

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΜΗΜΑ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ
Β΄ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
«ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ»

Επιβλέπων :

Αναπληρωτής Καθηγητής Άρης Αντωνίου

**ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ ΣΕ
ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΕΛΛΗΝΙΔΕΣ ΜΕ ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΑ ΚΑΙ
ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΥΤΩΝ ΜΕ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΟΥΣ , ΟΡΜΟΝΙΚΟΥΣ ΚΑΙ
ΓΕΝΕΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΜΑΡΙΑΣ Τ. ΦΛΩΚΑΤΟΥΛΑ

ΑΘΗΝΑ

2014

*Στους γονείς μου
Στην μνήμη της γιαγιάς μου*

Ημερομηνία κατάθεσης αίτησης εκπόνησης Διδακτορικής Διατριβής:

13/6/07

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

10/10/07

Ημερομηνία ορισμού θέματος

9/1/08

Κατάθεση Πρώτης προόδου 6/2/2009, Δεύτερης προόδου 3/2/2010 και Τρίτης προόδου 3/11/14

Μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής :

Α. ΑΝΤΩΝΙΟΥ Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών (Επιβλέπων)

Ε. ΛΑΜΠΡΙΝΟΥΔΑΚΗ Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Κ. ΠΑΝΟΥΛΗΣ Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής :

Α. ΑΝΤΩΝΙΟΥ Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών (Επιβλέπων)

Ε. ΛΑΜΠΡΙΝΟΥΔΑΚΗ Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Κ. ΠΑΝΟΥΛΗΣ Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Γ. ΚΡΕΑΤΣΑΣ Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Λ. ΑΡΑΒΑΝΤΙΝΟΣ Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Σ. ΔΕΝΔΡΙΝΟΣ Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Αθηνών

Ξ. ΠΑΠΑΧΑΡΑΛΑΜΠΟΥΣ Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελ.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	7
---------------	---

ΚΕΦΑΛΙΟ 1

ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ	8
ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΤΡΗΣΗ ΟΣΤΟΥ ΚΑΙ ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ..	9
ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ.....	10
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ.....	10
ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΕΣ.....	12
Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΤΟΥΣ ΑΝΤΡΕΣ.....	12
ΤΙΜΕΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ.....	13
ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ.....	13
ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ.....	15
ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	15
ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	17
ΚΑΤΩΤΕΡΑ ΟΡΙΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ.....	20

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟ ΤΩΝ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΝΑΠΗΡΙΑΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ.....	23
ΕΥΡΩΠΗ.....	27
ΒΟΡΕΙΑ ΑΜΕΡΙΚΗ.....	39
ΝΟΤΙΑ ΑΜΕΡΙΚΗ.....	41
ΑΥΣΤΡΑΛΙΑ.....	47
ΑΣΙΑ.....	54
ΑΦΡΙΚΗ.....	58

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	59
ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ.....	62
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ.....	65
HDL.....	68
ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ.....	69
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....	70
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D.....	72
ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ.....	73
ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ.....	74

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ- ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	78
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....	79

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	80
ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ.....	83
ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ.....	84
ΕΠΙΛΟΓΗ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	85
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	86

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	87
-------------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	115
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	121
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	123
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ (ABSTRACT).....	124
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	127

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις βαθύτερες ευχαριστίες μου και τον απεριόριστο σεβασμό μου στα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής μου, τους καθηγητές κ.κ. Α. Αντωνίου Αναπληρωτή Καθηγητή του Α΄ Εργαστηρίου Ακτινολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών (Επιβλέπων), Ε. Λαμπρινουδάκη Αναπληρώτρια Καθηγήτρια της Β΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και Κ. Πανουλή Επίκουρο Καθηγητή της Β΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, υπό την επίβλεψη των οποίων εκπόνησα την παρούσα διδακτορική διατριβή με αντικείμενο τον επιπολασμό των σπονδυλικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές, ασυμπτωματικές Ελληνίδες με οστεοπενία και την συσχέτιση αυτών με δημογραφικούς, ορμονικούς και γενετικούς παράγοντες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Σύμφωνα με τον ορισμό που έχει δώσει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) οστεοπόρωση είναι μια συστηματική νόσος του ανθρώπινου σκελετού που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα (BMD-bone mineral density) και αλλοίωση της αρχιτεκτονικής του οστού με συνέπεια την αύξηση της ευθραυστότητας και την πιθανότητα κατάγματος (1,2).

Επομένως η διάγνωση βασίζεται στην αξιολόγηση της οστικής μάζας και της ποιότητας του οστού. Δεν υπάρχουν όμως επαρκή κλινικά μέσα για την ποιοτική αξιολόγηση του οστού, οπότε η διάγνωση στηρίζεται στη μέτρηση της οστικής μάζας.

Η κλινική σημασία της οστεοπόρωσης σχετίζεται με τα κατάγματα που προκύπτουν σαν συνέπεια αυτής καθώς και με τη θνητότητα και θνησιμότητα που τα ακολουθεί. Η χαμηλή οστική πυκνότητα αποτελεί ένα βασικό παράγοντα κινδύνου για τα κατάγματα, αλλά και άλλες ανωμαλίες του σκελετού συμβάλλουν στην ευθραυστότητα αυτού. Επιπλέον ποικίλοι μη σκελετικοί παράγοντες, όπως οι συχνές πτώσεις - αστάθεια, συμβάλλουν στον κίνδυνο καταγμάτων. Επομένως, ιδανικά, η αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου των καταγμάτων πρέπει να συμπεριλαμβάνει και αυτές τις παραμέτρους.

ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ

Η διάγνωση της οστεοπόρωσης βασίζεται στην μέτρηση της οστικής πυκνότητας (bone mineral density –BMD). Η οστεοπόρωση σε μετεμμηνοπαυσιακές ορίζεται ως BMD $-2,5$ SD ή λιγότερο κάτω από τη μέση τιμή για τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (T score $<-2,5$ SD).

Η DXA (Single and dual X-ray absorptiometry) χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας και την αξιολόγηση του μεταλλικού οστικού περιεχομένου σε ολόκληρο τον σκελετό καθώς και σε ειδικά σημεία, συμπεριλαμβανομένου και τα πιο επιρρεπή σε κατάγματα (1,3). Το μεταλλικό οστικό περιεχόμενο είναι το ποσό των μετάλλων (gr) στο σημείο που σαρώνεται και αφού διαιρεθεί με το εμβαδόν της περιοχής που μετριέται (cm^2), χρησιμοποιείται για να προκύψει μία τιμή BMD. Και οι δυο μέθοδοι προσφέρουν μια δισδιάστατη, τοπική εικόνα παρά μια αληθινή ογκομετρική πυκνότητα, για αυτό το μέγεθος του οστού επηρεάζει την φαινομενική πυκνότητα αφού η σχέση μεταξύ περιοχής και όγκου δεν είναι γραμμική. Παραδόξως αυτό το λάθος μπορεί να βελτιώσει την δυνατότητα πρόβλεψης του κινδύνου καταγμάτων από την τιμή του BMD, αφού το μέγεθος του οστού είναι καθοριστικό της οστικής δύναμης.

Η ακρίβεια της DXA στο ισχίο υπερβαίνει το 90% (1,4). Τα λάθη προκύπτουν για ποικίλους λόγους που σχετίζονται με την ίδια την τεχνική και τον τρόπο που εφαρμόζεται, καθώς και με άλλους παράγοντες όπως είναι η οστεομαλακία, η οστεοαρθρίτιδα της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου, οι αποτιτανώσεις των μαλακών μορίων (όπως της αορτής στην μέτρηση της σπονδυλικής στήλης), τα υποκείμενα μεταλλικά αντικείμενα, το σκιαγραφικό μέσο, προηγούμενο κάταγμα (σπονδυλικής στήλης, ισχίου και καρπού), σοβαρή σκολίωση, παχυσαρκία και ασκίτης.

Το BMD είναι ένας δείκτης οστικής μάζας μόνο εφόσον το οστό έχει πλήρως μεταλλοποιηθεί, για αυτό η παρουσία οστεομαλακίας, μιας επιπλοκής λόγω ανεπάρκειας της βιταμίνης D, θα οδηγήσει σε υποεκτίμηση της οστικής πυκνότητας. Η οστεοαρθρίτιδα στο ισχίο ή στην σπονδυλική στήλη είναι συχνή σε ηλικιωμένους και συμβάλλει στην μέτρηση της οστικής πυκνότητας αλλά όχι απαραίτητα και στην σκελετική δύναμη. Η ετερογένεια της πυκνότητας λόγω οστεοαρθρίτιδας ή προηγούμενου κατάγματος μπορεί εύκολα να ανιχνευθεί κατά την σάρωση και έτσι σε ορισμένες περιπτώσεις να αποκλεισθεί από την ανάλυση. Στην περίπτωση του ισχίου άλλες περιοχές ενδιαφέροντος όπως ο αυχέννας του μηριαίου οστού μπορεί να επιλεγθεί για να αποφύγουμε την άρθρωση.

Υπερηχογραφική μέτρηση του οστού

Η κατάσταση των οστών στην οστεοπόρωση μπορεί να μετρηθεί με ποσοτικές υπερηχογραφικές μεθόδους. Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι μέθοδοι είναι οι broad-band ultrasound attenuation και speed of sound στην πτέρνα. Επειδή αυτές οι τεχνικές δεν περιλαμβάνουν ιονίζουσα ακτινοβολία και μπορούν να προσφέρουν πληροφορίες για την δομική οργάνωση των οστών και της οστικής μάζας υπάρχει πολύ ενδιαφέρον στη χρήση τους. Για λόγους που θα αναφέρουμε παρακάτω δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν αυτές οι μέθοδοι στη διάγνωση της οστεοπόρωσης, αλλά ενδείξεις (1-5-8) υποστηρίζουν τη χρήση τους για την αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος σε ηλικιωμένες εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Αξονική τομογραφία

Ποσοτική αξονική τομογραφία έχει χρησιμοποιηθεί και στον περιφερικό σκελετό (κάτω άκρα) και στην σπονδυλική στήλη (1,9,11).

Οι σαρωτές της κλασσικής αξονικής τομογραφίας σώματος χρειάζονται βαθμονόμηση για να μετατρέψουν τα αποτελέσματα σε μονάδες σχετικές με τιμές BMD.

Η ποσοτική αξονική τομογραφία είναι πιο χρήσιμη στην αξιολόγηση της πυκνότητας του σπογγώδους οστού γιατί προσφέρει μέτρηση της πραγματικής ογκομετρικής πυκνότητας του οστού παρά ένα αποτέλεσμα από μια ορισμένη περιοχή (όπως γίνεται στην περίπτωση της DXA). Το σπογγώδες οστό ανταποκρίνεται περισσότερο από το φλοιό σε πολλές παρεμβάσεις. Η αξονική τομογραφία μπορεί, επομένως, να

χρησιμοποιηθεί για να παρακολουθηθεί το αποτέλεσμα της θεραπείας (2). Επιπλέον η τεχνική αποφεύγει την επίδραση της εκφυλιστικής νόσου, ένα ειδικό μειονέκτημα της DXA στη σπονδυλική στήλη. Τα κύρια μειονεκτήματα της αξονικής τομογραφίας είναι η υψηλή έκθεση στην ακτινοβολία, δυσκολίες στον ποιοτικό έλεγχο και το υψηλό κόστος συγκριτικά με την DXA.

Ακτινογραφία

Η οστεοπόρωση μπορεί συχνά να διαγνωσθεί από τις απλές ακτινογραφίες, μολονότι με χαμηλή ευαισθησία. Επιπλέον υπάρχουν ορισμένα ειδικά χαρακτηριστικά της οστεοπόρωσης που είναι ορατά με αυτή την τεχνική που βοηθούν στην διάγνωση ή και την διαφορική διάγνωση. Υποκλινικό σπονδυλικό κάταγμα είναι ισχυρός παράγοντας κινδύνου για επακόλουθα κατάγματα, για παράδειγμα, και σε άλλα σημεία της σπονδυλικής στήλης αλλά και σε άλλες θέσεις επιρρεπείς στην οστεοπόρωση. Για αυτό υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον στην αναγνώριση σπονδυλικών παραμορφώσεων εξαιτίας της οστεοπόρωσης που διαφορετικά θα είχαν διαλάθει από την κλινική αξιολόγηση.

Από τις πολλές τεχνικές που έχουν αναπτυχθεί για την εκτίμηση της οστικής μάζας, το μεταλλικό περιεχόμενο των οστών, και οτιδήποτε σχετικά με τη σκελετική μάζα και δομή, η μέθοδος που έχει επικεντρώσει τη μεγαλύτερη προσοχή σχετικά με την τεχνική ανάπτυξη και τη βιολογική εγκυρότητα είναι η DXA, που θεωρείται το gold standard στη διάγνωση της οστεοπόρωσης (12).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Ο πιο εύκολος τρόπος για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης με τις μετρήσεις της οστικής πυκνότητας είναι να ορίσουμε μια ουδό, δηλ ένα κατώτερο όριο για το BMD που να περιλαμβάνει τους περισσότερους ασθενείς με οστεοπορωτικά κατάγματα. Οι μετρήσεις της οστικής πυκνότητας όμως πρέπει να εκτιμούν και το μελλοντικό κίνδυνο κατάγματος, οπότε περισσότερες από μια τιμές θα χρειαστούν.

Η σκελετική μάζα και οστική πυκνότητα παραμένουν σχετικά σταθερές, αφού η ανάπτυξη έχει σταματήσει, μέχρι περίπου την ηλικία των 50 χρόνων (13). Η περιεκτικότητα των οστών σε μέταλλα σε νέους υγιείς ενήλικες (μέγιστη οστική μάζα) έχουν περίπου κανονική κατανομή Gauss, ανεξάρτητα από τη χρησιμοποιούμενη τεχνική. Κατά συνέπεια, οι τιμές της οστικής πυκνότητας στις γυναίκες μπορεί να εκφραστούν σε σχέση με έναν πληθυσμό αναφοράς με μονάδες τυπικής απόκλισης (SD). Αυτή η δυνατότητα μειώνει τις δυσκολίες που συνδέονται με τις διαφορές στη βαθμονόμηση μεταξύ των μέσων. Όταν οι SDs χρησιμοποιούνται σε σχέση με το νεαρό, υγιή πληθυσμό, η μέτρηση αυτή αναφέρεται ως T-score. Για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν

προταθεί από τον ΠΟΥ τέσσερις γενικές διαγνωστικές κατηγορίες και έχουν τροποποιηθεί από το Διεθνές Ίδρυμα Οστεοπόρωσης, για τις μετρήσεις που γίνονται με την DXA(3,12) :

- Φυσιολογική οστική μάζα : BMD του ισχίου λιγότερο από 1 SD κάτω από τη μέση τιμή αναφοράς για τις νεαρές ενήλικες γυναίκες (T- score \geq - 1).
- Χαμηλή οστική μάζα (οστεοπενία) : BMD του ισχίου περισσότερο από 1 SD κάτω από τη μέση τιμή αναφοράς για τις νεαρές ενήλικες γυναίκες αλλά λιγότερο από 2,5 SD κάτω από αυτή την τιμή (T score $<$ -1 και $>$ -2, 5).
- Οστεοπόρωση: BMD του ισχίου πάνω από 2,5 SD κάτω από μέση τιμή αναφοράς για τις νεαρές ενήλικες γυναίκες (T score \leq -2, 5).
- Σοβαρή οστεοπόρωση (εγκατεστημένη οστεοπόρωση): BMD του ισχίου πάνω από 2,5 SD κάτω από τη μέση τιμή αναφοράς για τις νεαρές ενήλικες γυναίκες με παρουσία ενός ή περισσότερων παθολογικών καταγμάτων.

Στις γυναίκες, η απώλεια οστού συμβαίνει κυρίως μετά την εμμηνόπαυση. Το 15% των νεαρών, υγείων γυναικών έχει ένα T- score μικρότερο από -1 και έτσι έχει χαμηλή οστική μάζα ή οστεοπενία (14,15). Λόγω της κανονικής κατανομής για την BMD, περίπου 0,5% των γυναικών πέφτει στην οστεοπορωτική περιοχή, με T- score -2, 5 ή λιγότερο (14). Επιπλέον το ποσοστό των γυναικών που πλήττονται από οστεοπόρωση σε ένα ανατομικό σημείο αυξάνει σημαντικά με την ηλικία με τον ίδιο τρόπο που αυξάνει ο κίνδυνος κατάγματος με την ηλικία (14). Πράγματι η αύξηση του επιπολασμού είναι περίπου εκθετική και συμφωνεί με το πρότυπο της αύξησης της συχνότητας πολλών οστεοπορωτικών καταγμάτων σε ηλικιωμένες γυναίκες. Όταν οι μετρήσεις γίνονται σε ένα σημείο, για παράδειγμα στο ισχίο, τότε ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης του ισχίου σε λευκές γυναίκες ηλικίας 50 ετών και άνω είναι περίπου μια στις έξι, το οποίο βρίσκεται κοντά στον κίνδυνο του κατάγματος του ισχίου στη διάρκεια της ζωής τους (16).

ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Το T-score δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί, για τη διάγνωση, όταν χρησιμοποιούνται διαφορετικές τεχνικές μέτρησης ή όταν βασίζεται σε μετρήσεις που λαμβάνονται από διαφορετικές περιοχές, δεδομένου ότι το T-score που προκύπτει από διαφορετικά σημεία και με διαφορετικές τεχνικές δεν αποδίδει τις ίδιες πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο κατάγματος. Οι λόγοι για αυτή τη διακύμανση περιλαμβάνουν διαφορές στη διαστρωμάτωση του κινδύνου για τις διάφορες τεχνικές για την πρόβλεψη του κατάγματος, οι πληθυσμιακές διαφοροποιήσεις της SD, και οι αλλαγές στον ρυθμό της απώλειας της οστικής μάζας με την ηλικία (12,17).

Για τη διάγνωση η μέτρηση DXA στο ισχίο είναι η σημαντικότερη σχετικά με την παραδοχή ενός επιλεγμένου ανατομικού σημείου μέτρησης της οστικής πυκνότητας. Αυτό οφείλεται στο ότι έχει την υψηλότερη προγνωστική αξία για τα κατάγματα ισχίου (20), η οποία είναι και η πιο σοβαρή επιπλοκή της οστεοπόρωσης και προβλέπει τον κίνδυνο όλων των καταγμάτων. Από αυτή την παραδοχή δεν πρέπει να συναχθεί ότι και οι άλλες τεχνικές ή οι μετρήσεις με τη μέθοδο DXA σε άλλες ανατομικές θέσεις δεν είναι χρήσιμες.

Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΤΟΥΣ ΑΝΤΡΕΣ

Οι διαγνωστικές οριακές τιμές για τους άνδρες έχουν οριστεί λιγότερο καλά από ό,τι για τις γυναίκες. Πολλές μελέτες (21 – 25) έχουν εξετάσει τον κίνδυνο κατάγματος σε άνδρες και γυναίκες και έχουν καταλήξει σε ποικίλα συμπεράσματα όπως ότι ο κίνδυνος αυξάνεται με τη μείωση της οστικής πυκνότητας, ενώ η οριακή τιμή για τον κίνδυνο κατάγματος σε άλλες είναι η ίδια και σε άλλες διαφέρει μεταξύ των δύο φύλων.

Υπάρχουν αρκετοί λόγοι για αυτές τις αποκλίσεις:

Πρώτον η σχέση μεταξύ BMD και του κινδύνου κατάγματος αλλάζει με την ηλικία (26,27) έτσι ώστε η προσαρμογή λόγω ηλικίας είναι απαραίτητη.

Δεύτερον μια διαφορά μεταξύ των δύο φύλων στην διαστρωμάτωση του κινδύνου θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα των διαφορών στις μετρήσεις της SD.

Τρίτον τα στοιχεία από την παραπομπή των πληθυσμών των οστεοπορωτικών ανδρών και γυναικών θα μπορούσε να είναι προδιαθετημένα (biased).

Αυτές οι δυσκολίες μπορούν να ξεπεραστούν με δειγματοληψία σε τυχαίους πληθυσμούς και εκφράζοντας τον κίνδυνο ως συνάρτηση του BMD ή τυποποιημένη T σκορ , προσαρμόζοντας το στην ηλικία . Λίγες διαθέσιμες μελέτες (28 , 29) δείχνουν ότι ο κίνδυνος κατάγματος του ισχίου είναι παρόμοιος σε άνδρες και σε γυναίκες για κάθε δεδομένη BMD . Τέτοιες μελέτες δείχνουν ότι μια παρόμοια οριακή τιμή για το BMD του ισχίου που χρησιμοποιείται σε γυναίκες μπορεί να χρησιμοποιεί στη διάγνωση της οστεοπόρωσης στους άνδρες , δηλαδή , μια τιμή BMD 2,5 SD κάτω από το μέσο όρο για τις γυναίκες.

ΤΙΜΕΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Ιδιαίτερης σημασίας είναι ο τύπος των τιμών αναφοράς που χρησιμοποιείται, οι οποίες θα πρέπει να λαμβάνονται από κατάλληλο πληθυσμό. Μικρές διαφορές μεταξύ των τιμών αναφοράς επηρεάζουν σημαντικά τον αριθμό των ατόμων με BMD κάτω από μια οριακή τιμή. Η τρέχουσα σύσταση του Διεθνούς Ιδρύματος Οστεοπόρωσης και της ΠΟΥ είναι να χρησιμοποιούνται ως τιμές αναφοράς οι τιμές που αναφέρονται σε γυναίκες ηλικίας 20-29 ετών (12) (χρησιμοποιείται στη βάση δεδομένων αναφοράς του National Health and Nutrition Examination Survey) .

ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ

DXA ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ

Η κλινική εκδήλωση της οστεοπόρωσης είναι τα κατάγματα που προκύπτουν. Για αυτό υπάρχει σημαντικό ενδιαφέρον στην προγνωστική χρήση μετρήσεων οστικής πυκνότητας, δηλαδή την ικανότητά τους να προβλέπουν την πιθανότητα καταγμάτων. Υπό την έννοια αυτή η ακρίβεια των τεχνικών δεν είναι η ακρίβεια στη μέτρηση του BMD, αλλά η ευαισθησία τους και ειδικότητα τους να προβλέψουν κατάγματα. Πολλές καλά ελεγχόμενες προοπτικές μελέτες με DXA ιδιαίτερα σε ηλικιωμένες γυναίκες, υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος κατάγματος διπλασιάζεται περίπου για κάθε μείωση του BMD κατά 1 SD (20).

