

ΤΜΗΜΑ: ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΙΤΛΟ:

« ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ, ΚΑΤΟΠΙΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ
ΠΟΥ ΣΥΝΔΥΑΖΕΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ
ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΩΝ ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΕΝΩΝ ΜΕ ΑΣΒΕΣΤΙΟ, ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ
ΒΙΤΑΜΙΝΗ Κ, ΣΕ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ»

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΛΙΑ ΔΗΜΗΤΡΑ

Α.Μ.: 20704



ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΜΑΝΙΟΣ ΓΙΑΝΝΗΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ ΚΑΘΗΓΗΤΕΣ: ΔΕΛΟΥΣΗΣ ΓΙΩΡΓΟΣ

ΤΕΝΤΑ ΡΩΞΑΝΗ

Περιεχόμενα

Οστίτης ιστός	7
Δομικά στοιχεία ιστών:	8
Κύτταρα οστίτη ιστού:	8
Εξωκυττάρια θεμέλια ουσία	8
Ορισμός οστεοπόρωσης	9
Τύποι οστεοπόρωσης	10
Επιδημιολογικά δεδομένα	11
Παθοφυσιολογικός μηχανισμός	12
Οστική ανακατασκευή κατά τη διάρκεια της ζωής	12
Φάσεις οστικής ανακατασκευής	13
Βιοχημικοί δείκτες οστικού ανασχηματισμού:	14
Βιοχημικοί Δείκτες Οστικού Σχηματισμού:	14
Βιοχημικοί δείκτες οστικής απορρόφησης	16
Ρύθμιση ομοιοστασίας ασβεστίου πλάσματος	18
Παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης	20
Μη Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου:	20
Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	21
Διατροφικοί παράγοντες	21
Συμπεριφοριστικοί παράγοντες	25
Κοινωνικοί παράγοντες	25
Άλλοι παράγοντες κινδύνου	26
Ανασκόπηση βιβλιογραφίας	28
Μελέτες διατροφικής παρέμβασης με χορήγηση συμπληρωμάτων ή εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών χωρίς διατροφική συμβουλευτική	28
Μελέτες διατροφικής παρέμβασης με χορήγηση συμπληρωμάτων ή εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών με διατροφική συμβουλευτική	30
Μελέτες διατροφικής παρέμβασης με χορήγηση συμπληρωμάτων ή εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών με έμφαση στη βιταμίνη Κ	31
1. Σκοπός:	32
2. Μεθοδολογία	33
2.1. Κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη	33
Πληθυσμός μελέτης	33
Τυχαιοποίηση	35
2.2. Παρέμβαση	35
Ομάδες παρέμβασης	35
Διαδικασία παρέμβασης	35
2.3. Αξιολόγηση της παρέμβασης	39
Αξιολόγηση διαδικασίας	39

Αξιολόγηση Επιρροής.....	40
Αξιολόγηση αποτελέσματος	41
2.4. Συμμόρφωση.....	43
2.5. Στατιστική Ανάλυση	43
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	45
3.1 Χαρακτηριστικά του δείγματος κατά τη πρώτη φάση της μελέτης.....	45
3.2. Διαφορές σε χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της μελέτης.....	45
3.3 Μεταβολές σε επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, BMI και δεικτών σύστασης σώματος	46
3.4 Μεταβολές σε δείκτες διατροφικής πρόσληψης.....	47
3.5 Μεταβολές σε ορμονικούς και βιοχημικούς δείκτες οστικού μεταβολισμού.....	50
Συζήτηση.....	53
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	59

Ευχαριστίες:

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κύριο Γιάννη Μανιό και τον κύριο Γιώργο Μοσχώνη, καθώς η διαρκής υποστήριξη και καθοδήγησή τους, οι εύστοχες παρατηρήσεις τους και η κριτική τους ματιά υπήρξαν καθοριστικές για την περάτωση της πτυχιακής μου εργασίας.

Οστίτης ιστός

Τα οστά αποτελούν τη πιο στερεή μορφή συνδετικού ιστού, και αποτελούν για τους άντρες και τις γυναίκες το 12% και 15% του συνολικού σωματικού τους βάρους, ενώ παράλληλα έχουν καίριο ρόλο στην ομαλή λειτουργία του οργανισμού. Πιο αναλυτικά:

- α) Υποστηρίζουν το σώμα και τα επιβαλλόμενα φορτία, αντιστεκόμενα στη βαρύτητα
- β) Προσφέρουν ακαμψία, η οποία καθιστά το βάδισμα δυνατό
- γ) Προστατεύουν τα εσωτερικά όργανα δημιουργώντας το πλευρικό πλέγμα, τους σπονδύλους και το κρανίο
- δ) Εξυπηρετούν την αποθήκευση του ασβεστίου, των ανόργανων φωσφορικών και άλλων μεταλλοστοιχείων. Έτσι τα οστά και τα δόντια περιέχουν το 99% του συνολικού ασβεστίου, το 70% του ολικού μαγνησίου και το 35% του συνολικού νατρίου.
- ε) Ο μυελός τους παράγει κύτταρα αίματος
- στ) Συμμετέχουν στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας
- ζ) Μέσω της οστικής ανακατασκευής, ανανεώνεται ο ανθρώπινος σκελετός, επιδιορθώνονται διάφορες μικροφθορές, ενώ βοηθάει στην προσαρμογή του σκελετού σε μηχανικές πιέσεις όπως είναι η άσκηση [1].

Το οστό αποτελείται από στοιχεία κάθε ένα από τα οποία έχουν σημαντικό λειτουργικό ρόλο. Έτσι οι πρωτεΐνες, οι οποίες βρίσκονται στα ανθρώπινα οστά σε ποσοστό 22% διακρίνονται σε κολλαγόνο, μια οργανική ουσία, η οποία κάνει τα οστά πιο εύκαμπτα και τους προσδίδει ελαστικότητα, και σε άλλες γλυκοπρωτεΐνες και άλλες μη κολλαγονούχες πρωτεΐνες, όπως η οστεοκαλσίνη και η αλκαλική φωσφατάση. Επιπλέον τα μέταλλα όπως ο υδροξυαπατίτης, τα οποία προσδίδουν ανθεκτικότητα στα οστά, αποτελούν το 70% των οστών. Τέλος το νερό που βρίσκεται στα διάμεσα κενά αποτελεί το 8% του οστίτη ιστού και συμβάλλει στην αποθήκευση θρεπτικών συστατικών[2].

Ο οστίτης ιστός αποτελείται από δύο τύπους: τον φλοιώδη ή συμπαγή (80% του συνολικού σκελετού) και τον δοκιδώδη ή σπογγώδη ιστό. Τα **φλοιώδη** οστά είναι συμπαγή και πυκνά, και αποτελούνται από στιβάδες κολλαγόνου στις οποίες έχουν εναποτεθεί άλατα. Βρίσκονται κυρίως στη διάφυση των επιμηκών οστών των άκρων και των εξωτερικών τοιχωμάτων όλων των οστών. Τα **σπογγώδη** οστά έχουν πάρει την ονομασία τους από τη δοκιδώδη μορφή τους, είναι δηλαδή δικτυωτός τύπος ιστών και βρίσκονται κυρίως στον αξονικό σκελετό (σπόνδυλοι και πυελική περιοχή) και στα άκρα επιμηκών οστών. Το σπογγώδες οστό είναι μεταβολικά περισσότερο ενεργό, με υψηλό ρυθμό ανακύκλωσης, και έτσι εξαντλείται πιο γρήγορα από ασβέστιο σε καταστάσεις ανεπάρκειας ασβεστίου, απ' ότι το φλοιώδες οστό. Παρ' όλες τις διαφορές των δύο τύπων ιστών, για όλα τα οστά απαιτείται εναπόθεση αλάτων,

η οποία περιλαμβάνει κυρίως ασβέστιο, φώσφορο και μαγνήσιο καθώς και άλλα ανόργανα συστατικά [3, 4]

Δομικά στοιχεία ιστών:

Ο οστίτης ιστός αποτελείται τους οστεοβλάστες, τους οστεοκλάστες και τα οστεοκύτταρα, τους τρεις πιο εξειδικευμένους τύπους κυττάρων που συμβάλλουν στον οστικό μεταβολισμό καθώς και από τη θεμέλια ουσία.

Κύτταρα οστίτη ιστού:

Οι **οστεοκλάστες** είναι πολύ μεγάλα πολυπύρρηνα κύτταρα, ειδικευμένα για την επαναρρόφηση του οστού. Προέρχονται από πρόδρομα αιμοποιητικά κύτταρα της σειράς των μονοκυττάρων, τα οποία ωριμάζουν σταδιακά με την παρουσία αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων, όπως είναι ο παράγοντας διέγερσης των αποικιών των μακροφάγων (M-CSF), κυτταροκινών και τέλος ασβεστιορυθμιστικών ορμονών. Κάθε οστεοκλάστης απομονώνει ένα τμήμα της επιφάνειας του οστού που πρόκειται να επαναρροφηθεί, μέσω του σχηματισμού ενός δακτυλίου πρόσφυσης. Ουσιαστικά εκκρίνονται ιόντα υδρογόνου τα οποία διαλύουν τους κρυστάλλους και υδρολυτικά ένζυμα τα οποία πέπτουν την οστεοειδή ουσία.

Οι **οστεοβλάστες** προέρχονται από μεσεγχυματικά πρόδρομα κύτταρα του στρώματος του μυελού των οστών. Κατά τη φάση ενεργού οστικής σύνθεσης, εκκρίνουν πρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες σχηματίζοντας το στρώμα του οστού. Η πιο σημαντική πρωτεΐνη της οργανικής φάσης είναι το κολλαγόνο τύπου I, καθώς οι ίνες του αποτελούν το 90% της οργανικής φάσης και αποτελούν το σκελετό για την εναπόθεση των αλάτων ασβεστίου. Αφού σχηματιστεί το στρώμα του οστού, ο οστεοβλάστης το ασβεστοποιεί, εναποθέτοντας κρυστάλλους υδροξυαπατίτη, οι οποίοι καθιζάνουν σε κανονικές σειρές στα κενά των ινών του κολλαγόνου. Η διαδικασία οστεοποίησης απαιτεί επαρκείς ποσότητες εξωκυττάριου ασβεστίου και φωσφόρου καθώς και την παρουσία του ενζύμου αλκαλική φωσφατάση, η οποία εκκρίνεται σε μεγάλες ποσότητες από τους οστεοβλάστες[5].

Τα **οστεοκύτταρα** θεωρούνται μη ενεργοί οστεοβλάστες, οι οποίοι εγκλωβίστηκαν μέσα στο οστό κατά τη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής. Αποτελούνται από πυκνό οστίτη ιστό και μόνιμα κύτταρα. Βρίσκονται βαθιά μέσα στο συμπαγές οστό και επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω ενός δικτύου σωλινίσκων που ονομάζονται Αρβεσιανοί σωλήνες. Έτσι οι διάφορες θρεπτικές ουσίες γίνονται προσιτές στα οστεοκύτταρα. [6, 7]

Εξωκυττάρια θεμέλια ουσία

Η οργανική θεμέλια ουσία του οστίτη ιστού αποτελεί το 33.3% του βάρους του οστού και είναι ένα καλά οργανωμένο δίκτυο πρωτεϊνών. Η κύρια πρωτεΐνη που εμπεριέχεται είναι το

κολλαγόνο τύπου I (90%) ενώ οι μη κολλαγονούχες πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας καταλαμβάνουν το 10% της συνολικής πρωτεϊνικής σύστασης. Μία πληθώρα πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας έχουν ανιχνευθεί, συμπεριλαμβανομένων της οστεοκαλσίνης, της οστεοποντίνης, της οστεονεκτίνης, της οστικής σιαλοπρωτεΐνης, της ντεκορίνης και της μπιγλυκάνης. Η οστεοκαλσίνη (δείκτης οστικής ανακατασκευής) και η οστική σιαλοπρωτεΐνη κατά αποκλειστικότητα είναι ειδικές του οστίτη ιστού, ενώ οι υπόλοιπες ανιχνεύονται και σε μη ασβεστοποιημένους ιστούς .

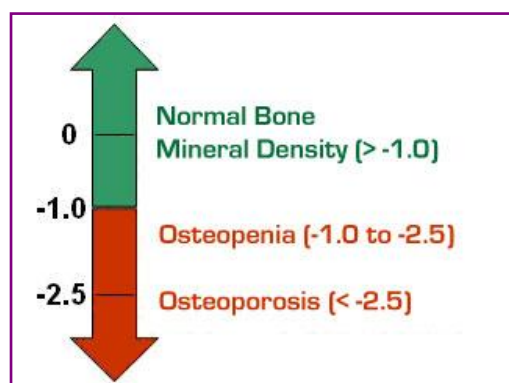
Η ανόργανη θεμέλια ουσία, η οποία αποτελεί και το 66.6% του βάρους του οστίτη οστού, απαρτίζεται κυρίως από κρυστάλλους υδροξυαπατίτη.

Ορισμός οστεοπόρωσης

Σύμφωνα με τον τελευταίο ορισμό[8], η οστεοπόρωση, η οποία είναι η πιο συχνή πάθηση των οστών, ορίζεται ως η σκελετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική αντοχή που προδιαθέτει ένα άτομο σε κατάγματα. Η οστική αντοχή, λοιπόν, εξαρτάται από δυο συνιστώσες, την οστική ποσότητα και ποιότητα. Με τον όρο οστική ποσότητα εννοούμε τη μάζα, την ποσότητα και την πυκνότητα οστού, ενώ με την οστική ποιότητα εννοούμε την μακροαρχιτεκτονική και μικροαρχιτεκτονική του οστού, δηλαδή τη γεωμετρία και τη συνεκτικότητα του αντίστοιχα, καθώς και τις ιδιότητες του υλικού, όπως η επιμετάλλωση, οι μικροφθορές και το κολλαγόνο. Αυτός ο ορισμός υποδηλώνει, μεταξύ άλλων, ότι η αρχιτεκτονική του οστού, που δεν είναι μετρήσιμη σήμερα, μπορεί να διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο πρόκλησης κατάγματος. Κατά την οστεοπόρωση ελαττώνονται τα άλατα και η θεμέλια ουσία των οστών με αποτέλεσμα να ελαττώνεται η ποσότητα του οστίτη ιστού χωρίς να επηρεάζεται η κανονική σύστασή του [9].

Η πιο συνηθισμένη και έγκυρη μέθοδος διάγνωσης της οστεοπόρωσης είναι η απορροφησιομετρία ακτινών X διπλής ενέργειας (DXA) [10]. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας σε συνεργασία και με άλλους διεθνείς οργανισμούς, διαμόρφωσαν από κοινού τα κριτήρια για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης ανάλογα με το T-score της μέτρησης της οστικής μάζας ή πυκνότητας[11]. Η διαγραμματική απεικόνιση της οστικής πυκνότητας υγιούς νεαρού πληθυσμού παρουσιάζεται παρακάτω :

- Για $T > -1.0$: Φυσιολογική οστική πυκνότητα
- Για $-1.0 < T < -2.5$: Οστεοπενία
- Για $T < -2.5$: Οστεοπόρωση



Η οστεοπόρωση επιδρά και στα δύο είδη οστών, τόσο στα σπογγώδη (αραιή οστική μάζα) όσο και στα φλοιώδη (πυκνή οστική μάζα) οστά. Έτσι, γίνεται ευκολότερη η πρόκληση καταγμάτων, κάτι που βέβαια έχει σαν επακόλουθα πόνους, παραμορφώσεις, απώλεια της κινητικότητας, ανικανότητα. Τα κύρια σημεία που προσβάλλονται από οστεοπόρωση κυρίως στις γυναίκες είναι οι σπόνδυλοι, ο αυχένας της κεφαλής του μηριαίου και η κερκίδα με ποσοστά σπογγώδους ιστού 95%, 45% και 5% αντίστοιχα. Τα δόντια μπορεί επίσης να γίνουν χαλαρά και να πέσουν εξαιτίας της απώλειας μερικών σπογγωδών ιστών στη γνάθο. Αποτέλεσμα της ελαττωμένης οστικής μάζας τους είναι η εμφάνιση των σπονδυλικών καταγμάτων, η έντονη ροχαλγία και η προοδευτική απώλεια του αναστήματος, που συνοδεύεται από κύφωση.

Τύποι οστεοπόρωσης

Υπάρχουν δύο τύποι οστεοπόρωσης, η πρωτοπαθής και η δευτεροπαθής. Η **πρωτοπαθής** οστεοπόρωση είναι μια μεταβολική ασθένεια των οστών που οφείλεται είτε σε ορμονική δυσλειτουργία, είτε είναι επακόλουθο της προχωρημένης ηλικίας των ασθενών. Διακρίνεται σε:

α) Μετεμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση ή Τύπου I. Αφορά κυρίως τις γυναίκες (με αναλογία αντρών:γυναικών 1:6) σε ηλικία άνω των 50 ετών, καθώς μετά την εμμηνόπαυση, η ποσότητα των οιστρογόνων που παράγονται από τον οργανισμό ελαττώνεται σημαντικά. Τα οιστρογόνα είναι ορμόνες που παράγονται από τις ωοθήκες και παίζουν έναν προστατευτικό ρόλο στο σκελετό.

β) Γεροντική οστεοπόρωση ή Τύπου II. Η οστεοπόρωση τύπου II εμφανίζεται και στα δύο φύλα, μετά την ηλικία των 70 ετών, με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στο γυναικείο πληθυσμό (αναλογία γυναικών – ανδρών: 2/1) και οφείλεται στην μη εναρμονισμένη οστική ανακατασκευή.

γ) Ιδιοπαθής οστεοπόρωση. Εμφανίζεται γενικά σε άτομα άνω των 50 ετών. Παρόλα αυτά, για άγνωστους λόγους εμφανίζεται και σε παιδιά ή σε ενηλίκους έως 40 χρονών. Η πιθανότητα εκδήλωσης ιδιοπαθούς οστεοπόρωσης είναι εξαιρετικά μικρή και η νόσος αντιμετωπίζεται με την αύξηση της ορμονικής δραστηριότητας. Η **δευτεροπαθής** οστεοπόρωση είναι αποτέλεσμα χρόνιων συνθηκών που συμβάλλουν στην απώλεια ανόργανης ύλης των οστών, ή χορήγησης συγκεκριμένων φαρμακευτικών αγωγών ή διατροφικών ελλείψεων. Σ αυτήν την κατηγορία περιλαμβάνονται: η συγγενής οστεοπόρωση π.χ. ατελής οστεογένεση, ομοκυστινουρία, η οστεοπόρωση που σχετίζεται με ενδοκρινικούς παράγοντες π.χ. υπογοναδισμός, υπερθυρεοειδισμός, σακχαρώδης διαβήτης, η οστεοπόρωση

η σχετιζόμενη με τη διαίτα π.χ. νευρογενής ανορεξία, χρόνιος αλκοολισμός, η οστεοπόρωση από φάρμακα π.χ. ηπαρίνη, μεθοτρεξάτη, γλυκοκορτικοειδή, η οστεοπόρωση από ακινητοποίηση, η οστεοπόρωση η σχετιζόμενη με άλλα νοσήματα π.χ. λευχαιμία, λέμφωμα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, νοσήματα ήπατος και νεφρών, σύνδρομα δυσαπορρόφησης, μεσογειακή αναιμία. [12, 13]

Επιδημιολογικά δεδομένα

Ο διαρκώς αυξανόμενος επιπολασμός της οστεοπόρωσης παγκοσμίως οφείλεται στο γεγονός ότι τα οστεοπορωτικά κατάγματα προσβάλλουν συνηθέστερα ηλικιωμένα άτομα και ο μέσος όρος ζωής του γενικού πληθυσμού συνεχώς αυξάνεται[14]. Μάλιστα, η οστεοπόρωση εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες (η αναλογία γυναίκες: άντρες είναι 4:1.) και ιδιαίτερα σε όσες είναι >50 ετών[15], δηλαδή στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Υπολογίζεται ότι 1 στις 6 γυναίκες κάποια στιγμή στην ζωή της θα υποστεί ένα οστεοπορωτικό κάταγμα σπονδυλικής στήλης, 1 στις 7 περίπου κάταγμα καρπού και 1 στις 6 κάταγμα του ισχίου [16, 17]

Όσον αφορά στα διεθνή επιδημιολογικά δεδομένα, σύμφωνα με μία έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Κίνα, το 7% του γενικού πληθυσμού και το 32% των γυναικών >60 ετών πάσχουν από οστεοπόρωση[18]. Παράλληλα, τα αποτελέσματα μιας άλλης έρευνας που διενεργήθηκε στην Κορέα και δημοσιεύτηκε το 2006[19], έδειξαν ότι ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης στην ηλικιακή ομάδα 45-64 ετών ήταν 30,6% και στην ηλικιακή ομάδα 65-74 ετών ήταν 52,5%. Στις Ηνωμένες Πολιτείες η οστεοπόρωση επηρεάζει περίπου 28 με 30 εκατομμύρια ατόμων, όπου το 80% είναι γυναίκες. Η κατάσταση αυτή έχει ως αποτέλεσμα περίπου 1.5 εκατομμύριο κατάγματα το χρόνο. Κατάγματα που συμβαίνουν στη σπονδυλική στήλη θεωρούνται πιο συχνά (πάνω από 700.000) και ακολουθούνται από κατάγματα στο ισχίο (600.000) και στον καρπό (250.000). Το κόστος θεραπείας των οστεοπορωτικών καταγμάτων ανέρχεται στα 14 δισεκατομμύρια ανά χρόνο [20].

Στην Ευρώπη υπολογίζεται ότι 30 εκατομμύρια γυναίκες και 3 εκατομμύρια άντρες πάσχουν από οστεοπόρωση. Ο επιπολασμός των σπονδυλικών καταγμάτων χαμηλής ενέργειας στις γυναίκες είναι 10,7/1000 άτομα/ έτος και στους άντρες 5,7/ 1000 άτομα/ έτος και των μη σπονδυλικών καταγμάτων χαμηλής ενέργειας είναι 19/1000 άτομα/ έτος και 7,3/1000 άτομα/ έτος για γυναίκες και άντρες αντίστοιχα [21, 22]. Ενώ αντίστοιχα το μέσο κόστος για κάθε οστεοπορωτικό κάταγμα σπονδυλικής στήλης στην Ευρωπαϊκή Ένωση υπολογίστηκε στα 3,9 χιλιάδες ευρώ με μέση διάρκεια νοσηλείας τις 13 μέρες [23]. Συνολικά περίπου 36 δισεκατομμύρια ευρώ υπολογίζεται το κόστος για το σύνολο των σπονδυλικών καταγμάτων στην Ευρωπαϊκή ένωση [24].

Για την Ελλάδα σύμφωνα με το ΕΛΙΟΣ (Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης) πιθανολογείται ότι στα επόμενα 50 χρόνια στην Ελλάδα μία στις τρεις γυναίκες θα εμφανίσει πρόβλημα οστεοπόρωσης. Η μακρόχρονη Πανελλαδική επιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη από το έτος 1977 μέχρι το έτος 2002 κατέδειξε την αύξηση της επίπτωσης των καταγμάτων από 22.5% σε 48,1% με εκθετικό ρυθμό στον ελληνικό πληθυσμό ηλικίας άνω των 80 ετών[25]. Το 1997 υπολογίστηκε ότι η επίπτωση καταγμάτων ισχίου σε γυναίκες άνω των 50 ετών ήταν 448,7/100000 πληθυσμού ενώ η δαπάνη για αυτά τα κατάγματα για το έτος 2002 υπολογίζεται σε 46.250.000 ευρώ [26]

Το πρόβλημα παίρνει όλο και μεγαλύτερες διαστάσεις, λόγω των δημογραφικών αλλαγών, επιφέροντας σημαντική οικονομική επιβάρυνση στο σύστημα υγείας της κάθε χώρας, η οποία καλείται να καλύψει το αυξημένο κόστος της περίθαλψης και της αποκατάστασης των ασθενών αυτών.

