



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Πτυχιακή εργασία με τίτλο:

Συσχέτιση του RANKL και της Οστεοπροτεγερίνης (OPG)
με τον Ινσουλινομιμητικό Αυξητικό Παράγοντα Τύπου 1 (IGF-1) σε
Μετεμμηνοπαυσιακές Γυναίκες



Γκακνή Δέσποινα – Ροδόπη
Α.Μ.: 20407

Υπεύθυνη καθηγήτρια: Τέντα Ρωξάνη
Επιβλέποντες καθηγητές: Μανιός Ιωάννης
Σκοπούλη Φωτεινή

Αθήνα, Ιούνιος 2009

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου, κ.Ρωξάνη Τέντα και κ. Γιάννη Μανιό, όπως επίσης και το Γιώργο Μοσχώνη, για την πολύτιμη βοήθεια που μου προσφέρανε σε κάθε βήμα υλοποίησης αυτής της εργασίας.

Αφιερώνω αυτή την εργασία στην οικογένειά μου και στους φίλους μου και τους ευχαριστώ για την ηθική, και όχι μόνο, υποστήριξή τους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
1.1 Οστίτης ιστός.....	8
1.1.1 Η φυσιολογία του οστού.....	8
1.1.2 Φυσιολογία οστεοβλαστών.....	9
1.1.3 Φυσιολογία οστεοκυττάρων.....	10
1.1.4 Φυσιολογία οστεοκλαστών.....	10
1.2 Λειτουργίες των οστών.....	12
1.2.1 Οστική ανακατασκευή.....	12
1.2.2 Στάδια οστικής ανακατασκευής.....	13
1.3 Παράγοντες που επηρεάζουν τον ρυθμό οστικής ανακατασκευής.....	16
1.3.1 Ασβεστιορρυθμιστικές ορμόνες.....	16
1.3.2 Ο ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας τύπου I (IGF-I).....	18
1.3.3 Η μοριακή τριάδα RANK/RANKL/OPG.....	21
1.4 Παθολογία του οστίτη ιστού - Οστεοπόρωση.....	23
1.4.1 Ορισμός της οστεοπόρωσης.....	23
1.4.2 Μορφολογία οστεοπορωτικών οστών	23
1.5 Αιτιοπαθογένεια – Παράγοντες Κινδύνου Οστεοπόρωσης.....	24
1.5.1 Αιτιοπαθογένεια.....	24
1.5.2 Παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης.....	25
1.6 Επιδημιολογία Οστεοπόρωσης.....	28
1.7 Μέτρα πρόληψης και θεραπείας της οστεοπόρωσης.....	29
1.7.1 Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις.....	29

1.7.1.1	Διατροφή πλούσια σε ασβέστιο και βιταμίνη D.....	30
1.7.1.2	Σωματική άσκηση.....	31
1.7.2	Φαρμακευτικές παρεμβάσεις.....	31
1.7.2.1	Ρανελικό στρόντιο.....	32
1.8	Σκοπός.....	34
2.	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	35
2.1	Δειγματοληψία.....	35
2.1.1	Αρχική φάση.....	35
2.1.2	Δεύτερη φάση.....	36
2.1.3	Υπό εξέταση ομάδες.....	36
2.2	Χρονικές στιγμές αξιολόγησης-επαναξιολόγησης (follow-up) των υποκειμένων.....	38
2.2.1	Ανθρωπομετρήσεις.....	39
2.2.2	Βιοχημικές αναλύσεις.....	39
2.2.3	Σύσταση ολικού σώματος.....	40
2.3	Στατιστική ανάλυση.....	40
3.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	41
3.1	Χαρακτηριστικά δείγματος κατά την πρώτη φάση της μελέτης.....	41
3.2	Απώλεια υποκειμένων κατά την διάρκεια της μελέτης.....	43
3.3	Διαφορές σε χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της μελέτης.....	43
3.4	Αποτελέσματα συσχετίσεων.....	45
3.4.1	Αποτελέσματα απλών συσχετίσεων στην έναρξη της μελέτης (Baseline-Οκτώβριος 2004).....	45
3.4.2	Αποτελέσματα απλών συσχετίσεων στους 30 μήνες της μελέτης (Follow-up 3-Μάρτιος	

2007).....	49
3.4.3 Αποτελέσματα μεταβολών μέσων τιμών στη συνολική διάρκεια της μελέτης.....	53
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	56
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	59
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	60
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α.....	68
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β.....	81

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Ο ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας τύπου I (IGF-I), είναι ένας σημαντικός παράγοντας ο οποίος εμπλέκεται στην οστική ανακατασκευή, διεγείροντας ταυτοχρόνως τόσο την οστική απορρόφηση όσο και την οστική σύνθεση. Οι πληροφορίες αναφορικά με τις ακριβείς δράσεις του IGF-I στην οστική απορρόφηση, όπως αυτές προκύπτουν από διάφορες σχετικές μελέτες, διίστανται και εμφανίζονται ελλειπείς. Σημαντικό ρόλο στην οστική ανακατασκευή φαίνεται να παίζουν και τα δύο πεπτίδια τα οποία παράγονται από τους οστεοβλάστες, ο RANKL και ο OPG. Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να διερευνηθεί κατά πόσο σχετίζεται ο IGF-I με τον RANKL και τον OPG, καθώς και κατά πόσο η δράση του IGF-I στα οστά διαμεσολαβείται από το σύστημα OPG-RANKL.

Υλικά και μέθοδοι: Στην παρούσα μελέτη εξετάζονται 40 υποκείμενα τα οποία ανήκουν σε δύο ομάδες, την ομάδα διατροφικής παρέμβασης (ΟΔ) και την ομάδα ελέγχου (ΟΕ). Η διατροφική παρέμβαση διήρκεσε 30 μήνες κατά τους οποίους τα άτομα της ομάδας παρέμβασης θα έπρεπε να καταναλώνουν καθημερινά 3 μερίδες γαλακτοκομικών εμπλουτισμένων με ασβέστιο και βιταμίνη D₃, ενώ τα άτομα της ομάδας ελέγχου συνέχισαν κανονικά τη διαίτα τους χωρίς κάποια παρέμβαση. Στην έναρξη της μελέτης (baseline) και στους 30 μήνες (follow-up 3) πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις για τα επίπεδα του IGF-I του RANKL του OPG καθώς και των διαφόρων BMDs

Αποτελέσματα: Ο RANKL βρέθηκε να σχετίζεται αρνητικά με τον IGF-I στην ομάδα ΟΔ μετά τους 30 μήνες της παρέμβασης, σε αντίθεση με την θετική συσχέτιση που παρουσίασε στην έναρξη της μελέτης (baseline) και στην ομάδα ΟΕ. Οριακά στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του RANKL και του IGF-I εμφανίζεται μόνο στην ομάδα ΟΕ. Ο IGF-I φαίνεται να σχετίζεται θετικά, αλλά μη στατιστικά σημαντικά, με την οστική πυκνότητα. Τέλος, μετά το πέρας των 30 μηνών, τα επίπεδα του RANKL στην ομάδα ΟΔ φάνηκαν να μειώνονται, στατιστικά σημαντικά, ενώ στην ομάδα ΟΕ να αυξάνονται, ενώ η ολική οστική πυκνότητα (BMD) στην ομάδα ΟΔ φάνηκε να αυξήθηκε, στατιστικά σημαντικά, ενώ στην ΟΕ μειώθηκε.

Συμπεράσματα: Στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι ο IGF-1 μπορεί να δρα ως συνδετικός παράγοντας στην οστική ανακατασκευή, ενώ η επίδρασή του αυτή φαίνεται να μεσολαβείται από το σύστημα OPG/RANKL, χωρίς να είναι όμως απόλυτα διευκρινισμένος ο τρόπος με τον οποίο τα μόρια αυτά αλληλεπιδρούν.

ABSTRACT

Introduction: Insulin-like growth factor I (IGF-I) is an important factor in coupling bone remodeling, activating both formation and resorption. Compared with the many studies on the role of IGF-I in bone formation, the information regarding its effects on bone resorption is limited and conflicting. The balance of the two peptides produced by osteoblasts, osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL), is critical for the bone resorption process. Our study was designed to analyze the relationships of serum concentration of IGF-I with OPG, RANKL OPG/RANKL ratio as well as BMDs in healthy postmenopausal women, after nutritional interference.

Methods: In our study 40 women are examined, divided in two groups. In the group of nutritional interference, women should consume every day 3 portions of dairy food, enriched with calcium and vitamin D₃, while in the control group women are allowed to eat as usual. Women were examined in the beginning of the study (October 2004) and after 30 months (March 2007).

Results: RANKL was negatively correlated with serum levels of IGF-I in the interference group, in contrast with its positive correlation in the control group. IGF-I was positively correlated with BMD, but with no statistical significance. In the end of the study, the serum levels of RANKL were decreased in the interference group ($P=0.005$), while total BMD in the same group was increased ($P=0.019$).

Conclusions: In the present study, IGF-I was found to act like a coupling factor in bone remodeling, being mediated by the OPG/RANKL system. Yet, it is not clearly defined, the way that those molecules interact.

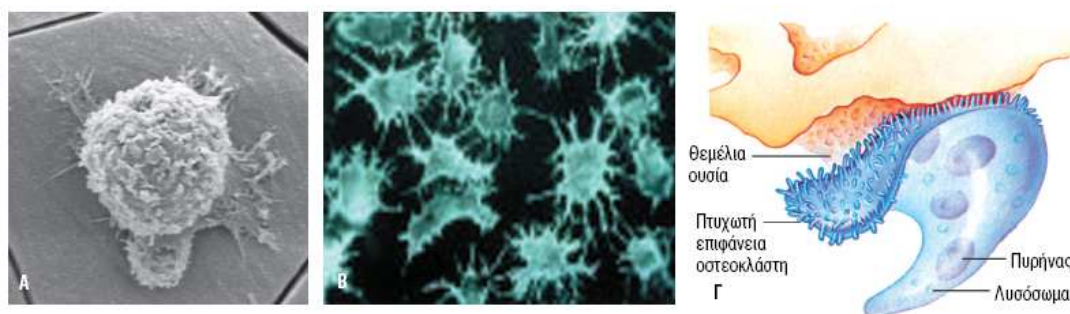
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Οστίτης ιστός

1.1.1 Η φυσιολογία του οστού

Το οστό αποτελείται κυρίως από εξωκυτταρική θεμέλια ουσία, αποτελούμενη από πρωτεΐνες και κρυστάλλους υδροξυαπατίτη, και από ένα μικρό πληθυσμό κυττάρων. Το κολλαγόνο και οι άλλες πρωτεΐνες της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας, που συναποτελούν το πρωτεϊνικό πλέγμα του οστού, καλούνται οστεοειδές. Το οστεοειδές παρέχει περιοχές για την εναπόθεση των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη, του μεταλλικού στοιχείου του οστού. Το 90% των πρωτεϊνών του οστεοειδούς αποτελείται από κολλαγόνο τύπου I. Η σκληρότητα όμως της θεμέλιας εξωκυτταρικής ουσίας και κατά συνέπεια του οστού οφείλεται στο κρυσταλλικό σύμπλεγμα ασβεστίου και φωσφορικών του υδροξυαπατίτη [1].

Τα οστικά κύτταρα ανακατασκευάζουν/αναδομούν το οστό διαρκώς, προκειμένου να εξασφαλίσουν την αύξηση και να επιτρέψουν τον ανασχηματισμό του οστού ως απάντηση σε ποικίλες μηχανικές πιέσεις. Στο οστό διακρίνουμε τρεις τύπους οστικών κυττάρων. Τους οστεοβλάστες, οι οποίοι προωθούν τον οστικό σχηματισμό, τους οστεοκλάστες, οι οποίοι προωθούν την οστική απορρόφηση και βρίσκονται στις επιφάνειες αύξησης του οστού και τα οστεοκύτταρα, τα οποία φαίνεται να παίζουν ρόλο στη μεταφορά αλάτων από το εσωτερικό του οστού προς την επιφάνεια αύξησης.



Εικόνα 1: Φωτογραφίες από Α. Οστεοβλάστη, Β. Δίκτυο οστεοκυττάρων, Γ. Οστεοκλάστη

Από: Marieb E. Tissue: the living fabric. In: Human anatomy and physiology, California, The Benjamin Cummings Publishing Company, 1989.

1.1.2 Φυσιολογία οστεοβλαστών

Οι οστεοβλάστες είναι τα υπεύθυνα κύτταρα του οστίτη ιστού για το σχηματισμό της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και τη ρύθμιση της απόθεσης των ανόργανων συστατικών. Μορφολογικά, έχουν κυβοειδές σχήμα και εντοπίζονται στις οστικές επιφάνειες μαζί με τις πρόδρομες μορφές τους, σχηματίζοντας μια συνεχή κυτταρική στιβάδα. Μία πληθώρα κυτταρικών υποδοχέων και διαμεμβρανικών πρωτεϊνών έχουν ανιχνευθεί στην κυτταρική μεμβράνη των οστεοβλαστών με σκοπό την επικοινωνία με τα υπόλοιπα κύτταρα του οστίτη ιστού και τη θεμέλια ουσία και την απόκριση σε μεταβολικά και μηχανικά ερεθίσματα [2]. Μια ενδιαφέρουσα αντίληψη που διαμορφώθηκε πρόσφατα υποστηρίζει ότι στην οστική ανακατασκευή συμμετέχουν και πρόδρομοι οστεοβλάστες που κυκλοφορούν στη συστηματική κυκλοφορία. Ο τελικός προορισμός και η λειτουργία των κυττάρων αυτών έξω από το μικροπεριβάλλον του οστού δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί.

Η λειτουργία των οστεοβλαστών αφορά: 1) την παραγωγή του οργανικού μέρους της θεμέλιας ουσίας του σκελετού (κολλαγόνο τύπου I, οστεονεκτίνη, οστεοκαλσίνη, γλυκοζαμινογλυκάνες, οστεοποντίνη, οστική σιαλοπρωτεΐνη, βιτρονεκτίνη, φιμπρονεκτίνη), 2) τη μετάλλωση του οστού, 3) τη ρύθμιση της οστεοκλαστογένεσης μέσω παραγωγής των RANKL, OPG και M-CSF ενώ, 4) αποτελεί πηγή αυξητικών παραγόντων, χυμοκινών και κυτοκινών που δρουν στα αιμοποιητικά κύτταρα και συμμετέχουν στην ανάπτυξη και διατήρηση του μυελού των οστών.

Μετά την ολοκλήρωση του έργου τους, δηλαδή την παραγωγή νέου οστού, οι οστεοβλάστες μπορούν να εξελιχθούν σε οστεοκύτταρα ή σε καλυπτήρια κύτταρα ή να αποπέσουν. Η απόπτωση των οστεοβλαστών επάγεται ή αναστέλλεται από διάφορους παράγοντες, όπως τα γλυκοκορτικοειδή, τα οιστρογόνα, ο παράγοντας TNF, η IL-6 κ.α. Τα τελευταία χρόνια οι οστεοβλάστες διαφαίνονται ως στόχος μελλοντικών θεραπευτικών παρεμβάσεων που θα στοχεύουν στην ελάττωση της απόπτωσής τους και κατά συνέπεια στην δυνατότητα παραγωγής νέου φυσιολογικού οστού.

1.1.3 Φυσιολογία οστεοκυττάρων

Τα οστεοκύτταρα, η πολυπληθέστερη ομάδα κυττάρων του οστίτη ιστού, είναι προϊόντα διαφοροποίησης των ώριμων οστεοβλαστών κατά τη διάρκεια της επιμετάλλωσης της θεμέλιας ουσίας του οστού. Είναι μικρότερα σε μέγεθος από τους οστεοβλάστες, περιέχουν λιγότερα κυτταροπλασματικά οργανίδια και ο πυρήνας τους καταλαμβάνει μεγάλο μέρος του κυτταροπλάσματος. Τα οστεοκύτταρα με τον εγκλεισμό τους στη θεμέλια ουσία σταματούν να πολλαπλασιάζονται και σχηματίζουν μέσω χασματοσυνδέσεων δίκτυα επικοινωνίας με τους οστεοβλάστες, μεταβιβάζοντας σε αυτούς τα σήματα από τα μηχανικά φορτία που ασκούνται στην επιφάνεια του οστού [3]. Ο ρόλος τους δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος. Πιστεύεται πως αποτελούν αισθητήρες μηχανικών ερεθισμάτων που δέχεται το οστό και πιθανά συμμετέχουν στην ενεργοποίηση του μηχανισμού ανακατασκευής [4].

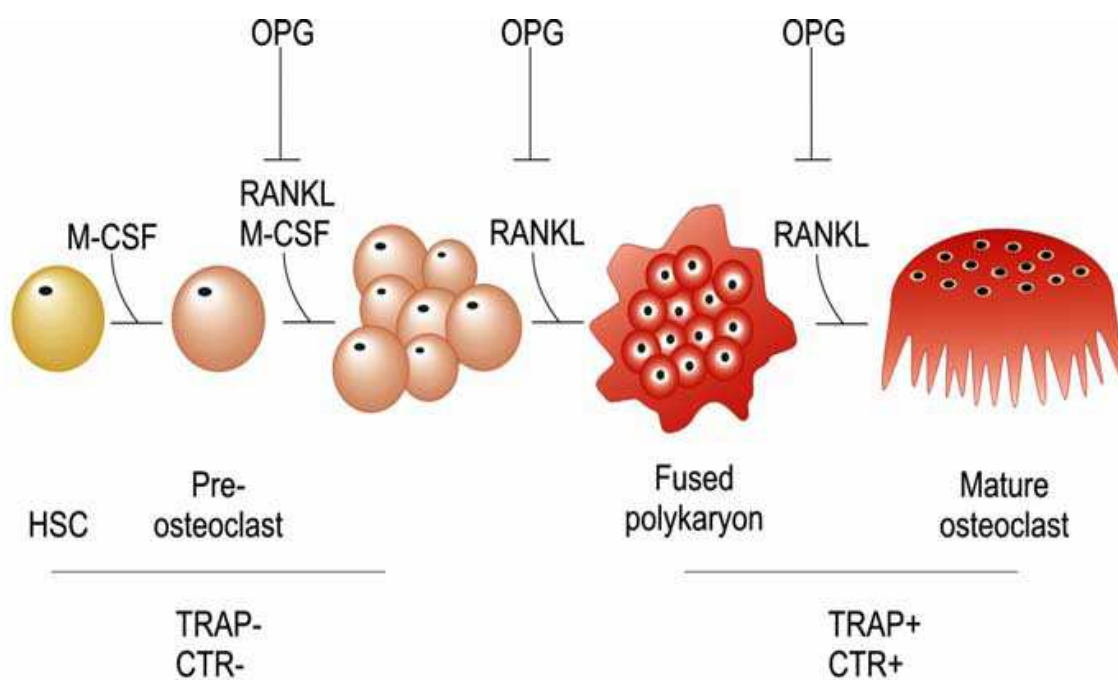
1.1.4 Φυσιολογία οστεοκλαστών

Οι οστεοκλάστες είναι υψηλής ειδίκευσης κύτταρα εντοπισμένα στις ενδοοστικές επιφάνειες του οστού. Πρόκειται για πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα που προέρχονται από μονοπύρρηνα κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος. Χαρακτηριστικό γνώρισμα των οστεοκλαστών είναι η «πτυχωτή παρυφή», η επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης του οστεοκλάστη, που βρίσκεται σε στενή επαφή με την προς απορρόφηση οστική επιφάνεια. Ο χρόνος ζωής των οστεοκλαστών στον άνθρωπο δεν είναι γνωστός. Η απόπτωση των οστεοκλαστών ρυθμίζεται από τοπικούς και συστηματικούς παράγοντες [5].

Οι οστεοκλάστες προέρχονται από πρόδρομες μορφές κυττάρων του αιμοποιητικού συστήματος και συγκεκριμένα συγκαταλέγονται στην οικογένεια των μονοκυττάρων, των μακροφάγων και των πολυπύρηνων μακροφάγων με τα οποία μοιράζονται κοινά λειτουργικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά, όπως την υψηλή έκφραση λυσοσωματικών ενζύμων και την ικανότητα φαγοκυττάρωσης [6].

Η διαφοροποίηση των οστεοκλαστών απαιτεί την στενή επαφή των αδιαφοροποίητων αιμοποιητικών κυττάρων του μυελού των οστών με τους οστεοβλάστες ή τα κύτταρα του στρώματος του οστού. Ορμονικοί παράγοντες και κυτοκίνες που απελευθερώνονται από τους συγκεκριμένους κυτταρικούς πληθυσμούς ρυθμίζουν την παραγωγή των οστεοκλαστών [7]. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνεται και η κυτοκίνη M-CSF (Macrophage Colony-Stimulating Factor), ενώ

πρόσφατα ανακαλύφθηκαν δύο πολύ σημαντικά μόρια που ρυθμίζουν την οστεοκλαστογένεση, οι κυτοκίνες RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor NFκB-Ligand) και OPG (Osteoprotegerin), οι οποίες μαζί με την κυτοκίνη M-CSF δρουν στις πρόδρομες μορφές των οστεοκλαστών επάγοντας την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό τους [8].



Εικόνα: Δράση των OPG-RANKL στη διαδικασία ωρίμανσης του οστεοκλάστη

1.2 Λειτουργίες των οστών

Οι λειτουργίες των οστών συνοψίζονται στις παρακάτω:

- ❖ Υποστηρίζουν το σώμα και τα επιβαλλόμενα φορτία, αντιστέκοντας τη βαρύτητα
- ❖ Προσφέρουν ακαμψία η οποία καθιστά το βάδισμα δυνατό
- ❖ Προστατεύουν τα εσωτερικά όργανα δημιουργώντας το πλευρικό πλέγμα, τους σπονδύλους και το κρανίο
- ❖ Εξυπηρετούν την αποθήκευση του ασβεστίου, των ανόργανων φωσφορικών και άλλων μεταλλοστοιχείων
- ❖ Ο μυελός τους παράγει κύτταρα του αίματος

Σημαντικότερη από τις παραπάνω λειτουργίες είναι αυτή της ομοιόστασης του ασβεστίου καθώς ο σκελετός αποτελεί μια τεράστια αποθήκη ασβεστίου και όταν υπάρχει επείγουσα ανάγκη ασβεστίου στον εξωκυττάριο χώρο είναι δυνατόν αυτό να απελευθερωθεί από τα οστά. Οι διαδικασίες της οστικής ανακατασκευής, που εξυπηρετούν τόσο στις μηχανικές ανάγκες του σκελετού όσο και την ομοιοστασία του ασβεστίου, αποτελούν κεφαλαιώδη γνώση για την κατανόηση της φυσιολογίας του οστίτη ιστού καθώς επίσης και για την κατανόηση της παθογένειας των μεταβολικών νοσημάτων των οστών [9].

1.2.1 Οστική ανακατασκευή

Ο οστίτης ιστός σε όλη τη διάρκεια της ζωής έχει τη δυνατότητα συνεχούς ανακατασκευής σε απάντηση των φυσικών φορτίων και των τάσεων που δέχεται το σκελετικό σύστημα καθώς και λόγω μεταβολών του μικροπεριβάλλοντός του. Η οστική ανακατασκευή είναι η διαδικασία ανανέωσης των μικρομονάδων των οστών, με διαδοχική ενεργοποίηση και λειτουργία των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών και με σκοπό την επιδιόρθωση των μικροφθορών των μικρομονάδων αυτών, καθώς επίσης και τη σταθερότητα (ομοιοστασία) στις τιμές του ιονισμένου ασβεστίου του εξωκυττάριου χώρου. Αποτελεί το αποτέλεσμα δύο αντίρροπων λειτουργικών διαδικασιών, της οστικής παραγωγής που επιτελείται από τους οστεοβλάστες και της οστικής απορρόφησης που επιτελείται από τους οστεοκλάστες. Διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ οστικής παραγωγής και οστικής απορρόφησης οδηγεί στην εμφάνιση μεταβολικών νοσημάτων των οστών όπως η οστεοπόρωση.

Η οστική ανακατασκευή λαμβάνει χώρα σε μικρές περιοχές της σπογγώδους και φλοιώδους επιφάνειας του οστού, γνωστές ως βασικές πολυκυτταρικές μονάδες (Bone Multicellular Units, BMU). Η οστική απορρόφηση προηγείται πάντα της οστικής παραγωγής και στο νεανικό σκελετό το ποσό του οστού που απορροφάται είναι σχεδόν ίσο με το ποσό του οστού που σχηματίζεται εκ νέου. Για το λόγο αυτό η οστική ανακατασκευή υπό φυσιολογικές συνθήκες θεωρείται ισορροπημένη διαδικασία στο χώρο και στο χρόνο. Η οστική ανακατασκευή παρουσιάζει θετικό ισοζύγιο οστικής μάζας μέχρι την τρίτη δεκαετία της ζωής στον άνθρωπο και διατηρείται σε υψηλά επίπεδα με μικρές διακυμάνσεις μέχρι την ηλικία των 50 ετών. Σε μεγαλύτερες ηλικίες η οστική απορρόφηση κυριαρχεί και η οστική μάζα αρχίζει να ελαττώνεται.

