



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

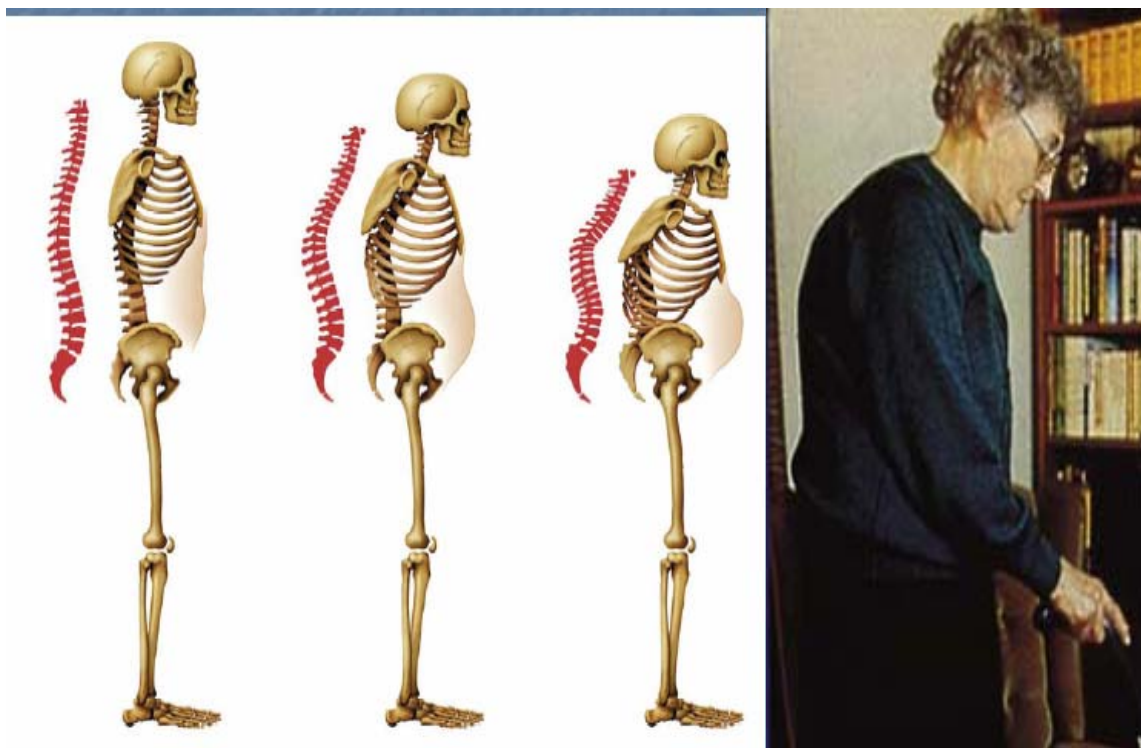
ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕ ΤΙΤΛΟ:

**“ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΟΣΤΙΚΟΥ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΕΝΟΣ
ΕΤΟΥΣ ΣΕ ΦΑΙΝΟΜΕΝΙΚΑ ΥΓΙΕΙΣ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ”**

ΠΕΤΡΙΔΟΥ ANNA

Α.Μ: 20229

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΓΙΑΝΝΗΣ ΜΑΝΙΟΣ



Ευχαριστίες-Αφιερώσεις:

Θα ήθελα να εκφράσω τις βαθύτατές μου ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή μου Κύριο Γιάννη Μανιό, χωρίς την κριτική ματιά, υποστήριξη, αλλά και εύστοχες παρατηρήσεις του οποίου δεν θα ήταν εφικτή η υλοποίηση της παρούσας εργασίας.

Σαν ελάχιστο δείγμα ευγνωμοσύνης, αφιερώνω την εργασία αυτή στους γονείς μου και στον αδερφό μου για την αμέριστη στήριξη και συμπαράσταση τους.

Πετρίδου Άννα

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	ΣΕΛ.
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
1.1 Τι είναι οστεοπόρωση	6
1.1.1 Είδη Οστεοπόρωσης	7
1.2 Τι είναι οστική ανακατασκευή	7
1.3 Επιδημιολογία Οστεοπόρωσης	9
1.3.1 Επιδημιολογία Οστεοπόρωσης στην Ευρωπαϊκή Ένωση και στις ΗΠΑ	9
1.3.2 Επιδημιολογία οστεοπορωτικών καταγμάτων στην Ελλάδα	11
1.4 Παθογενετικοί μηχανισμοί Οστεοπόρωσης	13
1.4.1 Παθογένεια της μετεμμηνοπαυσιακής ή τύπου 1 Οστεοπόρωσης	13
1.4.2 Παθογένεια της γεροντικής ή τύπου 2 Οστεοπόρωσης	14
1.5 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση Οστεοπόρωσης	15
1.5.1 Μη μεταβλητοί παράγοντες	16
1.5.1.1 Γενετικοί παράγοντες	17
1.5.1.2 Φύλο	17
1.5.1.3 Ηλικία	19
1.5.2 Μεταβλητοί παράγοντες	19
1.5.2.1 Κλινικοί παράγοντες	22
1.5.2.2 Συμπεριφοριστικοί παράγοντες	24
1.5.2.3 Διατροφικοί παράγοντες	28
1.5.2.4 Φαρμακευτικοί παράγοντες	28
1.5.3 Άλλοι παράγοντες	29
1.6 Βιοχημικοί οστικοί δείκτες ή δείκτες οστικής εναλλαγής	30
1.6.1 Δείκτες οστικής παραγωγής	31
1.6.2 Δείκτες οστικής απορρόφησης	33
1.7 Κλινική χρησιμότητα οστικών βιοχημικών δεικτών	33
1.7.1 Πρόβλεψη του κινδύνου κατάγματος	33
1.7.2 Πρόβλεψη οστικής απώλειας	34
1.7.3 Παρακολούθηση θεραπείας	34

1.8	Άλλοι βιοχημικοί δείκτες	34
1.8.1	25-υδροξυβιταμίνη D	35
1.9	Προγράμματα Διατροφικής Παρέμβασης για την πρόληψη της Οστικής απώλειας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες	35
1.10	Σκοπός	38
2.	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	39
2.1	Δειγματοληψία	39
2.1.1	Αρχική Φάση	39
2.1.2	Δεύτερη Φάση	40
2.1.3	Υπό Εξέταση Ομάδες	40
2.2	Διατροφική επιμόρφωση	41
2.3	Αξιολόγηση της Αποτελεσματικότητας της Παρέμβασης	44
2.3.1	Ανθρωπομετρήσεις	44
2.3.2	Διατροφική Αξιολόγηση	44
2.3.3	Βιοχημικές Αναλύσεις	45
2.4	Στατιστική Ανάλυση	46
3.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	47
3.1	Απώλεια υποκειμένων κατά τη διάρκεια της μελέτης	47
3.2	Διαφορές σε χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της μελέτης	47
3.3	Μεταβολές σε δείκτες διατροφικής πρόσληψης μικροθρεπτικών συστατικών και ποσοστά κάλυψης των διαιτητικών προσλήψεων αναφοράς	48
3.4	Μεταβολές στους βιοχημικούς οστικούς δείκτες	49
4.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	55
5.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	58
6.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	60
7.	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α	65
8.	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β	78

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η χαμηλή διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D εμπλέκεται σημαντικά ως μέρος της αιτιολογίας που οδηγεί στην οστεοπόρωση. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογήσει τις αλλαγές στον οστικό μεταβολισμό και στο προφίλ της βιταμίνης D στον οργανισμό μετά από πρόγραμμα διατροφικής παρέμβασης διάρκειας ενός έτους σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Επιπρόσθετα μελετήθηκε η πρόσληψη των γυκαϊκών σε μικροθρεπτικά συστατικά που σχετίζονται με την οστική υγεία και αξιολογήθηκε η επίδραση της διατροφικής επιμόρφωσης στο δείγμα της παρέμβασης.

Σχεδιασμός: Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη παρέμβασης (Randomized Controlled Trial).

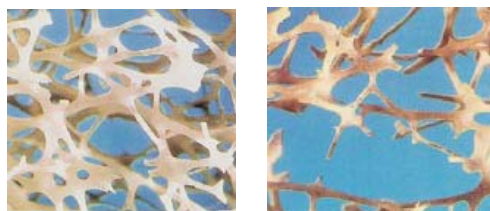
Υλικά και Μέθοδοι: Ένα ομοιογενές δείγμα 101 φαινομενικά υγιών μετεμμηνοπαυσιακών (55-65 ετών) τυχαιοποιήθηκε σε 3 ομάδες: σε μία ομάδα διατροφικής παρέμβασης (ΟΔ: n=39) οι οποίες έλαβαν συνολική ποσότητα 1200 mg ασβεστίου και 7,5 μg βιταμίνης D₃ ημερησίως μέσω εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών (γάλα και γιαούρτι) και οι οποίες παρακολουθούσαν κάθε 15 μέρες σεμινάρια διατροφικής επιμόρφωσης; σε μία ομάδα παρέμβασης στις οποίες χορηγήθηκε μέσω συμπληρώματος επιπλέον ποσότητα 600 mg ασβεστίου την ημέρα (ΟΑ: n=36) και σε μία ομάδα ελέγχου (ΟΕ: n= 26). Εκτιμήθηκαν αλλαγές στους δείκτες οστικής εναλλαγής Οστεοκαλσίνη και Καρβοξυτελικό Διασταυρούμενο Τελοπεπτίδιο του Κολλαγόνου Τύπου I (CTX-I), στο προφίλ της βιταμίνης D στον οργανισμό (25-OH-D₃) και στην πρόσληψη των συστατικών ασβέστιο, φώσφορος, μαγνήσιο και βιταμίνη D (Εναρξη, 5 και 12 μήνες παρέμβασης). Η αξιολόγηση της ελεγχόμενης υπόθεσης έγινε με τη χρήση της «Ανάλυσης Διακύμανσης Πολλαπλών Μετρήσεων (Repeated measures ANOVA)».

Αποτελέσματα: Στους 5 και 12 μήνες παρέμβασης η διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου ήταν υψηλότερη για τις ομάδες ΟΔ και ΟΑ σε σύγκριση με την ομάδα ΟΕ (p<0,001), ενώ η διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης D, φωσφόρου και μαγνησίου ήταν υψηλότερη για την ομάδα ΟΔ, σε σχέση με τις ομάδες ΟΑ και ΟΕ (p<0,001). Η εκτίμηση των αλλαγών στα επίπεδα δεικτών οστικής εναλλαγής ορού αίματος έδειξε υψηλότερη μείωση του CTx για την ομάδα ΟΔ, σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες (p=0,047) κυρίως κατά τους πρώτους 5 μήνες παρέμβασης. Αναφορικά με τις αλλαγές στο προφίλ της βιταμίνης D για την ομάδα ΟΔ παρατηρήθηκε χαμηλότερη μείωση των

επιπέδων της 25(OH)D₃ κατά τους 5 πρώτους μήνες παρέμβασης και μία υψηλότερη αύξηση κατά τους 12 μήνες, σε σχέση με τις ομάδες OA και OE (p=0,050)

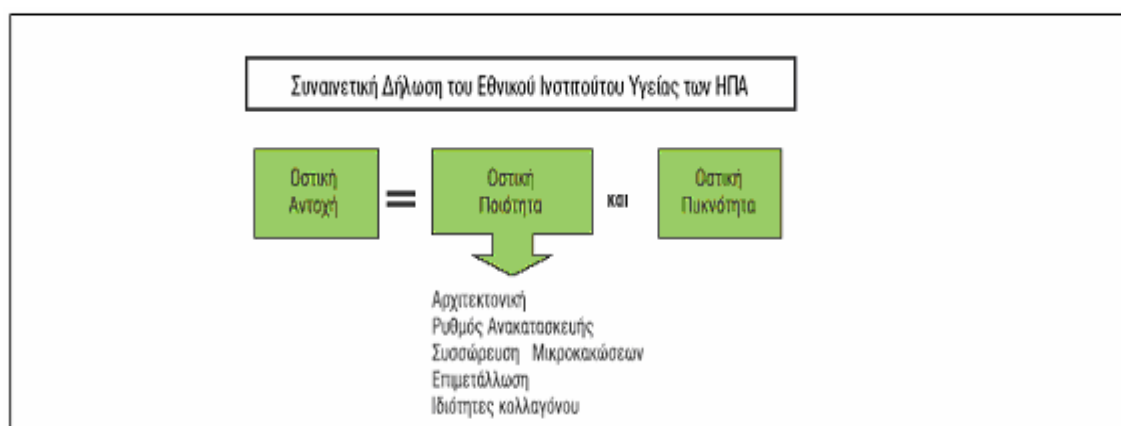
Συμπέρασμα: Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι μετά από πρόγραμμα διατροφικής παρέμβασης διάρκειας 12 μηνών σε φαινομενικά υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι οποίες έλαβαν ημερησίως 1200mg ασβεστίου και 7,5 μg βιταμίνης D μέσω εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών προϊόντων, παρατηρήθηκαν ευνοϊκές μεταβολές σε δείκτες οστικού μεταβολισμού (CTx-I) και στο προφίλ της βιταμίνης D (25(OH)D) σε σχέση με τις γυναίκες που έλαβαν ένα επιπλέον συμπλήρωμα 600mg ασβεστίου και τις γυναίκες της ομάδας ελέγχου. Επίσης, η συστηματική ημερήσια κατανάλωση τριών μερίδων γαλακτοκομικών και η διατροφική επιμόρφωση στην ΟΔ βελτίωσε την πρόσληψη των μικροθρεπτικών συστατικών που σχετίζονται με την οστική υγεία

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ



1.1 ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ

Οστεοπόρωση ορίζεται ως η σκελετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική αντοχή που προδιαθέτει ένα άτομο σε κατάγματα (NIH Consensus Statement, 2000). Ο ανωτέρω ορισμός αποτελεί αντανάκλαση των δεδομένων των τελευταίων ετών όταν έγινε κατανοητό ότι στην αντοχή του οστού συμμετέχουν διάφοροι παράγοντες ανεξάρτητοι απ' την οστική μάζα. Επομένως η οστεοπόρωση είναι σύμφωνα με τις σημερινές απόψεις, όχι μόνο μια ποσοτική διαταραχή του οστού αλλά και ποιοτική μεταβολή, που είναι δυνατόν να εκτιμηθεί με απευθείας μετρήσεις των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων του οστού (εικόνα 1). Δυστυχώς μέχρι σήμερα στην κλινική πράξη είναι εφικτή μόνο η μέτρηση της οστικής πυκνότητας με μη επεμβατικές τεχνικές, ενώ δεν είναι δυνατή η ακριβής εκτίμηση των μηχανικών ιδιοτήτων του σκελετού. Τα τελευταία χρόνια με τη μέτρηση των οστικών βιοχημικών δεικτών έχουμε τη δυνατότητα να εκτιμούμε έμμεσα μια άλλη σημαντική παράμετρο της οστικής αντοχής, το ρυθμό οστικής ανακατασκευής, που μπορεί να συμβάλλει στην καλύτερη εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος ενός ασθενούς με οστεοπόρωση.



Εικόν1 : Ορισμός της οστεοπόρωσης από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ.
Προσαρμοσμένο από: NIH Consensus Development panel for Osteoporosis. JAMA, 285: 785-95, 2001

1.1.1 ΤΥΠΟΙ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Η οστεοπόρωση διακρίνεται στους τύπους I και II. Η οστεοπόρωση τύπου I προσβάλλει κυρίως τις γυναίκες και οφείλεται στις ορμονικές αλλαγές που παρατηρούνται κατά την εμμηνόπαυση. Η οστεοπόρωση τύπου II παρατηρείται σε μεγαλύτερες ηλικίες (>75 ετών) και οφείλεται εν μέρει στο δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (πίνακας 1). Η οστεοπόρωση διακρίνεται επίσης στην πρωτοπαθή και δευτεροπαθή οστεοπόρωση. Η πρωτοπαθής οστεοπόρωση εμφανίζεται και στα δύο φύλα, αλλά συνήθως χαρακτηρίζει τις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, ενώ η δευτεροπαθής οστεοπόρωση είναι αποτέλεσμα φαρμάκων (π.χ γλυκοκορτικοειδών), συγκεκριμένων νοσηρών καταστάσεων (π.χ υπογοναδισμός), ή ασθενειών (π.χ κοιλιοκάκη).

Πίνακας 1 Κλινικές και βιοχημικές διαφορές μεταξύ της οστεοπόρωσης τύπου I και τύπου II.

	ΤΥΠΟΣ I	ΤΥΠΟΣ II
Ηλικία εμφάνισης	50-65	>75
Αιτιολογία	Εμμηνόπαυση	Γήρανση, δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
Συχνότητα εμφάνισης ανά φύλο (Γ/Α)*	6/1	2/1
Συχνότερος τύπος κατάγματος	Σπονδυλική στήλη	Μηριαίο οστό
Απώλεια οστίτη ιστού	Σπογγώδης	Κυρίως φλοιώδης
* Αναλογία Γυναικών/Ανδρών		

1.2 ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΟΣΤΙΚΗ ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗ

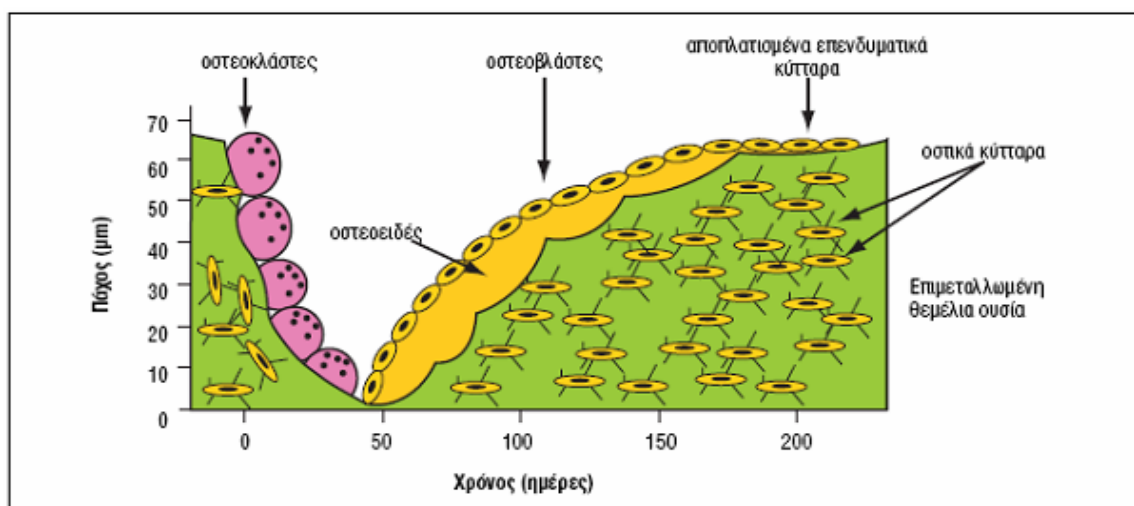
Οστική ανακατασκευή είναι η διαδικασία ανανέωσης των μικρομονάδων των οστών με σκοπό την επιδιόρθωση των μικροφθορών των μικρομονάδων αυτών, καθώς και τη διατήρηση σταθερών τιμών ιονισμένου ασβεστίου του εξωκυττάριου χώρου.

Η οστική ανακατασκευή (bone remodeling) περιλαμβάνει δύο αντίθετες δράσεις που είναι στενά συνδεδεμένες τόσο χρονικά όσο και τοπικά, την οστική απορρόφηση (bone resorption) και την οστική παραγωγή (bone formation). Για αυτές τις δράσεις είναι υπεύθυνοι αντίστοιχα οι οστεοκλάστες και οι οστεοβλάστες. Οι οστεοκλάστες προωθούν την πέψη του κολλαγόνου και τη διάλυση των κρυσταλλικών αλάτων ενώ οι οστεοβλάστες είναι υπεύθυνοι για τη σύνθεση των οργανικών συστατικών της θεμέλιας ουσίας. Η συνεργασία αυτή ονομάζεται φαινόμενο σύζευξης και αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της σωστής οστικής ανακατασκευής. Οι φάσεις που διενεργείται η οστική ανακατασκευή είναι 5:

1. φάση ηρεμίας
2. φάση ενεργοποίησης. Σχηματίζονται οι οστεοκλάστες οι οποίοι συγκεντρώνονται στην επιφάνεια της συγκεκριμένης μικρομονάδας.
3. φάση οστικής απορρόφησης. Διαρκεί 3-4 εβδομάδες στο σπογγώδες και 6-10 εβδομάδες στο φλοιώδες. Οι οστεοκλάστες απορροφούν προοδευτικά την θεμέλια ουσία αδειάζοντας έτσι το περιεχόμενο της μονάδας.
4. φάση κυτταρικής αναστροφής. Στη θέση των οστεοκλαστών εμφανίζονται οι οστεοβλάστες.
5. φάση οστικής παραγωγής. Διαρκεί 2-3 μήνες στο φλοιώδες οστό και 145 περίπου μέρες στο σπογγώδες. Οι οστεοβλάστες εναποθέτουν προοδευτικά οστό, το οποίο υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι ισόποσο μ'εκείνο που απορροφήθηκε στη φάση 3.

Η αύξηση του οστού συνδυάζεται γενικά με μερική απορρόφηση του προσχηματισμένου οστού και τη σύγχρονη εναπόθεση νέου οστού (η οποία υπερβαίνει το ρυθμό απώλειας του οστού). Αυτή η διεργασία επιτρέπει τη διατήρηση του σχήματος του οστού ενώ αυτό αναπτύσσεται. Ο ρυθμός της ανακατασκευής του οστού είναι πολύ ενεργός στα παιδιά και οδηγεί σε αύξηση της οστικής μάζας. Η αύξηση της οστικής μάζας με πολύ χαμηλότερο όμως ρυθμό μπορεί να συνεχιστεί και στα πρώτα χρόνια της ενήλικης ζωής καταλήγοντας στην κορυφαία οστική πυκνότητα που επιτυγχάνεται στην ηλικία των 25 και 30 ετών στις γυναίκες και στους άντρες αντίστοιχα. Η κορυφαία αυτή οστική μάζα είναι μεγαλύτερη στους άντρες απ'ότι στις γυναίκες. Στους ενήλικες πλέον η ανακατασκευή των οστών είναι μια δυναμική φυσιολογική διαδικασία που δε σχετίζεται με την αύξηση των οστών.

Όταν οι μικρομονάδες των οστών ανακατασκευάζονται είναι αδύναμες να στηρίζουν τα βάρη της καθημερινότητας μέχρι να ολοκληρωθεί η ανακατασκευή τους. Η μείωση λοιπόν της ανακατασκευής των οστών μειώνει τις μικρομονάδες που ανακατασκευάζονται, με αποτέλεσμα το οστό να είναι πιο ανθεκτικό. Αυτό φαίνεται λίγο περίεργο απ'τη στιγμή που είπαμε ότι η ανακατασκευή οδηγεί στην επιδιόρθωση των οστών και απ'αυτή την άποψη θα θέλαμε να είναι αυξημένη. Όμως ο ρόλος της ανακατασκευής σαν επιδιόρθωση έχει περιοριστεί σήμερα απ'τη στιγμή που προηγείται ο ρόλος της στην ομοιοστασία του ασβεστίου λόγω των πολύ χαμηλών προσλήψεων του σύγχρονου ανθρώπου (Robert P. Heaney, 1994).