Παθοφυσιολογικός μηχανισμός

Οστική ανακατασκευή κατά τη διάρκεια της ζωής

Οι στατικές και περισσότερο οι δυναμικές φορτίσεις που δέχεται ο σκελετός είναι πολύ μεγάλες. Τα οστά λόγω των συνεχών κυκλικών καταπονήσεων που δέχονται, υφίστανται μικροφθορές (microdamages), οι οποίες αν συσσωρευτούν, οδηγούν σε πλήρη αποτυχία της αντοχής τους, δηλαδή σε κατάγματα. Η αποφυγή του δυσάρεστου αυτού επακόλουθου της κινητικής δραστηριότητας γίνεται με τη συνεχή ανακατασκευή των μικροφθορών που παρατηρούνται στο μικροσκοπικό επίπεδο. Επομένως, το κίνητρο για την ανακατασκευή (remodeling) του οστού είναι η μηχανική καταπόνηση. [3]

Η αποδόμηση και η επανασύνθεση των οστών είναι μια φυσιολογική διαδικασία που παρατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Αυτές είναι δύο αντίθετες δράσεις στενά συνδεδεμένες μεταξύ τους τόσο χρονικά όσο και τοπικά, αλλά χρειάζεται να υπάρχει ισοζύγιο μεταξύ τους για την αποφυγή παθολογικών καταστάσεων, όπως για παράδειγμα της οστεοπόρωσης. Η επίτευξη της μέγιστης οστικής πυκνότητας είναι στην ηλικία των 30 ετών περίπου.. Η πλήρης διαδικασία από την αποδόμηση (απορρόφηση) μέχρι την αναδόμηση (ανακατασκευή) κρατά περίπου 100 ημέρες. Με τον τρόπο αυτό περίπου το 10% των οστών ενός ενήλικα, αντικαθίσταται κάθε χρόνο. Σε υγιή φυσιολογικά άτομα η απορρόφηση του οστού είναι ίση με την αναδόμηση. Η σχέση αυτή διαταράσσεται στις μεγαλύτερες ηλικίες προς όφελος της αποδόμησης . Σε φυσιολογικές γυναίκες, ο ρυθμός απώλειας της οστικής μάζας πριν από την εμμηνόπαυση είναι περίπου 1% το χρόνο, ενώ αμέσως μετά από αυτήν αυξάνεται περισσότερο (περίπου 3-6% το χρόνο). Ο γρήγορος αυτός ρυθμός απώλειας κρατά για περίπου πέντε με δέκα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση και επανέρχεται σε αργότερους

ρυθμούς (περίπου 1 - 2% το χρόνο) στα περισσότερα ηλικιωμένα άτομα. Στους άνδρες, ο ρυθμός απώλειας είναι σταθερός και ανεξαρτήτως ηλικίας κυμαίνεται μεταξύ 0.8-1% το χρόνο. Αποτέλεσμα επομένως του αρνητικού ισοζυγίου των δύο φυσιολογικά αλληλοεξαρτώμενων διαδικασιών, είναι η διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής των οστών, η αύξηση της ευθραυστότητας τους και η αύξηση της ευαισθησίας σε οστικά κατάγματα.

Φάσεις οστικής ανακατασκευής

Οστική ανακατασκευή (**Bone turnover**) είναι η διαδικασία ανανέωσης των μικρομονάδων των οστών, με διαδοχική ενεργοποίηση και λειτουργία των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών, με σκοπό την επιδιόρθωση των μικροφθορών των μικρομονάδων αυτών, καθώς επίσης και τη σταθερότητα (ομοιοστασία) στις τιμές του ιονισμένου ασβεστίου του εξωκυττάριου χώρου. Αυξημένος ρυθμός οστικής ανακατασκευής συνεπάγεται αυξημένος κίνδυνος κατάγματος.

Οι **φάσεις** της οστικής ανακατασκευής είναι οι παρακάτω:

- α) Φάση ηρεμίας (Quiescent phase): αποτελεί την φάση στην οποία η ελεύθερη επιφάνεια της κάθε μικρομονάδας του οστού επιστρώνεται με μεταβολικά ανενεργά επενδυματικά κύτταρα.
- β) Φάση ενεργοποίησης (Activation phase): ενεργοποιείται η οστική επιφάνεια μέσω απομάκρυνσης των επενδυτικών κυττάρων, ενώ κυττοκίνες και αυξητικοί παράγοντες (ιντερλευκίνη-6, ιντερλευκίνη-1 και TNF) δίνουν το σήμα για την μετατροπή των πρόδρομων οστεοκλαστών σε ώριμους, οι οποίοι συγκεντρώνονται στην επιφάνεια του οστού. Διαρκεί και στους δύο τύπους οστών μόνο 5-7 ημέρες.
- γ) Φάση οστικής απορρόφησης (Resorption phase): οι οστεοκλάστες που βρίσκονται ήδη στην επιφάνεια του οστού αποικοδομούν τη θεμέλια ουσία, αδειάζοντας το περιεχόμενο της μεταβολικής μονάδας. Τα μακροφάγα ολοκληρώνουν τη διαδικασία της οστικής απορρόφησης. Η φάση αυτή ανάλογα με το αν υφίσταται στο σπογγώδες ή στο φλοιώδες οστό έχει διάρκεια 3-4 βδομάδες και 6-10 βδομάδες αντίστοιχα.
- δ) Φάση κυτταρικής αναστροφής (Reversal phase): Οι οστεοκλάστες αποκολλώνται και απομακρύνονται από τις κωνοειδείς κοιλότητες που έχουν σχηματίσει στο εσωτερικό του οστού, και στη θέση τους εμφανίζονται οι οστεοβλάστες. Διαρκεί 7 μέρες στο φλοιώδες και 5 μέρες στο σπογγώδες οστό.
- ε) Φάση οστικής παραγωγής (Formation phase): Οι προ-οστεοβλάστες μέσω χημειοτακτικών παραγόντων μετατρέπονται σε οστεοβλάστες, προσελκύουν τις κοιλότητες του οστού που έχουν δημιουργηθεί από του οστεοκλάστες σε προηγούμενη φάση, συσσωρεύονται και συνθέτουν και εναποθέτουν προοδευτικά οστεοειδές. Η φάση αυτή διαρκεί 2-3 μήνες στο φλοιώδες οστό και 145 περίπου ημέρες στο σπογγώδες, ενώ υπό φυσιολογικές συνθήκες το νεοσυντιθέμενο οστό είναι ισόποσο με εκείνο που απορροφήθηκε.

στ) Φάση επιμετάλλωσης οστεοειδούς: τα επενδυματικά κύτταρα προσέρχονται και πάλι στην επιφάνεια του οστού. Η φάση της επιμετάλλωσης ξεκινά 30 ημέρες μετά την απόθεση του οστεοειδούς.

Κατά συνέπεια η οστική ανακατασκευή λειτουργεί με απόλυτη συνεργασία και ισορροπία των δύο βασικών σειρών των οστών, δηλαδή του οστεοκλάστη και του οστεοβλάστη. Η συνεργασία αυτή ονομάζεται φαινόμενο **σύζευξης** και αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της σωστής οστικής ανακατασκευής. Το αντίθετο, δηλαδή η διατάραξη της συνεργασίας οστεοβλάστη-οστεοκλάστη υπέρ του ενός κυττάρου, ονομάζεται φαινόμενο **αποσύζευξης** και είναι η κύρια αιτία πρόκλησης μεταβολικού νοσήματος των οστών, κυρίως της οστεοπόρωσης.

Βιοχημικοί δείκτες οστικού ανασχηματισμού

Άτομα με ταχεία οστική απώλεια, όπως οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, πρέπει να εντοπίζονται όσο το δυνατόν γρηγορότερα και η εντόπισή τους μετά από επαναληπτική οστεομέτρηση (ακόμα και σε περιπτώσεις ιδανικής λειτουργίας του πυκνόμετρου), που γίνεται 12 μήνες αργότερα, καλό είναι να αποφεύγεται, επειδή χάνεται πολύτιμος χρόνος για προληπτική θεραπεία. Έτσι με το παραπάνω σκεπτικό και για την ανεύρεση του ρυθμού της οστικής απώλειας, έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια οι παρακάτω ειδικοί βιοχημικοί οστικοί δείκτες. Αυτοί αποτελούν διάφορα προϊόντα που παράγονται κατά τη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής, τα οποία μπορούν να μετρηθούν στο εργαστήριο και να εκτιμηθεί ο οστικός μεταβολισμός.

Παρ' όλα αυτά, είναι αμφίβολο κατά πόσο αυτοί οι δείκτες μπορούν να αντικαταστήσουν τις παραπάνω μεθόδους οστικής πυκνομετρίας καθώς κάποιοι από αυτούς παράγονται τόσο κατά τον οστικό σχηματισμό όσο και κατά την οστική απορρόφηση, ενώ άλλοι παράγονται και σε άλλους ιστούς εκτός των οστών. Επιπλέον, ενώ οι δείκτες απορρόφησης (μετρούνται στα ούρα) μεταβάλλονται εντός μερικών εβδομάδων, οι δείκτες οστικού σχηματισμού (μετρούνται στον ορό) μεταβάλλονται εντός λίγων μηνών.[14, 27].

Βιοχημικοί Δείκτες Οστικού Σχηματισμού

- **Αλκαλική φωσφατάση ορού:**

Η σκελετική αλκαλική φωσφατάση είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται στη μεμβράνη των οστεοβλαστών. Ανάμεσα στους διάφορους ιστούς που περιέχουν αλκαλική φωσφατάση, όπως το έντερο, ο σπλήνας, τα νεφρά, ο πλακούντας, τα ισοένζυμα του ήπατος και των οστών είναι αυτά που συνεισφέρουν περισσότερο στα επίπεδα του ορού. Στον ορό, η αλκαλική φωσφατάση (ALP) βρίσκεται σε τρεις διαφορετικές ισομορφές (B/I, B1, B2). Έχει

αποδειχτεί ότι στο σπογγώδη ιστό η δραστηριότητα της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης (B1+B2) είναι υψηλότερη απ' ότι στο φλοιώδη ιστό. Η παραπάνω δραστηριότητα είναι ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος δείκτης οστικού σχηματισμού, ωστόσο υστερεί σε ευαισθησία και ειδικότητα. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η δραστηριότητα της ALP αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας, ιδιαίτερα στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Επίσης, μία μέτρια αύξηση στον όρο της αλκαλικής φωσφατάσης είναι διφορούμενη, καθώς μπορεί να αντανakλά τη διαταραχή της εναπόθεσης ασβεστίου σε ηλικιωμένα άτομα ή την επίδραση διαφόρων φαρμάκων που έχουν αποδειχτεί ότι αυξάνουν την παραγωγή του ηπατικού ισοενζύμου. Με σκοπό την αύξηση της ευαισθησίας και της ειδικότητας της μέτρησης του ορού της ALP βρέθηκαν μέθοδοι διαχωρισμού των οστικών και των ηπατικών ισοενζύμων, οι οποίες στηρίζονται σε μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις, καθώς τα ισοένζυμα αυτά κωδικοποιούνται από το ίδιο γονίδιο. Σημαντική πρόοδος σ' αυτόν το τομέα έγινε με τη χρήση μονόκλωνου αντισώματος που αναγνωρίζει τέλεια τη σκελετική αλκαλική φωσφατάση. Αυτή η ανοσολογική διαδικασία έχει αποδειχθεί ότι εμφανίζει χαμηλή διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με το ηπατικό ισοένζυμο (15-20%) και είναι πιο ευαίσθητη από την ολική ALP στην αναγνώριση της αύξησης του οστικού ανασχηματισμού που ακολουθείται της εμμηνόπαυσης.

- **Οστεοκαλσίνη Ορού ή πρωτεΐνη Gla**

Η οστεοκαλσίνη είναι μία μικρή μη κολλαγονούχα πρωτεΐνη που είναι ειδική για τον οστικό ιστό και την οδοντίνη. Κατά κύριο λόγο σχηματίζεται από τους ώριμους οστεοβλάστες, αλλά και από οδοντοβλάστες και χονδροκύτταρα, ενώ βρίσκεται συνδεδεμένη με τον υδροξυαπατίτη. Η συγκέντρωση της οστεοκαλσίνης του ορού σχετίζεται με σκελετική ανάπτυξη και αυξάνεται σε περιπτώσεις αύξησης του οστικού ανασχηματισμού, όπως σε υπερπαραθυροειδισμό, υπερθυροειδισμό, ακρομεγαλία. Αποτελεί ευαίσθητο και ειδικό δείκτη της οστεοβλαστικής δραστηριότητας, μετράται με ανοσοχημικές μεθόδους, ενώ τα πρωινά της επίπεδα είναι αυξημένα, χωρίς να επηρεάζονται από τη λήψη γεύματος. Ωστόσο, λόγω του ότι κατά την κυκλοφορία της οστεοκαλσίνης στο αίμα, αυτή διασπάται γρήγορα και μη αντιστρεπτά σε πεπτίδια και θραύσματα, τα αποτελέσματα των διαφόρων τεχνικών είναι συχνά αντιφατικά.

- **Προπεπτίδια του Προκολλαγόνου Τύπου I**

Κατά τη διάρκεια της διάσπασης από εξοκυττάρια ενδοπεπτιδάσες του προκολλαγόνου τύπου I, που παράγεται από ινοβλάστες και οστεοβλάστες, πραγματοποιείται διάσπαση των αμινοτελικών (PINP) και των καρβοξυτελικών (PICP) άκρων. Αυτά απελευθερώνονται ως πεπτίδια στην κυκλοφορία του αίματος και θεωρείται ότι αντιπροσωπεύουν χρήσιμους δείκτες του οστικού σχηματισμού, αφού το κολλαγόνο είναι αναμφισβήτητο το πιο άφθονο

οργανικό συστατικό της μεσοκυττάριας ουσίας των οστών. Θεωρείται ότι αντανακλούν την κολλαγονούχο φάση της οστικής παραγωγής. Τα αμινοτελικά άκρα σε σχέση με τα καρβοξυτελικά είναι πιο ευαίσθητοι δείκτες και ικανοί για την ανίχνευση της αύξησης του οστικού ανασχηματισμού που ακολουθεί της εμμηνόπαυσης. Ωστόσο, καθώς το κολλαγόνο τύπου Ι αποτελεί συστατικό δομικό στοιχείο και άλλων ιστών, όπως των τενόντων και του δέρματος υπάρχει περίπτωση, εκτός από τον οστίτη, να συνεισφέρουν και οι ιστοί αυτοί στη διαμόρφωση των επιπέδων του PINP και P1CP στο αίμα.

Βιοχημικοί δείκτες οστικής απορρόφησης

Τα επίπεδα των δεικτών οστικής απορρόφησης στον ορό, ουρικοί ή πλάσματος, ακολουθούν κυρκαδιανό ρυθμό

- **Ασβέστιο ούρων νηστείας**

Μετρίεται σε πρωινό δείγμα ούρων και διορθώνεται ως προς την απέκκριση κρεατινίνης. Αποτελεί την πιο φθηνή μέθοδο και είναι χρήσιμη στην ανίχνευση σημαντικής αύξησης της οστικής απορρόφησης, αλλά στερείται ευαισθησίας. Αντανακλά την ποσότητα του ασβεστίου που απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια της απορρόφησης, αλλά επίσης και τη νεφρική διαχείριση του ασβεστίου, η οποία επηρεάζεται από τις ασβεστιορυθμιστικές ορμόνες και από τα οιστρογόνα.

- **Υδροξυπρολίνη ούρων**

Βρίσκεται κατά κύριο λόγο στο κολλαγόνο και αποτελεί το 13% των αμινοξέων που περιέχει ένα μόριο. Η ελεύθερη υδροξυπρολίνη απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια της αποδόμησης του κολλαγόνου, το οποίο βρίσκεται σε ποσοστό άνω του 50% στα οστά, ενώ δεν μπορεί να ξαναχρησιμοποιηθεί για την επανασύνθεσή του. Μόνο το 10% της υδροξυπρολίνης που απελευθερώνεται από την αποδόμηση του κολλαγόνου και κυκλοφορεί σε μορφή πεπτιδίων στο αίμα φιλτράρεται και αποβάλλεται στα ούρα, ενώ το υπόλοιπο 90% επανααρροφάται από τα νεφρά. Για τον προσδιορισμό της χρησιμοποιείται χρωματομετρική τεχνική. Ωστόσο σήμερα η υδροξυπρολίνη ούρων θεωρείται μη ειδικός δείκτης οστικής απορρόφησης, καθώς όπως αναφέρθηκε και παραπάνω μέρος των αμινοξέων που βρίσκονται στα ούρα από την αποδόμηση του κολλαγόνου προέρχονται από άλλους ιστούς ή από τη διατροφή.

- **Υδροξυλίσίνη**

Είναι ένα ακόμα αμινοξύ που βρίσκεται κατά κύριο λόγο στο κολλαγόνο, το οποίο όμως βρίσκεται σε πολύ λιγότερη ποσότητα απ' ότι η υδροξυπρολίνη. Αποτελεί μέρος κυρίως της γαλακτικής υδροξυλίσίνης στα οστά, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ουρική απέκκριση του μπορεί να είναι ευαίσθητος δείκτης οστικής απορρόφησης. Με βάση διάφορα κλινικά

ευρήματα, η αυξημένη απέκκριση γαλακτικής υδροξυλυσίνης πιθανόν αντανακλά την υπεργλυκοζυλίωσης της υδροξυλυσίνης στα οστά, η οποία με τη σειρά της ίσως συνδέεται με αλλαγές στην ποιότητα του κολλαγόνου του οστού και στην αυξημένη επιρρέπεια σε κάταγμα. Περαιτέρω έρευνες πρέπει να γίνουν για να επιβεβαιωθεί η παραπάνω υπόθεση.

- **Διασταυρούμενοι δεσμοί πυριδινίου και συναφή πεπτίδια κολλαγόνου τύπου I**

Η πυριδινολίνη (PYD) και η δεοξυπυριδινολίνη (DPD), είναι δύο διαταυρούμενοι δεσμοί πυριδινίου και παρουσιάζονται κατά τη φάση ωρίμανσης του κολλαγόνου. Χρησιμοποιούνται για τη σταθεροποίηση του, ενώ όταν αυτό αποδομείται, η PYD και η DPD απελευθερώνονται στην κυκλοφορία, και έπειτα στα ούρα σε ελεύθερη μορφή ή συνδεδεμένα με πεπτίδια, χωρίς να είναι εφικτό να επαναχρησιμοποιηθούν. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις πυριδινολίνης βρίσκονται στους χόνδρους των αρθρώσεων, ενώ η δεοξυπυριδινολίνη βρίσκεται σε ελάχιστα ποσά σ' αυτόν τον ιστό. Και τα δύο βρίσκονται στον τένοντα και στην αορτή, αλλά είναι απώντα από το δέρμα, μία άφθονη πηγή κολλαγόνου τύπου I. Οι συγκεντρώσεις των δύο αυτών δεικτών, μετριούνται με τη φθορισμομετρική τεχνική της HPLC, δεν επηρεάζονται από την αποδόμηση κολλαγόνου άλλων ιστών, και θεωρούνται ειδικοί για τους σκελετικούς ιστούς.

Τα διασταυρούμενα τελοπεπτίδια του κολλαγόνου είναι προϊόντα αποδόμησης του κολλαγόνου τύπου I στα σημεία των περιοχών όπου υπάρχουν διασταυρούμενοι δεσμοί. Έτσι κατά την αποδόμηση του κολλαγόνου ανιχνεύονται στον ορό ή στα ούρα αμινο ή καρβοξυτελικά άκρα του κολλαγόνου (NTX ή CTX αντίστοιχα). Τα τελευταία πρέπει να μετρούνται σε κατάσταση νηστείας καθώς επηρεάζονται από την πρόσληψη τροφής

- **Οστική σιαλοπρωτεΐνη (BSP)**

Είναι μία φωσφορυλιωμένη γλυκοπρωτεΐνη και αποτελεί το 5-10% του μη κολλαγονούχου περιεχομένου του οστού. Η πρωτεΐνη φαίνεται ότι είναι το κυρίως συνθετικό προϊόν των ενεργών οστεοβλαστών και οδοντοβλαστών. Προάγει το σχηματισμό κρυστάλλων υδροξυαπατίτη και φαίνεται ότι ενισχύει την μεσολαβούμενη από τους οστεοκλάστες, οστική απορρόφηση, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτή η πρωτεΐνη παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του οστικού ανασχηματισμού, στην επιμετάλλωση του οστού και στη διαδικασία προσκόλλησης των οστικών κυττάρων στη θεμέλια ουσία. Ωστόσο, παρ' όλο που υπάρχουν διάφορα ευρήματα, η κλινική χρησιμότητά της οστικής σιαλοπρωτεΐνης στον ορό σε σύγκριση με άλλους δείκτες οστικού ανασχηματισμού χρειάζεται περαιτέρω έρευνα.

- **Ανθεκτική στο τρυγικό οξύ όξινη φωσφατάση (TRACP)**

Η όξινη φωσφατάση είναι ένα λυσοσωμικό ένζυμο που βρίσκεται κατά κύριο λόγο στα οστά, τον προστάτη, τα αιμοπετάλια, τα ερυθροκύτταρα και τον σπλήνα. Αυτά τα διαφορετικά ισόενζυμα μπορούν να διαχωριστούν με ηλεκτροφορετικές μεθόδους, οι οποίες όμως

στερούνται ευαισθησίας και ειδικότητας. Η ανθεκτική στο τρυγικό οξύ όξινη φωσφατάση (TRACP) στο πλάσμα αντιστοιχεί στο ισοένζυμο 5, το οποίο προέρχεται μερικώς από το οστό, καθώς οι οστεοκλάστες περιέχουν TRACP που απελευθερώνεται στην κυκλοφορία. Το ισοένζυμο 5 έχει δύο μορφές, την 5α και την 5β, εκ των οποίων η τελευταία φαίνεται να είναι πιο ειδική για τους οστεοκλάστες. Ωστόσο, η έλλειψη ειδικότητας της δραστηριότητας του TRACP πλάσματος για τους οστεοκλάστες, η έλλειψη σταθερότητάς τους σε κατεψυγμένα δείγματα, η παρουσία ενζυμικών αναστολέων στο πλάσμα είναι πιθανά μειονεκτήματα που περιορίζουν την ανάπτυξη της κλινικής χρησιμότητας των ανοσοενζυμικών μεθόδων για την εύρεση των TRACP στην αξιολόγηση της οστεοπόρωσης.

Ρύθμιση ομοιοστασίας ασβεστίου πλάσματος

Τρεις είναι οι ορμόνες που ρυθμίζουν την ομοιόσταση του ασβεστίου του πλάσματος, ρυθμίζοντας ταυτόχρονα και την οστική ανακατασκευή. Αυτές είναι:

α) Παραθορμόνη: Η συγκέντρωση του εξωκυττάριου ασβεστίου δρα στα εκκριτικά κύτταρα των παραθυροειδών αδένων μέσω αντίστοιχων πλασματομεμβρανικών υποδοχέων, ελέγχοντας έτσι την παραγωγή της παραθορμόνης. [28] Η διέγερση της έκκρισης της παραθορμόνης προκαλείται από τη μειωμένη συγκέντρωση του ασβεστίου του πλάσματος, προκαλώντας την αύξηση του εξωκυττάριου ασβεστίου και αντισταθμίζοντας τη μειωμένη συγκέντρωσή του, η οποία αρχικά την διεγείρει. Οι δράσεις της είναι:

- Η άμεση αύξηση της οστικής απορρόφησης από τους οστεοκλάστες, προκαλώντας μεταφορά ασβεστίου και φωσφορικών ιόντων από το οστό στο εξωκυττάριο χώρο.
- Διεγείρει άμεσα το σχηματισμό της 1,25-διϋδροξυβιταμίνης D₃, η οποία αυξάνει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου
- Αυξάνει άμεσα τη νεφρική σωληναριακή επαναρρόφηση του ασβεστίου, μειώνοντας έτσι την απέκκρισή του στα ούρα.

β) 1,25-διϋδροξυβιταμίνη D₃: σχηματίζεται από τη δράση της υπεριώδους ακτινοβολίας (ηλιακό φως) στο δέρμα. Ένας άλλος τύπος βιταμίνης D πολύ παρόμοιος με τη βιταμίνη D₃ καταναλώνεται από τρόφιμα φυτικής προέλευσης. Ανεξάρτητα από τη πηγή προέλευσης η βιταμίνη D₃ μεταβολίζεται πρώτα στο ήπαρ και μετά στα νεφρικά σωληνάκια όπου και προστίθενται υδροξυλικές ομάδες, παράγοντας έτσι την 1,25-διϋδροξυβιταμίνη D₃ ή αλλιώς καλσιτριόλη. Η κύρια δράση της είναι ότι αυξάνει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου. Το κύριο σημείο ελέγχου της είναι το δεύτερο στάδιο υδροξυλίωσης στους νεφρούς όπου το ένζυμο που καταλύει αυτή την αντίδραση διεγείρεται από την παραθορμόνη[29].

γ) Καλσιτονίνη: Είναι ένα ορμονικό πεπτίδιο που εκκρίνεται από τα «παραθυλακιώδη» κύτταρα, τα οποία παρ' ότι βρίσκονται εντός του θυροειδούς αδένα αποτελούν αυτούσιες

οντότητες. Η δράση της καλσιτονίνης περιορίζεται στην αναστολή της δράσης των οστεοκλαστών, μειώνοντας την οστεόλυση και ελαττώνοντας έτσι τη συγκέντρωση του ασβεστίου του πλάσματος. Αυξημένη συγκέντρωση ασβεστίου στο πλάσμα διεγείρει την έκκριση της, έχει δηλαδή αντίθετη δράση από την παραθορμόνη. Παίζει πολύ μικρό ρόλο στην καθημερινή ρύθμιση της ομοιόστασης του ασβεστίου, ενώ ο κύριος ρόλος της είναι η προστασία του σκελετού του σώματος από υπερβολική οστεόλυση σε ασβεστιοαπαιτητικές περιόδους, όπως ο θηλασμός, και η εγκυμοσύνη[1].