1.2.2 Στάδια οστικής ανακατασκευής

Η διαδικασία της οστικής ανακατασκευής διενεργείται σε πέντε φάσεις:

A) Φάση ηρεμίας (Quiescent phase): Στη φάση αυτή η ελεύθερη επιφάνεια της μονάδος επιστρώνεται από άφθονα αποπλατυσμένα επενδυματικά κύτταρα (lining cells), τα οποία είναι για την ώρα μεταβολικά ανενεργά. (Εικόνα Α)



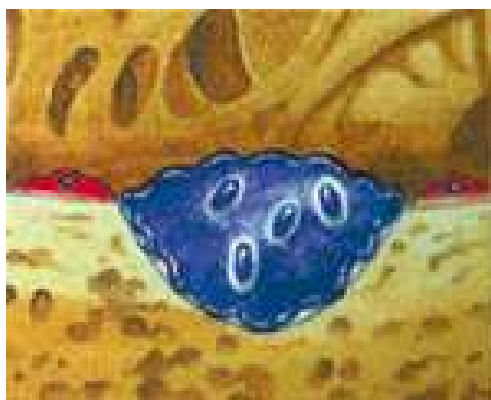
Εικόνα Α: Φάση ηρεμίας

B) Φάση ενεργοποίησης (Activation phase): Στη φάση αυτή διάφορες κυτταροκίνες που απελευθερώνονται από τους οστεοβλάστες, κινητοποιούν τους προ-οστεοκλάστες, οι οποίοι συντηκόμενοι σε πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα σχηματίζουν τους οστεοκλάστες. Οι ώριμοι πλέον οστεοκλάστες συγκεντρώνονται στην επιφάνεια της μεταβολικής μονάδας. Η φάση αυτή διαρκεί 5-7 ημέρες. (Εικόνα Β)



Εικόνα Β: Φάση ενεργοποίησης

Γ) Φάση οστικής απορρόφησης (Resorption phase): Στη φάση αυτή οι επιστρατευμένοι, στην ελεύθερη επιφάνεια, οστεοκλάστες, απορροφούν προοδευτικά την αποτιτανωμένη θεμέλια ουσία αδειάζοντας έτσι το περιεχόμενο της μεταβολικής μονάδας. Η απορρόφηση ολοκληρώνεται από τα μακροφάγα του μυελού που απελευθερώνουν αυξητικούς παράγοντες της θεμέλιας ουσίας. Η φάση αυτή διαρκεί 3-4 εβδομάδες στο σπογγώδες οστόν και 6-10 εβδομάδες στο φλοιώδες οστόν. (Εικόνα Γ)



Εικόνα Γ: Φάση οστικής απορρόφησης

Δ) Φάση κυτταρικής αναστροφής (Reversal phase): Στη δυσεξήγητη αυτή φάση οι οστεοκλάστες αποκολλώνται και απομακρύνονται από τον πυθμένα της μεταβολικής μονάδας και στη θέση τους εμφανίζονται οι οστεοβλάστες. Η πιθανότερη εξήγηση για το φαινόμενο της κυτταρικής αναστροφής είναι, ότι κατά τη φάση της απορρόφησης, από τους οστεοκλάστες, της θεμέλιας οστικής ουσίας, απελευθερώνονται οι αποθηκευμένοι εκεί αυξητικοί παράγοντες (TGF-1 και IGF-1). Οι αυξητικοί αυτοί παράγοντες διεγείρουν τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα και οδηγούν

στη δημιουργία προ-οστεοβλαστών και οστεοβλαστών. Η φάση αυτή διαρκεί 7 ημέρες στο φλοιώδες και 5 ημέρες στο σπογγώδες οστόν. (Εικόνα Δ)



Εικόνα Δ: Φάση κυτταρικής αναστροφής

Ε) Φάση οστικής παραγωγής (Formation phase): Στη φάση αυτή οι οστεοβλάστες που έχουν επισωρευθεί στον πυθμένα του βοθρίου, το οποίο προηγουμένως σχημάτισαν οι οστεοκλάστες, εναποθέτουν προοδευτικά οστό, το οποίο υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι ισόποσο με εκείνο που απορροφήθηκε στην προηγούμενη φάση. Η φάση αυτή διαρκεί 2-3 μήνες στο φλοιώδες οστόν και 145 περίπου ημέρες στο σπογγώδες. (Εικόνα Ε)



Εικόνα Ε: Φάση οστικής παραγωγής

Μετά το πέρας της φάσης της οστικής παραγωγής η μεταβολική μονάδα (BMU) του οστού αδρανοποιείται, επιστρώνεται πάλι από επενδυματικά κύτταρα και λειτουργεί σαν μικροκατασκευαστική μονάδα του οστού (BSU).

Ο ρυθμός της οστικής ανακατασκευής καθώς και ο αριθμός των θέσεων στις οποίες αυτή συμβαίνει είναι αυξημένοι σε ένα πλήθος παθολογικών καταστάσεων, οι οποίες επηρεάζουν τον ανθρώπινο σκελετό, συμπεριλαμβανομένων της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, του υπερπαραθυρεοειδισμού και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, στις οποίες, μεταβολές των επιπέδων των τοπικών ή/και των σωματικών ορμονών διεγείρουν την οστική επαναρρόφηση [10]. Οι περισσότεροι από τους παράγοντες οι οποίοι επάγουν την οστική επαναρρόφηση δρουν κυρίως μέσω ενός έμμεσου μηχανισμού ο οποίος περιλαμβάνει αύξηση της έκφρασης των M-CSF και RANKL από τους οστεοβλάστες και από άλλα κύτταρα [11]. Οι γνώσεις μας γύρω από τους μοριακούς μηχανισμούς οι οποίοι ρυθμίζουν τον σχηματισμό και τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών, έχουν προοδεύσει σημαντικά μετά την ταυτοποίηση του συστήματος RANKL/RANK/OPG. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι οστεοκλάστες δεν είναι κύτταρα τα οποία εμπλέκονται μόνο στην οστική επαναρρόφηση, αλλά παίζουν ρόλο και στη ρύθμιση της λειτουργίας των οστεοβλαστών θετικά ή αρνητικά [12][13].

1.3 Παράγοντες που επηρεάζουν τον ρυθμό οστικής ανακατασκευής

1.3.1 Ασβεστιορρυθμιστικές ορμόνες

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται ορμονικοί παράγοντες, που συμβάλουν στην ομοιοστασία του ασβεστίου στον οργανισμό, ρυθμίζοντας 3 σημαντικές παραμέτρους του μεταβολισμού του: την απορρόφηση, την απέκκριση και την αποθήκευση του. Οι κυριότεροι από αυτούς είναι η βιταμίνη D, η παραθορμόνη (PTH) και η καλσιτονίνη.

Οι δράσεις της βιταμίνης D μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο κατηγορίες: τις δράσεις στους κλασσικούς ιστούς-στόχους που εμπλέκονται στην ρύθμιση των αλάτων του σώματος και στην σκελετική ομοιοστάση και σε μία πιο γενική δράση που ρυθμίζει την κυτταρική αύξηση. Οι δράσεις της βιταμίνης D στο οστό είναι πολύπλοκες και είναι όλες αποτέλεσμα τόσο έμμεσων όσο και άμεσων δράσεων. Η άμεση επίδραση της βιταμίνης D στο οστό είναι η κινητοποίηση Ca^{2+} εκτός του οστού. Τόσο η βιταμίνη D όσο και η PTH διεγείρουν την ανάπτυξη οστεοκλαστών από πρόδρομα κύτταρα με αποτέλεσμα να αυξάνεται έμμεσα ο αριθμός των οστεοκλαστών. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να προάγεται η οστική απορρόφηση. Οι άμεσες επιδράσεις της βιταμίνης D στο οστό φαίνεται να είναι αντίθετες από τη συνολική δράση της, που είναι η προώθηση της

επιμετάλλωσης. Με την αύξηση της απορρόφησης Ca^{2+} και φωσφόρου από το έντερο και με την αύξηση της επαναρρόφησης Ca^{2+} και φωσφόρου από τα νεφρικά σωληνάρια, η βιταμίνη D αυξάνει τη συγκέντρωση τόσο του Ca^{2+} όσο και του φωσφόρου στο αίμα και στο εξωκυτταρικό υγρό. Η αύξηση αυτή καταλήγει σε καθαρή οστική επιμετάλλωση και αποτελεί την έμμεση επίδραση της βιταμίνης D στο οστό, η οποία και επισκιάζει την άμεση δράση της [14].

Η παραθορμόνη είναι μια πρωτεϊνική ορμόνη που παράγεται από τους παραθυρεοειδείς αδένες. Η παραγωγή της ελέγχεται από τη συγκέντρωση του εξωκυττάριου ασβεστίου. Μείωση της συγκέντρωσης του εξωκυττάριου ασβεστίου διεγείρει την έκκριση παραθορμόνης, ενώ η αντίστοιχη αύξηση προκαλεί ακριβώς το αντίθετο. Ο κύριος στόχος της PTH στο οστό είναι να διεγείρει τόσο την οστική απορρόφηση όσο και την οστική σύνθεση. Ωστόσο, η τελική δράση της PTH στο οστό είναι η διέγερση της οστικής απορρόφησης, αυξάνοντας έτσι την $[\text{Ca}^{2+}]$ του πλάσματος. Οι οστεοβλάστες εκφράζουν πολλούς υποδοχείς της PTH στην επιφάνειά τους, ενώ οι οστεοκλάστες όχι. Επειδή οι οστεοκλάστες δεν έχουν υποδοχείς PTH, η PTH από μόνη της δεν μπορεί να ρυθμίσει τη σύζευξη μεταξύ οστεοβλαστών και οστεοκλαστών. Φαίνεται ότι η PTH δρα στους οστεοβλάστες και στους πρόδρομους οστεοβλάστες για την επαγωγή της παραγωγής πολλών κυτταροκινών που αυξάνουν τόσο τον αριθμό όσο και τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών που απορροφούν οστό. Επίσης η PTH προκαλεί την απελευθέρωση παραγόντων όπως ο M-CSF από τους οστεοβλάστες και διεγείρει την έκφραση του RANKL, τα οποία ενισχύουν την ανάπτυξη οστεοκλαστών. Από την άλλη, η PTH διεγείρει την οστική σύνθεση, αν και σε μικρότερο βαθμό, με δύο τρόπους. Πρώτον, διεγείρει την σύνθεση οστού *άμεσα*, ενεργοποιώντας τους διαύλους Ca^{2+} των οστεοκυττάρων, που οδηγεί σε μετακίνηση Ca^{2+} από τα οστικά υγρά στο οστεοκύτταρο. Το οστεοκύτταρο στη συνέχεια, μεταφέρει αυτό το Ca^{2+} στους οστεοβλάστες της οστικής επιφάνειας, οι οποίοι το αντλούν μέσα στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, συνεισφέροντας έτσι στην επιμετάλλωση. Δεύτερον, η PTH διεγείρει τη σύνθεση οστού *έμμεσα*, με την έννοια ότι η οστεοκλαστική οστική απορρόφηση οδηγεί σε απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων όπως ο ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας IGF-I, IGF-II και ο μετατρεπτικός παράγοντας TGF- β [14].

Τέλος η καλσιτονίνη είναι μία πεπτιδική ορμόνη που παράγεται από τα «διαυγή» ή κύτταρα C του θυρεοειδούς. Ο κύριος ρόλος της, αν όχι ο μόνος, σχετίζεται με τη ρύθμιση του μεταβολισμού των αλάτων του οστού και της οστικής ανακατασκευής. Η καλσιτονίνη αποθηκεύεται σε εκκριτικά κυστίδια μέσα στα κύτταρα C και η απελευθέρωσή της πυροδοτείται από την αύξηση του εξωκυττάριου $[\text{Ca}^{2+}]$ πάνω από τα φυσιολογικά όρια. Αντιστρόφως, η μείωση του εξωκυττάριου

[Ca²⁺] ελαττώνει την έκκριση της καλσιτονίνης. Κατ' αυτόν τον τρόπο, η καλσιτονίνη συμβάλλει στη ρύθμιση της ομοιόστασης του Ca²⁺ του οργανισμού. Ο κύριος στόχος της καλσιτονίνης στο οστό είναι ο οστεοκλάστης, που δεν έχει υποδοχείς PTH. Η καλσιτονίνη αναστέλλει την απορροφητική δραστηριότητα του οστεοκλάστη και επιβραδύνει το ρυθμό οστικής αναδόμησης [14].

1.3.2. Ο ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας τύπου I (IGF-I)

Ο ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας τύπου I (IGF-I) είναι ένα πεπτίδιο με μοριακό βάρος της τάξης των 7.0-7.5 kDa και η αλληλουχία των αμινοξέων του μοιάζει πολύ με αυτή του IGF-II καθώς και με της προϊνσουλίνης.

Ο IGF-I προέρχεται από την κυκλοφορία, παραγόμενος κυρίως από τους οστεοβλάστες, ώριμους και πρόδρομους. Επίσης μεγάλες ποσότητες IGF-I απελευθερώνονται κατά την οστική απορρόφηση. Η κύρια δράση του IGF-I γίνεται μέσω του υποδοχέα του (IGF-IR) στην επιφάνεια των οστεοβλαστών και έγκειται στη στρατολόγηση και διαφοροποίηση πρόδρομων οστεοβλαστών προς ώριμους οστεοβλάστες. Υποδοχείς IGF-I ανευρίσκονται και στην επιφάνεια των οστεοκλαστών (όλων των βαθμίδων ωρίμανσης). Η δράση του IGF-I σε πρόδρομες μορφές οστεοκλαστών αμφισβητείται, παρόλα αυτά, μελέτες έχουν δείξει ότι ο σκελετικός IGF-I μπορεί να ενισχύσει την στρατολόγηση και διαφοροποίηση των οστεοκλαστών, είτε άμεσα μέσω του υποδοχέα του IGF-IR, είτε έμμεσα μέσω αύξησης της παραγωγής RANKL από τους προ-οστεοβλάστες [15][16].

Μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί 6 πρωτεΐνες που συνδέονται με τους IGFs στο πλάσμα και στο οστικό μικροπεριβάλλον, οι IGF Binding Protein 1,2,3,4,5,6. Όλες έχουν ομοιότητα μεταξύ τους και συνδέονται με τους IGFs, καθώς επίσης ελάχιστα και σε ειδικές συνθήκες με την ινσουλίνη. Οι δράσεις των IGFBPs περιλαμβάνουν: α) δρουν ως πρωτεΐνες μεταφορείς για τους IGFs, β) αυξάνουν την ημίσεια ζωή των IGFs, γ) παίζουν ρόλο στη μεταφορά των IGFs στους ιστούς-στόχους, στους οποίους ρυθμίζουν την βιολογική τους απόκριση [17]. Η IGFBP-3 έχει τη μεγαλύτερη συγκέντρωση στο πλάσμα και συνδέεται με το 90% του κυκλοφορόντος IGF-I. Σχηματίζεται έτσι ένα τριμελές σύμπλοκο αποτελούμενο από τον IGF-I, την IGFBP-3 και την πρωτεΐνη ALS (Acid-labile subunit) η οποία παράγεται από το ήπαρ με τη δράση της αυξητικής ορμόνης (GH).

Η συμμετοχή του IGF-I στην οστική ανακατασκευή καθώς και η έκκρισή του οστά ρυθμίζεται μέσω διαφόρων συστημάτων, τα κυριότερα από τα οποία αναφέρονται στη συνέχεια.

❖ *Ο IGF-I και η αυξητική ορμόνη GH*

Η GH φαίνεται να είναι ο πιο σημαντικός ρυθμιστής της παραγωγής του IGF-I [18]. Η GH πυροδοτεί την έκκριση IGF-I από τους ιστούς-στόχους της GH, σε όλον τον οργανισμό. Πιο συγκεκριμένα στο σκελετικό σύστημα, η GH διεγείρει τα πρόδρομα κύτταρα των χονδροκυττάρων και τα νέα σε ηλικία διαφοροποιημένα χονδροκύτταρα στους συζευκτικούς χόνδρους, για να διαφοροποιηθούν σε χονδροκύτταρα. Κατά την διάρκεια της διαφοροποίησης, τα κύτταρα ξεκινούν να εκκρίνουν IGF-I και ταυτόχρονα να απαντούν στα ερεθίσματά του και τότε ο IGF-I, ενεργεί ως αυτοκρινής ή παρακρινής παράγοντας και διεγείρει την κυτταρική διαίρεση των διαφοροποιημένων χονδροκυττάρων και την αύξηση του ιστού τοπικά. Αύξηση στη συγκέντρωση του IGF-I στην κυκλοφορία καταστέλλει την αύξηση της έκκρισης της GH.

❖ *Ο IGF-I και η παραθορμόνη PTH*

Στον οστίτη ιστό η PTH φαίνεται να διεγείρει την παραγωγή του IGF-I καθώς επίσης και την μεταγραφή της IGFBP-I στους οστεοβλάστες και να ενισχύει την επίδραση του IGF-I στα οστά [19]. Μελέτες δείχνουν ότι τα επίπεδα του IGF-I αυξήθηκαν μετά από θεραπεία χορήγησης *διαλείπουσας* PTH, σε αντίθεση με τα επίπεδα του IGF-I τα οποία μειώθηκαν μετά από χορήγηση *συνεχούς* PTH [20][21]. Παρόλα αυτά μελέτες σε γυναίκες με οστεοπόρωση δεν έχουν παρουσιάσει σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα του IGF-I στην κυκλοφορία μετά από θεραπεία χορήγησης PTH.

❖ *Ο IGF-I και οι ορμόνες του φύλου*

Η παραγωγή του IGF-I διεγείρεται σημαντικά από τις ορμόνες του φύλου. Τα επίπεδα του IGF-I στα παιδιά είναι πολύ χαμηλά ενώ αύξηση αυτών παρατηρείται κατά την εφηβεία. Εκτός από την τεστοστερόνη και την οιστραδιόλη μια θετική επίδραση στη σύνθεση του παράγοντα πιθανότατα να συμβαίνει και από επινεφριδιακά ανδρογόνα. Διακύμανση στα επίπεδα του παράγοντα παρατηρούνται στον καταμήνιο κύκλο των γυναικών με τα υψηλότερα επίπεδα του IGF-I να εμφανίζονται στο τέλος της θυλακιώδους φάσης και στις αρχές της ωχρινικής φάσης, πιθανώς σαν αποτέλεσμα της διακύμανσης των οιστρογόνων κατά τη διάρκεια του κύκλου [22]. Η μείωση των επιπέδων της οιστραδιόλης που παρατηρείται μετά την εμμηνόπαυση εκθέτει τις γυναίκες αυτές στον

κίνδυνο οστεοπόρωσης, δηλαδή σε μειωμένη μάζα τόσο του συμπαγούς όσο και του σπογγώδους οστού που προκαλείται από μείωση της θεμέλιας ουσίας. Η οστεοπόρωση είναι λιγότερο συχνή στους άνδρες επειδή η σκελετική τους μάζα τείνει να είναι μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής και επειδή τα επίπεδα τεστοστερόνης μειώνονται σταδιακά με την ηλικία, σε αντίθεση με την απότομη εμμηνοπαυσιακή μείωση της οιστραδιόλης στις γυναίκες [14].

❖ *Ο IGF-I, τα γλυκοκορτικοειδή και οι θυρεοειδικές ορμόνες*

Τα γλυκοκορτικοειδή ρυθμίζουν επίσης την οστική μάζα, ενώ η δράση τους είναι περισσότερο εμφανής σε περιπτώσεις περίσσειας γλυκοκορτικοειδών, που οδηγεί σε οστεοπόρωση [14]. Οι θυρεοειδικές ορμόνες αυξάνουν την έκκριση του IGF-I παράγοντα ανεξάρτητα από την αυξητική ορμόνη αλλά παράλληλα αυξάνουν και τη δράση των ανασταλτικών παραγόντων των IGFBP έτσι ώστε η παραγόμενη αναβολική δράση να μπορεί να ματαιωθεί.

Επιπρόσθετα η διατροφή αλλά και η φυσική δραστηριότητα φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της παραγωγής του IGF-I [22]. Ο υποσιτισμός μειώνει εμφανώς τα επίπεδα του IGF-I ακόμη και όταν τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης παραμένουν υψηλά. Αντίστροφα, παρεντερική χορήγηση αμινοξέων σε πείραμα με ποντικούς έδειξε διεγερτική επίδραση στα επίπεδα του IGF-I. Η έκκριση επίσης του IGF-I επηρεάζεται θετικά από ιχνοστοιχεία και συγκεκριμένα από τον ψευδάργυρο και το μαγνήσιο.

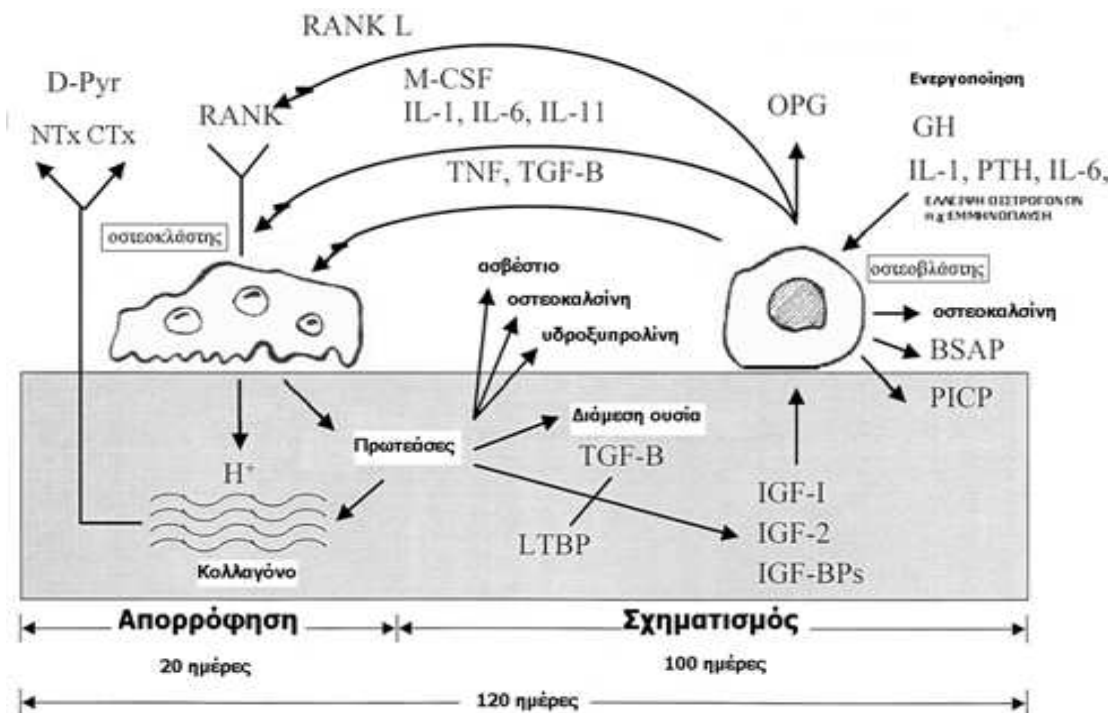
Διάφορες μελέτες υποδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ του IGF-I του ορού με χαμηλή οστική πυκνότητα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [23][24]. Πρόσφατη μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα πως η μέτρηση του IGF-I στον ορό σε νεαρές γυναίκες μπορεί να βοηθήσει στην πρόιμη αναγνώριση αυτών που βρίσκονται σε κίνδυνο για ανάπτυξη χαμηλής οστικής μάζας ή οστεοπόρωσης [25]. Πολλές από αυτές συμφωνούν με την ύπαρξη της φυλετικής διαφοράς με τις γυναίκες να εμφανίζουν στατιστικά χαμηλότερα επίπεδα του IGF-I στον ορό σε σύγκριση με τους άντρες [23][24][26] καθώς και με την αρνητική συσχέτιση του παράγοντα με την ηλικία. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ηλικιωμένο πληθυσμό δεν συσχετίστηκε η πρόσληψη κάποιου μακροθρεπτικού συστατικού με τα επίπεδα του IGF-I στον ορό παρά μόνο η χαμηλή ενεργειακή πρόσληψη συσχετίστηκε με μείωση του παράγοντα στον ορό του αίματος [27].

1.3.3. Η μοριακή τριάδα RANK/RANKL/OPG

Ο RANKL (Receptor activator of Nuclear factor-Kappa β Ligand) είναι μία πρωτεΐνη που αποτελεί μέλος των κυτοκινών του TNF (παράγων νέκρωσης όγκων) και υπάρχει τόσο σε συνδεδεμένη με τη μεμβράνη μορφή στην επιφάνεια τόσο των κυττάρων του στρώματος όσο και των οστεοβλαστών καθώς και ως διαλυτή πρωτεΐνη που εκκρίνεται από τα ίδια κύτταρα. Βρίσκεται κυρίως στα οστά (σπογγώδες οστόν, μυελός των οστών) και στους λεμφικούς ιστούς. Σε καλλιέργειες οστεοβλαστικών κυττάρων τα επίπεδα του RANKL αυξάνουν παρουσία ορμονών και κυτοκινών, όπως PTH, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, κορτικοστεροειδή, IL-1 β , TNF- α , IL-11, PGE, ενώ ελαττώνονται παρουσία του αυξητικού παράγοντα β (TGB- β) [28][29]. Στα οστά ο RANKL αυξάνει την δεξαμενή των οστεοκλαστών διεγείροντας τη διαφοροποίηση των προδρόμων οστεοκλαστών, αυξάνοντας τη δραστηριότητα των ωρίμων οστεοκλαστών και αναστέλλοντας την απόπτωσή τους [28][30]. Ο RANKL συνδέεται και διεγείρει έναν υποδοχέα που είναι συνδεδεμένος με τη μεμβράνη των οστεοκλαστών, που καλείται RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B) και είναι μέλος της οικογένειας TNF. Παράγοντες που υπάρχουν στο μικροπεριβάλλον των οστών είναι απαραίτητοι για την επίδραση του RANKL στην οστεοκλαστογένεση, καθώς η χορήγηση του RANKL σε ποντίκια προκαλεί τον σχηματισμό οστεοκλαστών μόνο στα οστά και όχι σε άλλους ιστούς. Ποντίκια στα οποία έχει αδρανοποιηθεί το γονίδιο του RANKL παρουσιάζουν οστεοπέτρωση, έλλειψη ωρίμων οστεοκλαστών και διαταραχή της οδοντοφυΐας [31].

Τα οστεοβλαστικά κύτταρα και τα κύτταρα του στρώματος επίσης παράγουν ένα διαλυτό μέλος της οικογένειας των υποδοχέων TNF που καλείται οστεοπροτεγερίνη (OPG). Η οστεοπροτεγερίνη ανακαλύφθηκε τυχαία σε μελέτες προσδιορισμού μορίων-υποδοχέων παραγόντων νέκρωσης όγκων (TNF), με πιθανές θεραπευτικές χρησιμότητες, παράγοντας cDNA βιβλιοθήκες από διαγονιδιακά ποντίκια τα οποία υπερέκριναν TNF μόρια-υποδοχείς [32]. Τα ποντίκια τα οποία υπερέκριναν μία συγκεκριμένη πρωτεΐνη παρουσίασαν σημαντική αύξηση οστικής μάζας (δίνοντας την εικόνα οστεοπέτρωσης), ενώ τα ποντίκια χωρίς το γονίδιο για τη συγκεκριμένη πρωτεΐνη παρουσίασαν σημαντική οστεοπόρωση. Την πρωτεΐνη αυτήν την ονόμασαν οστεοπροτεγερίνη επειδή φάνηκε να προστατεύει τα οστά από υπέρμετρη οστική επαναρρόφιση μειώνοντας την δράση των οστεοκλαστών. Η OPG παράγεται από τους οστεοβλάστες αλλά μπορεί να εκφραστεί και από άλλους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων της καρδιάς, του ήπατος, των νεφρών και του μυελού των οστών [33]. Η OPG συνδέεται με τον RANKL και παρεμποδίζει την σύνδεσή του με τον RANK, αναστέλλοντας τη δράση του, ασκώντας έτσι βιολογική δράση αντίθετη με αυτήν του RANKL. Αναστέλλει τα τελικά

στάδια διαφοροποίησης των οστεοκλαστών, καταστέλλει την ενεργοποίηση των ωρίμων οστεοκλαστών και επάγει την απόπτωσή τους [34].