Εικόνα 2: Οστική ανακατασκευή.

1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

1.3.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΈΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΗΠΑ

Η οστεοπόρωση έχει γίνει ένα δημόσιο πρόβλημα υγείας με επιδημικές αναλογίες (Bonner 1998), επηρεάζοντας όπως εκτιμάται 70 εκατομμύρια ανθρώπους στις Ηνωμένες Πολιτείες, Ευρώπη και Ιαπωνία. Υπολογίζεται ότι στην Ευρώπη 30 εκατομμύρια γυναίκες και 3 εκατομμύρια άντρες πάσχουν από οστεοπόρωση. Μάλιστα, οι οστεοπορωτικοί ασθενείς απασχολούν ετησίως περίπου 500.000 νοσοκομειακές κλίνες συνολικά στην Ευρωπαϊκή Ένωση εξαιτίας διαφόρων καταγμάτων (European Commission, 1998).

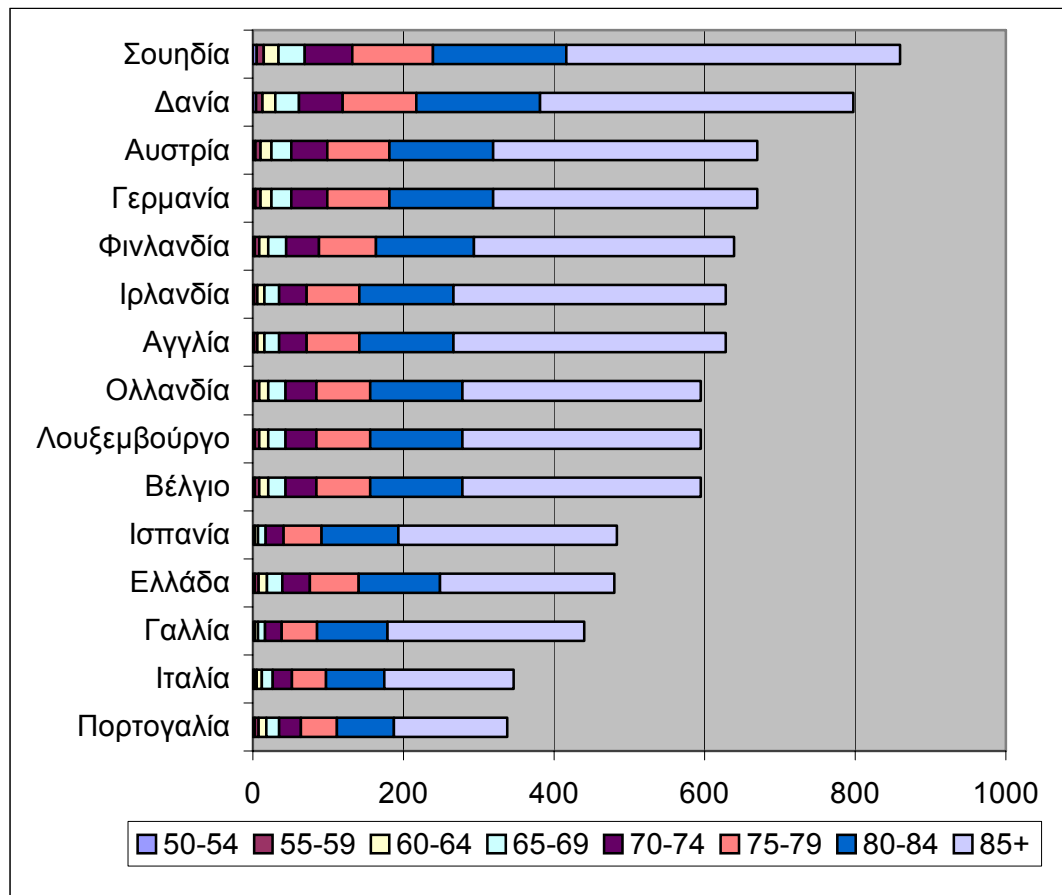
Τα οστεοπορωτικά κατάγματα αποτελούν τη βασικότερη κλινική εκδήλωση της οστεοπόρωσης και διακρίνονται στα σπονδυλικά κατάγματα, τα κατάγματα του ισχίου και τα κατάγματα του περιφερικού άκρου του αντιβραχίου. Οι περισσότερες προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι σχεδόν όλα τα οστεοπορωτικά κατάγματα αυξάνονται με τη μείωση της οστικής πυκνότητας (Seely et al. 1991, Nguyen et al. 1996). Επίσης μελέτες έχουν δείξει ότι τα κατάγματα είναι αποτελέσματα της άθροισης πολλαπλών και επαναλαμβανόμενων μικροτραυματισμών ως αποτέλεσμα της μη φυσιολογικής ιστικής ανακατασκευής και οστικής αναδόμησης (Cumings et al., 1985). Η πλειοψηφία των σπονδυλικών καταγμάτων είναι ασυμπτωματικά, ενώ τα κατάγματα του ισχίου και τα κατάγματα του περιφερικού άκρου του αντιβραχίου έχουν διάφορα κλινικά συμπτώματα. Τα κατάγματα του ισχίου συνοδεύονται από μεγάλη λειτουργική ανικανότητα. Τα σπονδυλικά κατάγματα μπορούν να

προκαλέσουν μεγάλο πόνο καθώς επίσης απώλεια ύψους και κύφωση. Το πιο μεγάλο σύμπτωμα των σπονδυλικών καταγμάτων είναι ότι αυξάνουν την πιθανότητα (5-10 φορές) για επόμενο σπονδυλικό κάταγμα. Τα κατάγματα του ισχίου αποτελούν το διεθνές βαρόμετρο της οστεοπόρωσης αφού σχετίζονται με ιατροκοινωνικό κόστος και λειτουργική ανικανότητα μεγαλύτερη οποιουδήποτε άλλου κατάγματος και σχεδόν πάντα αντιμετωπίζονται στο νοσοκομείο οπότε εύκολα καταγράφονται και συγκρίνονται από χώρα σε χώρα.

Τονίζεται ότι η οστεοπόρωση αποτελεί κλινικό και δημόσιο πρόβλημα υγείας και για τους άντρες. Αναγνωρίζεται ότι η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων ισχίου και σ' αυτούς στις μεγάλες ηλικίες είναι παρόμοια περίπου μ' αυτή των γυναικών, με συχνότητα εμφάνισης ένας στους τρεις συνολικά υπερήλικες άντρες (Bonner 1998). Σύμφωνα με το Εθνικό Συμβούλιο Οστεοπόρωσης των ΗΠΑ (1997), στους άντρες η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων του ισχίου είναι 20-35%, ενώ συμπτωματικά κατάγματα σπονδύλων παρουσιάζονται σε ποσοστό 50% της συχνότητας των γυναικών. Εντύπωση προκαλεί το δεδομένο της Ευρωπαϊκής Οργάνωσης για την οστεοπόρωση (1997) ότι ο κίνδυνος για κάταγμα του ισχίου στους άντρες είναι μεγαλύτερος απ' τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη. Στη Μεγάλη Βρετανία 5 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από οστεοπόρωση (Waine, 1997) ενώ η συχνότητα της οστεοπόρωσης είναι χαμηλότερη στην Ιαπωνία και σε άλλες ασιατικές χώρες απ' ό,τι στην Ευρώπη και στις Ηνωμένες Πολιτείες (Lau and Woo, 1994). Στην Μεγάλη Βρετανία και στις Ηνωμένες Πολιτείες 150.000 και 1,2 εκατομμύρια κατάγματα αντίστοιχα συμβαίνουν κάθε χρόνο (Ralston 1997).

Η μεγάλη συχνότητα των οστεοπορωτικών καταγμάτων στην Ευρώπη οδηγεί σε μεγάλη θνητότητα, θνησιμότητα, μειωμένη κινητικότητα και μειωμένη ποιότητα ζωής. Οι δημογραφικές και οι κοινωνικό-οικονομικές προβλέψεις για τις 15 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Αυστρία, Βέλγιο, Δανία, Φινλανδία, Γαλλία, Γερμανία, Ελλάδα, Ιρλανδία, Ιταλία, Λουξεμβούργο, Αγγλία, Πορτογαλλία, Ισπανία, Σουηδία, NETHERLANDS) έχουν εκτιμηθεί στην αναφορά της Ευρωπαϊκής Κοινότητας για την οστεοπόρωση. Έχει εκτιμηθεί λοιπόν ότι ο πληθυσμός των χωρών αυτών από 373 εκατομμύρια κατοίκους το 1995 θα μειωθεί στους 333 εκατομμύρια κατοίκους το 2050. Άντρες και γυναίκες ηλικίας 65 ετών και άνω, απ' την άλλη, θα αυξηθούν από 58 εκατομμύρια το 1995 σε 108 εκατομμύρια το 2050. Αλλά η πιο δραματική αύξηση θα παρατηρηθεί στους από 80 ετών και άνω οι οποίοι από 13 εκατομμύρια θα ανέλθουν στα 43 εκατομμύρια το

2050. Άρα αναμένεται μια δραματική αύξηση στα κατάγματα με την αύξηση του μέσου όρου ηλικίας του πληθυσμού, εφόσον αυτά πλήττουν κυρίως τα άτομα άνω των 80 ετών. Αυτές οι δημογραφικές αλλαγές στον πληθυσμό της Ευρωπαϊκής Ένωσης αναμένεται να αυξήσουν τα ετήσια κατάγματα του ισχίου από 414000 που αναφέρθηκαν το 1998 σε 972000 μέχρι το έτος του 2050 (European Commission, 1998) επιφέροντας μια σημαντική οικονομική επιβάρυνση στα συστήματα υγείας της κάθε χώρας-μέλους η οποία θα κληθεί να καλύψει το αυξημένο κόστος της περίθαλψης και της αποκατάστασης των ασθενών αυτών. Επίσης, πέρα απ' τις οικονομικές επιπτώσεις, η επίπτωση της νόσου είναι μεγάλη και στην ψυχολογία του ανθρώπου. Το 80% των γυναικών άνω των 75 ετών θα προτιμούσε το θάνατο από ένα σοβαρό οστεοπορωτικό κάταγμα ισχίου το οποίο θα την καθήλωνε στο κρεβάτι (National Institutes of Health, 2000).



1.3.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Στην Ελλάδα, η μέση ετήσια αύξηση του απόλυτου αριθμού των καταγμάτων του ισχίου το διάστημα 1977-2002 είναι της τάξης του 6,67%. Η επίπτωση των καταγμάτων (κατάγματα/100.000 πληθυσμού) αυξήθηκε από 54,78 το έτος 1977 σε 124,14 το έτος 2002 (αύξηση της τάξης του 126,61%). Η επίπτωση διορθωμένη για την ηλικία (κατάγματα/100.000 πληθυσμού ηλικίας άνω των 59 ετών) αυξήθηκε από 173,54 το έτος 1977 σε 365,08 το έτος 2002 (αύξηση της τάξης του 110,37%).

Η σχέση γυναίκες/άντρες στο σύνολο των καταγμάτων είναι 2,47. Ειδικότερα όσων αφορά τις τρεις ηλικιακές ομάδες διαπιστώνεται ότι άντρες και γυναίκες ηλικίας 50-69 ετών εμφανίζουν σχεδόν σταθερή επίπτωση των καταγμάτων του ισχίου στο χρονικό διάστημα 1977-2002. Η επίπτωση των καταγμάτων του ισχίου στην ηλικιακή ομάδα 70-79 ετών μετά τη ραγδαία αύξηση που εμφάνισε τη δεκαετία 1977-1987 δεν παρουσίασε ιδιαίτερη μεταβολή το διάστημα 1987-2002. Τέλος, τη μεγαλύτερη επιβάρυνση παρουσιάζει η ομάδα των ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών, η οποία φέρει το κύριο βάρος της αύξησης της επίπτωσης των καταγμάτων του ισχίου στην Ελλάδα το διάστημα 1977-2002. Συγκεκριμένα, το 48,12% των ασθενών με κάταγμα ισχίου το έτος 2002 ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών, ενώ αυτή η ηλικιακή ομάδα αποτελούσε μόνο το 22,49% του συνόλου το έτος 1977. Ο ρυθμός αύξησης των καταγμάτων του ισχίου ήταν 9,05 κατάγματα/100.000 πληθυσμού/έτος το διάστημα 1977-1982, 11,01 το διάστημα 1982-1987, 8,04 το διάστημα 1987-1992, 5,23 το διάστημα 1992-1997 και 4,97 το διάστημα 1997-2002. Αν και ο απόλυτος ρυθμός των καταγμάτων, όπως και η επίπτωση αυτών ανά 100.000 πληθυσμού αυξάνονται συνεχώς το διάστημα 1977-2002, ο ρυθμός αύξησης των καταγμάτων του ισχίου βαίνει σταδιακά μειούμενος. Η επίπτωση των καταγμάτων στην ηλικιακή ομάδα 70-79 εμφανίζεται σταθερή κατά τη δεκαπενταετία 1987-2002, ενώ η επίπτωση των καταγμάτων του ισχίου στην ευπαθή ομάδα των υπερήλικων (άνω των 80 ετών) μετά τη ραγδαία αύξηση το διάστημα 1977-1997 δείχνει τάση ισοπέδωσης. Οι δαπάνες θεραπείας και αποκατάστασης, λόγω των καταγμάτων του ισχίου στην Ελλάδα για το έτος 2002 ανήλθαν σε 46.250.000 Ευρώ (Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης (ΕΛΙΟΣ), 2004). Για τα σπονδυλικά κατάγματα και τα κατάγματα του καρπού, τα οποία συμβαίνουν στην Ελλάδα, δεν υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα.

Οι σημερινοί Έλληνες ηλικιωμένοι φαίνεται ότι είναι πιο ευπαθείς απ' την αντίστοιχη ηλικιακή ομάδα των προηγούμενων δεκαετιών. Ωστόσο, ο μειούμενος ρυθμός εμφάνισης των καταγμάτων του ισχίου, καθώς επίσης η τάση επιπέδωσης της επίπτωσης των καταγμάτων του ισχίου στους υπερήλικες φαίνεται ότι αντανακλά εν μέρει την προσπάθεια πρόληψης και θεραπείας της οστεοπόρωσης στην Ελλάδα τις τελευταίες δεκαετίες.

1.4 ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Η διατάραξη της συνεργασίας οστεοκλάστη-οστεοβλάστη ονομάζεται φαινόμενο αποσύζευξης και είναι η κύρια αιτία οστεοπόρωσης. Η οστεοπόρωση μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αύξησης του ρυθμού οστικής απορρόφησης, της μείωσης του ρυθμού οστικής παραγωγής ή του συνδυασμού αυτών των δύο (The North American Menopause Society, 2002). Αυτό οδηγεί σε μείωση της οστικής μάζας και παρατηρείται μετά την ηλικία των 40 ετών περίπου. Ο ρυθμός της μείωσης δεν ξεπερνά το 1% για άντρες και γυναίκες ανά έτος. Άλλη αιτία οστεοπόρωσης, πέρα απ' την αυξημένη οστική απώλεια λόγω αποσύζευξης σε ηλικίες άνω των 40 ετών, είναι η χαμηλή οστική μάζα λόγω αδυναμίας απόκτησης της κορυφαίας οστικής μάζας στην ηλικία των 25-30 ετών. Δηλαδή ο κίνδυνος για εμφάνιση οστεοπόρωσης εξαρτάται τόσο απ' την τιμή της κορυφαίας οστικής μάζας που επιτεύχθηκε κατά τα πρώτα έτη της ενηλικίωσης, όσο και το ρυθμό απώλειας οστού αργότερα κατά τη διάρκεια της ζωής.

1.4.1 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΗΣ Ή ΤΥΠΟΥ 1 ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Στις γυναίκες όταν εγκατασταθεί η εμμηνόπαυση η απώλεια οστού αυξάνεται αισθητά. Ανεπάρκεια οιστρογόνων μετά την εμμηνόπαυση οδηγεί σε αύξηση της οστικής ανακατασκευής. Αυτό φαίνεται από μια σημαντική αύξηση στα επίπεδα δεικτών οστικής απορρόφησης και οστικής παραγωγής σε σχέση με τα επίπεδα στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η αρνητική επίδραση της εμμηνόπαυσης, μέσω της διακοπής παραγωγής των οιστρογόνων, στην οστική μάζα

των γυναικών αποδεικνύεται από την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης οστεοπόρωσης στις γυναίκες από ότι στους άντρες (Jensen et al., 2002) αλλά και από την προστατευτική δράση της θεραπείας υποκατάστασης οιστρογόνων στην οστική μάζα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (Horsman et al., 1983). Η αύξηση στους δείκτες οστικής απορρόφησης (της τάξης του 50-150%) είναι ταχεία (Ebeling PR.,1996; Cosman F.,1996) και προηγείται για λίγους μήνες της αύξησης (της τάξεως του 50-100%) στους δείκτες οστικής παραγωγής (Garnero P.et al.,1996; Johansen JS.,1988; Cosman F.,1996). Ο αυξημένος ρυθμός οστικής ανακατασκευής προκαλεί ρωγμές στο σπογγώδες και πορωτικότητα στο φλοιώδες οστό, αύξηση των διατρήσεων των οστεοδοκίδων με αποτέλεσμα διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής και ελάττωση της επιμετάλλωσης του κολλαγόνου. Αυτοί οι μηχανισμοί αυξημένης ευθραυστότητας των οστών οδηγούν σταδιακά σε πολύ χαμηλή οστική μάζα. Στη διάρκεια των 5-10 χρόνων μετά την εμμηνόπαυση η απώλεια σπογγώδους οστού είναι πιο μεγάλη απ'την απώλεια φλοιώδους και οι αντίστοιχοι ρυθμοί απώλειας είναι περίπου 2-4% κι 1-2% το χρόνο. Στο διάστημα αυτό η γυναίκα μπορεί να χάσει το 25-30% του σπογγώδους οστίτη ιστού και το 10-15% του φλοιώδους οστίτη ιστού. Τα οστά που είναι πλούσια σε σπογγώδες ιστό είναι η σπονδυλική στήλη, το ισχίο και οι καρποί, με αποτέλεσμα τα κατάγματα στα σημεία αυτά να είναι πιο συχνά. Τα πρώτα πέντε χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, η ετήσια απώλεια οστικής μάζας μπορεί να φτάσει το 2%-5% (Cadarette et al.,2000). Αυτή η απώλεια οστικής μάζας συνήθως μειώνεται δέκα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, στο 1%-2% για κάθε χρόνο (Cummings et al.,2000). Περίπου 10-15 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση ο ρυθμός απώλειας, μετά την ηλικία των 65 ετών, είναι ο ίδιος μεταξύ αντρών και γυναικών.

Η κυτταρική βάση της αυξημένης απορρόφησης του οστού στην περίπτωση της έλλειψης οιστρογόνων δεν είναι πλήρως κατανοητή. Οι οστεοκλάστες φέρουν ειδικούς υποδοχείς για τα οιστρογόνα τα οποία συνδεδεμένα αναστέλλουν την οστική απορρόφηση. Πολλά δεδομένα δείχνουν ότι η έλλειψη οιστρογόνων διεγείρει την οστεοκλαστογένεση ενώ η χορήγηση τους ελαττώνει τον αριθμό των οστεοκλαστών *in vivo* πιθανότατα αναστέλλοντας την παραγωγή τους. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός αλλά μπορεί να δρουν καταστέλλοντας την ιντερλευκίνη-1,6 ή τον TNFα αλλά υπάρχουν και ενδείξεις για άμεση δράση στους οστεοβλάστες.

1.4.2 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ Ή ΤΥΠΟΥ 2 ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Ανάμεσα στους λόγους που θεωρούνται υπεύθυνοι για τον αυξημένο αριθμό καταγμάτων στα ηλικιωμένα άτομα είναι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D και ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (Matkovic 1980, Chapuy 1992).

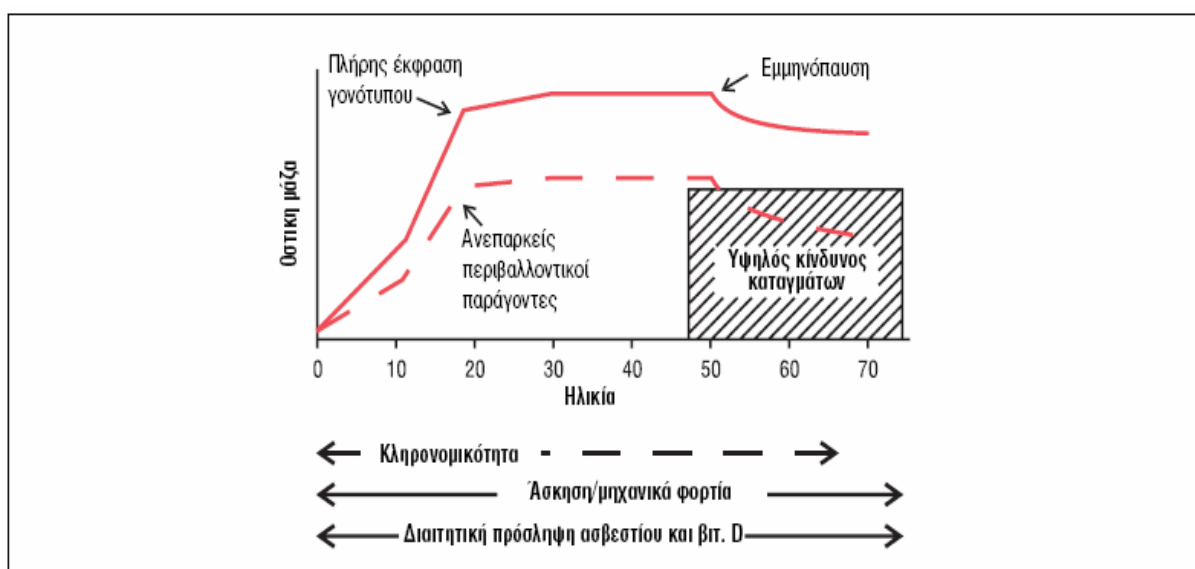
Μέχρι την ηλικία των 65 ετών, η εντερική απορρόφηση του ασβεστίου έχει μειωθεί περισσότερο από 50%, συγκριτικά με τους νεότερους ενήλικες (Lancet et al., 1970). Αυτή η μείωση οφείλεται στη μείωση στην σύνθεση της καλσιτριόλης απ'τους νεφρούς (Ebeling RP et al., 1994) λόγω έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας και στη μείωση της συγκέντρωσης της 25-υδροξυβιταμίνης D3 στο αίμα εξαιτίας μειωμένης έκθεσης στον ήλιο ή μειωμένης ικανότητας του δέρματος να συνθέσει τη βιταμίνη D. Χαμηλές συγκεντρώσεις ασβεστίου στο αίμα οδηγούν σε αύξηση της έκκρισης της παραθορμόνης, η οποία ενεργοποιεί τη σύνθεση καλσιτριόλης. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός.. Η αυξημένη συγκέντρωση της παραθορμόνης στο αίμα, παρόλο που μπορεί να είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια οδηγεί σε αυξημένη οστική απορρόφηση και επομένως σε αυξημένο ρυθμό οστικής ανακατασκευής.

