost na savijanje i torziju. Veće koncentracije estrogena karakteristične za kasni pubertet i odrasle žene zaustavlja periostalni rast. Ovaj učinak ovisan o dozi je razlogom da se u muškaraca promjer dugih kostiju duge povećava cijeli život, a u žena ponovno započinje u postmenopauzi kad se smanji koncentracija estrogena (20).

Važnost hormona je osobito uočljiva u stanjima poremećaja lučenja, te snižena koštana masa i/ili promjene rasta postoje kod manjka hormona rasta, poremećaja estrogenih receptora ili sinteze estrogena. Pokazalo se da je estrogen važan za mineralizaciju i zrelost koštanog sustava u oba spola. Kasni pubertet je povezan s zaostajanjem u rastu i smanjenom koštanom masom, a koja je trajna posljedica ovog stanja (13, 21). Genetski čimbenici su odgovorni za vjerojatno za 60-80% koštane mase. Geni koji se smatraju važnim za koštani sustav su: receptor za kalcij i kalcitriol, alfa 2 hs-glikoprotein, estrogenski receptor alfa, kalcitonin, PTH, kolagen tipa I, transformirajući čimbenik beta i drugi. Nastup puberteta je također pod značajnim utjecajem ge-

netskim čimbenika, a neki su zajednički i za postizanje vršne koštane mase (13, 21).

#### Važnost kalcija i fizičke aktivnosti za razvoj koštanog sustava

Pravilna ishrana s dostatnim sadržajem kalcija je izuzetno važna, a nedostatak ima teške posljedice za koštani sustav i rast, s posljedicom stanjenja korteksa i trabekularne kosti (22). Mnoga istraživanja su pokazala da je povoljan učinak uzimanja kalcijevih pripravaka u razdoblju rasta i razvoja na koštani sustav mali (<5%), razlikuje se ovisno o dijelu kostura, prisutan samo za vrijeme uzimanja pripravaka kalcija i najčešće se gubi po prestanku njihovog uzimanja, ograničen je pragom učinka kalcija (oko 1200 mg/dnevno) te može se dokazati samo u djece s niskim unosom kalcija (21, 23).

Preporuke dnevnog unosa kalcija nisu jednoznačne i predstavljaju arbitrarnu procjenu optimalne potrebe. Idealno bi morale proizlaziti iz povezanosti s rizikom prijeloma, mjerenja gustoće kosti, najveće retencije kalcija, te različitih potreba prema spolu i fizičkoj aktivnosti, međutim za sada nisu provedena planirana i kontrolirana istraživanja koja bi to omogućila (23-26). Za područje SAD preporuka dnevnog unosa kalcija iznosi 1300 mg, a procjenjuje se da 10-20% djevojaka uzima manje od 500 mg i to se smatra nedostatnim za optimalni razvoj koštanog sustava (14). Neki navodi ukazuju da ishrana 90% djevojčica i 50% dječaka ne sadrži dovoljno kalcija, te savjetuju dodatke kalcija i hranu obogaćenu kalcijem (24). U djece s malim unosom je dodatak kalcija povećao koštanu masu samo na mjestima opterećenja kostura (24). U djece koja nisu uzimala mlijeko tjelesna visina i koštana masa su niži, a u trećine je zabilježen koštani prijelom (24, 27, 28). U meta-analizi učinka kalcijevog dodatka na koštanu masu u zdrave djece koja je obuhvatila 19 istraživanja i oko 3000 djece potvrđen je mali povoljni učinak na koštanu masu, koji se ne smatra presudnim za sniženje rizika prijeloma u djetinjstvu ili kasnijem životu (29). Nakupljanje kalcija u kosturu također je povezano i s apsorpcijom kalcija, a koja je osobito učinkovita u ranom djetinjstvu i pubertetu (1, 4).

Tjelovježba i fizička aktivnost imaju povoljan učinak na koštanu masu putem poticanja koštane izgradnje, a to se odnosi osobito na aktivnosti s povećanim opterećenjem (gimnastika, košarka, športovi s trčanjem i skakanjem). Mehaničko opterećenje mišića važno je za povećanje veličine kosti i promjenu oblika te posljedično i povećanje čvrstoće kosti. Posljedice imobilizacija u razdoblju rasta su kratke kosti s tankim korteksom i slabo razvijenom trabekularnom mrežicom.