Πολλά δεδομένα έχουν προκύψει και για τον **ινσουλινομιμητικό παράγοντα-I (IGF-I ή σωματομεδίνη C)**, ο οποίος εκκρίνεται από το ήπαρ, υπό την επίδραση της αυξητικής ορμόνης, εισέρχεται στο αίμα και δρα ως ορμόνη. Η αυξητική ορμόνη και ο IGF-I αλληλεπιδρούν στους συζευκτικούς χόνδρους των οστών. Η αυξητική ορμόνη ωθεί τη διαφοροποίηση των χονδροκυττάρων και τα νέα σε ηλικία διαφοροποιημένα κύτταρα στους συζευκτικούς χόνδρους σε χονδροκύτταρα. Τα κύτταρα αυτά εκκρίνουν IGF-I και επηρεάζονται από αυτόν τον παράγοντα που δρα ως παρακρινής ή αυτοκρινής αδένας, διεγείρεται ο πολλαπλασιασμός των υπό διαφοροποίηση χονδροκυττάρων. Η σωματομεδίνη λοιπόν συμμετέχει στον πολλαπλασιασμό και την οστεοποίηση των οστεοβλαστών, ενώ επάγει την οστική απορρόφηση, μέσω της ενεργοποίησης των υπαρχόντων οστεοκλαστών. Η έκκριση και η δραστηριότητα του IGF-I μπορεί να επηρεαστεί από τη διατροφική κατάσταση και από πολλές ορμόνες εκτός της αυξητικής.

Άλλος ένας παράγοντας που φαίνεται να επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό είναι η **βιταμίνη K [29]**. Οι πιο γνωστές μορφές της είναι :

- α) η φυλλοκινόνη ή βιταμίνη K₁ που βρίσκεται σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης
- β) η 2,3-διυδροφυλλοκινόνη, η οποία παράγεται κατά τη διάρκεια της υδρογονοποίησης ορισμένων φυτικών ελαίων πλούσιων σε φυλλοκινόνη,
- γ) οι βακτηριακές μορφές της βιταμίνης K που αναφέρονται ως μενακινόνες ή βιταμίνη K₂ και
- δ) το συνθετικό ανάλογο της βιταμίνης K που έχει διπλάσια βιολογική δράση από τη φυσική της μορφή.

Η βιταμίνη K είναι συνένζυμο στις ενζυμικές αντιδρασεις σχηματισμού του γ-καρβοξυγλουταμίν (Gla) άκρου των βιταμινο-K-εξαρτώμενων πρωτεϊνών. Το Gla άκρο προσδίδει σ' αυτές την ιδιότητα της δέσμευσης μετάλλων , ενώ τέτοιες πρωτεΐνες που βρίσκονται στα οστά και το χόνδρο είναι η οστεοκαλσίνη, η Gla πρωτεΐνη της θεμέλιας ουσίας (MGP) και η πρωτεΐνη S. Η οστεοκαλσίνη παράγεται από τους οστεοβλάστες κατά τη διάρκεια του σχηματισμού του οστίτη οστού, η δε καρβοξυλίωση των τριών γλουταμινικών απολήξεων της πραγματοποιείται με τη συμμετοχή της βιταμίνης K και αποτελεί το μέσο για τη σύνδεσή της με τους κρυστάλλους υδροαξυαπατίτη των οστών. Η MGP εντοπίζεται στο

χόνδρο και το οστόν και συνδέεται με οργανικά συστατικά όσο και με μέταλλα στα οστά. Τέλος, η πρωτεΐνη S φαίνεται ότι συμβάλλει στη ρύθμιση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Άλλος πιθανός μηχανισμός της δράσης της βιταμίνης K είναι μέσω του αρoE γονοτύπου. Τα άτομα φορείς του αρoE4 αλληλομόρφου παρουσιάζουν αυξημένη ηπατική απέκκριση υπολειμμάτων χυλομικρών και συνεπακόλουθα παρουσιάζουν χαμηλές τιμές χολητερόλης και τριγλυκεριδίων στον ορό. Ταυτόχρονα όμως εμφανίζουν και χαμηλή οστική πυκνότητα και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος ισχίου, πιθανότατα λόγω μειωμένης μεταφοράς της βιταμίνης K στον οστίτη ιστό. Ακόμα μία δράση της βιταμίνης K είναι η ρύθμιση διαφόρων κυτταροκινών που μετέχουν στον οστικό μεταβολισμό, όπως η οστεοπροτεγερίνη και η ιντερλευκίνη-6. Τέλος η μορφή MK4 της βιταμίνης K μπορεί να συμβάλλει στη ρύθμιση γονιδίων που συμμετέχουν στην οστική ανακατασκευή και στην παραγωγή κολλαγόνου. Ευαίσθητος δείκτης για την εκτίμηση των επιπέδων της βιταμίνης K στο σώμα φαίνεται ότι είναι η μέτρηση της υποκαρβοξυλιωμένης οστεοκαλσίνης (ucOC) προς τη καρβοξυλιωμένη οστεοκαλσίνη. Το ποσοστό του παραπάνω λόγου αυξάνεται εντός μερικών ημερών με περιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης της βιταμίνης K.

Παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης

Επειδή η αιτιολογία της οστεοπόρωσης είναι πολυπαραγοντική είναι εμφανές ότι ουσιώδη ρόλο παίζουν και παράγοντες που εκθέτουν τους υποψήφιους οστεοπορωτικούς σε μεγαλύτερο κίνδυνο. **Οι παράγοντες κινδύνου για τη εμφάνιση οστεοπόρωσης ταυτίζονται ουσιαστικά με όλους τους παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν με οποιοδήποτε μηχανισμό και σε οποιαδήποτε ηλικία, την επίτευξη της μέγιστης οστικής πυκνότητας.** Συνεπώς ένα άτομο που δε θα επιτύχει τη μέγιστη οστική πυκνότητα κατά τη παιδική και εφηβική ηλικία μπορεί να πάσχει μελλοντικά από οστεοπόρωση. Διαχωρίζουμε τους παράγοντες κινδύνου σε τροποποιήσιμους και σε μη τροποποιήσιμους παράγοντες.[19, 20, 29].

Μη Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

1. **Ηλικία:** Η πάροδος του χρόνου και μόνο αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Η ηλικία η οποία ξεκινά η απώλεια του οστίτη ιστού δεν είναι απολύτως βέβαιη, αλλά υπολογίζεται γύρω στα 40χρόνια και για τους άντρες και για τις γυναίκες. Η οστική απώλεια συνεχίζεται καθ'όλη τη διάρκεια της ζωής, επηρεάζοντας και το σπογγώδη και το φλοιώδη οστίτη ιστό. Στους άντρες ο ρυθμός απώλειας οστού ποικίλλει από 0,5-1% το χρόνο, ενώ στις γυναίκες κατά την περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο 1-6% ετησίως, με μέσο όρο 2%.

2. **Φύλο:** Οι γυναίκες παρουσιάζουν μεγαλύτερη προδιάθεση να αναπτύξουν τη νόσο από ότι οι άντρες, λόγω του ότι, έχουν μικρότερο σκελετό, τη ταχύτερη έναρξη της οστικής απώλειας και την έναρξη της εμμηνόπαυσης.
3. **Κληρονομικότητα:** Τα γονίδια μπορούν να παίζουν σημαντικό ρόλο στον προσδιορισμό της προδιάθεσης ενός ατόμου στη νόσο. Υπάρχουν γονίδια που καθορίζουν την οστική μάζα, την οστική πυκνότητα και απώλεια. Ωστόσο, η αποκρυπτογράφηση αυτών των γονιδίων βρίσκεται ακόμα σε πολύ αρχικά στάδια[18, 30, 31].
4. **Φυλή :** Καυκάσιες και Ασιατικές φυλές παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης οστεοπόρωσης. Η λευκή φυλή παρουσιάζει σημαντικά μικρότερη οστική μάζα σε σχέση με τη μαύρη. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι οι περισσότερες από τις διαφορές αυτές μπορούν να αποδοθούν στην επίδραση ενός γονιδίου στενό συνδεδεμένου με το γονίδιο παραγωγής του υποδοχέα της βιταμίνης D[32] .
5. **Σωματότυπος :** Το βάρος φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στο ρυθμό απώλειας της οστικής απώλειας. Μικροκαμωμένες, αδύνατες γυναίκες τείνουν να έχουν μικρότερη οστική πυκνότητα. Το φαινόμενο αυτό εξηγείται εν μέρει από το γεγονός ότι μέρος των ενδογενών ανδρογόνων των επινεφριδίων μεταβολίζεται στο λιπώδη ιστό προς οιστρογόνα. Επομένως, οι παχύσαρκες γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν υψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων από τις αδύνατες. Τελευταία δεδομένα επισημαίνουν το ρόλο της λεπτίνης στον οστικό μεταβολισμό ως ουσία που συμμετέχει τόσο στην οστική απορρόφηση όσο και στην οστική παραγωγή.
6. **Χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων:** Τα οιστρογόνα επιβραδύνουν την οστική αποδόμηση. Έτσι, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε αφαίρεση ωοθηκών παρουσιάζουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο. Το ίδιο ισχύει και για τις νεότερες γυναίκες με πολύ λίγο σωματικό λίπος(εξαιτίας υπερβολικής άσκησης-ανορεξίας- βουλιμίας) και κατά συνέπεια μικρή ποσότητα οιστρογόνων (τροποποιήσιμος παράγοντας στη συγκεκριμένη περίπτωση).

Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Διατροφικοί παράγοντες

Η σωστή διατροφή είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που προωθεί τη γενικότερη υγιά σωματική ανάπτυξη. Μια ισορροπημένη διαίτα με επαρκείς θερμίδες και τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά είναι το θεμέλιο για την αύξηση όλων των ιστών συμπεριλαμβανομένων και των οστών[20].

1. **Μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου:** Έλλειψη ασβεστίου στη διατροφή (κυρίως λόγω απουσίας ή μειωμένη πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων και πράσινων φυλλωδών λαχανικών), καθώς και καταστάσεις που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση του, έχουν ως συνέπεια την ελάττωση ασβεστίου στο αίμα. Αυτό προκαλεί αντισταθμιστική απελευθέρωση από τα οστά, που έχει ως συνέπεια την αποδυνάμωση τους. Στην ηλικία που ακόμα ο σκελετός αναπτύσσεται, η μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου συνεπάγεται χαμηλή κορυφαία οστική μάζα και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο τόσο καταγμάτων[33], τόσο σε νεαρή ηλικία όσο και στην ενήλικη ζωή. Κατά την ενήλικη ζωή, συμπληρωματική χορήγηση ή η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου μειώνει την οστική απώλεια και τα κατάγματα [29].
2. **Μειωμένη πρόσληψη βιταμίνης D:** Η βιταμίνη D παίζει σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση του ασβεστίου και συμβάλλει επίσης σε όλη τη διαδικασία ανάπτυξης του σκελετού[34]. Τις τελευταίες δεκαετίες έχει πιστοποιηθεί μια θετική συσχέτιση ανάμεσα στην οστική πυκνότητα σε διάφορα σημεία του σκελετού (σπονδυλική στήλη, αυχένas μηριαίου, τροχαντήρας και ολικού ισχίου) και την 25(OH) D. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης (<10μg/L) οδηγεί σε μειωμένη απορρόφηση διαιτητικού ασβεστίου, ελαττωματική επιμετάλλωση του σκελετού. Τα επαρκή επίπεδα της βιταμίνης D στον ορό εξαρτώνται τόσο από την επαρκή διατροφική πρόσληψη (κυρίως από την κατανάλωση γαλακτοκομικών, ηπατελαίων, οστρακοειδών και αυγών) όσο και από την επαρκή έκθεση στον ήλιο (μετατροπή πρόδρομων ουσιών σε βιταμίνη D). Άλλοι παράγοντες που προδιαθέτουν στη μειωμένη συγκέντρωση βιταμίνης D στο αίμα είναι η μελάγχρωση του δέρματος, η παχυσαρκία, η δυσαπορρόφηση, η νεφρική ανεπάρκεια και η γήρανση του δέρματος καθώς το ηλικιωμένο δέρμα παράγει σαφώς λιγότερη βιταμίνη από απ' ότι το δέρμα των νεαρών ατόμων.
3. **Μειωμένη πρόσληψη βιταμίνης K:** Χαμηλές προσλήψεις (περίπου 60μg/ ημέρα) , οι οποίες όμως δε διαφέρουν από τις συνήθεις προσλήψεις του μέσου ατόμου, συνεπάγονται αυξημένο κίνδυνο κατάγματος του ισχίου. Η επαρκής πρόσληψη βιταμίνης K είναι 90 και 120 μg/ημέρα για γυναίκες και άντρες αντίστοιχα. Ωστόσο, όλες αυτές οι μελέτες που έχουν γίνει υστερούν στο ότι δεν εξετάζουν τη συσχέτιση της κακής γενικής διατροφής και της βιταμίνης K. Ίσως η υψηλή πρόσληψη βιταμίνης K να μην αποτελεί διακριτό προστατευτικό παράγοντα έναντι των οστεοπορωτικών καταγμάτων, αλλά έναν δείκτη ενός υγιεινού τρόπου διατροφής, που πειλαμβάνει φρούτα, λαχανικά. Αυτά είναι αλκαλοποιητικά τρόφιμα και περιέχουν μέταλλα, όπως κάλιο και μαγνήσιο, για τα οποία έχει αποδειχτεί ότι σχετίζονται με την οστική πυκνότητα [29, 35].
4. **Άλλα μικροθρεπτικά συστατικά [29]:**

- Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες συσχετίζουν τη διαιτητική πρόσληψη **μαγνησίου** με την οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη, στο βραχίονα και στο ισχίο σε προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, σε ηλικιωμένα άτομα και σε κορίτσια στην προεφηβία.[36, 37] Ωστόσο απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση γιατί υπάρχουν αντιφατικά αποτελέσματα.
- Η υπερπρόσληψη **βιταμίνης Α** από συμπληρώματα διατροφής κυρίως, ελλοχεύει τον κίνδυνο της μείωσης της οστικής πυκνότητας, ωστόσο είναι αδύνατον να βγάλουμε ασφαλή συμπεράσματα ακόμα[38].
- Ο **σίδηρος** είναι απαραίτητος για την σύνθεση του κολλαγόνου και του συνδετικού μέσω της υδροξυλίωσης της προλίνης και της λυσίνης. Η ιδιαίτερα υψηλή πρόσληψη σιδήρου φαίνεται ότι επιδρά αρνητικά στον οστικό μεταβολισμό[39]. Ο ιονισμένος σίδηρος επικάθεται στα σπογγώδη και φλοιώδη οστά, εντοπίζεται στις ενδοοστικές επιφάνειες και στο υπό ασβεστιοποίηση οστού και εναποτίθεται στο εσωτερικό των οστεοκυττάρων. Κλινικές μελέτες σε ευρεία κλίμακα δεν έχουν γίνει, ωστόσο πρόσληψη σιδήρου >30mg/ημέρα σε γυναίκες άνω των 30 ετών ίσως να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων του ισχίου.
- Έρευνες σε πειραματόζωα καταδεικνύουν το θετικό ρόλο του **ψευδαργύρου** στην οστική πυκνότητα σε περιπτώσεις οστεοπενίας. Φαίνεται ότι έχει διπλό ρόλο καθώς μειώνει την οστική απορρόφηση και διεγείρει τον οστικό σχηματισμό[31]. Τα περιορισμένα ερευνητικά δεδομένα σε ανθρώπους δεν έχουν βρει κάποια θετική συσχέτιση ανάμεσα σε ψευδάργυρο και οστική πυκνότητα.
- Ο **χαλκός** είναι συνένζυμο διαφόρων ενζύμων που συμμετέχουν στον οστικό μεταβολισμό. Η μειωμένη δραστηριότητα της οξειδάσης της λυσίνης είναι ο πιο πιθανός μηχανισμός, υπεύθυνος για την απώλεια της αρχιτεκτονικής του οστού σε περιστάσεις ανεπάρκειας χαλκού. Η μακροχρόνια υποκλινική ανεπάρκεια χαλκού σε υγιείς ενήλικες, αν και σπάνια αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης οστεοπόρωσης[40].
- Οι ενδείξεις για ελλείψεις **μαγγανίου** στον άνθρωπο είναι ελάχιστες. Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι το μαγγάνιο είναι σημαντικό για τη φυσιολογική ανάπτυξη τόσο του οστού όσο και του χόνδρου, μέσω του ρόλου του στη βιοσύνθεση των πρωτεογλυκανών[41].

5. **Αυξημένη πρόσληψη αλκοόλ:** Κατά την εφηβική ηλικία μειώνει την κορυφαία οστική μάζα, ενώ στους ενήλικες μπορεί να διακόπτει τη συνεχή ισορροπία ανάμεσα στην οστική απορρόφηση και

ανακατασκευή του οστίτη ιστού, με συνέπεια την εμφάνιση αλκοολικής οστεοπάθειας. Αυτή η ανισορροπία είναι αποτέλεσμα εν μέρει της αναστολής της οστεοβλαστικής λειτουργίας και της εναπόθεσης οστίτη οστού[42]. Επίσης η αυξημένη πρόσληψη αλκοόλ έχει συνδεθεί με προβληματική επιμετάλλωση του οστού και μειωμένη σύνθεση οστεοειδούς, ενώ η υπερβολική πρόσληψη αλκοόλ φαίνεται ότι μειώνει τον αριθμό και τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών. Εκτός των άλλων, επηρεάζει και την ισορροπία, κάνοντας τις πτώσεις πιο πιθανές. Επιπρόσθετα σε μεγάλη κατανάλωση αιθυλικής αλκοόλης η τοξική δράση που προκαλείται στο ήπαρ μπορεί να είναι ανασταλτική στην σύνθεση Βιταμίνης D. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι μικρή κατανάλωση αλκοόλ έχει βρεθεί να είναι ωφέλιμη για την οστική πυκνότητα [43].

6. **Αυξημένη πρόσληψη άλατος:** Η αυξημένη κατανάλωση νατρίου μπορεί να αυξήσει την απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα.. Αξίζει να αναφέρουμε ότι το νάτριο και το ασβέστιο μοιράζονται τα ίδια συστήματα μεταφοράς στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και για κάθε 2,3g νατρίου που αποβάλλονται από τα νεφρά συμπαρασύρουν 40-60 mg ασβεστίου. Η απέκκριση νατρίου στα ούρα έχει συσχετισθεί αρνητικά με μεταβολές στην οστική πυκνότητα του ισχίου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [44]. Σε ενήλικες γυναίκες βρέθηκε ότι κάθε επιπλέον γραμμάριο νατρίου την ημέρα αντιστοιχεί σε 1% επιπλέον απώλεια οστού το χρόνο. Γενικά μία πρόσληψη αλατιού της τάξεως των 6g (2400mg νατρίου), ιδιαίτερα κατά την περίοδο επίτευξης της κορυφαίας οστικής μάζας, θεωρείται ιδανική για την ομοιόσταση ασβεστίου και μπορεί να αποτελέσει ευεργετικό μέτρο για την πρόληψη της οστεοπόρωσης[45].
7. **Αυξημένη κατανάλωση αναψυκτικών τύπου cola:** Η αυξημένη κατανάλωση αναψυκτικών τύπου cola συνεισφέρει φωσφορικά ιόντα. Αυτά δεσμεύουν τα ιόντα ασβεστίου και έτσι δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν περαιτέρω στο σχηματισμό των οστών. Μάλιστα στη μελέτη Framingham Osteoporosis Study 1.423 γυναικών και 1.125 ανδρών, η πρόσληψη αναψυκτικών τύπου cola συσχετιζόταν σημαντικά με χαμηλή οστική πυκνότητα στο ισχίο μόνο στις γυναίκες[46].
8. **Μειωμένη πρόσληψη πρωτεΐνης :** Η οστική πυκνότητα σε άτομα με υψηλή πρωτεϊνική πρόσληψη είναι υψηλότερη[47] σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και στα δύο φύλα[48-50]. Η πρωτεϊνική ανεπάρκεια έχει συσχετιστεί με μεταβολές στην αρχιτεκτονική των οστών που τα καθιστούν εύθραυστα[51]. Έχει καταδειχτεί ότι μειώνει τα επίπεδα IGF-I του ορού μέσω της αντίστασης στη δράση της αυξητικής ορμόνης σε ηπατικό επίπεδο και μέσω της αύξησης του ρυθμού απέκκρισης του IGF-I [52]. Γενικά η πρωτεϊνική πρόσληψη της τάξης του 1-1.5gr. ανά κιλό σωματικού βάρους ανά ημέρα, ευοδώνει την υγεία των οστών , ενώ οι χαμηλές τιμές πρόσληψης (<0,8gr/ κιλό σωματικού βάρους) επηρεάζουν αρνητικά την απορρόφηση ασβεστίου

και πιθανόν να οδηγήσουν και σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοδισμό, ιδιαίτερα στα ηλικιωμένα άτομα.

9. **Αυξημένη κατανάλωση καφεΐνης:** Υπερκατανάλωση καφεΐνης (> 8 ποτήρια καφέ/ημέρα) έχει συσχετιστεί από πολλές μελέτες με αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου, λόγω αυξημένης απέκκρισης του στα ούρα και στα κόπρανα[53], ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου(<800mg) των υπό μελέτη ατόμων[54]. Τα μεγαλύτερα άτομα φαίνεται ότι είναι περισσότερο επιρρεπή στην προκαλούμενη από την καφεΐνη απώλεια οστού, λόγω μειωμένης προσαρμοστικής ικανότητας της απορρόφησης ασβεστίου. Επιπλέον, τα καφεϊνούχα ροφήματα περιέχουν κι άλλα συστατικά όπως κάλιο που έχει υποασβεστιουρητική δράση (100mg καλίου μειώνουν την απέκκριση ασβεστίου κατά 1,5mg), σάκχαρα που έχουν ασβετιουρητική δράση και αντιοξειδωτικά που έχουν ευεργετική επίδραση για τα οστά.

Συμπεριφοριστικοί παράγοντες

1. **Μειωμένη σωματική δραστηριότητα:** Η σωματική άσκηση με εφαρμογή βάρους, ιδιαίτερα που ξεκινά κατά την παιδική και εφηβική ηλικία είναι θεμελιώδους σημασίας για την επίτευξη της μέγιστης οστικής πυκνότητας. Στην ενήλικη ζωή η άσκηση εξακολουθεί να είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ισχύος των οστών. Κατά την εμμηνοπαυσιακή περίοδο συστηματική άσκηση με εφαρμογή βάρους χαμηλής έντασης συστήνεται με σκοπό την πρόληψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων και την επιβράδυνση απώλειας οστού. Όταν τα οστά βρίσκονται σε αδράνεια, ο ανασχηματισμός καθυστερεί.[55, 56]
2. **Κάπνισμα:** το κάπνισμα έχει συσχετισθεί με χαμηλότερη οστική πυκνότητα. Η ιδιαιτερότητα που ανακύπτει είναι ότι σημαντικότερη είναι η χρονική διάρκεια που τα άτομα καπνίζουν και όχι τόσο ο αριθμός των τσιγάρων στο παρόν. Γενικά, οι καπνιστές έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης οστεοπόρωσης από τους μη καπνιστές.
3. **Μειωμένη έκθεση στον ήλιο** : Η μειωμένη έκθεση στον ήλιο σχετίζεται με μειωμένη παραγωγή βιταμίνης D, που όπως αναφέρθηκε παραπάνω αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου[57]. Επαρκής έκθεση στον ήλιο είναι ικανή να προσφέρει στα άτομα τις απαραίτητες ποσότητες βιταμίνης D.

Κοινωνικοί παράγοντες

1. **Εισόδημα:** το χαμηλό εισόδημα έχει συσχετιστεί με μια χαμηλότερου επιπέδου διατροφή σε θρεπτικά συστατικά, που δεν εξασφαλίζει τις απαραίτητες ποσότητες ασβεστίου και βιταμίνης D[58, 59].