1.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Ο κίνδυνος για εμφάνιση οστεοπόρωσης εξαρτάται τόσο απ'την τιμή της κορυφαίας οστικής μάζας που επιτεύχθηκε κατά τα πρώτα έτη της ενηλικίωσης, όσο και απ'το ρυθμό απώλειας οστού αργότερα κατά τη διάρκεια της ζωής. Μερικοί απ'τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της οστεοπόρωσης επηρεάζουν τη σταθεροποίηση του οστού κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, ενώ άλλοι καθορίζουν τον ρυθμό οστικής απώλειας μετά την εμμηνόπαυση σε γυναίκες και στους άντρες μετά την ηλικία των 55 ετών.

Η οστική πυκνότητα έχειδειχθεί ότι είναι ο σημαντικότερος παράγοντας που καθορίζει τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης. Ωστόσο, δεν είναι ο μόνος γιατί σημαντικό ρόλο παίζει και η ποιότητα του οστού η οποία εξαρτάται απ'την αρχιτεκτονική του οστού, απ'τον ρυθμό οστικού μεταβολισμού, τη συσσώρευση φθαρμένου οστού, τον βαθμό επιμετάλλωσης και τα χαρακτηριστικά του κολλαγόνου και της ασβεστοποίησης. Η οστική πυκνότητα λοιπόν που αποτελούσε μέχρι τώρα ακρογωνιαίο λίθο στη διάγνωση της οστεοπόρωσης, καθώς και στην εκτίμηση των διάφορων θεραπευτικών σχημάτων πρέπει να εκτιμάται με προσοχή.

Επειδή όμως σήμερα δεν υπάρχει αξιόπιστη μέθοδος εκτίμησης της ποιότητας του οστού ευρέως χρησιμοποιούμενη, εξακολουθεί να χρησιμοποιείται η οστική πυκνότητα, αλλά δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι υπάρχουν και παράγοντες κινδύνου ανεξάρτητοι απ' αυτήν. Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που αλληλεπιδρώντας συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου οστεοπορωτικών καταγμάτων, όπως κλινικοί, φαρμακευτικοί, συμπεριφοριστικοί, διατροφικοί, γενετικοί, και άλλοι (εικόνα 3) (Cooper, 1999). Οι κλινικοί, οι συμπεριφοριστικοί, οι διατροφικοί και οι φαρμακευτικοί παράγοντες αποτελούν μεταβλητούς παράγοντες ενώ η ηλικία, το φύλο και οι γενετικοί παράγοντες αποτελούν μη μεταβλητούς παράγοντες.



Εικόνα3 : Η οστική μάζα στα στάδια της ζωής και οι κυριότεροι παράγοντες που την επηρεάζουν.

1.5.1 ΜΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

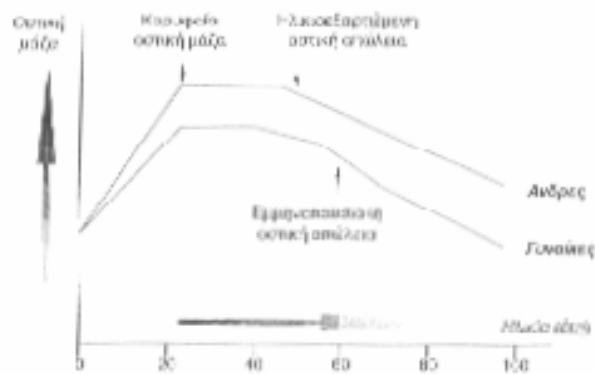
1.5.1.1 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Στους παράγοντες αυτούς περιλαμβάνονται η φυλή και η κληρονομική προδιάθεση. Μελέτες έχουν δείξει ότι πάνω από 80% της μεταβλητότητας της μέγιστης οστικής πυκνότητας αποδίδεται στη γενετική προδιάθεση με πολυάριθμα γονίδια όχι καλά μελετημένα να την επηρεάζουν (Slemenda CW et al., 1991; Patel et al., 2000). Τα κορίτσια γυναικών που έχουν οστεοπορωτικά κατάγματα έχουν μικρότερη οστική μάζα απ' την αναμενόμενη για την ηλικία τους. (Seeman E. et al., 1989). Συγγενείς πρώτου βαθμού γυναικών με οστεοπόρωση έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν μικρότερη οστική μάζα απ' αυτές που δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης. Φυσικά η

γενετική προδιάθεση δεν αναφέρεται μόνο σε γυναίκες συγγενείς (μητέρα,γιαγιά) αλλά και σε άντρες αφού γνωρίζουμε καλά ότι η οστεοπόρωση πλήττει και τα δύο φύλα. Επίσης, οι έγχρωμοι έχουν υψηλότερη οστική μάζα από τους λευκούς ή τους Ασιάτες, κάτι που επίσης οφείλεται σε γενετική επιρροή. Γι' αυτό και η εμφάνιση των καταγμάτων ισχίου είναι πιο συχνή στους λευκούς και στους Ασιάτες σε σύγκριση με τους έγχρωμους της Αφρικής και της Αμερικής (Cummings et al., 1985; Melton et al., 1988). Η επίδραση της γενετικής προδιάθεσης γίνεται λιγότερη σημαντική στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Nordin et al.,1995).

1.5.1.2 ΦΥΛΟ

Μία στις έξι γυναίκες και ένας στους δεκαέξι άντρες προσβάλλονται από οστεοπόρωση, πιθανότητα που αυξάνεται με την ηλικία. Οι παράγοντες κινδύνου είναι οι ίδιοι και για τα δύο φύλα με τη διαφορά ότι οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν κάποιο οστεοπορωτικό κάταγμα εξαιτίας της πιο ισχυρής επίδρασης των παραγόντων κινδύνου σ' αυτές. Τα ποσοστά σπονδυλικών καταγμάτων στα δύο φύλα δεν διαφέρουν, απλά επειδή οι γυναίκες κατά μέσο όρο ζουν περισσότερο, η πιθανότητα να υποστούν οστεοπορωτικό κάταγμα μετά την ηλικία των 50 ετών είναι 16%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τους άντρες ανέρχεται στο 5% (Jacques et al., 2002). Ενώ η οστεοπόρωση κατά το παρελθόν σε μεγάλο ποσοστό δεν λαμβανόταν υπόψη για τους άντρες, τώρα αναγνωρίζεται ότι η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων ισχίου στις μεγάλες ηλικίες και σ' αυτούς είναι παρόμοια περίπου μ' αυτή των γυναικών, με συχνότητα εμφάνισης ένας στους τρεις συνολικά υπερήλικες άντρες (Bonner 1998). Αν και οι γυναίκες χάνουν απότομα και γρήγορα οστική μάζα την περίοδο μετά την εμμηνόπαυση, ανάμεσα στα 65 και 70 έτη η απορρόφηση του ασβεστίου ελαττώνεται με τον ίδιο τρόπο και στα δύο φύλα, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα παρόμοιο ρυθμό απώλειας οστικής μάζας τόσο για τους άντρες όσο και για τις γυναίκες.



Σχήμα 3-1 : Μεταβολές της οστικής μάζας με την πάροδο της ηλικίας, σε ένορκους (μεγαλύτερη) και σε γυναίκες (μικρότερη) (Τροποποιήσιμο από στοιχεία: Comarion JE, Mineral Pharmacol Ther, 9:237-250, 1995).

1.5.1.3 ΗΛΙΚΙΑ

Η ηλικία φαίνεται να αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα απ'τον οποίο εξαρτάται βασικά και η οστική πυκνότητα. Τα πρώτα πέντε χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, η ετήσια απώλεια οστικής μάζας μπορεί να φτάσει το 2%-5% (Cadarette et al.,2000). Αυτή η απώλεια οστικής μάζας συνήθως μειώνεται δέκα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, στο1%-2% για κάθε χρόνο (Cummings et al.,2000). Μέχρι την ηλικία των 65 ετών, η εντερική απορρόφηση απορρόφηση του ασβεστίου έχει μειωθεί περισσότερο από 50%, συγκριτικά με τους νεότερους ενήλικες (Lancet et al., 1970). Αυτή η μείωση οφείλεται στη μείωση στην σύνθεση της καλσιτριόλης απ'τους νεφρούς (Ebeling RP et al., 1994) και στη μείωση της συγκέντρωσης της 25-υδροξυβιταμίνης D3 στο αίμα εξαιτίας μειωμένης έκθεσης στον ήλιο ή μειωμένης ικανότητας του δέρματος να συνθέσει τη βιταμίνη D. Ανάμεσα στους λόγους που θεωρούνται υπεύθυνοι για τον αυξημένο αριθμό καταγμάτων στα ηλικιωμένα άτομα είναι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D και ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (Matkovic 1980, Chapuy 1992). Ένας σημαντικός παράγοντας για την πτώση των ηλικιωμένων που έχει ως αποτέλεσμα το κάταγμα είναι και η νευρομυική αστάθεια. Το κάταγμα του ισχίου έχει την τάση να παρουσιάζεται σε περισσότερο προχωρημένη ηλικία με σταδιακά αυξανόμενη συχνότητα (Matkovic 1980; Cummings 1985). Ο κίνδυνος να υποστεί κάταγμα του ισχίου μια γυναίκα 50 ετών ανέρχεται στο 9%, αυξάνεται στο 12% στην ηλικία των 70 ετών και στα

18% έως την ηλικία των 90 ετών. Οι αντίστοιχες τιμές για τον άντρα είναι 2%, 4% και 8% (Martin 1991).

Πίνακας 1: Μέση 10-ετή πιθανότητα(%) για την εμφάνιση οστεοπορωτικού κατάγματος ανάλογα την ηλικία, το φύλο και την οστική μάζα (BMD) εκφρασμένη ως T-score (Kanis et al.2001)

Άντρες

Ηλικία(έτη)	Πιθανότητα %	T-score				
		1	0	-1	-2	<-2,5
50	3.3	1.8	2.7	4.2	6.3	9.2
55	3.9	1.9	3.0	4.6	7.0	10.4
60	4.9	2.5	3.6	5.4	7.9	11.6
65	5.9	3.0	4.3	6.2	8.8	13.0
70	7.6	3.4	5.1	7.4	10.9	16.2
75	10.4	4.1	6.3	9.6	14.4	21.5
80	13.1	5.3	7.7	11.1	15.8	23.2
85	13.1	5.3	7.5	10.4	14.3	21.4

Γυναίκες

50	6.0	2.4	3.8	5.9	9.2	13.9
55	7.8	2.6	4.1	6.7	10.7	16.8
60	10.6	3.2	5.1	8.2	13.0	20.5
65	14.3	4.0	6.3	10.0	15.6	24.9
70	18.9	4.3	7.1	11.5	18.3	29.8
75	22.9	4.2	7.0	11.8	19.4	32.6
80	26.5	4.6	7.7	12.7	20.5	34.4
85	27.0	4.5	7.4	12.0	19.1	33.1

1.5.2 ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

1.5.2.1 ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- **ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ**

Η οστική πυκνότητα έχειδειχθεί ότι είναι ο σημαντικότερος παράγοντας που καθορίζει τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης. Η οστική πυκνότητα καθορίζεται από την κορυφαία οστική πυκνότητα που έχει επιτευχθεί στα νεανικά χρόνια και απ'την οστική απώλεια στα μετέπειτα χρόνια. Το “χτίσιμο” της οστικής μάζας ξεκινά ενδομήτρια και τυπικά

ολοκληρώνεται στη τρίτη δεκαετία της ζωής, με κύρια καθορίζουσα παράμετρο σε αυτή τη διαδικασία την οστική μάζα που προσλαμβάνεται κατά την εφηβεία (Cooper, 1999; Mora και Gilsanz, 2003). Επιπλέον τα πρώτα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση η απώλεια οστού επιταχύνεται (Garnero et al., 1996) και η οστική μάζα συνεχίζει να μειώνεται με την πρόοδο της ηλικίας (Klotzbuecher et al., 2000). Η οστική πυκνότητα έχει συσχετιστεί με τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων και μάλιστα αποτελεί τον πιο ισχυρό παράγοντα πρόβλεψης τους, ιδιαίτερα δε για τα άτομα που δεν έχουν υποστεί κάποιο είδος κατάγματος (Marshall D. et al., 1996). Άλλωστε η κατηγοριοποίηση και ο διαχωρισμός σε οστεοπενία και οστεοπόρωση, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), έχει γίνει με κριτήριο την οστική πυκνότητα με πληθυσμό αναφοράς Καυκάσιες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Βάσει των κριτηρίων του WHO, οστική πυκνότητα μεγαλύτερη ή ίση με 2,5 τυπικές αποκλίσεις κάτω απ'τον μέσο όρο νεαρών ενήλικων, ορίζεται ως οστεοπόρωση και οστική πυκνότητα με τιμή μεταξύ 1 έως 2,5 τυπικές αποκλίσεις κάτω απ'την αντίστοιχη νεαρών ενήλικων ορίζεται ως οστεοπενία (WHO, 1994). Γυναίκες με οστεοπενία έχουν χαμηλότερο κίνδυνο να υποστούν οστεοπορωτικό κάταγμα από τις γυναίκες με οστεοπόρωση, αλλά διατρέχουν περισσότερο κίνδυνο απ'τις γυναίκες με φυσιολογική οστική πυκνότητα.

- **ΟΡΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ**

- Ανεπάρκεια οιστρογόνων

Από όλους τους παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν τον ρυθμό οστικής απώλειας, ο πλέον σημαντικός θεωρείται η ανεπάρκεια οιστρογόνων. Αυτή είναι η καθαρά υπεύθυνη για την αύξηση της οστικής απορρόφησης που χαρακτηρίζει την οστεοπόρωση. Συνήθως η κατάσταση αυτή είναι συχνότερη μετά την εμμηνόπαυση. Μπορεί όμως να είναι αποτέλεσμα και άλλων σοβαρών καταστάσεων όπως της νευρογενούς ανορεξίας και της υπερβολικής σωματικής άσκησης. Μελέτες σε νέες γυναίκες με αμηνόρροια οφειλόμενη σε έντονη αθλητική δραστηριότητα, νευρογενή ανορεξία και άλλες αιτίες, έδειξε ότι η ανεπάρκεια οιστρογόνων σε κάθε ηλικία έχει άμεση σχέση με την απώλεια της οστικής μάζας (Fisher 1986). Η ωοθηκεκτομή ή εμμηνόπαυση και υποοιστρογονικές καταστάσεις οποιασδήποτε αιτιολογίας σχετίζονται με

απώλεια οστού (Robinson 1995). Γυναίκες με χαμηλή κορυφαία οστική μάζα κατά την εμμηνόπαυση και με ταχύ ρυθμό οστικής απώλειας μετά απ' αυτήν είναι πολύ πιθανόν να παρουσιάσουν οστεοπορωτικό κάταγμα.

Ανεπάρκεια ανδρογόνων

Η ανεπάρκεια των ανδρογόνων αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα οστεοπόρωσης στους άντρες (Finkelstein 1987) λόγω της ελάττωσης του σχηματισμού του οστού (Francis 1986). Μπορεί όμως να συμβάλλει στην ανάπτυξη οστεοπόρωσης και στις γυναίκες (Nordin 1985). Παρατηρήθηκε μια αρνητική συσχέτιση της οιστραδιόλης του ορού με την πάροδο της ηλικίας καθώς και θετική συσχέτιση των επιπέδων της ελεύθερης τεστοστερόνης και της οιστραδιόλης του ορού με την οστική πυκνότητα. Φαίνεται ότι η οστική πυκνότητα των αντρών εξαρτάται περισσότερο απ'τα ελαττωμένα με την ηλικία επίπεδα της οιστραδιόλης ορού, παρά από εκείνα της τεστοστερόνης (Τροβάς 1999).

- **ΗΛΙΚΙΑ ΕΜΜΗΝΑΡΧΗΣ, ΗΛΙΚΙΑ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ, ΤΥΠΟΣ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ**

Η απώλεια οστικής μάζας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει συσχετιστεί σημαντικά με τα χρόνια από την εμμηνόπαυση και η ηλικία εμμηνόπαυσης μαζί με τα χρόνια απ'την εμμηνόπαυση καθορίζουν την απώλεια οστικής μάζας που θα επέλθει με την πάροδο του χρόνου (Nordin B.E.C. et al.,1995). Γυναίκες με όψιμη εμμηναρχή φαίνεται να έχουν σημαντικά μειωμένη κορυφαία οστική μάζα. Σχετικά με τον τύπο εμμηνόπαυσης, δεν υπάρχει αποδεδειγμένη άποψη ότι η υστερεκτομή αυξάνει τον κίνδυνο οστεοπόρωσης σε σχέση με τη μη φυσιολογική εμμηνόπαυση (Nordin et al.,1995). Άρα ο τύπος εμμηνόπαυσης δεν επηρεάζει την επακόλουθη απώλεια οστού.

- **ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ**

Βιοχημικές μελέτες έχουν δείξει ότι το στρες που εφαρμόζεται στον σκελετό επηρεάζει την γεωμετρία του οστού, την αρχιτεκτονική του και τη σύνθεση της θεμέλιας ουσίας (Carter DR et al., 1996). Το σωματικό βάρος, που

αντιπροσωπεύει το πιο συνεχόμενο βάρος που εφαρμόζεται στο σκελετό είναι ένας σημαντικός παράγοντας που καθορίζει την οστική μάζα. Το αυξημένο σωματικό βάρος λόγω του αυξημένου λίπους οδηγεί σε μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα. Δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένος ο ρόλος του λιπώδους ιστού στη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα (Nordin et al., 1993). Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλό σωματικό βάρος, χαμηλό λιπώδη ιστό και χαμηλό δείκτη μάζας σώματος βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ταχείας οστικής απώλειας και συνεπώς οστεοπόρωσης (Ravn και συν. 1999).

- **ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ**

Το ιστορικό ενός προηγούμενου κατάγματος αυξάνει την πιθανότητα το άτομο να υποστεί και άλλο και μάλιστα διατρέχει 1,5 με 9,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο. Βέβαια για τον προσδιορισμό του κινδύνου αξιολογούνται τόσο η ηλικία και το σημείο που το άτομο υπέστη το κάταγμα, όσο και ο αριθμός των προηγούμενων καταγμάτων. Για τα σπονδυλικά κατάγματα που είναι και τα πιο συνήθη, έχει βρεθεί ότι το 20% των ατόμων που έχουν υποστεί τέτοιου είδους κάταγμα, υπέστησαν και δεύτερο ένα χρόνο αργότερα. Όμως τα σπονδυλικά κατάγματα είναι προγνωστικός δείκτης και για την εμφάνιση κατάγματος στο ισχίο και μάλιστα σε γυναίκες ηλικίας έως 70 ετών, ο κίνδυνος εμφάνισης κατάγματος ισχίου διπλασιάστηκε από 3% σε 6%. Αξιολογώντας μικτούς πληθυσμούς αντρών και γυναικών, τα άτομα με προηγούμενο ιστορικό κατάγματος διατρέχουν 2,2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν και δεύτερο, σε σχέση με τα άτομα που δεν έχουν υποστεί κανένα (Jacques et al., 2002).

1.5.2.2 ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- **ΚΑΠΝΙΣΜΑ**

Σε σύγκριση με τις μη καπνίστριες, οι γυναίκες που καπνίζουν τείνουν να χάνουν οστό πιο γρήγορα, να έχουν χαμηλότερη οστική μάζα (Krall EA et al., 1991) και να φτάνουν την εμμηνόπαυση 2 χρόνια νωρίτερα (Kato I et al., 1998). Επιπρόσθετα, κάποια δεδομένα δείχνουν ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές

γυναίκες που καπνίζουν εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά καταγμάτων απ' τις μη καπνίστριες. Οι μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα επηρεάζει αρνητικά την οστική μάζα δεν είναι γνωστοί, παρόλο που υπάρχουν αποδείξεις για το ότι η νικοτίνη εμπλέκεται στην απορρόφηση του ασβεστίου (Nordin 1995) και μειώνει τα επίπεδα της 17-β οιστραδιόλης (Jensen J et al., 1985). Το κάπνισμα έχει μικρότερη επίδραση στην οστική μάζα απ' ό,τι η κατανάλωση αλκοόλ ενώ ο συνδυασμός αυξημένης κατανάλωσης αλκοόλ και καπνίσματος ίσως έχει τη μεγαλύτερη επίδραση. Ακόμα και η πολύ μικρή χρήση της νικοτίνης επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό.

- ΑΛΚΟΟΛ

Αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ (ορισμένη απ' τη μελέτη Framingham ως 7 oz ή περισσότερα την εβδομάδα) έχει δείχθει ότι αυξάνει τον κίνδυνο για πτώσεις και κατάγματα του ισχίου. Ωστόσο, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ σε γυναίκες ηλικίας 65 ετών και άνω έχει θετική επίδραση στην οστική μάζα (Rapuri PB et al., 2000) και μειώνει τον κίνδυνο για κατάγματα ισχίου (Felson DT et al., 1995). Το όριο κατανάλωσης οινοπνεύματος είναι 207ml ανά εβδομάδα για τις γυναίκες και 414ml για τους άντρες. Η δράση του στη διατροφή ελέγχεται και είναι διαφορετική για τους περιστασιακούς και τους μέτριους πότες και τους καταχραστές. Αρχικά παράγει επιπλέον θερμίδες προάγοντας τον οστικό σχηματισμό, σε μεγαλύτερη όμως κατανάλωση αντικαθιστά άλλες πηγές ενέργειας, ελαττώνει την ενέργεια από τις πρωτεΐνες και τα λίπη. Στους χρόνιους πότες αναστέλλει την όρεξη και γενικώς διαταράσσει το μεταβολισμό, με επακόλουθο την κακή θρέψη.

- ΚΑΦΕΪΝΗ

Υψηλή πρόσληψη καφεΐνης (τάξης των 4 φλιτζανιών την ημέρα) αυξάνει την απέκκριση ασβεστίου απ' τα ούρα και σχετίζεται με μειωμένη οστική πυκνότητα παρόλο που το αποτέλεσμα μειώνεται ή εξαλείφεται με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου. Σχετίζεται με απώλεια οστικής μάζας, ιδιαίτερα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου (Harris S. S. 1998).

- ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ

Βιοχημικές μελέτες έχουν δείξει ότι το στρες που εφαρμόζεται στον σκελετό επηρεάζει την γεωμετρία του οστού, την αρχιτεκτονική του και τη σύνθεση της θεμέλιας ουσίας (Carter DR et al., 1996). Το σωματικό βάρος, που αντιπροσωπεύει το πιο συνεχόμενο βάρος που εφαρμόζεται στο σκελετό είναι ένας σημαντικός παράγοντας που καθορίζει την οστική μάζα. Εκτός από το σωματικό βάρος οι ασκήσεις με βάρη έχουν θετική επίδραση στον σκελετό και η μεγάλης έντασης δραστηριότητα με υψηλή επίδραση και στο καρδιαγγειακό όπως η αερόβια άσκηση διεγείρει την οστεογένεση. Η σωματική άσκηση έχει διαφορετικά αποτελέσματα στα οστά ανάλογα με την ένταση, τη συχνότητα, την διάρκεια και την ηλικία που θα αρχίσει. Μελέτες έχουν δείξει ότι η σωματική άσκηση οδηγεί σε μεγαλύτερη οστική μάζα τα παιδιά και τους εφήβους και σε μικρότερο βαθμό τους ενήλικες. Επίσης η ένταση της άσκησης είναι πιο σημαντική απ'τη διάρκεια. Τα ακριβώς αντίθετα της συστηματικής άσκησης όπως η παρατεταμένη κατάκλιση, ή η ημιπληγία σχετίζονται με ταχεία και σημαντική απώλεια βάρους. Τα αποτελέσματα της άσκησης στην οστική μάζα οφείλονται στην κινητοποίηση των οστεοβλαστών (Gutin B et al., 1992). Η άσκηση επίσης μειώνει τον κίνδυνο πτώσης, ενώ δεν είναι ξεκάθαρο αν επηρεάζει τον κίνδυνο κατάγματος αφού έχει συμβεί η πτώση.