Učinak na koštani sustav ovisi o životnoj dobi započinjanja i trajanja, vrsti i učestalosti vježbanja te trajanju vježbanja odnosno opterećenja, ali dugoročan povoljan učinak tjelovježbe na povećanje koštane mase nije sa sigurnošću ustanovljen (1, 30, 31). Unatoč toga sportske se aktivnosti u razdoblju rasta smatraju ključnom strategijom u primarnoj prevenciji osteoporoze, osobito ako se nastavi i u odrasloj dobi, budući da tjelovježba i u starijih potiče koštanu izgradnju (32, 33). U vrhunskih športaša veća koštana masa se zadržala i nakon prestanka intenzivnog bavljenja športom, a što je u suprotnosti s uvriježenom teorijom da samo povećano opterećenje mišića na kost utječe na osobitosti njenog oblika i čvrstoće (engl. "mechanostat") (34). U slučajevima intenzivnog bavljenja športom koje je uzrokom kasnog puberteta ili izostanka menstruacije, koštani sustav je ugrožen s posljedičnom smanjenom koštanom masom (21, 30, 33). Navika gledanja televizije i korištenje elektroničkog računala za razonodu je drastično utjecala na smanjenje fizičke aktivnosti, te se procjenjuje da 25% omladine nije uključeno u nikakvo bavljenje športom (1, 10).

Optimalni učinak kalcija i opterećenja na koštani sustav se postiže samo kad su oba čimbenika zastupljena u dostatnim količinama (26). Suvremena saznanja još uvijek nisu dostatna za preinaku postojeće preporuke ishrane s ciljem stvaranja optimalnog zdravlja koštanog sustava, ali se smatra da se preporuke za odrasle koje je donijela SZO u 2003. godini, mogu primijeniti za dječju i adolescentnu dob: unos kalcija prema postojećim nacionalnim preporukama (3 mliječna obroka dnevno prema Dietary

Guidelines for Americans 2005.; 1300 mg dnevno prema Institute of Medicine iz 1997.), postizanje potrebne količine D vitamina razumnim sunčanjem ili pripravcima, tjelesna aktivnost, tjelesnu težinu u zdravom rasponu, ograničen unos soli te obilje voća i povrća u prehrani (25, 35, 36).

#### Mogućnosti nekih kliničkih metoda procjene koštanog sustava

Denzitometrija je praktična i neškodljiva metoda mjerenja i procjene koštane mase koja se pokazala klinički važnom, osobito u dijagnostici osteoporoze u žena, ali i muškaraca. Primjena u djece ima ograničenja zbog potrebe posebnog programa i populacijskih podataka za zdravu djecu, zbog promjena oblika i veličine kostiju tijekom rasta, razlika u količini minerala u kostima, različite količine masnog tkiva na ekstremitetima, poteškoće u otkrivanju povezanosti koštane mase s rizikom prijeloma i druge. Rezultate mjerenja se uspoređuje s podacima za dob i spol (tzv. z-skor). Zbog različitih osobitosti rasta pojedinih dijelova skeleta je primjena i tumačenje mjerenja gustoće kosti je zahtjevna i stručnjaci preporučuju oprez (1, 14, 25, 37). Primjena denzitometrije u svakodnevnoj kliničkoj praksi unatoč ovih poteškoća stječe važno mjesto u praćenju koštanog sustava u mnogim bolestima pedijatrijske populacije (38). U odnosu na standardnu denzitometriju (dvoenergetska apsorpciometrija x zraka), kvantitativna kompjuterizirana tomografija se smatra zlatnim standardom volumetrijske procjene koštane mase s mogućnošću razlikovanja kortikalne i trabekularne kosti. Ova metoda nema ograničenja u djece kao denzitometrija, ali je dostupna samo u specijaliziranim ustanovama, a za tumačenje nalaza potrebna je posebna izobrazba i iskustvo.