Εικόνα: Συμμετοχή του συστήματος RANK/RANKL/OPG και του IGF-1 στην οστική ανακατασκευή

Ο έλεγχος της αναλογίας OPG/RANKL από τις άλλες κυτοκίνες φαίνεται να αποτελεί το τελικό στάδιο της ρύθμισης της οστεοκλαστογένεσης [35]. Η μεταβολή της αναλογίας αυτής πιθανόν αποτελεί τον κύριο λόγο της αυξημένης οστικής απώλειας μετά την εμμηνόπαυση και μετά τη λήψη κορτικοστεροειδών. Τα κορτικοστεροειδή επιδρούν στην αναλογία OPG/RANKL ελαττώνοντας την OPG και αυξάνοντας τον RANKL [36][37]. Επίσης τα οιστρογόνα αυξάνουν την παραγωγή OPG από τις ώριμες οστεοκλάστες μέσω αύξησης της παραγωγής του TGF-β.

Το σύστημα OPG/RANKL, εκτός από την επίδραση στη γενικευμένη οστική απώλεια θεωρείται υπεύθυνο για τη δημιουργία οστικών διαβρώσεων σε φλεγμονώδεις παθήσεις όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) [38].

Τέλος, ο προσδιορισμός της αναλογίας OPG/RANKL στην κλινική πράξη είναι δυνατόν να αποτελέσει μελλοντικά σημαντικό διαγνωστικό παράγοντα στον προσδιορισμό του κινδύνου οστικής απώλειας, ενώ μελετώνται και θεραπευτικές εφαρμογές των κυτοκινών (OPG) για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης.

1.4 Παθολογία του οστίτη ιστού - Οστεοπόρωση

1.4.1 Ορισμός της οστεοπόρωσης

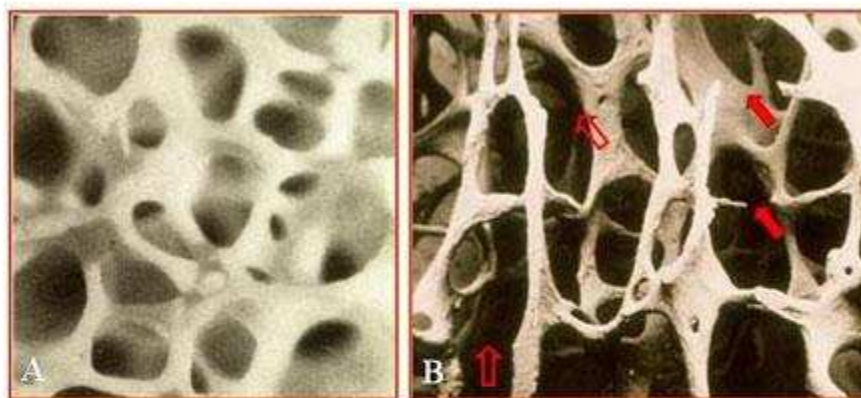
Η οστεοπόρωση είναι η κύρια μεταβολική νόσος των οστών η οποία οδηγεί στην πρόκληση καταγμάτων σε ποσοστό 40% των γυναικών και 15% των ανδρών σε προχωρημένη ηλικία. Η οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται από απώλεια οστικής μάζας και οστικής αντοχής οι οποίες οδηγούν σε ευθραυστότητα των οστών.

Ο πρώτος ορισμός της οστεοπόρωσης δόθηκε το 1993 από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO, World Health Organization) όπου η οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη οστική μάζα και καταστροφή της μικροαρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού με ταυτόχρονη αύξηση της ευθραυστότητας του οστίτη ιστού και αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης κατάγματος.

Μια εναλλακτική μορφή στον παραπάνω ορισμό της οστεοπόρωσης δόθηκε από τα διεθνή ινστιτούτα υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής το 2000 (National Institutes of Health, NIH), σύμφωνα με τον οποίο η οστεοπόρωση είναι μια σκελετική διαταραχή χαρακτηριζόμενη από απώλεια της οστικής αντοχής εκθέτοντας το άτομο σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος [39].

1.4.2 Μορφολογία οστεοπορωτικών οστών

Οι βιοψίες από οστά ασθενών με οστεοπόρωση έχουν δείξει ελάττωση του αριθμού των οστεοδοκίδων του σπογγώδους, ενώ φωτογραφίες από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης στην περιοχή του σπογγώδους οστού δείχνουν λέπτυνση, διαχωρισμό και απώλεια της συνεκτικότητας των οστεοδοκίδων σε σχέση με το φυσιολογικό οστό. Το φαινόμενο αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα πρόκλησης κατάγματος, και καθώς η οστεοπόρωση είναι ασυμπτωματική νόσος, η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία αποτελεί επιτακτική ανάγκη [40].



Ηλεκτρονική μικροφωτογραφία. **A:** Φυσιολογικό οστό. **B:** Οστεοπορωτικό οστό. Σε σύγκριση με το φυσιολογικό οστό πολλές κάθετες και οριζόντιες οστικές δοκίδες είναι λεπτότερες και γι' αυτό η οστική πυκνότητα είναι χαμηλή στην οστεοπόρωση. Επιπλέον, η αρχιτεκτονική των οστικών δοκίδων είναι διαταραγμένη: Αρκετές δοκίδες λείπουν (ανοιχτά βέλη) και άλλες είναι σπασμένες (συμπιπτή βέλη).

1.5 Αιτιοπαθογένεια-Παράγοντες Κινδύνου Οστεοπόρωσης

Η γνώση της αιτιοπαθογένειας και των παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση οστεοπόρωσης είναι εξαιρετικής σημασίας τόσο για την πρόγνωση, όσο και για την ορθή αντιμετώπιση της.

1.5.1 Αιτιοπαθογένεια

Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει συντελεσθεί στον συγκεκριμένο τομέα, δεν είναι ακόμα απόλυτα κατανοητοί οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί της οστεοπόρωσης. Παρόλα αυτά υπάρχουν τρεις κύριοι παθογενετικοί λόγοι που φαίνεται ότι μπορούν να οδηγήσουν σε χαμηλή οστική μάζα.

1. Μη επίτευξη φυσιολογικής κορυφαίας οστικής μάζας. Οι παράγοντες που καθορίζουν τη κορυφαία οστική μάζα και επηρεάζουν το ρυθμό απώλειας του οστίτη ιστού, μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε μη τροποποιήσιμους όπως το φύλο, η ηλικία και η κληρονομικότητα και σε εκείνους που μπορούν να τροποποιηθούν όπως, η διατροφή, τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, τα επίπεδα ορμονών (κυρίως των φυλετικών ορμονών και των ορμονών που ρυθμίζουν το μεταβολισμό και την ομοιοστάση του ασβεστίου) και συνήθειες όπως το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ [41].

2. Αυξημένη οστική απορρόφηση. Η έλλειψη των οιστρογόνων είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην παθογένεια της νόσου όχι μόνο για τις γυναίκες, αλλά όπως δείχνουν πρόσφατες μελέτες και για τους άνδρες. Η έλλειψη ασβεστίου και βιταμίνης D που οδηγεί σε αύξηση της παραθορμόνης (δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός), επίσης συμβάλλει, ιδιαίτερα κατά τη τρίτη ηλικία, όπου επιπλέον τόσο η απορρόφηση όσο και η δερματική παραγωγή βιταμίνης D είναι ελαττωμένες. Ενδοκρινικές παθήσεις (π.χ. πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός) και τοπικοί παράγοντες, που επηρεάζονται από την ελάττωση των μηχανικών φορτίσεων παίζουν επίσης κριτικό ρόλο.
3. Ελαττωμένη οστική παραγωγή. Μπορεί να είναι αποτέλεσμα είτε εκσεσημασμένης οστικής απορρόφησης ώστε να μην υπάρχουν οστικές επιφάνειες για να φτιαχτεί νέο οστό είτε διαταραχής της οστεοβλαστικής λειτουργίας, που επέρχεται με τη γήρανση.

1.5.2 Παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης

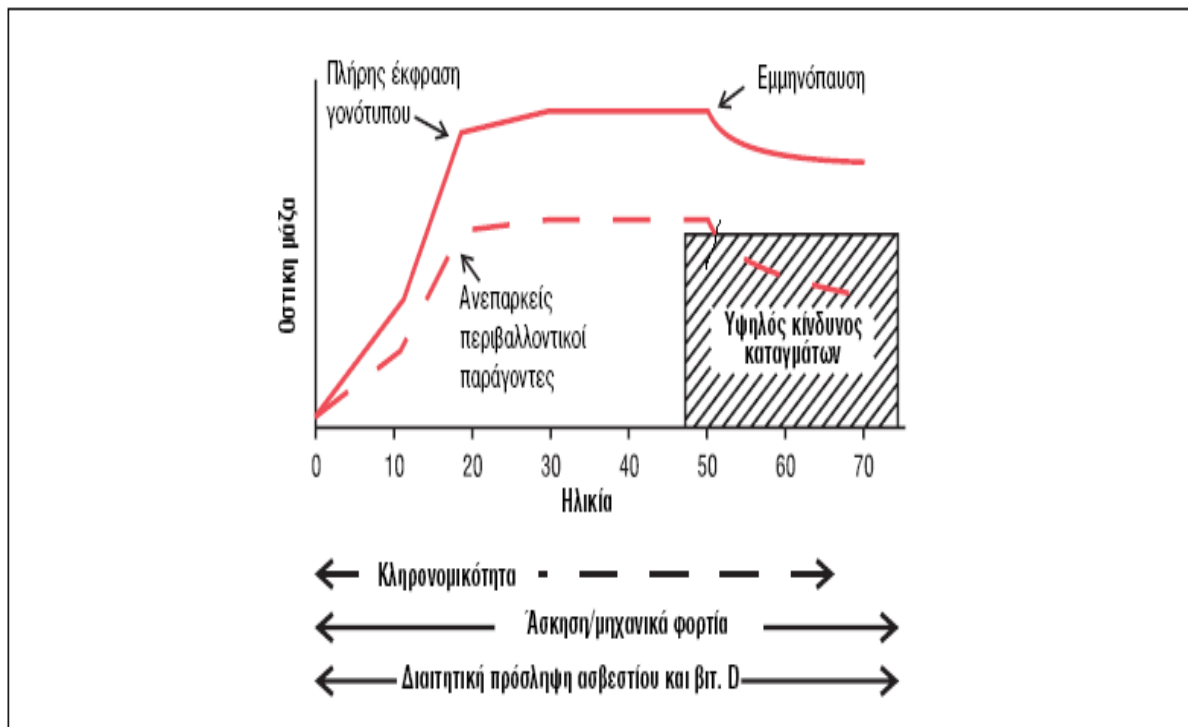
Υπάρχουν, διάφοροι παράγοντες που αλληλεπιδρώντας συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου οστεοπορωτικών καταγμάτων, όπως κλινικοί, φαρμακευτικοί, συμπεριφοριστικοί, διατροφικοί και γενετικοί [42].

- 1 **Κλινικοί Παράγοντες:** Ένας από τους κύριους παράγοντες που καθορίζουν την οστική πυκνότητα σε ένα μεγαλύτερης ηλικίας άτομο είναι η *μέγιστη οστική του μάζα*. Το “χτίσιμο” της οστικής μάζας ξεκινά ενδομήτρια και τυπικά ολοκληρώνεται στη τρίτη δεκαετία της ζωής, με κύρια καθορίζουσα παράμετρο σε αυτή τη διαδικασία την οστική μάζα που προσλαμβάνεται κατά την εφηβεία [42][43]. Κορυφαίας σημασίας θεωρείται και ο ορμονικός παράγοντας. Η προστατευτική δράση των οιστρογόνων στις γυναίκες και η ταχεία απώλεια οστικής μάζας μετά την εμμηνόπαυση (φυσιολογική ή ιατρογενής) είναι παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν στην εκδήλωση οστεοπόρωσης [44][45]. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλό σωματικό βάρος, χαμηλό λιπώδη ιστό και χαμηλό δείκτη μάζας σώματος βρίσκονται επίσης σε αυξημένο κίνδυνο ταχείας οστικής απώλειας και συνεπώς οστεοπόρωση [46]. Τέλος, τα πολύ χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων, ιδιαίτερα σε γυναίκες μεγαλύτερες των 65 ετών, έχουν συσχετιστεί επίσης με υψηλό κίνδυνο ισχιακών και σπονδυλικών καταγμάτων [47], ενώ ιστορικό προηγούμενων καταγμάτων και χαμηλή ικανότητα όρασης, που συμβάλλει στην επιρρέπεια σε πτώσεις, επίσης αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνους καταγμάτων [48][49].

- 2 **Φαρμακευτικοί παράγοντες:** Η έκθεση σε διάφορες φαρμακευτικές ουσίες (π.χ. αντιεπιληπτικών, ινσουλίνης, θυροξίνης) συσχετίζονται με αυξημένα ποσοστά οστεοπόρωσης. Μεταξύ των διαφόρων φαρμάκων, τα γλυκοκορτικοστεροειδή αποτελούν την πιο συχνή κατηγορία φαρμάκων που εμπλέκεται στη παθογένεια της νόσου, επηρεάζοντας αρνητικά τόσο την ποιότητα όσο και την μάζα του οστού [50].
- 3 **Συμπεριφοριστικοί παράγοντες:** Διάφοροι συμπεριφοριστικοί παράγοντες κινδύνου αυξάνουν την πιθανότητα οστεοπόρωσης και καταγμάτων. Ένας από αυτούς είναι το κάπνισμα, το οποίο σχετίζεται με ταχεία απώλεια οστού και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων στους ηλικιωμένους, που εν μέρει οφείλεται στην μειωμένη απορροφητική ικανότητα ασβεστίου από το έντερο [51]. Επιπλέον η κατανάλωση αλκοόλ πάνω από 207 ml την εβδομάδα αποτελεί επιπλέον παράγοντα κινδύνου οστικής απώλειας [52], ενώ η κατανάλωση καφεΐνης (> 4 φλιτζάνια καφέ/ ημέρα) έχει σχετιστεί θετικά με τον κίνδυνο καταγμάτων ισχίου και τον ρυθμό οστικής απώλειας σε ηλικιωμένες γυναίκες [48]. Ένας ακόμη συμπεριφοριστικός παράγοντας κινδύνου για οστεοπόρωση και κατάγματα είναι τα χαμηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, ιδιαίτερα αναερόβιας, (π.χ ασκήσεις αντίστασης με βάρη) και η έντονα καθιστική ζωή. Ο ρόλος της άσκησης δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρος, παρόλο που συσχετίζεται με μεγαλύτερη Κορυφαία Οστική Μάζα στις νεαρές ηλικίες και επομένως ελαττωμένη προδιάθεση για οστεοπόρωση στην ενήλικη ζωή, καθώς επίσης καλύτερη νευρομυϊκή συνέργεια στους ηλικιωμένους που τους προφυλάσσει από τις πτώσεις και ότι αυτές συνεπάγονται.
- 4 **Διατροφικοί παράγοντες:** Είναι γνωστό ότι η υπερβολική διαίτα (π.χ. νευρογενής ανορεξία) μπορεί να έχει επιπτώσεις στην υγεία των οστών. Το ασβέστιο είναι η σημαντικότερη ουσία για την επίτευξη της μέγιστης οστικής μάζας και για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης. Τα ιδρύματα υγείας στις ΗΠΑ συστήνουν τη λήψη 800mg ασβεστίου ημερησίως για παιδιά 3 έως 8 ετών και 1300mg για παιδιά 9 έως 17 ετών. Όμως φαίνεται ότι μόνο το 25% των αγοριών και το 10% των κοριτσιών ηλικίας 9-17 ετών τηρούν τις παραπάνω συστάσεις. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου είναι ο περιορισμός των γαλακτοκομικών προϊόντων, ένα γενικά χαμηλό επίπεδο κατανάλωσης φρούτων και μία υψηλή λήψη ανθρακούχων διαλυμάτων όπως τα αναψυκτικά, τα οποία και λόγω της καφεΐνης προάγουν την απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα. Επίσης η βιταμίνη D απαιτείται για τη βέλτιστη απορρόφηση ασβεστίου και ως εκ τούτου είναι επίσης σημαντική για την οστική υγεία. Συγκεκριμένα, ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι ένας καθοριστικός παράγοντας κινδύνου για κατάγματα στους ηλικιωμένους, λόγω αυξημένου ρυθμού οστικής ανακατασκευής, μειωμένης

εντερικής απορρόφησης ασβεστίου και απώλεια οστικής μάζας που οφείλεται στη πρόκληση δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμού [53].

- 5 **Γενετικοί παράγοντες:** Η γενετική προδιάθεση φαίνεται ότι παίζει ένα σημαντικό ρόλο, καθώς έχει διαπιστωθεί ότι η Κορυφαία Οστική Μάζα (ΚΟΜ) καθορίζεται από γενετικούς παράγοντες σε ποσοστό 50-80%. Επιπλέον, η απομόνωση διαφορετικών γονιδίων έκφρασης ενός πλήθους βιοχημικών και ανοσολογικών παραγόντων (TGF- β , IGF-1, IL-6, οστεοκαλσίνη, υποδοχείς οιστρογόνων και καλσιτονίνης, ανταγωνιστές των υποδοχέων της IL-1, γλυκοπρωτεΐνη α -HS) ίσως να συσχετίζεται με την προδιάθεση ανάπτυξης οστεοπόρωσης.



Εικόνα 3: Η οστική μάζα στα στάδια της ζωής και οι κυριότεροι παράγοντες που την επηρεάζουν.

1.6 Επιδημιολογία Οστεοπόρωσης

Η οστεοπόρωση αποτελεί το δεύτερο μεγαλύτερο πρόβλημα υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο. Σε παγκόσμιο επίπεδο, σύμφωνα με τα δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, η πάθηση προσβάλλει 1 στις 3 γυναίκες ηλικίας 60-70 ετών και 2 στις 3 ηλικίας άνω των 80 ετών. Για τους άνδρες η αναλογία πασχόντων είναι 1 στους 5 άνδρες ηλικίας άνω των 50 ετών. Συγκεκριμένα υπολογίζεται ότι στην Ευρώπη 30 εκατομμύρια γυναικών και 3 εκατομμύρια αντρών πάσχουν από οστεοπόρωση. Μάλιστα, οι ασθενείς με οστεοπόρωση απασχολούν ετησίως περίπου 500.000 νοσοκομειακές κλίνες συνολικά στην Ευρωπαϊκή Ένωση εξαιτίας διαφόρων καταγμάτων [54]. Το πρόβλημα παίρνει όλο και μεγαλύτερες διαστάσεις καθώς τα οστεοπορωτικά κατάγματα προσβάλλουν συνηθέστερα ηλικιωμένα άτομα και ο μέσος όρος ζωής του γενικού πληθυσμού συνεχώς αυξάνεται. Η επίπτωση της νόσου παίρνει σημαντικές διαστάσεις και στην ποιότητα ζωής και στη ψυχολογία του ανθρώπου καθώς φαίνεται ότι το 80% των γυναικών άνω της ηλικίας των 75, θα προτιμούσε το θάνατο από ένα σοβαρό οστεοπορωτικό κάταγμα ισχίου το οποίο θα την καθήλωνε στο κρεβάτι [55].

Στη χώρα μας είναι γεγονός ότι μια στις δύο γυναίκες και ένας στους τέσσερις άνδρες ηλικίας άνω των 50 ετών θα εκδηλώσει ένα τουλάχιστον συσχετιζόμενο με την οστεοπόρωση κάταγμα κατά τη διάρκεια της υπόλοιπης ζωής του. Ακόμα στην Ελλάδα σήμερα υπολογίζεται ότι περίπου 500.000 γυναίκες και 50.000 άνδρες πάσχουν από βαριά οστεοπόρωση. Από πανελλήνια έρευνα που ξεκίνησε το 2003 και θα ολοκληρωθεί σε δύο χρόνια, υπολογίζεται ότι το 35% των Ελληνίδων άνω των 50 πάσχει από οστεοπόρωση.

1.7 Μέτρα πρόληψης και θεραπείας της οστεοπόρωσης

Η μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση είναι μία σκελετική νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική αντοχή που οδηγεί στην αύξηση των καταγμάτων. Προσβάλλει περίπου το 30% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και πιθανόν ο αριθμός να αυξηθεί περισσότερο με την αύξηση του μέσου όρου ζωής του ανθρώπου.

Στις μακροχρόνιες επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης, εκτός από την οστεοπόρωση, περιλαμβάνονται η επιδείνωση του λιπιδαιμικού προφίλ, η αύξηση των καρδιαγγειακών επεισοδίων, καθώς και η αύξηση του καρκίνου του μαστού και του ενδομήτριου.

Άρα η επιλογή ενός φαρμάκου για την οστεοπόρωση είναι επιθυμητό να βασίζεται στην επιδίωξη πολλών στόχων, όπως:

- ❖ Αποτελεσματικότητα έναντι της οστεοπόρωσης (γρήγορη πρόληψη του πρώτου κατάγματος αλλά και των πολλαπλών καταγμάτων)
- ❖ Ύπαρξη εξωσκελετικών ευεργετικών επιδράσεων
- ❖ Ασφάλεια
- ❖ Καλή συμμόρφωση του ασθενούς (η οποία εξαρτάται από το δοσολογικό σχήμα και την απουσία σοβαρών ανεπιθύμητων παρενεργειών)

1.7.1 Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Στις μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις περιλαμβάνονται:

- ❖ Διατροφή πλούσια σε ασβέστιο και βιταμίνη D
- ❖ Σωματική άσκηση

1.7.1.1 Διατροφή πλούσια σε ασβέστιο και βιταμίνη D

Η σωστή διατροφή είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που προωθεί τη γενικότερη υγιή σωματική ανάπτυξη. Μία ισορροπημένη διαίτα, με επαρκείς θερμίδες και τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά είναι το θεμέλιο για την αύξηση όλων των ιστών συμπεριλαμβανομένων και των οστών. Τα δύο πιο σημαντικά θρεπτικά συστατικά για την εξασφάλιση της υγείας των οστών είναι το ασβέστιο και η βιταμίνη D. Το ασβέστιο είναι το θεμελιώδες θρεπτικό συστατικό για την επίτευξη της μέγιστης οστικής πυκνότητας καθώς και για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης. Πιο συγκεκριμένα το ασβέστιο επηρεάζει την οστική πυκνότητα σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και η επαρκής πρόσληψη αυτού είναι ικανή να ελαττώσει την απώλεια οστού. Οι συστάσεις για ασβέστιο από την παιδική μέχρι την τρίτη ηλικία κυμαίνονται μεταξύ 800 mg/ημέρα μέχρι 1600mg/ημέρα με μέγιστες ανάγκες σε ασβέστιο κατά την εφηβική ηλικία, τη γεροντική ηλικία και κατά την κύηση και γαλουχία στις γυναίκες. Μία γενική σύσταση είναι, οι γυναίκες μεταξύ 19 και 50 ετών να καταναλώνουν κατά μέσο όρο 1000 mg στοιχειακού ασβεστίου ημερησίως και άνω των 51 ετών 1200 mg/ημέρα (Institute of Medicine Food and Nutrition Board, 2001). Οι ανάγκες για ασβέστιο αυξάνονται με την ηλικία και όταν οι διαιτητικές πηγές ασβεστίου είναι ανεπαρκείς απορροφάται οστό προκειμένου να απελευθερωθεί ασβέστιο και να αναπληρωθεί το δημιουργηθέν έλλειμμα.

Οι κύριες πηγές πρόσληψης ασβεστίου είναι τα γαλακτοκομικά (γάλα, γιαούρτι, τυρί), λαχανικά όπως το σπανάκι και το μπρόκολο, διάφορα ψάρια και θαλασσινά καθώς και ξηροί καρποί όπως τα αμύγδαλα και τα φιστίκια. Από αυτά καλύτερη πηγή ασβεστίου θεωρείται ότι είναι το γάλα και επιπλέον έχει βρεθεί ότι κάλυψη των αναγκών σε ασβέστιο μέσω γαλακτοκομικών προϊόντων συμβάλλει σημαντικά στη βελτίωση της συνολικής ποιότητας της διατροφής των ηλικιωμένων γυναικών [56].

Η βιταμίνη D υποβοηθά την ικανότητα του ασβεστίου να δομεί και να διατηρεί την υγεία των οστών. Παίζει σημαντικό ρόλο στην εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και συμβάλλει επίσης σε όλη τη διαδικασία ανάπτυξης του σκελετού. Η συνιστώμενη ποσότητα για την διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης D αντιστοιχεί σε επαρκή πρόσληψη (AI: Adequate Intake) που κυμαίνεται από 5-20 μg (200-800 IU) ημερησίως και εξαρτάται από την ηλικιακή ομάδα και τις ιδιαίτερες απαιτήσεις του ατόμου (π.χ κύηση, γαλουχία) (Institute of Medicine Food and Nutrition Board, 2001).

1.7.1.2 Σωματική άσκηση

Η γρήγορη βάδιση, η αεροβική άσκηση και τα άλματα φαίνεται να μειώνουν ή να προλαμβάνουν τη μετεμμηνοπαυσιακή οστική απώλεια αν και δεν υπάρχει απόλυτη ομοφωνία μεταξύ των σχετικών μελετών [57][58][59][60][61].