1.5.2.3 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- ΠΡΩΤΕΪΝΗ

Δίαιτες με μέτρια ποσότητα πρωτεΐνης σε υγιείς ηλικιωμένους (της τάξης του 1,0-1,5g/kg) σχετίζονται με φυσιολογικό μεταβολισμό ασβεστίου και δεν αλλάζουν την ομοιοστασία του σκελετού. Επίσης σχετίζονται με αυξημένη μυϊκή μάζα και συνεπώς μειωμένο κίνδυνο πτώσης. Κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας επαρκής πρόσληψη πρωτεΐνης έχει συσχετιστεί με αύξηση της οστικής μάζας ενώ κατά την εφηβική ηλικία έχει συσχετιστεί με επίτευξη της κορυφαίας οστικής μάζας. Η αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης οδηγεί σε υπερκαλσιουρία εξαιτίας πολλών παραγόντων συμπεριλαμβανομένου των αλλαγών στην οξεοβασική ισορροπία (Anderson et al. 1998). Απ'την άλλη πλευρά η πολύ χαμηλή πρωτεϊνική πρόσληψη οδηγεί σε πρωτεϊνική κακή

θρέψη και σχετίζεται με μείωση στην οστική μάζα, αυξημένο κίνδυνο πτώσης και οστεοπορωτικά κατάγματα (Bonjour et al.,1995).

- ΦΩΣΦΟΡΟΣ

Ο φώσφορος μαζί με το ασβέστιο αποτελούν τα κυριότερα μέταλλα των οστών. Είναι απαραίτητος για τη σύνθεση των οστών κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και η υποφωσφαταιμία οδηγεί σε κινητοποίηση των οστεοκλαστών. Ο φώσφορος μειώνει την απέκκριση του ασβεστίου απ'τα ούρα. Η συνιστώμενη ημερήσια ποσότητα είναι 700 mg (Standing Committee on the Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine).

- BITAMINH D

Επαρκής πρόσληψη βιταμίνης D είναι σημαντική στην πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής απώλειας οστού. Σε χαμηλές και μέτριες προσλήψεις ασβεστίου, η απορρόφηση του ασβεστίου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την 1,25-διυδροξυβιταμίνη D3 ή καλσιτριόλη, που είναι η ενεργή μορφή της 25-υδροξυβιταμίνης D3. Τα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D3 στο αίμα προέρχονται απ'τη διατροφή και απ'την υποδόρια σύνθεση της βιταμίνης με τη βοήθεια της ηλιακής ακτινοβολίας UVB (290-315 nm). Τα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D3 στο αίμα δείχνουν την κατάσταση της βιταμίνης στον οργανισμό. Η μειωμένη συγκέντρωση της στο αίμα οδηγεί σε μειωμένη απορρόφηση του ασβεστίου, και συνεπώς μειωμένη συγκέντρωση του ασβεστίου του ορού. Αυτό οδηγεί σε υψηλές συγκεντρώσεις της παραθυρεοειδούς ορμόνης και στη συνέχεια σε αυξημένη οστική απορρόφηση, η οποία με το πέρασμα του χρόνου ίσως οδηγήσει σε κάταγμα.

Έρευνες έχουν δείξει ότι τα άτομα μεγάλης ηλικίας που έχουν υποστεί κάταγμα έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις 25-υδροξυβιταμίνης D3 στο αίμα απ'τα άτομα που δεν έχουν υποστεί κάποιο κάταγμα (Weatherall M 2000). Η συνιστώμενη ημερήσια ποσότητα βιταμίνης D για τις γυναίκες άνω των 50 ετών και μέχρι των 70 ετών είναι 10μg (400IU), ενώ για τις γυναίκες άνω των 70 ετών είναι 15μg (600IU) (Food and Nutrition Board of the National Academy of Sciences, 2000). Αυτή η συνιστώμενη ημερήσια ποσότητα για να μπορέσει να διατηρήσει τα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D3 στο αίμα

χρειάζεται καθημερινή έκθεση στον ήλιο διάρκειας 10-15 λεπτά, με ελαφριά ενδυμασία και σε ώρες μεσημεριού. Η συνιστώμενη ημερήσια ποσότητα δεν είναι επαρκής αν η έκθεση στον ήλιο είναι περιορισμένη (H. Glerup et al., 2000). Κάποιοι υποστηρίζουν ότι η ποσότητα της τάξης των 20mg ίσως είναι πιο κατάλληλη (Utiger RD et al., 1998). Το RDA δεν καλύπτεται για άτομα που δεν εκτίθενται αρκετά στον ήλιο π.χ γυναίκες μεγάλης ηλικίας που δεν βγαίνουν πολύ έξω, veiled γυναίκες. Στη σημερινή εποχή η έκθεση στον ήλιο είναι περιορισμένη (βαριά ενδυμασία, χρήση αντηλιακής προστασίας) λόγω ενημέρωσης των ανθρώπων για τους κινδύνους που κρύβει ο ήλιος σχετικά με τον καρκίνο και τη γήρανση. Επίσης είναι μειωμένες οι εξωτερικές δραστηριότητες λόγω μειωμένου ελεύθερου χρόνου. Επομένως τα RDA για όλες τις ηλικιακές ομάδες ίσως να χρειάζονται αναθεώρηση έτσι ώστε να προληφθεί η ανεπάρκεια της 25-υδροξυβιταμίνης D3 στον ορό ($5\text{ng/ml} < 25\text{-υδροξυβιταμίνη} < 12\text{ng/ml}$). Ειδικότερα, ο Holick (2004) προτείνει ημερήσια διαιτητική πρόσληψη $25\mu\text{g}$ (1000 IU) βιταμίνης D ιδιαίτερα σε συνθήκες ανεπαρκούς έκθεσης στον ήλιο. Η ανεπάρκεια οδηγεί σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και είναι πιο συχνή στις χώρες που δεν έχουν εφαρμόζουν εμπλουτισμό των τροφίμων με βιταμίνη D όπως η Ιαπωνία, ευρωπαϊκές χώρες όπως Ισπανία, Ιταλία, Ελλάδα ενώ είναι πιο σπάνια στις Ηνωμένες Πολιτείες, στη Βόρεια Ευρώπη όπως Δανία, Νορβηγία και Βέλγιο και στις Σκανδιναβικές χώρες όπου ο εμπλουτισμός εφαρμόζεται σε πολλά τρόφιμα και είναι συχνή η λήψη συμπληρωμάτων. Αξιοσημείωτο είναι ότι τα αποτελέσματα ενός πολύ πρόσφατου συμποσίου για την βιταμίνη D, έδειξαν την ανάγκη αναθεώρησης της υπάρχουσας σύστασης προτείνοντας διαιτητική πρόσληψη μεγαλύτερη από $50\mu\text{g}$ (2000 IU) την ημέρα για τους ενήλικες, πρόσληψη που αποτελεί το παρόν ανώτερο επιτρεπόμενο όριο (Hollis, 2005). Απ'την άλλη πλευρά η μεγάλη πρόσληψη βιταμίνης όταν φτάσει τα τοξικά επίπεδα οδηγεί σε υπερκαλσιουρία, αύξηση της οστικής απορρόφησης, υπερασβεστιαμία και αυξημένο κίνδυνο για δημιουργία νεφρολιθίασης.

- ΑΣΒΕΣΤΙΟ

Επαρκείς ποσότητες ασβεστίου είναι απαραίτητες για την επίτευξη της κορυφαίας οστικής μάζας που είναι γενετικά προκαθορισμένη (Nieves JW et al., 1995) αλλά και μετά την επίτευξη της η ανάγκη για κάλυψη των ημερήσιων

ποσοτήτων παραμένει έτσι ώστε να μειωθεί ο ρυθμός οστικής απώλειας και να μειωθεί ο κίνδυνος οστεοπορωτικών καταγμάτων (The North American Menopause Society, 2002). Η διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου σχετίζεται στενά με τη λήψη γαλακτοκομικών προϊόντων. Έχει παρατηρηθεί ότι ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης μεταξύ γυναικών που κατανάλωναν ένα ή περισσότερα ποτήρια γάλατος ημερησίως μέχρι την ηλικία των 25 ετών ήταν 11%, ενώ μεταξύ εκείνων με μικρότερη κατανάλωση ήταν 43% (Ανδριανάκος 2000). Κατά τη διάρκεια αλλά και μετά την εμμηνόπαυση πολλαπλοί παράγοντες αυξάνουν τις ημερήσιες ανάγκες για ασβέστιο. Στην εμμηνόπαυση συμβαίνει μια αύξηση της απέκκρισης ασβεστίου απ'τα ούρα (Nordin BEC et al., 1987). Επίσης, μέχρι την ηλικία των 65 ετών, η εντερική απορρόφηση έχει μειωθεί περισσότερο από 50%, συγκριτικά με τους νεότερους ενήλικες. (Lancet et al., 1970). Το ισοζύγιο του ασβεστίου επηρεάζεται απ'την πρόσληψη, την απορρόφηση και την απέκκριση του, με τα δύο τελευταία να είναι στατιστικά πιο σημαντικά απ'το πρώτο. Όταν η απορρόφηση και η απέκκριση του ασβεστίου είναι μεγαλύτερα απ'την πρόσληψη του τότε έχουμε αρνητικό ισοζύγιο και τα επίπεδα ασβεστίου του πλάσματος είναι χαμηλά. Συνέπεια αυτού είναι η ενεργοποίηση της έκκρισης της παραθορμόνης απ'τους παραθυροειδείς αδένες. Στη συνέχεια πραγματοποιείται η κύρια λειτουργία της παραθορμόνης που σχετίζεται με τα οστά και είναι η διέγερση της οστικής απορρόφησης έτσι ώστε να απελευθερωθεί ασβέστιο απ'τα οστά. Σε μια μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μέσης ηλικίας 70 ετών έδειξε ότι μετά από αύξηση πρόσληψης ασβεστίου από 800 σε 2400mg ασβέστιο οδήγησε σε μείωση της παραθορμόνης σε ένα 24ωρο (McKane R et al., 1996). Χρόνια ανεπάρκεια ασβεστίου οδηγεί σε αρνητικό ισοζύγιο και η απορρόφηση του οστού συνεχίζεται οδηγώντας σε οστεοπόρωση (Nordin BEC et al., 1997). Η συνιστώμενη ημερήσια ποσότητα ασβεστίου για τις γυναίκες άνω των 50 ετών είναι 1200 mg (Food and Nutrition Board of the National Academy of Sciences, 2000). Η ποσότητα ασβεστίου που προτείνεται στις γυναίκες που βρίσκονται σε εμμηνόπαυση για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης είναι 1200 mg (NAMS)

- **NATPIO**

Το 90% του νατρίου λαμβάνεται απ'το αλάτι, το οποίο συνήθως ξεπερνάει σε ποσότητα ημερησίως τα 6g ημερησίως. Η αύξηση της πρόσληψης νατρίου απ'τη διατροφή σχετίζεται άμεσα με υψηλή απέκκριση ασβεστίου απ'τα ούρα και μάλιστα αύξηση της τάξης των 100mmol/ημέρα (ή 5,8g NaCl) προκαλεί μια πρόσθετη απώλεια ασβεστίου απ'τα ούρα ίση με 0,6mmol/ημέρα, τόσο σε νεαρούς ενήλικες όσο και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αυτό παρατηρείται σε μειοψηφία του πληθυσμού γιατί η απάντηση του οργανισμού στην αύξηση της πρόσληψης νατρίου εξαρτάται άμεσα από την ευαισθησία του (Ginty et al. 1998.,1998; Shortt and Flynn, 1990; Shortt et al.,1988) και η πλειοψηφία του πληθυσμού δεν είναι νατριο-ευαίσθητοι. Πρόσληψη αλατιού της τάξης των 9g την ημέρα δεν αποτελεί κίνδυνο για οστεοπόρωση. Επίσης δε μπορούμε να συμπεράνουμε απ'τη υπάρχουσα βιβλιογραφία ότι μια μείωση στην πρόσληψη αλατιού από 9 σε 6 gr θα οδηγήσει στην πρόληψη της οστεοπόρωσης (A.J. Cohen, 2000).

- **ΜΑΓΝΗΣΙΟ**

Το μαγνήσιο συμμετέχει στο σχηματισμό των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη. Η έλλειψη του μαγνησίου επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό επειδή μειώνει την οστεοβλαστική δραστηριότητα, την επιμετάλλωση του οστεοειδούς και διαταράσσει την ωρίμανση του υδροξυαπατίτη. Ουσιαστικότερη όμως είναι η έμμεση επίδραση του μαγνησίου στα οστά μέσω των αλληλεπιδράσεων του με το ασβέστιο, την παραθορμόνη και τη βιταμίνη D. Μελέτες σε ποντίκια έχουν δείξει ότι η χορήγηση μαγνησίου αυξάνει την αντοχή των οστών και την οστική μάζα. Σε ωθηκεκτομηθέντα ζώα (μοντέλο μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών) η χορήγηση αυξάνει την οστική μάζα. Αν και το μαγνήσιο θεωρείται ένας απ'τους παράγοντες της οστεοπόρωσης, τα δεδομένα είναι ακόμα περιορισμένα και αντιφατικά (Γεράκης 2000).

1.5.2.4 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η χρήση κορτικοστεροειδών είναι η πιο γνωστή αιτία για δευτερεύουσα οστεοπόρωση. Η μακροχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών για διαταραχές όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

σχετίζεται με υψηλή συχνότητα καταγμάτων. Επίσης η συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών για περίοδο μεγαλύτερη των 2 μηνών αποτελεί έναν ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την απώλεια οστικής μάζας και την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων. Μάλιστα η ημερήσια λήψη 7,5mg πρεδνιζόνης, ενοχοποιείται για την απώλεια οστικής μάζας. Ανεξάρτητα του αιτίου λήψης πρεδνιζόνης και των ασθενειών που σχετίζονται με θεραπεία υπό κορτικοστεροειδή, η ημερήσια λήψη 2,5 mg πρεδνιζόνης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο, τουλάχιστο όσων αφορά την απώλεια οστικής μάζας (Van Staa et al.,2000). Άλλες καταστάσεις που ασκούν αρνητική επίδραση στο οστό είναι το πολλαπλό μυέλωμα, ενδοκρινικές διαταραχές όπως ο υπερθυρεοειδισμός, το σύνδρομο Cushing και ο υπογοναδισμός, και γαστρεντερικές διαταραχές όπως σύνδρομο δυσαπορρόφησης και ηπατοπάθεια.

1.5.3 ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

ΕΠΟΧΗ ΚΑΙ ΤΟΠΟΘΕΣΙΑ

Τα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D3 στο αίμα προέρχονται απ'τη διατροφή και απ'την υποδόρια σύνθεση της βιταμίνης με τη βοήθεια της ηλιακής ακτινοβολίας UVB (290-315 nm). Η σύνθεση της 25-υδροξυβιταμίνης D3 ρυθμίζεται απ'την ποσότητα της ακτινοβολίας που φθάνει στο δέρμα (Matsuoka, Hollis, B.W et al., 1988). Η ακτινοβολία που λαμβάνουμε πέρα απ'την ενδυμασία, τη χρήση αντηλιακής προστασίας και τις ώρες έκθεσης στον ήλιο, εξαρτάται απ' την εποχή και το γεωγραφικό πλάτος της χώρας. Οι δύο τελευταίοι είναι παράγοντες αμετάβλητοι. Η γωνία του ήλιου που εξαρτάται από την ώρα της ημέρας, την εποχή και το γεωγραφικό πλάτος της περιοχής είναι καθοριστικός παράγοντας της υποδόριας σύνθεσης της βιταμίνης D3. Όταν η γωνία της ηλιακής ακτινοβολίας είναι λοξή, πράγμα που συμβαίνει νωρίς το πρωί, αργά το απόγευμα και τη χειμερινή περίοδο, ένα μικρό ποσό της ακτινοβολίας φτάνει στην επιφάνεια της γης. Επίσης αυτό συμβαίνει σε περιοχές με μεγάλο γεωγραφικό πλάτος. Για παράδειγμα οι κάτοικοι της Βοστώνης, του Καναδά και της Νορβηγίας που βρίσκονται σε μεγάλο γεωγραφικό πλάτος ($>35^{\circ}$) δε μπορούν να συνθέσουν ποσότητες βιταμίνης D3 στο δέρμα για τους 3-4 χειμερινούς μήνες (Νοέμβριο-Φεβρουάριο) επειδή η γωνία της ηλιακής ακτινοβολίας είναι λοξή (Michael F Holick, 2004). Σε χώρες γύρω απ'τον Ισημερινό η σύνθεση της βιταμίνης D3 στο δέρμα είναι συνεχής

καθ' όλη τη διάρκεια του χρόνου. Οι διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης της ανεπάρκειας της 25-υδροξυβιταμίνης D3 στον ορό ανθρώπων που ζουν σε διαφορετικές χώρες κατά ένα μέρος οφείλονται στην διαφορετική έκθεση στον ήλιο, και όχι στις φυλετικές διαφορές. Ο ευρωπαϊκός πληθυσμός είναι σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ανεπάρκειας επειδή η ήπειρος βρίσκεται σε μεγάλο γεωγραφικό πλάτος. Έχει δειχθεί ότι τα άτομα που έχουν υποστεί κάταγμα έχουν χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D από τα άτομα που δεν έχουν υποστεί (Baker, M.R.et al.,1997). Εποχικές διακυμάνσεις στα επίπεδα της 25(OH)D έχουν ως αποτέλεσμα τη μεγάλη μείωση κατά τη διάρκεια του χειμώνα που μπορεί να οδηγήσει σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό.

1.6 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΟΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ Ή ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΕΝΑΛΛΑΓΗΣ

Η απομόνωση και ο χαρακτηρισμός κυτταρικών και εξωκυτταρικών στοιχείων της σκελετικής θεμέλιας ουσίας οδήγησε στην ανάπτυξη βιοχημικών δεικτών, που αντανakλούν ειδικά είτε την οστική απορρόφηση, είτε την οστική παραγωγή (εικόνα 6). Κατά την τελευταία δεκαετία πολλές προ-κλινικές και κλινικές μελέτες απέδειξαν ότι οι δείκτες της οστικής παραγωγής και απορρόφησης αντανakλούν αλλαγές του οστικού μεταβολισμού σε διαφορά ερεθίσματα όπως ωοθηκεκτομή, άσκηση, ακινητοποίηση, ανεπάρκεια βιταμίνης D, υπερθυρεοειδισμό, χορήγηση γλυκοκορτικοστεροειδών, οιστρογόνων, παραθορμόνης, αυξητικής ορμόνης κ.λ.π.. Έτσι ο προσδιορισμός τους καθίσταται σημαντικό εργαλείο στην εκτίμηση της φυσιολογίας και παθοφυσιολογίας του οστικού μεταβολισμού. Αυτοί οι βιοχημικοί δείκτες εάν μετρηθούν και ερμηνευθούν σωστά αποτελούν χρήσιμα εργαλεία στην κατανόηση της παθογένειας και στη θεραπευτική αντιμετώπιση των μεταβολικών νοσημάτων των οστών. Παρόλαυτα, πάντα θα πρέπει να υπάρχουν υπόψιν διάφοροι περιορισμοί της χρήσης αυτών των δεικτών. Πρώτον κάποιοι από αυτούς μπορούν να αντανakλούν ταυτόχρονα, τόσο την οστική παραγωγή όσο και την οστική απορρόφηση. Επιπλέον, μερικοί από αυτούς βρίσκονται και σε άλλους, πλην του οστίτη, ιστούς και επομένως τα επίπεδα τους μπορεί να μην αντανakλούν πλήρως τον οστικό μεταβολισμό. Τέλος μεταβολές στα επίπεδα των δεικτών αυτών μπορούν να αντανakλούν αλλαγές του οστικού μεταβολισμού που να μην σχετίζονται με την υποκείμενη αιτία-νόσο που μελετάται

1.6.1 Δείκτες οστικής παραγωγής

Αποτελούν άμεσα ή έμμεσα προϊόντα των ενεργοποιημένων οστεοβλαστών. Παράγονται κατά τη διάρκεια των διαφόρων φάσεων της ανάπτυξης των οστεοβλαστών αντανακλώντας την οστεοβλαστική λειτουργία και κατ' επέκταση την οστική παραγωγή. Αυτοί οι δείκτες μπορούν να προσδιοριστούν στον ορό ή στο πλάσμα του αίματος. Διακρίνονται σε:

1.προιόντα σύνθεσης κολλαγόνου. Σ' αυτά ανήκουν το καρβοξυτελικό πεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I (PICP) και το αμινοτελικό πεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου II (PINP).

2.πρωτείνες θεμέλιας ουσίας. Σ' αυτές ανήκει η οστεοκαλσίνη (OC) ή οστική πρωτεΐνη Gla (BGP).

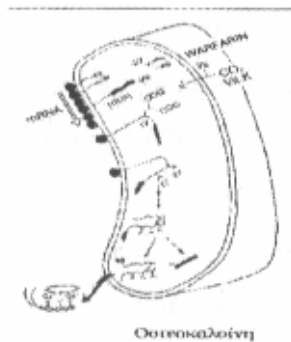
3.ένζυμα οστεοβλαστών. Σ' αυτά ανήκουν η ολική αλκαλική φωσφατάση (ολική ALP) και η οστική αλκαλική φωσφατάση (οστική ALP).