Η διαβάθμιση του κινδύνου (αύξηση του κινδύνου κατάγματος ανάλογα με την μεταβολή της τιμής του BMD) εξαρτάται από τη χρησιμοποιούμενη τεχνική, την ανατομική θέση της μέτρησης και το κάταγμα ενδιαφέροντος. Γενικότερα στις μετρήσεις που χρησιμοποιείται η παραδοχή μιας επιλεγμένης ανατομικής θέσης για τη μέτρηση , η μέτρηση στην επιλεγμένη περιοχή προβλέπει τον υψηλότερο βαθμό κινδύνου κατάγματος για την αντίστοιχη περιοχή. Για παράδειγμα οι μετρήσεις στο ισχίο προβλέπουν κάταγμα ισχίου με μεγαλύτερη δύναμη από ό,τι μετρήσεις στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ή στο αντιβράχιο. Η διαβάθμιση του κινδύνου κυμαίνεται από 1,5 έως 3,0 για

κάθε μείωση της οστικής πυκνότητας κατά 1 κλίση SD . Η διαβάθμιση του κινδύνου για διαφορετικές ανατομικές περιοχές είναι ανεξάρτητη από την ηλικία.

Τα χαρακτηριστικά απόδοσης των υπερήχων είναι παρόμοια για προγνωστική χρήση. Τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών δείχνουν ότι οι μετρήσεις με τεχνικές υπερήχων συνδέονται με 1.5-πλάσια με 2,0-πλάσια αύξηση του κινδύνου για κάθε μείωση του BMD κατά 1 SD (5). Τα ευρήματα σε ορισμένες, αλλά όχι όλες, τις μελέτες δείχνουν ότι το υπερηχογράφημα μπορεί να μετρήσει κάποιες πτυχές της κατάστασης του σκελετού και της ευθραυστότητας αυτού που δεν μπορούν να μετρηθούν με τις προαναφερθέντες τεχνικές μόνο (7,30,31).

Η εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος με τη μέτρηση του BMD είναι παρόμοια με την εκτίμηση του κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης του αίματος. Με τον ίδιο τρόπο που ένας ασθενής διαγιγνώσκεται με υπέρταση όταν η τιμή της πίεσης του αίματος είναι πάνω από μια τιμή ουδό, η διάγνωση της οστεοπόρωσης βασίζεται στην τιμή του BMD κάτω από ένα κατώτατο όριο που έχει οριστεί. Όπως και στην περίπτωση της αρτηριακής πίεσης, δεν υπάρχει κατώτατο όριο στην τιμή του BMD που διακρίνει απόλυτα μεταξύ εκείνων που θα έχουν κλινική εκδήλωση ή όχι.

Η δυνατότητα πρόβλεψης κατάγματος του ισχίου με τη μέτρηση του BMD είναι ανάλογη εκείνης της αρτηριακής πίεσης στην πρόβλεψη εγκεφαλικού επεισοδίου , η οποία είναι σημαντικά καλύτερη από ό,τι η χρήση της χοληστερόλης του ορού στην πρόβλεψη της νόσου των στεφανιαίων αγγείων. Παρ'όλα αυτά, μια φυσιολογική τιμή στη μέτρηση της οστικής πυκνότητας δεν αποτελεί εγγύηση ότι δεν θα συμβεί κάταγμα παρά μόνο ενδεικτική ότι ο κίνδυνος κατάγματος είναι μειωμένος. Αντιστρόφως, εάν η τιμή του BMD είναι ενδεικτική οστεοπόρωσης τότε η πιθανότητα του κατάγματος αυξάνεται. Στην ηλικία των 50 ετών το ποσοστό των γυναικών με οστεοπόρωση που θα έχει κάταγμα ισχίου, σπονδυλικής στήλης, ή αντιβραχίου ή εγγύς βραχιονίου στην επόμενη δεκαετία, δηλαδή θετική προγνωστική αξία, είναι περίπου 45%. Το ποσοστό ανίχνευσης για αυτά τα κατάγματα (ευαισθησία) είναι, ωστόσο, χαμηλό , και το 96% αυτών των καταγμάτων θα προκύψουν σε γυναίκες χωρίς οστεοπόρωση. Η χαμηλή ευαισθησία είναι ένας από τους λόγους που ο διαδεδομένος προσυμπτωματικός έλεγχος (screening) του πληθυσμού δεν συνιστάται σε γυναίκες κατά την εμμηνόπαυση (3).

ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ

Οι βιοχημικοί δείκτες του οστικού μεταβολισμού μπορούν να διαιρεθούν σε δύο ομάδες: δείκτες απορρόφησης και δείκτες σχηματισμού οστού (34). Οι κύριοι δείκτες σχηματισμού των οστών είναι η ολική αλκαλική φωσφατάση, το οστικό ισοένζυμο της αλκαλικής φωσφατάσης, η οστεοκαλσίνη και τα προπεπτίδια προκολλαγόνου του τύπου I κολλαγόνου. Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι δείκτες οστικής απορρόφησης είναι η υδροξυπρολίνη και οι διασταυρωμένες συνδέσεις του πυριδινίου και τα σχετικά πεπτίδια τους. Οι δείκτες των οστών αυξάνονται μετά την εμμηνόπαυση και τα αποτελέσματα αρκετών μελετών δείχνουν ότι ο ρυθμός της οστικής απώλειας ποικίλει ανάλογα με την τιμή του δείκτη. Μια δυνατή κλινική εφαρμογή των βιοχημικών δεικτών του οστικού μεταβολισμού είναι στην εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος. Ευρήματα προοπτικών μελετών δείχνουν μια σύνδεση μεταξύ οστεοπορωτικών καταγμάτων και δεικτών οστικού μεταβολισμού, ανεξάρτητα από την οστική πυκνότητα σε γυναίκες κατά την εμμηνόπαυση (35,36) και σε ηλικιωμένες γυναίκες (37). Σε ηλικιωμένες γυναίκες με τις τιμές των δεικτών απορρόφησης να υπερβαίνουν το εύρος αναφοράς για τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ο κίνδυνος κατάγματος αυξάνεται περίπου δύο φορές. Αυτά τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι μια συνδυασμένη προσέγγιση του BMD και των δεικτών του οστικού μεταβολισμού θα μπορούσε να βελτιώσει την δυνατότητα πρόβλεψης των καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (38).

ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Πολλοί παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση έχουν ταυτοποιηθεί (πίνακας 1). Γενικότερα οι παράγοντες κινδύνου δεν έχουν μεγάλη ειδικότητα και ευαισθησία στην πρόβλεψη του BMD ή του κινδύνου κατάγματος (39,42). Επιπλέον ορισμένοι παράγοντες κινδύνου διαφέρουν σε σημασία ανάλογα με την ηλικία. Για παράδειγμα, παράγοντες κινδύνου για την πτώση π.χ. διαταραχές της όρασης, μειωμένη κινητικότητα, και η θεραπεία με ηρεμιστικά είναι πιο προγνωστικοί του κατάγματος στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με νεότερα άτομα (43).

Πίνακας 1: Παράγοντες κινδύνου για οστεοπορωτικά κατάγματα

γυναικείο φύλο
πρόωρη εμμηνόπαυση
ηλικία
πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής αμηνόρροια
Πρωτογενής και δευτερογενής υπογοναδισμός
ασιατική ή λευκή φυλή
προηγούμενο κάταγμα ευπάθειας
χαμηλή οστική πυκνότητα
θεραπεία με κορτικοστεροειδή
οικογενειακό ιστορικό κατάγματος του ισχίου
ασθενής οπτική οξύτητα
χαμηλό σωματικό βάρος
νευρομυϊκές διαταραχές
κάπνισμα
υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ
μακροχρόνια ακινητοποίηση
χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου
ανεπάρκεια βιταμίνης D

Ο υπογοναδισμός είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την οστεοπόρωση και στα δύο φύλα. Σε νεαρές γυναίκες ο υπογοναδισμός μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής σε καταστάσεις όπως νευρογενής ανορεξία, αμηνόρροια που προκαλείται από άσκηση, χρόνιες ασθένειες, προλακτιναιμία και γυναικολογικές παθήσεις. Η πρόωρη εμμηνόπαυση, είτε αυτόματη είτε προκαλούμενη από χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία συνδέεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης. Στους άνδρες ο υπογοναδισμός μπορεί να προκληθεί από διάφορες διαταραχές όπως το σύνδρομο Klinefelter, υποϋποφυσισμό, προλακτιναιμία και ευνουχισμό, όπως μετά από χειρουργική επέμβαση του προστάτη.

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών είναι μια σημαντική αιτία της οστεοπόρωσης. Η απώλεια οστού πιστεύεται ότι είναι πιο γρήγορη στους πρώτες μήνες της αγωγής και επηρεάζει τόσο τον σκελετό στο σύνολο του, αλλά είναι πιο έντονη στην σπονδυλική στήλη, όπου κυριαρχεί το σπογγώδες οστό. Η οστική απώλεια μπορεί να αποφευχθεί με τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (44). Αν και η απόκριση του σκελετού στα κορτικοστεροειδή κυμαίνεται στους ασθενείς ,

οι υψηλές δόσεις συνδέονται γενικά με περισσότερες αρνητικές επιδράσεις στο σκελετικό σύστημα, ενώ οι ημερήσιες δόσεις πρεδνιζολόνης κάτω από 7,5 mg είναι λιγότερο πιθανό να οδηγήσει σε αυξημένα ποσοστά οστικής απώλειας και επομένως σε κάταγμα (45).

Επιπλέον το ιστορικό κατάγματος λόγω ευθραυστότητας του οστού είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για περαιτέρω κατάγματα π.χ. ο κίνδυνος κατάγματος του ισχίου αυξάνεται περισσότερο από δύο φορές μετά από προηγούμενο κάταγμα του ισχίου ή της σπονδυλικής στήλης. Αυτό ο κίνδυνος μειώνεται αν και εξακολουθεί να υπάρχει εάν το ανατομικό σημείο των προηγούμενων καταγμάτων είναι το αντιβράχιο (ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 1,9) ή το εγγύς βραχιόνιο. Ο κίνδυνος κατάγματος της σπονδυλικής στήλης αυξάνεται ομοίως μετά από προηγούμενο κάταγμα στο ισχίο, στη σπονδυλική στήλη, το αντιβράχιο ή το εγγύς βραχιόνιο (46). Η παρουσία δύο ή περισσότερων σπονδυλικών καταγμάτων συνδέεται με μια 12-πλάσια αύξηση του κινδύνου κατάγματος για κάθε συγκεκριμένη τιμή BMD (47).

Τα αποτελέσματα των μελετών των καταγμάτων του ισχίου σε άνδρες και γυναίκες καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος σε διαταραχές που σχετίζονται με δευτεροπαθή οστεοπόρωση, όπως υπερθυρεοειδισμός, γαστρική χειρουργική επέμβαση, και υπογοναδισμός (39,48,50). Υπάρχει επίσης μεγαλύτερος κίνδυνος για κάταγμα ισχίου σε καταστάσεις που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πτώσης όπως ημιπληγία, νόσος του Πάρκινσον, άνοια, ίλιγγος, αλκοολισμός και τύφλωση (24,48).

Από τους παράγοντες κινδύνου που αναγράφονται στον πίνακα 1, το κάπνισμα, το αλκοόλ και η ελλιπής διατροφή σε ασβέστιο είναι οι λιγότερο σημαντικοί. Η πλήρης ακινητοποίηση οδηγεί σε ταχεία απώλεια οστού, αλλά ενδείξεις ότι έλλειψης σωματικής άσκησης αυξάνει τον κίνδυνο της οστεοπόρωσης δεν είναι τόσο καλά τεκμηριωμένες. Ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την οστεοπόρωση και για τα κατάγματα, πιθανώς λόγω της σύνδεσής του με το μέγεθος των οστών. Τέλος ένα κληρονομικό ιστορικό κατάγματος του ισχίου αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για κάταγμα. Στην περίπτωση αυτή για κάθε τιμή BMD ο κίνδυνος κατάγματος του ισχίου αυξάνεται περίπου δύο φορές (40).

ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Επί του παρόντος δεν υπάρχει καθολικά αποδεκτό screening test για τον εντοπισμό ατόμων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο κατάγματος. Η δοκιμή που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης, η μέτρηση της οστικής πυκνότητας, έχει χαμηλή ευαισθησία (ποσοστό

ανίχνευσης) στην αποδεκτή ειδικότητα. Έτσι ο κίνδυνος κατάγματος είναι πολύ υψηλός όταν η τιμή του BMD είναι οστεοπορωτική, αλλά ο κίνδυνος κατάγματος δεν είναι αμελητέος όταν η τιμή BMD είναι φυσιολογική. Επειδή άλλοι παράγοντες εκτός από την τιμή BMD που συμβάλλουν ανεξάρτητα στον κίνδυνο κατάγματος μπορούν να μετρηθούν, στρατηγικές διαλογής για την πρόβλεψη κατάγματος θα μπορούσε να αναπτυχθούν στο μέλλον. Μια τέτοια στρατηγική είναι πιθανό να απευθύνεται σε ηλικιωμένα άτομα στα οποία η πιθανότητα κατάγματος είναι υψηλότερη, καθώς και η επικράτηση πολλών από τους παράγοντες κινδύνου, συγκριτικά με τις γυναίκες σε εμμηνόπαυση.

Λόγω απουσίας ενός επικυρωμένου screening test συνιστάται μια στρατηγική ανίχνευσης ασθενών όπου αυτοί έχουν οριστεί λόγω παρουσίας κατάγματος ή από την παρουσία άλλων ισχυρών παραγόντων κινδύνου για κάταγμα, και στη συνέχεια αξιολογούνται με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας (πίνακας 2). Η στρατηγική αυτή αποτελεί τη βάση προσέγγισης των περιπτώσεων που χρησιμοποιείται ευρέως στην Ευρώπη και την USA (4,51,52).

Στην Ευρώπη θεραπεία συνιστάται σε οστεοπορωτικές τιμές του BMD, αλλά στις ΗΠΑ είναι λιγότερο αυστηρά τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται. Δεν χρειάζεται όλοι οι ασθενείς με τέτοιους παράγοντες κινδύνου διαγνωστική αξιολόγηση. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με περισσότερα από ένα σπονδυλικό κατάγματα θα πρέπει να προσφέρεται θεραπεία ανεξαρτήτως της πυκνότητας των οστών τους, αν και η μέτρηση της θα μπορούσε να βοηθήσει στην παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας.

Η χρήση παραγόντων κινδύνου των καταγμάτων ανεξάρτητα από την οστική πυκνότητα βελτιώνει την ευαισθησία της αξιολόγησης για οποιαδήποτε ειδικότητα (33,53). Αυτοί παράγοντες μπορεί να χρησιμοποιηθούν για να την ενίσχυση των δοκιμασιών ανίχνευσης των ασθενών με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων, αλλά χρειάζεται προσοχή κατά τη χρήση των ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου για τον εντοπισμό ατόμων για θεραπείες που επηρεάζουν τον σκελετικό μεταβολισμό. Για παράδειγμα οι αναστολείς του οστικού μεταβολισμού μπορεί να μην είναι αποτελεσματικοί σε πληθυσμούς που επιλέγονται βάσει μιας πτώσης. Με αυτή την επιφύλαξη, οι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να ενισχύσουν την προγνωστική αξία του BMD.

Πίνακας 2 : Ενδείξεις για τη μέτρηση οστικής πυκνότητας

1) Παρουσία ισχυρών παραγόντων κινδύνου

Χαμηλά οιστρογόνα

Πρόωρη εμμηνόπαυση (< 45 ετών)

Μακροχρόνια δευτεροπαθής αμηνόρροια (> 1 έτος)

Πρωτοπαθής υπογοναδισμός

Θεραπεία με κορτικοστεροειδή (πρεδνιζολόνη - ή ισοδύναμο $\geq 7,5$ mg /ημέρα πάνω από 6 μήνες)

Οικογενειακό ιστορικό από τη μητέρα κατάγματος του ισχίου

Χαμηλός δείκτης μάζας σώματος (< 19 kg/m²)

Άλλες διαταραχές που συνδέονται με την οστεοπόρωση

Νευρογενής ανορεξία

Σύνδρομα δυσαπορρόφησης, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατικής νόσου και της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου

Μετά από μεταμόσχευση

Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Υπερθυρεοειδισμός

Μακροχρόνια ακινητοποίηση

Σύνδρομο Cushing

Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

2) Ακτινογραφικά σημεία οστεοπενίας/οστεοπόρωσης ή παραμόρφωσης της σπονδυλικής

3) Προηγούμενο κάταγμα, ιδιαίτερα της σπονδυλικής στήλης ή του καρπού

4) Απώλεια ύψους, θωρακική κύφωση (μετά από ακτινολογική επιβεβαίωση των σπονδυλικών παραμορφώσεων)

International Osteoporosis.

Ένα παράδειγμα της χρήσης των ανεξαρτήτων παραγόντων κινδύνου παρέχεται από την αλληλεπίδραση των βιοχημικών δεικτών του οστικού μεταβολισμού και της οστικής πυκνότητας. Αποτελέσματα της μελέτης των Epidos (54) δείχνουν ανεξάρτητη συμβολή της οστικής πυκνότητας και των δεικτών απορρόφησης στον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου σε ηλικιωμένους γυναίκες με μέση ηλικία 81 ετών (54) . Σε αυτή την ηλικία, ο μέσος υπολειπόμενος 10-ετής κίνδυνος κατάγματος του ισχίου είναι 15%. Επιλέγοντας γυναίκες με οστεοπόρωση, ο 10-ετής κίνδυνος για τα κατάγματα ισχίου ανέρχεται σε 25%. Η επιλογή των γυναικών βάσει των

τιμών των δεικτών απορρόφησης πάνω από το φάσμα τιμών για προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δείχνει ένα κίνδυνο 33%. Με το συνδυασμό της χαμηλής τιμής BMD του ισχίου και τον υψηλό δείκτη απορρόφησης, ο 10-ετής κίνδυνος κατάγματος είναι 49% (38). Οι εκτιμήσεις αυτές οδήγησαν στην άποψη ότι τα όρια παρέμβασης θα πρέπει να βασίζονται στον κίνδυνο καταγμάτων και όχι σε κάποια συγκεκριμένο επίπεδο του BMD. Η χρήση μεγαλύτερων τυπικών αποκλίσεων κινδύνου κατάγματος σε συνδυασμό με τους παράγοντες κινδύνου όχι μόνο βελτιώνει το ποσοστό ανίχνευσης, αλλά επίσης διευρύνει και τον πληθυσμό που μπορεί να επιλεγεί με συγκεκριμένο κατώτατο όριο του κινδύνου. Ας πούμε, για παράδειγμα αν θέλαμε να προσδιορίσουμε τα άτομα με κίνδυνο κατάγματος τρεις φορές μεγαλύτερο από τον μέσο κίνδυνο για το γενικό πληθυσμό μια δοκιμή με μία διαβάθμιση του κινδύνου 2.0 SD θα προσδιορίσει 2,7% του πληθυσμού, ενώ μία δοκιμή με μία διαβάθμιση του κινδύνου 3.0 SD θα ανιχνεύει το 6,1% του πληθυσμού (55).

ΚΑΤΩΤΑΤΑ ΟΡΙΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ

Ο απόλυτος κίνδυνος εξαρτάται από την ηλικία και το προσδόκιμο ζωής, καθώς και από τον παρόν σχετικό κίνδυνο (56). Η εκτίμηση του κινδύνου στη διάρκεια της ζωής είναι πολύ σημαντική αν ληφθεί υπόψη η επιβάρυνση της οστεοπόρωσης στην κοινωνία και τα αποτελέσματα των στρατηγικών παρέμβασης. Για διάφορους λόγους είναι λιγότερο σημαντική για την εκτίμηση του κινδύνου των ατόμων στα οποία η θεραπεία θα μπορούσε να προβλεφθεί: Πρώτον οι θεραπείες δεν εφαρμόζονται για μια ζωή, λόγω των παρενεργειών της συνεχιζόμενης θεραπείας π.χ. η θεραπεία ορμονικής αντικατάστασης ή η μη σωστή συμμόρφωση. Επιπλέον η σκοπιμότητα της δια βίου παρεμβάσεως δεν έχει δοκιμαστεί με διεθνείς μελέτες (52). Δεύτερον η προγνωστική αξία της χαμηλής οστικής πυκνότητας και ορισμένων άλλων παραγόντων κινδύνου για τον κίνδυνο κατάγματος μειώνεται με το πέρασμα του χρόνου (57). Τέλος η εμπιστοσύνη στις εκτιμήσεις μειώνεται με το χρόνο λόγω της αβεβαιότητας σχετικά με τις μελλοντικές τάσεις της θνησιμότητας. Για το λόγο αυτό το Διεθνές Ίδρυμα Οστεοπόρωσης και η ΠΟΥ συνιστά ότι ο κίνδυνος κατάγματος θα πρέπει να εκφράζεται ως απόλυτος κίνδυνος πάνω από 10 έτη (12). Η περίοδος αυτή καλύπτει την πιθανή διάρκεια της θεραπείας και τα οφέλη που μπορεί να συνεχίζονται και αφού διακοπεί η θεραπεία.

Ο Πίνακας 3 δείχνει την 10-ετή πιθανότητα κατάγματος για τα κοινά οστεοπορωτικά κατάγματα σύμφωνα με τον σχετικό κίνδυνο στον πληθυσμό (33). Σημειώνεται ότι οι πιθανότητες προέρχονται από την Σουηδία και τα οποία δείχνουν υψηλή συχνότητα κατάγματος, ενώ θα πρέπει να προσαρμοστεί προς τα κάτω για χώρες όπου ο κίνδυνος που σχετίζεται με την ηλικία είναι χαμηλός. Ανάλογες πιθανότητες μπορεί ομοίως να προέρχεται από το αποτέλεσμα T-σκορ από την αξιολόγηση του BMD (26,59).