1.7.2 Φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Ανάμεσα στις διάφορες φαρμακευτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, η χορήγηση οιστρογόνων αποτελεί την πιο ευρέως διαδεδομένη θεραπεία. Είναι πιο αποτελεσματική όταν ξεκινά στην αρχή της εμμηνόπαυσης αν και μπορεί να ωφελήσει ακόμη και ασθενείς που βρίσκονται ήδη στην εμμηνόπαυση εδώ και 20 χρόνια ή περισσότερο. Η καλσιτονίνη χορηγείται γενικά σε γυναίκες που δεν μπορούν ή δεν είναι πρόθυμες να πάρουν οιστρογόνα. Εντούτοις είναι ακριβή θεραπεία και πρέπει να χορηγείται παρεντερικά, διατίθεται όμως και με τη μορφή ρινικού σπρέι [14].

Μια άλλη διαδεδομένη κατηγορία φαρμάκων είναι τα διφωσφονικά. Είναι ισχυροί αναστολείς της οστικής απορρόφησης, αλλά ένας από τους πρώτους παράγοντες αυτής της κατηγορίας διαπιστώθηκε ότι εμποδίζει/αναστέλλει την επιμετάλλωση. Τα νεότερα διφωσφονικά μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια χωρίς να επηρεάζουν την επιμετάλλωση [14]. Κυριότερος εκπρόσωπος αυτής της κατηγορίας φαρμάκων είναι η *ιμπαδρονάτη*. Η ιμπαδρονάτη είναι ένα διφωσφονικό τρίτης γενιάς που αναστέλλει την οστική απορρόφηση τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα [62]-[67]. Σε πειραματικά μοντέλα η ιμπαδρονάτη έχει αποδειχθεί ισχυρότερη από την ετιδρονάτη, κλοδρονάτη, παμιδρονάτη και αλενδρονάτη, ενώ έχει ίση ισχύ ή είναι ισχυρότερη από την ριζεδρονάτη όσον αφορά στην αναστολή της οστικής απορρόφησης. Μέχρι σήμερα, έχει μελετηθεί η χορήγησή της από το στόμα σε καθημερινή και εβδομαδιαία βάση, καθώς επίσης και ενδοφλεβίως. Σε όλες τις περιπτώσεις έχει δειχθεί στατιστικά σημαντική αύξηση της μέσης οστικής πυκνότητας [68]-[72]. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας διαπιστώνεται ότι ενώ είναι σαφής η θεραπευτική δυνατότητα της ουσίας, θολός και συγκεχυμένος παραμένει ο βέλτιστος τρόπος χορήγησης, η διάρκεια χορήγησης, όπως και η ιδανική δοσολογία. Παρόλα αυτά η δραστηριότητά της φαίνεται να σχετίζεται με την τελική μέγιστη δόση που χορηγείται και όχι με το σχήμα χορήγησης και για αυτό είναι προτιμότερες οι μεγαλύτερες δόσεις και σε μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα έναντι της καθημερινής, αφού κατ'αυτόν τον τρόπο το θεραπευτικό σχήμα καθίσταται φιλικότερο για τον ασθενή αποφεύγοντας και πιθανές γαστρεντερικές διαταραχές.

1.7.2.1 Ρανελικό στρόντιο

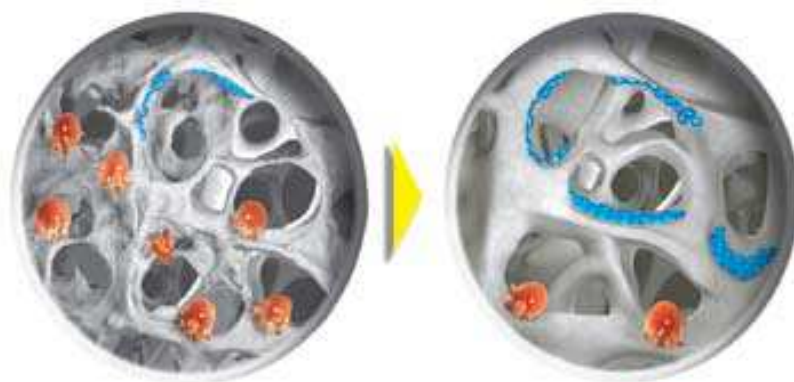
Το ρανελικό στρόντιο αποτελεί μία νέα θεραπευτική κατηγορία στην αντιμετώπιση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, αφού είναι ο μόνος αντιοστεοπορωτικός παράγοντας που δρα και στις δύο φάσεις της οστικής ανακατασκευής ταυτόχρονα.

Μειώνει την οστική απορρόφηση και αυξάνει την οστική παραγωγή, δηλαδή προκαλεί τη λεγόμενη «αποσύζευξη» μεταξύ αυτών.

Ο ρυθμός της οστικής ανακατασκευής αποκαθίσταται σε προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα με τρόπο τελείως φυσιολογικό. Αυτή η δράση του ρανελικού στροντίου έχει επιβεβαιωθεί τόσο σε πειραματικά μοντέλα, όσο και σε οστεοπορωτικές ασθενείς. Το κλινικό όφελος είναι η μείωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων σε όλες τις θέσεις του σκελετού και σε όλες τις ασθενείς. Η ευρεία αποτελεσματικότητά του, τόσο στη σπονδυλική στήλη όσο και στην περιφέρεια του σκελετού (και στο ισχίο), το καθιστούν, σύμφωνα με τις συστάσεις των Κατευθυντήριων Οδηγιών, αγωγή πρώτης επιλογής στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητά του έχει αποδειχθεί ανεξαρτήτως της βαρύτητας της νόσου και της ηλικίας των ασθενών.

❖ Αύξηση οστικής παραγωγής

Το ρανελικό στρόντιο επιδρά στη διαδικασία παραγωγής των οστεοβλαστών, με τον εξής τρόπο: αυξάνει τη διαφοροποίηση των πρόδρομων οστεοβλαστών σε ενεργούς οστεοβλάστες και, άρα, αυξάνει τον τελικό αριθμό των ενεργών οστεοβλαστών, οδηγώντας επιβεβαιωμένα σε αύξηση της παραγωγής νέου οστίτη ιστού από τα κύτταρα αυτά. Απόδειξη της δράσης του στροντίου στην οστική παραγωγή είναι και η αύξηση της σύνθεσης θεμέλιας ουσίας, δηλαδή της παραγωγής κολλαγόνου, αλλά και μη κολλαγονικών πρωτεϊνών. Μάλιστα, η αναλογία κολλαγονικών και μη κολλαγονικών πρωτεϊνών παραμένει η ίδια, όπως και στο φυσιολογικά παραγόμενο νέο οστόν. Η αύξηση της οστικής παραγωγής αποδεικνύεται από την αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, αύξηση η οποία και διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας στις κλινικές μελέτες.



Εικόνα: Το ρανελικό στρόντιο είναι η μοναδική αγωγή που αυξάνει τον αριθμό και τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών και ταυτόχρονα μειώνει τον αριθμό και τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών.

❖ Μείωση οστικής απορρόφησης

Ταυτόχρονα, το ρανελικό στρόντιο επιδρά στους οστεοκλάστες ως εξής: αναστέλλει τη διαφοροποίηση των προ-οστεοκλαστών σε ώριμους οστεοκλάστες και, επιπλέον, αυξάνει την απόπτωση των ενεργών οστεοκλαστών. Αυτά έχουν ως αποτέλεσμα να μειώνεται η οστική απορρόφηση από τους οστεοκλάστες. Από *in vitro* μελέτες σε καλλιέργειες οστικών κυττάρων, η προσθήκη του στρόντιου μειώνει, κατά τρόπο δόσοεξαρτώμενο, τον αριθμό και τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών, μειώνοντας την επιφάνεια οστικής απορρόφησης. Επιπλέον, το στρόντιο αυξάνει την απόπτωση των οστεοκλαστών, όπως αποδείχθηκε τελευταίως. Σε κλινικές μελέτες ασθενών με οστεοπόρωση, παρατηρείται μία σημαντική μείωση του δείκτη της οστικής απορρόφησης (CTX) του ορού που, επίσης, παραμένει σταθερή μέχρι το τέλος της θεραπείας, κάτι που επιβεβαιώνει ότι το ρανελικό στρόντιο μειώνει σταθερά την οστική απορρόφηση.

❖ Κλινικά οφέλη

Χορήγηση ρανελικού στρόντιου μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του οστικού όγκου, του πάχους και του αριθμού των οστεοδοκίδων, καθώς και της περιμέτρου των μακρών οστών. Η αύξηση αυτή συνοδεύεται από αύξηση της μέγιστης φόρτισης, την οποία μπορεί να υποστούν τα οστά πριν το κάταγμα, τόσο στους σπονδύλους όσο και στο μηριαίο. Όσον αφορά στην επιμετάλλωση φαίνεται να παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων κατά τη διάρκεια χορήγησης ρανελικού στρόντιου. Το ρανελικό στρόντιο μπορεί να αποδειχθεί αποτελεσματικό και για τη μείωση των οστεοπορωτικών

καταγμάτων ολόκληρου του σκελετού. Συγκεκριμένα, το ρανελικό στρόντιο είναι το μοναδικό φάρμακο κατά της οστεοπόρωσης που αποδεδειγμένα μειώνει τα οστεοπορωτικά κατάγματα σπονδυλικής στήλης και περιφέρειας του σκελετού (ισχίο, καρπός, κλείδα, βραχιόνιο κ.λπ.) άμεσα, αλλά και μακροπρόθεσμα, μετά τα 5 χρόνια χορήγησης. Για όλους τους παραπάνω λόγους το ρανελικό στρόντιο αποτελεί νέα αγωγή πρώτης επιλογής στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. [73]-[83]

1.8 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας έρευνας, είναι να μελετηθεί κατά πόσο ο IGF-1 επιδρά στη οστική ανακατασκευή μέσω ρύθμισης του συστήματος RANKL/OPG, σε δείγμα φαινομενικά υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών ηλικίας 55-65 ετών. Επίσης θα μελετηθεί η συσχέτιση του IGF-I με την οστική πυκνότητα καθώς και πως μεταβάλλονται αυτοί οι δείκτες μετά από πρόγραμμα διατροφικής παρέμβασης διάρκειας 30 μηνών.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Δειγματοληψία

2.1.1 Αρχική φάση

Η παρούσα μελέτη ξεκίνησε τον Ιούλιο του 2004 μετά από τη σχετική έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών. Κατά τη διάρκεια του μήνα Ιουλίου 2004 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 55-65 ετών κλήθηκαν να συμμετάσχουν στην αρχική φάση της μελέτης μέσω της διανομής ενημερωτικών φυλλαδίων και τοποθέτησης αφισών σε δημοτικά κτίρια (π.χ δημαρχείο, δημοτικά ιατρεία, ΚΑΠΗ κτλ) τριών δήμων εντός της ευρύτερης περιοχής των Αθηνών και συγκεκριμένα των δήμων της Καλλιθέας, Νέας Σμύρνης και Νέου Ηρακλείου. Μέσω αυτής της αρχικής φάσης και με τη συνεργασία των δημοτικών αρχών στους αντίστοιχους δήμους, εξετάσθηκαν συνολικά 307 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι εξετάσεις της αρχικής αυτής φάσης περιλάμβαναν ένα σύντομο ερωτηματολόγιο, το οποίο στόχευε στη συλλογή πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, τα δημογραφικά στοιχεία, καθώς και τις διαιτητικές συνήθειες, τη φυσική δραστηριότητα, την έκθεση στον ήλιο και το κάπνισμα των γυναικών αυτών. Επιπλέον έγινε εκτίμηση της οστικής κατάστασης όλων των εθελοντριών γυναικών, μέσω της μεθόδου της οστικής υπερηχομετρίας με μετρήσεις στη πτέρνα και των δύο ποδιών, με τη χρήση του οστικού υπερηχομετρητή τύπου SAHARA (Hologic Inc.: Waltham MA, 1997). Από την διεξαγωγή της αρχικής αυτής φάσης, οι γυναίκες που βρέθηκαν να έχουν οστική πυκνότητα μικρότερη κατά 2,5 τυπικές αποκλίσεις από τη μέση οστική μάζα πληθυσμού νεαρών ενηλίκων ($T\text{-score} < -2,5$), να κάνουν χρήση φαρμακευτικών ουσιών (π.χ θειαζιδικά διουρητικά, γλυκοκορτικοστεροειδή κτλ) και συμπληρωμάτων διατροφής (π.χ ασβεστίου, μαγνησίου, φωσφόρου και βιταμίνης D) που επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό, να έχουν διαγνωστεί με οποιοδήποτε είδος χρόνιας ασθένειας που σχετίζεται με οστικό καταβολισμό (π.χ σακχαρώδης διαβήτης, νεφρολιθίαση, καρδιακή νόσος, καρκίνος, υπερ- ή υποθυρεοειδισμός, υπερπαραθυρεοειδισμός, νεφρική ή ηπατική νόσος, νόσος του Paget, ερυθματώδης λύκος, οστεοαρθρίτιδα ή άλλο αυτοάνοσο νόσημα), να καπνίζουν και να έχει διακοπεί η έμμηνος ρύση τους για λιγότερο από ένα χρόνο αποκλείστηκαν από τη δεύτερη φάση της μελέτης.

2.1.2 Δεύτερη φάση

Μετά από την αρχική φάση της μελέτης προέκυψαν 134 γυναίκες (ηλικίας 55-65 ετών) οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης στη μελέτη και οι οποίες κλήθηκαν να συμμετάσχουν στη δεύτερη φάση αυτής. Κατά τη διάρκεια της δεύτερης αυτής φάσης σε όλες τις εθελόντριες έγινε εκτίμηση οστικής πυκνότητας και σύστασης σώματος με τη χρήση της μεθόδου της απορροφησιομετρίας διπλής ενέργειας ακτίνων Χ (DXA; Συσκευή Lunar DPX-MD, Μάντισον, ΗΠΑ), καθώς και αιματολογικές αλλά και βιοχημικές αναλύσεις, οι οποίες περιλάμβαναν Γενική Αίματος, Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών Αιμοσφαιρίων και επίπεδα ορού αίματος σε Ασβέστιο, Φώσφορο, Τρανσαμινάσες (SGOT, SGPT), Αλκαλική Φωσφατάση (ALP) και Κρεατινίνη. Τα υποκείμενα εκείνα τα οποία βρέθηκαν να πάσχουν από οστεοπόρωση, σύμφωνα με τα ευρήματα που προέκυψαν από τα αποτελέσματα της μέτρησης οστικής πυκνότητας μέσω του DXA, ή να έχουν παθολογικές τιμές σε οποιοδήποτε από τους παραπάνω κλινικούς δείκτες, αποκλείστηκαν από τη συνέχεια της μελέτης. Από τη δεύτερη αυτή φάση της μελέτης προέκυψαν 112 γυναίκες που πληρούσαν όλα τα κριτήρια, και από τις οποίες πριν από την έναρξη της παρέμβασης ζητήθηκε και υπέγραψαν λεπτομερές έντυπο συγκατάθεσης για την εθελοντική τους συμμετοχή στη μελέτη. Η παρέμβαση ξεκίνησε τον Οκτώβρη του 2004.

2.1.3 Υπό εξέταση ομάδες

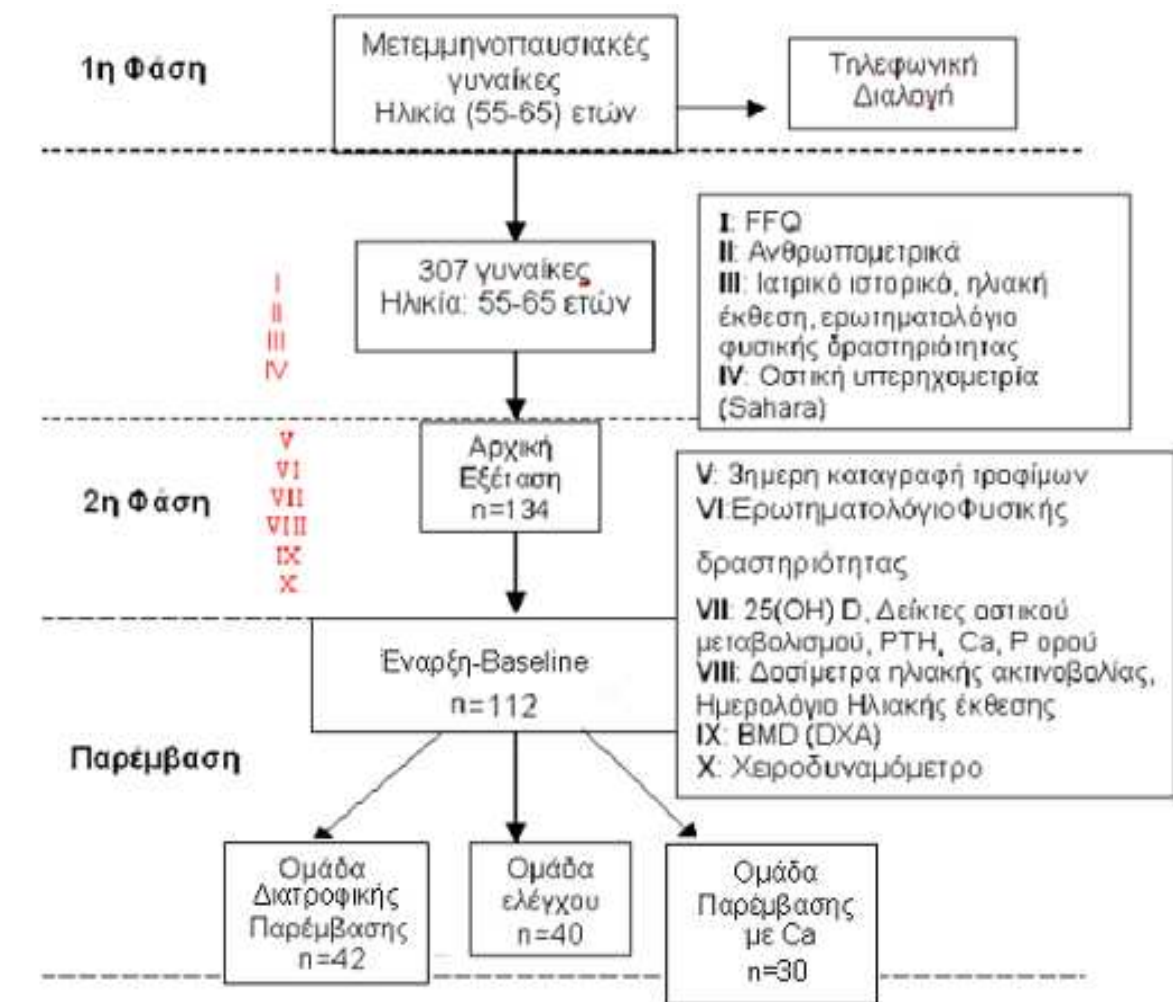
Το ομοιογενές δείγμα των 112 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που προέκυψε από τις δύο πρώτες φάσεις της μελέτης τυχαιοποιήθηκε τελικά σε 3 ομάδες:

- σε μία ομάδα διατροφικής παρέμβασης (ΟΔ): Στην ομάδα ΟΔ συμπεριλήφθησαν 42 γυναίκες, στις οποίες χορηγήθηκαν ημερησίως συνολικά τρεις μερίδες εμπλουτισμένων με ασβέστιο και βιταμίνη D₃ γαλακτοκομικών προϊόντων (γάλα και γιαούρτι Calciplus), χαμηλών σε λιπαρά (περιεκτικότητα σε λίπος 1.5%). Κατά τους πρώτους 12 μήνες τα άτομα της ομάδας διατροφικής παρέμβασης λάμβαναν τρεις μερίδες γαλακτοκομικών προϊόντων (1 μερίδα ισοδυναμεί με 250 ml γάλα και 200 gr γιαούρτι) που παρείχαν διαιτητική πρόσληψη 1200 mg ασβεστίου και 7,5 μg βιταμίνης D₃ ημερησίως. Κατά τους επόμενους 18 μήνες και μέχρι την ολοκλήρωση της παρέμβασης τα άτομα της ομάδας αυτής ελάμβαναν τρεις μερίδες γαλακτοκομικών προϊόντων που παρείχαν διαιτητική πρόσληψη επίσης 1200 mg ασβεστίου αλλά 20 μg βιταμίνης D₃ ημερησίως. Για να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση με το πρόγραμμα της διατροφικής παρέμβασης, οι γυναίκες της ΟΔ συμμετείχαν σε τακτικές συναντήσεις “Διατροφικής Αγωγής και Αγωγής

Υγείας” που πραγματοποιούνταν κάθε 15 ημέρες, σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο εντός του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

- σε μία ομάδα παρέμβασης στις οποίες χορηγήθηκε συμπλήρωμα ασβεστίου (ΟΑ) για τους πρώτους 12 μήνες της μελέτης: Στην ομάδα ΟΑ συμπεριλήφθησαν 30 γυναίκες, οι οποίες έλαβαν μία επιπλέον ποσότητα 600 mg ασβεστίου ημερησίως μέσω συμπληρώματος Ασβεστίου (Γαλακτογλυκονικό και Ανθρακικό Ασβέστιο; Χορηγούμενο Σκεύασμα: Mega-Calcium Sandoz, Novartis).
- και σε μία ομάδα ελέγχου (ΟΕ): στην ομάδα ΟΕ συμπεριλήφθησαν 40 γυναίκες, στις οποίες δεν έγινε καμία παρέμβαση, καθώς συνέχισαν κανονικά τη δίαιτα τους.

Τα άτομα της ομάδας όπου χορηγήθηκε συμπλήρωμα ασβεστίου εγκατέλειψαν το πρόγραμμα μετά την παρέλευση των 12 μηνών. Επιπλέον οι αναλύσεις των βιοχημικών δεικτών RANKL και OPG πραγματοποιήθηκαν για συνολικά 40 υποκείμενα. Δεδομένων των παραπάνω στη παρούσα μελέτη πραγματοποιούνται αναλύσεις και παρουσιάζονται αποτελέσματα για τα 40 άτομα των ομάδων ΟΔ και ΟΕ για τα οποία υπάρχουν πλήρη δεδομένα.



Διάγραμμα 3. Διαγραμματική απεικόνιση των φάσεων και της μεθοδολογικής προσέγγισης για την επιλογή των υπό-εξέταση ομάδων

2.2 Χρονικές στιγμές αξιολόγησης-επαναξιολόγησης (follow-up) των υποκειμένων

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος τα υποκείμενα της μελέτης κλήθηκαν να συμμετάσχουν σε συγκεκριμένες εξετάσεις, οι οποίες κυρίως στόχευαν στην αξιολόγηση συμπεριφοριστικών και κλινικών δεικτών. Τα συλλεχθέντα δεδομένα από τη δεύτερη φάση της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν ως δεδομένα «Έναρξης» της μελέτης (Baseline data). Επαναξιολογήσεις των συμμετεχόντων έγιναν μετά από 12 μήνες (Σεπτέμβριο-Οκτώβριο 2005, follow-up 1), 24 μήνες (Σεπτέμβριο-Οκτώβριο 2006, follow-up 2) και 30 μήνες (Μάρτιος 2007, follow-up 3) από την έναρξη του προγράμματος. Οι μετρήσεις-εξετάσεις που έγιναν κατά τις παραπάνω χρονικές στιγμές της μελέτης ήταν οι ακόλουθες:

2.2.1 Ανθρωπομετρήσεις

Σε όλες τις προαναφερθείσες χρονικές στιγμές της μελέτης το σωματικό βάρος των γυναικών μετρήθηκε με μία ψηφιακή ζυγαριά (Seca) με ακρίβεια ± 100 gr. Το ύψος τους μετρήθηκε με την χρήση ενός αναστημόμετρου του εμπορίου (τύπος Leicester Height Measure) και με ακρίβεια $\pm 0,5$ cm. Από τις παραπάνω ανθρωπομετρήσεις υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) των εξεταζομένων διαιρώντας το βάρος (kg) με το τετράγωνο του ύψους τους (m^2).

2.2.2 Βιοχημικές αναλύσεις

Μετά από μία 12-ωρη ολονύχτια νηστεία και νωρίς το πρωί (8:30-10:00 π.μ) ελήφθησαν δείγματα φλεβικού αίματος από τις γυναίκες, για να γίνουν οι απαιτούμενες βιοχημικές αναλύσεις. Η παρασκευή και αποθήκευση των δειγμάτων ορού έγινε στο «Εργαστήριο Διατροφής και Μεταβολισμού» του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, ενώ η ανάλυση των δειγμάτων έγινε στα βιοδιαγνωστικά εργαστήρια «Βιοιατρική» και «EuroMedica».

Κατά τις βιοχημικές αναλύσεις εφαρμόστηκε η μέθοδος της ανοσοχημειοφωταύγειας για τον προσδιορισμό των επιπέδων ορού της 25-υδροξύ βιταμίνης D₃ [25(OH)D₃], του Ινσουλινομιμητικού Αυξητικού Παράγοντα τύπου I (Insulin-Like Growth Factor I: IGF-I) (Αντιδραστήρια: Nichols Advantage[®], Nichols Institute Diagnostics, Σαν Κλεμέντε, ΗΠΑ) και της Παραθορμόνης (Αντιδραστήρια: Elecsys[®] Roche Diagnostics, Μάνχαϊμ, Γερμανία). Οι συντελεστές ενδοδιακύμανσης για καθεμία από τις παραπάνω μεθόδους προσδιορισμού των προαναφερθέντων βιοχημικών δεικτών (interassay coefficients of variation) ήταν αντίστοιχα 8% για την 25(OH)D₃, 6.7% για τον IGF-I και 5.0% για την Παραθορμόνη. Οι αναλύσεις του RANKL και του OPG έγιναν από τη Biomedica Gruppe (Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Wien, Austria).

2.2.3 Σύσταση ολικού σώματος

Η οστική πυκνότητα των μεταλλικών στοιχείων της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ($2^{\text{ος}} - 4^{\text{ος}}$ Οσφυϊκός Σπόνδυλος: O2-O4) και η σύσταση του ολικού σώματος μετρήθηκαν πριν την έναρξη της μελέτης, στους 12 μήνες και στο τέλος των 30 μηνών της παρέμβασης με τη μέθοδο της απορροφησιομετρίας διπλής ενέργειας ακτινών X (Dual X-Ray Absorptiometry: DXA; Συσκευή Lunar DPX-MD, Μάντισον, ΗΠΑ) και με τη χρήση αντίστοιχου λογισμικού επεξεργασίας των δεδομένων (Τύπος 4,6).