ΟΣΤΕΟΚΑΛΣΙΝΗ

Είναι μια μικρή μη κολλαγονούχος πρωτεΐνη. Το μόριο της αποτελείται από 49 αμινοξέα, απ' τα οποία τα 3 είναι γ-καρβόξυ-γλουταμινικό οξύ (GLA) (εικόνα 4). Αυτό το αμινοξύ είναι υπεύθυνο για τις ασβεστιοδεσμευτικές ιδιότητες της οστεοκαλσίνης. Είναι συνδεδεμένη με τον υδροξυαπατίτη και συντίθεται από ώριμους οστεοβλάστες, οδοντοβλάστες και σε μικρότερο βαθμό από υπερτροφικά χονδροκύτταρα. Εκκρίνεται απ' τους οστεοβλάστες κατά τη διάρκεια σχηματισμού της θεμέλιας ουσίας των οστών. Η λειτουργία της δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, ωστόσο μελέτες σε πειραματόζωα προτείνουν ότι μπορεί να διαδραματίζει ρόλο στη ρύθμιση της οστικής εναλλαγής. Θεωρείται ευαίσθητος και ειδικός δείκτης της οστεοβλαστικής δραστηριότητας και αυτό βασίζεται σε διάφορες παρατηρήσεις:

1. Η οστεοκαλσίνη του ορού παρουσιάζει καλή συσχέτιση με τον οστικό σχηματισμό όπως αυτός ορίζεται απ' την κινητική του ασβεστίου. (Eastell et al.,1988)
2. Η σύνθεση της αυξάνεται κατά τη μετάλλωση και την οστεοβλαστική διαφοροποίηση. (Owen et al.,1990)
3. Πρώιμες μελέτες σε πειραματόζωα υποστηρίζουν ότι η οστεοκαλσίνη που περιέχεται στο αίμα προέρχεται από νέα σύνθεση των οστών και όχι από θραύση της θεμέλιας ουσίας. (Price et al.,1981)

Τα επίπεδα της στον ορό ακολουθούν κιρκαδιανό ρυθμό με υψηλές τιμές το πρωί και συνήθως δεν επηρεάζονται από τη λήψη τροφής πριν τη μέτρηση. Μετράται με ανοσοχημικές τεχνικές με αντιφατικά αποτελέσματα μεταξύ των διαφόρων μεθόδων επειδή η πρωτεΐνη κατακερματίζεται στον ορό. Συνεπώς στον ορό συνυπάρχουν άθικτα πεπτίδια αλλά και κομματάκια διαφόρων μεγεθών της οστεοκαλσίνης. Αυτές οι ισομορφές της οστεοκαλσίνης έχουν ως αποτέλεσμα ποικίλη ευαισθησία και ειδικότητα (Master et al.,1994; Digo et al.,1994; Karonen et al.,1993) των αντισωμάτων που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό τους και συνεπώς μεγάλη διακύμανση των αποτελεσμάτων (Power et al.,1991; Colford et al.,1999).



εικόνα 4

1.6.2 Δείκτες οστικής απορρόφησης

Οι περισσότεροι είναι προϊόντα αποδόμησης του κολλαγόνου των οστών. Μπορούν να προσδιοριστούν είτε στον ορό και το πλάσμα του αίματος είτε στα ούρα. Διακρίνονται σε

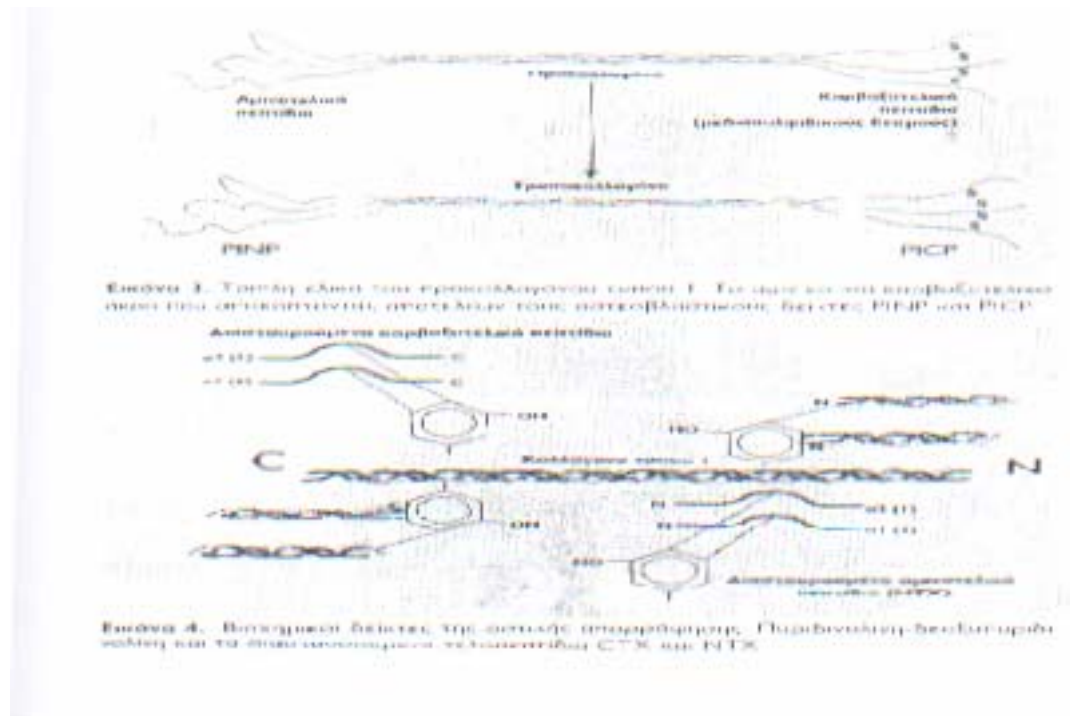
1.προϊόντα αποδόμησης κολλαγόνου. Σ'αυτά ανήκουν η υδροξυπρολίνη (Hyp), η πυριδινολίνη (PYD) και η δεοξυπυριδινολίνη (DPD) (εικόνα 5).

2.διασταυρούμενα τελοπεπτίδια του κολλαγόνου τύπου I. Σ'αυτά ανήκουν το αμινοτελικό διασταυρούμενο τελοπεπτίδιο (NTX) και το καρβοξυτελικό διασταυρούμενο τελοπεπτίδιο (CTX) (εικόνα 5).

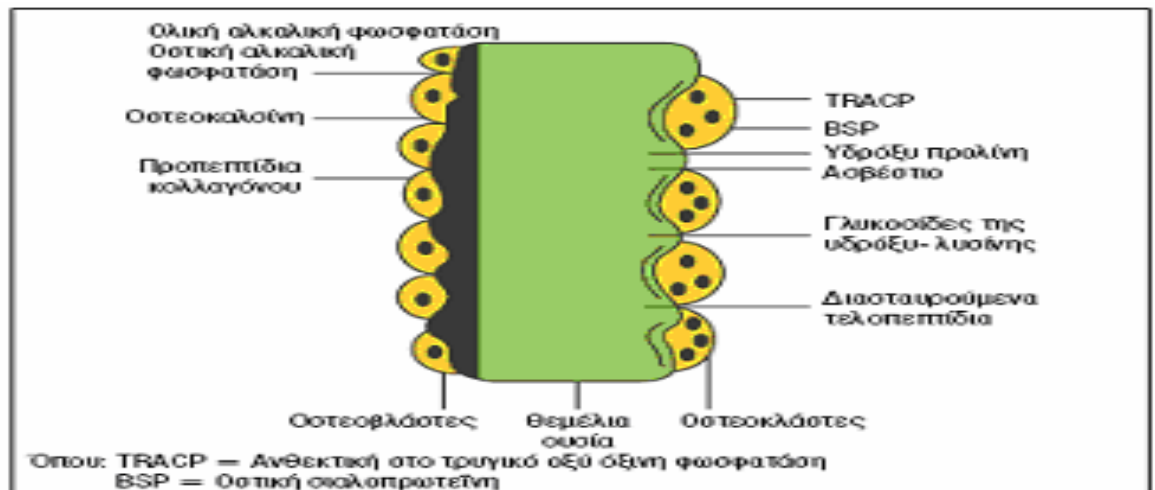
3.ένζυμα οστεοκλαστών. Σ'αυτά ανήκει η ανθεκτική στο τρυγικό οξύ όξινη φωσφατάση (TRACP).

ΚΑΡΒΟΞΥΤΕΛΙΚΟ ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΟ ΤΕΛΟΠΕΠΤΙΔΙΟ (CTX)

Είναι τμήμα του κολλαγόνου στο οποίο γίνεται η πλαγιο-πλάγια σύνδεση του καρβοξυτελικού άκρου. Προέρχεται απ'τον κατακερματισμό του κολλαγόνου. Όλες οι CTX μέθοδοι βασίζονται στα Cross Laps αντισώματα (Bonde et al,1994). Ο προσδιορισμός του CTX στον ορό παρουσιάζει τη μεγαλύτερη διακύμανση στη συγκέντρωση του τις πρώτες πρωινές ώρες και τη χαμηλότερη νωρίς το απόγευμα, με αποκλίσεις που μπορεί να ανέρχονται μέχρι το 60% της μέσης ημερήσιας τιμής., και συσχετίζεται στατιστικά με την οστική πυκνότητα σε διάφορες ηλικιακές ομάδες (Traba et al.,1999). Τα επίπεδα του CTX-I επηρεάζονται από τη τροφή γι' αυτό πρέπει να μετρώνται σε κατάσταση νηστείας.



εικόνα 5



Εικόνα 6 : Δείκτες οστικής απορρόφησης και οστικής παραγωγής.

1.7 ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΟΣΤΙΚΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ

(P.D.Delmas et al, 2000)

1.7.1 ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ

Δεδομένα από μεγάλες προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αυξημένους δείκτες οστικής απορρόφησης έχουν αυξημένο μελλοντικό κίνδυνο τόσο σπονδυλικού όσο και μη σπονδυλικού κατάγματος ανεξάρτητα από την οστική πυκνότητα. Το CTX εμφανίζει μεγάλη προγνωστική αξία για καταγματικό κίνδυνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ανεξάρτητα απ'την οστική τους μάζα (Stepan et al.,1999; Garnero P. et al.,2000). Αυξημένη οστική απορρόφηση συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος μόνο για τιμές του CTX πάνω απ'τα φυσιολογικά όρια που αντιστοιχούν σε γυναίκες προεμμηνοπαυσιακές. Η παρατεταμένη αυξημένη οστική απορρόφηση θα οδηγήσει σε μεγάλη ευθραυστότητα του σκελετού με δύο μηχανισμούς, με τη μείωση της οστικής μάζας μετά από κάποια χρόνια και με την αυξημένη ανακατασκευή η οποία προκαλεί ρωγμές στο σπογγώδες και πορωτικότητα στο φλοιώδες οστό. Δεν έχει αποδειχθεί όμως ότι αυτές οι συσχετίσεις παραμένουν και σε εξατομικευμένο επίπεδο. Υπάρχει μικρή απόδειξη για το ότι οι τιμές της οστεοκαλσίνης σχετίζονται με τον καταγματικό κίνδυνο.

1.7.2 ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ

Σε προοπτικές μελέτες έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ του CTX και της οστεοκαλσίνης με την απώλεια οστικής μάζας στο ισχίο, στο βραχίονα και την σπονδυλική στήλη. Η αύξηση πάνω απ'το ανώτερο φυσιολογικό όριο των επιπέδων

των δεικτών δείχνει ότι το άτομο χάνει οστό. Η οστική απώλεια βέβαια επηρεάζεται σε ποσοστό 30-40% από παράγοντες όπως ηλικία εμμηνόπαυσης και φύλο. Κατά τον τρόπο αυτό δεν είναι ξεκάθαρο εάν με τη μέτρηση των οστικών βιοχημικών δεικτών και μόνο μπορούμε να ανιχνεύσουμε άτομα σε αυξημένο κίνδυνο για ταχεία οστική απώλεια («Fast Bone Losers»: ετήσια οστική απώλεια >3%) αντικαθιστώντας έτσι τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας. Το ερώτημα παραμένει ανοιχτό εάν ο συνδυασμός της μέτρησης της οστικής πυκνότητας και των βιοχημικών δεικτών θα αποτελέσουν τη σταθερή διαγνωστική προσέγγιση ενός ασθενούς με οστεοπόρωση.

1.7.3 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η θεραπεία με διάφορα αντιαπορροφητικά φάρμακα αναστέλλει την οστική απορρόφηση. Η θεραπεία αυτή μπορεί από μόνη της να μειώσει το ρυθμό καταγμάτων περισσότερο απ'όσο προβλέπεται απ'την αύξηση της οστικής μάζας. Το CTX αποτελεί έναν πολύ αξιόπιστο δείκτη για την παρακολούθηση της αντιοστεοκλαστικής αγωγής (Christgau et al.,1998; Rosen et al.,2000; Garnero et al.,1994).

1.8 ΑΛΛΟΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

1.8.1 25-ΥΔΡΟΞΥΒΙΤΑΜΙΝΗ D

Τα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D3 στο αίμα προέρχονται απ'τη διατροφή και απ'την υποδόρια σύνθεση της βιταμίνης με τη βοήθεια της ηλιακής ακτινοβολίας UVB (290-315 nm). Τα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D3 στο αίμα δείχνουν την κατάσταση της βιταμίνης στον οργανισμό (Parfitt, 1998). Ανεπαρκής πρόσληψη βιταμίνης, μειωμένη έκθεση στον ήλιο, μειωμένη υδροξυλίωση της βιταμίνης D οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D3 στο αίμα. Συγκεντρώσεις ανάμεσα σε 25-40 ng/ml είναι επαρκείς για να προλάβουν την αυξημένη έκκριση της παραθυρεοειδούς ορμόνης. Συγκεντρώσεις ανάμεσα σε 10 έως 20 ng/ml υποδεικνύουν οριακή ανεπάρκεια βιταμίνης D, ενώ συγκεντρώσεις μικρότερες από 10 ng/ml, σοβαρή ανεπάρκεια. Η ανεπάρκεια οδηγεί σε μειωμένη απορρόφηση του ασβεστίου, και συνεπώς μειωμένη συγκέντρωση του ασβεστίου του ορού. Αυτό οδηγεί σε υψηλές συγκεντρώσεις της παραθυρεοειδούς ορμόνης και στη συνέχεια σε αυξημένη οστική απορρόφηση, η οποία με το πέρασμα του χρόνου ίσως οδηγήσει σε κάταγμα. Έχειδειχθεί ότι τα άτομα που έχουν υποστεί κάταγμα έχουν χαμηλότερα

επίπεδα 25(OH)D από τα άτομα που δεν έχουν υποστεί (Baker, M.R. et al., 1997). Εποχικές διακυμάνσεις στα επίπεδα της 25(OH)D έχουν ως αποτέλεσμα τη μεγάλη μείωση κατά τη διάρκεια του χειμώνα που μπορεί να οδηγήσει σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Οι εποχικές αυτές διακυμάνσεις των επιπέδων της 25(OH)D στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν συσχετιστεί με διακυμάνσεις στους βιοχημικούς οστικούς δείκτες.

1.9 ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΣΕ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Επαρκείς ποσότητες ασβεστίου και βιταμίνης D έχουν σημαντική θετική επίδραση στην οστική πυκνότητα και στους οστικούς βιοχημικούς δείκτες, μια επίδραση που σχετίζεται με μειωμένο καταγματικό κίνδυνο. Οι περισσότερες επιδημιολογικές έρευνες έχουν δείξει ότι η συνήθης πρόσληψη ασβεστίου των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών είναι πολύ χαμηλότερη απ' την συνιστώμενη των 1200 mg (NAMS). Είναι μεταξύ 300-600 mg την ημέρα (SENECA Study). Το ίδιο ισχύει για τη βιταμίνη D λόγω χαμηλής έκθεσης στον ήλιο, χαμηλής πρόσληψης τροφίμων που περιέχουν τη βιταμίνη αυτή και μη εμπλουτισμού των τροφίμων σε κάποιες χώρες.

Παρόλο που τα πλεονεκτήματα απ' τα συμπληρώματα ασβεστίου για την αποτροπή της περαιτέρω απώλειας οστικής μάζας και τη μείωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων είναι ασαφή, οι περισσότερες έρευνες αξιολογούν θετικά την επίδραση της λήψης διατροφικών συμπληρωμάτων ασβεστίου, ειδικά σε γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακές και μάλιστα με χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου (Fardellone P et al., 1998). Η μελέτη Riggs et al έδειξε ότι συμπληρώματα ασβεστίου των 1600mg για 4 χρόνια μείωσε την οστική απώλεια και μείωσε την οστεοκαλσίνη και την πυριδινολίνη. 12μηνιαία παρέμβαση με 1000mg ασβέστιο και 20μg βιταμίνης D σε μετεμμηνοπαυσιακές μείωσε σημαντικά τον δείκτη CTX του ορού σε σχέση με τις γυναίκες που δε λάμβαναν συμπλήρωμα (Rosen CJ et al., 1997). Το ίδιο έχει δειχθεί και για τον δείκτη οστικής παραγωγής οστεοκαλσίνη μετά από αντίστοιχη παρέμβαση. Παρέμβαση 6 εβδομάδων με 25μg βιταμίνης D3 και 1500mg ασβεστίου οδήγησε σε 20% μείωση της οστεοκαλσίνης ορού (Prestwood KM., 1996). Επίσης υπάρχουν έρευνες που δείχνουν ότι η επαρκής διατροφική πρόσληψη της βιταμίνης D μειώνει τις εποχικές διακυμάνσεις στα επίπεδα της 25(OH)D με αποτέλεσμα να

προλαμβάνεται ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (Khaw et al., 1994). Οι εποχικές αυτές διακυμάνσεις των επιπέδων της 25(OH)D στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν συσχετιστεί με διακυμάνσεις στους βιοχημικούς οστικούς δείκτες, οι οποίοι φτάνουν τα υψηλότερα επίπεδα τους χειμερινούς μήνες Οκτώβριο-Μάρτιο. Έρευνες έχουν δείξει ότι συμπληρώματα βιταμίνης D που παρέχουν 10-15 μg βιταμίνης σε συνδυασμό με συμπληρώματα ασβεστίου προλαμβάνουν την οστική απώλεια κατά τη διάρκεια του χειμώνα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Dawson-Hughes B et al., 1991; Christian Meier et al., 2004). Δεδομένα υποστηρίζουν ότι ποσότητα της βιταμίνης D της τάξης των 20 mg για άτομα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ανεπάρκειας ίσως είναι πιο κατάλληλη (Utiger RD 1998).

Παρόλο που υπάρχουν άφθονες έρευνες που δείχνουν ότι τα συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D προλαμβάνουν την οστική απώλεια και την αύξηση της οστικής ανακατασκευής, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση τροφίμων εμπλουτισμένων σ' αυτά τα θρεπτικά συστατικά και ειδικά γαλακτοκομικών όπως γάλα. Ακόμη λιγότερα είναι τα ευρήματα από μελέτες διατροφικής παρέμβασης με χορήγηση εμπλουτισμένων τροφίμων σε Μεσογειακούς πληθυσμούς, καθώς και εφόσον γνωρίζουμε έχει διενεργηθεί μία μόνο τέτοια μελέτη στην Ιταλία (Palacios et al., 2005).

Η χρήση εμπλουτισμένου γάλατος αρχικά εφαρμόστηκε σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και έδειξε ότι μειώνει την οστική απώλεια (Baran D et al., 1989).

Η δίχρονη παρέμβαση στη μελέτη Storm et al (1998) έδειξε ότι σε 20 ηλικιωμένες γυναίκες της Αγγλίας που δόθηκε γάλα που τους εξασφάλιζε 1028 mg ασβεστίου και 8 μg βιταμίνης D είχαν μικρότερη οστική απώλεια από τις γυναίκες placebo οι οποίες είχαν μέση πρόσληψη ασβεστίου 700 mg. Επίσης κατά τη διάρκεια του χειμώνα ο δείκτης οστικής απορρόφησης, NTX και ο δείκτης οστικής παραγωγής, οστεοκαλσίνη αυξήθηκαν σημαντικά στις γυναίκες του placebo ενώ στις γυναίκες της παρέμβασης αυξήθηκαν λιγότερο. Έτσι φαίνεται ότι επαρκείς ποσότητες ασβεστίου μπορούν να προλάβουν την εποχική οστική απώλεια και την εποχική αύξηση της οστικής απορρόφησης και της οστικής παραγωγής. Αυτές οι εποχικές επιδράσεις οφείλονται στη συγκέντρωση της 25-OH-D στον ορό η οποία μειώνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια του χειμώνα και αυξάνεται σημαντικά το καλοκαίρι γυρνώντας στα αρχικά επίπεδα. Και στις δύο ομάδες γυναικών η συγκέντρωση της 25-OH-D στον ορό είχε σημαντική μείωση το χειμώνα. Άρα η ποσότητα της

βιταμίνης που έδινε το γάλα δεν ήταν αρκετή για να προλάβει μια σημαντική μείωση της 25-OH-D το χειμώνα. Η μελέτη απ'τους Lau et al, με τη χρήση συμπληρώματος με τη μορφή σκόνης σε Ασιατικό πληθυσμό και η μελέτη Prince et al, με τη χρήση σκόνη γάλατος που παρείχε 1000mg ασβέστιο είχαν και αυτές παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά την οστική απώλεια και τα επίπεδα της 25-OH-D στον ορό.

Στην πιο πρόσφατη απ'αυτές τις μελέτες σε πληθυσμό διακοσίων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών στη Μαλαισία (Chee et al., 2003), η κατανάλωση 2 ποτηριών άπαχου εμπλουτισμένου γάλατος την ημέρα που παρείχε 1200mg ασβεστίου και 10μg βιταμίνη D για περίοδο 24 μηνών μείωσε σημαντικά το ποσοστό απώλειας οστικής μάζας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου που είχε μέση πρόσληψη ασβεστίου 500mg. Στην ομάδα παρέμβασης οι συγκεντρώσεις της 25-OH-D στον ορό αυξήθηκαν σημαντικά στο τέλος του πρώτου και στο τέλος του δεύτερου έτους σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ενώ οι δείκτες οστικής απορρόφησης και παραγωγής (δεοξυπυριδινολίνη και οστεοκαλσίνη αντίστοιχα) δεν εμφάνισαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων. Μη σημαντικές διαφορές σε δείκτη οστικής απορρόφησης (δεοξυπυριδινολίνη) έδειξε και η μελέτη Prince et al μετά από δίχρονη παρέμβαση σε μετεμμηνοπαυσιακές με γάλα που παρείχε 1000 mg ασβεστίου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Μελέτες έχουν μετρήσει τους βιοχημικούς οστικούς δείκτες σε μικρότερες περιόδους για παράδειγμα η μελέτη Heaney RP et al (1999). Η μελέτη αυτή έχει δείξει ότι η παρέμβαση με γάλα μειώνει τους δείκτες οστικής απορρόφησης σε 8 εβδομάδες μετά την παρέμβαση. Μια πρόσφατη έρευνα απ'τους Jensen et al (2002) που μελέτησε τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα των συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D (10μg βιταμίνης D και 1450mg ασβεστίου) στους βιοχημικούς οστικούς δείκτες έδειξε μείωση στον πρώτο χρόνο αλλά μετά γύρισμα στα αρχικά επίπεδα παρόλο που η συμμόρφωση στο πρωτόκολλο παρέμεινε ίδια.. Στην έρευνα Palacios et al (2005), που έγινε στην Ιταλία, έγινε καθημερινή χρήση 3 ποτηριών γάλατος που παρείχαν 1200 mg ασβέστιο σε 40 γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακές (ομάδα Α) και 900 mg σε άλλες 40 γυναίκες (ομάδα Β) αλλά και 5,7 μg βιταμίνης D και στις δύο ομάδες. Η έρευνα αυτή έδειξε ότι μετά απ'την παραπάνω εξάμηνη παρέμβαση αυξήθηκαν τα επίπεδα στον ορό της 25(OH)D στην ομάδα Α και μειώθηκε σημαντικά η οστική απορρόφηση (δεοξυπυριδινολίνη, πυριδινολίνη) στην ομάδα Α ενώ και στην ομάδα Β μειώθηκε αλλά όχι σημαντικά. Η αύξηση των επιπέδων της 25(OH)D δεν οφείλεται στην εποχική επίδραση γιατί η

έρευνα έγινε σε 3 φάσεις κατά τη διάρκεια διαφορετικών περιόδων του χρόνου. Ωστόσο στην οστική απώλεια δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε καμία απ' τις δύο ομάδες ίσως λόγω της μικρής διάρκειας της παρέμβασης.