Πίνακας 3: 10-ετής πιθανότητα κατάγματος (%) σε άνδρες και γυναίκες από τη Σουηδία ανάλογα με την ηλικία και τον κίνδυνο σχετικά με τον μέσο πληθυσμό. (Elsevier Science)

ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΙΣΧΙΟΥ	ΗΛΙΚΙΑ			
	50	60	70	80
ΑΝΤΡΕΣ				
1	0,84	1,26	3,68	9,53
2	1,68	2,50	7,21	17,89
3	2,51	3,73	10,59	25,26
4	3,33	4,94	13,83	31,75
ΓΥΝΑΙΚΕΣ				
1	0,57	2,40	7,87	18,0
2	4,75	15,1	32,0	1,14
3	7,04	21,7	42,9	1,71
4	2,27	9,27	27,7	51,6
ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΙΣΧΙΟΥ, ΣΣ, ΜΗΡΙΑΙΟΥ Ή ΚΑΤΑΓΜΑ COLLES				
ΑΝΤΡΕΣ				
1	3,3	4,7	7,0	12,6
2	6,5	9,1	13,5	23,1
3	9,6	13,3	19,4	13,9
4	12,6	17,3	24,9	39,3
ΓΥΝΑΙΚΕΣ				
1	5,8	9,6	16,1	21,5
2	11,3	18,2	29,4	37,4
3	16,5	26,0	40,0	49,2
4	21,4	33,1	49,5	58,1

Δεδομένου ότι ο σκοπός της αξιολόγησης του κινδύνου κατάγματος είναι να στοχευτεί με ακρίβεια η θεραπεία σε άτομα που έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο και να αποφευχθεί σε αυτά με χαμηλό κίνδυνο, το ερώτημα που ανακύπτει είναι ποια είναι η οριακή τιμή για τον σχετικό κίνδυνο, για το BMD και για τον 10 –ετή κίνδυνο που παρέχει ένα όριο παρέμβασης. Αυτό το ζήτημα είναι πολύπλοκο και εξαρτάται από την κλινική πράξη, την αποτελεσματικότητα της θεραπείας (συμμόρφωση, διάρκεια, και αποτελεσματικότητα), τις παρενέργειες της θεραπείας, τον αναμενόμενο τύπο του κατάγματος, καθώς και το κόστος της θεραπείας. Πολλοί οργανισμοί σε Ευρώπη και ΗΠΑ έχουν κατασκευάσει τεκμηριωμένες κατευθυντήριες γραμμές ορθής πρακτικής στην οποία τα κατώτατα όρια παρέμβασης είναι βάσει των αναλύσεων των οικονομικών της υγείας (4, 51,52) .Αν και υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ αυτών των προσεγγίσεων (60), αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες συμφωνούν ότι στα άτομα με οστεοπόρωση θα πρέπει να προσφέρεται θεραπεία, η οποία όμως μπορεί να δικαιολογηθεί από τον προϋπολογισμό της οικονομίας της υγείας.

Όταν υπάρχει μεμονωμένο κάταγμα ισχίου η 10 –ετής πιθανότητα 10% ή περισσότερο παρέχει ένα κατώτατο όριο οικονομικά αποδεκτό για τις γυναίκες στη Σουηδία (61). Ωστόσο πολλά κατάγματα εκτός από τα κατάγματα ισχίου συμβάλλουν επίσης στην νοσηρότητα, ιδίως στους νέους, στους οποίους τα κατάγματα ισχίου είναι σπάνια. Αν ληφθούν υπόψη αυτά τα κατάγματα (62) οι πιθανότητες παρέμβασης μειώνονται, ιδίως στα νεαρά άτομα (59). Αξιοσημείωτο είναι ότι οικονομικά αποδοτικές θεραπείες μπορούν να παρέχονται στις περισσότερες γυναίκες με οστεοπόρωση.

Συμπερασματικά η διάγνωση της οστεοπόρωσης γενικά βασίζεται στην μέτρηση της οστικής πυκνότητας στο εγγύς τριτημόριο του μηριαίου οστού με τη μέθοδο DXA, αλλά η θεραπευτική παρέμβαση θα πρέπει να βασίζεται στην πιθανότητα κατάγματος. Ορισμένοι κλινικοί παράγοντες κινδύνου για τα κάταγμα με ή χωρίς το BMD επιτρέπουν τη ακριβέστερη εκτίμηση του κινδύνου σε σχέση με την χρήση μόνο του BMD. Επί απουσίας έγκυρων screening tests η κατά περίπτωση προσέγγιση είναι προτιμότερη για άτομα με ισχυρούς παράγοντες κινδύνου κατάγματος οι οποίοι παραπέμπονται για μέτρηση BMD. Η θεραπευτική παρέμβαση πρέπει να αφορά καλύτερα σε εκείνους στους οποίους η πιθανότητα κατάγματος υπερβαίνει το κατώτατο όριο του αναστρέψιμου κινδύνου βασιζόμενη στη σχέση κόστους - αποτελεσματικότητας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟ ΤΩΝ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΝΑΠΗΡΙΑΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ

Αρκετές μελέτες έχουν μελετήσει το πρόβλημα της οστεοπόρωσης σε παγκόσμιο επίπεδο, όπως εκτιμάται αυτή από τον τρέχοντα και τον προβλεπόμενο αριθμό των καταγμάτων του ισχίου (63,64,65). Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη εκτιμήθηκε η παγκόσμια νοσηρότητα όπως προκύπτει από τα κατάγματα ισχίου. Σε αυτή την μελέτη υπήρχαν υπολογισμένα 1,31 εκατομμύρια νέα κατάγματα ισχίου το 1990 και ο επιπολασμός των ασθενών με αναπηρία εξαιτίας κατάγματος ισχίου υπολογίστηκε σε 4,48 εκατομμύρια (65).

Μεγαλύτερη προσοχή έχει επικεντρωθεί στα κατάγματα ισχίου επειδή περισσότερα επιδημιολογικά στοιχεία είναι διαθέσιμα σχετικά με τα κατάγματα αυτά παρά σε άλλες ανατομικές θέσεις. Παρόλ' αυτά κατάγματα σε άλλες ανατομικές θέσεις συμβάλλουν σημαντικά στην επιβάρυνση της οστεοπόρωσης, ιδιαίτερα σε νεότερα άτομα όπου τα κατάγματα εκτός του ισχίου είναι περισσότερο συνήθη. Για παράδειγμα στη Σουηδία γυναίκες μεταξύ 50 και 54 χρονών, τέτοια κατάγματα αντιπροσωπεύουν εξαπλάσια νοσηρότητα συγκριτικά με τα κατάγματα του ισχίου (66,67).

Επίσης παρόλα αυτά τα σπονδυλικά κατάγματα ή οι παραμορφώσεις των σπονδύλων είναι τα πιο κοινά οστεοπορωτικά κατάγματα (68) και στη μελέτη EVOS διαπιστώθηκε ότι περίπου στο 12% τόσο των ανδρών όσο και των γυναικών ηλικίας 50 - 80 ετών υπήρχαν παραμορφώσεις της σπονδυλικής στήλης ακτινολογικά ανιχνεύσιμες (69). Αυτές οι παραμορφώσεις σχετίζονται με σοβαρές συνέπειες (συμπεριλαμβανομένου τον πόνο στην πλάτη και την αναπηρία), ακόμη και όταν είναι ασυμπτωματικά (70,71). Επιπλέον οι παραμορφώσεις των σπονδύλων σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο μεταγενέστερων οστεοπορωτικών καταγμάτων (72-74) και με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας (73,75). Εκτιμάται ότι τα δύο τρίτα των σπονδυλικών καταγμάτων διαφεύγουν της κλινικής προσοχής (76), έτσι ώστε να είναι πολύ δύσκολο να εκτιμηθεί η συχνότητα εμφάνισής τους μεταξύ του γενικού πληθυσμού. Τα κατάγματα στον καρπό ή το αντιβράχιο αντιπροσωπεύουν τις πιο συχνές εντοπίσεις καταγμάτων σε γυναίκες πριν και αμέσως μετά την εμμηνόπαυση (τυπικά μεταξύ 40 και 50 ετών), πιθανώς ως συνέπεια της ταχείας ορμονοεξαρτώμενης απώλειας οστού (77). Τα κατάγματα του καρπού είναι επίσης συχνά σε άνδρες ηλικίας άνω των 70 ετών, με τον λόγο γυναικών προς άνδρες να είναι τέσσερις προς ένα (77). Τα κατάγματα του καρπού αυξάνουν σχεδόν

δυο φορές τον κίνδυνο των καταγμάτων στο ισχίο ή της σπονδυλικής στήλης, αλλά ο κίνδυνος νέων καταγμάτων αντιβραχίου και άλλων καταγμάτων αυξάνεται κατά 3,3 φορές και 2,4 αντίστοιχα (78). Τα κατάγματα του βραχιονίου αντιπροσωπεύουν την τρίτη πιο συχνή ανατομική εντόπιση των καταγμάτων σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών και έχουν συσχετισθεί με πέντε φορές αύξηση του κινδύνου του μεταγενέστερου κατάγματος ισχίου (79), επιβεβαιώνοντας έτσι ότι όλα τα οστεοπορωτικά κατάγματα θα πρέπει να θεωρούνται ως το πρώτο σημείο μιας εξελισσόμενης πάθησης.

Στη μελέτη του O.Jonel –J.A.Kanis (16/9/2006) (63) εκτιμήθηκε η επιβάρυνση των οστεοπορωτικών καταγμάτων παγκοσμίως και έγινε σύγκριση με την επιβάρυνση άλλων μη μεταδοτικών νοσημάτων. Η επίπτωση των καταγμάτων του ισχίου υπολογίστηκε για τις διάφορες περιοχές ανά τον κόσμο σε άντρες και γυναίκες ηλικίας άνω των 50 ετών από το 1990 και μετά. Εξαιτίας των λιγοστών συστηματικών διαθέσιμων δεδομένων της επίπτωσης των καταγμάτων εκτός του ισχίου θεωρήθηκε ότι ο λόγος της επίπτωσης των καταγμάτων στο ισχίο ως προς την επίπτωση των λοιπών καταγμάτων ήταν παρόμοιος με αυτόν που παρατηρήθηκε στη Σουηδία. Για παράδειγμα για ηλικίες μεταξύ 50 έως 54 ετών τα κατάγματα ισχίου υπολογίζονται 4,7% και 3,8% όλων των οστεοπορωτικών καταγμάτων σε άντρες και γυναίκες αντίστοιχα. Τα ποσοστά αυτά αυξάνονται προοδευτικά με την ηλικία, έτσι ώστε για ηλικίες μεταξύ 80 έως 85 ετών τα κατάγματα ισχίου υπολογίζονται σε 25,9% και 35,6% όλων των οστεοπορωτικών καταγμάτων σε άντρες και γυναίκες (5). Οι διαθέσιμες πληροφορίες δείχνουν ότι το πρότυπο των καταγμάτων είναι παρόμοιο στον δυτικό κόσμο και την Αυστραλία, παρά τις διαφορές στην επίπτωση (69). Επίσης στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής το πρότυπο των καταγμάτων εμφανίζεται παρόμοιο ανάμεσα στους λευκούς και τους μαύρους. Για παράδειγμα στις λευκές γυναίκες ηλικίας 65-79 ετών, ο λόγος των καταγμάτων ισχίου, του περιφερικού πήχη και του εγγύς βραχιονίου είναι 43%, 38% και 19% αντίστοιχα. Για τις έγχρωμες γυναίκες ο λόγος είναι 45%, 36% και 18% αντίστοιχα (70).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ο υπολογισθέν αριθμός των νέων οστεοπορωτικών καταγμάτων για το 2000 ήταν 9 εκατομμύρια, εκ των οποίων 1,6 εκατομμύρια ήταν στο ισχίο, 1,7 εκατομμύρια στο αντιβράχιο και 1,4 εκατομμύρια ήταν κλινικά σπονδυλικά κατάγματα. Το 70% των καταγμάτων στο ισχίο συνέβη σε γυναίκες. Αναλόγως τα παρακάτω ποσοστά των καταγμάτων συνέβησαν σε γυναίκες, και συγκεκριμένα τα ποσοστά των καταγμάτων στο αντιβράχιο, την σπονδυλική στήλη και στο βραχιόνιο οστό ήταν 80%, 58% και 75% αντίστοιχα. Τα κατάγματα στις άλλες ανατομικές θέσεις ήταν πιο συχνά σε άντρες παρά σε γυναίκες. Συνολικά το 61% των οστεοπορωτικών καταγμάτων συνέβη σε γυναίκες, με τον αντίστοιχο λόγο γυναίκες προς άντρες 1,6. (Πίνακας 4)

Θέση κατάγματος	άντρες	γυναίκες	σύνολο	ποσοστό	Γ/Α
ισχίο	490	1,137	1,627	18.2	2.3
αντιβράχιο	332	1,328	1,660	18.5	4.0
ΣΣ	554	862	1,416	15.8	1.6
βραχιόνιο	178	528	706	7.9	3.0
άλλες θέσεις	1,909	1,641	3,550	39.6	0.9
σύνολο	3,463	5,496	8,959	100	1.6

Πίνακας 4 : αριθμός καταγμάτων (σε χιλιάδες) παγκοσμίως στις διάφορες ανατομικές περιοχές σε άντρες και γυναίκες το έτος 2000. (Γ/Α λόγος = Γυναίκες/ Άντρες). ΣΣ= Σπονδυλική Στήλη

Ο μεγαλύτερος αριθμός καταγμάτων στο ισχίο συνέβησαν μεταξύ των ηλικιών 70 και 75 ετών σε άντρες και γυναίκες, αλλά για όλα τα άλλα κατάγματα ο μεγαλύτερος αριθμός συνέβη μεταξύ 50 και 59 ετών και μειωνόταν με την ηλικία.

Ο μεγαλύτερος αριθμός των καταγμάτων συνέβησαν στην Ευρώπη, ακλούθησε η περιοχή του Δυτικού Ειρηνικού, η Νοτιοανατολική Ασία και η Αμερική. Συλλογικά αυτές οι περιοχές αντιπροσωπεύουν το 96% όλων των καταγμάτων. Η Αμερική και η Ευρώπη αντιπροσωπεύουν το 51% της παγκόσμιας επιβάρυνσης των οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Ο επιπολασμός των καταγμάτων ανά περιοχή φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 5)

Περιοχή	Άντρες	Γυναίκες	Σύνολο	Ποσοστό	Γ/Α
Αφρική	205	207	412	0.7	1.0
Αμερική	2,621	6,375	8,999	16.0	2.4
Αν. Μεσόγειος	746	789	1,535	2.7	1.1
Ευρώπη	6,650	13,927	20,577	36.6	2.1
ΝΑ Ασία	4,169	4,453	8,622	15.3	1.1
Δυτ. Ειρηνικός	7,067	9,003	16,069	28.6	1.3
Παγκοσμίως	21,457	34,755	56,2012	100	1.6

Πίνακας 5 : Επιπολασμός των οστεοπορωτικών καταγμάτων (σε χιλιάδες) σε διαφορετικές περιοχές του κόσμου.

Η συνολική επιβάρυνση της οστεοπόρωσης υπολογίστηκε σε 0,83% της παγκόσμιας επιβάρυνσης των μη μεταδοτικών νοσημάτων, παρότι αυτό ποικίλλει αξιοσημείωτα ανά περιοχή. Η οστεοπόρωση έχει μεγαλύτερα ποσοστά αναπηρίας και θνητότητας από ότι η ρευματοειδής αρθρίτιδα αλλά λιγότερο από την οστεοαρθρίτιδα. Σε ότι αφορά τις νεοπλασίες η επιβάρυνση της οστεοπόρωσης ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με κακοήθειες σε οποιοδήποτε όργανο, με εξαίρεση τον καρκίνο του πνεύμονα.

Μία άλλη σημαντική μελέτη από τους J. A. Kanis, A. Odén E. V. McCloskey H. Johansson, D. A. Wahl και C. Cooper (A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide - 21 February 2012 International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2012) (80) συγκέντρωσε στατιστικά στοιχεία από 72 μελέτες από 63 χώρες από το 1950 έως και το Νοέμβριο του 2011 που αφορούσαν οστεοπορωτικά κατάγματα του ισχίου, καθώς επίσης υπολογίστηκε σε 40 χώρες η 10-ετής πιθανότητα σημαντικού οστεοπορωτικού κατάγματος. Από τη μελέτη αυτή προέκυψε σαν αποτέλεσμα η ύπαρξη πολύ σημαντικών διαφορών στα ποσοστά των οστεοπορωτικών καταγμάτων του ισχίου και της 10 –ετούς πιθανότητας σημαντικού οστεοπορωτικού κατάγματος στις χώρες αυτές. Οι διαφορές αυτές είναι πολύ σημαντικές ώστε δεν μπορούν να εξηγηθούν από πιθανά λάθη στις πηγές των δεδομένων. Η κατανόηση των αιτιών που

οφείλεται αυτή η ετερογένεια των αποτελεσμάτων μπορεί να βοηθήσει στην ανεύρεση στρατηγικών παγκοσμίως για την πρόληψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων του ισχίου, στα οποία άλλωστε οφείλονται τα μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας σε άντρες και γυναίκες από τα οστεοπορωτικά κατάγματα και η μεγαλύτερη δαπάνη για την περίθαλψη οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Πολλές μελέτες ανά τον κόσμο έχουν εξετάσει τον επιπολασμό των καταγμάτων του ισχίου και έχουν βρεθεί 10πλάσιες διαφορές και περισσότερο από τα εγγεγραμμένα στοιχεία σε επίπεδο κρατών και εθνών και σε διαφορετικές χρονικές περιόδους (81,82) .

Στις γυναίκες η χαμηλότερη ετήσια προς την ηλικία επίπτωση βρέθηκε στη Νιγηρία (2/100,000), στη Νότια Αφρική (20), στην Τυνησία (58) και στο Εκουαδόρ (73). Τα υψηλότερα ποσοστά παρατηρήθηκαν στην Δανία (574/100, 000), στη Νορβηγία (563), στη Σουηδία (539) και στην Αυστρία (501). Συγκρίνοντας τις εκτιμήσεις από τη Νιγηρία (χαμηλή ποιότητα) και τη Νότια Αφρική (ποσοστά για το 1957-1963) υπήρχε περίπου 10 – πλάσια διαφορά στην επίπτωση των καταγμάτων του ισχίου.

Στις χώρες αυτές η επίπτωση προς την ηλικία ήταν περίπου η μισή στους άντρες από αυτή που σημειώθηκε στις γυναίκες. Επίσης όπου παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά σε γυναίκες υψηλότερα ποσοστά βρέθηκαν και σε άνδρες και αντίστροφα. Παραλείποντας τις μελέτες από την Αφρική, η υψηλότερη ετήσια επίπτωση στους άνδρες παρατηρήθηκε στη Δανία (290 /100.000) και η χαμηλότερη στο Εκουαδόρ (35/100.000). Υπήρξε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ποσοστών στους άνδρες και τις γυναίκες ($r=0.82;p<0.001$). Η συσχέτιση ήταν παρόμοια μόνο στις υψηλής ποιότητας μελέτες ή μόνο σε εθνικές μελέτες (μη εμφανή δεδομένα).

Όπως προαναφέρθηκε η επιδημιολογία των οστεοπορωτικών καταγμάτων διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στα κράτη, συσχετιζόμενη κυρίως με τις διαφορές των πληθυσμών και τη χρήση των δημόσιων υπηρεσιών υγείας. Παρακάτω θα αναφερθούν στατιστικά δεδομένα όπως έχουν καταγραφεί από μελέτες χώρες της Ευρώπης (Αγγλία, Γερμανία, Γαλλία, Ιταλία , Ισπανία) στην Ασία, Λατινική Αμερική, Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και Αυστραλία.

ΕΥΡΩΠΗ

Η πλειοψηφία των μελετών που εξετάζουν με λεπτομέρεια τα ποσοστά των καταγμάτων του ισχίου έχουν πραγματοποιηθεί κατά τις τελευταίες πέντε δεκαετίες (83). Η Σκανδιναβία έχει την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων του ισχίου παγκοσμίως. Υπάρχει ένας μεγάλος

αριθμός μελετών που εξέτασαν τα ποσοστά εμφάνισης καθώς και τις κοσμικές τάσεις σε αυτή τη βόρεια γεωγραφική περιοχή. Τα ποσοστά εμφάνισης ποικίλλουν από τη Βόρεια προς τη Νότια Ευρώπη, με το υψηλότερο ποσοστό στη Σουηδία και τη Νορβηγία και το χαμηλότερο στη Γαλλία και την Ελβετία. Στη Νορβηγία η αναφερόμενη ετήσια επίπτωση με βάση την ηλικία των καταγμάτων του ισχίου είναι 920/100000 για τις γυναίκες και 399.3/100000 για τους άνδρες και στην Ελβετία είναι 346/100000 και 137.8/100000 για τις γυναίκες και τους άνδρες, αντίστοιχα. Μια μελέτη σχετικά με τις κοσμικές τάσεις στην Ουψάλα, στη Σουηδία, (1965-1980) υπολόγισε μια ετήσια αύξηση της τάξης του 2,2% στο ποσοστό των καταγμάτων του ισχίου με βάση την ηλικία και το φύλο, το οποίο αυξήθηκε από 430/100 000 το 1965 σε 650/100 000 το 1980(84). Μελέτες από το Μάλμο της Σουηδίας έδειξαν μια εκθετική αύξηση στην συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων ισχίου στο διάστημα 1950-1985 σε άνδρες και γυναίκες άνω των 50 ετών, με μια αύξηση της ετήσιας συχνότητας με βάση την ηλικία από 150 σε 390/100 000 για τους άνδρες και από 300 σε 830/100 000 για τις γυναίκες (85). Ωστόσο, τα πιο πρόσφατα στοιχεία από το Μάλμο στο διάστημα 1992-1995 δείχνουν ότι το ποσοστό αυτό των καταγμάτων είναι πλέον σταθερό, σε συμφωνία με αποτελέσματα πολλών μελετών της Βόρειας Αμερικής (86).