2.3 Στατιστική ανάλυση

Όλα τα δεδομένα αναφέρονται ως Μέσος $\pm$ Τυπική Απόκλιση (τ.α) και ως ποσοστά. Η κανονικότητα της κατανομής των υπό εξέταση μεταβλητών καθορίστηκε με τον έλεγχο Kolmogorov-Smirnov. Οι διαφορές στα χαρακτηριστικά των υποκειμένων της μελέτης κατά την έναρξη της παρέμβασης μεταξύ των τριών ομάδων εκτιμήθηκαν με τον έλεγχο Student's T-test. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε η Ανάλυση της Διακύμανσης Πολλαπλών Μετρήσεων (Repeated measures ANOVA), ούτως ώστε να καθοριστεί η σημαντικότητα των διαφορών μεταξύ τριτημορίων διαφορετικών επιπέδων IGF-I. Για τη διόρθωση του σφάλματος τύπου I κατά τις πολλαπλές ανά ζεύγη (post-hoc) συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση Bonferroni. Για τον έλεγχο των συσχετίσεων μεταξύ των επιπέδων IGF-I και των δεικτών οστικού μεταβολισμού πραγματοποιήθηκαν απλές παλινδρομήσεις. Όλοι οι έλεγχοι που πραγματοποιήθηκαν ήταν αμφίπλευροι και πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του στατιστικού λογισμικού SPSS 13.0. Το επίπεδο σημαντικότητας σε όλες τις αναλύσεις ήταν $P < 0.05$.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Χαρακτηριστικά δείγματος κατά την πρώτη φάση της μελέτης

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται οι μέσες τιμές $\pm$ τ.α βασικών δημογραφικών, ανθρωπομετρικών και συμπεριφοριστικών δεικτών που σχετίζονται με τον οστικό μεταβολισμό που προέκυψαν από το δείγμα της αρχικής φάσης της μελέτης (Ιούλιος 2004), με βάση τα οποία έγινε και η τελική επιλογή του δείγματος των 134 γυναικών που μετείχαν στη δεύτερη φάση.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά δείγματος κατά τη πρώτη φάση της μελέτης (1)

<i>Χαρακτηριστικά</i>	Σύνολο 307 Γυναικών
Δημογραφικά	
Ηλικία (έτη)	60,4 $\pm$ 5,4
Χρόνια από την εμμηνόπαυση	11,5 $\pm$ 7,9
Ηλικία εμμηναρχής (έτη)	12,9 $\pm$ 1,6
Ηλικία εμμηνόπαυσης (έτη)	47,7 $\pm$ 8,6
Ανθρωπομετρικά	
Ύψος (cm)	155,4 $\pm$ 8,3
Βάρος (kg)	75,7 $\pm$ 14,9
ΔΜΣ (Kg/m ²)	31,2 $\pm$ 5,7
Συμπεριφορές	
Πρόσληψη Ασβεστίου από FFQ (mg/ημέρα)	850,2 $\pm$ 544,6
Ηλιακή Έκθεση/ Άνοιξη (Ωρες/εβδομάδα)	7,8 $\pm$ 5,5
Ηλιακή Έκθεση/ Καλοκαίρι (Ωρες/εβδομάδα)	9,0 $\pm$ 5,7
Ηλιακή Έκθεση/ Χειμώνας (Ωρες/εβδομάδα)	6,8 $\pm$ 4,8

Όλες οι τιμές του Πίνακα παρουσιάζονται ως Μέσος $\pm$ τ.α

Επιπλέον, ο Πίνακας 2 εμπεριέχει τα χαρακτηριστικά και την κατηγοριοποίηση (επιπολασμός %) των υποκειμένων της αρχικής φάσης της μελέτης αναφορικά με το σωματικό τους βάρος, τη μέτρηση οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο της οστικής υπερηχομετρίας, το επίπεδο εκπαίδευσης τους και διάφορες συμπεριφορές κινδύνου που σχετίζονται με ταχύ ρυθμό οστικής απώλειας

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά δείγματος κατά τη πρώτη φάση της μελέτης (2)

<i>Χαρακτηριστικά</i>	Σύνολο 307 Γυναικών
Επίπεδο Εκπαίδευσης	
Καμία εκπαίδευση	12,2
Λιγότερο από 6 χρόνια	30,4
6 έως 9 χρόνια	34,7
9 έως 12 χρόνια εκπαίδευση	16,8
Περισσότερα από 12 χρόνια	5,9
Κατηγορίες Σωματικού Βάρους	
Φυσιολογικό	12,1
Υπέρβαρες	32,9
Παχύσαρκες	55,0
Κατηγορίες Οστικής Πυκνότητας	
Φυσιολογική	42,3
Οστεοπενία	50,7
Οστεοπόρωση	7,0
Συμπεριφορές Κινδύνου	
Καπνίστριες	27,4
Συστηματική κατανάλωση καφέ	67,1
Συστηματική κατανάλωση αλκοόλ	5,5

Όλες οι τιμές του Πίνακα παρουσιάζονται ως ποσοστά (%)

3.2 Απώλεια υποκειμένων κατά τη διάρκεια της μελέτης

Έντεκα από τις 112 γυναίκες που είχαν συμπεριληφθεί αρχικά για να συμμετάσχουν στη μελέτη δεν ήταν δυνατό να επανεξεταστούν κατά τη πρώτη και δεύτερη επαναξιολόγηση, στους 5 και 12 μήνες παρέμβασης αντίστοιχα, με αποτέλεσμα να παραμείνουν στη μελέτη συνολικά 101 γυναίκες με πλήρη στοιχεία για όλες τις χρονικές στιγμές επανεξέτασης. Από τις έντεκα αυτές γυναίκες τρεις από την ομάδα ΟΔ δεν προσήλθαν κατά τις επανεξετάσεις δηλώνοντας προσωπικούς λόγους, ενώ τέσσερις από την ομάδα ΟΕ είτε δεν εντοπίστηκαν, είτε δεν ήταν διαθέσιμες για επανεξέταση κατά τις αντίστοιχες χρονικές περιόδους που αυτές έλαβαν χώρα. Επιπλέον, τέσσερις γυναίκες από την ομάδα ΟΑ αποφάσισαν να εγκαταλείψουν τη συμμετοχή τους στη μελέτη, κυρίως λόγω παραπόνων για παρενέργειες, όπως μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα και κοιλιακό άλγος, που πιθανότατα προκλήθηκαν από τη λήψη του συμπληρώματος ασβεστίου. Τελικά, ο αριθμός των υποκειμένων της μελέτης σε κάθε ομάδα με πλήρη δεδομένα σε όλες τις χρονικές στιγμές των μετρήσεων ήταν: 39 στην ομάδα ΟΔ, 35 στην ομάδα ΟΕ και 26 στην ομάδα ΟΑ.

3.3 Διαφορές σε χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της μελέτης

Τα αρχικά χαρακτηριστικά των 101 υποκειμένων που συμμετείχαν σε όλη τη διάρκεια της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 3. Διαφορές σε δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά μεταξύ των τριών υπό-εξέταση ομάδων κατά την έναρξη της μελέτης δεν παρατηρήθηκαν, υποδεικνύοντας έτσι μία ομοιογένεια μεταξύ των υποκειμένων στις τρεις ομάδες πριν την έναρξη της παρέμβασης.

Πίνακας 3. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των υποκειμένων της κάθε ομάδας κατά την έναρξη της μελέτης

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

Όλες οι τιμές του Πίνακα παρουσιάζονται ως Μέσος ± τ.σ

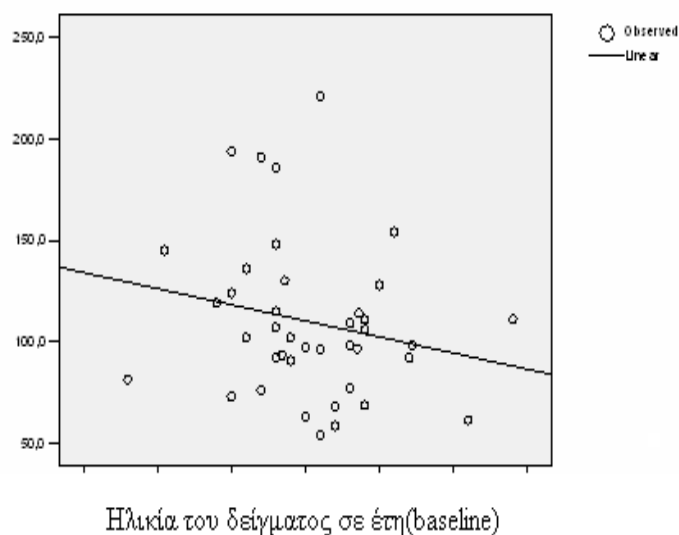
*: Πραγματοποιήθηκε η ανάλυση Student's T-Test

3.4 Αποτελέσματα συσχετίσεων

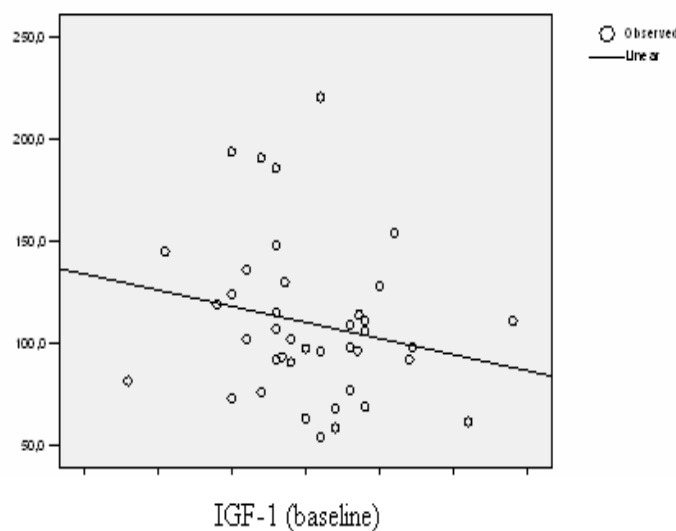
3.4.1 Αποτελέσματα απλών συσχετίσεων στην έναρξη της μελέτης (Baseline-Οκτώβριος 2004)

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα σε επίπεδο απλής παλινδρόμησης, κατά την έναρξη της μελέτης τα επίπεδα του IGF-1 βρέθηκαν να σχετίζονται αρνητικά με την ηλικία των υποκειμένων του δείγματος καθώς και με τα επίπεδα του OPG, αντίστοιχα αλλά όχι στατιστικά σημαντικά (Σχήμα 1 και 2, αντίστοιχα). Επιπλέον τα επίπεδα του IGF-1 βρέθηκαν να σχετίζονται θετικά με τα επίπεδα του RANK-L (Σχήμα 3), και αρνητικά με το κλάσμα OPG/RANKL αν και πάλι δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις (Σχήμα 4).

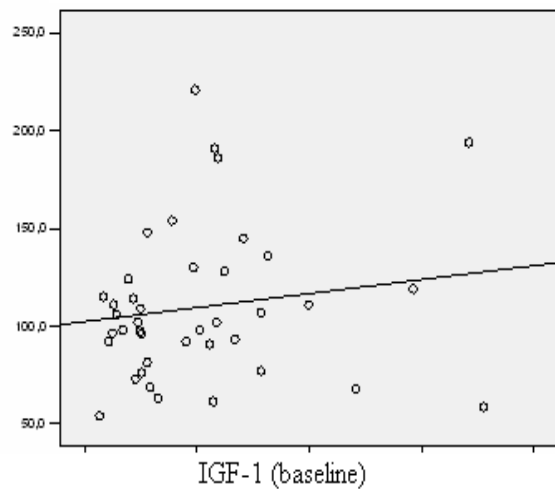
Σχήμα 1: Συσχέτιση του IGF-1 με την ηλικία
 $r = -0.208$ $p = 0.197$



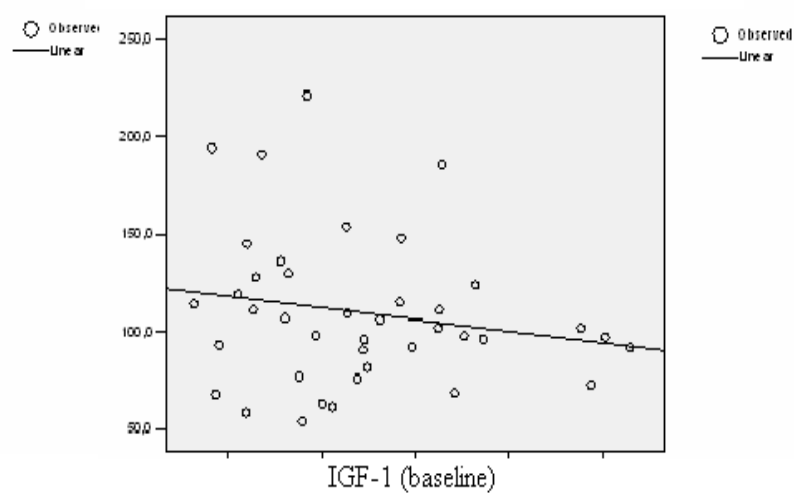
Σχήμα 2: Συσχέτιση του IGF-1 με τον OPG
 $r = -0.093$ $p = 0.566$



Σχήμα 3: Συσχέτιση του IGF-1 με τον RANKL
 $r = 0.156$ $p = 0.338$



Σχήμα 4: Συσχέτιση του IGF-1 με το κλάσμα OPG/RANKL
 $r = -0.186$ $p = 0.250$



Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται οι διαφορές αναφορικά με τις μέσες τιμές των δεικτών της ηλικίας, BMDs, OPG, RANKL και OPG/RANKL μεταξύ των 3 τριτημόρων των επιπέδων του IGF-I. Η παρούσα ανάλυση έδειξε οριακά στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 τριτημόρων IGF-I, αναφορικά με τις μέσες τιμές της Ηλικίας ($P=0.056$), της οστικής πυκνότητας των κάτω άκρων ($P=0.077$) και της σπονδυλικής στήλης ($P=0.087$), με υψηλότερα επίπεδα οστικής πυκνότητας στην ομάδα με τα υψηλότερα επίπεδα IGF-I (3^ο τριτημόριο). Δεν παρατηρήθηκαν άλλες στατιστικά σημαντικές ή οριακά στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Πίνακας 4: Συσχέτιση της ηλικίας, των τιμών BMD, του OPG, του RANKL και του κλάσματος OPG/RANKL ανά τριτημόριο IGF-1

	1 ^ο Τριτημόριο (54,0-92,9)	2 ^ο Τριτημόριο (92,9-114,3)	3 ^ο Τριτημόριο (114,3-221,0)	P-value
Ηλικία (έτη)	60.5 ± 5.7	62.5 ± 4.5	57.9 ± 4.3	0.056
ΔΜΣ (kg/m ²)	28.9 ± 6.8	30.6 ± 3.8	27.6 ± 3.5	0.291
RANKL (pg/ml)	0.41 ± 0.19	0.35 ± 0.11	0.46 ± 0.19	0.26
OPG (pg/ml)	4.6 ± 1.4	4.3 ± 1.8	4.0 ± 1.2	0.573
OPG/RANKL	12.9 ± 6.5	13.3 ± 6.7	9.9 ± 4.5	0.291
O ₂ -O ₄ BMD (g/cm ²)	1.01 ± 0.12	1.11 ± 0.21	1.05 ± 0.13	0.231
Βραχίονες BMD (g/cm ²)	0.83 ± 0.07	0.81 ± 0.09	0.86 ± 0.07	0.192
Πόδια BMD (g/cm²)	1.11 ± 0.06	1.15 ± 0.07	1.18 ± 0.09	0.077
Σπονδυλική στήλη BMD (g/cm²)	1.07 ± 0.09	1.09 ± 0.14	1.18 ± 0.14	0.087
Λεκάνη BMD (g/cm ²)	1.06 ± 0.08	1.07 ± 0.08	1.09 ± 0.11	0.746
Ολικό σώμα BMD (g/cm ²)	1.11 ± 0.05	1.13 ± 0.07	1.15 ± 0.08	0.308

Όταν το σύνολο των υποκειμένων της μελέτης χωρίστηκε σε φυσιολογικές, οστεοπενικές και οστεοπορωτικές γυναίκες (Πίνακας 5), φάνηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των επιπέδων του RANKL ($P<0.001$) και του κλάσματος OPG/RANKL ($P=0.011$), με τις μεγαλύτερες τιμές να εμφανίζονται στις οστεοπορωτικές γυναίκες. Για τα επίπεδα του IGF-1 και του OPG δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Πίνακας 5: Σύγκριση των επιπέδων IGF-1, OPG, RANKL και OPG/RANKL ανά κατηγορία φυσιολογικών, οστεοπενικών και οστεοπορωτικών γυναικών

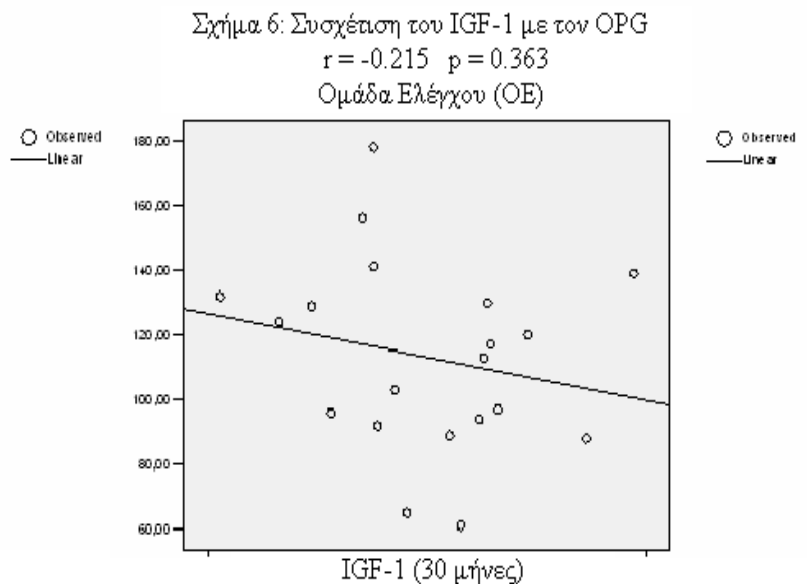
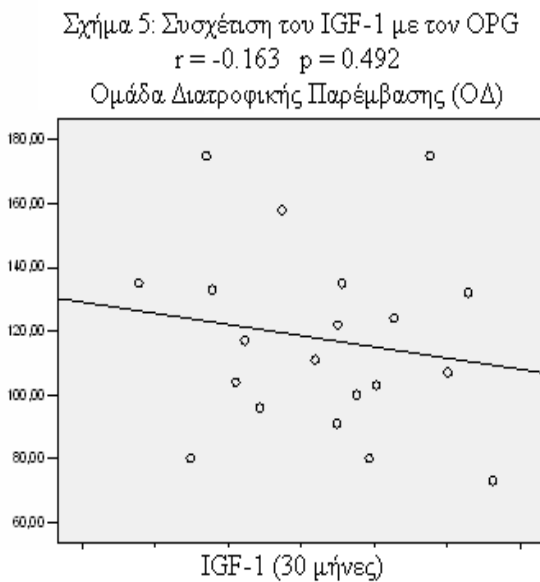
	Φυσιολογικές	Οστεοπενικές	Οστεοπορωτικές	P-value*
Αριθμός				
ατόμων	17	17	6	
IGF-1	125.9 ± 41.1	108.2 ± 36.7	89.1 ± 24.8	0.107
OPG (pg/ml)	4.8 ± 1.6	4.1 ± 1.5	3.7 ± 1.0	0.246
RANKL				
(pg/ml)	0.37 ± 0.15	0.35 ± 0.09	0.65 ± 0.18	<0.001
OPG/RANKL	14.2 ± 6.1	12.2 ± 5.8	5.8 ± 0.78	0.011

* Πραγματοποιήθηκε ανάλυση διακύμανσης (ANOVA)

3.4.2 Αποτελέσματα απλών συσχετίσεων στους 30 μήνες της μελέτης (follow-up-3-Μάρτιος 2007)

Κατά τη χρονική στιγμή των 30 μηνών από την έναρξη της μελέτης οι αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν ήταν στρωματοποιημένες για την ομάδα στην οποία υπάγονταν τα υποκείμενα της μελέτης μετά την έναρξη της παρέμβασης (δηλαδή ΟΔ έναντι ΟΕ).

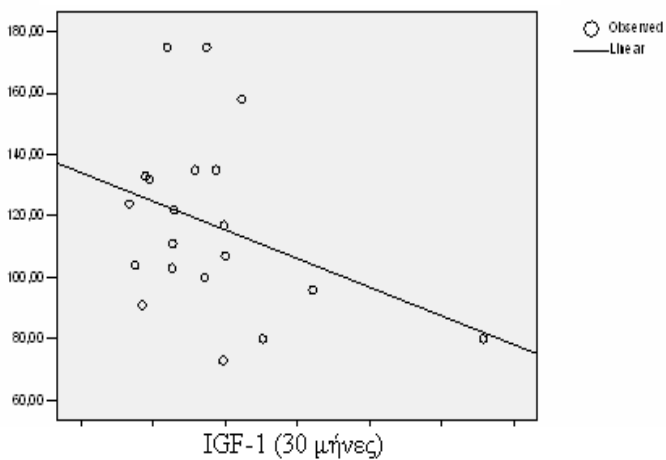
Σύμφωνα με τα αποτελέσματα σε επίπεδο απλής παλινδρόμησης, μετά τους 30 μήνες από την έναρξη της μελέτης, τα επίπεδα του IGF-1 βρέθηκαν να σχετίζονται αρνητικά με τα επίπεδα του OPG τόσο στην ομάδα ΟΔ όσο και στην ομάδα ΟΕ (σχήματα 5 και 6 αντίστοιχα), χωρίς όμως στατιστικά σημαντικές διαφορές. Αντίθετες συσχετίσεις μεταξύ των ομάδων ΟΔ και ΟΕ βρέθηκαν για τον RANKL και το κλάσμα OPG/RANKL σε συνάρτηση με τον IGF-1. Συγκεκριμένα, ο RANKL βρέθηκε να σχετίζεται θετικά με τον IGF-1 στην ομάδα ΟΕ έναντι της ομάδας ΟΔ, με οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ($P=0,067$) (σχήματα 7 και 8), ενώ το κλάσμα OPG/RANKL βρέθηκε να σχετίζεται αρνητικά με τον IGF-1 στην ομάδα ΟΕ έναντι της ομάδας ΟΔ, χωρίς όμως στατιστικά σημαντικές διαφορές (σχήματα 9 και 10).



Σχήμα 7: Συσχέτιση του IGF-1 με τον RANKL

$$r = -0.353 \quad p = 0.127$$

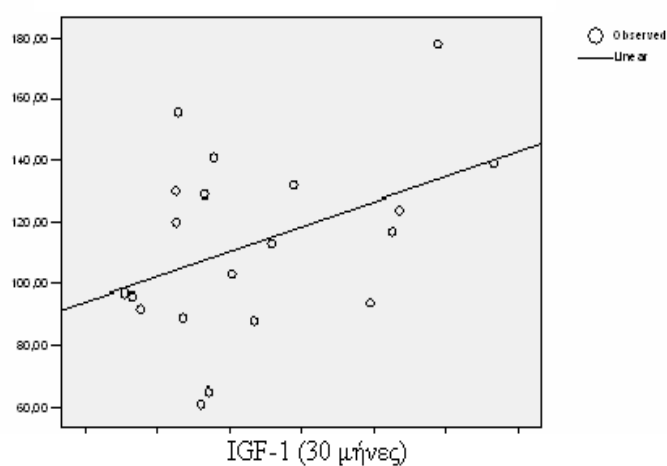
Ομάδα Διατροφικής Παρέμβασης (ΟΔ)



Σχήμα 8: Συσχέτιση του IGF-1 με τον RANKL

$$r = 0.418 \quad p = 0.067$$

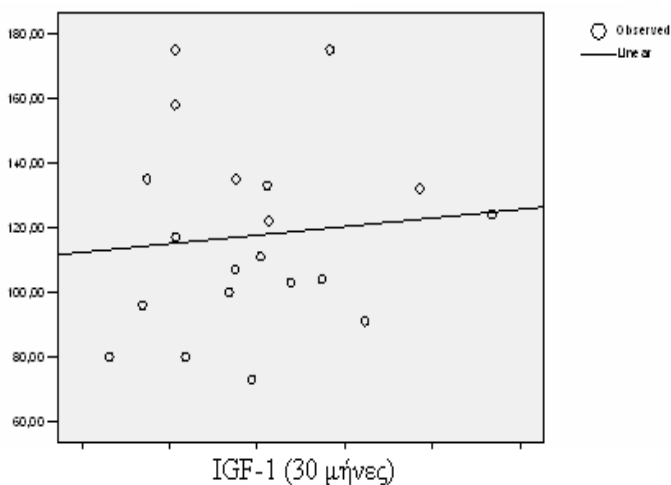
Ομάδα Ελέγχου (ΟΕ)



Σχήμα 9: Συσχέτιση του IGF-1 με το κλάσμα OPG/RANKL

$$r = 0.100 \quad p = 0.673$$

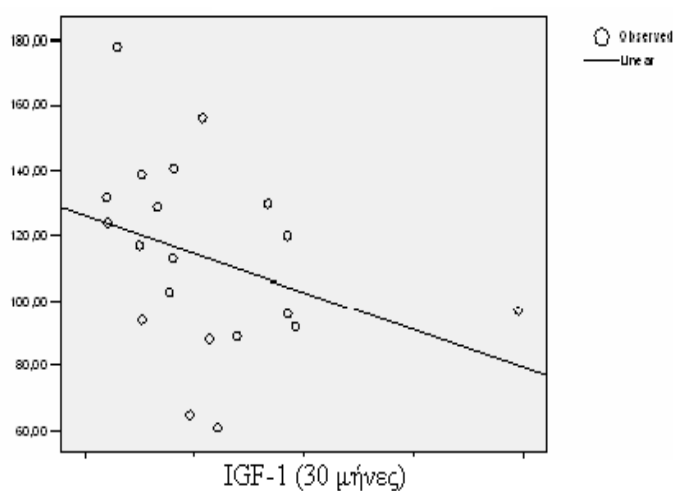
Ομάδα Διατροφικής Παρέμβασης (ΟΔ)



Σχήμα 10: Συσχέτιση του IGF-1 με το κλάσμα OPG/RANKL

$$r = -0.347 \quad p = 0.134$$

Ομάδα Ελέγχου (ΟΕ)



Στους πίνακες 6 και 7 παρουσιάζονται οι διαφορές αναφορικά με τις μέσες τιμές των δεικτών της ηλικίας, BMDs, OPG, RANKL και OPG/RANKL μεταξύ των 3 τριτημόρων των επιπέδων του IGF-I στην ομάδα διατροφικής παρέμβασης έναντι της ομάδας ελέγχου, μετά τους 30 μήνες από την έναρξη της μελέτης. Η παρούσα ανάλυση έδειξε οριακά στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 τριτημόρων IGF-I στην ομάδα διατροφικής παρέμβασης (ΟΔ), αναφορικά με τις μέσες τιμές της οστικής πυκνότητας των κάτω άκρων ($P=0.083$) και της σπονδυλικής στήλης ($P=0.065$), με υψηλότερα επίπεδα οστικής πυκνότητας στην ομάδα με τα υψηλότερα επίπεδα IGF-I (3^ο τριτήμοριο). Για τις ίδιες μεταβλητές στην ομάδα ελέγχου (ΟΕ) δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες στατιστικά σημαντικές ή οριακά στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Πίνακας 6: Συσχέτιση της ηλικίας, των τιμών BMD, του OPG, του RANKL και του κλάσματος OPG/RANKL ανά τριτημόριο IGF-1 στην ομάδα διατροφικής παρέμβασης (ΟΔ) στους 30 μήνες της μελέτης.