Τα γαλακτοκομικά είναι η καλύτερη πηγή ασβεστίου. Μελέτες έχουν δείξει ότι δεν υπάρχει διαφορά στη βιοδιαθεσιμότητα του ασβεστίου είτε αυτό λαμβάνεται από γαλακτοκομικά προϊόντα είτε από συμπληρώματα. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι το γάλα είναι πηγή και άλλων θρεπτικών συστατικών εκτός απ' το ασβέστιο, που είναι απαραίτητα για την πρόληψη της εξέλιξης της οστεοπόρωσης. Αποτελεί μία καλή πηγή βιταμινών A, D, B₁₂, ριβοφλαβίνης, παντοθενικού, μαγνησίου, καλίου και ψευδαργύρου. Τα γαλακτοκομικά είναι λοιπόν ένας ανέξοδος και αποτελεσματικός τρόπος για την επίτευξη των διατροφικών στόχων (Heaney, 2000). Επιπλέον, η κάλυψη των αναγκών σε ασβέστιο μέσω γαλακτοκομικών προϊόντων έχει βρεθεί ότι συμβάλλει σημαντικά στη βελτίωση της συνολικής ποιότητας της διατροφής των ηλικιωμένων γυναικών (Barr et al., 2000), εκτός από την κάλυψη των αναγκών σε ασβέστιο, ενώ τελευταία ερευνητικά δεδομένα έχουν δείξει ότι οι πρωτεΐνες του γάλακτος αναστέλλουν την οστική απορρόφηση μέσω καταστολής της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Επίσης η χρήση γάλατος από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μπορεί να γίνει τρόπος ζωής, ενώ η χρήση συμπληρωμάτων κάποια στιγμή σταματάει. Το γάλα αν είναι και εμπλουτισμένο εξασφαλίζει και επάρκεια στην πρόσληψη της βιταμίνης D. Ο εμπλουτισμός του γάλατος με βιταμίνη D εφαρμόζεται στις Ηνωμένες Πολιτείες, ενώ δεν είναι συνηθισμένος στην Ευρώπη εκτός απ' τις βόρειες ευρωπαϊκές χώρες όπου ο εμπλουτισμός είναι υποχρεωτικός μόνο στις μαργαρίνες οι οποίες περιέχουν 0,075μg βιταμίνης D3/g. Η ποσότητα αυτή δεν είναι επαρκής για να προλάβει ενδεχόμενη ανεπάρκεια. Στους πληθυσμούς της Μεσογείου η κοινή πεποίθηση είναι ότι λόγω των αυξημένης ηλιοφάνειας δεν υπάρχει ανάγκη εμπλουτισμού τροφίμων με βιταμίνη D. Παρόλαυτα, ο αυξημένος επιπολασμός της ανεπάρκειας βιταμίνης D στις χώρες αυτές, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας δίνουν έμφαση στην ανάγκη ύπαρξης νέων οδηγιών τόσο για επαρκή έκθεση στον ήλιο όσο και για τη χρήση συμπληρωμάτων και εμπλουτισμένων τροφίμων από τον πληθυσμό των χωρών αυτών. Γενικά ο ευρωπαϊκός πληθυσμός είναι σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ανεπάρκειας βιταμίνης D επειδή η ήπειρος βρίσκεται σε μεγάλο γεωγραφικό πλάτος και επειδή η έκθεση του πληθυσμού στον ήλιο είναι μειωμένη. Σύμφωνα με τη μελέτη SENECA που διεξήχθη σε 19 πόλεις 11 ευρωπαϊκών χωρών έδειξε ότι μεταξύ και άλλων ευρωπαϊκών χωρών, η Ελλάδα είχε

απ'τα χαμηλότερα μέσα επίπεδα 25(OH)D του ορού κατά τη διάρκεια του χειμώνα. Είναι ανάγκη λοιπόν η εφαρμογή προγραμμάτων παρέμβασης με εμπλουτισμένα τρόφιμα σε ολόενα και περισσότερες χώρες της Ευρώπης έτσι ώστε να προληφθεί ή να σταματήσει η γρήγορη εξέλιξη του φαινομένου της οστεοπόρωσης. Η ανάγκη αυτή είναι επιτακτική στην εποχή μας απ'τη στιγμή που οι παράγοντες που ευνοούν την εμφάνιση της οστεοπόρωσης (πχ κάπνισμα, αλκοόλ, έλλειψη σωματικής άσκησης, μειωμένη έκθεση στον ήλιο) είναι αρκετά έντονοι.

1.10 ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να μελετηθεί η επίδραση της κατανάλωσης εμπλουτισμένου σε ασβέστιο και βιταμίνη D γάλατος στον οστικό μεταβολισμό και στη βελτίωση του προφίλ της βιταμίνης D στον οργανισμό σε δείγμα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών φαινομενικά υγιών και ηλικίας 55-65 ετών. Η συγκεκριμένη μελέτη αποσκοπεί στην αξιολόγηση της επίδρασης της συστηματικής κατανάλωσης 3 μερίδων γαλακτοκομικών (γάλα και γιαούρτι, παρέχουν 1200mg ασβεστίου και 7,5μg βιταμίνης D) για ένα χρόνο, στους οστικούς δείκτες παραγωγής και απορρόφησης, στο προφίλ της βιταμίνης D του οργανισμού των γυναικών και στη διαιτητική πρόσληψη θρεπτικών συστατικών απαραίτητων για την σκελετική υγεία.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ (διάγραμμα 1)

2.1 Δειγματοληψία

2.1.1 Αρχική Φάση

Η παρούσα μελέτη ξεκίνησε τον Ιούλιο του 2004 μετά από τη σχετική έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών. Κατά τη διάρκεια του μήνα Ιουλίου 2004 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 55-65 ετών κλήθηκαν να συμμετάσχουν στην αρχική φάση της μελέτης μέσω της διανομής ενημερωτικών φυλλαδίων και τοποθέτησης αφισών σε δημοτικά κτίρια (π.χ δημαρχείο, δημοτικά ιατρεία, ΚΑΠΗ κτλ) τριών δήμων εντός της ευρύτερης περιοχής των Αθηνών και συγκεκριμένα των δήμων της Καλλιθέας, Νέας Σμύρνης και Νέου Ηρακλείου. Μέσω αυτής της αρχικής φάσης και με τη συνεργασία των δημοτικών αρχών στους αντίστοιχους δήμους, εξετάσθηκαν συνολικά 307 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι εξετάσεις της αρχικής αυτής φάσης περιλάμβαναν ένα σύντομο ερωτηματολόγιο, το οποίο στόχευε στη συλλογή πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό

ιστορικό, τα δημογραφικά στοιχεία, καθώς και τις διαιτητικές συνήθειες, τη φυσική δραστηριότητα, την έκθεση στον ήλιο και το κάπνισμα των γυναικών αυτών. Επιπλέον έγινε εκτίμηση της οστικής κατάστασης όλων των εθελοντριών γυναικών, μέσω της μεθόδου της οστικής υπερηχομετρίας με μετρήσεις στη πτέρνα και των δύο ποδιών, με τη χρήση του οστικού υπερηχομετρητή τύπου SAHARA (Hologic Inc.: Waltham MA, 1997). Από την διεξαγωγή της αρχικής αυτής φάσης, οι γυναίκες που βρέθηκαν να έχουν οστική πυκνότητα μικρότερη κατά 2,5 τυπικές αποκλίσεις από τη μέση οστική μάζα πληθυσμού νεαρών ενηλίκων ($T\text{-score} < -2,5$), να κάνουν χρήση φαρμακευτικών ουσιών (π.χ θειαζιδικά διουρητικά, γλυκοκορτικοστεροειδή κτλ) και συμπληρωμάτων διατροφής (π.χ ασβεστίου, μαγνησίου, φωσφόρου και βιταμίνης D) που επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό, να έχουν διαγνωστεί με οποιοδήποτε είδος χρόνιας ασθένειας που σχετίζεται με οστικό καταβολισμό (π.χ σακχαρώδης διαβήτης, νεφρολιθίαση, καρδιακή νόσος, καρκίνος, υπερ- ή υποθυρεοειδισμός, υπερπαραθυρεοειδισμός, νεφρική ή ηπατική νόσος, νόσος του Paget, ερυθματώδης λύκος, οστεοαρθρίτιδα ή άλλο αυτοάνοσο νόσημα), να καπνίζουν και να έχει διακοπεί η έμμηνος ρύση τους για λιγότερο από ένα χρόνο αποκλείστηκαν από τη δεύτερη φάση της μελέτης. Τα εργαλεία και υλικά που χρησιμοποιήθηκαν κατά την αρχική φάση της μελέτης παρατίθενται στο Παράρτημα Α του κειμένου.

2.1.2 Δεύτερη Φάση

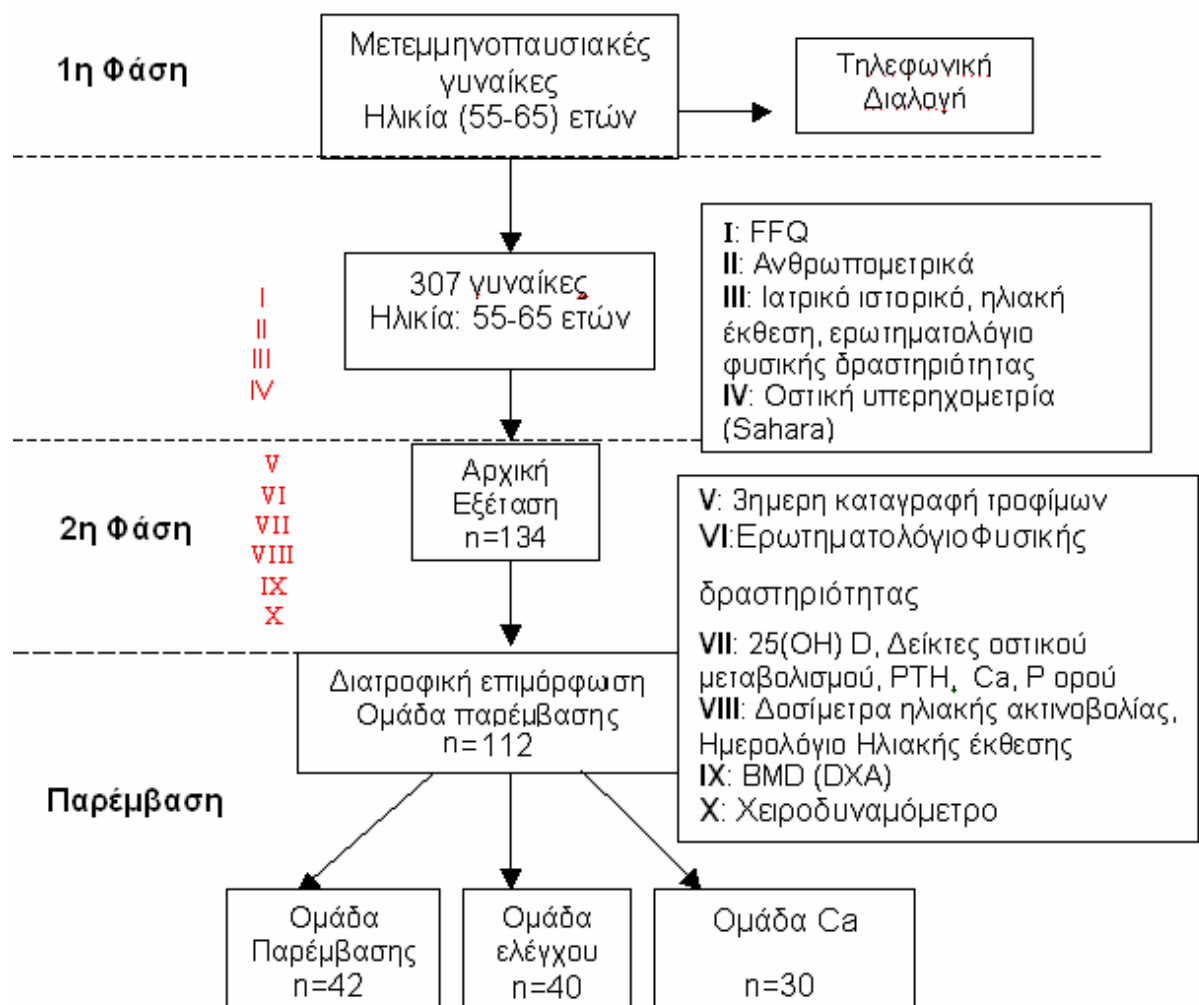
Μετά από την αρχική φάση της μελέτης προέκυψαν 134 γυναίκες (ηλικίας 55-65 ετών) οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης στη μελέτη και οι οποίες κλήθηκαν να συμμετάσχουν στη δεύτερη φάση αυτής. Κατά τη διάρκεια της δεύτερης αυτής φάσης σε όλες τις εθελόντριες έγινε εκτίμηση οστικής πυκνότητας και σύστασης σώματος με τη χρήση της μεθόδου της απορροφησιομετρίας διπλής ενέργειας ακτίνων Χ (DXA; Συσκευή Lunar DPX-MD, Μάντισον, ΗΠΑ), καθώς και αιματολογικές αλλά και βιοχημικές αναλύσεις, οι οποίες περιλάμβαναν Γενική Αίματος, Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών Αιμοσφαιρίων και επίπεδα ορού αίματος σε Ασβέστιο, Φώσφορο, Τρανσαμινάσες (SGOT, SGPT), Αλκαλική Φωσφατάση (ALP) και Κρεατινίνη. Τα υποκείμενα εκείνα τα οποία βρέθηκαν να πάσχουν από οστεοπόρωση, σύμφωνα με τα ευρήματα που προέκυψαν από τα αποτελέσματα της μέτρησης οστικής πυκνότητας μέσω του DXA, ή να έχουν παθολογικές τιμές σε οποιοδήποτε από τους παραπάνω κλινικούς δείκτες, αποκλείστηκαν από τη συνέχεια της μελέτης. Από τη δεύτερη αυτή φάση της μελέτης προέκυψαν 112 γυναίκες που

πληρούσαν όλα τα κριτήρια, και από τις οποίες πριν από την έναρξη της παρέμβασης ζητήθηκε και υπέγραψαν λεπτομερές έντυπο συγκατάθεσης για την εθελοντική τους συμμετοχή στη μελέτη. Η παρέμβαση ξεκίνησε τον Οκτώβρη του 2004. Τα εργαλεία και υλικά που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη δεύτερη φάση της μελέτης παρατίθενται στο Παράρτημα Β του κειμένου.

2.1.3 Υπό Εξέταση Ομάδες

Το ομοιογενές δείγμα των 112 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που προέκυψε από τις δύο πρώτες φάσεις της μελέτης τυχαιοποιήθηκε τελικά σε 3 ομάδες: σε μία ομάδα διατροφικής παρέμβασης (ΟΔ), σε μία ομάδα παρέμβασης στις οποίες χορηγήθηκε συμπλήρωμα ασβεστίου (ΟΑ) και σε μία ομάδα ελέγχου (ΟΕ). Στην ομάδα ΟΔ συμπεριλήφθησαν 42 γυναίκες, στις οποίες χορηγήθηκε και στις οποίες έγιναν κατάλληλες συστάσεις για να καταναλώνουν ημερησίως συνολικά τρεις μερίδες εμπλουτισμένων με ασβέστιο και βιταμίνη D₃, χαμηλών σε λιπαρά (περιεκτικότητα σε λίπος 2%) γαλακτοκομικών προϊόντων (γάλα και γιαούρτι). Αυτές οι τρεις μερίδες γαλακτοκομικών προϊόντων (1 μερίδα ισοδυναμεί με 250 ml γάλα και 200 gr γιαούρτι) παρείχαν διαιτητική πρόσληψη 1200 mg ασβεστίου και 7,5 μg βιταμίνης D₃ ημερησίως. Για να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση με το πρόγραμμα της διατροφικής παρέμβασης, οι γυναίκες της ΟΔ συμμετείχαν σε τακτικές συναντήσεις Διατροφικής Αγωγής και Αγωγής Υγείας.

Στην ομάδα ΟΑ συμπεριλήφθησαν 30 γυναίκες, οι οποίες έλαβαν μία επιπλέον ποσότητα 600 mg ασβεστίου ημερησίως μέσω συμπληρώματος Ασβεστίου (Γαλακτογλυκονικό και Ανθρακικό Ασβέστιο; Χορηγούμενο Σκεύασμα: Mega-Calcium Sandoz, Novartis). Τέλος στην ομάδα ΟΕ συμπεριλήφθησαν 40 γυναίκες, στις οποίες δεν έγινε καμία παρέμβαση, καθώς συνέχισαν κανονικά τη δίαιτα τους.



Διάγραμμα 1 Διαγραμματική απεικόνιση των φάσεων και της μεθοδολογικής προσέγγισης για την επιλογή των υπό-εξέταση ομάδων

2.2 Διατροφική Επιμόρφωση

Τα 42 άτομα της παρέμβασης παρακολούθησαν σεμινάρια διατροφικής υποστήριξης που πραγματοποιούνταν κάθε 15 ημέρες, σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο εντός του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Τα σεμινάρια αυτά βασίζονταν στο Θεώρημα Υποδείγματος Πεποίθησης Υγείας (ΘΥΠΥ, Health Belief Model) (Μανιός και συν., 2004). Για περισσότερες από τέσσερις δεκαετίες το ΘΥΠΥ είναι μία απ' τις πιο χρησιμοποιούμενες θεωρίες για την ερμηνεία της συμπεριφοράς του ατόμου και έχει χρησιμοποιηθεί ως θεωρητικό υπόβαθρο στο σχεδιασμό προγραμμάτων Αγωγής Υγείας. Στα μέσα της δεκαετίας του 1990, η ΘΥΠΥ διαμορφώθηκε σε μια θεωρία που υποστηρίζει ότι τα άτομα λαμβάνουν μέτρα για να εξετάσουν, να προλάβουν ή να αποτρέψουν μια ασθένεια, όταν συνυπάρχουν οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

1. όταν θεωρούν τον εαυτό τους επιρρεπή στην ασθένεια (αντίληψη της προδιάθεσης και αντίληψη της σοβαρότητας).

2. εφόσον πιστέψουν ότι οι ενέργειες στις οποίες καλούνται να προβούν, θα έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση των πιθανοτήτων για την εκδήλωση της ασθένειας ή τη μείωση της σοβαρότητας της (αντίληψη του οφέλους).

3. αν έχουν την πεποίθηση ότι τα εμπόδια ή οι τυχόν δυσκολίες που συνεπάγονται οι συγκεκριμένες ενέργειες, θα υπερκεραστούν από τα αντίστοιχα οφέλη (αντίληψη των περιοριστικών παραγόντων και αντίληψη του οφέλους).

Βασισμένη λοιπόν στη ΘΥΠΥ η διατροφική επιμόρφωση περιελάμβανε σεμινάρια που κάλυπταν ένα ευρύ φάσμα θεματικών ενοτήτων (πίνακας 1).

Πίνακας 1: Θεωρητικό υπόβαθρο και περιεχόμενο συνεδριών.

ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣ	ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ	ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣ
1. Παρουσίαση και συζήτηση	• Αντίληψη της σοβαρότητας	• Τι είναι οστεοπόρωση. • Επιδημιολογία οστεοπόρωσης.
2. Παρουσίαση και συζήτηση	• Αντίληψη της προδιάθεσης • Αντίληψη της σοβαρότητας • Προτροπή για δράση	• Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση οστεοπόρωσης (διατροφή, άσκηση, τρόπος ζωής). • Οδηγίες για ισορροπημένη διαίτα. • Οδηγίες για άσκηση (διάρκεια και ένταση).
3. Παρουσίαση και συζήτηση	• Αντίληψη του οφέλους • Αντίληψη των περιοριστικών παραγόντων	• Παρουσίαση αποτελεσμάτων των εξετάσεων του baseline και συζήτηση για τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στη διατροφή και την άσκηση απ' την αρχή της παρέμβασης. • Πρόληψη οστεοπόρωσης. • Ρόλος διαίτας και σωματικής άσκησης. • Εναλλακτικές πηγές ασβεστίου και βιταμίνης D.
4. Παρουσίαση και δράση	• Αυτοαποτελεσματικότητα • Αντίληψη των περιοριστικών παραγόντων	• Εναλλακτικές μορφές άσκησης. • Οδηγίες για ισορροπημένη διαίτα. • Οδηγίες για σωματική άσκηση. • Οδηγίες για συμπλήρωση ημερολογίου

τροφίμων και σωματικής άσκησης (ένταση και διάρκεια).

5. Συζήτηση	• Αυτοαποτελεσματικότητα • Αντίληψη των περιοριστικών παραγόντων	• Συζήτηση για τα αποτελέσματα και τις αλλαγές που παρατηρήθηκαν στη διατροφή και την άσκηση απ' την αρχή της παρέμβασης.
6. Παρουσίαση και συζήτηση	• Αντίληψη του οφέλους	• Οφέλη από σωστή διατροφή και άσκηση: • αλλαγές στην ισχνή μάζα • αλλαγές στο καρδιαγγειακό • σωματική και ψυχική υγεία
7. Συζήτηση	• Αυτοαποτελεσματικότητα • Αντίληψη των περιοριστικών παραγόντων	• Συζήτηση για τα ημερολόγια και τα εμπόδια που συνάντησαν και πώς θα τα ξεπεράσουν.
8. Παρουσίαση και συζήτηση	• Αντίληψη της σοβαρότητας • Αυτοαποτελεσματικότητα	• Τι είναι οστικοί δείκτες και πώς σχετίζονται με την οστεοπόρωση. • Συζήτηση για τις αλλαγές στους οστικούς δείκτες απ' την αρχή της παρέμβασης.
9. Παρουσίαση και συζήτηση	• Αντίληψη του οφέλους • Αυτοαποτελεσματικότητα	• Οφέλη του ήλιου στην πρόληψη και καθυστέρηση οστεοπόρωσης. • Συζήτηση για τα αποτελέσματα των τσιπ.
10. Παρουσίαση και συζήτηση	• Αντίληψη του οφέλους • Προτροπή για δράση	• Οφέλη κάλυψης βιταμίνης D με εμπλουτισμένο γάλα και γιαούρτι. • Οδηγίες για περισσότερη συμμόρφωση στην κατανάλωση του γάλατος. • Ενθάρρυνση για συνέχιση της παρέμβασης τονίζοντας τα περιθώρια βελτίωσης.