Από τη μελέτη EPOS (European Prospective Osteoporosis Study) συνολικά 14.011 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 50 -79 ετών συμμετείχαν από τα μητρώα του πληθυσμού σε 29 ευρωπαϊκά κέντρα και όπου υποβλήθηκαν σε συνέντευξη και σε ερωτηματολόγια, καθώς και πλάγιες ακτινογραφίες της σπονδυλικής στήλης για την διάγνωση των καταγμάτων (87). Το ερωτηματολόγιο περιλάμβανε πληροφορίες σχετικά με διάφορους παράγοντες του τρόπου ζωής και το ιατρικό ιστορικό (88). Το ύψος και το βάρος αξιολογήθηκαν επίσης.

Από τη μελέτη αυτή υπολογίστηκε ότι σε όλη την Ευρώπη η συχνότητα εμφάνισης νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε γυναίκες ηλικίας 50-79 ετών ήταν 1,1% ανά έτος στις γυναίκες και 0,6% ανά έτος στους άνδρες. Τα στοιχεία αυτά είναι σε γενικές γραμμές παρόμοια είτε χρησιμοποιήθηκε ποιοτική είτε μορφομετρική προσέγγιση των περιπτώσεων. Η συχνότητα των καταγμάτων αυξάνεται με την ηλικία και στους άνδρες και στις γυναίκες και σε αντίθεση με τα δεδομένα από τη συγχρονική μελέτη (EVOS), η συχνότητα εμφάνισης ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες από τους άνδρες σε όλες τις ηλικίες. Όπως και με τα οστεοπορωτικά κατάγματα σε άλλες ανατομικές θέσεις η συχνότητα ήταν μεγαλύτερη στην Σουηδία και τις Σκανδιναβικές χώρες από τις άλλες χώρες στην Ευρώπη, αν και ο βαθμός της διακύμανσης των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφόρων κρατών δεν ήταν ιδιαίτερα

αξιοσημείωτος, και μάλιστα λιγότερο έντονη η ετερογένεια των αποτελεσμάτων που αφορούσαν σπονδυλικά κατάγματα σε σύγκριση με τα κατάγματα του ισχίου.

Υπάρχουν λίγα μόνο στοιχεία για τον πληθυσμό των ανδρών σε προηγούμενες μελέτες πριν από την EPOS. Δυο μεγάλες μελέτες που έχουν εξετάσει την επίπτωση των σπονδυλικών καταγμάτων σε άνδρες και γυναίκες, βασιζόμενες στην αξιολόγηση πλαγίων ακτινογραφιών θώρακος πραγματοποιήθηκαν στο πλαίσιο γενικού ελέγχου και χρησιμοποιώντας ποιοτική ακτινογραφική εκτίμηση (89,90). Οι Harna et al. (89) ανέφεραν σε μια φινλανδική μελέτη ότι η επίπτωση των καταγμάτων σε άτομα 65 ετών και άνω ήταν 0.4/1000 (πληθυσμός ανά έτος) στους άνδρες και 1,8 / 1.000 (πληθυσμός ανά έτος) στις γυναίκες. Σε μικρότερες ηλικίες, ωστόσο, το ποσοστό των καταγμάτων ήταν μεγαλύτερο στους άνδρες παρά στις γυναίκες. Τα ποσοστά καταγμάτων ήταν μεγαλύτερα στους νεαρότερους άνδρες παρόλο που τα ποσοστά ήταν υψηλότερα σε γυναίκες ηλικίας 50 ετών και άνω. Η άμεση σύγκριση με τη μελέτη EPOS είναι δύσκολη λόγω των διαφορών στον σχεδιασμό της μελέτης και την περιορισμένη έκταση της αξιολόγησης των σπονδυλικών καταγμάτων. Παρ'όλα αυτά συγκρίνοντας τα αποτελέσματά των δύο μελετών, τα δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι η μεγαλύτερη συχνότητα των καταγμάτων στα τέλη της μέσης ηλικίας των ανδρών, που παρατηρήθηκαν στις μελέτες, μπορεί να είναι μια συνέπεια του τραύματος που υπέστησαν κατά τη διάρκεια της επαγγελματικής ή ψυχαγωγικής δραστηριότητας των προηγούμενων ετών.

Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει τη συχνότητα εμφάνισης κλινικά διαγνωσμένων καταγμάτων σε δείγματα του πληθυσμού ανδρών και γυναικών. Όπως αναμένεται, η απόλυτη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων είναι χαμηλότερη από αυτή που παρατηρήθηκε στη μελέτη EPOS και αντικατοπτρίζει το γεγονός ότι μόνο ένα ποσοστό των σπονδυλικών καταγμάτων γίνεται αντιληπτό κλινικά (91-92).

Όπως παρατηρήθηκε και με τα κατάγματα του ισχίου και του καρπού, (93,94), η συχνότητα εμφάνισης των σπονδυλικών καταγμάτων φαίνεται μεγαλύτερη στη Σκανδιναβία από ό,τι σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες. Ωστόσο, οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές και ο βαθμός της γεωγραφικής ετερογένεια στην συχνότητα εμφάνισης σπονδυλικού κατάγματος ήταν λιγότερο έντονος από αυτόν που παρατηρείται στα κατάγματα ισχίου (94).

Επεκτείνοντας τα αποτελέσματά, εκτιμάται ότι σε ολόκληρη την Ευρώπη- σε εκείνες τις χώρες που συμμετείχαν στην EVOS- 1,4 εκατομμύρια από τα 155 εκατομμύρια ανδρών και γυναικών ηλικίας 50-79 ετών θα αναπτύξουν ένα νέο σπονδυλικό κάταγμα ετησίως. Υποθέτοντας ότι η

συχνότητα ανάλογα με την ηλικία των σπονδυλικών καταγμάτων παραμένει σταθερή, η δημογραφική μετατόπιση προς τον πιο ηλικιωμένο πληθυσμό σημαίνει ότι ο αριθμός των ατόμων με σπονδυλικά κατάγματα θα συνεχίσει να αυξάνει, μαζί με το οικονομικό κόστος της δημόσιας υγείας, και στα μέσα αυτού του αιώνα.

Συμπερασματικά, η συχνότητα των σπονδυλικών καταγμάτων είναι 10.7/1000 ετησίως στις γυναίκες και 5.7/1000 ανά έτος στους άνδρες στην Ευρώπη. Για να μειωθεί το οικονομικό κόστος αυτών των καταγμάτων, μεγαλύτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην ανάπτυξη και την εφαρμογή ευρέων αποτελεσματικών προγραμμάτων πρόληψης στον πληθυσμό.

Θα αναφερθούν παρακάτω αποτελέσματα από μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε μεγάλα κράτη της Ευρώπης για την οστεοπόρωση και τα οστεοπορωτικά κατάγματα.

Τα δεδομένα από την κεντρική Ευρώπη περιλαμβάνουν μελέτες από το Ηνωμένο Βασίλειο, τις Κάτω Χώρες, τη Γερμανία, την Ελβετία, την Αυστρία και την Ουγγαρία (83). Ο μεγαλύτερος αριθμός μελετών προέρχεται από το Ηνωμένο Βασίλειο. Η πρώτη μελέτη για το θέμα αυτό αξιολόγησε τα δεδομένα των καταγμάτων ισχίου από την έρευνα των νοσηλειών στα νοσοκομεία της Αγγλίας και της Ουαλίας μεταξύ 1968 – 78 (95). Σε αυτή τη μελέτη τα ποσοστά ανάλογα με την ηλικία αυξάνονται σταθερά στις γυναίκες κατά 61 % και στους άνδρες κατά 73% μέχρι το 1979. Δεν σημειώθηκαν περαιτέρω αυξήσεις στα δύο φύλα μέχρι το 1985. Η μελέτη Oxford Record Linkage, η οποία εξέτασε την περίοδο 1968-1986 βρήκε παρόμοια ποσοστά, αν και υπήρξε μια πιο συνεχής τάση (96). Η ηλικία, η ομάδα και η χρονική περίοδος χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη μελέτη για να εξεταστούν τα ποσοστά. Υπήρχε μια σαφής επίδραση της ομάδας και στις δύο μελέτες και η διαφορά στα ποσοστά επίπτωσης ήταν εμφανής στο διάστημα 1883-1917 εκτός από την ηλικία. Η επίδραση αυτή επιβεβαιώθηκε και σε μεταγενέστερες αναλύσεις των δεδομένων από τον Framingham και δείχνει ότι στο διάστημα 1887-1921 υπήρχε με βάση την ηλικία αύξηση στο ποσοστό των καταγμάτων πάνω από 1,0 έως 1,2-1,4 στις γυναίκες και 1,0 έως 2,0 στους άνδρες (97). Η πιο πρόσφατη μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο εξέτασε στατιστικά στοιχεία από νοσοκομεία την περίοδο 1989 – 1998(98). Τα ποσοστά επίπτωσης με βάση την ηλικία αυξήθηκαν κατά 32 % στις γυναίκες και 38 % στους άνδρες έως 1991 -2 και στη συνέχεια παρέμειναν σταθερά.

Στην Ολλανδία τα δεδομένα από το ολλανδικά ιατρικά μητρώα δείχνουν ότι μεταξύ 1972-1987 η συχνότητα των καταγμάτων ισχίου με βάση την ηλικία αυξήθηκε γραμμικά από 479/100 000 σε 669 / 100 000 ανά έτος

στις γυναίκες και από 198 / 100 000 σε 308/100 000 ετησίως στους άνδρες ηλικίας ≥ 65 ετών(99). Σε μια μεταγενέστερη μελέτη που διεξήχθη μεταξύ του 1986 και 2002, χρησιμοποιώντας τα ολλανδικά ιατρικά μητρώα πάλι, η επίπτωση των καταγμάτων ισχίου με βάση την ηλικία αυξήθηκε γραμμικά στο διάστημα 1986-1993 σε ασθενείς άνω των 45 ετών(100). Στη συνέχεια η επίπτωση μειώθηκε κατά 0,5 % ετησίως μέχρι το 2002 .

Στη Γερμανία, μεταξύ των ετών 1995 και 2004 (σε μια μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκαν τα εθνικά μητρώα από τα νοσοκομεία), η συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων ισχίου με βάση την ηλικία και το φύλο αυξήθηκε κατά 0,5% ετησίως στις γυναίκες και 0,7% ετησίως στους άντρες (101). Στις γυναίκες ηλικίας ≥ 40 ετών υπήρχε μια τάση για μείωση μέχρι την ηλικία των 74 ετών, αλλά έντονη αύξηση σε ασθενείς άνω των 75 ετών. Είναι ενδιαφέρον ότι η αύξηση ήταν σημαντικά υψηλότερη στην Ανατολική Γερμανία σε σύγκριση με τη Δυτική Γερμανία, ιδίως στις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι διαφορές ανάμεσα στην Ανατολή και τη Δύση μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου .

Τα κατάγματα του ισχίου στη Γενεύη της Ελβετίας , μεταξύ 1991 και 2000 έχουν μελετηθεί με τη χρήση των ιατρικών αρχείων από τα κεντρικά νοσοκομεία . Η μελέτη διαπίστωσε σημαντική μείωση της τάξης του 1,4 % σε ετήσια βάση για τα ποσοστά με βάση την ηλικία στις γυναίκες, αλλά τα ποσοστά παρέμειναν σταθερά στους άντρες (102).

Στη γειτονική Αυστρία , μεταξύ 1994 και 2006, μετά από προσαρμογή με βάση την ηλικία και το φύλο, τα ποσοστά εμφάνισης αυξήθηκαν από 471/100 000 σε 567/100 000 ανά έτος στους άνδρες και από 637/100 000 σε 759/100 000 ανά έτος στις γυναίκες(103). Αυτή η αύξηση εξηγείται κυρίως από την αύξηση που παρατηρήθηκε στους ασθενείς ηλικίας 80 ετών και άνω .

Τα ποσοστά των καταγμάτων ισχίου στην Ουγγαρία είναι διαθέσιμα για την περίοδο 1999-2003 από τη βάση δεδομένων του Εθνικού Ταμείου Υγειονομικής Ασφάλισης . Αυτή η βάση δεδομένων καλύπτει το σύνολο του πληθυσμού της Ουγγαρίας (104). Η συχνότητα (προσαρμοσμένη με την ηλικία) του κατάγματος του ισχίου ήταν 430/100 000 για τις γυναίκες και 223/100 000 για τους άνδρες. Αυτά τα ποσοστά παρέμειναν σταθερά κατά την περίοδο αυτή.

Στη μελέτη των Desmond Curran et al. (105) μελετήθηκε η επιδημιολογία των οστεοπορωτικών καταγμάτων στην Γαλλία και εκτιμήθηκε το οικονομικό κόστος των καταγμάτων καθώς αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στον ηλικιωμένο πληθυσμό.

Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από προηγούμενες μελέτες που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 1960 και 2009 σχετικά με την επιδημιολογία της οστεοπόρωσης και των οστεοπορωτικών καταγμάτων και προβλέπει τις μελλοντικές τάσεις. Ο πληθυσμός στην Γαλλία γενικότερα, και ειδικότερα το ποσοστό των ατόμων ηλικίας 60 ετών και άνω αυξάνεται. Μια εκθετική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων με την ηλικία έχει αναφερθεί σε αρκετές γαλλικές μελέτες (106), που αντανακλά τις ευρωπαϊκές και παγκόσμιες τάσεις. Όπως και σε πολλές άλλες χώρες, τα γαλλικά δεδομένα αποκαλύπτουν διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων ανάλογα με το φύλο, με τις γυναίκες να εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα από τους άνδρες (106). Όσον αφορά την θνησιμότητα, μια σημαντική αύξηση συνδέεται με κατάγματα του ισχίου στην Γαλλία, και η θνησιμότητα είναι υψηλότερη ανάμεσα στους άντρες από ότι στις γυναίκες.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει μια μείωση στα ποσοστά των καταγμάτων του ισχίου. Στις ΗΠΑ, στη μελέτη των Nieves et al. παρατηρήθηκε μια μείωση στο ποσοστό των νοσηλευόμενων καταγμάτων του ισχίου μεταξύ των ετών 1996 και 2006 (600 έναντι 400 στους 100.000), αλλά μια σταθεροποίηση στο ποσοστό των υποτροχανθήριων και γενικότερα των καταγμάτων του μηριαίου οστού (το καθένα περίπου 20 ανά 100.000) (107). Στη μελέτη των Maravic et al. αναφέρεται επίσης μια σταθερότητα στη συχνότητα εμφάνισης των περιφερικών καταγμάτων στη Γαλλία μεταξύ 2002 και 2006 (1580 έναντι 1613 για τον καρπό και 568 έναντι 597 για τα κατάγματα του εγγύς βραχιονίου) (108). Αρκετές μελέτες προβλέπουν αύξηση του ποσοστού εμφάνισης καταγμάτων ισχίου λόγω της γήρανσης του πληθυσμού, παρότι προβλέπεται μείωση του ποσοστού των καταγμάτων του ισχίου με βάση την ηλικία (109): ο αριθμός των καταγμάτων του ισχίου στη Σκωτία προβλέπεται να αυξηθεί κατά 45% έως 75%, με το 45% να συμβαίνει σε ασθενείς πάνω από 85 ετών το 2031, σε σύγκριση με το 34% το 2004 (110).

Τα πιο πρόσφατα διαθέσιμα στοιχεία για τα ποσοστά εμφάνισης καταγμάτων βασίζονται στη French National Hospital Database (111). Καθώς η πλειονότητα των ασθενών με κατάγματα ισχίου νοσηλεύονται σε νοσοκομείο, τα δεδομένα που αφορούν κατάγματα ισχίου μπορεί να θεωρηθούν αξιόπιστα. Στοιχεία σχετικά με κατάγματα αντιβραχίου στη Γαλλία συνάδουν με τις προηγούμενες εκθέσεις που χρησιμοποιούσαν ποσοστά καταγμάτων των ΗΠΑ για την εκτίμηση του αριθμού των καταγμάτων στη Γαλλία, αν και η επίπτωση μπορεί να υποεκτιμηθεί καθώς ορισμένα κατάγματα αντιβραχίου δεν θα χρειαστούν νοσηλεία σε νοσοκομείο. Για παρόμοιους λόγους τα ποσοστά των άλλων καταγμάτων εκτός του ισχίου και των σπονδύλων της οσφυϊκής μοίρας είναι πιθανό

να έχουν υποεκτιμηθεί . Τα στοιχεία για την επίπτωση για τα σπονδυλικά κατάγματα στη Γαλλία είναι σπάνια, και καθώς τα σπονδυλικά κατάγματα συχνά υποδιαγιγνώσκονται, η επίπτωση είναι πιθανό να υποεκτιμηθεί (111).

Λόγω της γήρανσης του παγκόσμιου πληθυσμού , αναμένεται αύξηση του αριθμού των ανθρώπων που θα υποστούν κατάγματα κατά τις προσεχείς δεκαετίες, εάν δεν ληφθούν πιο αποτελεσματικά προληπτικά μέτρα (109). Μια πρόσφατη γαλλική μελέτη συμπεριέλαβε 3.097 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες διαγνωσμένες με οστεοπόρωση που παρακολουθήθηκαν από τη γενικούς ιατρούς (GPs) (112). Το 50% των γυναικών στη μελέτη αυτή για πρώτη φορά διαγνώστηκε με οστεοπόρωση μετά την εμφάνιση κατάγματος . Επιπλέον , παράγοντες κινδύνου για οστεοπορωτικά κατάγματα, συμπεριλαμβανομένων του ατομικού και μητρικού κληρονομικού ιστορικού και της χαμηλής μάζας σώματος, μπορούσαν να αναγνωριστούν στο 70 % σχεδόν των ασθενών . Αυτά τα δεδομένα τονίζουν την δυνατότητα για βελτίωση της διάγνωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, για παράδειγμα, η μέτρηση της οστικής πυκνότητας θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση απώλειας οστού σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο οστεοπόρωσης, έτσι ώστε η θεραπεία της οστεοπόρωσης να μπορεί να ξεκινήσει πριν από κάποιο κάταγμα. Πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) στην Γαλλία για τη δημόσια υγεία συνιστούν προσυμπτωματικό έλεγχο με μέτρηση του BMD για όλες τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έχουν παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση (113).

Στη μελέτη των Prisco Piscitelli et al. μελετήθηκε η επίπτωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων στην Ιταλία, συμπεριλαμβανομένων και των μη νοσηλευθέντων περιπτώσεων σε νοσοκομεία(114).

Σε προηγούμενη έρευνα από την Επιδημιολογική Μελέτη του Επιπολασμού της οστεοπόρωσης στην Ιταλία (Epidemiological Study on the Prevalence of Osteoporosis- Esoro) αναφερόταν υψηλός επιπολασμός της οστεοπόρωσης: 23% μεταξύ όλων των γυναικών, με τα ποσοστά ανάλογα την ηλικία να κυμαίνονται από 9% (40 έως 49 ετών) έως 45% (70 έως 79 ετών και άνω) και σχεδόν 15% σε άνδρες ηλικίας άνω των 60 ετών. Σύμφωνα με τα στοιχεία αυτά, περίπου 4 εκατομμύρια των Ιταλίδων και 800 χιλιάδες Ιταλοί θεωρείται ότι πάσχουν από οστεοπόρωση, αν και οι μετρήσεις στην μελέτη Esoro πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση QUS (Quantitative Ultrasounds) και όχι της DEXA (Dual Energy X-rays Absorbiometry) που είναι πιο ειδική μέθοδος στη διάγνωση της οστεοπόρωσης (115).

Για τη νότια Ευρώπη ένας μικρότερος αριθμός μελετών είναι διαθέσιμος. Σύμφωνα με τη μελέτη των Prisco Piscitelli et al. ο

συνολικός αριθμός των οστεοπορωτικών καταγμάτων του ισχίου που συνέβησαν στην Ιταλία κατά το έτος 2006, μεταξύ των ατόμων ηλικίας 40 έως 100 ετών ήταν 88 647 (22.032 άνδρες και 66.615 γυναίκες) , όπως προέκυψε από την ανάλυση των αρχείων νοσηλείας (εξαιρουμένων των επανεισαγωγών του ίδιου ασθενούς), με μια αύξηση 5,9 % στην τριετία που εξετάστηκαν. Οι γυναίκες ηλικίας άνω των 75 ετών (n = 53.259) ευθύνονται για το 60 % του συνόλου των καταγμάτων που παρατηρήθηκαν τόσο σε άντρες όσο και σε γυναίκες από 40 έως 100 ετών. Όσον αφορά τους άνδρες η μεγαλύτερη συχνότητα που παρατηρήθηκε ήταν μεταξύ 80 και 84 ετών (περίπου 5.000 κατάγματα του ισχίου). Η συνολική συχνότητα ανά 100.000 κατοίκους υπολογίζεται για τα κατάγματα ισχίου ότι ήταν 284.28 , με αξιοσημείωτες διαφορές με βάση την ηλικία και το φύλο. Ο συνολικός αριθμός των κλινικών σπονδυλικών οστεοπορωτικών καταγμάτων που συνέβησαν στην Ιταλία το έτος 2006 μεταξύ ατόμων ηλικίας 40 έως 100 ετών ήταν 60 880 (26.579 άνδρες και 34.229 γυναίκες), με αύξηση +3,1 % στα τρία έτη που πραγματοποιήθηκαν οι εξετάσεις. Η συνολική συχνότητα ανά 100.000 κατοίκους υπολογίζεται για τα κλινικά σπονδυλικά κατάγματα ότι ήταν 195.23 , αλλά αυτή η τιμή διπλασιάστηκε μεταξύ 75 και 95 ετών. Ο συνολικός αριθμός των οστεοπορωτικών καταγμάτων του βραχιονίου που συνέβησαν στην Ιταλία το έτος 2006, μεταξύ ατόμων ηλικίας 40 έως 100 ετών ήταν 56.129 (13.775 άνδρες και 42.355 γυναίκες), με αύξηση +5,5% στην τριετία που εξετάστηκαν. Η συνολική επίπτωση ανά 100.000 κάτοικους υπολογίζεται για τα κατάγματα βραχιονίου ότι ήταν 180, με τις υψηλότερες τιμές (έως 600 και άνω) να παρατηρούνται σε γυναίκες μεταξύ 75 και 95 ετών. Ο συνολικός αριθμός των οστεοπορωτικών καταγμάτων στο αντιβράχιο / καρπό που σημειώθηκαν στην Ιταλία το έτος 2006, μεταξύ ατόμων ηλικίας 40 έως 100 ετών ήταν 97.038 (29.727 άνδρες και 67.259 γυναίκες), με αύξηση 3.9 στην τριετία που εξετάστηκαν. Η συνολική επίπτωση ανά 100.000 κατοίκους που υπολογίζεται για τα κατάγματα του καρπού ήταν 311, με τις υψηλότερες τιμές να παρατηρούνται σε γυναίκες ηλικίας μεταξύ 55-85 ετών (άρα και στην ηλικιακή ομάδα της πρόωρης εμμηνόπαυσης) με κορύφωση σε εκείνες μεταξύ 75 και 79 ετών.