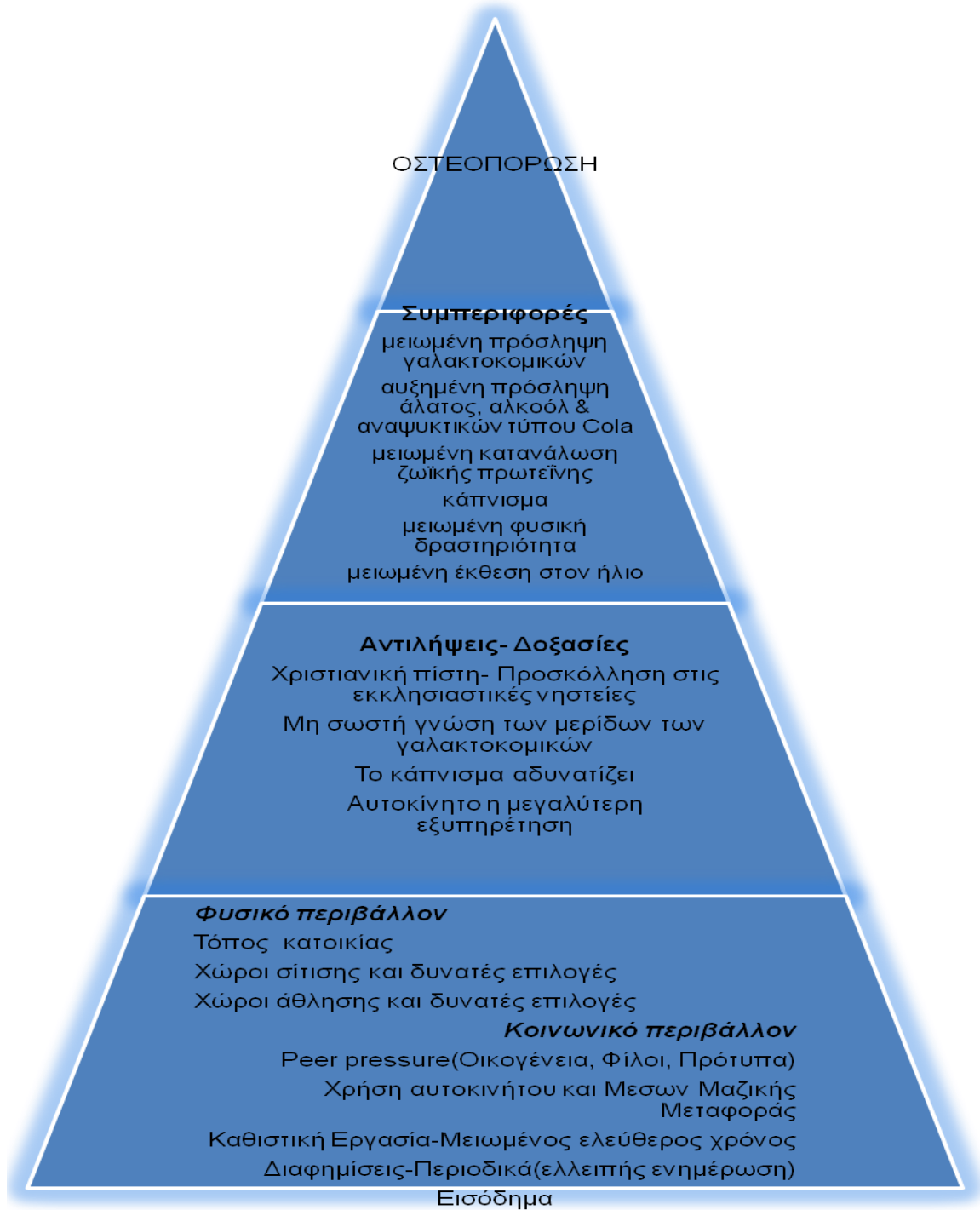
2. **Επίπεδο μόρφωσης:** Χαμηλό επίπεδο μόρφωσης φαίνεται να σχετίζεται με ελλιπή ενημέρωση και πληροφόρηση σε θέματα όπως η ισορροπημένη διατροφή, ο ρόλος της διατροφής στην αιτιολογία της νόσου, πρόληψη και αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης. Συχνά το εισόδημα συνοδεύει ένα χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, στοιχεία που εκφράζουν την επίδραση κοινωνικοοικονομικών παραγόντων στην εμφάνιση της νόσου[59-61].

Άλλοι παράγοντες κινδύνου

Η λήψη διαφόρων **φαρμακευτικών ουσιών** μπορεί να αυξήσει την απώλεια ασβεστίου από τα ούρα, να μειώσει την απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο και να αυξήσει την αποδόμηση κολλαγόνου στα οστά. Άλλες πάλι ουσίες παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό της βιταμίνης D (ιδίως κάποια αντιεπιληπτικά φάρμακα), προκαλώντας έτσι οστεομαλακία. Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να προκαλέσουν, ιδίως με τη συνύπαρξη άλλων παθήσεων (κυρίως βρογχικού άσθματος ή ρευματοειδούς αρθρίτιδας) βαριά οστεοπόρωση καθώς μειώνουν την απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο, αναστέλλουν τη δράση της βιταμίνης D, περιορίζουν τη σύνθεση και αυξάνουν την αποδόμηση του κολλαγόνου. Τα αντιόξινα σκευάσματα του αργιλίου, δεσμεύουν το φώσφορο και μπορεί να προκαλέσουν οστεομαλακία όταν χορηγηθούν σε υψηλές δόσεις και για μεγάλο χρονικό διάστημα. Πολλά αντιεπιληπτικά φάρμακα, και ιδιαίτερα τα παράγωγα της φαινυτοΐνης, είναι γνωστό ότι παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό της βιταμίνης D και προκαλούν ραχιτισμό ή οστεομαλακία. Άλλη μια συνήθης αιτία οστεοπόρωσης είναι η χορήγηση θυρεοειδικών σκευασμάτων και αντιπηκτικών φαρμάκων.

Ο **σακχαρώδης διαβήτης τύπου I** συχνά συνοδεύεται από οστεοπόρωση, ενώ σπάνια παρατηρείται στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Άτομα με **ιστορικό κατάγματος** έχουν όχι μόνο αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης οστεοπόρωσης στο μέλλον αλλά και πτώσεων. Διάφορες πληθυσμιακές μελέτες έχουν δείξει ότι οι περισσότερες πτώσεις αφορούν γυναίκες που ζουν μόνες τους. Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στις πτώσεις είναι η έλλειψη ισορροπίας, η μειωμένη όραση, η μειωμένη σωματική δραστηριότητα, η μειωμένη ταχύτητα βάδισης, η παραμόρφωση των ποδιών, τα ακατάλληλα υποδήματα, τα μικρότερα βήματα και οι άλλες ανωμαλίες της βάδισης, οι χρόνιες παθήσεις και το οινόπνευμα. [62]



Ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Η οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται και ως σιωπηλή νόσος, καθώς η εδραίωση της στον ανθρώπινο οργανισμό γίνεται σταδιακά και με σταθερό ρυθμό, αν δεν εφαρμόσουμε στρατηγικές πρόληψης. Σ' αυτές επικεντρώνονται μεγάλο εύρος των μελετών που έχουν γίνει, καθώς αλλαγές στον καθημερινό τρόπο ζωής είναι ωφέλιμες τόσο σε υγιή άτομα μεγάλης ηλικίας όσο και σε οστεοπενικά άτομα. Στόχος αυτών των παρεμβάσεων είναι η επίτευξη της κορυφαίας οστικής μάζας σε νεότερες ηλικίες και η διατήρηση και μείωση του ρυθμού απώλειας του οστού για άτομα μεγαλύτερα των 30 ετών.

Έτσι, οι παρακάτω μελέτες, παρενέβησαν σε τμήματα πληθυσμού χορηγώντας συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D και K ή εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών και εξετάζοντας την επίδραση της άσκησης και της παροχής διατροφικής συμβουλευτικής. Τα παραπάνω εξετάστηκαν τόσο σε συνδυασμό όσο και μεμονωμένα. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση είναι σημαντική γιατί δημιουργεί ένα δεσμό ανάμεσα στην παρούσα μελέτη και σε προηγούμενες έρευνες, δίνοντας έτσι στη μελέτη ένα πλαίσιο και μια σημασία. Η εκτέλεση της βιβλιογραφικής ανασκόπησης αναζητήθηκε μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή της γραμμής Pubmed, βιβλίων και περιοδικών. Θα εστιάσουμε σε μελέτες που έχουν γίνει σε μετεμμηνοπαυσιακές υγιείς γυναίκες.

Μελέτες διατροφικής παρέμβασης με χορήγηση συμπληρωμάτων ή εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών χωρίς διατροφική συμβουλευτική

Εδώ και χρόνια είναι γνωστό ότι ο αυξημένος ρυθμός οστικής ανακατασκευής αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για κάταγμα και η πρόσληψη ασβεστίου σε επίπεδα άνω των 1000mg μειώνει το ρυθμό αυτό κατά 10-20% σε ηλικιωμένους άντρες και γυναίκες [63, 64]. Έτσι, η μετα-ανάλυση 15 μελετών των Shea και συν., [65] με 1806 εθελοντές έδειξε αύξηση κατά 2%, 1.66% και 1,4% στην οστική πυκνότητα ολικού σώματος, σπονδυλικής στήλης και ισχίου αντίστοιχα, μετά από συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου διάρκειας δύο ετών. Στη μετα-ανάλυση των Tang BM και συν., [66] η θεραπεία με ασβέστιο και βιταμίνη D κατά προτίμηση με δόσεις μεγαλύτερες των 1200mg και 800IU αντίστοιχα σχετίζεται με 12% μείωση του κινδύνου των καταγμάτων, μείωση του ρυθμού οστικής απώλειας τόσο στο ισχίο όσο και στη σπονδυλική στήλη σε άτομα άνω των 50 ετών. Μία ακόμη μετα-ανάλυση από τους Nordin BE και συν., 32 ελεγχόμενων δοκιμών, που δημοσιεύτηκε το Δεκέμβριο του 2009, σε 3.129 μετεμμηνοπαυσιακές, έδειξε υποτετραπλασιασμό του ρυθμού απώλειας οστού σε όσα άτομα προσλάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου σε δόσεις άνω των 1.150mg με βέλτιστη δόση τα 1.350mg σε σχέση με την ομάδα ελέγχου[67]. Άλλη μια ανασκόπηση 167 μελετών που διεξήχθη από τους Boonen S. Και συν.[68], προτείνει ότι πόσιμο συμπλήρωμα

βιταμίνης D 700-800IU/d μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο κατάγματος ισχίου μόνο όταν συνοδεύεται με ασβέστιο, σε προτεινόμενη ποσότητα 1000-1200mg/d σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή σε άντρες άνω των 50 ετών.

Μία από τις σημαντικότερες μελέτες υπήρξε η Women's Health Initiative [69], διάρκειας 7 ετών, στην οποία κατόπιν συμπληρωματικής χορήγησης 1000mg ανθρακικού ασβεστίου και 400IU βιταμίνης D σε 36.282 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 50-79 ετών παρατηρήθηκε 1,06% αύξηση της οστικής πυκνότητας στο ισχίο. Η μελέτη των Jackson και συν. [70] με 1431 εθελοντές διάρκειας 9 χρόνων, έδειξε ότι η συμπληρωματική χορήγηση 1000mg ασβεστίου και 10μg βιταμίνης D οδήγησε στην αύξηση της οστικής πυκνότητας ισχίου κατά 1,06% σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, η μελέτη των Chapuy MC και συν. σε 3270 περιπατητικές γυναίκες[71], διάρκειας 18 μηνών, όπου στην ομάδα παρέμβασης χορηγήθηκε 1,2g ασβεστίου και 20μg βιταμίνης D, συσχετίστηκε με μείωση των καταγμάτων ισχίου και μη σπονδυλικών καταγμάτων κατά 43% και 32% αντίστοιχα. Σε μία επόμενη μελέτη[72], όπου έγινε η ίδια παρέμβαση σε 583 γυναίκες, διάρκειας 24 μηνών, παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων παραθορμόνης, αύξηση των επιπέδων ασβεστίου και βιταμίνης D ορού καθώς και της οστικής πυκνότητας του ισχίου κατά 0,29% στην ομάδα παρέμβασης έναντι μείωσης κατά 2,36% στην ομάδα ελέγχου.

Ενδιαφέρον έχει και η μελέτη των Dawson-Hughes και συν., [63] με δείγμα 318 ατόμων, όπου βρέθηκε ότι η χορήγηση 500mg ασβεστίου και 17,5μg βιταμίνης D αύξησε στην ομάδα παρέμβασης την οστική πυκνότητα, όχι μόνο στο ισχίο και στη σπονδυλική στήλη αλλά και σε όλο το σώμα. Επιπλέον, χορήγηση 1000mg ασβεστίου και 14μg βιταμίνης D σε 160 γυναίκες οδήγησε σε αύξηση της οστικής πυκνότητας της σπονδυλικής στήλης κατά 1,6%, αύξηση των επιπέδων βιταμίνης D ορού και μείωση των επιπέδων παραθορμόνης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (80 γυναίκες)[73]. Αντίθετα, κατά τη χορήγηση μόνο 20μg βιταμίνης D, από τους Hunter και συν., σε 79 ζευγάρια μονοζυγωτικών διδύμων δε βρέθηκε κάποιο όφελος στη βελτίωσης οστικής πυκνότητας[74].

Μικρότερη σε πλήθος είναι μία άλλη κατηγορία μελετών που εξετάζουν τα εμπλουτισμένα γαλακτοκομικά και την επίδραση στον οστικό μεταβολισμό. Ενδεικτικά, η πρώτη ήταν του Prince και συν.[75], όπου βρέθηκε ότι στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε γάλα σε σκόνη εμπλουτισμένο με 1g ασβεστίου, αύξηση της οστικής πυκνότητας ισχίου, ενώ η ομάδα που εκτός αυτού παρακολουθούσε και πρόγραμμα αύξησης φυσικής δραστηριότητας, είχε και αύξηση της οστικής πυκνότητας στο λαιμό του μηριαίου οστού. Μετέπειτα έρευνα σε 115 γυναίκες[76], διάρκειας 2 ετών, οι οποίες λάμβαναν εμπλουτισμένο γάλα με 1250mg ασβεστίου έδειξε μείωση του ρυθμού οστικής απώλειας στην σπονδυλική στήλη κατά 1,76% καθώς και των επιπέδων πυριδινολίνης και δεοξυπυριδινολίνης. Αντίστοιχα αποτελέσματα

μείωσης της οστικής απώλειας σε ισχίο, σπονδυλική στήλη και όλο το σώμα έδειξαν δύο ακόμα μελέτες[77, 78], οι οποίες έγιναν σε ειδικό πληθυσμό ασιατισσών που είχαν την ιδιαιτερότητα ότι προσλάμβαναν υπό φυσιολογικές συνθήκες λιγότερο από 500mg ασβεστίου. Τέλος, στην έρευνα των Kruger και συν., η χορήγηση γαλακτοκομικών εμπλουτισμένων σε βιταμίνη D, μαγνήσιο και ψευδάργυρο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στη Νοτιοανατολική Ασία, σε σύγκριση με εικονικό σκεύασμα οδήγησε σε μείωση του οστικού ανασχηματισμού, των επιπέδων παραθορμόνης (PTH) και στη βελτίωση των επιπέδων βιταμίνης D[79]

Μελέτες διατροφικής παρέμβασης με χορήγηση συμπληρωμάτων ή εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών με διατροφική συμβουλευτική

Τα τελευταία χρόνια, οι ερευνητές έχουν επιχειρήσει να εξετάσουν και τη συμπεριφοριστική παράλληλα με τη διαιτητική παρέμβαση. Στην έρευνα του Μανιού και συν.[80] σε βιοχημικό επίπεδο έχει αποδειχθεί ότι η εφαρμογή ολιστικής παρέμβασης σε 101 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που συνδυάζει την παροχή συμβουλών διατροφής και την κατανάλωση ενισχυμένων γαλακτοκομικών (1200mg ασβεστίου και 7,5μg βιταμίνης D) αύξησε την οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη κατά 4,7% σε σχέση με την ομάδα που λάμβανε συμπλήρωμα 1200mg ασβεστίου(0.8%) και την ομάδα ελέγχου (-0,4%). Αντίστοιχα αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά και η οστική πυκνότητα του συνολικού σώματος κατά 1,5%. Επίσης, η ομάδα στην οποία εφαρμοζόταν ολιστική παρέμβαση, προκάλεσε λίγο πιο ευνοϊκές αλλαγές στα επίπεδα IGF-I ($p= 0.049$) και PTH ($p= 0.055$) έναντι συμπληρώματος ασβεστίου μόνο[81]. Επιπλέον, σύμφωνα με μία πρόσφατη μελέτη [82] των Μοσχώνη και συν., η συνδυαστική χορήγηση εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών σε ασβέστιο και βιταμίνη D3, καθώς και συνεδριών συμβουλευτικής αναφορικά με τη διατροφή και τον τρόπο ζωής σε 66 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες για 30 μήνες, βρέθηκε να έχει πιο ευνοϊκές αλλαγές στα μπράτσα ($p<0.001$), τη σπονδυλική στήλη ($p<0.001$) και στη συνολική οστική πυκνότητα ($p<0.001$) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες, οι οποίες έχουν αξιολογήσει την επίδραση μόνο της συμπεριφοριστικής συμβουλευτικής στην αντίληψη της προδιάθεσης των ατόμων για οστεοπόρωση και την ανάληψη μέτρων προληπτικών. Έτσι στη μελέτη των Sedlak και συν. [83] εφαρμόστηκε σε 3 ομάδες, πρόγραμμα αυξανόμενης διάρκειας συνεδριών συμβουλευτικής από ομάδα σε ομάδα (45 λεπτών, 3 ωρών και εντατικό πρόγραμμα 3 συνεδριών σε 3 εβδομάδες). Και στις τρεις ομάδες παρατηρήθηκε αύξηση των γνώσεων περί της οστεοπόρωσης, ωστόσο καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στην πρόσληψη του ασβεστίου και τη φυσική δραστηριότητα. Επιπλέον, σε μελέτη με δείγμα 42 γυναικών με σκοπό την ενίσχυση της αυτοαποτελεσματικότητας των Tussing και συν., [84]

πραγματοποιήθηκε μία συνεδρία ανά εβδομάδα για 2 μήνες και βρέθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της πρόσληψης ασβεστίου (από 644mg/ημέρα σε 821mg) , καθώς και αύξηση της αντίληψης κινδύνου για εμφάνιση της νόσου και της αυτοαποτελεσματικότητάς τους στην ανάληψη δράσης. Πρόσφατα, δημοσιεύτηκε μία μελέτη από τους Lv N, Brown JL και συν., [85] σε 141 γυναίκες 35-55 ετών, στην οποία κατόπιν παράδοσης κάποιων μαθημάτων διατροφικού περιεχομένου, παρατηρήθηκε αύξηση της κινητοποίησης των γυναικών αυτών και συνεπακόλουθα αύξηση της κατανάλωσης του διαιτητικού ασβεστίου και της βιταμίνης D. Επομένως συμπεραίνουμε ότι αλλαγές στην συμπεριφορά είναι εφικτές μέσα από προγράμματα αγωγής υγείας.

Τέλος, 26 μηνών πρόγραμμα παρέμβασης, σχεδιασμένο από τους Lirani-Galvao και συν., το οποίο απαρτιζόταν από 4 60-λεπτα τμήματα ασκήσεων (αντίστασης και ευελιξίας) ανά εβδομάδα, οδήγησε σε σταθερή οστική πυκνότητα σπονδυλικής στήλης, σε αντίθεση με τη μείωση της οστικής πυκνότητας κατά 2.3% στην ομάδα ελέγχου [86]. Τέλος, αξίζει να αναφερθούμε στη μελέτη των Kemmler και συν., η οποία δεν επικεντρώθηκε μόνο στην επίδραση της προσκόλλησης σε προγράμματα άσκησης στην πρόληψη της οστεοπόρωσης, σε οστεοπενικές γυναίκες αλλά παράλληλα χορηγήθηκαν συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D. Φάνηκε ότι μετά από 38 μήνες παρέμβασης υπήρξε σημαντική βελτίωση στην οστική μάζα, στη σύσταση σώματος, στο βιοχημικό προφίλ και στα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης [87].

Μελέτες διατροφικής παρέμβασης με χορήγηση συμπληρωμάτων ή εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών με έμφαση στη βιταμίνη K

Ένα από τα ανερχόμενα και πολυσυζητημένα θέματα, είναι η επίδραση της βιταμίνης K (με τις διάφορες μορφές της) στη μείωση του κινδύνου της οστεοπόρωσης, και στη δράση της στην διαδικασία του οστικού ανασχηματισμού. Με σκοπό την εξαγωγή συσχετίσεων, έχουν αρχίσει να γίνονται προσπάθειες για σύσταση ερευνών και εξέταση των διαφόρων μορφών της βιταμίνης K.

Η πρώτη μελέτη των Braam και συν.[88], έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας στο ισχίο μετά από χορήγηση 1 mg Βιταμίνης K1 σε συνδυασμό με ασβέστιο και Βιταμίνη D κατά 1.3% έναντι της ομάδας ελέγχου. Η μελέτη των Koitaya N και συν. [89] εξέτασε την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης 1.5 mg/d MK-4 για 4 εβδομάδες στον οστικό μεταβολισμό σε 40 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 53-65 ετών. Βρέθηκε ότι η MK-4 επιτάχυνε το βαθμό της γ- καρβοξυλίωσης της οστεοκαλσίνης. Ενώ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, η υποκαρβοξυλιωμένη οστεοκαλσίνη και η γ- καρβοξυλιωμένη οστεοκαλσίνη ήταν σημαντικά αυξημένες. Στη μελέτη των Ishida και συν.[90] βρέθηκε ότι χορήγηση 45mg βιταμίνης K1 οδήγησε σε μείωση του ρυθμού οστικής απώλειας, ωστόσο όχι

πιο δραστικά από την ετιδρονάτη, την καλσιτονίνη ή την ορμονική υποκατάσταση, ενώ βρέθηκε πιο αποτελεσματική από την βιταμίνη D καθώς η πρώτη οδήγησε σε μείωση 1.9% ενώ η δεύτερη σε μείωση 3.9% της οστικής πυκνότητας στον καρπό. Επιπλέον, χορήγηση 45mg βιταμίνης K₂, σύμφωνα με τη μελέτη των Iwamoto και συν.[91, 92], σε 77 γυναίκες έδειξε μειωμένη οστική απώλεια στη σπονδυλική στήλη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου κατά 1,34%. Σε ακόμα δύο μελέτες, τη Nurses Health Study (n=72.327)[93] και τη National Nutritional Survey of Japan (12.000 εθελοντές)[94], βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης βιταμίνης K₁ και του κινδύνου εμφάνισης κατάγματος του ισχίου σε γυναίκες, ενώ η πρώτη βρήκε αντίστοιχη συσχέτιση και για τους άνδρες.

Σύμφωνα με μία πρόσφατη μεταανάλυση (M Stevenson και συν.)(95] που συμπεριελάμβανε 5 μελέτες, η βιταμίνη K₁ συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου καταγμάτων σε γυναίκες με οστεοπενία (σχετικός κίνδυνος 46%) σε σχέση με αυτές που έπαιρναν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, η βιταμίνη K₂ δε συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με μείωση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων σε αντίστοιχο πληθυσμό.

Από την παραπάνω ανασκόπηση παρατηρούμε ότι λίγες είναι οι μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της βιταμίνης K στον οστικό μεταβολισμό. Απ' αυτές δεν υπάρχει καμία στην οποία η χορήγηση να έχει γίνει με εμπλουτισμένα τρόφιμα, ενώ τα συμπληρώματα που χρησιμοποιούνταν περιείχαν φαρμακολογικές δόσεις της παραπάνω βιταμίνης. Τέλος, καμία μελέτη σε ανθρώπους δεν έχει προσπαθήσει να συγκρίνει και να αναδείξει τη διαφορετική δράση των δύο ισομορφών της βιταμίνης K (K₁ και K₂).

1. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να εξετάσει κατά πόσο μία ολιστική προσέγγιση που συνδυάζει διατροφική συμβουλευτική και κατανάλωση γαλακτοκομικών εμπλουτισμένων σε ασβέστιο, βιταμίνη D₃, φυλλοκινόνη (K₁) και μενακινόνη-7 (K₂), επηρεάζει τα επίπεδα αίματος βιοχημικών δεικτών οστικής ανακατασκευής, ασβεστιορρυθμιστικών ορμονών και αυξητικών παραγόντων σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 55-70 ετών, κατά τη διάρκεια δωδεκάμηνης παρέμβασης.

Επιπλέον, η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στην διερεύνηση της επιπρόσθετης ωφέλειας στην οστική πυκνότητα της βιταμίνης K₁ και K₂ σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο ασβεστίου ή/και βιταμίνης D.