2.3 Αξιολόγηση της Αποτελεσματικότητας της Παρέμβασης

Κατά τη διάρκεια της παρέμβασης τα υποκείμενα από όλες τις υπό εξέταση ομάδες κλήθηκαν να συμμετάσχουν σε συγκεκριμένες εξετάσεις, οι οποίες κυρίως στόχευαν στην αξιολόγηση συμπεριφοριστικών και κλινικών δεικτών. Τα συλλεχθέντα δεδομένα από τη δεύτερη φάση της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν ως δεδομένα «Έναρξης» της μελέτης (Baseline data). Μετά από 5 μήνες παρέμβασης και συγκεκριμένα το Μάρτιο 2005 έλαβε χώρα η πρώτη επαναξιολόγηση (1^ο Follow-up), ενώ η δεύτερη και τελική επαναξιολόγηση (2^ο Follow-up), έλαβε χώρα μετά από 12 μήνες παρέμβασης και συγκεκριμένα κατά τους μήνες Σεπτέμβριο-Οκτώβριο 2005. Οι μετρήσεις-εξετάσεις που έγιναν σε όλες τις παραπάνω χρονικές στιγμές της μελέτης ήταν οι ακόλουθες:

2.3.1 Ανθρωπομετρήσεις

Σε όλες τις προαναφερθείσες χρονικές στιγμές της μελέτης το σωματικό βάρος των γυναικών μετρήθηκε με μία ψηφιακή ζυγαριά (Seca) με ακρίβεια ± 100 gr. Τα υποκείμενα της μελέτης ζυγίστηκαν χωρίς να φορούν υποδήματα και με την ελάχιστη δυνατή ένδυση. Το ύψος τους μετρήθηκε σε όρθια στάση, χωρίς να φορούν υποδήματα και κρατώντας τους ώμους σε χαλαρή θέση, με τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα από τους ώμους, με την χρήση ενός αναστημόμετρου του εμπορίου (τύπος Leicester Height Measure) και με ακρίβεια $\pm 0,5$ cm. Από τις παραπάνω ανθρωπομετρήσεις υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) των εξεταζομένων διαιρώντας το βάρος (kg) με το τετράγωνο του ύψους τους (m^2).

2.3.2 Διατροφική Αξιολόγηση

Σε όλες τις χρονικές στιγμές της μελέτης χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της ανάκλησης 24-ώρου για να συλλεχθούν πληροφορίες διαιτητικής πρόσληψης για τρεις συνολικά ημέρες, δύο καθημερινές και μία Σαββατοκύριακου, κατά προτίμηση Κυριακή. Όλα τα μέλη της ερευνητικής ομάδας που διεξήγαγαν τις συνεντεύξεις-ανάκλησης ήταν κατάλληλα εκπαιδευμένα για να ελαχιστοποιήσουν το σφάλμα που οφείλεται στη παρουσία του συνεντευκτή. Κατά της διάρκεια της συνέντευξης ζητήθηκε από τα υποκείμενα της μελέτης να ανακαλέσουν τον τύπο και την ποσότητα των τροφίμων και ροφημάτων που κατανάλωσαν τη προηγούμενη ημέρα με χρονολογική διαδοχή, δηλαδή από τη στιγμή που ξύπνησαν το πρωί έως την ίδια χρονική στιγμή την επόμενη ημέρα. Για να βελτιωθεί η ακρίβεια κατά τη περιγραφή

των καταναλισκόμενων τροφίμων, αλλά και κατά την εκτίμηση της προσλαμβανόμενης ποσότητας χρησιμοποιήθηκαν προπλάσματα τροφίμων (Dairy Food Council, ΗΠΑ), καθώς και μεζούρες οικιακής χρήσης (κούπες, κουταλάκια του γλυκού και κουτάλια της σούπας κτλ).

Η ανάλυση των στοιχείων που συλλέχθηκαν από τις ανακλήσεις 24-ώρου έγινε με τη χρήση του λογισμικού διατροφικής ανάλυσης Nutritionist V (First Databank, San Bruno, CA), το οποίο εμπλουτίστηκε εκτενώς για να συμπεριλάβει Πίνακες Σύστασης σε μακρο και μικροθρεπτικά συστατικά για ελληνικά τρόφιμα και συνταγές (University of Crete, 1991; Trichopoulou, 2004), αλλά και χημικές αναλύσεις επεξεργασμένων τροφίμων του εμπορίου, τα οποία καταναλώνονται ευρέως στην Ελλάδα.

Για να γίνει διόρθωση της επίδρασης της διακύμανσης από μέρα-σε-μέρα (ενδοατομική διακύμανση) στη διαιτητική πρόσληψη των γυναικών, αλλά και για να γίνει η εκτίμηση της συνήθους πρόσληψης σε ενέργεια, μακρο και μικροθρεπτικά συστατικά εφαρμόστηκε η μέθοδος που προτείνεται από το National Research Council (μέθοδος NRC) (National Research Council, 1986; Institute of Medicine Food and Nutrition Board, 2001). Πιο συγκεκριμένα, η εξίσωση που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της διορθωμένης (συνήθους) πρόσληψης ήταν η ακόλουθη □

□(Μέση Πρόσληψη Υποκειμένου-Μέση Πρόσληψη

$$\text{Ομάδας} \times \frac{\text{Τυπική Απόκλιση}_{\text{Μεταξύ Ατομών}}}{\text{Τυπική Απόκλιση}_{\text{Παρατηρουμένη}}} \square \text{Μέση Πρόσληψη Ομάδας}$$

2.3.3 Βιοχημικές Αναλύσεις

Μετά από μία 12-ωρη ολονύχτια νηστεία και νωρίς το πρωί (8:30-10:00 π.μ) ελήφθησαν δείγματα φλεβικού αίματος από τις γυναίκες, για να γίνουν οι απαιτούμενες βιοχημικές αναλύσεις. Εκπαιδευμένο προσωπικό, πραγματοποίησε φλεβοκεντήσεις για τη συλλογή συνολικά 25 ml αίματος. Το αίμα τοποθετήθηκε σε σωληνάρια χωρίς αντιπηκτικό και διατηρήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου δύο ώρες, όπου αφέθηκε να πήξει, καθώς προοριζόταν για διαχωρισμό και παραλαβή ορού. Για το διαχωρισμό του ορού από τα έμμορφα στοιχεία του αίματος

ακολούθησε φυγοκέντρωση των δειγμάτων στις 3.000 στροφές/ λεπτό για 15 λεπτά της ώρας. Ένα μέρος ορού (~2 ml) χρησιμοποιήθηκε απευθείας για βιοχημικές αναλύσεις, ενώ ο εναπομένον ορός διαμοιράστηκε σε πλαστικά σωληνάρια (Eppendorf), σε ποσότητα ~1,5 ml στο καθένα και αποθηκεύτηκε στη βαθιά κατάψυξη και σε θερμοκρασία -80°C. Η παρασκευή και αποθήκευση των δειγμάτων ορού έγινε στο «Εργαστήριο Διατροφής και Μεταβολισμού» του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, ενώ η ανάλυση των δειγμάτων έγινε στα βιοδιαγνωστικά εργαστήρια «Βιοιατρική» και «EuroMedica». Κατά τις βιοχημικές αναλύσεις εφαρμόστηκε η μέθοδος της ανοσοχημειοφωτάυγειας για τον προσδιορισμό των επιπέδων ορού της Οστεοκαλσίνης και της 25-υδροξύ βιταμίνης D₃ [25(OH)D₃]. Επιπλέον, η μέθοδος της ηλεκτροχημειοφωτάυγειας χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των επιπέδων ορού του Καρβοξυτελικού Διασταυρούμενου Τελοπεπτιδίου του Κολλαγόνου Τύπου I (Type I Collagen Cross-Linked C-Telopeptide: CTX-I) (Αντιδραστήρια: Elecsys® Roche Diagnostics, Μάνχαϊμ, Γερμανία). Οι συντελεστές ενδοδιακύμανσης για καθεμία από τις παραπάνω μεθόδους προσδιορισμού των προαναφερθέντων βιοχημικών δεικτών (interassay coefficients of variation) ήταν αντίστοιχα 8.6% για την οστεοκαλσίνη, 4.7% για το CTX-I και 8% για την 25(OH)D₃.

2.4 Στατιστική Ανάλυση

Όλα τα δεδομένα αναφέρονται ως Μέσος (τυπικό σφάλμα: τ.σ) και ως ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στους 5 και 12 μήνες παρέμβασης, αντίστοιχα. Η κανονικότητα της κατανομής των υπό εξέταση μεταβλητών καθορίστηκε με τον έλεγχο Kolmogorov-Smirnov. Οι διαφορές στα χαρακτηριστικά των υποκειμένων της μελέτης κατά την έναρξη της παρέμβασης μεταξύ των τριών ομάδων εκτιμήθηκαν με την Ανάλυση της Διακύμανσης (one-way ANOVA). Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε η Ανάλυση της Διακύμανσης Πολλαπλών Μετρήσεων (Repeated measures ANOVA), ούτως ώστε να καθοριστεί η σημαντικότητα των διαφορών μεταξύ των τριών ομάδων, αναφορικά με τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στις υπό μελέτη μεταβλητές από την έναρξη της μελέτης στους 5 και 12 μήνες παρέμβασης. Η ίδια ανάλυση χρησιμοποιήθηκε επίσης για να εκτιμηθεί η σημαντικότητα των διαφορών στις μέσες τιμές μεταξύ των τριών ομάδων σε κάθε χρονική στιγμή μετρήσεων (Δηλαδή Έναρξη, 5 και 12 μήνες επανεξέτασης), αλλά και η σημαντικότητα των μεταβολών που παρατηρήθηκαν εντός της κάθε ομάδας

(Δηλαδή εντός της ΟΔ, της ΟΑ και της ΟΕ) κατά τους 5 και 12 μήνες παρέμβασης. Στην παραπάνω ανάλυση ως μεταξύ-των-ομάδων παράγοντας (Between-group factor) χρησιμοποιήθηκαν οι υπό-εξέταση ομάδες (Δηλαδή ΟΔ έναντι ΟΑ έναντι ΟΕ), ενώ ως εντός-των-ομάδων παράγοντας (Within-group factor) χρησιμοποιήθηκαν οι χρονικές στιγμές των μετρήσεων (Δηλαδή Έναρξη, 5 και 12 μήνες επανεξέτασης). Για τη διόρθωση του σφάλματος τύπου I κατά τις πολλαπλές ανά ζεύγη (post-hoc) συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση Bonferroni. Όλοι οι έλεγχοι που πραγματοποιήθηκαν ήταν αμφίπλευροι και πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του στατιστικού λογισμικού SPSS 11.0. Το επίπεδο σημαντικότητας σε όλες τις αναλύσεις ήταν $P < 0.05$.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΑΠΩΛΕΙΑ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Έντεκα από τις 112 γυναίκες που είχαν συμπεριληφθεί αρχικά για να συμμετάσχουν στη μελέτη δεν ήταν δυνατό να επανεξεταστούν κατά τη πρώτη και δεύτερη επαναξιολόγηση, στους 5 και 12 μήνες παρέμβασης αντίστοιχα, με αποτέλεσμα να παραμείνουν στη μελέτη συνολικά 101 γυναίκες με πλήρη στοιχεία για όλες τις χρονικές στιγμές επανεξέτασης. Από τις έντεκα αυτές γυναίκες τρεις από την ομάδα ΟΔ δεν προσήλθαν κατά τις επανεξετάσεις δηλώνοντας προσωπικούς λόγους, ενώ τέσσερις από την ομάδα ΟΕ είτε δεν εντοπίστηκαν, είτε δεν ήταν διαθέσιμες για επανεξέταση κατά τις αντίστοιχες χρονικές περιόδους που αυτές έλαβαν χώρα. Επιπλέον, τέσσερις γυναίκες από την ομάδα ΟΑ αποφάσισαν να εγκαταλείψουν τη συμμετοχή τους στη μελέτη, κυρίως λόγω παραπόνων για παρενέργειες, όπως μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα και κοιλιακό άλγος, που πιθανότατα προκλήθηκαν από τη λήψη του συμπληρώματος ασβεστίου. Τελικά, ο αριθμός των υποκειμένων της μελέτης σε κάθε ομάδα με πλήρη δεδομένα σε όλες τις χρονικές στιγμές των μετρήσεων ήταν: 39 στην ομάδα ΟΔ, 35 στην ομάδα ΟΕ και 26 στην ομάδα ΟΑ. Ο αριθμός των υποκειμένων σε κάθε μία από τις υπό-εξέταση ομάδες ήταν επαρκής για την διερεύνηση της ελεγχόμενης υπόθεσης αφού επετεύχθη στατιστική ισχύς μεγαλύτερη του 90% για standardized διαφορές μεταξύ των ομάδων μεγαλύτερη από 2,5 και για πιθανότητα σφάλματος τύπου I $< 0,05$.

3.2 ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΕ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα αρχικά χαρακτηριστικά των 101 υποκειμένων που συμμετείχαν σε όλη τη διάρκεια της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 2. Σύμφωνα με τα δεδομένα του Πίνακα 2 δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά μεταξύ των τριών υπό-εξέταση ομάδων κατά την έναρξη της μελέτης, υποδεικνύοντας έτσι μία ομοιογένεια μεταξύ των υποκειμένων στις τρεις ομάδες πριν την έναρξη της παρέμβασης.

Πίνακας 2. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των υποκειμένων της κάθε ομάδας κατά την έναρξη της μελέτης

	Ομάδα Διατροφικής Παρέμβασης (n=39)	Ομάδα Ελέγχου (n=36)	Ομάδα Συμπληρώματος Ασβεστίου (n=26)	P-value*
Ηλικία (Χρόνια)	60,5 (0,71)	61,4 (0,85)	62,4 (1,87)	0,087
Χρόνια από την Εμμηνόπαυση	9,25 (0,95)	10,4 (1,11)	11,4 (2,26)	0,210
Βάρος (Kg)	71,2 (1,50)	74,9 (2,02)	72,8 (2,36)	0,319
Ύψος (cm)	158,9 (1,07)	156,9 (0,98)	155,1 (1,55)	0,130
ΔΜΣ (kg/m ²)	28,3 (0,64)	30,5 (0,88)	30,4 (1,19)	0,087
Λιπώδης Μάζα Σώματος (Kg)	31,2 (1,08)	33,3 (2,24)	31,8 (1,67)	0,401
Ισχνή Μάζα Σώματος (Kg)	37,7 (0,60)	38,9 (0,75)	38,2 (1,04)	0,466

Όλες οι τιμές του Πίνακα παρουσιάζονται ως Μέσος (τ.σ)

*: Το επίπεδο σημαντικότητας προέκυψε από την Ανάλυση της Διακύμανσης

3.3 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΜΙΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΣΤΑ ΚΑΛΥΨΗΣ ΤΩΝ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΛΗΨΕΩΝ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Σχετικά με τη διαιτητική πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών τα άτομα της ομάδας ΟΔ είχαν υψηλότερη αύξηση στη πρόσληψη φωσφόρου, μαγνησίου και βιταμίνης D, σε σύγκριση με τις ομάδες ΟΑ και ΟΕ τόσο κατά τους 5, όσο και κατά τους 12 μήνες παρέμβασης ($P^* < 0.001$). Αξιοσημείωτη είναι η στατιστικά σημαντική αύξηση της βιταμίνης D στους 5 μήνες και 12 μήνες στην ΟΔ (734,3% και 677,6% αντίστοιχα, $P^* < 0,001$) σε σχέση με τα ΟΕ και ΟΑ. Παρομοίως κατά τους 5 και 12 μήνες της παρέμβασης οι αυξήσεις στην πρόσληψη ασβεστίου και στο κλάσμα πρόσληψης ασβεστίου προς φώσφορο ήταν σημαντικά υψηλότερες για τις ομάδες ΟΔ και ΟΑ, σε σύγκριση με την ομάδα ΟΕ ($P^* < 0.001$) (πίνακας 3).

Στον πίνακα 4 φαίνεται ο υπολογισμός του ποσοστού των γυναικών σε κάθε ομάδα και κάθε χρονική στιγμή που καλύπτει τις διαιτητικές πρόσληψεις αναφοράς για τα θρεπτικά συστατικά ασβέστιο, βιταμίνη D, μαγνήσιο και φώσφορο. Δεν χρησιμοποιούμε τη μέση πρόσληψη αυτών των θρεπτικών συστατικών γιατί η επικράτηση της ανεπάρκειας εξαρτάται απ'το σχήμα και τη διακύμανση της κατανομής της συνήθους πρόσληψης και όχι απ'τη μέση πρόσληψη. Το ποσοστό των γυναικών που παρουσιάζει πρόσληψη μεγαλύτερη του EAR για το φώσφορο και το μαγνήσιο θεωρείται ότι έχει επαρκή πρόσληψη για αυτά τα θρεπτικά συστατικά. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην καταμέτρηση των ατόμων της ομάδας που έχουν πρόσληψη μεγαλύτερη του EAR. Έτσι λοιπόν προκύπτει ότι καθ'όλη τη διάρκεια της παρέμβασης 100% των γυναικών στην ΟΔ έχει επαρκή πρόσληψη σε φώσφορο, ποσοστό στατιστικά υψηλότερο απ'τα ποσοστά στις άλλες ομάδες. Για τα θρεπτικά συστατικά ασβέστιο και βιταμίνη D δεν μπορεί να γίνει αυτή η προσέγγιση γιατί δεν έχουμε EAR αλλά AI. Στους 12 μήνες το 50% των γυναικών στις ομάδες ΟΔ και ΟΑ έχουν πρόσληψη ασβεστίου μεγαλύτερη απ'την επαρκή πρόσληψη. Άρα μπορεί να εξαχθεί με μεγάλη βεβαιότητα ότι το ποσοστό των γυναικών αυτών έχει θρεπτική επάρκεια στο ασβέστιο. Για το υπόλοιπο ποσοστό με πρόσληψη κάτω απ'την επαρκή πρόσληψη δε μπορεί να γίνει εκτίμηση για την πιθανότητα θρεπτικής ανεπάρκειας επειδή η AI μπορεί να είναι μεγαλύτερη απ'την άγνωστη RDA και συνεπώς οι προσλήψεις να σχετίζονται με χαμηλό ποσοστό ανεπαρκειών (υποτίθεται ότι η AI είναι ίση ή μεγαλύτερη της RDA αν μπορούσε να γίνει ο υπολογισμός της

τελευταίας). Χρειάζονται επιπρόσθετα δεδομένα (Μανιός και συν., 2004). Το ποσοστό στην ΟΕ είναι αντίστοιχα 11,4%, στατιστικά πολύ χαμηλότερο από την ΟΔ και ΟΑ. Για τη βιταμίνη D, καμιά γυναίκα δεν έφτασε την επαρκή πρόσληψη.

3.4 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΕ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Ο Πίνακας 5 παρουσιάζει τις μεταβολές στους βιοχημικούς δείκτες οστικού μεταβολισμού που εξετάστηκαν (δείκτες οστικής εναλλαγής και 25-OH βιταμίνη D). Αναφορικά με τις μεταβολές στα επίπεδα του δείκτη οστικού σχηματισμού που μελετήθηκε, δηλαδή της Οστεοκαλσίνης ορού, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μεταβολών των υπό-εξέταση ομάδων τόσο κατά τους 5, όσο και κατά τους 12 μήνες της παρέμβασης ($P^*=0,563$). Εντούτοις και στις τρεις ομάδες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση σε σχέση με την τιμή έναρξης στους 12 μήνες. Σχετικά με τον δείκτη οστικής απορρόφησης CTX-I, παρατηρήθηκε μία σημαντικά υψηλότερη μείωση στα επίπεδα του για την ομάδα ΟΔ, συγκριτικά με τις ομάδες ΟΑ και ΟΕ ($P^*=0,047$), ιδιαίτερα κατά τους πρώτους 5 μήνες της παρέμβασης (-20%, $P^{**}<0,001$). Όσο αναφορά τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα ορού της 25(OH)D₃ παρατηρήθηκε μία σημαντικά χαμηλότερη μείωση κατά τους 5 πρώτους μήνες παρέμβασης και μία σημαντικά υψηλότερη αύξηση κατά τους 12 μήνες, σε σχέση με τις ομάδες ΟΑ και ΟΕ ($P^*=0,050$). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των υπό-εξέταση ομάδων τόσο κατά τους 5, όσο και κατά τους 12 μήνες της παρέμβασης. Σε όλες τις ομάδες η μεταβολή ήταν στατιστικά σημαντική και στους 5 και στους 12 μήνες σε σχέση με την τιμή έναρξης ($P^{**}<0,001$).

Πίνακας 3. Μεταβολές στους δείκτες πρόσληψης των μικροθρεπτικών συστατικών κατά τη διάρκεια της 12μηνιας παρέμβασης.

	Έναρξη	5 Μήνες	% Μεταβολή	12 Μήνες	% Μεταβολή	P- value*
Πρόσληψη Ασβεστίου (mg/ημέρα)						<0,001
Ομάδα Ελέγχου	710,1 (42,9)	645,2 (56,6) ^{a,c}	-9,1	689,1 (56,6) ^a	-2,9	
Ομάδα Συμπληρώματος Ασβεστίου	531,4 (76,8)	1073,4 (101,3) ^c	102,0 ^{**}	1147,5 (101,3) ^c	115,9 ^{**}	
Ομάδα Διατροφικής Παρέμβασης	664,7 (39,4)	1190,4 (52,0) ^a	79,1 ^{**}	1137,4 (51,9) ^{a,c}	71,1 ^{**}	
P-value [†]	0,134	<0,001		<0,001		
Πρόσληψη Φωσφόρου (mg/ημέρα)						<0,001
Ομάδα Ελέγχου	984,5 (52,0)	1041,3(71,2) ^a	5,8	1054,2 (61,7) ^a	7,1	
Ομάδα Συμπληρώματος Ασβεστίου	813,7 (92,7)	863,4 (127,0) ^b	6,1	983,0 (110,1) ^b	20,1	
Ομάδα Διατροφικής Παρέμβασης	1005,2 (49,2)	1340,7 (67,4) ^{a,b}	33,4 ^{**}	1299,3 (58,5) ^{a,b}	29,2 ^{**}	
P-value [†]	0,187	0,001		0,005		
Κλάσμα Ασβεστίου προς Φώσφορο						<0,001
Ομάδα Ελέγχου	0,74 (0,03)	0,65 (0,03) ^{a,c}	-10,8	0,66 (0,03) ^{a,c}	-10,8	
Ομάδα Συμπληρώματος Ασβεστίου	0,63 (0,06)	1,26 (0,05) ^{b,c}	100,0 ^{**}	1,20 (0,05) ^{b,c}	90,5 ^{**}	
Ομάδα Διατροφικής Παρέμβασης	0,66 (0,03)	0,90 (0,02) ^{a,b}	36,4 ^{**}	0,87 (0,03) ^{a,b}	31,8 ^{**}	
P-value [†]	0,125	<0,001		<0,001		
Πρόσληψη Μαγνησίου (mg/ημέρα)						<0,001
Ομάδα Ελέγχου	204,3 (8,7)	216,5 (11,8) ^a	6,0	207,7 (12,4) ^a	1,7	

Ομάδα Συμπληρώματος	169,9 (15,3)	210,4 (20,8) ^b	23,8	199,5 (21,7) ^b	17,4
Ασβεστίου					
Ομάδα Διατροφικής	196,5 (8,1)	288,0	46,6 ^{**}	282,7	43,9 ^{**}
Παρέμβασης		(11,0) ^{a,b}		(11,5) ^{a,b}	
P-value [†]	0,158	<0,001		<0,001	

Πρόσληψη Βιταμίνης D

<0,001

(μg/ημέρα)

Ομάδα Ελέγχου	0,59 (0,13)	0,63 (0,27) ^a	6,8	1,00 (0,29) ^a	69,5
Ομάδα Συμπληρώματος	0,52 (0,23)	0,48 (0,49) ^b	-7,7	0,44 (0,52) ^b	-15,4
Ασβεστίου					
Ομάδα Διατροφικής	0,67 (0,12)	5,59 (0,25) ^{a,b}	734,3 ^{**}	5,21 (0,27) ^{a,b}	677,6 ^{**}
Παρέμβασης					
P-value [†]	0,794	<0,001		<0,001	

Οι τιμές κατά την έναρξη, τους 5 και τους 12 μήνες παρέμβασης παρουσιάζονται ως Μέσος (τ.σ)

*: Επίπεδο σημαντικότητας για τις διαφορές των μεταβολών μεταξύ των ομάδων (group x time interaction)

†: Επίπεδο σημαντικότητας για τις διαφορές των μέσων τιμών μεταξύ των ομάδων σε κάθε χρονική στιγμή μέτρησης (between group factor). Οι εκθέτες υποδεικνύουν τις διαφορές μεταξύ των ομάδων που προκύπτουν από τις πολλαπλές ανά ζεύγη συγκρίσεις με τη χρήση της διόρθωσης Bonferroni για την αποφυγή του σφάλματος τύπου I. ^a: P<0.05 ΟΔ έναντι ΟΕ; ^b: P<0.05 ΟΔ έναντι ΟΑ. ^c: P<0.05 ΟΑ έναντι ΟΕ.