	1 ^ο Τριτημόριο (73.0-103.0)	2 ^ο Τριτημόριο (103.0-132.0)	3 ^ο Τριτημόριο (132.0-175.0)	P-value
Ηλικία (έτη)	60.6 ± 4.6	59.6 ± 3.3	56.0 ± 4.4	0.151
ΔΜΣ (kg/m ²)	28.7 ± 4.3	31.2 ± 7.0	32.0 ± 4.5	0.516
RANKL (pg/ml)	0.49 ± 0.32	0.25 ± 0.11	0.32 ± 0.10	0.120
OPG (pg/ml)	5.5 ± 1.3	5.7 ± 1.3	4.6 ± 1.4	0.299
OPG/RANKL	16.3 ± 10.0	26.1 ± 12.6	15.9 ± 7.9	0.159
O ₂ -O ₄ BMD (g/cm ²)	1.03 ± 0.15	1.0 ± 0.12	1.1 ± 0.11	0.327
Βραχίονες BMD (g/cm ²)	0.81 ± 0.1	0.93 ± 0.06	0.86 ± 0.08	0.052
Πόδια BMD (g/cm²)	1.10 ± 0.08	1.18 ± 0.09	1.19 ± 0.05	0.083
Σπονδυλική στήλη BMD (g/cm²)	1.2 ± 0.15	1.1 ± 0.12	1.3 ± 0.11	0.065
Λεκάνη BMD (g/cm ²)	1.07 ± 0.07	1.04 ± 0.10	1.14 ± 0.08	0.165
Ολικό σώμα BMD (g/cm ²)	1.1 ± 0.07	1.1 ± 0.06	1.2 ± 0.05	0.256

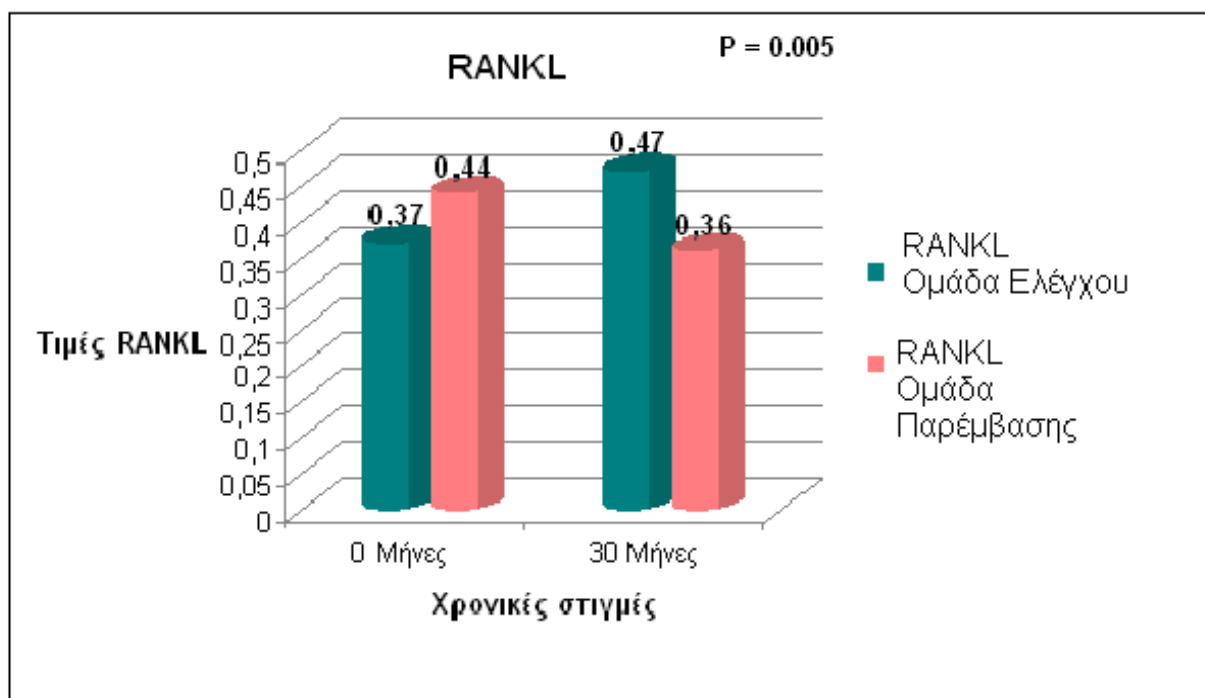
Πίνακας 7: Συσχέτιση της ηλικίας, των τιμών BMD, του OPG, του RANKL και του κλάσματος OPG/RANKL ανά τριτημόριο IGF-1 στην ομάδα ελέγχου (**OE**) στους 30 μήνες της μελέτης.

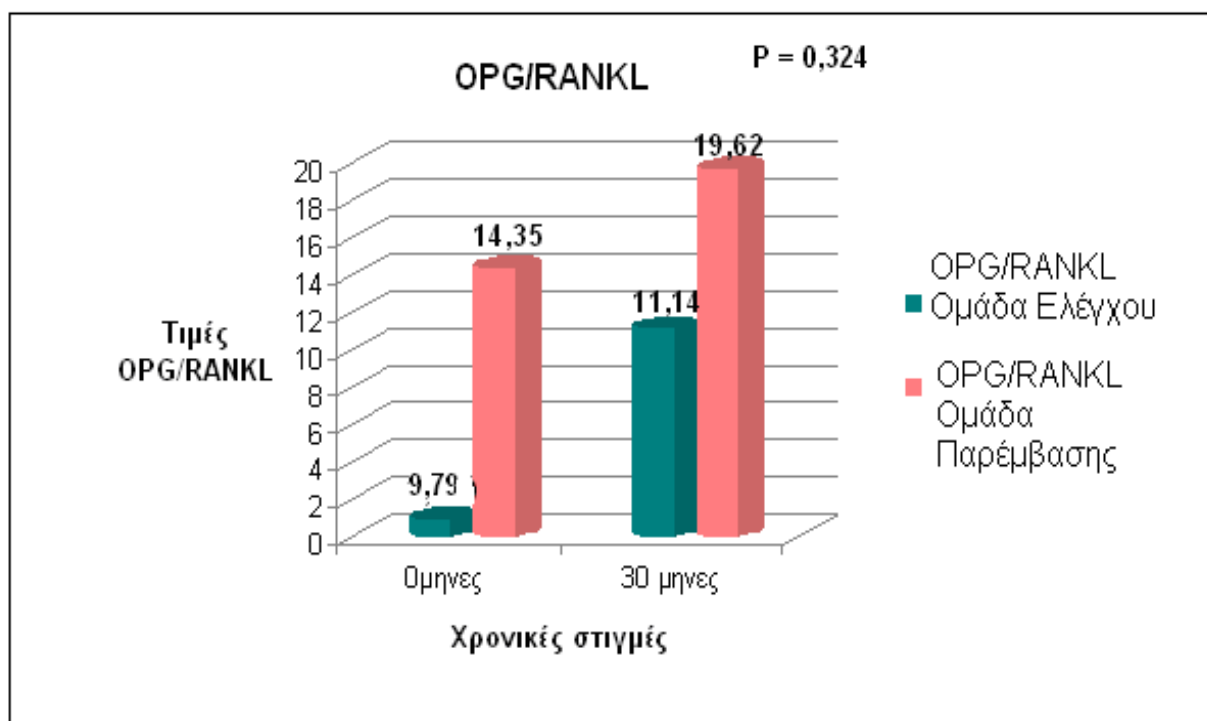
	1 ^ο Τριτημόριο (61.0-96.0)	2 ^ο Τριτημόριο (96.0-129.0)	3 ^ο Τριτημόριο (129.0-178.0)	P-value
Ηλικία (έτη)	62.0 ± 3.5	64.4 ± 6.2	58.6 ± 5.3	0.154
ΔΜΣ (kg/m ²)	32.9 ± 10.0	29.7 ± 3.4	28.3 ± 3.8	0.450
RANKL (pg/ml)	0.35 ± 0.22	0.48 ± 0.29	0.59 ± 0.38	0.379
OPG (pg/ml)	3.7 ± 0.94	3.5 ± 1.1	3.3 ± 1.6	0.858
OPG/RANKL	12.8 ± 4.9	12.5 ± 13.0	7.6 ± 5.5	0.510
O ₂ -O ₄ BMD (g/cm ²)	0.99 ± 0.15	1.1 ± 0.12	0.99 ± 0.12	0.122
Βραχίονες BMD (g/cm ²)	0.83 ± 0.07	0.78 ± 0.05	0.78 ± 0.04	0.353
Πόδια BMD (g/cm ²)	1.10 ± 0.07	1.15 ± 0.08	1.10 ± 0.05	0.441
Σπονδυλική στήλη BMD (g/cm ²)	1.18 ± 0.10	1.22 ± 0.11	1.09 ± 0.14	0.222
Λεκάνη BMD (g/cm ²)	1.02 ± 0.07	1.06 ± 0.06	1.02 ± 0.06	0.478
Ολικό σώμα BMD (g/cm ²)	1.10 ± 0.04	1.13 ± 0.07	1.06 ± 0.05	0.132

3.4.3 Αποτελέσματα μεταβολών μέσων τιμών στη συνολική διάρκεια της μελέτης

Στα διαγράμματα 1 και 2 φαίνονται οι μεταβολές των μέσων τιμών του RANKL και του κλάσματος OPG/RANKL αντίστοιχα, για τις δύο χρονικές στιγμές στις οποίες έγιναν οι μετρήσεις. Παρατηρούμε, στο διάγραμμα 1, ότι τα επίπεδα του RANKL μειώνονται στην ομάδα παρέμβασης, ενώ αυξάνονται στην ομάδα ελέγχου, με στατιστικά σημαντικές διαφορές ($P=0.005$). Στο διάγραμμα 2, φαίνεται να αυξάνονται τα επίπεδα του κλάσματος OPG/RANKL και στις δύο ομάδες, χωρίς όμως στατιστικά σημαντικές διαφορές.

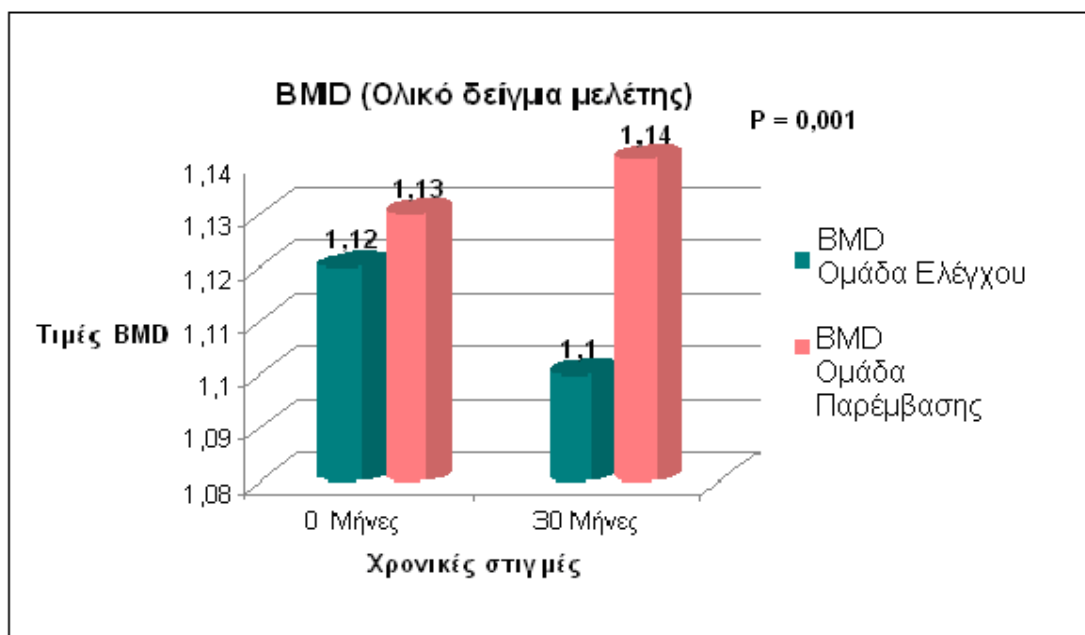
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1: Μεταβολή των μέσων τιμών του RANKL



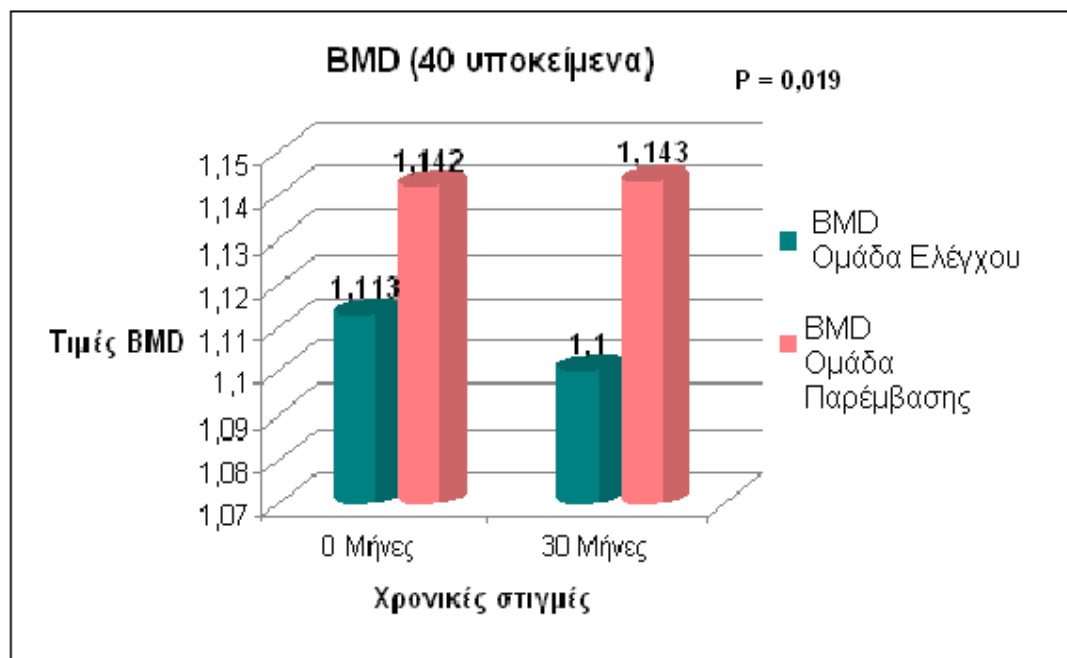
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2: Μεταβολή των μέσων τιμών του κλάσματος OPG/RANKL

Στα διαγράμματα 3 και 4 φαίνονται οι μεταβολές των μέσων τιμών της συνολικής οστικής πυκνότητας (BMD) τόσο για όλα τα υποκείμενα της μελέτης (101), όσο και για τα 40 μόνο υποκείμενα για τα οποία γίνανε οι αναλύσεις των δεικτών RANKL, OPG και IGF-1, αντίστοιχα. Παρατηρούμε ότι τα επίπεδα του BMD αυξήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης, με στατιστικά σημαντικές διαφορές, τόσο για το ολικό δείγμα της μελέτης ($P=0.001$) όσο και για το δείγμα των 40 υποκειμένων ($P=0.019$).

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3: Μεταβολή των μέσων τιμών της συνολικής οστικής πυκνότητας (BMD) για τα 101 υποκείμενα της μελέτης.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4: Μεταβολή των μέσων τιμών της συνολικής οστικής πυκνότητας (BMD) για τα 40 υποκείμενα της μελέτης.



4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη, αναλύσαμε τις συσχετίσεις του IGF-1 με τον RANKL και τον OPG, σε ένα δείγμα 40 μετεμνηνοπαυσιακών γυναικών. Επίσης ασχοληθήκαμε με τις μεταβολές των παραπάνω δεικτών καθώς και με τις μεταβολές της οστικής πυκνότητας των υποκειμένων της μελέτης, μετά από πρόγραμμα διατροφικής παρέμβασης 30 μηνών. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων καθώς και τα συμπεράσματα στα οποία καταλήξαμε παρουσιάζονται στη συνέχεια.

Στο σχήμα 1 φαίνεται ο IGF-1 να σχετίζεται αρνητικά με την ηλικία. Τα αποτελέσματα δεν είναι στατιστικά σημαντικά, αλλά υπάρχουν πολλές μελέτες που υποδεικνύουν την ίδια συσχέτιση και υποστηρίζουν ότι η μείωση του IGF-1 με αύξηση της ηλικίας, συσχετίζεται με μία μείωση της οστικής μάζας που παρατηρείται με το πέρασμα των χρόνων [84-88].

Πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του IGF-1 και της οστικής πυκνότητας, με αντιφατικά αποτελέσματα. Στην παρούσα μελέτη, τα υψηλότερα επίπεδα οστικής πυκνότητας στα πόδια και στη σπονδυλική στήλη, φαίνεται να παρουσιάζονται στο τρίτο τριτημόριο του πίνακα 4, το οποίο περιλαμβάνει τις υψηλότερες τιμές του IGF-1, με οριακά στατιστικά σημαντικές διαφορές [πόδια BMD ($P=0,077$), σπονδυλική στήλη BMD ($P=0,087$)]. Επίσης, στον πίνακα 5, τα επίπεδα του IGF-1 φαίνεται να είναι χαμηλότερα στις οστεοπορωτικές γυναίκες, σε σχέση με τις γυναίκες με φυσιολογικές τιμές BMD, αν και τα αποτελέσματα πάλι δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά. Στα ίδια αποτελέσματα καταλήγουν και άλλες μελέτες, οι οποίες συσχετίζουν τα υψηλά επίπεδα του IGF-1 με υψηλά επίπεδα οστικής πυκνότητας, ενώ αντίθετα τα χαμηλά επίπεδα του IGF-1 με οστεοπόρωση [86,89,90]. Παρόλα αυτά άλλες μελέτες δεν βρήκαν συσχετίσεις ανάμεσα στα επίπεδα του IGF-1 και την οστική μάζα [88].

Είναι κοινώς αποδεκτό ότι ο IGF-1 διεγείρει τη στρατολόγηση και διαφοροποίηση πρόδρομων οστεοβλαστών προς ώριμους οστεοβλάστες επάγοντας με αυτόν τον τρόπο τη οστική απορρόφηση. Πρόσφατες μελέτες όμως έχουν δείξει ότι υποδοχείς IGF-1 βρίσκονται και στην επιφάνεια των οστεοκλαστών, υποδεικνύοντας ότι ο IGF-1 μπορεί είτε άμεσα είτε έμμεσα να διεγείρει τον σχηματισμό και τη λειτουργία των οστεοκλαστών. Με βάση αυτά, ο IGF-1 φαίνεται να παίζει ρόλο τόσο στην οστική απορρόφηση, όσο και στην οστική ανακατασκευή, αλλά ο ακριβής του ρόλος δεν έχει ακόμα πλήρως διασαφηνιστεί.

Όσον αφορά στην συσχέτιση του IGF-1 με τον OPG, τον RANKL και το κλάσμα OPG/RANKL παρατηρούμε τα εξής. Ο IGF-1 φαίνεται να παρουσιάζει μια αρνητική συσχέτιση με τον OPG, η οποία δεν είναι στατιστικά σημαντική και δεν διαφοροποιείται μετά την διατροφική παρέμβαση των 30 μηνών (Σχήματα 2, 5 και 6). Παρόλα αυτά η αρνητική αυτή συσχέτιση υποστηρίζεται και από την μελέτη των Rubin, J., et al., 2002 [16], οι οποίοι επιβεβαίωσαν ότι ο IGF-1 καταστέλλει την έκφραση των mRNA για την παραγωγή OPG, μέσω ενός δοσοεξαρτώμενου τρόπου. Αντίθετα ο IGF-1 φαίνεται να σχετίζεται θετικά, αλλά μη στατιστικά σημαντικά, με τον RANKL στην έναρξη της μελέτης (baseline) (Σχήμα 3), όπως και στην ομάδα ελέγχου μετά τους 30 μήνες της παρέμβασης (Σχήμα 8), αυτή τη φορά με οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ($P=0,067$). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η συσχέτιση του IGF-1 με τον RANKL φαίνεται να αντιστρέφεται στην ομάδα διατροφικής παρέμβασης μετά τους 30 μήνες και από θετική να γίνεται αρνητική (Σχήμα 7). Αν και η συσχέτιση αυτή δεν φαίνεται να παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά, φανερώνει μια ενδιαφέρουσα υπόθεση. Η διατροφική παρέμβαση των 30 μηνών φαίνεται ότι είχε ένα θετικό αποτέλεσμα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αυξάνοντάς τους την ολική οστική πυκνότητα (Διάγραμμα 3), στατιστικά σημαντικά ($P=0,001$). Σε αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να εμπλέκεται και η αρνητική συσχέτιση που αποκτά ο RANKL με τον IGF-1. Ίσως όταν τα επίπεδα του RANKL πέφτουν, να μειώνεται ταυτόχρονα και ο ρυθμός της οστικής απορρόφησης και κατ'επέκταση να διατηρείται η οστική μάζα. Αναφορικά με τον RANKL, παρατηρούμε στον πίνακα 5, τα επίπεδά του να είναι αυξημένα στις οστεοπορωτικές γυναίκες, σε αυτές δηλαδή με χαμηλή οστική πυκνότητα, σε σχέση με τις φυσιολογικές τη χρονική στιγμή της έναρξης της παρέμβασης (baseline), με στατιστικά σημαντική διαφορά ($P<0,001$). Παράλληλα, παρατηρούμε στο διάγραμμα 1, ότι στην ομάδα παρέμβασης, τα επίπεδα του RANKL μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά ($P=0,005$), ενώ αντίθετα στην ομάδα ελέγχου αυξήθηκαν, και επίσης, στο διάγραμμα 4, τα επίπεδα του BMD στην ομάδα παρέμβασης παρουσίασαν μία μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση ($P=0,019$), ενώ στην ομάδα ελέγχου μειώθηκαν. Οι μεταβολές των επιπέδων RANKL και BMD που παρατηρούνται στα διαγράμματα 1 και 4, σε συνάρτηση με τα αποτελέσματα του πίνακα 5 για τα επίπεδα του RANKL, ενισχύουν την παραπάνω μας υπόθεση. Φαίνεται δηλαδή ο RANKL να σχετίζεται με τη διατήρηση της οστικής μάζας και πιο συγκεκριμένα να μειώνεται με σκοπό τη διατήρηση ή αύξηση του BMD, καθώς και να επηρεάζεται από ένα πρόγραμμα διατροφικής παρέμβασης με σκοπό πάλι την αύξηση της οστικής πυκνότητας. Περαιτέρω μελέτες θα πρέπει να γίνουν ώστε να αποδειχθεί εάν αυτή η υπόθεση είναι αληθής, καθώς η υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν είναι επαρκής.

Η συσχέτιση του IGF-1 με το κλάσμα OPG/RANKL φαίνεται να είναι αρνητική τη χρονική στιγμή της έναρξης της παρέμβασης (baseline) χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά (Σχήμα 4), όπως και στην ομάδα ελέγχου (Σχήμα 10) μετά τους 30 μήνες της παρέμβασης, ενώ φαίνεται η συσχέτιση αυτή να αντιστρέφεται και να γίνεται θετική στην ομάδα παρέμβασης (Σχήμα 9), χωρίς όμως πάλι να παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι ο OPG φαίνεται να προστατεύει τα οστά από υπέρμετρη επαναρρόφηση με το να δεσμεύεται στον RANKL και να τον αποτρέπει από τη δέσμευσή του με τον RANK. Έτσι η αναλογία OPG/RANKL είναι ένας καθοριστικός παράγοντας για την οστική μάζα και την σκελετική ακεραιότητα [91]. Το γεγονός ότι μετά τους 30 μήνες της παρέμβασης, στη ομάδα παρέμβασης, φάνηκε μία θετική συσχέτιση του IGF-1 με το κλάσμα OPG/RANKL, αν και μη στατιστικά σημαντική, μας οδηγεί στην υπόθεση ότι αύξηση του κλάσματος ίσως έχει θετικά αποτελέσματα στη διατήρηση της οστικής μάζας. Με την υπόθεση αυτή φαίνεται να συμφωνούν και τα αποτελέσματα του πίνακα 5, στα οποία παρατηρούμε τα χαμηλότερα επίπεδα του κλάσματος να εμφανίζονται στις οστεοπορωτικές γυναίκες ενώ τα υψηλότερα στις φυσιολογικές, με στατιστικά σημαντική διαφορά ($P=0,011$). Από την άλλη κάτι τέτοιο δεν φαίνεται να υποστηρίζεται από την μελέτη των H.-Y. Zhao, J.-M. Liu et al. (2008) [84], οι οποίοι παρατήρησαν το κλάσμα OPG/RANKL να σχετίζεται αρνητικά και στατιστικά σημαντικά με τον IGF-1. Η συγκεκριμένη, βέβαια, μελέτη δεν περιελάμβανε κάποια διατροφική παρέμβαση για να είναι απόλυτα συγκρίσιμα τα αποτελέσματά της. Τέλος το διάγραμμα 2 μας δείχνει μία αύξηση του κλάσματος στην ομάδα παρέμβασης, αλλά το ίδιο φαίνεται να συμβαίνει και στην ομάδα ελέγχου και χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά, επομένως δεν μπορούμε να καταλήξουμε σε κάποιο συμπέρασμα.