2. Μεθοδολογία

2.1. Κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη

Στην μελέτη αυτή συμμετείχαν γυναίκες:

- Ηλικίας 55-70 ετών
- Τουλάχιστον 5 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση
- Με οστική πυκνότητα πάνω από -2,5 T-score
- Με απουσία νόσου που να επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό (παθήσεις ήπατος, νεφρών, σακχαρώδης διαβήτης, σοβαρή καρδιακή νόσο, υπερ-υπό θυρεοειδισμό, αυτοάνοσα νοσήματα, κλπ)
- Που δεν έκαναν χρήση φαρμακευτικής αγωγής σχετικά με την οστεοπόρωση, ή άλλης που να επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό (π.χ. κορτικοστεροειδών, Βαρφαρίνες)
- Που δεν έπαιρναν συμπληρώματα διατροφής ασβεστίου, Βιταμίνης D, ή Βιταμίνης K.
- Που κάπνιζαν λιγότερο από 5 τσιγάρα την ημέρα
- Και είχαν επίπεδα ορού κρεατινίνης, ασβεστίου, φωσφόρου, ηπατικών ενζύμων, αλβουμίνης και ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων εντός φυσιολογικών ορίων.
- Που επιθυμούσαν να συμμετέχουν στην μελέτη και θα υπέγραφαν το έντυπο συγκατάθεσης.

Πληθυσμός μελέτης

Πιο αναλυτικά ο πληθυσμός της μελέτης προέκυψε από 2 φάσεις αξιολόγησης των εθελοντριών που δήλωσαν ενδιαφέρον.

Κατά τη διάρκεια της πρώτης φάσης, το Μάρτιο του 2008, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 55-70 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 κλπ) εντός της ευρύτερης περιοχής των Αθηνών και συγκεκριμένα των δήμων της Καλλιθέας, Νέας Σμύρνης, Ταύρου και Δήμου Αθηναίων. Μέσω αυτής της αρχικής φάσης και με τη συνεργασία των δημοτικών αρχών στους αντίστοιχους δήμους, προσήλθαν να εξεταστούν 720 γυναίκες. Οι εξετάσεις της αρχικής αυτής φάσης περιελάμβαναν ένα σύντομο ερωτηματολόγιο, το οποίο στοχεύει στη συλλογή πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, τα δημογραφικά στοιχεία, το μορφωτικό επίπεδο, 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, υπέρ ή υποθυρεοειδισμός, υπερπαραθυρεοειδισμός, νεφρική ή ηπατική νόσος, νόσος του Paget, ερυθρεματώδης λύκος, οστεοαρθρίτιδα ή άλλο αυτοάνοσο νόσημα), να καπνίζουν πάνω από 5 τσιγάρα ημερησίως, να έχει διακοπεί η έμμηνος ρύση τους για λιγότερο από 5 χρόνια και να μην είναι διαθέσιμες να συμμετέχουν στην μελέτη αποκλείστηκαν από τη δεύτερη φάση της μελέτης.

Μετά από την αρχική φάση της μελέτης προέκυψαν 219 γυναίκες (ηλικίας 55-65 ετών), οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής στη μελέτη και οι οποίες κλήθηκαν να συμμετάσχουν στη δεύτερη φάση αυτής. Κατά τη διάρκεια της δεύτερης φάσης σε όλες τις εθελόντριες έγινε εκτίμηση οστικής πυκνότητας στην σπονδυλική στήλη, στο ισχίο και σε όλο το σώμα και σύστασης σώματος με τη χρήση της μεθόδου της απορροφησιομετρίας διπλής ενέργειας ακτινών X (DXA; Συσκευή Lunar DPXMD, Μάντισον, ΗΠΑ), καθώς και αιματολογικές, βιοχημικές αναλύσεις ορού και ούρων, οι οποίες περιλαμβάνουν Γενική Αίματος, Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών Αιμοσφαιρίων και επίπεδα ορού αίματος σε Ασβέστιο, Φώσφορο, Τρανσαμινάσες (SGOT, SGPT, γ -GT), Κρεατινίνη, HDL, Ολική Χοληστερόλη, Γλυκόζη, Αλβουμίνη και ασβέστιο ούρων, φωσφόρο ούρων, και κρεατινίνη ούρων. Οι εθελόντριες, οι οποίες βρέθηκαν να πάσχουν από οστεοπόρωση, σύμφωνα με τα ευρήματα που προέκυψαν από τα αποτελέσματα της μέτρησης οστικής πυκνότητας μέσω του DXA στην σπονδυλική στήλη, ή να έχουν παθολογικές τιμές σε οποιοδήποτε από τους παραπάνω κλινικούς δείκτες, ήταν 46 και αποκλείστηκαν από τη συνέχεια της μελέτης. Από τη δεύτερη αυτή φάση της μελέτης 173 γυναίκες πληρούσαν όλα τα κριτήρια.

Όλες οι παραπάνω εθελόντριες που συμμετείχαν στην μελέτη υπέγραψαν γραπτό έντυπο συγκατάθεσης συμμετοχής στην μελέτη που τους εξηγούσε τη διαδικασία. Το παρών πρωτόκολλο πήρε έγκριση από την επιτροπή βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Όλες οι εθελόντριες ήταν ασφαλισμένες για οτιδήποτε συνέβαινε κατά την διάρκεια της παρέμβασής.

Τυχαιοποίηση

Οι 173 εθελόντριες που συμμετείχαν στην κλινική δοκιμή τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες. Αυτές οι τέσσερις ομάδες παρουσίαζαν ομοιογένεια και δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά στο δείκτη μάζας σώματος, την ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο, την οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης, του ισχίου και όλου του σώματος, στις εξετάσεις αίματος που αναφέρθηκαν προηγουμένως και στη διατροφική πρόσληψη ασβεστίου.

2.2. Παρέμβαση

Ομάδες παρέμβασης

Από τις τέσσερις αυτές ομάδες, μία αποτέλεσε την ομάδα ελέγχου και οι άλλες τρεις τις ομάδες παρέμβασης. Οι τρεις ομάδες παρέμβασης συμμετείχαν στο πρόγραμμα διατροφικής συμβουλευτικής που πραγματοποιήθηκε στο χώρο του πανεπιστημίου, ενώ λάμβαναν καθημερινά 2 μερίδες εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών προϊόντων, 250ml γάλα και 200γρ γιαούρτι. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα της κάθε ομάδας είχαν διαφορετική σύσταση όπως περιγράφεται ακολούθως:

- Ομάδα 1 (CaD). Οι δύο μερίδες γαλακτοκομικών περιείχαν 800mg Ασβεστίου και 10μg Βιταμίνης D.
- Ομάδα 2 (CaDK1). Οι δύο μερίδες γαλακτοκομικών περιείχαν 800mg Ασβεστίου, 10μg Βιταμίνης D και 100μg Βιταμίνης K1,
- Ομάδα 3 (CaDK2). Οι δύο μερίδες γαλακτοκομικών περιείχαν 800mg Ασβεστίου, 10μg Βιταμίνης D και 100μg Βιταμίνης K2.
- Ομάδα 4 (O.E.). Αποτέλεσε ομάδα ελέγχου και δεν λάμβανε κανένα προϊόν. Οι εθελόντριες της Ομάδας Ελέγχου δεν παρακολουθούσαν τις ενημερωτικές-συμβουλευτικές συνεδρίες.

Με σκοπό να αποφευχθεί η θερμιδική υπερκατανάλωση, οι τρεις ομάδες αυτές αντικατέστησαν άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα στη διατροφή τους με αυτά που τους χορηγούνταν.

Διαδικασία παρέμβασης

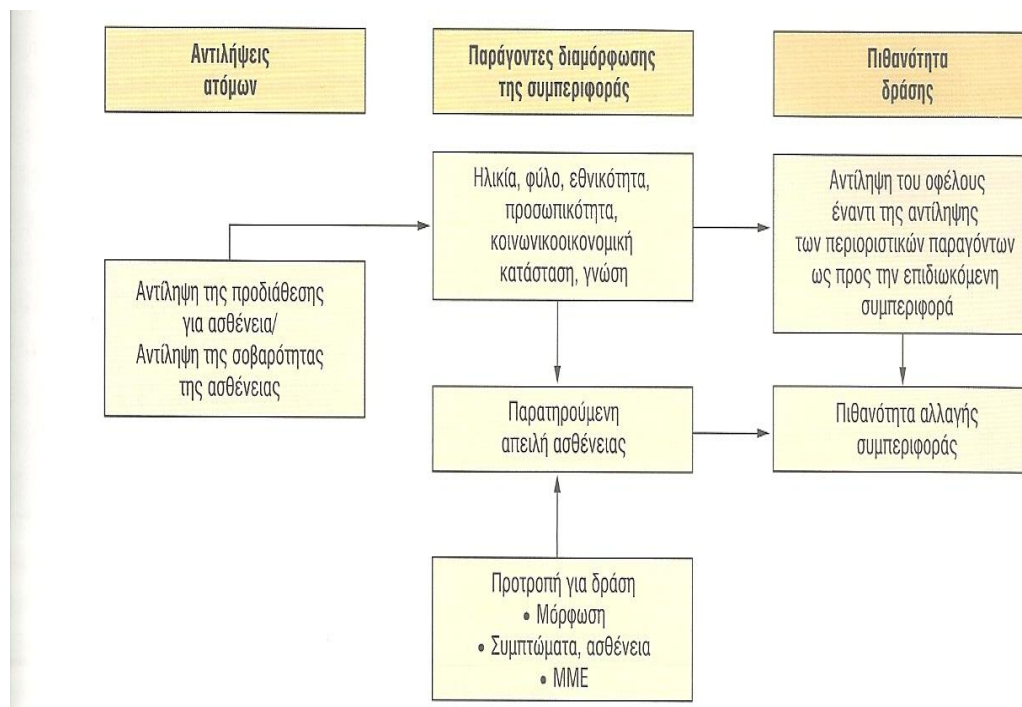
Οι ενημερωτικές-συμβουλευτικές συνεδρίες που παρακολούθησαν οι τρεις ομάδες παρέμβασης πραγματοποιούνταν στις εγκαταστάσεις του πανεπιστημίου. Όλες οι εθελόντριες

έρχονταν στο πανεπιστήμιο μια φορά κάθε 15 ημέρες για να παρακολουθήσουν τις συνεδρίες αυτές και να παραλάβουν το γάλα και το γιαούρτι στο τέλος αυτών. Το γενικότερο πλαίσιο στηρίχθηκε στο Υπόδειγμα Πεποίθησης για την Υγεία και στην Κοινωνική Γνωσιακή Θεωρία.

Το *Υπόδειγμα Πεποίθησης για την Υγεία (Health Belief Model)* αναπτύχθηκε από αρκετούς κοινωνικούς ψυχολόγους την δεκαετία του 1950[96]. Το υπόδειγμα αυτό προκύπτει από τις θεωρίες του Lewin [97] που υπέθεσε ότι η συμπεριφορά του ατόμου εξαρτάται από την αξία που θέτει σε ένα ενδεχόμενο αποτέλεσμα και στην εκτίμηση που μια πράξη μπορεί να έχει σχετικά με αυτό το αποτέλεσμα. Προσαρμόζοντας αυτό στην συμπεριφορά σχετικά με θέματα υγείας οι πράξεις ενός ατόμου εξαρτώνται από του ακόλουθους παράγοντες:

- Αντίληψη της προδιάθεσης. Εκφράζει την πεποίθηση του ατόμου για τις πιθανότητες να εμφανίσει μια νόσο.
- Αντίληψη της σοβαρότητας. Εκφράζει την αντίληψη του ατόμου για την σοβαρότητα μιας πάθησης και των συνεπειών της στην ζωή του.
- Αντίληψη του οφέλους. Εκφράζει την πεποίθηση του ατόμου ότι η μια συμπεριφορά είναι αποτελεσματική ως προς την μείωση του κινδύνου.
- Αντίληψη των περιοριστικών παραγόντων. Εκφράζει την αναγνώριση από το άτομο για το ψυχολογικό ή άλλο στρες αυτής της συμπεριφοράς.
- Προτροπή για δράση. Εκφράζει στρατηγικές για την κινητοποίηση του ατόμου. Η ετοιμότητα να αναληφθεί δράση εξαρτάται σε πολύ μεγάλο βαθμό από την αναγνώριση συμπτωμάτων, ή εξωγενή ερεθίσματα όπως κοινωνικές επιρροές, ΜΜΕ κλπ.
- Αυτοαποτελεσματικότητα. Αφορά την σιγουριά που νιώθει το άτομο για την υλοποίηση συγκεκριμένων συμπεριφορών.

Τα παραπάνω αποτελούν τα βασικά συστατικά του Υποδείγματος Πεποίθησης για την υγεία. Συνοπτικά οι παράγοντες συνοψίζονται στο Διάγραμμα 1.



Διάγραμμα 1. Παράγοντες Υποδείγματος πεποίθησης για την υγεία.

Η *Κοινωνική Γνωσιακή Θεωρία (Social Cognitive Theory)* βασίζεται στην ιδέα ότι οι άνθρωποι μαθαίνουν παρακολουθώντας κοινωνικές αλληλεπιδράσεις τρίτων, εμπειρίες και από εξωτερικά ερεθίσματα, όπως τα MME. Το υπόδειγμα αυτό παρέχει δομές για την κατανόηση, την πρόβλεψη και την αλλαγή συμπεριφορών. Τα στοιχεία που συντελούν το υπόδειγμα αυτό είναι:

- Αμοιβαίος καθορισμός συμπεριφοράς. Η συμπεριφορά ενός ατόμου εξαρτάται σε πολύ μεγάλο βαθμό από το περιβάλλον του και τις εξωτερικές επιδράσεις.
- Περιβάλλον και καταστάσεις. Αφορά την αντικειμενική αντίληψη του περιβάλλοντος χώρου και όλων των εξωτερικών παραγόντων.
- Ικανότητα συμπεριφοράς. Αφορά την ικανότητα του ατόμου να εκτελεί συμπεριφορές που έχει μάθει. Έχει λοιπόν δυο σκέλη, την εκμάθηση της συμπεριφοράς και την ικανότητα για εκτέλεση.
- Προσδοκίες – προβλέψεις. Αφορά την ικανότητα των ατόμων να δημιουργούν προσδοκίες και να κάνουν προβλέψεις γύρω από γεγονότα όπως τα παρατηρούν να συμβαίνουν στο περιβάλλον. Αυτό πρακτικά βοηθά στο να προσαρμόζονται στο τι μπορεί να συμβεί αλλά και να τους δημιουργείται η διάθεση να το αλλάξουν.
- Κίνητρα. Μπορεί να είναι θετικά ή αρνητικά και καθορίζουν την συμπεριφορά ανάλογα με το πόσο θέλουν να αλλάξουν το αποτέλεσμα.

- Αυτορρύθμιση της συμπεριφοράς. Αφορά την απόκτηση από τα άτομα την ικανότητα να θέτουν ιδίους στόχους προσωπικούς και εφικτούς ως προς την αλλαγή της συμπεριφοράς.
- Ενίσχυση. Αφορά την επιβράβευση ως προς την επίτευξη στόχων και αποτελεσμάτων από τον αρωγό αγωγής υγείας.
- Αυτοαποτελεσματικότητα. Είναι η σιγουριά που αισθάνεται ένα άτομο για την εκτέλεση μιας δραστηριότητας και είναι η πιο σημαντική από της παραμέτρους που χρειάζονται για την αλλαγή μιας συμπεριφοράς.
- Ρύθμιση συναισθηματικής διέγερσης. Η υπερβολική συναισθηματική διέγερση από ερεθίσματα όπως φόβος και στρες περιορίζουν την ικανότητα μάθησης και επίδοσης. Σημαντικό λοιπόν είναι να ρυθμίζεται η συναισθηματική διέγερση από τους εκπαιδευτές σε χαμηλότερα επίπεδα τόσο ώστε να είναι λειτουργική η παρέμβαση.

Τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά που έχει εισάγει η Κοινωνική Γνωσιακή Θεωρία είναι αυτά της αυτορρύθμισης, στοχοθεσίας και αυτοαξιολόγησης[98].

Οι συνεδρίες λοιπόν πραγματοποιήθηκαν σε μικρές ομάδες των 6-10 εθελοντριών και περιελάμβαναν προβολή παρουσιάσεων με ενημερωτικό υλικό σχετικά με διάφορα ζητήματα διατροφής και υγείας. Η σύνθεση αυτών των ομάδων ήταν τυχαία από εθελόντριες και των τριών ομάδων παρέμβασης. Ο σκοπός ήταν να ευαισθητοποιήσει της εθελόντριες σχετικά με θέματα υγείας, πρωτίστως γύρω από την οστεοπόρωση αλλά και να τις παροτρύνει να αλλάξουν συμπεριφορές προς έναν πιο υγιεινό τρόπο ζωής όπως αύξηση της φυσικής τους δραστηριότητας. Πιο συγκεκριμένα, η πρώτη συνεδρία ήταν ενημερωτική γύρω από την παρέμβαση και τους στόχους της, καθώς και ο τρόπος που θα ενσωματώνονταν τα γαλακτοκομικά προϊόντα στην διατροφή τους, χωρίς να επηρεάσουν το ενεργειακό τους ισοζύγιο. Οι δύο επόμενες συνεδρίες αφορούσαν την παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης και τους παράγοντες κινδύνου. Ακολούθησαν δυο ενημερωτικές συνεδρίες σχετικά με την μεσογειακή διατροφή και άλλες δύο για την αξία της φυσικής δραστηριότητας. Στην συνέχεια, καλύφθηκαν διάφορα θέματα διατροφής και υγείας όπως, διατροφή και νεοπλασίες και διατροφή και καρδιαγγειακά νοσήματα. Επίσης, πραγματοποιήθηκαν επαναληπτικές συνεδρίες σε θέματα διατροφής και οστεοπόρωσης. Για την διατήρηση του ενδιαφέροντος των εθελοντριών στην πορεία του προγράμματος, παροτρύνθηκε η ενεργός συμμετοχή τους και η συζήτηση θεμάτων διατροφής και υγείας που τους αφορούν και απασχολούν. Σε κάθε συνεδρία διανεμόταν ενημερωτικό υλικό σχετικά με το θέμα της συνεδρίας. Καθ' όλη την διάρκεια του προγράμματος υπήρχε παρότρυνση για αύξηση της φυσικής τους δραστηριότητας, για καταγραφή των διατροφικών τους συνηθειών και για αυτοαξιολόγηση, καταγράφοντας σε έντυπα που τους χορηγούνταν τις ομάδες τροφίμων και την φυσική τους

δραστηριότητα. Επιπρόσθετα έθεταν στόχους για βελτίωση αυτών των συνηθειών μαζί με τον εκπαιδευτή τους.

Πιο συγκεκριμένα, σε κάθε αντικείμενο από αυτά που προαναφέρθηκαν, οι παρουσιάσεις είχαν την κάτωθι δομή, βασισμένη στο Υπόδειγμα πεποίθησης για την υγεία και την Κοινωνική Γνωσιακή Θεωρία:

1. Αντίληψη προδιάθεσης. Εδώ προσδιορίζονταν οι ομάδες υψηλού κινδύνου, τα επίπεδα κινδύνου και εξατομικευόταν ο κίνδυνος για κάθε άτομο.
2. Αντίληψη σοβαρότητας. Διασαφηνιζόταν η σοβαρότητα της πάθησης και οι αρνητικές της συνέπειες.
3. Αντίληψη του οφέλους. Εδώ καθορίζονταν οι επιθυμητές συμπεριφορές και διευκρινίζονταν τα θετικά αποτελέσματα από την εφαρμογή τους.
4. Αντίληψη περιοριστικών παραγόντων. Αναγνωρίζονταν οι περιοριστικοί παράγοντες και μειώνονταν.
5. Προτροπή για δράση. Γινόταν προσπάθεια για ενεργοποίηση των εθελοντριών.
6. Στοχοθεσία. Χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της σταδιακής οριοθέτησης στόχων.
7. Αυτοποατελεσματικότητα.
8. Ενίσχυση. Επιβραβεύονταν και θα καθοδηγούνταν οι εθελοντές,
9. Μειωνόταν η συναισθηματική φόρτιση.

Όλες οι εθελόντριες παρελάμβαναν γραπτά τα αποτελέσματα των ιατρικών εξετάσεων τους σε μικρό χρονικό διάστημα από την πραγματοποίησή τους από ιατρό, μαζί με σύντομο ενημερωτικό υλικό για την διατροφή τους και σύντομες εξατομικευμένες συμβουλές.

Η μελέτη υπήρξε διπλά τυφλή για τις ομάδες παρέμβασης. Οι εθελοντές δεν γνώριζαν την ομάδα τους και ούτε ο ερευνητής που τους έκανε τη διανομή των προϊόντων. Ο διαχωρισμός των προϊόντων γινόταν με κωδικό που αναγραφόταν στην συσκευασία με άγνωστη αντιστοιχία στον ερευνητή. Η χορήγηση των προϊόντων γινόταν δωρεάν.

2.3. Αξιολόγηση της παρέμβασης

Αξιολόγηση διαδικασίας

Η αξιολόγηση της διαδικασίας έγινε με την αξιολόγηση της συμμόρφωσης και του ενδιαφέροντος των εθελοντών με τους εξής τρόπους:

- Την καταγραφή της συμμετοχής στις συνεδρίες.
- Την καταγραφή προσωπικών στόχων τόσο διατροφικών όσο και φυσικής δραστηριότητας σε εβδομαδιαίο ημερολόγιο, που δινόταν στις εθελόντριες σε μορφή εντύπων.

- Την καταγραφή της καταναλισκόμενης ποσότητας προϊόντων σε παρόμοια έντυπα.
- Και την αξιολόγηση του ερευνητή για την τήρηση του προγράμματος με καταγραφή σε ημερολόγιο της πορείας και του χρονοδιαγράμματος της μελέτης.

Αξιολόγηση Επιρροής

Η αξιολόγηση της επιρροής της παρέμβασης έγινε σε δύο επίπεδα, διαιτητικής πρόσληψης και φυσικής δραστηριότητας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρέμβασης όλες οι ομάδες υπόκεινταν σε εξετάσεις που εστίαζαν σε συμπεριφοριστικούς και κλινικούς δείκτες. Οι αντίστοιχες επανεξετάσεις έγιναν μετά από 12 μήνες, τον Οκτώβριο του 2009.

Διαιτητική πρόσληψη: Χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της ανάκλησης 24ώρου για να συλλεχθούν πληροφορίες διαιτητικής πρόσληψης για τρεις συνολικά ημέρες, δύο καθημερινές και μία Σαββατοκύριακου, κατά προτίμηση Κυριακή από κατάλληλα εκπαιδευμένους διαιτολόγους για να ελαχιστοποιηθεί το σφάλμα που οφείλεται στην παρουσία του συνεντευκτή. Κατά τη διάρκεια της συνέντευξης ζητήθηκε από τις εθελόντριες 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 24ώρου, έγιναν με τη χρήση του λογισμικού διατροφικής ανάλυσης Nutritionist V (First Databank, San Bruno, CA), το οποίο έχει εμπλουτιστεί εκτενώς για να συμπεριλάβει Πίνακες Σύστασης σε μάκρο και μικροθρεπτικά συστατικά για ελληνικά τρόφιμα και συνταγές [99, 100], αλλά και χημικές αναλύσεις επεξεργασμένων τροφίμων του εμπορίου, τα οποία καταναλώνονται ευρέως στην Ελλάδα.

Φυσική δραστηριότητα: Η φυσική δραστηριότητα αξιολογήθηκε με την καταγραφή βημάτων για επτά συνεχόμενες ημέρες κατά την αρχή της παρέμβασης και στους 12 μήνες με χρήση βηματομέτρων. Χρησιμοποιήθηκε το Yamax, Digi-Walker, SW 200 καθώς έχει φανεί να αποδίδει καλύτερα σε επιστημονικές μελέτες από άλλα αντίστοιχα [101].

Οι συμμετέχοντες αγκίστρωναν το βηματόμετρο στη μέση τους σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή (Yamax Corporation, Tokyo, Japan). Το φορούσαν όλη μέρα κάνοντας τις συνηθισμένες τους δραστηριότητες και το αφαιρούσαν το βράδυ πριν ξαπλώσουν. Η χρήση των βηματομέτρων έγινε όπως έχει περιγραφεί και δείχνει ότι είναι αξιόπιστη για ηλικιωμένους από τους Strycker και συν. [102]. Οι εθελόντριες των τριών ομάδων παρέμβασης κράτησαν τα βηματομέτρα τους για τους 12 μήνες της παρέμβασης και τους δόθηκαν οδηγίες για να τα φορούν και να καταγράφουν τα βήματά σε έντυπα που τους παρέχονταν, με στόχο την παρότρυνσή τους να αυξήσουν την φυσική τους δραστηριότητα και να καθορίζουν στόχους προς αυτή την κατεύθυνση.

Αξιολόγηση αποτελέσματος

Ανθρωπομετρήσεις: Το σωματικό βάρος των γυναικών μετρήθηκε με μία ψηφιακή ζυγαριά (Seca Alpha, model 770; Seca, Hamburg, Germany) με ακρίβεια ± 100 γρ. , τις χρονικές στιγμές των δυο αρχικών φάσεων, στους 6 μήνες της παρέμβασης και στους 12 μήνες. Οι εθελόντριες 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 (Leicester Height Measure; Invicta Plastics Ltd, Oadby, Leics, UK) 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).