^{**}: Στατιστικά σημαντική η μεταβολή στη συγκεκριμένη ομάδα σε σχέση με την τιμή έναρξης (within group factor): P<0,001

Πίνακας 4. Ποσοστά ατόμων με πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών πάνω από τις διαιτητικές προσλήψεις αναφοράς κατά τη διάρκεια της 12μηνης παρέμβασης.

	Έναρξη	5 Μήνες	12 Μήνες	P-value*
% Ατόμων με πρόσληψη				
ασβεστίου $\geq$ AI (=1200mg)				
Ομάδα Ελέγχου	6,4 (36)	5,7 (36) ^a	11,4 (36) ^{a,c}	0,385
Ομάδα Συμπληρώματος Ασβεστίου	7,7 (26)	18,2 (26) ^b	50 (26) ^c	<0,001
Ομάδα Διατροφικής Παρέμβασης	5,1 (39)	55,3 (39) ^{a,b}	48,7 (39) ^a	0,017
P-value [†]	0,800	<0,001 ^{a,b}	<0001 ^{a,c}	
% Ατόμων με πρόσληψη				
φωσφόρου $\geq$ EAR (=700 mg)				
Ομάδα Ελέγχου	83 (36)	77,8 (36) ^a	81,1 (36) ^a	0,807
Ομάδα Συμπληρώματος Ασβεστίου	84,6 (26)	81,8 (26)	76,9 (26) ^b	0,618
Ομάδα Διατροφικής Παρέμβασης	82,1 (39)	100 (39) ^a	100 (39) ^{a,b}	0,006
P-value [†]	0,890	0,002 ^a	0,002 ^{a,b}	
% Ατόμων με πρόσληψη				
Βιταμίνης D $\geq$ AI (=10 μg)				
Ομάδα Ελέγχου	0 (36)	0 (36)	0 (36)	1,000
Ομάδα Συμπληρώματος Ασβεστίου	0 (26)	0 (26)	0 (26)	1,000
Ομάδα Διατροφικής Παρέμβασης	0 (39)	0 (39)	0 (39)	1,000
P-value [†]	1,000	1,000	1,000	

Οι τιμές κατά την έναρξη, τους 5 και τους 12 μήνες παρέμβασης παρουσιάζονται ως Ποσοστό (αριθμός ατόμων ομάδας)

*: Επίπεδο σημαντικότητας για τις διαφορές των ποσοστών μεταξύ των χρονικών στιγμών έναρξης και 12 μηνών στην ίδια ομάδα

[†]: Επίπεδο σημαντικότητας για τις διαφορές των ποσοστών μεταξύ των ομάδων σε κάθε χρονική στιγμή μέτρησης

Οι εκθέτες υποδεικνύουν τις διαφορές μεταξύ των ομάδων: ^a: $P < 0,05$ ΟΔ έναντι ΟΕ; ^b: $P < 0,05$ ΟΔ έναντι ΟΑ, ^c: $P < 0,05$ ΟΑ έναντι ΟΕ

Πίνακας 5. Μεταβολές στα επίπεδα ορού βιοχημικών δεικτών οστικού μεταβολισμού κατά τη διάρκεια της 12μηνιαίας παρέμβασης.

	Έναρξη	5 Μήνες	% Μεταβολή	12 Μήνες	% Μεταβολή	P- value*
Οστεοκαλσίνη (ng/ml)						0,563
Ομάδα Ελέγχου	4,50 (0,28)	4,16 (0,28)	-7,8	2,99 (0,31)	-33,5**	
Ομάδα Συμπληρώματος Ασβεστίου	4,41 (0,50)	4,21 (0,51)	-4,5	3,52 (0,56)	-20,2**	
Ομάδα Διατροφικής Παρέμβασης	4,55 (0,27)	4,33 (0,28)	-4,6	3,07 (0,30)	-32,3**	
P-value [†]	0,971	0,907		0,716		
CTX-I (ng/ml)						0,047
Ομάδα Ελέγχου	0,36 (0,03)	0,33 (0,02)	-8,3	0,27 (0,02)	-22,2**	
Ομάδα Συμπληρώματος Ασβεστίου	0,34 (0,05)	0,34 (0,04)	0,6	0,27 (0,04)	-17,6**	
Ομάδα Διατροφικής Παρέμβασης	0,40 (0,02)	0,32 (0,02)	-20,0**	0,30 (0,02)	-25,0**	
P-value [†]	0,437	0,897		0,618		
25(OH) D₃ (ng/ml)						0,050
Ομάδα Ελέγχου	25,5 (1,5)	22,3 (1,3)	-12,5**	31,8 (1,8)	24,5**	
Ομάδα Συμπληρώματος Ασβεστίου	25,1 (2,6)	20,5 (2,4)	-18,4**	30,0 (3,3)	19,6**	
Ομάδα Διατροφικής Παρέμβασης	28,1 (1,4)	25,7 (1,3)	-8,7**	35,7 (1,8)	26,8**	
P-value [†]	0,385	0,080		0,199		

Οι τιμές κατά την έναρξη, τους 5 και τους 12 μήνες παρέμβασης παρουσιάζονται ως Μέσος (τ.σ)

*: Επίπεδο σημαντικότητας για τις διαφορές των μεταβολών μεταξύ των ομάδων (time x group interaction)

†: Επίπεδο σημαντικότητας για τις διαφορές των μέσων τιμών μεταξύ των ομάδων σε κάθε χρονική στιγμή μέτρησης

** : Στατιστικά σημαντική η μεταβολή στη συγκεκριμένη ομάδα σε σχέση με την τιμή έναρξης (within group factor): P<0,001

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το δείγμα αποτελείται από γυναίκες μέσου όρου ηλικίας 60 ετών και με μέσο όρο χρόνων απ' την εμμηνόπαυση 10. Κατά την έναρξη, η διατροφική πρόσληψη ασβεστίου είναι αρκετά χαμηλή, της τάξης των 600 mg και αντίστοιχα η πρόσληψη της βιταμίνης D είναι 0,6 μg. Το ποσοστό του δείγματος των 101 γυναικών που καλύπτει το ΑΙ του ασβεστίου είναι 6,2% ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τη βιταμίνη D είναι 0. Οι γυναίκες του δείγματος αποτελούν έναν πληθυσμό αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση οστεοπόρωσης λόγω ηλικίας, λόγω φτωχής διατροφικής πρόσληψης ασβεστίου και βιταμίνης D και λόγω μειωμένης έκθεσης στον ήλιο κατά τη διάρκεια του χειμώνα. Η ανάγκη λοιπόν παρέμβασης κρίνεται επιτακτική. Η παρέμβαση στις ομάδες ΟΑ και ΟΔ που διήρκησε ένα χρόνο επέτρεψε να διερευνηθεί και η εποχικότητα της αλλαγής των βιοχημικών δεικτών.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου δωδεκάμηνης παρέμβασης παρατηρήθηκαν συγκεκριμένες θετικές αλλαγές για την ομάδα ΟΔ και σε μικρότερο βαθμό για την ομάδα ΟΑ. Πιο συγκεκριμένα, αναφορικά με την πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών (Πίνακας 3), η μέση διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου βελτιώθηκε τόσο στην ομάδα ΟΔ, όσο και στην ομάδα ΟΑ. Το αποτέλεσμα αυτής της αύξησης ήταν η εξασφάλιση πρόσληψης ασβεστίου μεγαλύτερης από 1000 mg/ημέρα και κοντά στο συνιστώμενο επίπεδο επαρκούς πρόσληψης (ΑΙ) των 1200 mg/ημέρα (Institute of Medicine Food and Nutrition Board, 2001). Αξιοσημείωτο είναι ότι το ποσοστό των γυναικών στην ΟΔ που καλύπτει την Επαρκή Πρόσληψη (ΑΙ) έχει ανέλθει στατιστικά σημαντικά στο 49% και στην ΟΑ το 50%. Επίσης ο λόγος ασβεστίου-φωσφόρου αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά στην ΟΔ και στην ΟΑ ($P^{**}<0,001$) ενώ στην ΟΕ μειώθηκε. Ο διατροφικός αυτός λόγος σχετίζεται άμεσα με την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου καθώς αυτά τα δύο θρεπτικά συστατικά ανταγωνίζονται στην απορρόφηση τους απ' το λεπτό έντερο. Θεωρείται πιο χρήσιμος δείκτης για να εκτιμηθεί η αξία μιας δίαιτας για τη διατήρηση της οστικής υγείας, συγκριτικά με το ασβέστιο από μόνο του (Heaney et al., 1993). Χαμηλό κλάσμα ασβεστίου προς φώσφορο (τιμή<0,81) συσχετίζεται με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, με αυξημένη κατανάλωση πρωτεΐνης, και επομένως με αυξημένο κίνδυνο για απώλεια οστικής μάζας (Marsh et al., 1998; Tesar et al., 1992). Επομένως τα άτομα της ΟΕ διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για απώλεια οστικής μάζας, συγκριτικά με τα άτομα της ΟΔ και ΟΑ. Όσο αναφορά τις μέσες προσλήψεις μαγνησίου, φωσφόρου και βιταμίνης D παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική

αύξηση για την ομάδα ΟΔ, σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες. Όπως φαίνεται απ' τον πίνακα στην ΟΔ το ποσοστό των γυναικών που καλύπτει το EAR του φωσφόρου ανήλθε στο 100% στο τέλος της παρέμβασης. Οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στη πρόσληψη των παραπάνω μικροθρεπτικών συστατικών επήλθαν κυρίως λόγω της αυξημένης κατανάλωσης των εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών προϊόντων που χορηγήθηκαν στα υποκείμενα της ομάδας ΟΔ. Ωστόσο η πρόσληψη της βιταμίνης D από αυτά τα γαλακτοκομικά δεν ήταν αρκετή ώστε η ημερήσια πρόσληψη των γυναικών να φτάσει την Επαρκή Πρόσληψη (AI) των 10μg βιταμίνης D.

Οι παραπάνω ευεργετικές διαιτητικές αλλαγές στα άτομα της ομάδας ΟΔ είναι ενδεικτικές της αποτελεσματικότητας του προγράμματος “Διατροφικής Αγωγής και Αγωγής Υγείας” που εφαρμόστηκε και το οποίο επέφερε μία αύξηση της αυτο-αποτελεσματικότητας των υποκειμένων ώστε να συμμορφωθούν και να τηρήσουν τις παρεχόμενες διαιτητικές συμβουλές και οδηγίες. Υψηλή συμμόρφωση στις παρεχόμενες διαιτητικές συστάσεις παρατηρήθηκε σε υποκείμενα της ομάδας παρέμβασης σε άλλα παρόμοια προγράμματα, τα οποία επίσης εμπεριείχαν συνεδρίες διατροφικής αγωγής κατά τη διάρκεια της παρέμβασης (Bowen et al., 2002). Αντίθετα σε προγράμματα διατροφικής παρέμβασης, τα οποία δεν συνοδεύονταν από τακτικές συνεδρίες διατροφικής αγωγής το ποσοστό συμμόρφωσης ήταν αισθητά χαμηλότερο (Storm et al., 1998).

Οι μεταβολές που βρέθηκαν για τη πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών για την ομάδα ΟΔ θα μπορούσαν να προσφέρουν κάποια εξήγηση για τις αλλαγές, τις οποίες η παρούσα μελέτη έδειξε στα επίπεδα βιοχημικών δεικτών οστικού μεταβολισμού. Σχετικά με τους δείκτες οστικής εναλλαγής που μελετήθηκαν (δηλ. την οστεοκαλσίνη και το CTX-I) παρατηρήθηκαν μειώσεις και στις τρεις ομάδες κατά τη διάρκεια των 12 μηνών της παρέμβασης, μία παρατήρηση που επίσης είναι σε συμφωνία με άλλες μελέτες (Storm et al., 1998; Heaney et al., 1999; Chee et al., 2003; Palacios et al., 2005). Παρόλαυτα καμία από τις προαναφερόμενες μελέτες, συμπεριλαμβανομένης και της παρούσας, δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων σε καμία επανεξέταση κατά τη διάρκεια της περιόδου παρέμβασης. Αξιοσημείωτη είναι η στατιστικά σημαντική μεγάλη πτώση του δείκτη απορρόφησης CTX στην ΟΔ ($P^{**}<0,001$) στους 5 μήνες παρέμβασης, γεγονός που υποδηλώνει μια προστατευτική δράση του ασβεστίου και της βιταμίνης D έναντι στην οστική απορρόφηση κατά τη διάρκεια του χειμώνα. Η πτώση αυτή είναι στατιστικά

σημαντική σε σχέση με τη μεταβολή στις άλλες ομάδες στους 5 μήνες ($P^*=0,047$). Στην οστεοκαλσίνη δεν εμφανίστηκε αντίστοιχου βαθμού μείωση στην ΟΔ στους 5 μήνες. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στο ότι η η φάση του οστικού σχηματισμού έπεται αυτής της οστικής απορρόφησης κατά μερικές εβδομάδες (Heaney, 1994) και η διάρκεια των 5 μηνών της πρώτης επανεξέτασης ίσως ήταν πολύ μικρή για να οδηγήσει σε αλλαγή του δείκτη οστικού σχηματισμού, οστεοκαλσίνη. Στους 12 μήνες όμως παρατηρούμε στατιστικά σημαντική πτώση του CTX και της οστεοκαλσίνης στην ΟΔ αλλά και στις ΟΑ και ΟΕ ($P^{**}<0,001$), προφανώς λόγω καλοκαιριού. Η μείωση των επιπέδων τόσο της οστεοκαλσίνης όσο και του CTX-I, κυρίως στην ΟΔ με το πέρας των 12 μηνών είναι μία θετική εξέλιξη της παρέμβασης, η οποία δείχνει μείωση του συνολικού ρυθμού οστικής ανακατασκευής, κάτι που έχει συσχετιστεί με μείωση του κινδύνου μελλοντικού κατάγματος (Weisman και Matkovic, 2005). Ωστόσο παρόμοιες μειώσεις φάνηκαν και στις άλλες ομάδες με το πέρας των 12 μηνών, γεγονός που μας αποτρέπει απ'το να ισχυριστούμε ότι αυτή η μείωση οφείλεται στην παρέμβαση. Πιθανόν να οφείλεται στους καλοκαιρινούς μήνες. Μελέτες έχουν μετρήσει τους βιοχημικούς οστικούς δείκτες σε μικρότερες περιόδους για παράδειγμα η μελέτη Heaney RP et al (1999). Η μελέτη αυτή έχει δείξει ότι η παρέμβαση με γάλα μειώνει τους δείκτες οστικής απορρόφησης σε 8 εβδομάδες μετά την παρέμβαση. Μια πρόσφατη έρευνα απ'τους Jensen et al (2002) που μελέτησε τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα των συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D (10μg βιταμίνης D και 1450mg ασβεστίου) στους βιοχημικούς οστικούς δείκτες έδειξε μείωση στον πρώτο χρόνο αλλά μετά γύρισμα στα αρχικά επίπεδα παρόλο που η συμμόρφωση στο πρωτόκολλο παρέμεινε ίδια.

Όσον αφορά τα επίπεδα ορού της 25(OH)D₃ παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση κατά τη διάρκεια του χειμώνα, την οποία ακολούθησε μία σημαντική αύξηση μέχρι το τέλος του προγράμματος παρέμβασης σε όλες τις ομάδες που συμμετείχαν στη μελέτη ($P^{**}<0,001$). Σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες, οι αλλαγές στα επίπεδα ορού της 25(OH)D₃ ήταν περισσότερο ευνοϊκά για την ομάδα ΟΔ (δηλ. μικρότερη μείωση κατά τη χειμερινή περίοδο και μεγαλύτερη αύξηση κατά την καλοκαιρινή περίοδο, $P^*=0,05$), γεγονός που αποτελεί ένδειξη για την προστατευτική δράση του γάλατος, δεδομένης τόσο της επαρκούς πρόσληψης ασβεστίου όσο και λόγω μεγαλύτερης πρόσληψης βιταμίνης D. Ωστόσο, τα δεδομένα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι η ποσότητα της διαιτητικής πρόσληψης βιταμίνης D από την ομάδα αυτή δεν ήταν επαρκής για να αποτρέψει την παρατηρούμενη μείωση τους

χειμερινούς μήνες. Η παρατήρηση αυτή έχει επιβεβαιωθεί και από άλλους ερευνητές, που έχουν αναφέρει μείωση των επιπέδων 25(OH)D₃ το χειμώνα (Woitge et al., 1998; Rapuri et al., 2002). Φαίνεται ότι η επίδραση της εποχικότητας στη διαμόρφωση των επιπέδων της 25(OH)D₃ ορού είναι ισχυρότερη από τη διαιτητική χορήγηση 7,5 μg βιταμίνης D ημερησίως. Παρόμοια αποτελέσματα έχει δείξει και η μελέτη Storm et al (1998) η οποία χρησιμοποίησε 8 μg βιταμίνης D. Η μελέτη Chee et al. (2003), με την κατανάλωση 2 ποτηριών άπαχου εμπλουτισμένου γάλατος την ημέρα που παρείχε 1200mg ασβεστίου και 10μg βιταμίνη D έδειξε ότι στην ομάδα παρέμβασης οι συγκεντρώσεις της 25-OH-D στον ορό αυξήθηκαν σημαντικά στο τέλος του πρώτου και στο τέλος του δεύτερου έτους σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η συνιστώμενη ημερήσια ποσότητα των 10 μg για τις γυναίκες ηλικίας 50-60 ετών δεν είναι επαρκής αν η έκθεση στον ήλιο είναι περιορισμένη (H. Glerup et al., 2000). Επιπρόσθετα, πρόσφατα δεδομένα από τη μελέτη SENECA έχουν παραδόξως δείξει ότι η κλινική κατάσταση της υποβιταμίνωσης D είναι περισσότερο κοινή μεταξύ ηλικιωμένων ατόμων που ζουν σε Μεσογειακές χώρες με έντονη ηλιοφάνεια, όπως η Ελλάδα, η Ιταλία και η Ισπανία, σε σύγκριση με βορειότερες χώρες της Ευρώπης με χαμηλότερη ηλιοφάνεια κατά τη διάρκεια του έτους. Σε αυτή τη μελέτη, 83% των ηλικιωμένων ελλληνίδων είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D ορού συγκρινόμενο με το μόλις 18% των γυναικών στην Νορβηγία. Η υψηλότερη κατανάλωση ψαριών, ο πιο εκτεταμένος εμπλουτισμός ευρέως καταναλισκόμενων τροφίμων και η υψηλότερη χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης D στις χώρες αυτές θα μπορούσε να δώσει μια εξήγηση για τον χαμηλότερο επιπολασμό ανεπάρκειας βιταμίνης D που έχει αναφερθεί σε Βόρειο-Ευρωπαίες, σε σύγκριση με τις Ελληνίδες (van der Wielen et al., 1995). Η ανάγκη της κάλυψης της βιταμίνης D γίνεται επιτακτική κατά τη διάρκεια του χειμώνα κυρίως που η ακτινοβολία του ήλιου που φτάνει στην επιφάνεια της γης είναι μειωμένη.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το παρόν πρόγραμμα παρέμβασης αποδείχθηκε επιτυχές στο να βελτιώσει την αυτό-αποτελεσματικότητα των γυναικών και τη συμμόρφωση τους με τις διαιτητικές συστάσεις που τους δόθηκαν. Επιπλέον, οι ευνοϊκές αλλαγές που παρατηρήθηκαν στους βιοχημικούς δείκτες και ειδικά στον CTX το χειμώνα και στην ΟΗ-βιταμίνη D το χειμώνα και το καλοκαίρι θα μπορούσαν να οφείλονται σε αυτές τις διαιτητικές αλλαγές. Τα ευρήματα, λοιπόν, της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι η πρόσληψη βιταμίνης D περίπου 7,5 μg την ημέρα και ασβεστίου στα επίπεδα των συστάσεων των 1200 mg την ημέρα για διάστημα 12 μηνών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μπορούν να επιφέρουν σημαντικές ευνοϊκές μεταβολές στον οστικό μεταβολισμό, με μείωση της οστικής απορρόφησης το χειμώνα και συγκράτησης των επιπέδων της 25(OH)D σε καλύτερα επίπεδα τόσο το χειμώνα όσο και το καλοκαίρι, σε σύγκριση με τις άλλες δύο υπό-εξέταση ομάδες. Ωστόσο, υπάρχουν περιθώρια μεγαλύτερης συμμόρφωσης των γυναικών στη διατροφική παρέμβαση έτσι ώστε να βελτιωθούν ακόμη καλύτερα οι προσλήψεις τους στα μικροθρεπτικά που έχουν σχέση με τη σκελετική τους υγεία και κατ'επέκταση με τον οστικό μεταβολισμό. Επιπλέον, είναι απαραίτητο στη συνέχεια της έρευνας να αναθεωρηθεί η ποσότητα της βιταμίνης D που χορηγείται με το γάλα. Η ποσότητα αυτή πρέπει να ανέλθει στα 10 μg ή και περισσότερο έτσι ώστε να αποφευχθεί η μείωση των επιπέδων της 25(OH)D το χειμώνα και να παρατηρηθούν σημαντικότερες αλλαγές στον οστικό μεταβολισμό κατά τη διάρκεια του χειμώνα. Η ανάγκη της κάλυψης της βιταμίνης D γίνεται επιτακτική κατά τη διάρκεια του χειμώνα και η έρευνα πρέπει να εστιάσει σε αυτή. Τέλος κρίνεται αναγκαία η συνέχεια της έρευνας έτσι ώστε να ελεγχθεί αν αυτές οι ευνοϊκές μεταβολές γίνουν πιο έντονες μακροπρόθεσμα ή εξαλείφονται.