Όσον αφορά στην ολική οστική πυκνότητα των υποκειμένων και το πώς αυτή μεταβλήθηκε μετά την παρέμβαση, παρατηρούμε ότι υπήρξε μία στατιστικά σημαντική αύξηση του ολικού BMD, στο σύνολο των υποκειμένων της μελέτης, στην ομάδα παρέμβασης μετά τους 30 μήνες ($P=0,001$), ενώ ο BMD στην ομάδα ελέγχου μειώθηκε (Διάγραμμα 3). Τα ίδια αποτελέσματα φαίνεται να ισχύουν και για τα 40 μόνο άτομα για τα οποία γίνανε οι αναλύσεις και οι συσχετίσεις των IGF-1, OPG και RANKL, αν και για τα άτομα αυτά η αύξηση του BMD φαίνεται να είναι μικρή αλλά και πάλι στατιστικά σημαντική ($P=0,019$) (Διάγραμμα 4). Η μικρή αυτή αύξηση μπορεί να οφείλεται στο μικρό μέγεθος του δείγματος, εφόσον παρατηρούμε ότι όταν το δείγμα αυξάνεται, η αύξηση του BMD γίνεται πιο ξεκάθαρη.

Τέλος θα πρέπει να πούμε ότι πιθανότατα εξαιτίας του μικρού δείγματος της μελέτης (μόνο 40 υποκείμενα για τα οποία υπήρχαν μετρήσεις των IGF-1, OPG και RANKL), τα περισσότερα αποτελέσματα στις παραπάνω συσχετίσεις δεν φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντικά. Παρόλα αυτά, η πλειοψηφία των αποτελεσμάτων στα οποία καταλήξαμε φαίνεται να συμφωνεί με την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Ακόμα, πρέπει να ειπωθεί, το γεγονός ότι υπάρχουν ελάχιστες μελέτες που να διερευνούν τη συσχέτιση του IGF-1 με τον RANKL και τον OPG σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ δεν υπάρχει βιβλιογραφία για την συσχέτιση αυτών των μορίων μετά από κάποιο πρόγραμμα διατροφικής παρέμβασης. Καθότι τα μόρια αυτά παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην οστική απορρόφηση και στην οστική ανακατασκευή είναι σημαντικό να γίνουν περαιτέρω μελέτες για να διευκρινιστεί πλήρως ο ρόλος τους στη ρύθμιση της οστικής μάζας, κάτι το οποίο μπορεί, κατ'επέκταση, να βοηθήσει στην πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Με βάση την παρούσα μελέτη και την ανάλυση των συσχετίσεων του IGF-1 με τον RANKL και τον OPG, τόσο τη χρονική στιγμή της έναρξης της παρέμβασης (baseline), όσο και μετά το πέρας των 30 μηνών της παρέμβασης, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι ο IGF-1 μπορεί να δρα ως συνδετικός παράγοντας στην οστική ανακατασκευή, ο οποίος διεγείρει τόσο την οστική απορρόφηση όσο και τον οστικό σχηματισμό, ταυτοχρόνως. Η επίδραση αυτή του IGF-1 στην οστική ανακατασκευή φαίνεται να μεσολαβείται από το σύστημα OPG/RANKL, χωρίς να είναι όμως απόλυτα διευκρινισμένος ο τρόπος με τον οποίο τα μόρια αυτά αλληλεπιδρούν. Τέλος, φάνηκε ότι ένα πρόγραμμα διατροφικής παρέμβασης μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα στη διατήρηση και αύξηση της οστικής πυκνότητας, και κατ'επέκταση στην πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης και των υπολοίπων νοσημάτων του οστίτη ιστού, και ίσως αυτό να επιτυγχάνεται, πάλι, μέσω του συστήματος OPG/RANKL.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Dalle Carbonare L and Giannini S (2004): **Bone microarchitecture as an important determinant of bone strength.** J Endocrinol Invest 27, 99-105.
- 2) Sommerfeldt DW and Rubin CT. **Biology of bone and how it orchestrates the form and function of the skeleton.** Eur Spine J, 2001, 10, S86-S95.
- 3) Takagaki YM. **Mechanical responses and signal transduction pathways in stretched osteocytes.** J Bone Miner Metab, 1999, 17, pp: 57-60.
- 4) Baron R. **Anatomy and ultrastructure of bone-histogenesis, growth and remodeling.** (2007)
- 5) Vernejoul MC and Marie PJ. **New aspects of bone biology.** Oxford University Press. The spectrum of renal osteodystrophy, edited by Drueke T and Salusky I.
- 6) Sakiyama H et al. **Establishment and characterization of macrophage-like cell lines expressing osteoclast-specific markers.** J Bone Miner Metab 2001, 19, pp: 220-227.
- 7) Duong LT and Rodan GA. **Regulation of osteoclast formation and function.** Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders, 2001, 2, pp: 95-104.
- 8) Teitelbaum SL. **Bone resorption by osteoclasts.** Science, 2000, Vol. 289, pp: 1504-1508.
- 9) Vander, Sherman, Luciano και Τσακόπουλος: **Φυσιολογία του ανθρώπου.**
- 10) B.F. Boyce, L. Xing, W. Shakespeare, Y. Wang, D. Dalgarno, J. Iuliucci, T. Sawyer, Kidney Int. Suppl. (2003) 2-5
- 11) B.F. Boyce, L. Xing, Arthritis Res. Ther. 9 (1) (2007)
- 12) C. Zhao, N. Irie, Y. Takada, K. Shimoda, T. Miyamoto, T. Nishiwaki, T. Suda, K. Matsuo, Cell Metab. 4 (2006) 111-121
- 13) S.H. Lee, J. Rho, D. Jeong, J.Y. Sul, T. Kim, N. Kim, J.S. Kang, T. Miyamoto, T. Suda, S.K. Lee, et al., Nat. Med. 12 (2006) 1403-1409
- 14) Boron Boulpaep: **Ιατρική Φυσιολογία**
- 15) Mochizuki, H., et al., 1992. **Insulin-like growth factor-I supports formation and activation of osteoclasts.** Endocrinology 131, 1075-1080.
- 16) Rubin, J., et al., 2002. **IGF-I regulates osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand in vitro and OPG in vivo.** J.Clin. Endocrinol. Metab. 87, 4273-4279.

- 17) Yakar, S., et al., 1999. **Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I**. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 96, 7324–7329.
- 18) Daughaday, W.H., 2000. **Growth hormone axis overview—somatomedin hypothesis**. Pediatr. Nephrol. 14, 537–540.
- 19) Rosen, C., et al., 1992. **The 24/25-kDa serum insulin-like growth factor-binding protein is increased in elderly women with hip and spine fractures**. J. Clin. Endocrinol. Metab. 74, 24–27.
- 20) Locklin, R.M., Khosla, S., Turner, R.T., Riggs, B.L., 2003. **Mediators of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone**. J. Cell. Biochem. 89, 180–190.
- 21) Watson, P.H., Fraher, L.J., Kiesel, M., DeSousa, D., Hendy, G., Hodsman, A.B., 1999. **Enhanced osteoblast development after continuous infusion of hPTH (1-84) in the rat**. Bone 24, 89–94.
- 22) Zofkova I: **Pathophysiological and clinical importance of insulin-like growth factor-I with respect to bone metabolism**. Physiol Res (2003)52, 657-679.
- 23) Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D. **Gender differences in insulin-like growth factor and bone mineral density association in old age: the Rancho Bernardo Study**. J Bone Miner Res. 1998 Aug;13(8):1343-9.
- 24) Seck T, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G, Ziegler R, Pfeilschifter J. **Low serum concentrations of insulin-like growth factor I are associated with femoral bone loss in a population-based sample of postmenopausal women**. Clin Endocrinol (Oxf). 2001 Jul;55(1):101-6.
- 25) Liu JM, Zhao HY, Ning G, Chen Y, Zhang LZ, Sun LH, Zhao YJ, Xu MY, Chen **IGF-1 as an early marker for low bone mass or osteoporosis in premenopausal and postmenopausal women**. J Bone Miner Metab. 2008;26(2):159-64.
- 26) Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E. **Epidemiology of insulin-like growth factor-I in elderly men and women. The Rancho Bernardo Study**. Am J Epidemiol. 1998 Jun 1;147(11):1093-4
- 27) Darling-Raedeker M, Thornton WH Jr, MacDonald RS. **Growth hormone and IGF-I plasma concentrations and macronutrient intake measured in a free-living elderly population during a one-year period**. Am J Epidemiol. 1998 Jun 1;147(11):1093-4

- 28) Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al (1998). **Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis- inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL.** Proc Natl Acad Sci USA 95:3597-3602
- 29) Takai H, Kanematsu M. Yano K, et al (1998). **Transforming growth factor-, stimulates the production of osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor by bone marrow stromal cells.**
- 30) Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al (1998). **Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation.** 93:165-176
- 31) Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al (1999). **OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis.** Nature 397, 315-323
- 32) Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, *et al.*: **Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density.** Cell 1997, 89, 309-319
- 33) Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM: **RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease.** Trends Mol Med 2006, 12:17-25
- 34) Akatsu T, Murakami T, Nishikawa M, et al (1998). **Osteoclastogenesis inhibitory factor supresses osteoclast survival by interfering in the interaction of stromal cells with osteoclast.**
- 35) Hofbauer, L.C., Khosla, S., Dunstan, C.R., Lacey, D.L., Boyle, W.J., Riggs, B. L., 2000. **The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption.** J. Bone Miner. Res. 15, 2–12.
- 36) Vidal NO, Brandstrom H, Jonnson KB, Ohlsson C (1998). **Osteoprotegerin mRNA is expressed in primary human osteoblast-like cells: down-regulation by glucocorticoids.**
- 37) Hofbauer LC, Gori G, Riggs L, et al (1999). **Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoids induced osteoporosis.**
- 38) Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, et al (1999). **IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis.**
- 39) NIH Consensus Statement (2000): **Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy.** NIH Consensus Statement 17, 1-45.
- 40) Bell NH. **Advances in the treatment of osteoporosis.** Endocrine society program and abstracts, 2002, pp: 42.

- 41) Cashman KD (2002): **Calcium intake, calcium bioavailability and bone health.** Br J Nutr **87 Suppl 2**, S169-177.
- 42) Cooper C (1999): **Epidemiology of osteoporosis.** Osteoporos Int **9 Suppl 2**, S2-8.
- 43) Mora S and Gilsanz V (2003): **Establishment of peak bone mass.** Endocrinol Metab Clin North Am **32**, 39-63.
- 44) Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC and Delmas PD (1996): **Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis.** J Bone Miner Res **11**, 337-349.
- 45) Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, 3rd and Berger M (2000): **Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis.** J Bone Miner Res **15**, 721-739.
- 46) Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, Wasnich RD, et al. (1999): **Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women.** Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. J Bone Miner Res **14**, 1622-1627.
- 47) Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, et al. (1998): **Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women.** Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med **339**, 733-738.
- 48) Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. (1995): **Risk factors for hip fracture in white women.** Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med **332**, 767-773.
- 49) Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F and Delmas PD (2003): **Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study.** Bone **32**, 78-85.
- 50) Saag KG (2003): **Glucocorticoid-induced osteoporosis.** Endocrinol Metab Clin North Am **32**, 135-157, vii.
- 51) Krall EA and Dawson-Hughes B (1999): **Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption.** J Bone Miner Res **14**, 215-220.
- 52) Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, et al. (2000): **Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study.** J Bone Miner Res **15**, 710-720.

- 53) Lips P (2001): **Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications.** Endocr Rev **22**, 477-501.
- 54) European Commission (1998): Report on osteoporosis in the European Community: Action for prevention. Luxembourg: Office for official Publications for the European Commission.
- 55) National Institutes of Health (2000): **Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy.** NIH Consensus Development Conference Statement.
- 56) Barr SI, McCarron DA, Heaney RP, Dawson-Hughes B, Berga SL, Stern JS, et al. (2000): **Effects of increased consumption of fluid milk on energy and nutrient intake, body weight, and cardiovascular risk factors in healthy older adults.** J Am Diet Assoc **100**, 810-817.
- 57) Bassey EJ and Ramsdale SJ (1995): **Weight-bearing exercise and ground reaction forces: a 12-month randomized controlled trial of effects on bone mineral density in healthy postmenopausal women.** Bone **16**, 469-476.
- 58) Bravo G, Gauthier P, Roy PM, Payette H, Gaulin P, Harvey M, et al. (1996): **Impact of a 12-month exercise program on the physical and psychological health of osteopenic women.** J Am Geriatr Soc **44**, 756-762.
- 59) Engelke K, Kemmler W, Lauber D, Beeskow C, Pintag R and Kalender WA (2006): **Exercise maintains bone density at spine and hip EFOPS: a 3-year longitudinal study in early postmenopausal women.** Osteoporos Int **17**, 133-142.
- 60) Heinonen A, Oja P, Sievanen H, Pasanen M and Vuori I (1998): **Effect of two training regimens on bone mineral density in healthy perimenopausal women: a randomized controlled trial.** J Bone Miner Res **13**, 483-490.
- 61) Wolff I, van Croonenborg JJ, Kemper HC, Kostense PJ and Twisk JW (1999): **The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women.** Osteoporos Int **9**, 1-12.
- 62) Adami S, Viapiana O (2003). **Ibandronate: new options in the treatment of osteoporosis.** Drugs Today (Barc) **39**(11):877-86.
- 63) Ringe JD, Dorst A, Faber H, et al (2003). **Threemonthly ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis.** Rheumatology (Oxford) **42**(6):743-9.
- 64) Papapoulos SE (2003). **Ibandronate: a potent new bisphosphonate in the management of postmenopausal osteoporosis.** Int J Clin Pract **57**(5):417-22.

- 65) Ravn P (2002). **Bisphosphonates for prevention of postmenopausal osteoporosis**. Dan Med Bull 49(1):1-18
- 66) Bell NH, Johnson RH (1997). **Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis**. Endocrine 6(2):203-6.
- 67) Fleisch HA (1997). **Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis**. Ann Med 29(1):55-62.
- 68) Rogers MJ (2003). **New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates**. Curr Pharm Des 9(32):2643-58.
- 69) Lippuner K (2003). **Medical treatment of vertebral osteoporosis**. Eur Spine J 12 Suppl 2:S132-41.
- 70) Watts NB. **Treatment of osteoporosis with bisphosphonates** (2001). Rheum Dis Clin North Am 27(1):197-214.
- 71) Gatti D, Adami S (1999). **New bisphosphonates in the treatment of bone diseases**. Drugs Aging 15(4):285-96.
- 72) Olszynski WP (1995). **Use of bisphosphates in treatment of primary and secondary osteoporosis**. Pol Tyg Lek 50(44-47):56-8.
- 73) Marie PJ, Ammann P, Boivin G, et al. **Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone**. Calcif Tissue Int 2001; 69:121-129.
- 74) Ammann P, Shen V, Robin B, et al. **Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats**. J Bone Miner Res 2004; 19:2012-2020.
- 75) Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. **The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis**. N Engl J Med 2004; 350:459-468.
- 76) Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. **The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro**. Bone 1996; 18:517-523.
- 77) Marie PJ, Hott M, Modrowski D, et al. **An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen- deficient rats**. J Bone Miner Res 1993; 8:607-615.
- 78) Wattel A, Hurtel-Umaire AS, Godin C, et al. **Strontium ranelate decreases in vitro osteoclastic differentiation and bone resorption**. Osteoporos Int 2005; 16:853-854. P222.

- 79) Brennan TC, Rybchyn MS, Conigrave AD, et al. **Strontium ranelate effect on proliferation and OPG expression in osteoblasts**. Calcif Tissue Int 2006; 78:S129. Abstract P356.
- 80) Reginster JY, Meunier PJ, Roux C, et al. **Strontium ranelate: an anti-osteoporotic treatment demonstrated vertebral and nonvertebral anti fracture efficacy over 5 years in post menopausal osteoporotic women**. Osteoporos Int 2006; 17:S11-12. Abstract OC31.
- 81) Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, et al. **Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors**. J Bone Miner Res 2006; 21:536-542.
- 82) Seeman E, Vellas B, Benhamou L, et al. **Sustained 5-year vertebral and nonvertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in elderly women with osteoporosis**. Osteoporosis Int 2006; 18:1-13. Abstract OC39.
- 83) Marquis P, De La Loge C, Diaz-Curiel M, et al. **Beneficial effects of strontium ranelate on the quality of life in patients with vertebral osteoporosis (SOTI study)**. Osteoporos Int 2005; 16:S54. Abstract P223.
- 84) H.-Y. Zhao, J.-M. Liu et al. **Relationships between insuline-like growth factor-I (IGF-I) and OPG, RANKL, bone mineral density in healthy Chinese women**. Osteoporos Int (2008) 19:221-226
- 85) Langlois JA, Rosen CJ, Visser M et al (1998) **Association between insulin-like growth factor I and bone mineral density in older women and men: the Framingham heart study**. J Clin Endocrinol Metab 83:4257–4262
- 86) Martini G, Valenti R, Giovani S et al (2001) **Influence of insulin like growth factor-I and leptin on bone mass in healthy postmenopausal women**. Bone 28:113–117
- 87) Seck T, Scheppach B, Scharla S et al (1998) **Concentration of insulin-like growth factor (IGF)-I and II in iliac crest bone matrix from pre- and postmenopausal women: relationship to age, menopause, bone turnover, bone volume, and circulating IGFs**. J Clin Endocrinol Metab 83:2331–2337
- 88) Seck T, Bretz A, Krempien R et al (1999) **Age-related changes in insulin-like growth factor I and II in human femoral cortical bone: lack of correlation with bone mass**. Bone 1999:387–393
- 89) Ravn P, Overgaard K, Spencer EM et al (1995) **Insulin-like growth factors I, and II in healthy women with and without established osteoporosis**. Eur J Endocrinol 132:313–319

- 90) Sugimoto T, Nishiyama K, Kuribayashi F et al (1997) **Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding protein (IGFBP)-2, and IGFBP-3 in osteoporotic patients with and without spinal fractures.** J Bone Miner Res 12:1272–1279
- 91) Brendan F Boyce and Lianping Xing **Biology of RANK, RANKL and osteoprotegerin.** Arthritis Research & Therapy 2007, 9(Suppl 1)

6. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΥΛΙΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΦΑΣΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

- **POSTER ΠΡΟΣΕΛΚΥΣΗΣ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ**
- **ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΓΙΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΙΔΙΟΥΣ ΤΟΥΣ ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ**
- **ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΙΣΟΡΡΟΠΗΜΕΝΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**
- **ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΕΝΤΥΠΟ ΓΙΑ ΤΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΧΟΜΕΤΡΙΑΣ**
- **ΣΥΝΤΟΜΟ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ-ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ**



**ΚΕΝΤΡΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΔΗΜΟΥ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ ΑΤΤΙΚΗΣ**



Πόσο υγιείς είστε;
Αν είστε **Γυναίκα** ηλικίας **55-65 ετών**
κάτοικος του Δήμου
και θέλετε να "μετρήσετε" την υγεία σας,
τότε μπορείτε να συμμετάσχετε

ΔΩΡΕΑΝ σε ένα πρόγραμμα προληπτικής
ιατρικής και δευτεών υγείας

από εξειδικευμένους επιστήμονες
του Τμήματος Διατροφής του Χαροκοπείου
Πανεπιστημίου και της Ιατρικής Σχολής του
Πανεπιστημίου Αθηνών,
με την συνεργασία και υποστήριξη του
Δήμου Ηρακλείου Αττικής

Τηλέφωνα επικοινωνίας για πληροφορίες:
2102856590 & 2102778705

καθημερινές από **8:00 έως 14:00**



ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

< 18.5 Ελλιποβαρής	18,5 – 25 Φυσιολογική	25 – 30 Υπέρβαρη	>30 Παχύσαρκη
-----------------------	--------------------------	---------------------	------------------

[illegible]

ΟΜΑΔΕΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

- **Έλαια – Λίπη:** εδώ ανήκουν το ελαιόλαδο, όλα τα σπορέλαια, το βούτυρο, οι μαργαρίνες. Μία μερίδα είναι ισοδύναμη με 1 κουταλάκι του γλυκού. Η χρήση του ελαιόλαδου είναι προτιμότερη σε σχέση με τα άλλα έλαια, ωστόσο η κατανάλωση προϊόντων αυτής της κατηγορίας πρέπει να είναι περιορισμένη.
- **Γαλακτοκομικά:** Στην κατηγορία αυτή ανήκουν το γάλα, το γιαούρτι, το τυρί. Μια μερίδα είναι ισοδύναμη με 1 ποτήρι γάλα ή 1 κεσεδάκι γιαούρτι ή κομμάτι τυρί σε μέγεθος σπирτόκουτου. Προτιμάτε γάλα, γιαούρτι και τυρί χαμηλά σε λιπαρά.
- **Κρέας:** Στην ομάδα του κρέατος συμπεριλαμβάνονται τα ψάρια, τα αυγά, το λευκό και το κόκκινο κρέας. Μία μερίδα είναι ισοδύναμη με 1 αυγό ή 30 γραμμάρια κρέατος (3 μερίδες ισοδυναμούν με μία μερίδα εστιατορίου). Προτιμάτε το λευκό από το κόκκινο κρέας και εισάγετε στη διατροφή σας το ψάρι, τουλάχιστον 2 φορές την εβδομάδα.
- **Λαχανικά:** Μία μερίδα είναι ισοδύναμη με ½ φλιτζάνι του τσαγιού κομμένα ή βραστά λαχανικά ή 1 φλιτζάνι του τσαγιού ωμά φυλλώδη λαχανικά.
- **Δημητριακά και όσπρια:** Στην κατηγορία αυτή ανήκουν το ψωμί, το ρύζι, τα ζυμαρικά, τα ξερά φασόλια, οι φακές και άλλα όσπρια. Μία μερίδα είναι ισοδύναμη με 1 φέτα ψωμί ή 1 μικρή πατάτα ή ½ φλιτζάνι του τσαγιού βραστά ζυμαρικά ή ρύζι ή όσπρια.
- **Φρούτα:** Μία μερίδα είναι ισοδύναμη με 1 φρούτο ή ½ ποτήρι φρέσκου χυμού. Προτιμάτε ποικιλία φρούτων.

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Ονοματεπώνυμο:.....

Η εκτίμηση της οστικής σας πυκνότητας με την χρήση του υπέρηχου είναι μια μέτρηση ιδιαίτερα διαδεδομένη, ικανή να δώσει μια αξιόπιστη εκτίμηση της υγείας των οστών σας. Θα ήταν όμως χρήσιμο αυτή η μέτρηση να επαναλαμβάνεται περιοδικά ώστε να είναι δυνατή η παρακολούθηση της εξέλιξης της κατάστασης των οστών σας. Η μέτρηση αυτή είναι κατάλληλη για να σας συμβουλέψει εάν χρειάζεται να διερευνήσετε περαιτέρω την υγεία των οστών σας με τη χρήση πιο ειδικευμένων κλινικών μεθόδων (π.χ. DEXA), αλλά και αν χρειάζεται να κάνετε τροποποιήσεις στο καθημερινό σας διαιτολόγιο.

Σύμφωνα με την μέτρηση που κάνατε με τον υπέρηχο, αν το αποτέλεσμα σας βρέθηκε να είναι από :

- ♦ **-1 έως 0: τότε η μέτρηση οστικής σας πυκνότητας είναι φυσιολογική,**
- ♦ **-2,5 έως -1: τότε η μέτρηση οστικής πυκνότητας είναι ελαττωμένη,**
- ♦ **< -2,5 : τότε η μέτρηση οστικής πυκνότητας είναι παθολογική.**

ΤΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΤΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΣΑΣ ΕΙΝΑΙ:



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Α. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

A.1. Κωδικός εξεταζομένης:

(Μένει κενό)

A.2. Όνομα:

Επώνυμο:

A.3. Περιοχή-Δήμος Κατοικίας:

T.K.:

Οδός:

Αριθμός:

A.4. Τηλέφωνο οικίας:

Κινητό:

A.5. Ημερομηνία Γέννησης:

A.6. Επάγγελμα:

(τρέχων ή πριν την σύνταξη)

A.7. Οικογενειακή κατάσταση:

παντρεμένη

ανύπαντρη

διαζευγμένη

χήρα

A.8. Αριθμός μελών οικογενείας:

(συμπεριλαμβανομένης της εξεταζομένης)

A.7. Χρόνια εκπαίδευσης:

Σημειώστε την επιλογή σας με 1 X στο αντίστοιχο κουτάκι

1. Καμμία επίσημη εκπαίδευση
2. 6 ή λιγότερα χρόνια εκπαίδευσης
3. 7-9 χρόνια εκπαίδευσης
4. 10-12 χρόνια εκπαίδευσης
5. Πάνω από 12 χρόνια εκπαίδευσης

Εξεταζόμενη Σύζυγος

☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

Β. ΣΩΜΑΤΟΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

<u>Αναφορά</u>	<u>Μέτρηση</u>
Γνωρίζετε πόσο είναι το:	
B1. Ύψος σας; cm	B3. Ύψος cm
B2. Βάρος σας; Kg	B4. Βάρος kg
	B5. ΔΜΣ Kg/m ²

Γ. ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Γ.1. Σας έχει πει ο γιατρός, πρόσφατα ή παλαιότερα, ότι πάσχετε από κάποια χρόνια ασθένεια;

ΝΑΙ

ΟΧΙ

Αν ναι, παρακαλώ σημειώστε τα
σειρά, στον πίνακα που ακολουθεί:

☐
☐

κατάλληλο κουτάκι από την κάθε

	Παρούσα κατάσταση/υπο θεραπεία	Είχα στο παρελθόν	Ποτέ δεν είχα
1. Ανεπάρκεια Βιταμίνης D	☐	☐	☐
2. Ραχίτιδα ή οστεομαλακία	☐	☐	☐
3. Οστεοπόρωση	☐	☐	☐
4. Χρόνια ηπατική νόσος	☐	☐	☐
5. Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	☐	☐	☐
6. Καρκίνος	☐	☐	☐
7. Καρδιακή ανεπάρκεια	☐	☐	☐
8. Ρευματισμούς	☐	☐	☐
9. Άσθμα	☐	☐	☐
10. Επιληψία	☐	☐	☐
11. Φυματίωση	☐	☐	☐
12. Υπέρ- ή Υποθυρεοειδισμό	☐	☐	☐
13. Υπέρ- ή Υποπαραθυρεοειδισμό	☐	☐	☐
14. Σύνδρομο δυσαπορρόφησης	☐	☐	☐
15. Νόσος του Paget	☐	☐	☐
16. Ατελής οστεογένεση	☐	☐	☐
17. Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	☐	☐	☐
18. Σακχαρώδης Διαβήτης	☐	☐	☐

19. Άλλες ασθένειες ☐ ☐ ☐

Γ.2.Λαμβάνετε
κάποιο φάρμακο σε τακτική/ημερήσια βάση? NAI ☐ OXI ☐

Όνομα σκευάσματος	Αιτία πρόσληψης	Διάρκεια Πρόσληψης

Γ.3. Λαμβάνετε κάποιο διατροφικό συμπλήρωμα (π.χ σκέυασμα πολυβιταμινών, μωρουνέλαιο, ιχθυέλαιο, κάποιο βότανο ή άλλο «φυσικό» εκχύλισμα) ή τρόφιμο εμπλουτισμένο με ασβέστιο (π.χ γάλα ή γιαούρτι), τουλάχιστον μέρα παρα μέρα?