Στη μελέτη των Antonio Herrera et al. (116) διεξήχθη μια πολυκεντρική μελέτη σε πληθυσμό των Ισπανών, διαιρεμένη σε δύο μέρη, αναδρομικής και προοπτικής. Η αναδρομική μελέτη αξιολογεί τα οστεοπορωτικά κατάγματα του ισχίου που συνέβησαν κατά τη διάρκεια του 2002. Η προοπτική μελέτη αξιολόγησε οστεοπορωτικά κατάγματα του ισχίου που συνέβησαν τον Μάιο του 2003. Η μελέτη διεξήχθη σε 77 νοσοκομεία στην Ισπανία και συμπεριέλαβε ασθενείς ηλικίας 60 ετών και άνω. Στην αναδρομική μελέτη καταχωρήθηκαν 13.195 κατάγματα ισχίου. Από τους ασθενείς 74% ήταν γυναίκες και το 26% ήταν άνδρες. Η μέση

ηλικία ήταν $80,7 \pm 8,4$ έτη. Ο τύπος των καταγμάτων ήταν κατάγματα του αυχένα του μηριαίου σε 47,6% των περιπτώσεων, διατροχανθήρια σε 44,1% και υποτροχανθήρια σε 8,3%. Η μέση τιμή της επίπτωσης ήταν 6.94 ± 0.44 κατάγματα ισχίου ανά 1.000 κατοίκους / έτος (95% CI, 6,07-7,82). Η συχνότητα με βάση το φύλο ήταν $4,17 \pm 0,26$ ανά 1.000 κατοίκους / έτος στους άνδρες και $9,13 \pm 0,66$ ανά 1.000 κατοίκους / έτος στις γυναίκες. Η επίπτωση με βάση την ηλικία ήταν 6% για τις ηλικίες 60-70, 29% για τις ηλικίες 70-80, 48% για τις ηλικίες 80-90 και 17% για τις ηλικίες 90-100.

Με προέκταση της συχνότητας των καταγμάτων, εξήχθη το συμπέρασμα ότι συνολικά 61.173 ± 3.878 οστεοπορωτικά κατάγματα ισχίου σε ασθενείς ηλικίας 60 ετών και άνω συνέβησαν στην Ισπανία το 2002.

Στην προοπτική μελέτη καταχωρήθηκαν 1.399 κατάγματα του ισχίου, που αντιστοιχούν σε μηνιαία συχνότητα $0,60 \pm 0,04$ κατάγματα ισχίου ανά 1.000 κατοίκους / έτος (95% CI, 0,51 - 0,69). Η προσαρμοσμένη με το φύλο συχνότητα ήταν $0,36 \pm 0,05$ για τους άνδρες και $0,80 \pm 0,06$ για τις γυναίκες. Από τους ασθενείς, το 74% ήταν γυναίκες και το 26% ήταν άνδρες. Η μέση ηλικία τους ήταν $81,4 \pm 8,1$ έτη. Η επίπτωση με βάση την ηλικία ήταν 5,93% για ηλικίες 60-70, 30% για 70-80, 46,3% για τις ηλικίες 80-90 και 17,8% για τις ηλικίες 90-100.

Χρησιμοποιώντας αυτά τα δεδομένα, υπολογίστηκε ένας μέσος επιπολασμός των οστεοπορωτικών καταγμάτων του ισχίου 7.20 ανά 1.000 κατοίκους / έτος κατά τη διάρκεια του έτους 2003, σε ασθενείς ηλικίας 60 ετών και άνω στην Ισπανία. Στη μελέτη αυτή τα κατάγματα αφορούσαν στον μηριαίο αυχένα σε ποσοστό 48,2% των περιπτώσεων, διατροχανθήρια σε 43,6% και υποτροχανθήρια σε 8,1%. Στο 4,1% των ασθενών η θεραπεία ήταν μη χειρουργική ενώ το 57,9% αντιμετωπίστηκε χειρουργικά με εσωτερική οστεοσύνθεση, και το 38% με αρθροπλαστική.

Από τους ασθενείς 33% είχε υποστεί ένα προηγούμενο κάταγμα, συνηθέστερα εντοπιζόμενο στον καρπό (34,8%), στο ετερόπλευρο ισχίο (21,1%), και στη σπονδυλική στήλη (20,3%). Πριν από το κάταγμα, μόνο το 18% των ασθενών είχε λάβει φαρμακευτική θεραπεία για την οστεοπόρωση, και από αυτούς το 6,1% λάμβανε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D, το 4,6% ασβέστιο, το 3,5% καλσιτονίνη και το 2,8% διφωσφονικά. Όταν οι ασθενείς έλαβαν εξιτήριο από το νοσοκομείο, το 26% αυτών λάμβανε φαρμακευτική θεραπεία για την οστεοπόρωση: ασβέστιο και βιταμίνη D το 7,3% των περιπτώσεων, ασβέστιο το 2,6%, διφωσφονικά το 9,1% και καλσιτονίνη το 4,6%.

Η μελέτη αυτή ήταν η πρώτη πανεθνική μελέτη που διεξήχθη στην Ισπανία και τα δεδομένα συλλέχθηκαν με τη συνεργασία δημόσιων ορθοπεδικών κλινικών σε όλη τη χώρα. Κατά συνέπεια, τα συλλεχθέντα στοιχεία θεωρείται ότι είναι αντιπροσωπευτικά της συχνότητας εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων ισχίου στην Ισπανία.

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες των καταγμάτων του ισχίου έχουν διεξαχθεί σε διάφορες περιοχές της Ισπανίας και έχουν δείξει διαφορετικά αποτελέσματα (117,118), με την Καταλονία να είναι η περιοχή με το υψηλότερο ποσοστό: 1.120 κατάγματα ισχίου ανά 100.000 κατοίκους /χρόνο, παρόμοιο με τις σκανδιναβικές χώρες, και η Λα Ριόχα η περιοχή με το χαμηλότερο ποσοστό (377 κατάγματα ισχίου ανά 100.000 κατοίκους / έτος).

Η μέση ετήσια αύξηση στην συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων ισχίου έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία μεταξύ 1% και 4% (119,120). Άλλοι συγγραφείς (121), ωστόσο, αναφέρουν ότι τα τελευταία χρόνια, η συχνότητα δεν αυξάνεται πλέον.

Τα ποσοστά εμφάνισης στη μελέτη των Antonio Herrera et al. (116) είναι παρόμοια με τα ποσοστά εμφάνισης στις άλλες ευρωπαϊκές χώρες, αν και ελαφρώς χαμηλότερα από τις σκανδιναβικές χώρες (121), και των ΗΠΑ (121). Ωστόσο, τα ποσοστά μεγαλύτερα από εκείνα που αναφέρονται στην πολυεθνική μελέτη από τους Schwartz et al. (122) και από τα ποσοστά σε άλλα μέρη του κόσμου, όπως οι χώρες της Μεσογείου ή τις Αφρικανικές χώρες.

Στη μελέτη των Björn E Rosengren et al. (123) ερευνήθηκε η οστική πυκνότητα και η επίπτωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων του ισχίου σε γυναίκες αστικών και αγροτικών της Σουηδίας περιοχών το διάστημα 1987–2002.

Για την αξιολόγηση των καταγμάτων, συμπεριλήφθη το σύνολο το γυναικείου πληθυσμού ηλικίας 50 ετών και άνω (i) στην πόλη του Malmö, που αντιπροσωπεύει μια αστική περιοχή, και (ii) 9 δήμων κοντά στο χωριό της κομητείας του Sjöbo (Sjöbo, Tomelilla, Simrishamn, Bromölla, Skurup, Hörby, Höör, Ystad και Osby), που αντιπροσωπεύουν μια αγροτική περιοχή, κατά την περίοδο 1987-2002.

Στην αγροτική περιοχή 3.175 κατάγματα ισχίου συνέβησαν σε γυναίκες ηλικίας 50 ετών και άνω κατά τη διάρκεια της μελέτης, με 186 κατάγματα το 1987 και 185 κατάγματα το 2002 (που αντιστοιχούν σε μια προσαρμοσμένη με την ηλικία συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων ισχίου 71 ανά 104 γυναίκες, και 60 ανά 104 γυναίκες). Κατά τη διάρκεια της μελέτης, υπολογίστηκε μια μέση τιμή 198 (SD 18)

καταγμάτων ετησίως και μια μέση συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων ισχίου με βάση την ηλικία 68 (SD 6) ανά 104 γυναίκες ανά έτος.

Στην αστική περιοχή, 6.690 κατάγματα ισχίου συνέβησαν σε γυναίκες ηλικίας 50 ετών και άνω κατά την περίοδο μελέτης 1987-2002, με 383 κατάγματα το 1987 και 424 κατάγματα το 2002 (που αντιστοιχεί σε συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων ισχίου προσαρμοσμένη με την ηλικία 75 ανά 104 και 69 ανά 104 γυναίκες αντίστοιχα). Κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης, υπολογίστηκε μια μέση τιμή 418 (SD 39) κατάγματα ετησίως και μια μέση συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων ισχίου με βάση την ηλικία 73 (SD 4) ανά 104 γυναίκες ανά έτος.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση, με βάση την ηλικία, στη συχνότητα των καταγμάτων ισχίου (αριθμός των καταγμάτων του ισχίου ανά 104 γυναίκες ανά έτος) όταν συμπεριλαμβάνονταν όλες οι γυναίκες (-0.01 ετησίως (-0.37, 0.35)), οι γυναίκες της υπαίθρου (-0.38 ετησίως (-1.1, 0.28)), ή οι γυναίκες των αστικών περιοχών (0,19 ανά έτος (-0.28, 0.67)).

Κατά τη σύγκριση των στατιστικών στοιχείων της BMD στον δήμο Sjöbo με αυτά από τις 8 αγροτικές κοινότητες, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά την μέση συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου (-4,5 ανά 104 (-14, 5)), βάση της ηλικίας, ή στη μεταβολή της συχνότητας εμφάνισης των καταγμάτων ισχίου, με βάση την ηλικία, (0,16 ανά 104 κατ'έτος (-0.86, 1.19)) κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Συμπερασματικά, η αναφερόμενη μείωση στην συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων ισχίου σε πολλές μελέτες (Melton et al. 1996, Rogmark et al. 1999, Lofman et al. 2002, Jaglal et al. 2005, Kannus et al. 2006, Nymark et al. 2006, Chevalley et al. 2007, Icks et al. 2008) δεν επαληθεύτηκε σε αυτή τη σουηδική μελέτη σε Σουηδέζες από αστικές και αγροτικές περιοχές. Δεν βρέθηκαν διαφορές με την πάροδο του χρόνου όσον αφορά την BMD ή τον επιπολασμό της οστεοπόρωσης και οι εμφανείς αλλαγές στους άλλους παράγοντες κινδύνου για τα κατάγματα του ισχίου που μελετήθηκαν (όπως η ταχύτητα βάδισης και η ισορροπία) είναι είτε ήσσονος σημασίας ή αντισταθμίζεται από τις αλλαγές σε άλλους παράγοντες κινδύνου.

Σε μια άλλη μελέτη των Sernbo et. al. (125) μελετήθηκε η επίπτωση των καταγμάτων του ισχίου ειδικά στο Malmö για τρεις δεκαετίες. Διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα των καταγμάτων ισχίου στην πόλη Malmö της Σουηδίας έχει αυξηθεί από τη δεκαετία του 1950 έως τη δεκαετία του 1980, μια τάση που παρατηρείται και σε άλλες βιομηχανικές πόλεις. Αξιοσημείωτες αλλαγές παρατηρήθηκαν στην

κοινωνική δομή και στο ποσοστό των ηλικιωμένων στην πόλη του Malmö, και υπάρχουν ενδείξεις ότι είναι περισσότερο καθιστικός ο τρόπος ζωής σήμερα. Η μέση ηλικία των ανδρών και των γυναικών με αυχενικά και διατροχαντήρια κατάγματα του μηριαίου οστού στο Malmö αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου των 30 ετών και σήμερα περισσότεροι ασθενείς έχουν ένα προηγούμενο οστεοπορωτικό κάταγμα, ενώ και τα ποσοστά συννοσηρότητας είναι υψηλότερα.

Η συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων του ισχίου στο Όσλο της Νορβηγίας, στο διάστημα 1978 -1997, αξιολογήθηκε με τη χρήση ηλεκτρονικών καταγραφών των διαγνώσεων (83). Τα ποσοστά των καταγμάτων προσαρμοσμένα με βάση την ηλικία ανά 10000 ήταν 118,0 και 44,0 το 1996 /1997, 124,3 και 44,9 το 1988 /89 και 104.5 και 35,8 το 1978/79 για τις γυναίκες και τους άνδρες, αντίστοιχα, υποδεικνύοντας ότι η συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων του ισχίου στο Όσλο δεν έχει αλλάξει σημαντικά κατά την τελευταία δεκαετία.

Στη Δανία χρησιμοποιήθηκαν τα εθνικά μητρώα των ασθενών για να εκτιμηθεί η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων στο ισχίο στο διάστημα 1987 -1997, στο Viborg County (83). Η συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων του ισχίου, με βάση την ηλικία, αυξήθηκε σημαντικά κατά 18 και 8 ανά 100 000 ετησίως για τις γυναίκες και για τους άνδρες, αντίστοιχα. Τα περι-τροχαντήρια κατάγματα αυξήθηκαν κατά 10 ανά 100000 ανά έτος.

Υπάρχουν μια σειρά από μελέτες στη Φινλανδία, όπου όλες χρησιμοποιούν τα μητρώα από τα δημόσια φινλανδικά νοσοκομεία (83). Η πρώτη μελέτη βασίστηκε στα δεδομένα για τα κατάγματα ισχίου από το σύνολο του πληθυσμού άνω των 50 ετών. Στο διάστημα 1970-1997, το ποσοστό των καταγμάτων του ισχίου με βάση την ηλικία αυξήθηκε από 292/100 000 σε 467 / 100 000 για τις γυναίκες και από 112/100 000 σε 233 / 100 000 για τους άντρες. Σε μια περαιτέρω μελέτη παρακολούθησης χρησιμοποιώντας τον ίδιο πληθυσμό στο διάστημα 1997-2004, η συχνότητα με βάση την ηλικία μειώθηκε σε εθνικό επίπεδο κατά 2,4 % ετησίως στις γυναίκες και 0,9 % στους άνδρες το 2004. Μια μικρότερη μελέτη στην κεντρική Φινλανδία (83) μεταξύ 1992 - 2003 έδειξε ότι το ποσοστό με βάση την ηλικία αυξήθηκε σημαντικά από 2,0 ανά 1000 άτομα – έτη σε 3,9 ανά 1000 άτομα – έτη στους άνδρες και από 2,8 ανά 1000 άτομα – έτη σε 5,6 ανά 1000 άτομα – έτη στις γυναίκες (83). Δεν υπάρχει προφανής εξήγηση γιατί στην κεντρική Φινλανδία σημειώθηκε αύξηση των ποσοστών σε σχέση με την υπόλοιπη χώρα. Μια πιθανότητα είναι ότι μόνο δύο χρονικά σημεία εξετάστηκαν σε αυτή τη μελέτη, ενώ οι περισσότερες άλλες μελέτες έχουν εξετάσει τις τάσεις σε όλες τις χρονικές στιγμές. Είναι πιθανό ότι η απότομη αύξηση των

ποσοστών να έχει συμβεί κατά το πρώτο μέρος της περιόδου της μελέτης και στη συνέχεια να σταθεροποιήθηκε.

Συνολικά τα επιδημιολογικά στοιχεία από τη Σκανδιναβία δείχνουν ότι, παρόλο που οι αρχικές μελέτες (χρονολογούμενες από τη δεκαετία του 50) περιγράφουν μια αύξηση στην συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων του ισχίου, τα ποσοστά φαίνεται να έχουν μειωθεί με τα πιο πρόσφατα δεδομένα. Η μείωση του ποσοστού των καταγμάτων φαίνεται να έχει συμβεί αρκετά χρόνια αργότερα στη Φινλανδία σε σύγκριση με τη Σουηδία και τη Νορβηγία. Την αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων του ισχίου στη Φινλανδία από τις αρχές του 1970 μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1990 ακολούθησε μείωση του ποσοστού των καταγμάτων. Οι ακριβείς λόγοι για αυτό είναι άγνωστοι, αλλά το φαινόμενο του υγιέστερου πληθυσμού στις γηραιότερες ηλικίες, η αύξηση του μέσου σωματικού βάρους και η βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας των ηλικιωμένων Φινλανδών δεν μπορεί να αποκλειστεί ως πιθανή αιτία (83).

ΒΟΡΕΙΑ ΑΜΕΡΙΚΗ

Επί του παρόντος εκτιμάται ότι περίπου 10 εκατομμύρια Αμερικανοί άνω των 50 ετών έχουν οστεοπόρωση, σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (Κριτήρια WHO) (125), ενώ πάνω από 33 εκατομμύρια περισσότεροι έχουν οστεοπενία. Ο συνολικός αριθμός με χαμηλή οστική μάζα θα μπορούσε να φθάσει τα 61 εκατομμύρια έως το 2020 (83).

Κατά συνέπεια, τα 2 εκατομμύρια κατάγματα που σχετίζονται με την οστεοπόρωση όπως υπολογίστηκαν το 2005 θα μπορούσε να υπερβεί τα 3 εκατομμύρια μέχρι το 2025, με μια σχετική αύξηση του κόστους από 16,9 δισ. δολάρια σε 25,3 δολάρια ετησίως (83).

Τα ποσοστά καταγμάτων του ισχίου στον πληθυσμό των ΗΠΑ είναι τα υψηλότερα στον κόσμο. Οι Melton et al. και οι Ho et al. (126) έχουν αναφέρει ότι η ετήσια επίπτωση καταγμάτων ισχίου με βάση την ηλικία ανά 100 000 είναι 201 και 197 στους άνδρες και 511 και 553 στις γυναίκες, αντίστοιχα. Μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη αναφέρει τις τάσεις στη Μινεσότα των ΗΠΑ κατά την περίοδο 1928 - 1.992 (127). Αυτή η μελέτη εξέτασε όλα τα κατάγματα στο εγγύς μηριαίο που συνέβησαν μεταξύ των κατοίκων της περιοχής σε μια περίοδο 65 ετών. Η ετήσια επίπτωση με βάση την ηλικία μεταξύ των γυναικών αυξανόταν ραγδαία μέχρι το 1950, ενώ άρχισε να φθίνει στη συνέχεια με αργό ρυθμό. Το αντίστοιχο ποσοστό με βάση την ηλικία στους άνδρες αυξανόταν πιο σταθερά πριν ξεκινήσει μια ύφεση μετά το 1980. Τα ποσοστά εμφάνισης αυξάνονταν εκθετικά με την ηλικία και στα δύο φύλα.

Μια άλλη μελέτη από τις ΗΠΑ χρησιμοποίησε την εθνική έρευνα νοσηλειών στα νοσοκομεία (η οποία καλύπτει το 0,6 % του συνόλου των νοσηλειών των ασθενών) για να αναλύσει τις τάσεις στο λευκό πληθυσμό από το 1970 έως το 1983. Μια συνολική αύξηση της τάξης του 9,3 % της επίπτωσης των καταγμάτων ισχίου με βάση την ηλικία και το φύλο παρατηρήθηκε κατά την περίοδο των 14 ετών (128).

Μια δεύτερη μελέτη που χρησιμοποίησε την ίδια βάση δεδομένων μελέτησε την επίπτωση ανάλογα με την ηλικία μεταξύ το 1965 και το 1993 (129). Τα κατάγματα του ισχίου αυξάνονται γραμμικά για τους άνδρες στις ηλικιακές ομάδες των 80-84 ετών και ≥ 85 έτη, αλλά τα ποσοστά για τις γυναίκες και τους νέους άνδρες δεν μεταβάλλονται σημαντικά αυτό το χρονικό διάστημα. Υπήρξε μια γενική βελτίωση των ποσοστών επιβίωσης των νοσηλευθέντων σε νοσοκομεία ανδρών ηλικίας άνω των 85 ετών και των γυναικών άνω των 75 ετών.

Στη μελέτη του Framingham, που διεξήχθη στο διάστημα 1948-1996, διαπιστώθηκε ότι στις γυναίκες που γεννήθηκαν το 1900, η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων στο ισχίο ήταν 1,2 φορές και 1,4 φορές μεγαλύτερη από ότι στις γυναίκες που είχαν γεννηθεί στο διάστημα 1901-1910 και 1911-1921, αντίστοιχα.(130) Αυτή η μελέτη καταδεικνύει ένα σημαντικό αποτέλεσμα κατά την περίοδο αυτή, που είναι σύμφωνο με μελέτες που διεξήχθησαν στην Αγγλία και τη Φινλανδία (83).