Βιοχημικές αναλύσεις: Μετά από μία 12ωρη ολονύχτια νηστεία και νωρίς το πρωί (8:00-09:00 π.μ) έγινε λήψη δειγμάτων φλεβικού αίματος από τις γυναίκες, για να γίνουν οι απαιτούμενες βιοχημικές αναλύσεις. Εκπαιδευμένο προσωπικό (νοσηλεύτης) παρουσία γιατρού πραγματοποίησε φλεβοκεντήσεις για τη συλλογή συνολικά 35 ml αίματος. Το αίμα, για την παραλαβή ορού, τοποθετήθηκε σε σωληνάρια χωρίς αντιπηκτικό και διατηρήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου δύο ώρες, έως ότου πήξει. Για το διαχωρισμό του ορού από τα έμμορφα στοιχεία του αίματος, ακολουθήθηκε φυγοκέντρηση 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 ~0.5 ml στο καθένα και αποθηκεύτηκε στη βαθιά κατάψυξη και σε θερμοκρασία $-80^{\circ}C$. Το αίμα για την παραλαβή πλάσματος αποθηκεύτηκε

σε σωληνάρια με αντιπηκτικό ηπαρίνη και σε σωληνάρια με αντιπηκτικό κιτρικό οξύ και κατόπιν φυγοκεντρήθηκε στις 3.000 στροφές/ λεπτό για 15 λεπτά της ώρας. Το πλάσμα που εξήχθη, διαμοιράστηκε σε πλαστικά σωληνάρια (Eppendorf), σε ποσότητα ~0.5 ml στο καθένα και αποθηκεύτηκε στη βαθιά κατάψυξη και σε θερμοκρασία -80°C. Επιπρόσθετα, δεύτερα πρωινά ούρα συλλέχθηκαν από τις εθελόντριες, μικρή ποσότητα ούρων αναλύθηκε αμέσως για Φωσφόρο ούρων, Ασβέστιο ούρων και Κρεατινίνη ούρων. Η παρασκευή και αποθήκευση των δειγμάτων ορού έγινε σε χώρους του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου. Τα δείγματα ορού και πλάσματος και των δύο φάσεων αναλύθηκαν στο τέλος της μελέτης με το ίδιο αντιδραστήριο για τα δείγματα κάθε εθελοντή, έτσι ώστε να αποφευχθεί το σφάλμα διαφορετικών αντιδραστηρίων (inter assay error).

Κατά τις βιοχημικές αναλύσεις προσδιορίζονταν άμεσα στον ορό γενικοί μη οστικοί βιοχημικοί δείκτες και πιο συγκεκριμένα ασβέστιο, φωσφόρος, κρεατινίνη (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany, Mega automated analyser, Merck, Darmstadt, Germany or Vitros, Johnson & Johnson Diagnostic, Rochester, NY, USA) καθώς και η βιταμίνη Κ ορού.

Σχετικά με τον οστικό μεταβολισμό μελετήθηκαν, PINP (RIA, Orion Diagnostica, Espoo, Finland; Intra-assay CV 8.4%), ολική οστεοκαλσίνη και υποκαρβοξυλιωμένη οστεοκαλσίνη μετά την αποδέσμευση της καρβοξυλιωμένης από υδροξυαπατίτη (IRMA, Medgenix-H-Ost, Fleurus, Belgium; intra-assay CV 3.1%), OPG και RANKL με ανοσοενζυμικό αντιδραστήριο (ELISA; Biomedica AG, Wien, Austria; Intra-assay CV λιγότερο από 10%), IGF-I (Chemiluminescence Immunoassay), Καλσιδιόλη (ανταγωνιστικό πρωτεΐνοδεσμευτικό αντιδραστήριο ([103]; intra-assay CV 10.0%), άθικτη παραθορμόνη (IRMA, Nichols Institute; intra- and inter-assay CV είναι 3.5% και 6.0%, αντίστοιχα) και Mgp (enzyme immuno assay, Biomedica AG, Wien, Austria). Στα ούρα μετρήθηκαν από το άμεσο δείγμα ασβέστιο, φωσφόρος και κρεατινίνη ούρων (Mega, Merck or Vitros, Johnson & Johnson) και από τα αποθηκευμένα δείγματα μετρήθηκαν Πυριδινολίνη και Δεοξυπυριδινολίνη (υγρή χρωματογραφία υψηλής ανάλυσης (137) CV <12%). Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων για την πυριδινολίνη, δεοξυπυριδινολίνη, ασβέστιο και φωσφόρο ούρων έγινε επί των διορθωμένων τιμών για την ταυτόχρονη απέκκριση κρεατινίνης.

2.4. Συμμόρφωση

Η συμμόρφωση των εθελοντών αξιολογήθηκε τόσο μέσω των πληροφοριών ου συλλέγονταν από τις συνεδρίες συμβουλευτικής που γίνονταν κάθε 14 μέρες, όσο και από τη διατροφική αξιολόγηση που πραγματοποιούνται. Τα δεδομένα αυτά έδειξαν ότι η συμμόρφωση έφτανε το 95%. Τα υποκείμενα με συμμόρφωση λιγότερο από 75% αποκλείστηκαν από τη μελέτη συντελώντας σε ένα δείγμα εθελοντών της τάξεως των 115 ατόμων. Οι ομάδες, οι οποίες διαμορφώθηκαν ως εξής, 39 γυναίκες στην ομάδα ελέγχου, 26 στην ομάδα CaD, 26 στην ομάδα CaDK1 και 24 στην ομάδα CaDK2 ήταν επαρκείς ώστε να επιτευχθεί στατιστική δύναμη μεγαλύτερη του 90% με σφάλμα τύπου I μικρότερο του 0.05%.

2.5. Στατιστική Ανάλυση

Ανάλυση δύναμης ισχύος έδειξε ότι το μέγεθος δείγματος που θεωρείται απαραίτητο για την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων εκτιμάται ως 25 άτομα ανά ομάδα. Το Kolmogorov–Smirnov τεστ χρησιμοποιήθηκε για να ελέγξει την κανονικότητα των κατανομών όλων των μεταβλητών που προέκυψαν. Οι διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ομάδων εκτιμήθηκαν με ανάλυση διακύμανσης (ANOVA). Για την εκτίμηση της στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ της διαφοράς των αρχικών και τελικών μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε One-way ANOVA ή ανάλυση συνδιακυμάνσεων (ANCOVA) όπου χρειαζόταν διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες (αποτέλεσμα θεραπείας) και για την ποσοστιαία μεταβολή. Για τον έλεγχο μεταβολής εντός των ομάδων (αποτέλεσμα χρόνου) και για τον έλεγχο αποτελέσματος χρόνου-ομάδας χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ανάλυσης διακυμάνσεων επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (Repeated Measures ANOVA). Ο έλεγχος πολλαπλών συγκρίσεων με διόρθωση Bonferonni χρησιμοποιήθηκε για τον εντοπισμό διαφορών ανά ζεύγη όλων των ομάδων. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πακέτο στατιστικής επεξεργασίας SPSS 13 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας έχει οριστεί σε $P \leq 0.05$.

Δραστηριότητα	1 ^η φάση ελέγχου	2 ^η φάση ελέγχου- αρχικές μετρήσεις	6 μήνες	Τελικές Μετρήσεις
Γενικές				
Επίσκεψη στο πανεπιστήμιο	X	Κάθε 14 ημέρες		
Ιατρικό ιστορικό	X			
Έντυπο Συγκατάθεσης		X		
Τυχαιοποίηση		X		
Διανομή προϊόντων		Κάθε 14 ημέρες		
Έλεγχος συμμόρφωσης		Κάθε 14 ημέρες		
Δίαιτα				
Ca FFQ	X	X	X	X
Διαιτητικές ανακλήσεις		X	X	X
Ανθρωπομετρία				
Ύψος	X	X	X	X
Βάρος	X	X	X	X
Οστικές μετρήσεις	X	X		
Οστική υπερηχομετρία	X			
DXA		X		
Αιμοληψία		X		X
Γενική αίματος, Τρανσαμινάσες, λιπιδαιμικό προφίλ, γλυκόζη, TKE.		X		X
Ολική οστεοκαλσίνη		X		X
Υποκαρβοξυλιωμένη οστεοκαλσίνη		X		X
P1NP		X		X
OPG		X		X
Βιταμίνη K		X		X
Matrix Gla protein		X		X
Αθικτη Παραθορμόνη		X		X
Καλσιδιόλη		X		X
RANKL		X		X
IGF-1		X		
Εξετάσεις ούρων		X		X
PYR & DPYR		X		X
Κρεατινίνη		X		X
Ασβέστιο και Φωσφόρος		X		X

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Χαρακτηριστικά του δείγματος κατά τη πρώτη φάση της μελέτης

Ο αρχικός αριθμός για τη σύνθεση του δείγματος των συμμετεχόντων ήταν 173 γυναίκες. Η μέση ηλικία των εθελοντών ήταν 62.0 (s.d. 5.8) έτη (εύρος ηλικίας 54-73 έτη), ο μέσος χρόνος μετά την εμμηνόπαυση ήταν 11.9 (s.d. 6.9) έτη και το μέσο μορφωτικό τους επίπεδο ήταν 10.4 (s.d. 4.0) έτη, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες. Επιπλέον, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες κατά τον αρχικό αιματολογικό έλεγχο δεικτών φλεγμονής (π.χ. ESR), καθώς και σε μία ευρεία γκάμα βιοχημικών δεικτών νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, υποδεικνύοντας ομοιογένεια ανάμεσα στις ομάδες πριν την έναρξη της παρέμβασης.

3.2. Διαφορές σε χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της μελέτης

Τα αρχικά χαρακτηριστικά των 173 γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη συνοψίζονται στον Πίνακα 1α. Συγκρίνοντας τις 4 ομάδες παρέμβασης παρατηρούμε ότι δεν υπήρχε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε επίπεδο δημογραφικών και ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, εξασφαλίζοντας έτσι την ομοιογένεια μεταξύ των τεσσάρων ομάδων.

Πίνακας 1α. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων κατά την έναρξη της μελέτης

Χαρακτηριστικά	Ομάδα Ελέγχου (n=39)	Ομάδα CaD (n=26)	Ομάδα CaDK1 (n=26)	Ομάδα CaDK2 (n=24)	P-value*
Δημογραφικά					
Ηλικία (χρόνια)	62.4 (5.3)	62.5 (6.5)	60.9 (5.3)	62.0 (6.4)	0.728
Χρόνος μετά την έναρξη της εμμηνόπαυσης	12.8 (6.4)	11.4 (6.6)	10.4 (6.0)	12.9 (8.8)	0.424
Ανθρωπομετρικά					
Βάρος (kg)	72.2 (10.5)	69.7 (11.8)	75.2 (13.0)	71.5 (9.9)	0.372
Ύψος (cm)	155.3 (5.6)	154.4 (5.2)	158.1 (4.4)	156.3 (5.3)	0.056
BMI (kg/m ²)	29.9 (4.2)	29.4 (4.4)	30.1 (5.2)	29.4 (3.8)	0.921
Άλιπη μάζα σώματος (% του σωματικού βάρους)	51.4 (7.2)	52.6 (5.7)	53.0 (4.9)	52.3 (4.7)	0.727
Λιπώδης μάζα σώματος	42.4 (5.9)	42.7 (6.7)	42.7 (4.8)	42.9 (5.4)	0.991

Για όλα τα δεδομένα παρουσιάζεται ο μέσος όρος (Τυπική Απόκλιση)

*εκτιμήθηκε με τη χρήση ANOVA

Ca: ασβέστιο, D: βιταμίνη D, K1: βιταμίνη K1, K2: βιταμίνη K2

3.3 Μεταβολές σε επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, BMI και δεικτών σύστασης σώματος

Τα δεδομένα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 1β υποδεικνύουν τις μεταβολές στα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, του δείκτη μάζας σώματος και του ποσοστού λίπους σώματος πριν και μετά την παρέμβαση. Παρατηρούμε λοιπόν ότι δεν υπήρχε καμία στατιστικά σημαντική αλλαγή στο δείκτη μάζα σώματος και στο ποσοστό λιπώδους μάζας σώματος στις ομάδες των εθελοντών. Ωστόσο, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση ($p=0.003$) των 3 ομάδων παρέμβασης στη φυσικής δραστηριότητας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Πίνακας 1β. Μεταβολές σε φυσική δραστηριότητα, BMI και δείκτες σύστασης σώματος.

	Έναρξη		12 Μήνες		P-value (treatment x time)
	Μέση Τιμή (Τυπ. Απόκλιση)		Μέση Τιμή (Τυπ. Απόκλιση)		
Βήματα (no/d)					0.003
Ομάδα Ελέγχου (n=39)	6356	(2655)	6832	(2364)	
Ομάδα CaD (n=26)	7004	(4325)	9967‡	(3953)	
Ομάδα CaDK1 (n=26)	6977	(3242)	9393‡	(2688)	
Ομάδα CaDK2 (n=24)	5796	(2769)	8534‡	(1979)	
P value (Treatment effect)	0.500		0.001		
BMI (kg/cm²)					0.753
Ομάδα Ελέγχου (n=39)	29.94	(4.20)	29.82	(4.42)	
Ομάδα CaD (n=26)	29.40	(4.44)	29.58	(4.64)	
Ομάδα CaDK1 (n=26)	30.06	(5.18)	30.24	(4.98)	
Ομάδα CaDK2 (n=24)	29.43	(3.78)	29.68	(4.20)	
P value (Treatment effect)	0.921		0.957		
Σύνολο λιπώδους μάζας (% συνολικού βάρους)					0.299
Ομάδα Ελέγχου (n=39)	43.46	(5.66)	43.07	(5.91)	
Ομάδα CaD (n=26)	43.31	(6.41)	41.64	(5.97)	
Ομάδα CaDK1 (n=26)	42.98	(4.90)	42.35	(4.48)	
Ομάδα CaDK2 (n=24)	43.58	(5.20)	42.66	(4.24)	
P value (Treatment effect)	0.982		0.760		

‡ P<0.05 σε σύγκριση με το CG.

Ca: ασβέστιο , D: βιταμίνη D, K1: βιταμίνη K1, K2: βιταμίνη K2

3.4 Μεταβολές σε δείκτες διατροφικής πρόσληψης

Στους Πίνακες 2α, 2β, 2γ παρουσιάζονται οι μεταβολές στην πρόσληψη τόσο μακροθρεπτικών συστατικών όσο και μικροθρεπτικών ανάμεσα στις υπό εξέταση ομάδες. Έτσι, παρατηρούμε ότι σε καμία από τις ομάδες δεν υπήρξε μεταβολή στην μέση ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη, ενώ η σύσταση των γευμάτων σε μακροθρεπτικά συστατικά παρέμεινε ίδια. Με άλλα λόγια το ποσοστό πρωτεϊνών, υδατανθράκων και λιπών παρέμεινε σταθερό τόσο πριν όσο και μετά την παρέμβαση. Αντίθετα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικές διαφορές στην πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών της διατροφής των ομάδων αυτών. Έτσι οι 3 ομάδες παρέμβασης είχαν αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου , βιταμίνης D, μαγνησίου και φωσφόρου (p<0.001), ενώ οι δύο ομάδες που έπαιρναν γαλακτοκομικά εμπλουτισμένα και σε βιταμίνη K, βρέθηκε να έχουν στατιστικά σημαντικά αυξημένη πρόσληψη της βιταμίνης αυτής (p<0.001) σε σχέση τόσο με την ομάδα ελέγχου όσο και με την ομάδα παρέμβασης που κατανάλωνε εμπλουτισμένα γαλακτοκομικά μόνο σε ασβέστιο και βιταμίνη D.

Πίνακας 2α. Μεταβολές σε δείκτες διαιτητικής πρόσληψης **μακροθρεπτικών συστατικών**.

	Έναρξη	12 Μήνες	<i>P</i> -value (treatment x time)
	Μέση Τιμή (Τυπ. Απόκλιση)	Μέση Τιμή (Τυπ. Απόκλιση)	
Ενέργεια (KJ/d)			0.111
Ομάδα Ελέγχου (n=39)	6393,2 (853,5)	6660,9 (2912,1)	
Ομάδα CaD (n=26)	6656,7 (1159,0)	7008,2 (2008,3)	
Ομάδα CaDK1 (n=26)	6623,3 (954,0)	6543,8 (2041,8)	
Ομάδα CaDK2 (n=24)	6401,5 (1016,7)	6079,4 (979,1)	
<i>P value (Treatment effect)</i>	0.626	0.529	
Πρωτεϊνική πρόσληψη (g/d)			0.371
Ομάδα Ελέγχου (n=39)	61.2 (14.1)	61.2 (35.6)	
Ομάδα CaD (n=26)	61.8 (14.5)	72.8 (22.5)	
Ομάδα CaDK1 (n=26)	61.8 (18.1)	72.6 (29.6)	
Ομάδα CaDK2 (n=24)	62.7 (13.5)	61.7 (12.0)	
<i>P value (Treatment effect)</i>	0.984	0.201	
Υδατάνθρακες (g/d)			0.192
Ομάδα Ελέγχου (n=39)	172.5 (33.9)	175.0 (85.9)	
Ομάδα CaD (n=26)	177.1 (39.2)	195.9 (66.2)	
Ομάδα CaDK1 (n=26)	169.5 (35.8)	165.2 (58.2)	
Ομάδα CaDK2 (n=24)	167.1 (36.9)	163.6 (39.5)	
<i>P value (Treatment effect)</i>	0.783	0.303	
Λίπος (g/d)			0.061
Ομάδα Ελέγχου (n=39)	69.7 (15.9)	76.0 (32.7)	
Ομάδα CaD (n=26)	75.0 (20.4)	71.2 (22.2)	
Ομάδα CaDK1 (n=26)	75.9 (12.4)	71.0 (24.0)	
Ομάδα CaDK2 (n=24)	70.9 (13.2)	64.6 (16.3)	
<i>P value (Treatment effect)</i>	0.359	0.405	

Ca: ασβέστιο , D: βιταμίνη D, K1: βιταμίνη K1, K2: βιταμίνη K2

P-value (treatment x time): Επίπεδο σημαντικότητας για τις διαφορές των μεταβολών μεταξύ των ομάδων

P value (Treatment effect): Επίπεδο σημαντικότητας για τις διαφορές των μέσων τιμών μεταξύ των ομάδων σε κάθε χρονική στιγμή μέτρησης

Πίνακας 2β. Μεταβολές σε δείκτες διαιτητικής πρόσληψης **μικροθρεπτικών** συστατικών (Ca, βιταμίνη D, βιταμίνη K).

	Έναρξη	12 Μήνες	12μηνη Μεταβολή	P-value (treatment x time)
	Μέση Τιμή (Τυπ. Απόκλιση)	Μέση Τιμή (Τυπ. Απόκλιση)	Μέση Τιμή (95% CI)	
Ασβέστιο (mg/d)				0.015
Ομάδα Ελέγχου (n=39)	789.6 (213.5)	781.3 (475.5)	-8,3 (-151,5 to 134,9)	
Ομάδα CaD (n=26)	860.8 (230.7)	1188.5‡ (363.4)	327,7 (152,4 to 503,1)	
Ομάδα CaDK1 (n=26)	831.7 (362.6)	1077.2‡ (356.5)	245,4 (70,1 to 420,8)	
Ομάδα CaDK2 (n=24)	849.7 (250.9)	1068.5‡ (313.5)	218,8 (36,3 to 401,3)	
P value (Treatment effect)	0.711	0.001		
Βιταμίνη D (μg/d)				0.001
Ομάδα Ελέγχου (n=39)	0.890 (0.660)	0.954 (1.243)	0,064 (-1,199 to 1,328)	
Ομάδα CaD (n=26)	1.021 (0.815)	9.773‡ (4.722)	8,752 (7,204 to 10,29)	
Ομάδα CaDK1 (n=26)	1.015 (1.139)	9.414‡ (4.886)	8,399 (6,851 to 9,947)	
Ομάδα CaDK2 (n=24)	1.027 (0.748)	10.179‡ (4.390)	9,152 (7,541 to 10,76)	
P value (Treatment effect)	0.889	0.001		
Βιταμίνη K (μg/d)				0.001
Ομάδα Ελέγχου (n=39)	80.2 (43.0)	145.3 (184.8)	65,2 (-1,1 to 129,3)	
Ομάδα CaD (n=26)	112.3 (68.1)	140.3 (159.0)	28,0 (-50,5 to 106,6)	
Ομάδα CaDK1 (n=26)	119.1 (119.8)	255.7‡,* (252.8)	136,7 (58,1 to 215,2)	
Ομάδα CaDK2 (n=24)	121.2 (175.8)	209.1‡,* (111.0)	87,9 (6,2 to 169,7)	
P value (Treatment effect)	0.358	0.001		

Πίνακας 2γ. Μεταβολές σε δείκτες διαιτητικής πρόσληψης **μικροθρεπτικών** συστατικών (φώσφορος, μαγνήσιο).

	Έναρξη	12 Μήνες	P-value (treatment x time)
	Μέση Τιμή (Τυπ. Απόκλιση)	Μέση Τιμή (Τυπ. Απόκλιση)	
Φώσφορος (mg/d)			0.001
Ομάδα Ελέγχου (n=39)	1165.9 (283.8)	1182.3 (622.9)	
Ομάδα CaD (n=26)	1231.7 (339.2)	1624.0‡ (495.3)	
Ομάδα CaDK1 (n=26)	1184.6 (347.1)	1511.3‡ (456.2)	
Ομάδα CaDK2 (n=24)	1258.1 (383.9)	1484.0‡ (341.5)	
P value (Treatment effect)	0.704	0.001	
Μαγνήσιο (mg/d)			0.001
Ομάδα Ελέγχου (n=39)	237.0 (45.7)	247.7 (142.1)	
Ομάδα CaD (n=26)	267.7 (86.5)	410.5‡ (103.0)	
Ομάδα CaDK1 (n=26)	261.5 (76.9)	393.6‡ (104.3)	
Ομάδα CaDK2 (n=24)	277.4 (85.3)	363.1‡ (66.3)	
P value (Treatment effect)	0.144	0.001	

Ca: ασβέστιο , D: βιταμίνη D, K1: βιταμίνη K1, K2: βιταμίνη K2

‡ P<0.05 σε σύγκριση με το CG.

* P<0.05 σε σύγκριση με το CaD.

P-value (treatment x time): Επίπεδο σημαντικότητας για τις διαφορές των μεταβολών μεταξύ των ομάδων

P value (Treatment effect): Επίπεδο σημαντικότητας για τις διαφορές των μέσων τιμών μεταξύ των ομάδων σε κάθε χρονική στιγμή μέτρησης

Σε όλα τα P-values έγιναν προσαρμογές για τη φυσική δραστηριότητα

3.5 Μεταβολές σε ορμονικούς και βιοχημικούς δείκτες οστικού μεταβολισμού

Στον πίνακα 3α φαίνονται οι μεταβολές στις ασβεστιορυθμιστικές ορμόνες, 1,25 διϋδροξυβιταμίνη D και παραθορμόνη, καθώς και στον αυξητικό παράγοντα IGF-I πριν και μετά την παρέμβαση στις 4 ομάδες. Αναφορικά με την 25(OH)βιτ. D παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της ($p=0.001$) συντελώντας σε υψηλότερη μέση τιμή 25(OH)D στις ομάδες που προσλάμβαναν και βιταμίνη K στην επανεξέταση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p=0.010$). Επιπλέον, η ομάδα που κατανάλωνε γαλακτοκομικά εμπλουτισμένα σε ασβέστιο, βιτ. D και βιτ.Κ₂ (CaDK2) βρέθηκε να έχει στατιστικά σημαντικά αυξημένα επίπεδα του ινσουλινομιμητικού παράγοντα- I ($p<0.028$), συντελώντας σε υψηλότερη μέση τιμή του IGF-I κατά την επανεξέταση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p=0.036$). Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν υπήρχε για την παραθορμόνη ορού.

Παρακάτω παρουσιάζονται οι μετρήσεις των δεικτών οστεοκλαστικής διαφοροποίησης. Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική αυξομείωση των τιμών τους πριν και μετά την παρέμβαση στις επιμέρους ομάδες (Πίνακας 3β), εκτός από στατιστικά σημαντικές αυξήσεις των μέσων τιμών των επιπέδων OPG στην ομάδα ελέγχου και την ομάδα CaD (0.38, 95%CI: 0.10 έως 0.66 και 0.40; 95%CI: 0.06 έως 0.74).

Πολύ σημαντικοί για την εξαγωγή των αποτελεσμάτων υπήρξε η εξέταση των δεικτών οστικού σχηματισμού και οστικής απορρόφησης, όπως αυτοί παρουσιάζονται στον πίνακα 4. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκε στον δείκτη UnOc/Oc (% αναλογία) ορού, με την ομάδα CaDK1 Και CaDK2 να έχουν μειωμένα επίπεδα σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες ($p=0.001$). Ωστόσο, στις δυο αυτές ομάδες τα ποσοστά μεταβολής των τιμών για την OPG δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά. Επιπλέον, στατιστικά σημαντική μείωση βρέθηκε στις ομάδες CaD και CaDK1 για τα επίπεδα P1NP.