NAI ☐ OXI ☐

Όνομα σκευάσματος ή τροφίμου	Συχνότητα πρόσληψης (Δόση ανά εβδομάδα ή ημέρα)	Διάρκεια Πρόσληψης

Γ.4. Εχετε ποτέ ειπωστεί κάποιο κατάγμα? NAI ☐ OXI ☐

Γ.5. Αν ναι, σε ποιο σημείο του σώματός σας ☐ ☐ είχατε υποστεί το κατάγμα, πότε συνέβη και ποια ήταν η αιτία;

No	Σημείο κατάγματος	Χρονιά	Πέσιμο	Ατύχημα
1.			☐	☐
2.			☐	☐

3.			☐	☐
4.			☐	☐
5.			☐	☐

Γ.6 ΕΜΜΗΝΟΣ ΡΥΣΗ:

Γ.6.1. Ηλικία εμμηναρχής:

έτη

Γ.6.2. Πότε ήταν η τελευταία σας περίοδος (έτος);

Γ.6.3. Ηλικία εμμηνόπαυσης:

έτη

Γ.7. Έχει διαγνωστεί σε κάποιο άτομο της οικογενείας σας οστεοπόρωση;

Συγγενείς 1^{ου} βαθμού: _____

Δ. ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ/ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΛΚΟΟΛ-ΚΑΦΕΙΝΗΣ

Δ.1. Καπνίζετε; Αν **ΝΑΙ** ☐ **ΟΧΙ** ☐ ναι, πόσα τσιγάρα την ημέρα;

Δ.2. Καταναλώνετε τακτικά αλκοολούχα ποτά; **ΝΑΙ** ☐ **ΟΧΙ** ☐

Δ.3. Πίνετε τακτικά καφέ; **ΝΑΙ** ☐ **ΟΧΙ** ☐

Δ.3.1. Αν ναι, πόσα φλιτζάνια την ημέρα; 1 2 3 Πάνω από 3

Ε. ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΝ ΗΛΙΟ

Ε.1. Συνήθως, πόσες ώρες εβδομαδιαίως κάθεστε στον ήλιο (ηλιοθεραπεία ή με ελαφρύ ρουχισμό) κατά τους θερινούς μήνες;

Μήνας	Μαΐος				Ιούνιος				Ιούλιος				Αύγουστος				Σεπτέμβριος			
Εβδομάδα	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Λεπτά																				

Ε.2. Συνήθως, πόσες ώρες εβδομαδιαίως κάθεστε στον ήλιο κατά τους χειμερινούς μήνες;

Μήνας	Ιανουάριος				Φεβρουάριος				Μάρτιος			
Εβδομάδα	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Λεπτά												

ΣΤ. ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

ΣΤ.1. Δραστηριότητες	Χρόνος απασχόλησης (φορές x λεπτά)
A: Χαμηλής έντασης για το καρδιαγγειακό σύστημα (<4 METs)	
A.1. Ελαφριές οικιακές εργασίες όπως: πλύσιμο πιάτων, καθαρισμός δαπέδων, μαγείρεμα	
A.3. Ορθοστασία-κάθισμα, Παίξιμο χαρτιών, Σκάκι	
B: Μέτριας έντασης για το καρδιαγγειακό σύστημα (4-7 METs)	
B.1. Μέσης έντασης δραστηριότητες αναψυχής όπως: Κηπουρική, Μεταφορά γλαστρών, Ξήσιμο και καθάρισμα δαπέδων, Μεταφορά αντικειμένων, Εργασίες με χρήση σφυριού, Σκάψιμο	
B.2. Χορός, Αεροβική (μέτρια ένταση), άσκηση με βάρη.	
B.3. Ποδηλασία (για ευχαρίστηση), Περπάτημα.	
Γ: Υψηλής έντασης για το καρδιαγγειακό σύστημα (7-10 METs)	

Γ.1. Αγροτικές εργασίες και γενικά βαριές χειρωνακτικές εργασίες	
Γ.2. Ανέβασμα σε βουνό-σκαλοπάτια, Αεροβική με στέπ, Τρέξιμο, Αεροβική έντονη με βάρη	
Γ.3. Κολύμπι, Ποδηλασία σε βουνό.	

ΣΤ.2.1 Πόσες ώρες, κατά μέσο όρο, βλέπετε τηλεόραση τις καθημερινές;

0-1 2-3 4-5 6-7 8-9 >10

ΣΤ.2.2 Πόσες ώρες, κατά μέσο όρο, βλέπετε τηλεόραση το Σαββατοκύριακο;

0-1 2-3 4-5 6-7 8-9 >10

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

ΠΛΟΥΣΙΩΝ ΣΕ ΑΣΒΕΣΤΙΟ

ΤΡΟΦΙΜΑ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	Συχνότητα κατανάλωσης τους τελευταίους 12 μήνες								
		6+ φορές την ημέρα	4-6 φορές την ημέρα	2-3 φορές την ημέρα	1 φορά την ημέρα	5-6 φορές την εβδομ	2-4 φορές την εβδομ	1 φορά την εβδομ	1-3 φορές το μήνα	Λίγες φορές το χρόνο ή ποτέ
Γαλακτοκομικά Γάλα Είδος:	1 ποτήρι (250 ml)									
Γιαούρτι Είδος:	1 κεσεδάκι (225 γραμμ.)									
Τυρί φέτα	1 σπιρτόκουτο (20 γραμμ.)									
Ανθότυρο	1 σπιρτόκουτο (20 γραμμ.)									
Τυρί Edam, Cheddar, Gouda	1 σπιρτόκουτο (20 γραμμ.)									
Γραβιέρα	1 σπιρτόκουτο (20 γραμμ.)									
Mozzarella	1 σπιρτόκουτο (20 γραμμ.)									
Μυζήθρα	1 σπιρτόκουτο (20 γραμμ.)									
Τυρί παρμεζάνα ή Κεφαλοτύρι	1 σπιρτόκουτο (20 γραμμ.)									
	1 κουτάλι της σουπας (15 γραμμ.)									
Απαλειφόμενα τυριά Είδος:	1 κουτάλι της σουπας (15 γραμμ.)									
Τυρόπιτα	1 κομμάτι (~100 γραμμ)									
Μπουγάτσα	1 κομμάτι (~100 γραμμ)									
Πίτα με πράσινα φυλλώδη λαχανικά Είδος:	1 κομμάτι (~100 γραμμ)									
Σπανακόπιτα με τυρί	1 κομμάτι (~100 γραμμ)									
Ψωμί	1 φέτα (30 γραμμ.)									
Άλλα αρτοσκευά- σματα (κρακερς, κριτσίνια, φρυγα- νιές κτλ) Είδος:	1 φέτα ή 1 τεμάχιο (30 γραμμ.)									
Δημητριακά πρωινού Είδος:	½ φλυτζάνι (120 γραμμ.)									
Φυστίκια Είδος:	1 χούφτα (25 γραμμ.)									
Αμύγδαλα	1 χούφτα									

	(25 γραμμ.)									
Άλλους ξηρούς καρπούς (κάστανα, φουντούκια, σπόρους κτλ) Είδος:	1 χούφτα (25 γραμμ.)									
Σπανάκι	1 φλυτζάνι (240 γραμμ.)									
Σπανακόρυζο	1 φλυτζάνι (240 γραμμ.)									
Ωμά λαχανικά για σαλάτα (οποιαδήποτε είδος)	½ φλυτζάνι (120 γραμμ.)									
Βραστά ή ψητά πράσινα λαχανικά (οποιαδήποτε είδος)	½ φλυτζάνι (120 γραμμ.)									
Πατάτες	1 μέτρια (100 γραμμ.)									
Όσπρια	1 φλυτζ. (240 γραμμ.)									
Σαρδέλες	10 μικρές (60 γραμμ.)									
Θαλασσινά-Μαλάκια Είδος:	1 μερίδα (100 γραμμ.)									
Γαρίδες	1 μερίδα (100 γραμμ.)									
Λευκό ψάρι ή σολωμος	1 μερίδα (100 γραμμ.)									
Αυγό	1 τεμάχιο (40 γραμμ.)									
Πράσινα Λαχανικά: Είδος	1 φλυτζάνι (240 γραμμ.)									
Παγωτό (οποιοδήποτε είδος εκτός από γρανίτα) Είδος:	2 κουταλιές (200 γραμμ.)									
Σοκολάτα (εκτός πικρής) Είδος:	25 γραμμ.									

7. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΥΛΙΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΕΥΤΕΡΗ ΦΑΣΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

- **ΣΥΜΦΩΝΗΤΙΚΟ ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΗΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ**
- **ΣΩΜΑΤΟΜΕΤΡΗΣΕΙΣ**
- **ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ-ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24ΩΡΟΥ**
- **ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ**

ΣΥΜΦΩΝΗΤΙΚΟ ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΗΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ

ΕΓΩ, Η

ΚΑΤΟΙΚΟΣ

.....
ΜΕ ΤΟ ΠΑΡΟΝ ΕΓΓΡΑΦΟ ΑΝΑΓΝΩΡΙΖΩ ΚΑΙ ΠΙΣΤΟΠΟΙΩ ΤΑ ΑΚΟΛΟΥΘΑ:

Με το παρόν έγγραφο δηλώνω την εθελοντική συμμετοχή μου στο πρόγραμμα προληπτικής ιατρικής και διατροφής, που εκπονείται με τη συνεργασία του Τμήματος «Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής» του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και της «Ιατρικής Σχολής» του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Το σύνολο των μετρήσεων θα διεξαχθεί στο χώρο του Νοσοκομείου ΚΑΤ και το πρόγραμμα θα έχει διάρκεια ενός έτους, από τον Σεπτέμβριο του 2004 έως το Σεπτέμβριο του 2005. Το πρόγραμμα θα έχει ως στόχο να βοηθήσει τις γυναίκες που θα συμμετέχουν σε αυτό να καλύψουν την συνιστώμενη πρόσληψη ασβεστίου, καθώς και να καταγραφεί και να αξιολογηθεί η βελτίωση στους δείκτες υγείας στην διάρκεια του έτους. Για τις γυναίκες που θα διαπιστωθεί, ότι η πρόσληψη ασβεστίου από την διατροφή τους δεν είναι επαρκής θα χορηγηθεί συμπλήρωμα ασβεστίου, εγκεκριμένο από τον Ελληνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ). Κατά την διάρκεια του προγράμματος θα πραγματοποιηθούν συνολικά τέσσερις συναντήσεις. Σε κάθε συνάντηση θα γίνει έλεγχος δεικτών υγείας και διατροφής,, καθώς και κάποιες αιματολογικές εξετάσεις, όπως περιγράφεται πιο κάτω. Το σύνολο των μετρήσεων θα διεξαχθούν σε ΚΑΠΗ του δήμου και στον χώρο του Νοσοκομείου ΚΑΤ τις ακόλουθες χρονικές περιόδους: Νοέμβριος 2004, Φεβρουάριος 2005, Μάιος 2005 και Νοέμβριος 2005. Πριν από κάθε συνάντηση θα προηγείται τηλεφωνική επικοινωνία και κλείσιμο ραντεβού για την διευκόλυνση συμμετεχόντων στο πρόγραμμα. Επιστημονικός υπεύθυνος του προγράμματος εκ μέρους της Ιατρικής Σχολής Αθηνών είναι ο Κος Λυρίτης Γιώργος, Ιατρός, Ορθοπαιδικός-Χειρουργός, Αναπληρωτής Καθηγητής του Πανεπιστημίου Αθηνών και εκ μέρους του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου ο Κος Ιωάννης Μανιός, Λέκτορας του Τμήματος Διατροφής-Διαιτολογίας. Οι εξετάσεις στις οποίες δέχομαι να συμμετάσχω είναι οι ακόλουθες:

1. Διαιτολογικές συνήθειες/ συμπεριφορές

- Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και διήμερο ημερολόγιο καταγραφής καταναλισκόμενων τροφίμων

2. Σωματική άσκηση

- Ανάκληση και ημερολόγιο σωματικής άσκησης και χρήση επιταχυνσιομετρητών.

3. Σωματομετρήσεις

- Βάρος, Ύψος, Περιφέρειες, Δερματικές πτυχές.
- Μέτρηση σωματικής σύστασης με απορρόφηση ακτινών Χ διπλής ενέργειας (DXA)

- Έλεγχος εκτίμησης της οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο υπερήχων. Το μηχάνημα που θα χρησιμοποιηθεί είναι το Sahara® HOLOGIC

4. Βιοχημικές και αιματολογικές εξετάσεις

(Η λήψη αίματος θα γίνει με αποστειρωμένα εργαλεία μιας χρήσης και οι εθελοντές θα πρέπει να έχουν τηρήσει 12ωρη νηστεία, τα δε αποτελέσματα των εξετάσεων θα δοθούν συνολικά με το πέρας της μελέτης, το Νοέμβριο του 2005, ενώ ορισμένα θα δοθούν άμεσα):

I.Αποτελέσματα εξετάσεων που θα δοθούν άμεσα:

- Γενική αίματος
- Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Ολική χοληστερόλη
- HDL
- Τριγλυκερίδια
- SGOT
- SGPT
- Αλκαλική φωσφατάση
- Κρεατινίνη
- Γλυκόζη ορού
- Ασβέστιο
- Φώσφορος

II.Αποτελέσματα εξετάσεων που θα δοθούν τον Νοέμβριο του 2005:

-
- 25-Υδροξυβιταμίνη D3
- Cross Laps αίματος (CTX)
- Οστεοκαλσίνη (BGP)
- Παραθορμόνη (PTH)

6. Ημερολόγιο καταγραφής διάρκειας του επιπέδου της ημερήσιας έκθεσης στον ήλιο

- Χρήση ειδικού μικροσκοπικού και διακριτικού μετρητή (μεγέθους microchip)

7. Εκτίμηση μυϊκής δύναμης των άνω άκρων με ειδικά χειροδυναμόμετρα

Το παρόν πρόγραμμα, αλλά και οι εξετάσεις που προβλέπονται σε αυτό, είναι απολύτως δωρεάν.

Εγώ, η υπογράφουσα, κατανοώ τις παραπάνω εξηγήσεις και δίνω τη συναίνεσή μου για την εθελοντική συμμετοχή μου στο πρόγραμμα αυτό.

Οποιαδήποτε πληροφορία που αφορά εμένα και αποτέλεσμα εξετάσεων μου, τα οποία θα προκύψουν κατά τη διάρκεια της μελέτης θα παραμείνουν απόρρητα και δεν θα δημοσιευτούν ονομαστικά σε οποιαδήποτε δημοσίευση προκύψει από τη συγκεκριμένη μελέτη. Στο τέλος του προγράμματος, και αφού έχω συναινέσει να συμμετάσχω και τις τέσσερις φορές στις παραπάνω εξετάσεις, θα λάβω τα συνολικά αποτελέσματα των μετρήσεων και των εξετάσεων.

Η ημερομηνία γέννησής μου είναι/....../19.... Δηλώνω ότι υπογράφω αυτό το Συμφωνητικό Εθελοντικής Συμμετοχής με ελεύθερη βούληση.

Η σημερινή ημερομηνία είναι/....../2004.

Το παρόν υπογράφηκε υπό την παρουσία μου

Η εθελόντρια

Ο ερευνητής

(όνομα και υπογραφή)

(όνομα και υπογραφή)

Περίμετρος δεξιού βραχιονα σε cm	α _____ β _____ [_____ _____ _____].[_____ _____ _____]
Δερματική πτυχή δικεφάλου σε mm	α _____ β _____ [_____ _____ _____].[_____ _____ _____]
Δερματική πτυχή τρικεφάλου σε mm	α _____ β _____ [_____ _____ _____].[_____ _____ _____]
Δερματική πτυχή ωμοπλάτης σε mm	α _____ β _____ [_____ _____ _____].[_____ _____ _____]
Δερματική πτυχή λαγονίου σε mm	α _____ β _____ [_____ _____ _____].[_____ _____ _____]
Περίμετρος μέσης σε cm	α _____ β _____ [_____ _____ _____].[_____ _____ _____]
Περίμετρος λεκάνης σε cm	α _____ β _____ [_____ _____ _____].[_____ _____ _____]

Αρτηριακή Πίεση (mm Hg)	Συστολική	[__ __ __].[__]
	Διαστολική	[__ __ __].[__]

LH 1^η μέτρηση [][] 2^η μέτρηση [][] 3^η μέτρηση [][]

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ-ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24ΩΡΟΥ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ : _____

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ: ____ / ____ / ____

Κωδ. [__][__][__][__]

Κατάλογος τροφίμων που καταναλώθηκαν κατά την προηγούμενη ημέρα:

Ωρα	Είδος τροφής	Μάρκα τροφίμου	Ποσότητα τροφίμου	Τόπος κατανάλωσης
Πρό-γευμα				
Ενδιά-μεσα				
Μεση-μερια-νό				
Απο-γευμα-τινό				
Δείπνο				

Προ ύπνου				
--------------	--	--	--	--

Συμπληρώματα διατροφής (Ποια και πόσο συχνά):

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ

Ημερομηνία εξεταζόμενου:-----

Ονοματεπώνυμο εθελοντή:-----

Κωδικός αριθμός εθελοντή -----

1α. Πόσες ώρες βλέπετε τηλεόραση/ βίντεο ή παίζεις ηλεκτρονικά παιχνίδια/ιντερνετ τις καθημερινές;

.....

1β. Πόσες ώρες βλέπετε τηλεόραση/ βίντεο ή παίζεις ηλεκτρονικά παιχνίδια/ιντερνετ το Σαββατοκύριακο συνολικά;

.....

Οδηγίες για τη συμπλήρωση του 1^{ου} μέρους

Στον πίνακα 1 που ακολουθεί θα καταγράψετε τις δραστηριότητες του εξεταζόμενου που έγιναν σε οργανωμένη (π.χ. γυμναστήριο, ωδείο, σχολή χορού κ.λπ.) ή συστηματική μορφή (κολύμπι στη θάλασσα, πεζοπορία σε βουνό) κατά τη διάρκεια μιας εβδομάδας της περιόδουΓια κάθε μία από αυτές τις δραστηριότητες θα καταγράψετε και το χρόνο που διέθεσαν οι εξεταζόμενοι ολόκληρη την εβδομάδα (πόσες φορές χ πόσα λεπτά κάθε φορά), καθώς και τη κατηγορία έντασης στην οποία ανήκει και σύμφωνα με το παρακάτω παράδειγμα.

Πίνακας 1. Δραστηριότητες σε οργανωμένη ή συστηματική μορφή για μια εβδομάδα της περιόδου

Δραστηριότητες	Κατηγορίες έντασης	Χρόνος απασχόλησης (φορές χ λεπτά)	Συνολικά χρόνια συμμετοχής του εξεταζόμενου στη συγκεκριμένη δραστηριότητα
Παράδειγμα: Αεροβική (μέτρια ένταση)	B2	4 φορές χ 60΄	2 μήνες

Οδηγίες για τη συμπλήρωση του 2^{ου} μέρους

Το δεύτερο μέρος του ερωτηματολογίου περιλαμβάνει συνολικά (3) πίνακες και ορισμένες ερωτήσεις. Στους δύο πρώτους πίνακες (πίνακας 3α και 3β) θα καταγράψετε τις δραστηριότητες του εξεταζόμενου, για δυο συνεχόμενες και εργάσιμες ημέρες της περιόδου

Στον τρίτο πίνακα (πίνακας 3γ) θα καταγράψετε τις δραστηριότητες ενός Σαββάτου ή μιας Κυριακής της ίδιας περιόδου αλλά και ολόκληρης της ημέρας.

Η συμπλήρωση των τριών επόμενων πινάκων θα γίνει ως εξής:

Α. Δίπλα στην ώρα της ημέρα στη 2^η στήλη (δραστηριότητες) κάθε πίνακα να καταγράψετε τις δραστηριότητες του εξεταζόμενου για εκείνη την ώρα.

Β. Στην 3^η στήλη (κατηγορία έντασης) να καταγράψετε την κατηγορία της έντασης μόνο για τις δραστηριότητες με >4 METs (βλέπε παράρτημα).

Γ. Στην τελευταία στήλη (διάρκεια δραστηριότητας) να συμπληρώσετε τη διάρκεια της δραστηριότητας, μόνο γι' αυτές με >4 METs (βλέπε παράρτημα) και με διάρκεια περίπου 30 λεπτά ή και περισσότερο.

Παράδειγμα συμπλήρωσης πίνακα:

Ώρες ημέρας	Δραστηριότητες	Κατηγορία έντασης	Διάρκεια Δραστηριότητας με >4 METs και >30 λεπτά
Πρωί	Πρωινό	A3	-
Μεσημέρι	Αεροβική (μέτρια ένταση)	B2	60 λεπτά
Απόγευμα	Οικιακές Εργασίες	A1	-
Βράδυ	Τηλεόραση - Κάθισμα	A3	-

Δραστηριότητες 2 συνεχόμενων εργάσιμων ημερών της περιόδου

Πίνακας 3α. 1^η μέρα (καθημερινή)

Ώρες ημέρας	Δραστηριότητες	Κατηγορία έντασης	Διάρκεια δραστηριότητας με >4 METs και >30 λεπτά
-------------	----------------	-------------------	--

Πρωί			
Μεσημέρι			
Απόγευμα			
Βράδυ			

Πίνακας 3β. 2^η μέρα (καθημερινή)

Ώρες ημέρας	Δραστηριότητες	Κατηγορία έντασης	Διάρκεια δραστηριότητας με >4 METs και >30 λεπτά
Πρωί			
Μεσημέρι			
Απόγευμα			
Βράδυ			

Πίνακας 3γ. Δραστηριότητες ενός Σαββάτου ή μιας Κυριακής της περιόδου

.....

Ώρες ημέρας	Δραστηριότητες	Κατηγορία έντασης	Διάρ.δραστηρ. με >4 METs και >30 λεπτά

Πρωί			
Μεσημέρι			
Απόγευμα			
Βράδυ			

Συσχέτισε το χρόνο που αφιερώνεις σήμερα για να ασχοληθείς με τις δραστηριότητες έντασης Β, Γ, Δ με αυτόν που αφιέρωνες τον προηγούμενο χρόνο.

- Α. Αφιέρωνα λιγότερο χρόνο για σωματική άσκηση στο παρελθόν
 Β. Αφιέρωνα τον ίδιο χρόνο για σωματική άσκηση στο παρελθόν
 Γ. Αφιέρωνα περισσότερο χρόνο για σωματική άσκηση στο παρελθόν

Κατηγοριοποίηση της εργασίας, άσκησης, δραστηριοτήτων αναψυχής σε 4 ομάδες με βάση την μέση συχνότητά τους στο καρδιαγγειακό σύστημα και σε υποομάδες σύμφωνα με την επίδρασή τους στην οστική πυκνότητα.

A: χαμηλής έντασης για το καρδιαγγειακό σύστημα (<4 METs)

A1: χειρωνακτική εργασία χωρίς επίδραση στην οστική πυκνότητα

A2: χειρωνακτική εργασία με μέτρια έως υψηλή επίδραση στην οστική πυκνότητα

A3: δραστηριότητα αναψυχής χωρίς ή με ελάχιστη επίδραση στην οστική πυκνότητα

B: μέτριας έντασης για το καρδιαγγειακό σύστημα (4-7 METs)

B1: χειρωνακτική εργασία χωρίς ή με ελάχιστη επίδραση στην οστική πυκνότητα

B2: δραστηριότητα αναψυχής με μέτρια έως υψηλή επίδραση στην οστική πυκνότητα

B3: δραστηριότητα αναψυχής χωρίς ή με ελάχιστη επίδραση στην οστική πυκνότητα

Γ: υψηλής έντασης για το καρδιαγγειακό σύστημα (7-10 METs)

Γ1: χειρωνακτική εργασία με μέτρια έως υψηλή επίδραση στην οστική πυκνότητα

Γ2: δραστηριότητα αναψυχής με μέτρια έως υψηλή επίδραση στην οστική πυκνότητα

Γ3: δραστηριότητα αναψυχής χωρίς ή με ελάχιστη επίδραση στην οστική πυκνότητα

Δ: πολύ υψηλής έντασης για το καρδιαγγειακό σύστημα (≥10 METs)

Δ1: χειρωνακτική εργασία με μέτρια έως υψηλή επίδραση στην οστική πυκνότητα

Δ2: δραστηριότητα αναψυχής με μέτρια έως υψηλή επίδραση στην οστική πυκνότητα

Δ3: δραστηριότητα αναψυχής χωρίς ή με ελάχιστη επίδραση στην οστική πυκνότητα

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ:

1. Kemper HCG (ed). “The Amsterdam Growth Study, a longitudinal analysis of health, fitness and lifestyle”, HK Sports-science Monograph (6): 42-44, Human Kinetics: Champaign, IL, (1995)
2. Verschuur R and Kemper HCG “ Longitudinal changes in daily physical activity in girls and boys between age 12 and 18. In R Verschuur (ed), Daily physical activity and health (pp. 61-94). Haarlem, The Netherlands: B.V.Uitgeverij de Vrieseboch.
3. Jakes R.W et.al, “Patterns of physical activity and ultrasound attenuation by heel bone among Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer (EPIC Norfolk): population based study” BMJ, January 322: 1-5, (2001)