Za primjenu u dječjoj populaciji osobito je praktična primjena ultrazvučnog mjerenja gustoće kosti zbog neškodljivosti i mogućnosti prijenosa uređaja (14, 37). Neizravna procjena intenziteta koštanih zbivanja moguća je mjerenjem tvari u krvi i mokraći koje stvaraju osteoblasti tijekom izgradnje kosti ili osteoklasti razgradnjom kosti, a koje dospie-

javaju u izvanstanični prostor i krvotok, odnosno izlučuju se mokraćom. Biokemijski pokazatelji koštane pregradnje mjere se u serumu i mokraći, a postoje oni koji ukazuju na izgradnju odnosno razgradnju kosti. Osteoklastni enzimi cijepaju sastojke koštanog matriksa čime nastaju dijelovi kolagenih vlakana: N-terminalni (Ntx) i C-terminalni telopeptidi (Ctx) kolagena tip I i prstenaste piridinolinske spojeve kolagenih molekula. Mjerenje ovih spojeva u krvi ili mokraći ukazuju na intenzitet koštane razgradnje. Dokazano kliničko značenje imaju samo neki spojevi osteoblasta te služe u procjeni koštane izgradnje: osteokalcin, kolagen tip I (N i C-terminalnog propeptida kolagena tip I) i koštanu alkalnu fosfatazu. Primjena biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje najbolje je istražena kod praćenja učinka liječenja osteoporoze u menopauzi. Mjerenje ovih pretraga se također koristi u dijagnostici i praćenju u drugim područjima medicine, ali uz neka ograničenja (39, 40). U djece su dokazane promjene koštane pregradnje usporedne s brzinom rasta u zdravih, ali povezane i s promjenama koštanog metabolizma u mnogih bolestima (9). Poteškoće koje proizlaze iz osobitosti rasta koštanog sustava u djece je velika varijacija rezultata ovih pretraga s dobi i spolom, a mogu biti 2-10 puta više od vrijednosti od onih u odraslih (9, 10, 41). Potreba razumijevanja osobitosti koštane pregradnje u zdrave i oboljele djece stvara temelje primjene pretraga koštane pregradnje u pedijatrijskoj kliničkoj praksi (42).

#### LITERATURA

- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-72.
- Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4-8.
- Molgaard C, Fleischer Michaelsen K. Vitamin D and bone health in early life. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 823-8.
- Abrams SA. Calcium turnover and nutrition through the life cycle. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 283-9.
- Bass JK, Chan GM. Calcium nutrition and metabolism during infancy. *Nutrition* 2006; 22: 1057-66.
- Kovacs CS. Skeletal Physiology: Fetus and Neonate. U: Favus MJ, ur. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 6. izd. American society for bone and mineral research, 2006; 50-5.
- Nelson DA, Norris SA, Gilsanz V. Childhood and adolescence. U: Favus MJ, ur. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 6. izd. American society for bone and mineral research, 2006; 55-63.
- Forwood MR, Baxter-Jones ADG, Faulkner RA, Mirwald RL, Bailey DA. Tempo and timing of bone mineral accrual during the pre, peri and post adolescent growth periods. *J Bone Miner Res* 2007; 1: 493.
- van der Sluis IM, Hop WC, van Leeuwen JP, Pols HA, de Muinck Keizer-Schrama SM. A cross-sectional study on biochemical parameters of bone turnover and vitamin D metabolites in healthy dutch children and young adults. *Horm Res* 2002; 57: 170-9.
- Eastell R. Role of estrogen in the regulation of bone turnover at the menarche. *J Endocrinol* 2005; 185: 223-34.
- Heaney RP, Weaver CM. Newer perspective on calcium nutrition and bone quality. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 574-81.
- Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab*, 2001; 12: 22-8.
- Bonjour JP, Cheavley T. Bonekey-Osteovision. <http://www.bonekey-ibms.org> 2007; 4: 30-48.
- Gelfand IM, DiMeglio LA. Bone mineral accrual and low bone mass: A pediatric perspective. *Rev Endocr Metab Disord* 2005; 6: 281-9.
- Clark EM, Tobias JH, Ness AR. Association between bone density and fractures in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2006; 117: 291-7.
- Khosla S, Melton III LJ, Delatoski MB, Achenbach SJ, Oberg AI, Riggs BL. Incidence of childhood distal forearm fractures over 30 years. *JAMA* 2003; 290: 1479-85.
- Iuliano-Burns S, Hopper J, Zebaze R, Seeman E. Sexual dimorphism in radial and longitudinal bone growth differ by tempo and magnitude: a study in male-female co-twins pairs. *J Bone Miner Res* 2007; 1: 12.
- English R, Eser P, Patchett A, Daly R, Naughton G, Weibel M, Telford R, Bass S. Optimising bone health in prepubertal children: the importance of muscle strength. *J Bone Miner Res* 2007; 1: 487.
- MacDonald H, Kontulainen S, Petit M, Janssen P, McKay H. Bone strength and its determinants in pre and early pubertal boys and girls. *Bone* 2006; 39: 598-608.