Μια μελέτη στην Καλιφόρνια εξέτασε τα ποσοστά καταγμάτων του ισχίου μεταξύ 1983 και 2000, με ιδιαίτερη έμφαση στον ισπανικό πληθυσμό, την μεγαλύτερη και ταχύτερα αναπτυσσόμενη εθνική μειονότητα στις ΗΠΑ (131). Τα κατάγματα ισχίου μελετήθηκαν με τη χρήση βάσης δεδομένων των ετησίων νοσηλειών στα νοσοκομεία. Μεταξύ των μη ισπανόφωνων λευκών γυναικών στην Καλιφόρνια άνω των 55 ετών, τα ετήσια ποσοστά καταγμάτων ισχίου μειώθηκαν σταθερά κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες κατά 0,6 % ανά έτος στις γυναίκες (και 0,5 % στους άντρες). Καμία σημαντική μεταβολή δεν σημειώθηκε μεταξύ των μαύρων ή των ασιατιστών μεταναστριών στις ΗΠΑ. Αντίθετα, τα ετήσια ποσοστά καταγμάτων μεταξύ των ισπανόφωνων γυναικών αυξήθηκε κατά 4,9 % ετησίως (και κατά 4,2 % ανά έτος στους άντρες). Αυτό ενισχύει την υπόθεση ότι ο τόπος διαμονής στην παιδική ηλικία συσχετίζεται περισσότερο με την διακύμανση στα ποσοστά των καταγμάτων ισχίου παρά η τρέχουσα περιοχή διαμονής. Μια άλλη εξήγηση μπορεί να είναι ότι οι ισπανόφωνοι άνδρες και οι γυναίκες συμμετέχουν λιγότερο σε φυσικές δραστηριότητες και είναι πιο πιθανό να έχουν διατροφικές ελλείψεις από τους μη ισπανόφωνους λευκούς.

Σε μια πρόσφατη μελέτη από τον Brauer και τους συνεργάτες του (2009), συνάγεται το συμπέρασμα ότι στις ΗΠΑ τα ποσοστά των

καταγμάτων του ισχίου και η θνησιμότητα που τα ακολουθεί στα άτομα άνω των 65 ετών μειώνεται, ενώ η συννοσηρότητα που ακολουθεί τα κατάγματα έχει αυξηθεί (132). Αυτή η μελέτη εξέτασε τα δεδομένα από ένα δείγμα 20% του Medicare στο διάστημα 1985-2005 σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών. Ο ετήσιος μέσος αριθμός των καταγμάτων του ισχίου ήταν 957.3/100 000 για τις γυναίκες και 414.4/100 000 για τους άνδρες. Η συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου, με βάση την ηλικία, αυξήθηκε το διάστημα 1986-1995 και στη συνέχεια μειωνόταν σταθερά κατά το διάστημα 1995-2005. Ο Leslie et al. (133) έχει δημοσιεύσει πρόσφατα στατιστικά στοιχεία από τον Καναδά σε μια μελέτη όπου αναφέρονται και συγκρίσεις με άλλα κράτη παγκοσμίως. Σύμφωνα με αυτήν την μελέτη, κατά την περίοδο 2000-2005, αναγνωρίστηκαν 147 982 κατάγματα ισχίου. Η προσαρμοσμένη στην ηλικία συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων ήταν 86.4/100 000 για τις γυναίκες και 53/100000 για τους άντρες. Σε σύγκριση με τα στατιστικά στοιχεία των ΗΠΑ, το συνολικό ποσοστό των καταγμάτων στις γυναίκες του Καναδά ήταν 30% χαμηλότερο από αυτό των γυναικών στις ΗΠΑ το 2001 και 26% χαμηλότερο από αυτό των γυναικών στη Γερμανία το 2004. Το συνολικό ποσοστό καταγμάτων ισχίου στους άνδρες του Καναδά ήταν ανάλογο με αυτό των Αμερικανών αντρών πριν από την ηλικία των 80 ετών, αλλά το ποσοστό αυτό ήταν 26% χαμηλότερο μετά την ηλικία των 80 ετών .

ΝΟΤΙΑ ΑΜΕΡΙΚΗ

Η LAVOS (Latin American Vertebral Osteoporosis Study) ήταν η πρώτη επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Λατινική Αμερική για να αξιολογήσει τα σπονδυλικά κατάγματα και τους κύριους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυτά , και αναπτύσσονται τα αποτελέσματα της παρακάτω (134).

Στη μελέτη του Clark and cols (135) αξιολογώντας τυχαία 1922 γυναίκες άνω των 50 σε πέντε χώρες της Λατινικής Αμερικής (Αργεντινή, Βραζιλία, Κολομβία, Μεξικό και Πουέρτο Ρίκο) υπολόγισε επιπολασμό των σπονδυλικών καταγμάτων (11.18, 95% CI 9.23-13.4) παρόμοιο με αυτόν από δεδομένα στο Πεκίνο και ορισμένες χώρες της Ευρώπης. Επιπλέον δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ανάμεσα σε αυτά τα κράτη, αλλά οι σπονδυλικές παραμορφώσεις αυξάνονταν με την ηλικία (από 6,9% σε γυναίκες ηλικίας 50-59 στο 27,8% σε γυναίκες άνω των 80, $P < 0,001$).

Στη μελέτη των Shunaym S and cols. χρησιμοποιήθηκαν στατιστικά δεδομένα από 6 χώρες της Λατινικής Αμερικής : Αργεντινή, Βραζιλία, Κόστα Ρίκα, Μεξικό, Περού και Βενεζουέλα. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή στο Μεξικό ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης σε γυναίκες άνω των 50 ήταν ανάμεσα σε 16% και 30%, ενώ στην Χιλή ο επιπολασμός

της οστεοπόρωσης υπολογίστηκε σε 22% και 29.2% σε γυναίκες άνω των 50 και σε όλες τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αντίστοιχα. Στη Βραζιλία 10 εκατομ. (1 στους 17) έχουν οστεοπόρωση, ενώ στην Βενεζουέλα μόνο το 10% των ατόμων άνω των 70 έχει φυσιολογική οστική μάζα. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει χαμηλότερα ποσοστά κατάγματος στο ισχίο στη Λατινική Αμερική συγκριτικά με τις ΗΠΑ και τους Λευκούς Ευρωπαίους. Παρ' όλα αυτά στη Λατινική Αμερική ο αριθμός των γυναικών με παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση και κάταγμα ισχίου αυξάνεται συνεχώς. Ο αριθμός των καταγμάτων του ισχίου για γυναίκες και άντρες ηλικίας 50-64 στη Λατινική Αμερική θα αυξηθεί κατά 400%, ενώ για ηλικίες άνω των 65 η αύξηση θα κλιμακωθεί 700% το 2050 συγκριτικά με τον επιπολασμό το 1950.

Παρότι ασθενείς με κάταγμα θεωρούνται ότι πρέπει αυτόματα να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά για οστεοπόρωση, και η αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας (BMD) χρησιμοποιώντας την μέθοδο DXA είναι καθοριστική για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης προηγηθείσας του κατάγματος, οι δυνατότητες των μετρήσεων της DXA παραμένουν περιορισμένες στις χώρες της Λατινικής Αμερικής και σε ορισμένες άλλες χώρες του κόσμου και αυτό θέτει μια σοβαρή πρόκληση για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο κάταγμα (136).

Ο Lydick et al. ανέπτυξαν ένα μοντέλο το οποίο αναγνωρίζει με ακρίβεια το 90% των ατόμων με χαμηλή οστική μάζα και το 40% των ατόμων με φυσιολογική οστική μάζα (137). Πρόσφατα ο Koh et al. (138) ανέπτυξαν ένα ευρετήριο Osteoporosis Self-assessment Tool for Asians (OSTA) για την αναγνώριση των γυναικών με αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης σε ένα πληθυσμό Ασιατών ασθενών, με εξαίρεση τους Ιάπωνες. Το OSTA βασίζεται μόνο στην ηλικία και στο βάρος και η ευαισθησία που επιτεύχθηκε ήταν 91% για την αναγνώριση γυναικών με οστεοπόρωση, περαιτέρω ενισχύθηκε και με τη μελέτη γυναικών από την Ιαπωνία, με ευαισθησία 98% (139). Το Osteoporosis Self-assessment Tool (OST) προήλθε από το OSTA, μεταβάλλοντας τη διακύμανση του κινδύνου, με καλές επιδόσεις στον εντοπισμό των γυναικών που κινδυνεύουν από οστεοπόρωση στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες (ευαισθησία 88%, ειδικότητα 52%). Το OST είναι απλό και εύκολο στη χρήση, επειδή περιλαμβάνονται δύο μόνο παράγοντες κινδύνου (ηλικία και βάρος). Επιπλέον εφαρμόζεται σταθερά σε διαφορετικούς λευκούς πληθυσμούς. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε και για τους πληθυσμούς της Λατινικής Αμερικής (137).

Ο κίνδυνος της οστεοπόρωσης ποικίλλει ανάμεσα στις διαφορετικές φυλετικές κατηγορίες και ειδικότερα οι φυλετικοί πληθυσμοί στη Λατινική Αμερική είναι πολύ διαφορετικοί από ότι στον υπόλοιπο κόσμο για

παράδειγμα η φυλετική κατηγορία Mestizo, παρούσα μόνο στην Λατινική Αμερική, παριστά μια δυναμική πρόσμιξη λευκών και ιθαγενών Αμερικανών κατοίκων από τον 16^ο αιώνα. Αυτή η φυλετική κατηγορία μπορεί να διαφέρει στο ότι έχει κυρίαρχα χαρακτηριστικά Αμερικανών ιθαγενών (140).

Επιπλέον ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) σχετίζεται με την οστική πυκνότητα σε διάφορους πληθυσμούς και η κατανομή του BMI διαφέρει από χώρα σε χώρα στη Λατινική Αμερική. Για παράδειγμα το 1996 γυναίκες με BMI μεταξύ 25 και 29.9kg/m² αντιπροσώπευαν το 23,8%, 25,0% και 35,5% στην Ονδούρα, τη Βραζιλία και το Περού, αντίστοιχα (141). Άλλοι παράγοντες κινδύνου που σήμερα είναι γνωστοί ή άγνωστοι θα μπορούσαν επίσης να επηρεάσουν την εκτίμηση του υφιστάμενου κινδύνου οστεοπόρωσης στη Λατινική Αμερική.

Στη βιβλιογραφία δεν υπήρχε δείκτης οστεοπόρωσης για τη Λατινική Αμερική, εκτός από ένα κλινικό δείκτη που αναπτύχθηκε ειδικά για τις γυναίκες του Μεξικού στην Πόλη του Μεξικού, ο οποίος δεν παρέχει επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να καταστεί δυνατή η σύγκριση (136).

Δεδομένου τις πολιτιστικές και φυλετικές διαφορές σε ολόκληρη τη Λατινική Αμερική θα ήταν επιθυμητό να υπάρχει ένας δείκτης που θα ισχύει σε ολόκληρη την περιοχή της Λατινικής Αμερικής. Αυτό επιτεύχθηκε με τον δείκτη OsteoRisk, όπως μελετήθηκε στην εργασία του Sen et al., με βάση την ηλικία και το βάρος (136). Ο πρωταρχικός σκοπός ενός τέτοιου εργαλείου είναι να εντοπίσουν τους ασθενείς με κίνδυνο οστεοπόρωσης εκ των οποίων η μέτρηση του BMD μπορεί στη συνέχεια να χρησιμοποιηθεί για να ληφθεί μια οριστική διάγνωση.

Σχεδόν το 27% και το 36% των ασθενών μεσαίου κινδύνου στην OsteoRisk είχαν οστεοπόρωση στο αναπτυξιακό δείγμα και στο δείγμα επιβεβαίωσης, αντίστοιχα. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει επίσης να υποβληθούν σε μέτρηση οστικής πυκνότητας, ακολουθούμενη με αγωγή αν βρεθεί οστεοπόρωση. Οι μετρήσεις BMD για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου μπορούν να αναβληθούν εκτός εάν σημαντικοί παράγοντες κινδύνου είναι παρόντες, όπως κατάγματα αστάθειας ή η χρήση κορτικοστεροειδών, τα οποία θα δικαιολογούσαν μέτρηση της οστικής πυκνότητας (136).

Ο δείκτης OsteoRisk με βάση μόνο την ηλικία και το βάρος απέδωσε καλά στον εντοπισμό των γυναικών με οστεοπόρωση. Το σωματικό βάρος έδειξε επίσης υψηλότερη προβλεπτική ικανότητα σε σύγκριση με το BMI. Αυτά τα ευρήματα είναι σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες των λευκών γυναικών και των γυναικών της Ασίας που ανέφεραν ότι η ηλικία και το βάρος ήταν σημαντικοί παράγοντες για την πρόβλεψη της

οστικής πυκνότητας και ότι δείκτες με βάση την ηλικία και το βάρος απέδωσαν εξίσου καλά με μοντέλα που περιλάμβαναν επιπλέον μεταβλητές (138). Στην πραγματικότητα ο αλγόριθμος για τον υπολογισμό του κινδύνου OsteoRisk για την οστεοπόρωση που αναπτύχθηκε σε αυτή τη μελέτη είναι ακριβώς ο ίδιος αλγόριθμος όπως αναπτύχθηκε ανεξάρτητα για τον δείκτη OST και τον OSTA, ο οποίος αρχικά ανακτήθηκε σε έναν ασιατικό πληθυσμό και στη συνέχεια επιβεβαιώθηκε σε λευκούς πληθυσμούς (138). Οι οριακές τιμές του OsteoRisk για τον καθορισμό του υψηλού, μέσου και χαμηλού κινδύνου είναι ελαφρώς διαφορετικές από αυτές που αναφέρθηκαν για την OST, η οποία μπορεί εν μέρει να αντανακλά εθνικές ή πολιτισμικές διαφορές των πληθυσμών της Λατινικής Αμερικής σε σχέση με αυτούς της Βόρειας Αμερικής και των ευρωπαϊκών πληθυσμών. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν την εγκυρότητα του δείκτη OST και του δείκτη OsteoRisk στον εντοπισμό μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση και υπογραμμίζουν την ισχυρή σχέση της ηλικίας και του βάρους σώματος με τον κίνδυνο για οστεοπόρωση. Επιπλέον ο OsteoRisk είναι ο μόνος επικυρωμένος δείκτης κινδύνου οστεοπόρωσης διαθέσιμος για τη Λατινική Αμερική.

Η χρήση απλών εργαλείων για τον κίνδυνο οστεοπόρωσης, όπως ο δείκτης OsteoRisk θα μπορούσε να προσφέρει μια αρκετά μεγάλη εξοικονόμηση κόστους σε σύγκριση με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας σε όλες τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Στο δείγμα της Λατινικής Αμερικής το 33% των γυναικών είχαν σκορ OsteoRisk μεγαλύτερο από το 1 (χαμηλός κίνδυνος). Στη μελέτη Koh et al. σημειώνεται χαμηλός κίνδυνος για το 25% των Γιαπωνέζων γυναικών και το 40% των γυναικών από την Ασία (138).

Στη μελέτη των Clark and cols (135), κατά την τυχαία αξιολόγηση 1922 γυναικών άνω των 50 από πέντε χώρες της Λατινικής Αμερικής (Αργεντινή, Βραζιλία, Κολομβία, Μεξικό και Πόρτο Ρίκο), ο επιπολασμός των μορφομετρικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης (11,18 95%CI 9,23 έως 13,4) ήταν παρόμοιος με τον επιπολασμό από στατιστικά στοιχεία από το Πεκίνο και κάποιες περιοχές της Ευρώπης. Επιπλέον δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των χωρών, καθώς και στο ότι οι παραμορφώσεις των σπονδύλων αυξάνονταν με την ηλικία (από 6,9% σε γυναίκες ηλικίας 50-59 και 27,8% σε γυναίκες άνω των 80 ετών, $p < 0,001$). Ειδικότερα στην Βραζιλία ο πληθυσμός που μελετήθηκε έδειξε ένα μέσο επιπολασμό 14,8% για τα σπονδυλικά κατάγματα και 23,8% για τα μη σπονδυλικά κατάγματα (αποκλείοντας άκρο πόδα, άκρα χείρα, κρανίο, και όσα ήταν αποτέλεσμα ατυχήματος ή τραυματισμού), συμπεριλαμβανομένων και των καταγμάτων του ισχίου (2,5%) (135).

Στη μελέτη των Lopes and cols. αξιολογώντας 729 ηλικιωμένες γυναίκες στη Βραζιλία, είχαν επίσης υπολογίσει παρόμοιο επιπολασμό των

σπονδυλικών καταγμάτων ανάμεσα στις γυναίκες (16,7%, 95% CI 13,3-20,1) (142). Στους άντρες ο επιπολασμός ήταν 21,2% (95% CI 16,6-25,7%). Από την άλλη πλευρά, στη μελέτη των Badeira and cols. βρέθηκε μεγαλύτερος επιπολασμός των σπονδυλικών καταγμάτων (37%) σε 627 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εκ των οποίων 9% είχε Grade I και το 10,9% είχε Grade III. Είναι αξιοσημείωτο ότι αυτή η αυξημένη τιμή του επιπολασμού δικαιολογείται από την καταγωγή του κέντρου αναφοράς αυτών των γυναικών και δε σχετίζεται με τον γενικό πληθυσμό.

Πιο πρόσφατα στη μελέτη των Pinheiro and cols., μελετώντας ένα μεγάλο πληθυσμό, συμπεριλαμβανομένων περισσότερων από τέσσερις χιλιάδες προ και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών στο Σαο Πάολο βρέθηκε ιστορικό οστεοπορωτικού κατάγματος στο 11,5% του πληθυσμού αυτού, με μέση ηλικία κατάγματος στα 65 ±10 έτη (143). Σπονδυλικά κατάγματα σημειώθηκαν στο 6% των γυναικών και μη σπονδυλικά κατάγματα στο 86%, συμπεριλαμβανομένου το μηριαίο, τον πήχη, τα μετακάρπια, τα μετατάρσια, τις πλευρές και το ισχίο. Κατάγματα του μηριαίου σημειώθηκαν στο 8% και ιστορικό κατάγματος ισχίου σε συγγενή πρώτου βαθμού με ηλικία άνω των 50 σημειώθηκε στο 15% των γυναικών, ιδιαίτερα σε αυτές με προηγούμενο κάταγμα ($p < 0,001$).

Η Lavos (Latin American Vertebral Osteoporosis Study) ήταν η πρώτη επιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη στην Λατινική Αμερική για την αξιολόγηση των μορφομετρικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης καθώς και των κύριων παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με αυτά (134). Η επίπτωση της οστεοπόρωσης και της οστεοπενίας στις γυναίκες της Βραζιλίας σύμφωνα με την επιδημιολογική μελέτη LAVOS ήταν 33,6% και 33,8% αντίστοιχα, σύμφωνα με τα πυκνομετρικά κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας το 1994 (144).

Η εθνική επιδημιολογική μελέτη (BRAZOS) έδειξε ότι μόνο το 6% του γενικού πληθυσμού ήξερε για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης (134), αλλά εφόσον δεν πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις οστικής πυκνότητας αυτός ο χαμηλός επιπολασμός δεν ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα. Επομένως σύμφωνα με τον ορισμό της οστεοπόρωσης όπου εγκατεστημένη οστεοπόρωση καθορίζεται από την παρουσία χαμηλής έντασης καταγμάτων, τα ποσοστά της οστεοπόρωσης για τους άντρες ήταν τουλάχιστον 12,8% και για τις γυναίκες 15,1%.

Στη μελέτη του Martini and cols. (145) κατά την ανάλυση των δεδομένων από την VIGITEL (ένα πρόγραμμα υπό την επίβλεψη του Υπουργείου Υγείας για τους παράγοντας κίνδυνου και προστασίας χρόνιων νοσημάτων) περιγράφηκε ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης από 54.369 ενήλικα άτομα, άντρες και γυναίκες, από όλες τις μεγάλες πόλεις του κράτους και την Federal District, καθώς και οι κύριοι

παράγοντες κινδύνου και προστασίας που συνδέονται με την οστεοπόρωση. Το 2006 η συχνότητα της οστεοπόρωσης που σημειώθηκε ήταν 4,4%, καθ' υπεροχήν μεταξύ των γυναικών (7% έναντι 1,3%). Οι αναφορές για την οστεοπόρωση αυξήθηκαν σημαντικά με την ηλικία (από 5,2% μεταξύ 45 και 54 ετών έως 32,7% σε γυναίκες άνω των 65 ετών) (134). Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι τα στοιχεία που παρουσιάζονται είναι ο επιπολασμός κατά προσέγγιση και βασίζεται μόνο στην ιατρική διάγνωση της οστεοπόρωσης από τους ασθενείς που μελετήθηκαν, ο οποίος είναι πιο αντιπροσωπευτικός για τους ασθενείς που έχουν πρόσβαση σε υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης από ό, τι του πραγματικού επιπολασμού της νόσου.

Συνολικά οι κλινικοί παράγοντες κινδύνου που βρέθηκαν σε μελέτες της Βραζιλίας (134) είναι παρόμοιοι με εκείνους που παρατηρούνται παγκοσμίως. Οι κύριοι κλινικοί παράγοντες κινδύνου και προστασίας που σχετίζονται με την χαμηλή πυκνότητα των οστών και με τα κατάγματα αστάθειας των οστών σύμφωνα με τα εθνικά στοιχεία παρουσιάζονται στον Πίνακα 7 (134).

ΠΙΝΑΚΑΣ 7 : Μελέτες σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου οστεοπορωτικών καταγμάτων στην Βραζιλία.