Αναφορικά με τους δείκτες οστικής απορρόφησης, η Pyd ούρων βρέθηκε στατιστικά σημαντικά μειωμένη στην ομάδα CaDK2 (9.6, 95%CI: -16.1 to -3.1) ενώ η D-Pyd ούρων ήταν μειωμένη τόσο στην ομάδα CaDK1 όσο και στη CaDK2, οδηγώντας σε στατιστικά μειωμένα επίπεδα επανεξέτασης των ομάδων αυτών σε σχέση με τις άλλες δύο ($p<0.047$).

Πίνακας 3α. Αλλαγές σε ορμονικούς δείκτες

	Έναρξη	12 μήνες	12μηνη μεταβολή	P-value (treatment x time)
	Μέση Τιμή (Τυπ. Απόκλιση)	Μέση Τιμή (Τυπ. Απόκλιση)	Μέση Τιμή (95% CI)	
Ορός 25(OH)βιτ.D (ng/ml)				0.001
Ομάδα Ελέγχου (n=39)	23.3 (7.7)	22.6 (13.4)	0.7 (-2.6 to 1.2)	
Ομάδα CaD (n=26)	22.8 (5.9)	24.4‡ (5.2)	1.6 (-0.7 to 4.0)	
Ομάδα CaDK1 (n=26)	23.2 (4.8)	25.7‡ (5.0)	2.5 (0.1 to 4.8)	
Ομάδα CaDK2 (n=24)	21.5 (5.5)	25.1‡ (5.0)	3.6 (1.2 to 6.0)	
P value (Treatment effect)	0.835	0.010		
Ορός PTH (pg/ml)				0.482
Ομάδα Ελέγχου (n=39)	44.6 (15.9)	44.7 (14.5)	0.08 (-3.5 to 3.6)	
Ομάδα CaD (n=26)	43.6 (13.1)	42.0 (13.6)	1.6 (-5.9 to 2.8)	
Ομάδα CaDK1 (n=26)	47.3 (12.8)	44.2 (11.1)	3.1 (-7.4 to 1.3)	
Ομάδα CaDK2 (n=24)	47.5 (18.2)	44.7 (17.4)	2.8 (-7.3 to 1.8)	
P value (Treatment effect)	0.565	0.525		
Ορός IGF-I (ng/ml)				0.028
Ομάδα Ελέγχου (n=39)	116.3 (43.0)	109.8 (44.5)	-6.5 (-14.6 to 1.6)	
Ομάδα CaD (n=26)	124.3 (37.1)	130.1 (41.1)	5.8 (-4.1 to 15.7)	
Ομάδα CaDK1 (n=26)	128.8 (39.6)	134.7 (55.5)	5.9 (-4.1 to 15.8)	
Ομάδα CaDK2 (n=24)	130.7 (62.5)	142.6‡ (60.8)	11.9 (1.6 to 22.3)	
P value (Treatment effect)	0.627	0.036		

Πίνακας 3β. Αλλαγές σε δείκτες οστεοκλαστικής διαφοροποίησης

	Έναρξη	12 μήνες	% Μεταβολής	P-value (treatment x time)
	Μέση Τιμή (Τυπ. Απόκλιση)	Μέση Τιμή (Τυπ. Απόκλιση)	Μέση αλλαγή (95% CI)	
Ορός RANKL (pg/ml)				0.234
Ομάδα Ελέγχου (n=39)	0.088 (0.18)	0.087 (0.19)	0.001 (-0.026 to 0.023)	
Ομάδα CaD (n=26)	0.093 (0.15)	0.118 (0.28)	0.025 (-0.005 to 0.055)	
Ομάδα CaDK1 (n=26)	0.064 (0.11)	0.042 (0.06)	0.022 (-0.052 to 0.008)	
Ομάδα CaDK2 (n=24)	0.046 (0.04)	0.056 (0.06)	0.010 (-0.022 to 0.041)	
P value (Treatment effect)	0.333	0.114		
Ορός OPG (pg/ml)				0.883
Ομάδα Ελέγχου (n=39)	5.03 (1.99)	5.41 (2.36)	0.38 (0.10 to 0.66)	
Ομάδα CaD (n=26)	4.82 (1.36)	5.22 (1.55)	0.40 (0.06 to 0.74)	
Ομάδα CaDK1 (n=26)	4.57 (1.05)	4.77 (1.10)	0.20 (-0.13 to 0.54)	
Ομάδα CaDK2 (n=24)	5.29 (1.80)	5.51 (2.13)	0.23 (-0.12 to 0.58)	
P value (Treatment effect)	0.697	0.431		
Αναλογία OPG προς RANKL				0.595
Ομάδα Ελέγχου (n=39)	190.3 (171.5)	182.0 (146.6)	-8.3 (-56.7 to 40.3)	
Ομάδα CaD (n=26)	152.0 (190.1)	160.3 (169.5)	8.3 (-50.4 to 66.9)	
Ομάδα CaDK1 (n=26)	155.4 (126.7)	202.7 (122.2)	47.3 (-10.7 to 105.3)	
Ομάδα CaDK2 (n=24)	194.6 (146.8)	200.5 (152.9)	5.9 (-55.1 to 66.9)	
P value (Treatment effect)	0.424	0.510		

Ca: ασβέστιο, D: βιταμίνη D, K1: βιταμίνη K1, K2: βιταμίνη K2

‡ P<0.05 σε σύγκριση με το CG.

* P<0.05 σε σύγκριση με το CaD.

P-value (treatment x time): Επίπεδο σημαντικότητας για τις διαφορές των μεταβολών μεταξύ των ομάδων

P value (Treatment effect): Επίπεδο σημαντικότητας για τις διαφορές των μέσων τιμών μεταξύ των ομάδων σε κάθε χρονική στιγμή μέτρησης

Σε όλα τα P-values έγιναν προσαρμογές για τη φυσική δραστηριότητα

Πίνακας 4. Αλλαγές σε δείκτες ορού και ούρων του οστικού μεταβολισμού

	Έναρξη	12 μήνες	% Μεταβολής	P-value (treatment x time)
	Μέση Τιμή (Τυπ. Απόκλιση)	Μέση Τιμή (Τυπ. Απόκλιση)	Μέση αλλαγή (95% CI)	
Δείκτες οστικού σχηματισμού				
Ορός P1NP (ng/ml)				0.501
Ομάδα Ελέγχου (n=39)	46.0 (17.0)	45.3 (15.8)	-0.7 (-4.6 to 3.1)	
Ομάδα CaD (n=26)	45.4 (19.0)	40.6 (18.3)	-4.8 (-9.6 to -0.06)	
Ομάδα CaDK1 (n=26)	44.1 (15.6)	37.1 (13.7)	-7.0 (-11.7 to -2.2)	
Ομάδα CaDK2 (n=24)	48.4 (15.2)	44.6 (15.7)	-3.7 (-8.7 to 1.2)	
P value (Treatment effect)	0.899	0.502		
Ορός UnOc/Oc (% αναλογία)				0.001
Ομάδα Ελέγχου (n=39)	65.1 (93.1)	93.8 (167.7)	28.7 (2.9 to 54.5)	
Ομάδα CaD (n=26)	64.5 (84.6)	77.3 (20.8)	12.8 (-18.8 to 44.3)	
Ομάδα CaDK1 (n=26)	40.8 (44.4)	27.5 [‡] , * (35.4)	13.3 (-44.8 to 18.3)	
Ομάδα CaDK2 (n=24)	47.0 (56.1)	23.4 [‡] , * (36.5)	23.6 (-56.4 to 9.2)	
P value (Treatment effect)	0.73	0.001		
Δείκτες οστικής απορρόφησης				
Pyd ούρων (pmol/μmolCr)*				0.968
Ομάδα Ελέγχου (n=39)	59.2 (14.9)	55.5 (15.6)	4.2 (-9.4 to 0.9)	
Ομάδα CaD (n=26)	57.6 (14.8)	52.3 (14.0)	5.3 (-11.6 to 0.9)	
Ομάδα CaDK1 (n=26)	58.7 (16.2)	54.8 (15.5)	3.4 (-10.1 to 2.3)	
Ομάδα CaDK2 (n=24)	63.9 (21.2)	54.3 (11.4)	9.6 (-16.1 to -3.1)	
P value (Treatment effect)	0.881	0.801		
D-Pyd ούρων (pmol/μmolCr)*				0.557
Ομάδα Ελέγχου (n=39)	14.0 (4.4)	12.6 (5.4)	-1.4 (-3.0 to 0.1)	
Ομάδα CaD (n=26)	12.6 (4.1)	11.1 (2.8)	-1.5 (-3.4 to 0.5)	
Ομάδα CaDK1 (n=26)	12.7 (4.7)	9.9 [‡] , * (3.4)	-2.8 (-4.7 to -0.8)	
Ομάδα CaDK2 (n=24)	12.5 (3.9)	9.8 [‡] , * (2.7)	-2.8 (-4.8 to -0.8)	
P value (Treatment effect)	0.368	0.047		

Ca: ασβέστιο, D: βιταμίνη D, K1: βιταμίνη K1, K2: βιταμίνη K2

[‡] P<0.05 σε σύγκριση με το CG.

* P<0.05 σε σύγκριση με το CaD.

P-value (treatment x time): Επίπεδο σημαντικότητας για τις διαφορές των μεταβολών μεταξύ των ομάδων

P value (Treatment effect): Επίπεδο σημαντικότητας για τις διαφορές των μέσων τιμών μεταξύ των ομάδων σε κάθε χρονική στιγμή μέτρησης

Σε όλα τα P-values έγιναν προσαρμογές για τη φυσική δραστηριότητα

Συζήτηση

Από τα παραπάνω αποτελέσματα, αναφορικά με τη διατροφική πρόσληψη όλων των ομάδων, φάνηκε ότι η σύσταση της τροφής όλων των ομάδων σε μακροθρεπτικά συστατικά και ενέργεια παρέμεινε ίδια. Αυτό σημαίνει ότι οι στατιστικά σημαντικές διαφορές που βρέθηκαν λόγω της παρέμβασης, δεν οφείλονταν σε διαφορές στη διαιτητική πρόσληψη ή στην υιοθέτηση ενός διαφορετικού και πιο υγιεινού τρόπου διατροφής και ζωής, αλλά μόνο στην αντικατάσταση των γαλακτοκομικών που ήδη κατανάλωναν, με τα εμπλουτισμένα που τους χορηγούνταν. Ωστόσο, δεν είναι λίγες οι μελέτες στις οποίες κατόπιν διατροφικής παρέμβασης παρατηρήθηκε αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης και του βάρους των εθελοντών[78]. Σε αυτήν τη μελέτη, αυτή η έκβαση παρεμποδίστηκε κυρίως μέσω των συνεδριών συμπεριφοριστικής συμβουλευτικής, στις οποίες αποδίδεται και το υψηλό ποσοστό συμμόρφωσης των εθελοντών.

Όπως ήταν αναμενόμενο και από προηγούμενες μελέτες οι οποίες εξέτασαν την πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D, τα επίπεδα τους αυξήθηκαν σημαντικά και στις τρεις ομάδες παρέμβασης, κυμαινόμενα στα επίπεδα των επαρκών προσλήψεων (1200mg, 10μg/day). Η κατανάλωση εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών αύξησε και τα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα, ο οποίος είναι σημαντικός για την δημιουργία κρυστάλλων υδροξυαπατίτη, κατόπιν σύνδεσής του με το ασβέστιο, συνιστώντας το κύριο οργανικό μέρος των οστών και των δοντιών. Ακόμα, αξίζει να σημειώσουμε την αύξηση των επιπέδων μαγνησίου, λόγω των εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών, ο οποίος εμπλέκεται στην μεταλλοποίηση των οστών. Η αύξηση των επιπέδων βιταμίνης K1 και K2 στις δύο ομάδες που κατανάλωναν γαλακτοκομικά αντίστοιχα εμπλουτισμένα κυμαινόταν σε διπλάσια επίπεδα από τη συνιστώμενη επαρκή πρόσληψη[104], αλλά αρκετά χαμηλότερα από τα προτεινόμενα επίπεδα των τελευταίων επιστημονικών δεδομένων[105]. Αυτή είναι η πρώτη έρευνα που εξετάζει τη χορήγηση και των δύο ισομορφών της βιταμίνης K μέσω εμπλουτισμένων τροφίμων σε μη φαρμακευτικές δόσεις. Οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στη πρόσληψη των παραπάνω μικροθρεπτικών συστατικών επήλθαν λόγω της αυξημένης κατανάλωσης των εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών προϊόντων που χορηγήθηκαν.

Αναφορικά με τη φυσική δραστηριότητα, παρατηρήθηκε αύξηση αυτής σε όλες τις ομάδες παρέμβασης. Αυτό έρχεται σε σύγκρουση με άλλες μελέτες του παρελθόντος που δε βρήκαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά[55, 80]. Η έλλειψη κινητοποίησης που παρουσιαζόταν σε άλλες μελέτες πιθανόν οφείλεται σε υποκειμενικές μεθόδους εκτίμησης των αλλαγών της φυσικής δραστηριότητας όπως τα ερωτηματολόγια αλλά και σε έλλειψη συμβουλευτικής. Παρόμοιες μελέτες παρέμβασης, επίσης, παρατήρησαν ανάλογες δυσκολίες στην

κινητοποίηση ηλικιωμένων γυναικών, οι οποίες είχαν ήδη χαμηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, ώστε να γίνουν περισσότερο δραστήριες [75].

Σε γενικές γραμμές, οι αλλαγές τόσο στη διατροφή όσο και στη φυσική δραστηριότητα που βρέθηκαν σ' αυτήν τη μελέτη, πιθανόν αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της ολιστικής προσέγγισης που αφορά «συμβουλευτική τρόπου ζωής και διατροφής». Οι παραπάνω ευεργετικές αλλαγές στις ομάδες παρέμβασης είναι ενδεικτικές της αποτελεσματικότητας του προγράμματος συνεδριών που εφαρμόστηκε και το οποίο επέφερε μία αύξηση της αυτό-αποτελεσματικότητας των υποκειμένων ώστε να συμμορφωθούν και να τηρήσουν τις παρεχόμενες διαιτητικές συμβουλές και οδηγίες. Παρατηρούμε ότι και σε άλλα προγράμματα στα οποία εφαρμόστηκε διατροφική συμβουλευτική σε τακτά χρονικά διαστήματα παρατηρήθηκε υψηλή συμμόρφωση των εθελοντών [106]σε αντίθεση με άλλα προγράμματα όπου υπήρχε ελάχιστη ή μηδαμινή συμπεριφοριστική καθοδήγηση[107]. Φαίνονται λοιπόν ότι προβλήματα συμμόρφωσης εξαλείφονται με την συστηματική παροχή συμβουλευτικής.

Σε γενικές γραμμές όλες οι θετικές αλλαγές που παρατηρήθηκαν στους βιοχημικούς δείκτες αποδίδονται τόσο στη διατροφή όσο και στην αύξηση της φυσική δραστηριότητα. Ωστόσο θέλοντας να εξεταστεί ανεξάρτητα η επίδραση της διαιτητικής παρέμβασης (διατροφή και συμβουλευτική) στα επίπεδα των βιοχημικών δεικτών, όλες οι αναλύσεις προσαρμόστηκαν ως προς τη φυσική δραστηριότητα. Παρατηρώντας τους ορμονικούς δείκτες βρήκαμε στατιστικά αυξημένα τα επίπεδα 25(OH)βιτ. D στις τρεις ομάδες παρέμβασης. Ωστόσο, γνωρίζουμε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό βιτ. D στο αίμα παράγεται ενδογενώς μέσω αλληλεπίδρασης της ηλιακής ακτινοβολίας με το δέρμα. Σ' αυτό το σημείο αξίζει να αναφέρουμε ότι, παρ' όλο που η Ελλάδα θεωρείται μία ηλιόλουστη χώρα και θεωρητικά η ενδογενής σύνθεση της βιταμίνης D στους κατοίκους της θα έπρεπε να είναι σε υψηλά επίπεδα, δύο μελέτες που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα, σε μετεμνηνοπαυσιακές Ελληνίδες γυναίκες που ζούσαν στην ευρύτερη περιοχή των Αθηνών[80], και σε παιδιά και εφήβους 3-18 ετών στο νομό Ιωαννίνων[108], δεν ανέδειξαν τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Επιπρόσθετα, πρόσφατα δεδομένα από τη μελέτη SENECA [109] 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. Μία λογική εξήγηση σε αυτό είναι ότι η κατανάλωση λιπαρών ψαριών και ο εμπλουτισμός των τροφίμων με βιταμίνη D είναι ευρέως διαδεδομένα στους Βοριοευρωπαίους. Αυτό από μόνο του υποδεικνύει ότι η χορήγηση 10μg βιτ. D από τα γαλακτοκομικά που δόθηκαν είναι ικανά για την αύξηση των επιπέδων της 25(OH)βιτ. D στον ορό.

Για τον IGF-I, δε γνωρίζουμε πολλά, ωστόσο έχει συσχετιστεί και στο παρελθόν σε άλλες πρόσφατες μελέτες με τον οστικό σχηματισμό σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες[110]. Έχει βρεθεί ότι συμμετέχει στον πολλαπλασιασμό και την οστεοποίηση των οστεοβλαστών, επάγοντας τη διαφοροποίησή τους. Έχει αναφερθεί ότι διεγείρεται από τη διαιτητική πρόσληψη διαφόρων θρεπτικών συστατικών, όπως η πρωτεΐνη, ο ψευδάργυρος και το μαγνήσιο [111]. Η παρατήρηση αυτή δείχνει ότι η ιδιαίτερη σύσταση και αναλογία θρεπτικών συστατικών στα χορηγούμενα εμπλουτισμένα γαλακτοκομικά προϊόντα, η οποία περιλαμβάνει επαρκή ποσά από τα προαναφερόμενα θρεπτικά συστατικά, θα μπορούσε να είναι υπαίτια μιας αύξησης IGF-1. Ωστόσο, στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι μόνο η ομάδα που κατανάλωνε γαλακτοκομικά εμπλουτισμένα και με βιταμίνη K2 είχε επίδραση στον αυξητικό αυτό παράγοντα αυξάνοντας τα επίπεδά του. Αυτή η παρατήρηση δεν έχει γίνει σε κάποια άλλη μελέτη στο παρελθόν και πιθανόν να αποτελεί ένα σημείο διάκρισης για τις δυο ισομορφές της βιταμίνης K. Ωστόσο καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στα επίπεδα παραθορμόνης κατά τη διάρκεια της παρέμβασης. Άλλες παρόμοιες μελέτες έχουν βρει αύξηση των επιπέδων, αλλά ο ακριβής μηχανισμός που ρυθμίζει τα επίπεδα της παραθορμόνης δεν είναι ακόμη αρκετά ξεκάθαρος[107]

Μία σημαντική καινοτομία της μελέτης αυτής είναι ότι πρόκειται για την πρώτη μελέτη, που μελέτησε τους δείκτες οστεοκλαστικής διαφοροποίησης, RANKL και OPG ύστερα από μία διατροφικού τύπου παρέμβαση. Ο προσδιορισμός του συστήματος OPG/RANKL/RANK μετά από μακροχρόνια μελέτη έχει χαρακτηριστεί ως ο κυρίαρχος και τελικός μεσολαβητής της οστεοκλαστογένεσης, γεγονός που αποτελεί σημαντική εξέλιξη στην οστική βιολογία το τελευταίο χρονικό διάστημα[112]. Αν και στη δική μας έρευνα δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση, δεν είναι λίγες αυτές που έχουν δείξει το αντίθετο, όπως η μελέτη του Marini H και συν. [113], όπου μετά από 2 χρόνια παρέμβασης σε οστεοπενικές γυναίκες, με χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D, βρέθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του OPG, μείωση του RANKL και μείωση του λόγου OPG/RANKL. Πιθανόν μέσω της μελέτης αυτού του συστήματος να βρεθεί ένα καινούργιο μονοπάτι αντιμετώπισης και διαχείρισης της οστεοπόρωσης.

Εξετάζοντας τους δείκτες οστικού σχηματισμού, βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στις δύο ομάδες που έπαιρναν βιταμίνη K από τα εμπλουτισμένα γαλακτοκομικά τους, στο λόγο υποκαρβοξυλιωμένης προς καρβοξυλιωμένη οστεοκαλσίνη (UnOc/Oc %). Η συνεισφορά της βιταμίνης K στην καρβοξυλίωση των βιταμινο-K-εξαρτώμενων πρωτεϊνών είναι γνωστή από τη βιβλιογραφία, καθώς η βιταμίνη K αποτελεί συνένζυμο στις ενζυμικές αντιδράσεις σχηματισμού του γ-καρβοξυγλουταμίν (Gla) άκρου των πρωτεϊνών αυτών. Η οστεοκαλσίνη παράγεται από τους οστεοβλάστες κατά τη διάρκεια του σχηματισμού του

οστίτη οστού, η δε καρβοξυλίωση των τριών γλουταμινικών απολήξεων της πραγματοποιείται με τη συμμετοχή της βιταμίνης K και αποτελεί το μέσο για τη σύνδεσή της με τους κρυστάλλους υδροαξυαπατίτη των οστών. Σε περίπτωση έλλειψης της βιταμίνης αυτής, η οστεοκαλσίνη δεν υφίσταται πλήρη γ-καρβοξυλίωση και απελευθερώνεται υποκαρβοξυλιωμένη οστεοκαλσίνη από τους οστεοβλάστες στο αίμα. Η σχέση αυτή δεν έχει αναδειχθεί μόνο από τη δικιά μας έρευνα, αλλά και από ένα πλήθος άλλων ερευνών που χρησιμοποίησαν συμπληρώματα ή διαιτητική διαχείριση ως κύριο μέσο παρέμβασης[114, 115]. Εκτός λοιπόν από την επίδραση της βιταμίνης K στα επίπεδα UnOc/Oc , βρέθηκε ότι η ομάδα στην οποία χορηγούνταν βιταμίνη D (CaD) ή βιταμίνη D και βιταμίνη K1 (CaDK1) , μαζί με ασβέστιο μέσω των γαλακτοκομικών είχαν στατιστικά σημαντικά μειωμένα επίπεδα αμινοτελικών άκρων του προκαλαγόνου τύπου I.

Παρατηρώντας τους δείκτες οστικής απορρόφησης, βρέθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων πυριδινολίνης (PYD) ούρων στην ομάδα παρέμβασης που λάμβανε και βιταμίνη K2. Τα επίπεδα δεοξυπυριδινολίνης (D-PYD) μειώθηκαν σημαντικά και στις δύο ομάδες που έπαιρναν τις δύο διαφορετικές μορφές βιταμίνης K, συντελώντας σε στατιστικά σημαντικά μειωμένα επίπεδα μέσων τιμών δεοξυπυριδινολίνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και την ομάδα CaD, αποτελέσματα που συμφωνούν και με άλλες κλινικές δοκιμές και μελέτες[116, 117].

Με άλλα λόγια, τα αποτελέσματα που αφορούν τους δείκτες οστικού ανασχηματισμού υπαγορεύουν κυρίως, ότι η πρόσληψη βιταμίνης K και ιδιαίτερα βιταμίνης K₂ , είναι αποτελεσματική στην μείωση της οστικής απορρόφησης. Αυτό συμβαίνει, γιατί μόνο η ομάδα CaDK₂ επέφερε μείωση στο δείκτη οστικής απορρόφησης Pyd ούρων, ενώ καμία άλλη στατιστικά σημαντική διαφορά δεν υπήρξε ανάμεσα στις 2 ομάδες που έπαιρναν βιταμίνη K αναφορικά με τους δείκτες οστικής απορρόφησης.

Συνοψίζοντας όλα τα παραπάνω, η παρούσα μελέτη προτείνει ότι η αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης K, μέσω γαλακτοκομικών εμπλουτισμένων σε ασβέστιο και βιταμίνη D μπορεί να καταστείλει τη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής, γεγονός που έχει συνδεθεί με μείωση του ρυθμού απώλειας οστού και με μειωμένο καταγματικό κίνδυνο[118]. Σε γενικές γραμμές, είναι λίγες οι μελέτες που αναδεικνύουν το θετικό ρόλο της συμπληρωματικής χορήγησης της βιταμίνης K στα ανθρώπινα οστά, ενώ ανύπαρκτα είναι τα ερευνητικά δεδομένα για το όφελος της συνδυαστικής χορήγησης ασβεστίου, βιταμίνη D και K μέσω εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών. Γνωρίζουμε, όμως, ότι η βιταμίνη K επικάθεται στα σπογγώδη οστά, τα οποία είναι και τα πλέον μεταβολικά ενεργά, και όχι στα φλοιώδη οστά.