20. Bouillon R, Bex M, Vanderschueren D, Boonen S. Estrogens are essential for male pubertal periosteal bone expansion. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6025-9.
21. Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. Hormonal determinants and disorder of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3951-63.
22. Bass SL, Eser P, Daly R. The effect of exercise and nutrition on the mechanostat. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005; 5: 239-54.
23. Flynn A. The role of dietary calcium in bone health. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 851-8.
24. Branca F, Vatuena S. Calcium, physical activity and bone health - building bones for a stronger future. *Public Health Nutr* 2001; 4: 117-23.
25. Prentice A, Shoenmakers I, Laskey MA, de Bono S, Ginty F, Goldberg GR. Nutrition in growth and development. *Proc Nutr Soc* 2006; 65: 348-60.
26. Anderson JJB. Calcium requirements during adolescence to maximize bone health. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 186-91.
27. Black RE, Williams SM, Jones IE, Goulding A. Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 675-80.
28. Goulding A, Rockell JEP, Black RE, Grant AM, Jones IE, Williams SM. Children who avoid drinking cow's milk are at increased risk for prepubertal bone fractures. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 250-3.
29. Winzenberg T, Shaw K, Fryer J, Jones G. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2006; 333: 775-80.
30. Eliakim A, Beyth Y. Exercise training, menstrual irregularities and bone development in children and adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16: 201-6.
31. Loud KJ, Gordon CM. Adolescent bone health. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 1026-32.
32. Ducher G, Bass SL. Exercise during growth: compelling evidence for the primary prevention of osteoporosis? *Bonekey-Osteovision*, <http://www.bonekey-ibms.org> 2007; 4: 171-80.
33. Rittweger J. Can exercise prevent osteoporosis? *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; 6: 162-6.
34. Frost HM, Schonau E. The "muscle-bone unit" in children and adolescents: a 2000 overview. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 571-90.
35. United States Department of Agriculture 2005. Dietary Guidelines for Americans. U.S. Department of Health and Human Services. [www.healthierus.gov/dietaryguidelines](http://www.healthierus.gov/dietaryguidelines)
36. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board: "Dietary reference intakes. calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride". Washington, DC: National Academy Press 1997.
37. van Rijn RR, van der Sluis IM, Link TM, Grampp S, Guglielmi G, Imhof H, Gluer C, Adams JE, van Kuijk C. Bone densitometry in children: a critical appraisal. *Eur Radiol* 2003; 13: 700-10.
38. Binkovitz LA, Sparke P, Henwood MJ. Pediatric DXA: clinical applications. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 625-35.
39. Kušec V. Biokemijski pokazatelji pregradnje kosti - klinička primjena i ograničenja. *Liječ Vjesn* 2005; 127: 139-45.
40. Kušec V. Procjena koštane pregradnje pomoću biokemijskih pretraga - klinička primjena i značenje. *Paediatrica Croatica* 2005; 49: 193-8.
41. Szulc P, Seeman E, Delmas PD. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 281-94.
42. Yang L, Grey V. Pediatric reference intervals for bone markers. *Clin Biochemistry* 2006; 39: 561-8.

### Summary

#### SPECIFIC ASPECTS OF SKELETAL DEVELOPMENT IN CHILDREN

V. Kušec

*Bone and mineral metabolism are regulated by many common factors, e.g. parathyroid hormone, PTH-related peptide, vitamin D, sex or other hormones and growth factors. The impact of these factors differs in pre and postnatal period. Bone remodeling, modeling and growth of bone tissue characterize the skeleton in childhood. Calcium intake, vitamin D supply and exercise are important for the optimal skeletal health and osteoporosis prevention in adulthood. Scientifically based guidelines are not yet available for successful use of calcium, vitamin D supplements or exercise for reduction of fracture risk and achievement of peak bone mass. Various methods of bone mass (i.e. bone mineral content) measurement are currently used in pediatric population. Interpretation of the results requires consideration with regard to changes of bone size and mineralization due to growth. Biochemical bone markers indicate changes of bone cell actions related to age and sex.*

Descriptors: BONE, CALCIUM, VITAMIN D, EXERCISE, GROWTH