ΜΕΛΕΤΗ	ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	
BRAZOS	ΓΥΝΑΙΚΕΣ	Προχωρημένη ηλικία, οικογενειακό ιστορικό κατάγματος του μηριαίου, πρώιμη εμμηνόπαυση, έλλειψη σωματικής άσκησης, κακή ποιότητα ζωής, μεγάλη κατανάλωση φωσφόρου, σακχαρώδης διαβήτης, χρήση βενζοδιαζεπινών, επαναλαμβανόμενες πτώσεις εντός του προηγούμενου έτους
	ΑΝΤΡΕΣ	Κακή ποιότητα ζωής, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, έλλειψη σωματικής άσκησης
LAVOS	Αναφερόμενη απώλεια ύψους και προηγούμενο κάταγμα Προστασία: θεραπεία ορμονικής αποκατάστασης, σωματική άσκηση	
Lopes and cols.	ΓΥΝΑΙΚΕΣ	Ηλικία, οστική πυκνότητα στον αυχένα του μηριαίου
	ΑΝΤΡΕΣ	Επαναλαμβανόμενες πτώσεις, οστική πυκνότητα στον αυχένα του μηριαίου
SAPOS	Προχωρημένη ηλικία, εμμηνόπαυση, οικογενειακό ιστορικό κατάγματος ισχίου, χαμηλή οστική πυκνότητα Προστασία: τακτική φυσική δραστηριότητα	
VIGITEL	Κίνδυνος οστεοπόρωσης: ηλικία άνω των 45, χρήση κάπνισμα	
	ΓΥΝΑΙΚΕΣ	Προστασία : υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης, μη-Καυκάσιες, τακτική κατανάλωση γάλακτος, πράσινων και κίτρινων λαχανικών

ΑΥΣΤΡΑΛΙΑ

Εκτιμάται ότι 692.000 Αυστραλοί (3,4% του συνολικού πληθυσμού) έχουν διαγνωσμένη οστεοπόρωση με βάση την Έρευνα από το Εθνικό Σύστημα Υγείας (NHS) το 2007-08 (ABS 2009). Περισσότεροι από οκτώ στους δέκα (81,9%) από αυτούς είναι γυναίκες και οι περισσότεροι είναι ηλικίας 55 ετών και άνω (146).

Τα στατιστικά στοιχεία του NHS (146) υποδεικνύουν ότι υπήρξε μια σημαντική αύξηση του ρυθμού του γνωστού επιπολασμού της οστεοπόρωσης, σχεδόν το διπλάσιο, από το 2001 έως και το 2004-05. Μόνο μια μικρή αλλαγή στον ρυθμό αυτό παρατηρήθηκε μεταξύ 2004-05 και 2007-08. Τα στατιστικά στοιχεία αυτά όμως φαίνεται να υποεκτιμούν τον πραγματικό επιπολασμό των ατόμων με οστεοπόρωση. Αυτό συμβαίνει γιατί επί απουσίας άλλων συμπτωμάτων η οστεοπόρωση διαγιγνώσκεται μετά από την εκδήλωση κατάγματος μετά από ασήμαντο τραυματισμό. Ωστόσο ακόμα και μετά από κάταγμα μετά από ελάχιστο τραυματισμό σε ορισμένες περιπτώσεις η οστεοπόρωση παραμένει αδιάγνωστη ή και χωρίς θεραπεία (Eisman et al. 2004) (147). Αυτό μπορεί να συμβεί όταν τα κατάγματα, ιδιαίτερα τα κατάγματα της σπονδυλικής στήλης δεν εντοπίζονται (Delmas et al. 2005) (148). Σε άλλες περιπτώσεις υποκείμενης οστεοπόρωσης μπορεί να μη διερευνηθούν λόγω του ελάχιστου τραυματισμού που συνοδεύει τα κατάγματα (Elliot-Gibson et al. 2004) (149).

Σύμφωνα με τα στοιχεία από το NHS και τα μητρώα καρκίνου άνθρωποι σε αγροτικές και απομακρυσμένες περιοχές είναι γενικά πιο πιθανό να έχουν χρόνιες ασθένειες (για παράδειγμα μελάνωμα, καρκίνο του πνεύμονα, αρθρίτιδα) από τους ανθρώπους που ζουν σε μεγάλες πόλεις. Οι άνθρωποι που ζουν έξω από τις μεγάλες πόλεις είναι επίσης πολύ λιγότερο πιθανό από τους αντίστοιχους της πόλης να αναφέρουν την κατάσταση της υγείας τους ως άριστη ή πολύ καλή (146).

Σε αντίθεση με αυτήν την παρατήρηση όμως οι ιατρικά διαγνωσμένες περιπτώσεις οστεοπόρωσης ήταν πιο πολλές στις μεγάλες πόλεις από ότι σε άλλες περιοχές (την περιφέρεια, τις απομακρυσμένες και τις πολύ απομακρυσμένες περιοχές της Αυστραλίας). Η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική όταν τα δεδομένα αναλύθηκαν ξεχωριστά για γυναίκες και άντρες. Ο επιπολασμός της περιπτώσεων διαγνωσμένης οστεοπόρωσης ήταν παρόμοιος μεταξύ των ανθρώπων των μεγάλων πόλεων και των εσωτερικών περιφερειακών περιοχών για τους άνδρες και τις γυναίκες (146).

Μία εξήγηση για τη διαφορά αυτή μπορεί να σχετίζεται με τη μειωμένη πρόσβαση στην πρωτοβάθμια περίθαλψη και τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας για τους ανθρώπους σε αγροτικές και απομακρυσμένες περιοχές. Η χρήση της οστικής πυκνότητας στην Αυστραλία εμφανίζεται χαμηλότερη στις αγροτικές περιοχές σε σύγκριση με τις αστικές περιοχές. Μια μελέτη έδειξε ότι τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες στις μεγάλες πόλεις είχαν περίπου 3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να διερευνηθούν για οστεοπόρωση από εκείνους στις απομακρυσμένες περιοχές (Ewald et al. 2009)(150).

Μια άλλη εξήγηση για την υψηλότερη συχνότητα της διαγνωσμένης οστεοπόρωσης στις αστικές περιοχές είναι η επιλεκτική μετανάστευση των ανθρώπων με οστεοπόρωση στις περιοχές αυτές. Τα άτομα με οστεοπόρωση ή που εκδηλώνουν κατάγματα μπορεί να μετακινηθούν σε αστικές περιοχές όπου η πρόσβαση στην περίθαλψη (νοσοκομεία, οικογένειες κ.λπ.) είναι πιο εύκολη.

Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι η κατάσταση υγείας των περισσότερων μεταναστών στην Αυστραλία είναι ίση ή καλύτερη από εκείνη του πληθυσμού των αυτόχθονων Αυστραλών. Αυτό είναι γνωστό ως «φαινόμενο του υγιούς μετανάστη»(146). Οι πληθυσμοί των μεταναστών συχνά έχουν χαμηλότερα ποσοστά θανάτου από νόσο, νοσηλείας και ψυχικών ασθενειών. Το γεγονός ότι οι περισσότεροι μετανάστες εν μέρει επιλέγονται βάσει της υγείας τους, την ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο και την σχετικά υψηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση εξηγεί σε κάποιο βαθμό το «φαινόμενο του υγιούς μετανάστη». Επίσης πολλοί μετανάστες προέρχονται από περιοχές του κόσμου όπου ο τρόπος ζωής τους που σχετίζεται με συμπεριφορές που συμβάλλουν σε χρόνιες ασθένειες, ιδίως εκείνων που συνδέονται με την παχυσαρκία, την έλλειψη άσκησης και την διατροφή, είναι λιγότερο διαδεδομένος από την Αυστραλία. Αυτό ίσως εξηγεί γιατί το «φαινόμενο του υγιούς μετανάστη» δεν ισχύει για την περίπτωση της οστεοπόρωσης, όπου τα στατιστικά στοιχεία δε δείχνουν διαφορά με βάση τη χώρα γέννησης.

Σε γενικές γραμμές Αυστραλοί με χαμηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο αναφέρουν μεγαλύτερη συχνότητα των χρόνιων νοσημάτων και των συναφών παραγόντων κινδύνου τους (Drapear et al. 2005) (151) . Σε αντίθεση με αυτό δεν βρέθηκε να υπάρχει τέτοια συσχέτιση με τον επιπολασμό της οστεοπόρωσης.

Στους αυτόχθονες Αυστραλούς το ποσοστό των ατόμων άνω των 65 ετών είναι 3% , σημαντικά μικρότερο συγκριτικά με αυτό των μη γηγενών που είναι 13%. Συνεπώς καταστάσεις που σχετίζονται με την ηλικία όπως η οστεοπόρωση είναι λιγότερο συχνές στον πληθυσμό αυτό. Για το λόγο κατά τον υπολογισμό του επιπολασμού της οστεοπόρωσης και της σύγκρισης με αυτόν των μη γηγενών Αυστραλών γίνεται προσαρμογή με βάση την ηλικία.

Αρκετοί παράγοντες κινδύνου που μπορεί να συμβάλουν στην χαμηλή οστική μάζα, όπως το κάπνισμα, η κατάχρηση του αλκοόλ, η έλλειψη σωματικής άσκησης και η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση, είναι πιο συχνοί μεταξύ των ιθαγενών από ότι στους μη ιθαγενείς Αυστραλούς (ABS & AIHW 2008).

Στην απογραφή του 2006 ο πληθυσμός των ιθαγενών περιελάμβανε 2,5% του συνολικού πληθυσμού της Αυστραλίας. Η πλειοψηφία αυτών (76%) ζει σε μεγάλες πόλεις και στην εσωτερική περιφέρεια. Η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση, όπως μετράται με ποσοστά ανεργίας και το εισόδημα των νοικοκυριών, είναι πιο συνήθης μεταξύ των ιθαγενών Αυστραλών (ABS & AIHW 2008) .

Με βάση την Εθνική Έρευνα Υγείας Ιθαγενών περίπου 4.405 αυτόχθονες Αυστραλοί (0,9% του συνολικού πληθυσμού των Ιθαγενών) είχαν διαγνωσμένη οστεοπόρωση το 2004-05 (146). Οι ιθαγενείς γυναίκες είχαν περίπου 1,5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρουν ότι έχουν διαγνωσμένη οστεοπόρωση από τους αυτόχθονες άνδρες (1,11% και 0,74% αντίστοιχα). Οι ιθαγενείς άνδρες είχαν σχεδόν διπλάσιες πιθανότητες να αναφέρουν διαγνωσμένη οστεοπόρωση συγκριτικά με τους μη γηγενείς άνδρες. Αντίθετα, οι αυτόχθονες γυναίκες είχαν τις μισές πιθανότητες να αναφέρουν ότι έχουν διαγνωσμένη οστεοπόρωση συγκριτικά με τις ομολόγους τους μη γηγενείς.

Το 2006-2007 οι νοσηλείες για οστεοπορωτικά κατάγματα ισχίου εκτιμήθηκαν γύρω στις 16.518 ανάμεσα σε Αυστραλούς άνω των 40 χρόνων, που ισοδυναμεί με 175 ανά 100.000 άτομα . Σχεδόν τα τρία τέταρτα από αυτά τα κατάγματα (12.006 κατάγματα) εμφανίστηκαν στις γυναίκες. Η συχνότητα εμφάνισης ήταν υψηλότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, εκτός από τις ηλικίες 40-49 ετών όπου το ποσοστό στους άνδρες ήταν περίπου διπλάσιο από ότι στις γυναίκες (152).

Η μέση ηλικία κατά την νοσηλεία ήταν 81 έτη για τους άνδρες και 83 έτη για τις γυναίκες.

Η πιο συχνή εντόπιση καταγραφής των καταγμάτων ήταν στον αυχένα του μηριαίου και αντιπροσωπεύουν περίπου το 53% όλων των περιπτώσεων.

Τα διατροχανθήρια κατάγματα αντιστοιχούσαν στο 43% των περιπτώσεων με τα υποτροχανθήρια να βρίσκονται στο 4%. Αυτά τα ποσοστά δεν διαφέρουν μεταξύ ανδρών και γυναικών, αλλά μεταβάλλονται κατά κάποιο τρόπο με την ηλικία, με μια τάση για τα διατροχανθήρια κατάγματα να γίνονται πιο συχνά με την ηλικία. Οι ασθενείς με διατροχανθήρια κατάγματα ήταν 83 ετών κατά μέσο όρο, σε σύγκριση με τα 82 και 81 έτη για τον αυχένα του μηριαίου και τα υποτροχανθήρια κατάγματα, αντίστοιχα (152).

Τα 16.518 οστεοπορωτικά κατάγματα του ισχίου το 2006-07 οδηγήθηκαν στο νοσοκομείο με την κύρια διάγνωση κατάγματος ισχίου. Χειρουργικές

διαδικασίες διεξήχθησαν σε περισσότερα από τα τρία τέταρτα αυτών. Οι πιο κοινές ήταν:

- σταθεροποίηση του κατεαγότος οστού (46% των νοσηλειών)-μια διαδικασία για τη διατήρηση του οστού στη θέση του για τη σωστή πώρωση του κατάγματος
- ολική αρθροπλαστική (28% των νοσηλειών) η οποία μπορεί να επαναληφθεί στο ίδιο σημείο.

Τα κατάγματα ισχίου που καταγράφηκαν ως αιτία θανάτου συνδέονται με 1.448 θανάτους μεταξύ των ατόμων ηλικίας 40 ετών και άνω το 2006, ένα ποσοστό 14 θάνατοι ανά 100.000 άτομα. Τα ποσοστά θανάτου ήταν παρόμοια ανάμεσα στα δύο φύλα αν και ελαφρώς υψηλότερη στις γυναίκες σε μεγαλύτερη ηλικιακή ομάδα.

Η συντριπτική πλειοψηφία των θανάτων (98%) ήταν άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω, με το 63% των θανάτων σε άτομα ηλικίας 85 ετών και άνω. Η μέση ηλικία κατά το θάνατο ήταν 87 χρόνια για τις γυναίκες και 84 έτη για τους άνδρες. Κοινές αιτίες που καταγράφονται στις περιπτώσεις αυτές περιλαμβάνονται καρδιαγγειακή νόσος (25% των θανάτων), πτώση με ελάχιστο τραυματισμό (24%), έκθεση σε μη ειδικό παράγοντα(18%).

Προηγούμενη έρευνα από την Εθνική Μονάδα επιτήρησης τραυματισμών (AIHW) έχει αποδεχθεί ότι οι περισσότεροι θάνατοι σε μεγαλύτερες ηλικίες μετά από έκθεση σε απροσδιόριστο παράγοντα ως υποκείμενη αιτία με συνοδό κάταγμα, ως αιτία περιλαμβάνει συνήθως την πτώση (Kreisfeld & Harrison 2005) (153). Πολύ λίγοι θάνατοι (λιγότερο από 0,5%) ήταν το αποτέλεσμα σημαντικού τραυματισμού (όπως τροχαίο ατύχημα ή πτώση από ύψος).

Ο ρυθμός επίπτωσης των οστεοπορωτικών καταγμάτων ισχίου όπως εκτιμάται στην Αυστραλία είναι σε ύφεση (152).

Κατά την δεκαετία από το 1997-98 μέχρι και 2006-07 τα ποσοστά των καταγμάτων του ισχίου προσαρμοσμένων με βάση την ηλικία μειώθηκαν κατά 14% στους άνδρες (133-114 ανά 100.000) και κατά 20% στις γυναίκες (246 έως 198). Οι μειώσεις σημειώθηκαν κυρίως στους άνδρες ηλικίας 65-84 ετών και στις γυναίκες ηλικίας 60 ετών και άνω. Μικρή αλλαγή παρατηρήθηκε στην ηλικιακή ομάδα 40-59 ετών, αν και ο αριθμός των περιπτώσεων σε άτομα αυτής της ηλικίας είναι σχετικά μικρός. Η μέση ηλικία νοσηλείας αυξήθηκε από 78 σε 81 στους άνδρες και από 81 σε 83 στις γυναίκες (152).

Το ποσοστό των καταγμάτων και στις τρεις θέσεις (αυχένα του μηριαίου, διατροχαντήρια και υποτροχαντήρια) μειώθηκε σημαντικά στις γυναίκες

κατά την περίοδο αυτή και υπήρξε μια σημαντική μείωση στα κατάγματα του αυχένα του μηριαίου οστού στους άνδρες.

Αν και το ποσοστό των οστεοπορωτικών καταγμάτων του ισχίου προσαρμοσμένων με βάση την ηλικία έχει μειωθεί με την πάροδο του χρόνου και στα δύο φύλα, ο πραγματικός αριθμός των περιπτώσεων συνέχισε να αυξάνεται ως αποτέλεσμα της αύξησης του πληθυσμού που διατρέχει τον κίνδυνο. Η γήρανση του πληθυσμού έχει αυξήσει τον αριθμό των ατόμων ηλικίας 40 ετών και άνω κατά 23% κατά την περίοδο αυτή των 10 ετών από σχεδόν 7,6 εκατομμύρια το 1997 σε πάνω 9,3 εκατ. το 2006. Η αύξηση μεταξύ των ατόμων ηλικίας 75 ετών και άνω ήταν ακόμη μεγαλύτερη στο 35% (από 948.000 σε 1,3 εκατ.). Αυτές οι αυξήσεις του πληθυσμού οδήγησαν σε μια αύξηση του αριθμού των περιπτώσεων των οστεοπορωτικών καταγμάτων του ισχίου και στα δύο φύλα μεταξύ 1997-1998 και 2006-07 κατά 22% στους άνδρες και 7% στις γυναίκες, ή 11% συνολικά.

Λόγω των αλλαγών στην κωδικοποίηση με την πάροδο του χρόνου, η νοσοκομειακή περίθαλψη και τα πιο βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα ήταν σε θέση να συγκριθούν μόνο για την περίοδο 2000-01 έως 2006-07. Ο θάνατος στο νοσοκομείο ήταν το μόνο αποτέλεσμα που μπορούσε να συγκριθεί για την πλήρη δεκαετία από το 1997-98 μέχρι και το 2006-07.

Η παροχή υπηρεσιών υγείας και παρεμβάσεις στην υγείας των περιπτώσεων με κύρια διάγνωση οστεοπορωτικό κάταγμα του ισχίου αυξήθηκαν σημαντικά μεταξύ το 2000-01 και 2006-07 από 76% έως 81% των περιπτώσεων. Ειδικότερα η εργοθεραπεία, η φυσιοθεραπεία και η δίαιτα γαλακτομικών έγινε πιο συχνές μέθοδοι αντιμετώπισης και πρόληψης των καταγμάτων.

Η αναλογία των περιπτώσεων των οστεοπορωτικών καταγμάτων του ισχίου όπου ο ασθενής μεταφέρεται σε μια υπηρεσία περίθαλψης ηλικιωμένων σε μια περιοχή (ως νέος κάτοικος) μειώθηκε σημαντικά μεταξύ 2000-01 και 2006-07 από 12,5% σε 10,6%. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών που μεταφέρθηκαν σε μια τέτοια υπηρεσία περίθαλψης αυξήθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής από 84,8 έως 85,6 ετών.

Η αναλογία των περιπτώσεων των ασθενών με οστεοπορωτικά κατάγματα του ισχίου οι οποίοι πέθαναν στο νοσοκομείο σημείωσε μικρή αύξηση μεταξύ 1997-1998 και 2006-07 από 5,8% σε 6,2%. Η μέση ηλικία των ασθενών που σημειώθηκαν θάνατοι σε νοσοκομείο αυξήθηκε επίσης από 83,7 έως 85,5 έτη.

Το ποσοστό των ατόμων με οστεοπορωτικά κατάγματα ισχίου που μεταφέρθηκε σε άλλες υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης αυξήθηκε από 48,5% το 2000-01 σε 53,1% το 2006-07. Η τάση αυτή οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην αύξηση του αριθμού των ασθενών που μεταφέρονται σε νοσοκομεία ως επείγοντα περιστατικά.

Κατά την περίοδο 1997 – 2006 το ποσοστό των θανάτων (προσαρμοσμένο με βάση την ηλικία) που σχετίζονται με κατάγματα ισχίου μειώθηκε κατά 20,6% στους άνδρες, 18-14 θάνατοι ανά 100.000 πληθυσμού. Το ποσοστό θανάτου μεταξύ των γυναικών μειώθηκε κατά 24.0% από 19 έως 15 ανά 100.000 πληθυσμού. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου το ποσοστό αυτών των θανάτων που αποδίδεται σε διάφορες υποκείμενες αιτίες έχει αλλάξει σημαντικά. Το ποσοστό των θανάτων με μια υποκείμενη αιτία μη σημαντικού τραυματισμού από πτώση αυξήθηκε από 4% έως 24%, ενώ το ποσοστό με μία υποκείμενη αιτία έκθεσης σε απροσδιόριστο παράγοντα μειώθηκε από 35% σε 18%. Το ποσοστό των θανάτων που αποδίδονται σε καρδιαγγειακή νόσο μειώθηκε επίσης από 34% έως 25%. Το μεγαλύτερο μέρος αυτών των διαφοροποιήσεων συνέβη προς το τέλος της περιόδου και είναι πιθανόν να σχετίζονται με αλλαγές στην πρακτική πιστοποίησης θανάτου στην Αυστραλία τα τελευταία χρόνια, καθώς και στην αυξημένη ευαισθητοποίηση του ιατρικού τομέα στο θέμα της οστεοπόρωσης και των καταγμάτων του ισχίου που συνδέονται με αυτήν.

Σύμφωνα με την Εθνική Μονάδα Παρακολούθησης τραυματισμών AIHW, στις αρχές της δεκαετίας οι περισσότεροι θάνατοι από κάταγμα ισχίου είχαν πιστοποιηθεί από ιατρό και όχι από ιατροδικαστή, το οποίο ήταν αντίθετο με τη συνήθη πρακτική για τους άλλους θανάτους από τραυματισμό (Kreisfeld & Newson 2006). Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών ορισμένες ιατροδικαστικές δικαιοδοσίες έχουν αλλάξει, κατά συνέπεια περισσότεροι θάνατοι από κάταγμα ισχίου τώρα να πιστοποιούνται από ιατροδικαστή. Αυτό μπορεί να έχει οδηγήσει στη διάθεση περισσότερων πληροφοριών για τις περιστάσεις του θανάτου, μειώνοντας έτσι τον αριθμό των θανάτων που αποδίδεται στην υποκείμενη αιτία της έκθεσης σε απροσδιόριστο παράγοντα.