Αξίζει να σχολιάσουμε ότι θα ήταν πολύ ενδιαφέρον αν στη συγκεκριμένη έρευνα υπήρχε ομάδα εθελοντών, η οποία να προσλάμβανε μόνο βιταμίνη K1 ή βιταμίνη K2 , ώστε να

μπορούσαμε να δούμε τα αποτελέσματα των μετρήσεων χωρίς την παρουσία των συγχυτικών παραγόντων του ασβεστίου και της βιταμίνης D. Πιθανόν, η δράση της βιταμίνης K, είτε να εξαλείφεται όταν δεν υφίσταται παράλληλη πρόσληψη των άλλων δύο μικροθρεπτικών συστατικών, είτε να είναι πιο έκδηλη. Ωστόσο, η παρούσα μελέτη αποτελεί επέκταση μιας προηγούμενης εργασίας (The postmenopausal Health study) που διεξήχθη με τη συνεργασία στελεχών του Χαροκοπείου πανεπιστημίου, στην οποία εξετάστηκαν τα αποτελέσματα της διατροφικής και συμπεριφοριστικής συμβουλευτικής σε συνδυασμό με χορήγηση εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών σε ασβέστιο και βιταμίνη D, σε οστεοπενικές γυναίκες για 2,5 χρόνια[80, 82]. Μιας λοιπόν και η προηγούμενη αυτή μελέτη έδειξε εμφανή οφέλη, η παρούσα έρευνα είχε σκοπό να κάνει ένα βήμα μπροστά αναδεικνύοντας τα πιθανά πρόσθετα οφέλη των δύο μεταβολικά ενεργών ισομορφών της βιταμίνης K. Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης να δούμε τα μακροχρόνια αποτελέσματα αυτής μελέτης, μιας και η έρευνα συνεχίζεται, εάν δηλαδή η πρόσληψη βιταμίνης K συνεχίζει να έχει λιγότερο ή περισσότερο θετικές επιδράσεις στην οστική υγεία, αν υπάρχουν πιο εμφανείς διακρίσεις μεταξύ των δύο ισομορφών της βιταμίνης και με ποιόν τρόπο το όφελος αυτό μεταβάλλεται.

Στη αξιολόγηση της επιρροής μπορούμε να σημειώσουμε ότι η τεχνική ανάκλησης 24ώρου ενέχει πιθανότητες πραγματοποίησης σφαλμάτων, καθώς αυτή εξαρτάται και από τη μνήμη των εξεταζομένων εθελοντών, η οποία ενδέχεται να είναι αδύναμη στο δείγμα της μελέτης λόγω της ηλικίας τους ή να γίνεται υποκαταγραφή ή υπερκαταγραφή[119-120]. Ωστόσο, για την ελαχιστοποίηση των σφαλμάτων, οι ανακλήσεις έγιναν από ειδικά εκπαιδευμένους διαιτολόγους με τη χρήση προπλασμάτων. Μάλιστα, μελέτες έχουν δείξει ότι αν κατά τη διάρκεια της συνέντευξης γίνονται διευκρινιστικές ερωτήσεις, η δηλούμενη διαιτητική πρόσληψη μπορεί να διαφοροποιηθεί σε ποσότητα έως και 25% σε σχέση με τις περιπτώσεις όπου δεν εφαρμόζεται αυτή η τεχνική[121].

Τελικά, τα ευρήματα της μελέτης αυτής προτείνουν ότι μία ολιστική προσέγγιση, που περιελάμβανε διατροφική παρέμβαση με εμπλουτισμένα γαλακτοκομικά καθώς και συμπεριφοριστική συμβουλευτική, κατάφερε να αναδείξει ευνοϊκές αλλαγές στην πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών, όπως ασβέστιο, φώσφορος, μαγνήσιο, βιταμίνη D και βιταμίνη K, καθώς και αύξηση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας και βιταμίνης D ορού. Επιπλέον, φαίνεται ότι η κατανάλωση βιταμίνης K, και ιδιαίτερα της ισομορφής K2, καταστέλλει την οστική ανακατασκευή, μειώνοντας συνεπακόλουθα το ρυθμό απώλειας οστού. Ωστόσο, περαιτέρω έρευνα και μεγαλύτερης διάρκειας χρειάζεται για την διευκρίνιση του ρόλου των δύο ισομορφών της βιταμίνης K στην οστική ανακατασκευή και την ανάδειξη της πιο δραστηκής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vender, S., Luciano, Τσακόπουλος,Μ., *Φυσιολογία του Ανθρώπου*. 8 ed. Vol. 2. 2001, Αθήνα: Π.Χ. Πασχαλίδης. 715-720.
2. Kleeman, G.J.a.C., *Role of bone in systemic acid-base balance*. Vol. 1. 1991. 9-26.
3. Vender, S., Luciano, Τσακόπουλος,Μ., *Φυσιολογία του Ανθρώπου*, ed. Ι.Ε.Π.Χ. Πασχαλίδης. 2001, Αθήνα. 811-817.
4. Sareen S. Gropper, J.L.S., James L. Groff, *Διατροφή& Μεταβολισμός*, ed. Π.Χ. Πασχαλίδης. Vol. 2. 2008. 435-449.
5. Harada, S. and G.A. Rodan, *Control of osteoblast function and regulation of bone mass*. Nature, 2003. **423**(6937): p. 349-55.
6. Stephen McPhee, M., X., *Παθολογική Φυσιολογία*, ed. Λίτσας. 2006, Γουδί. 613-617.
7. Λυρίτης, Γ.Π., *Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών*. 4 ed. 2007, Αθήνα.
8. *Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy*. Jama, 2001. **285**(6): p. 785-95.
9. Λυρίτης, Γ., *Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών*, ed. 4ed. 2007, Αθήνα.
10. SA, J., *Measurement of soft tissue composition by dual energy X-ray absorptiometry*. British Journal Nutrition, 1997. **77**: p. 151.
11. WHO Study Group. 1994.
12. Ζαμπέλας, Α., *Κλινική Διαιτολογία& Διατροφή*, ed. Ι.Ε.Π.Χ. Πασχαλίδης. Vol. 2. 2007, Αθήνα. 861-885.
13. Andreoli, T.E., *Cecil Παθολογία*. 5 ed, ed. Μ. Χ. Vol. 2. 2003, Γουδί: Λίτσας. 801-806.
14. Μανιός, Γ., *Διατροφική Αξιολόγηση*. 2006: Π.Χ. Πασχαλίδης. 175-187, 355-373.
15. Chitre, M.M. and W. Hayes, *3-year results of a member and physician intervention to reduce risk associated with glucocorticoid-induced osteoporosis in a health plan*. J Manag Care Pharm, 2008. **14**(3): p. 281-90.
16. Melton, L.J., 3rd, et al., *Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites*. J Bone Miner Res, 1993. **8**(10): p. 1227-33.
17. Lauritzen, J.B., et al., *Changing incidence and residual lifetime risk of common osteoporosis-related fractures*. Osteoporos Int, 1993. **3**(3): p. 127-32.
18. Zhang, Y.Y., et al., *The -1997 G/T polymorphism in the COL1A1 upstream regulatory region is associated with hip bone mineral density (BMD) in Chinese nuclear families*. Calcif Tissue Int, 2005. **76**(2): p. 107-12.
19. Shin, C.S., et al., *Prevalence and risk factors of osteoporosis in Korea: a community-based cohort study with lumbar spine and hip bone mineral density*. Bone. **47**(2): p. 378-87.
20. Gropper, S.S., Smith, J.L., Groff, J.L., *Διατροφή& Μεταβολισμός*, ed. Σ. Λάμπρος. Vol. 2. 2008: Π.Χ. Πασχαλίδης. 473-478.
21. *Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS)*. J Bone Miner Res, 2002. **17**(4): p. 716-24.
22. Ismail, A.A., et al., *Incidence of limb fracture across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS)*. Osteoporos Int, 2002. **13**(7): p. 565-71.
23. Kanis, J., *Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. Technical Report.*, in on behalf of the World Health Organization Scientific Group. 2007, WHO Centre for Metabolic Bone Diseases: University of Sheffield, UK. p. 43.
24. Kanis, J.A. and O. Johnell, *Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe*. Osteoporos Int, 2005. **16**(3): p. 229-38.
25. Κοντογιάννη, Μ., Τσαγκάρη Α., *Διατροφή& Σκελετική Υγεία*. 2009, Αθήνα: Hylonome. 22.
26. ΕΛΙΟΣ, *Κατευθυντήριες γραμμές για την διάγνωση και αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στην Ελλάδα*. 2009, Αθήνα.

27. Deftos, L., *Κλινικά στοιχεία φυσιολογίας και διαταραχών του ασβεστίου και των οστών*. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2001, Αθήνα.
28. WF, G., *Review of Medical physiology*. 22 ed. 2005: San Francisco: Lange Medical Books/Mc Graw-Hill.
29. Κοντογιάννη, Μ., Τσαγκάρη Α., *Διατροφή και σκελετική υγεία*. 2009, Hylonome: Αθήνα.
30. Bandres, E., et al., *Association between bone mineral density and polymorphisms of the VDR, ERalpha, COL1A1 and CTR genes in Spanish postmenopausal women*. J Endocrinol Invest, 2005. **28**(4): p. 312-21.
31. Yamaguchi, M. and M. Hashizume, *Effect of beta-alanyl-L-histidinato zinc on protein components in osteoblastic MC3T3-El cells: increase in osteocalcin, insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-beta*. Mol Cell Biochem, 1994. **136**(2): p. 163-9.
32. Woodson, G.C., *Risk factors for osteoporosis in postmenopausal African-American women*. Curr Med Res Opin, 2004. **20**(10): p. 1681-7.
33. Lanham-New, S.A., *Importance of calcium, vitamin D and vitamin K for osteoporosis prevention and treatment*. Proc Nutr Soc, 2008. **67**(2): p. 163-76.
34. Cranney, A., et al., *Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health*. Am J Clin Nutr, 2008. **88**(2): p. 513S-519S.
35. Booth, S.L., et al., *Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women*. Am J Clin Nutr, 2000. **71**(5): p. 1201-8.
36. Sahota, O., et al., *Vitamin D insufficiency and the blunted PTH response in established osteoporosis: the role of magnesium deficiency*. Osteoporos Int, 2006. **17**(7): p. 1013-21.
37. Wallach, S., *Effects of magnesium on skeletal metabolism*. Magnes Trace Elem, 1990. **9**(1): p. 1-14.
38. Michaelsson, K., et al., *Serum retinol levels and the risk of fracture*. N Engl J Med, 2003. **348**(4): p. 287-94.
39. Huser, H.J., P. Eichenberger, and H. Cottier, *Incorporation of iron into osteoid tissue and bone*. Schweiz Med Wochenschr, 1971. **101**(49): p. 1815.
40. Danks, D.M., *Copper deficiency in humans*. Annu Rev Nutr, 1988. **8**: p. 235-57.
41. Leach, R.M., Jr., *Role of manganese in mucopolysaccharide metabolism*. Fed Proc, 1971. **30**(3): p. 991-4.
42. Sampson, H.W., *Alcohol's harmful effects on bone*. Alcohol Health Res World, 1998. **22**(3): p. 190-4.
43. Holbrook, T.L. and E. Barrett-Connor, *A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density*. BMJ, 1993. **306**(6891): p. 1506-9.
44. Caudarella, R., et al., *Salt intake, hypertension, and osteoporosis*. J Endocrinol Invest, 2009. **32**(4 Suppl): p. 15-20.
45. Ζαμπέλας, Α. *Κλινική Διαιτολογία & Διατροφή*. 2007: Π.Χ. Πασχαλίδης.
46. Tucker, K.L., et al., *Colas, but not other carbonated beverages, are associated with low bone mineral density in older women: The Framingham Osteoporosis Study*. Am J Clin Nutr, 2006. **84**(4): p. 936-42.
47. Rizzoli, R., et al., *Protein intake and bone disorders in the elderly*. Joint Bone Spine, 2001. **68**(5): p. 383-92.
48. Sebastian, A., *Protein consumption as an important predictor of lower-limb bone mass in elderly women*. Am J Clin Nutr, 2005. **82**(6): p. 1355-6; author reply 1356.
49. Sellmeyer, D.E., et al., *A high ratio of dietary animal to vegetable protein increases the rate of bone loss and the risk of fracture in postmenopausal women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group*. Am J Clin Nutr, 2001. **73**(1): p. 118-22.

50. Jesudason, D. and P. Clifton, *The interaction between dietary protein and bone health*. J Bone Miner Metab. **29**(1): p. 1-14.
51. Hengsberger, S., et al., *Intrinsic bone tissue properties in adult rat vertebrae: modulation by dietary protein*. Bone, 2005. **36**(1): p. 134-41.
52. Thissen, J.P., J.B. Pucilowska, and L.E. Underwood, *Differential regulation of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein-1 messenger ribonucleic acids by amino acid availability and growth hormone in rat hepatocyte primary culture*. Endocrinology, 1994. **134**(3): p. 1570-6.
53. Bergman, E.A., et al., *Effects of dietary caffeine on renal handling of minerals in adult women*. Life Sci, 1990. **47**(6): p. 557-64.
54. Ilich, J.Z., et al., *To drink or not to drink: how are alcohol, caffeine and past smoking related to bone mineral density in elderly women?* J Am Coll Nutr, 2002. **21**(6): p. 536-44.
55. Wolff, I., et al., *The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women*. Osteoporos Int, 1999. **9**(1): p. 1-12.
56. Engelke, K., et al., *Exercise maintains bone density at spine and hip EFOPS: a 3-year longitudinal study in early postmenopausal women*. Osteoporos Int, 2006. **17**(1): p. 133-42.
57. Calvo, M.S., S.J. Whiting, and C.N. Barton, *Vitamin D intake: a global perspective of current status*. J Nutr, 2005. **135**(2): p. 310-6.
58. Navarro, M.C., et al., *Poverty is a risk factor for osteoporotic fractures*. Osteoporos Int, 2009. **20**(3): p. 393-8.
59. Demeter, S., et al., *The effect of socioeconomic status on bone density testing in a public health-care system*. Osteoporos Int, 2007. **18**(2): p. 153-8.
60. Allali, F., et al., *Educational level and osteoporosis risk in postmenopausal Moroccan women: a classification tree analysis*. Clin Rheumatol. **29**(11): p. 1269-75.
61. Ho, S.C., Y.M. Chen, and J.L. Woo, *Educational level and osteoporosis risk in postmenopausal Chinese women*. Am J Epidemiol, 2005. **161**(7): p. 680-90.
62. Marcus, R., Feldman, D., Kelsey, J., *Osteoporosis*. Vol. 2. 2001: Academic press. 237-319.
63. Dawson-Hughes, B., et al., *Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older*. N Engl J Med, 1997. **337**(10): p. 670-6.
64. Elders, P.J., et al., *Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal women: a controlled trial in 248 women between 46 and 55 years of age*. J Clin Endocrinol Metab, 1991. **73**(3): p. 533-40.
65. Shea, B., et al., *Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis*. Endocr Rev, 2002. **23**(4): p. 552-9.
66. Tang, B.M. and G.D. Eslick, *Procalcitonin for sepsis: methodological issues in meta-analysis lead to further uncertainty*. Crit Care Med, 2007. **35**(2): p. 679; author reply 679-80.
67. Seeman, E., *Comment on review by Nordin: "the effect of calcium supplementation on bone loss in 32 controlled trials in postmenopausal women"*. Osteoporos Int, 2009. **20**(12): p. 2145-6; author reply 2151-3.
68. Boonen, S., et al., *Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(4): p. 1415-23.
69. Udell, J.A., et al., *Effect of the Women's Health Initiative on osteoporosis therapy and expenditure in Medicaid*. J Bone Miner Res, 2006. **21**(5): p. 765-71.

70. Jackson, R.D., et al., *Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures*. N Engl J Med, 2006. **354**(7): p. 669-83.
71. Chapuy, M.C., et al., *Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women*. N Engl J Med, 1992. **327**(23): p. 1637-42.
72. Chapuy, M.C., et al., *Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalyos II study*. Osteoporos Int, 2002. **13**(3): p. 257-64.
73. Baeksgaard, L., K.P. Andersen, and L. Hyldstrup, *Calcium and vitamin D supplementation increases spinal BMD in healthy, postmenopausal women*. Osteoporos Int, 1998. **8**(3): p. 255-60.
74. Hunter, D., et al., *A randomized controlled trial of vitamin D supplementation on preventing postmenopausal bone loss and modifying bone metabolism using identical twin pairs*. J Bone Miner Res, 2000. **15**(11): p. 2276-83.
75. Prince, R., et al., *The effects of calcium supplementation (milk powder or tablets) and exercise on bone density in postmenopausal women*. J Bone Miner Res, 1995. **10**(7): p. 1068-75.
76. Cleghorn, D.B., et al., *An open, crossover trial of calcium-fortified milk in prevention of early postmenopausal bone loss*. Med J Aust, 2001. **175**(5): p. 242-5.
77. Chee, W.S., et al., *The effect of milk supplementation on bone mineral density in postmenopausal Chinese women in Malaysia*. Osteoporos Int, 2003. **14**(10): p. 828-34.
78. Lau, E.M., et al., *Milk supplementation of the diet of postmenopausal Chinese women on a low calcium intake retards bone loss*. J Bone Miner Res, 2001. **16**(9): p. 1704-9.
79. Kruger, M.C., et al., *The effect of a fortified milk drink on vitamin D status and bone turnover in post-menopausal women from South East Asia*. Bone. **46**(3): p. 759-67.
80. Manios, Y., et al., *Changes in biochemical indexes of bone metabolism and bone mineral density after a 12-mo dietary intervention program: the Postmenopausal Health Study*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(3): p. 781-9.
81. Manios, Y., et al., *Changes in biochemical indices of bone metabolism in postmenopausal women following a dietary intervention with fortified dairy products*. J Hum Nutr Diet, 2009. **22**(2): p. 156-65.
82. Moschonis, G., et al., *The effects of a 30-month dietary intervention on bone mineral density: the Postmenopausal Health Study*. Br J Nutr. **104**(1): p. 100-7.
83. Sedlak, C.A., M.O. Doheny, and S.L. Jones, *Osteoporosis education programs: changing knowledge and behaviors*. Public Health Nurs, 2000. **17**(5): p. 398-402.
84. Tussing, L. and K. Chapman-Novakofski, *Osteoporosis prevention education: behavior theories and calcium intake*. J Am Diet Assoc, 2005. **105**(1): p. 92-7.
85. Lv, N. and J.L. Brown, *Impact of a nutrition education program to increase intake of calcium-rich foods by Chinese-American women*. J Am Diet Assoc. **111**(1): p. 143-9.
86. Lirani-Galvao, A.P. and M. Lazaretti-Castro, *Physical approach for prevention and treatment of osteoporosis*. Arq Bras Endocrinol Metabol. **54**(2): p. 171-8.
87. Kemmler, W., et al., *Exercise effects on menopausal risk factors of early postmenopausal women: 3-yr Erlangen fitness osteoporosis prevention study results*. Med Sci Sports Exerc, 2005. **37**(2): p. 194-203.
88. Braam LA, K.M., Geusens P, et al, *Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age*. Calcif Tissue Int, 2003: p. 21-6.
89. Koitaya, N., et al., *Effect of low dose vitamin K2 (MK-4) supplementation on bio-indices in postmenopausal Japanese women*. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2009. **55**(1): p. 15-21.
90. Ishida, Y. and S. Kawai, *Comparative efficacy of hormone replacement therapy, etidronate, calcitonin, alfacalcidol, and vitamin K in postmenopausal women with*

- osteoporosis: *The Yamaguchi Osteoporosis Prevention Study*. Am J Med, 2004. **117**(8): p. 549-55.
91. Iwamoto, I., et al., *A longitudinal study of the effect of vitamin K2 on bone mineral density in postmenopausal women a comparative study with vitamin D3 and estrogen-progestin therapy*. Maturitas, 1999. **31**(2): p. 161-4.
 92. Iwamoto, J., T. Takeda, and S. Ichimura, *Effect of combined administration of vitamin D3 and vitamin K2 on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis*. J Orthop Sci, 2000. **5**(6): p. 546-51.
 93. Feskanich, D., et al., *Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study*. Am J Clin Nutr, 1999. **69**(1): p. 74-9.
 94. Yaegashi, Y., et al., *Association of hip fracture incidence and intake of calcium, magnesium, vitamin D, and vitamin K*. Eur J Epidemiol, 2008. **23**(3): p. 219-25.
 95. Stevenson, M., M. Lloyd-Jones, and D. Papaioannou, *Vitamin K to prevent fractures in older women: systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess, 2009. **13**(45): p. iii-xi, 1-134.
 96. Rosenstock, I.M., *What research in motivation suggests for public health*. Am J Public Health Nations Health, 1960. **50**: p. 295-302.
 97. Hunt, J.M., *Personality and the behavior disorders, a handbook based on experimental and clinical research*. 1944, New York: The Ronald press company. 2 v.
 98. Spahn, J.M., et al., *State of the evidence regarding behavior change theories and strategies in nutrition counseling to facilitate health and food behavior change*. J Am Diet Assoc, 2010. **110**(6): p. 879-91.
 99. *Food Composition Tables*. 1991 [cited; Available from: nutrition.med.uoc.gr/GreekTables.
 100. Trichopoulou, A., *Composition tables of foods and Greek dishes*. 2004, Athens, Greece: School of Medicine: Department of Hygiene and Epidemiology.
 101. Crouter, S.E., et al., *Validity of 10 electronic pedometers for measuring steps, distance, and energy cost*. Med Sci Sports Exerc, 2003. **35**(8): p. 1455-60.
 102. Strycker, L.A., et al., *Reliability of pedometer data in samples of youth and older women*. Int J Behav Nutr Phys Act, 2007. **4**: p. 4.
 103. Chen, T.C., A.K. Turner, and M.F. Holick, *A method for the determination of the circulating concentration of vitamin D*. J Nutr Biochem, 1990. **1**(5): p. 272-6.
 104. Trumbo, P., et al., *Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. J Am Diet Assoc, 2001. **101**(3): p. 294-301.
 105. Bugel, S., *Vitamin K and bone health in adult humans*. Vitam Horm, 2008. **78**: p. 393-416.
 106. Bowen, D., et al., *Results of an adjunct dietary intervention program in the Women's Health Initiative*. J Am Diet Assoc, 2002. **102**(11): p. 1631-7.
 107. Storm, D., et al., *Calcium supplementation prevents seasonal bone loss and changes in biochemical markers of bone turnover in elderly New England women: a randomized placebo-controlled trial*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(11): p. 3817-25.
 108. Lapatsanis, D., et al., *Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece*. Calcif Tissue Int, 2005. **77**(6): p. 348-55.
 109. van der Wielen, R.P., et al., *Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe*. Lancet, 1995. **346**(8969): p. 207-10.
 110. Ghiron, L.J., et al., *Effects of recombinant insulin-like growth factor-I and growth hormone on bone turnover in elderly women*. J Bone Miner Res, 1995. **10**(12): p. 1844-52.
 111. Devine A and Prince RL, *Nutritional factors influencing IGF-I concentrations in postmenopausal women*, in *Nutritional aspects of osteoporosis*, Burckhardt P,

- Dawson-Hughes B, and Heaney RP, Editors. 1998, Springer-Verlang: New York. p. 131-134.
112. Khosla, S., *Minireview: the OPG/RANKL/RANK system*. Endocrinology, 2001. **142**(12): p. 5050-5.
 113. Marini, H., et al., *OPG and sRANKL serum concentrations in osteopenic, postmenopausal women after 2-year genistein administration*. J Bone Miner Res, 2008. **23**(5): p. 715-20.
 114. Iwamoto, J., et al., *High-dose vitamin K supplementation reduces fracture incidence in postmenopausal women: a review of the literature*. Nutr Res, 2009. **29**(4): p. 221-8.
 115. Cheung, A.M., et al., *Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial): a randomized controlled trial*. PLoS Med, 2008. **5**(10): p. e196.
 116. Ozuru, R., et al., *Time-dependent effects of vitamin K2 (menatetrenone) on bone metabolism in postmenopausal women*. Endocr J, 2002. **49**(3): p. 363-70.
 117. Kameda, T., et al., *Vitamin K2 inhibits osteoclastic bone resorption by inducing osteoclast apoptosis*. Biochem Biophys Res Commun, 1996. **220**(3): p. 515-9.
 118. Weisman, S.M. and V. Matkovic, *Potential use of biochemical markers of bone turnover for assessing the effect of calcium supplementation and predicting fracture risk*. Clin Ther, 2005. **27**(3): p. 299-308.
 119. Μανιός, Γ., *Διατροφική Αξιολόγηση*, ed. Π.Χ. Πασχαλίδης. 2006, Αθήνα. 16-22.
 120. Baxter, S.D., et al., *Recency affects reporting accuracy of children's dietary recalls*. Ann Epidemiol, 2004. **14**(6): p. 385-90.
 121. Cambell VA., D.M., *Collecting dietary information from groups of older people*. J Am Diet Assoc, 1967. **94**: p. 1463-1465.