Συμπερασματικά η επίπτωση των καταγμάτων ισχίου (προσαρμοσμένη με βάση την ηλικία) στην Αυστραλία έχει μειωθεί, αν και η αύξηση του πληθυσμού σημαίνει ότι ο πραγματικός αριθμός των περιπτώσεων συνεχίζει να αυξάνεται. Το ποσοστό των θανάτων από κάταγμα ισχίου μειώθηκε επίσης σημαντικά στα δύο φύλα από το 1997. Αυτή η μελέτη επισημαίνει αρκετές σημαντικές διαφορές στην συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων ισχίου μεταξύ ανδρών και γυναικών :

- Η συχνότητα εμφάνισης κατάγματος ισχίου στους άνδρες έχει μειωθεί με πιο αργό ρυθμό από ό, τι μεταξύ των γυναικών κατά την τελευταία δεκαετία.
- Οι αυτόχθονες άνδρες της Αυστραλίας έχουν διπλάσιες πιθανότητες να υποστούν κάταγμα του ισχίου από ότι οι μη αυτόχθονες Αυστραλοί άνδρες, ενώ η αντίστοιχη διαφορά μεταξύ των αυτοχθόνων και των άλλων Αυστραλών γυναικών είναι μόνο 26%.
- οι άντρες στις πιο χαμηλότερες και μεσαίες κοινωνικοοικονομικές ομάδες είναι πιο πιθανό να υποστούν κάταγμα του ισχίου από εκείνους στις υψηλότερες κοινωνικοοικονομικές ομάδες, ενώ δεν παρατηρήθηκαν ανάλογες διαφορές σε σχέση με την κοινωνικοοικονομική ομάδα ανάμεσα στις γυναίκες.
- Σε όλες τις ομάδες του πληθυσμού οι άντρες είναι αρκετά νεότεροι από τις γυναίκες κατά τη χρονική στιγμή του κατάγματος του ισχίου τους.
- Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα μετά από κάταγμα ισχίου είναι πιο συχνή στους άνδρες παρά στις γυναίκες.

Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή και σε συνδυασμό με άλλα δεδομένα στην Αυστραλία που δείχνουν ότι οι άντρες είναι λιγότερο πιθανό από τις γυναίκες να υποβληθούν σε έλεγχο οστικής πυκνότητας (Ewald et al. 2009) ή να λάβουν θεραπεία για διαγνωσμένη οστεοπόρωση (AIHW 2008c), καταλήγει ότι οι άνδρες θα πρέπει να είναι το επίκεντρο για στοχευμένες προσπάθειες πρόληψης καταγμάτων ισχίου στο μέλλον.

ΑΣΙΑ

Η πεποίθηση ότι η οστεοπόρωση είναι διαδεδομένη στην Δύση και σπάνια στην Ανατολή είναι ένας μύθος (154). Στο παρελθόν υπήρχε έντονη γεωγραφική διαφοροποίηση στη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων ισχίου, με τα ποσοστά να είναι υψηλότερα στους Καυκάσιους που ζουν στην Βόρεια Ευρώπη, ακολουθούμενοι από τους Καυκάσιους που ζουν στην Βόρεια Αμερική. Τα ποσοστά είναι ενδιάμεσα σε Ασιάτες και χαμηλότερα στην Μαύρη φυλή. Μάλιστα σε μια ανασκόπηση των διεθνών στοιχείων που δημοσιεύθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου 1960-1989 σχετικά με την επίπτωση των καταγμάτων του ισχίου σε άτομα ηλικίας άνω των 50, στη μελέτη των Maggi et al αναφέρεται ότι τα ποσοστά ήταν υψηλότερα στους λευκούς πληθυσμούς σε σχέση με τους μαύρους, τους ισπανόφωνους, και ασιατικούς πληθυσμούς(155-156). Μεταξύ των λευκών πληθυσμών του Καυκάσου, τα υψηλότερα ποσοστά παρατηρήθηκαν στις σκανδιναβικές χώρες, και ακολουθούσαν πληθυσμοί των ΗΠΑ και της Δυτικής

Ευρώπης. Κατά τη στιγμή της παραπάνω ανασκόπησης, ήταν διαθέσιμα συγκρίσιμα στοιχεία με βάση τον πληθυσμό από δύο μόνο χώρες της Ασίας, την Σιγκαπούρη και το Χονγκ Κονγκ (155). Πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες από την Ιαπωνία (156), Μαλαισία (157), Κίνα (158) και Κορέα (159) ανέφεραν επίσης χαμηλά ποσοστά των καταγμάτων ισχίου σε αυτούς τους πληθυσμούς. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι πληθυσμοί σε αυτές τις ασιατικές χώρες έχουν παρόμοιο φυλετικό υπόβαθρο και σύνθεση. Τα ποσοστά κατάγματος του ισχίου μεταξύ των άλλων μεγάλων ομάδων του πληθυσμού όπως νοτιοανατολικοί Ασιάτες και Άραβες στη Μέση Ανατολή και βόρεια Αφρική δεν είναι διαθέσιμα.

Μια πρόσφατη πολυεθνική μελέτη που διεξήχθη σε τέσσερις ασιατικές χώρες αποκάλυψε ότι η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων του ισχίου έχει αυξηθεί καθώς έχει σημειωθεί οικονομική ανάπτυξη (154). Οι προσαρμοσμένες τιμές στο Χονγκ Κονγκ και τη Σιγκαπούρη ήταν σχεδόν ταυτόσημες με εκείνες που παρατηρούνται στους Αμερικανούς Καυκάσιους (19 ανά 10.000), ενώ τα ποσοστά στην Ταϊλάνδη και τη Μαλαισία ήταν τα δύο τρίτα και το ένα δεύτερο, αντίστοιχα, του ποσοστού στο Χονγκ Κονγκ.

Υπάρχουν συγκλίνουσες ενδείξεις ότι η αύξηση των καταγμάτων του ισχίου σχετίζονται με την αστικοποίηση σε όλη την Ασία. Αυτό το φαινόμενο παρατηρήθηκε πρώτη φορά στο Χονγκ Κονγκ, όπου η συχνότητα εμφάνισης κατάγματος του ισχίου αυξήθηκε κατά 300% από το 1960 έως τη δεκαετία του 1990 (160).

Στη Σιγκαπούρη η συχνότητα εμφάνισης κατάγματος του ισχίου το 1998 ήταν 5 φορές μεγαλύτερη από την επίπτωση που παρατηρήθηκε τη δεκαετία του 1960. Από το 1991 έως το 1998, η συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου αυξανόταν κατά 0,7% ετησίως στους άνδρες και κατά 1,2% ετησίως στις γυναίκες (161). Στο παρελθόν, τα ποσοστά καταγμάτων ισχίου στην Ιαπωνία πιστεύεται ότι ήταν μεταξύ των χαμηλότερων στον κόσμο. Ωστόσο, κατά το διάστημα 1986-1998, η συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων ισχίου στην Ιαπωνία αυξήθηκε κατά 1,6-φορές στους άνδρες και 1,5-φορές στις γυναίκες (162). Επιπλέον, δεν υπήρξε καμία ένδειξη ότι τα ποσοστά σταθεροποιήθηκαν μετά το 1998 (163). Η συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου στην ηπειρωτική Κίνα ήταν από τα χαμηλότερα ποσοστά στον κόσμο, σε 10 ανά 10.000 άνδρες και γυναίκες (164). Ωστόσο η συχνότητα εμφάνισης αυξήθηκε κατά 34% στις γυναίκες και 33% στους άντρες στο διάστημα 1988-1992 (164).

Τα παραπάνω στοιχεία δείχνουν ότι τα κατάγματα του ισχίου θα είναι μια σημαντική πρόκληση για την υγεία στην Ασία κατά τις επόμενες δεκαετίες.

Στη Δύση, η συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων του ισχίου δείχνει κάποια σημεία σταθεροποίησης. Στη μελέτη του Melton et al. αναφέρεται μείωση στην επίπτωση των καταγμάτων ισχίου στο Ρότσεστερ της Μινεσότα μεταξύ 1984 και 1987 (165). Στο Χονγκ Κονγκ, έχει παρατηρηθεί επίσης ότι η συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων ισχίου είχε σταματήσει να αυξάνεται από το 2001 έως το 2006 (αδημοσίευτα δεδομένα). Ο λόγος για την μείωση παγκοσμίως της συχνότητας εμφάνισης των καταγμάτων παραμένει άγνωστος. Ωστόσο η μείωση θα μπορούσε να οφείλεται σε επιδημιολογικές μεταβολές, όπως η αύξηση του δείκτη μάζας σώματος, ή επειδή οι περισσότεροι ασθενείς με οστεοπόρωση διαγιγνώσκονται και θεραπεύονται.

Μελέτες σε διάφορες χώρες έχουν δείξει ότι το κόστος της οστεοπόρωσης είναι σημαντικό. Τα κατάγματα του ισχίου είναι μια σημαντική αιτία εισαγωγής των ηλικιωμένων στα νοσοκομεία. Το κόστος της επείγουσας υγειονομικής περίθαλψης που σχετίζεται με κατάγματα του ισχίου είναι τεράστιο σε όλες τις ανεπτυγμένες χώρες. Στις ΗΠΑ το άμεσο κόστος των καταγμάτων ισχίου ήταν περίπου 13.8 δισεκατομμύρια δολάρια το 1995 (166). Στο Ηνωμένο Βασίλειο το άμεσο κόστος των καταγμάτων του ισχίου ήταν 942 εκατομμύρια ευρώ το 1998 (167). Στο Χονγκ Κονγκ το κόστος της επείγουσας νοσοκομειακής περίθαλψης των καταγμάτων του ισχίου το 2006 ανήλθε στο 2% του συνολικού προϋπολογισμού των νοσοκομείων (αδημοσίευτα δεδομένα).

Λαμβάνοντας υπόψη το υψηλό κόστος που συνδέεται με την οστεοπόρωση και τα κατάγματα του ισχίου η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία των ασθενών υψηλού κινδύνου είναι κρίσιμης σημασίας (168). Η μέθοδος αξιολόγησης του κινδύνου για τα οστεοπορωτικά κατάγματα του WHO, η FRAX®, χρησιμοποιεί την μέτρηση της οστικής πυκνότητας στο ισχίο, καθώς και γνωστούς παράγοντες κινδύνου για την αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος (169, 170). Επί του παρόντος, αυτή η μέθοδος επιτρέπει την εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος του ισχίου σε Κινέζους, Ιάπωνες και Ασιατικούς πληθυσμούς των ΗΠΑ. Οι υπολογισμοί για τους πληθυσμούς των Κινέζων βασίζονται σε επιδημιολογικά στοιχεία για την ηπειρωτική Κίνα (164). Για τους Κινέζους που ζουν στις αστικές πόλεις, όπως το Χονγκ Κονγκ, είναι πιο σωστό να χρησιμοποιούνται μοντέλα που προέρχονται από Ασιατικούς πληθυσμούς των ΗΠΑ. Θα ήταν πολύ χρήσιμο για τους Ασιάτες γιατρούς να χρησιμοποιούν την FRAX® για τον εντοπισμό ασθενών υψηλού κινδύνου για θεραπεία. Ερευνητές στην Ασία θα πρέπει επίσης να συλλέγουν επιδημιολογικά δεδομένα με σκοπό να διευκολυνθεί η ανάπτυξη της FRAX® στις χώρες τους.

Μια μεγάλη έρευνα έχει διεξαχθεί στο Κουβέιτ (155), η πρώτη αναφορικά με αραβικούς πληθυσμούς για την επίπτωση των οστεοπορωτικών

καταγμάτων του ισχίου. Η μελέτη διεξήχθη σε ένα εξειδικευμένο ορθοπεδικό νοσοκομείο το οποίο είναι και το μοναδικό κέντρο αναφοράς για το περίπου 70% του συνολικού πληθυσμού του Κουβέιτ. Τα ποσοστά εμφάνισης κατάγματος του ισχίου σε κατοίκους του Κουβέιτ ηλικίας άνω των 50 ετών (295 για τις γυναίκες, 200 για τους άνδρες) βρέθηκαν να είναι πολύ υψηλότερα από εκείνα που αναφέρθηκαν σε άλλες ασιατικές χώρες όπως την Κορέα, την Σιγκαπούρη, την Κίνα, την Μαλαισία και την Ιαπωνία (41 – 202 για τις γυναίκες, 49-100 για τους άνδρες). Τα ποσοστά για τις γυναίκες του Κουβέιτ ήταν συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρήθηκαν μεταξύ των γυναικών σε ορισμένες από τις ευρωπαϊκές χώρες και των Ασιατισσών γυναικών στις ΗΠΑ. Αντίθετα οι άνδρες του Κουβέιτ είχαν σχετικά υψηλά ποσοστά καταγμάτων του ισχίου. Ο λόγος γυναίκες: άντρες = 1, 5 ήταν χαμηλότερος από ό, τι στις περισσότερες άλλες μελέτες. Τα ποσοστά των αντρών στο Κουβέιτ ήταν υψηλότερα από εκείνα που παρατηρήθηκαν μεταξύ των ανδρών σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες και των Ασιατών ανδρών στις ΗΠΑ (72-154 ανά 100 000) και ήταν σχεδόν ίσες με εκείνες που αναφέρθηκαν για τους λευκούς άνδρες στις ΗΠΑ.

Οι απόδημοι (οι μη Κουβεϊτιανοί) που ζουν στο Κουβέιτ είναι μια ετερογενής ομάδα που αντιπροσωπεύει πάνω από 50 χώρες. Είναι ενδιαφέρον, ωστόσο, ότι η συντριπτική πλειοψηφία (88 %) αυτών των απόδημων πληθυσμών είναι από νοτιοανατολικές χώρες της Ασίας και της Αραβικής χώρες. Το 1994 , οι Ασιάτες από τις νοτιοανατολικές χώρες (από την Ινδία, το Μπαγκλαντές ,την Σρι Λάνκα ,το Πακιστάν και τις Φιλιππίνες) αντιπροσώπευαν το 51 % και οι Άραβες (από την Αίγυπτο, τη Συρία, τον Λίβανο και την Ιορδανία) το 37 % του πληθυσμού των μη-Κουβεϊτιανών. Από από τους 220 μη-Κουβεϊτιανούς ασθενείς της μελέτης περίπου το 59 % ήταν αραβικής καταγωγής και το 37% ήταν από τη νοτιοανατολική Ασία. Στη μελέτη αυτή, λόγω της μη διαθεσιμότητας ειδικών στοιχείων σχετικά με την ηλικία και το φύλο για τον πληθυσμό για κάθε εθνικότητα, υπολογίστηκαν τα ποσοστά κατάγματος του ισχίου μεταξύ των μη - Κουβεϊτιανών όπως μια συνδυασμένη ομάδα. Βρέθηκε ότι τα ποσοστά των καταγμάτων ισχίου μεταξύ των απόδημων ήταν συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε αυτόχθονες του Κουβέιτ. Ελλείπει στοιχείων από την χώρα καταγωγής τους τα ποσοστά των καταγμάτων του ισχίου στους απόδημους πληθυσμούς μπορεί να παρέχουν κάποια ένδειξη των ποσοστών σε αυτές τις χώρες.

Όπως φαίνεται στις περισσότερες μελέτες, τα ποσοστά επίπτωσης και στα δύο φύλα έχουν αυξηθεί εκθετικά σε ηλικίες άνω των 50 ετών. Είναι αξιοσημείωτο ότι το Κουβέιτ γνώρισε ταχεία κοινωνικοοικονομική ανάπτυξη κατά τις τρεις τελευταίες δεκαετίες. Είναι μια κοινωνία που υποβάλλεται σε δημογραφική μετάβαση. Το Κουβέιτ έχει από τους

υψηλότερους ρυθμούς αύξησης του πληθυσμού (4,5 %) στον κόσμο και το προσδόκιμο της ζωής κατά τη γέννηση το 1995 ήταν περίπου 74 έτη, το οποίο είναι παρόμοιο με αυτό του Ηνωμένου Βασιλείου και των ΗΠΑ. Λόγω της αύξησης του προσδόκιμου ζωής, ο απόλυτος αριθμός των ηλικιωμένων έχει αυξηθεί σταθερά. Ωστόσο, το ποσοστό των ηλικιωμένων στον συνολικό πληθυσμό εξακολουθεί να είναι σχετικά μικρό λόγω του υψηλού ρυθμού ανάπτυξης.

Συμπερασματικά η συχνότητα εμφάνισης κατάγματος του ισχίου στον πληθυσμό του Κουβέιτ είναι υψηλότερη από εκείνη που αναφέρθηκε σε άλλες χώρες στην Ασία και είναι συγκρίσιμη με την συχνότητα των καταγμάτων σε ορισμένες χώρες της Δυτικής Ευρώπης και των πληθυσμών της Βόρειας Αμερικής .

ΑΦΡΙΚΗ

Λίγες μόνο μελέτες είναι διαθέσιμες σχετικά με τη συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου στην Αφρική(83). Η οστεοπόρωση και τα οστεοπορωτικά κατάγματα πιστεύεται ότι είναι ασυνήθη στην Αφρική. Οι Zebaze et al. πραγματοποίησαν μια μελέτη στο Καμερούν συμπεριλαμβανομένων όλων των ασθενών ηλικίας 35 ετών και άνω που εισήχθησαν στα δύο κύρια αστικά νοσοκομεία στο Καμερούν στη διάρκεια 2 ετών με διάγνωση κατάγματος (171). Χρησιμοποιώντας τις 1997 περιπτώσεις του πληθυσμού, η επίπτωση των καταγμάτων από τραυματισμό χαμηλής ενέργειας στο ισχίο (ανά 100 000 άτομα άνω των 35 ετών) ήταν 57,1 στις γυναίκες και στους άνδρες 43,7. Παρόμοια χαμηλά ποσοστά καταγμάτων έχουν αναφερθεί από το Μαρόκο το 2.005 (172). Με βάση αυτές τις δύο αρκετά καλά διεξαχθείσες μελέτες από την Αφρική είναι δύσκολο να γίνει μια γενική δήλωση για την συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων ισχίου στην Αφρική, αλλά φαίνεται ότι, όπως και στους μαύρους της Αμερικής, τα ποσοστά καταγμάτων ισχίου στον πληθυσμό της Αφρικής είναι πολύ χαμηλότερα από ό, τι στους δυτικούς πληθυσμούς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Δεδομένου ότι η οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται ως μία συστηματική νόσος χαμηλής οστικής μάζας (BMD), μία σειρά ανθρωπομετρικών παραγόντων έχουν σχετιστεί με την εμφάνιση και πρόληψή της, όπως είναι το ύψος και το βάρος του ασθενή. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί πως η σημαντικότητα της συσχέτισης αυτής διαφοροποιείται με κρίσιμο τρόπο ανάμεσα στους πληθυσμούς, διαμεσολαβούμενη από εθνολογικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες (173). Αρχικά, οι Shapses & Riedt (2006), διερευνώντας τη σχέση μεταξύ σωματικούς βάρους, μείωσής του και BMD, αποδεικνύουν πως ένα χαμηλό σωματικό βάρος σχετίζεται με χαμηλή οστική μάζα και παράλληλα αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καταγμάτων, εύρημα το οποίο επιβεβαιώνουν και οι Barger-Lux & Heaney (2005) (174,175). Οι ίδιοι ερευνητές αποδεικνύουν πως το ύψος σχετίζεται θετικά με υψηλότερα ποσοστά απορρόφησης ασβεστίου, καθώς και πως η επιφάνεια σώματος, ως μία μη γραμμική σχέση του ύψους και του βάρους, συνδέεται με την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων, αν και αυτό δε συμβαίνει με το Δείκτη Μάζα Σώματος (BMI) (175). Αξίζει, ωστόσο, να αναφερθεί πως το προαναφερθέν εύρημα δεν αποτελεί σημείο ευρείας συναίνεσης ανάμεσα στους ερευνητές.

Για παράδειγμα, οι Dargent-Molina et al (2002), εξετάζοντας τους κλινικούς κινδύνους σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας με χαμηλή BMD με σκοπό τον εντοπισμό αυτών που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο κατάγματος λεκάνης, καταδεικνύουν πως ορισμένοι ανθρωπομετρικοί παράγοντες και, κυρίως, το βάρος του ασθενούς θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την ενίσχυση της διαγνωστικής αξίας της BMD σε γυναίκες σε κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων (176).

Επιπλέον, η σύνδεση σωματικού βάρους και οστεοπορωτικών καταγμάτων έχει αναδειχθεί και μέσω της σχέσης παχυσαρκίας και οστεοπόρωσης. Οι Zhao et al (2008), διερευνώντας τη στατιστική συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και οστεοπόρωσης με σκοπό την εξέταση των επιπτώσεων της μάζας λίπους κατά τον κλινικό καθορισμό της οστεοπόρωσης, καταλήγουν στο εύρημα πως οι δύο εξεταζόμενες μεταβλητές διατηρούν κοινούς γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου (177).

Ακόμη, οι Izmozherova & Popov (2008), διερευνώντας τον επιπολασμό της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές παχύσαρκες γυναίκες, αποδεικνύουν πως οι εν λόγω ασθενείς επηρεάζονται από μεταβολικά και καρδιαγγειακά προβλήματα σε μεγαλύτερη συχνότητα από ότι αυτοί

με φυσιολογική μάζα σώματος (178). Από την άλλη πλευρά, έχει αποδειχθεί πως η συστηματική απώλεια βάρους, καθώς και οι χειρουργικές επεμβάσεις προκαλούν δυσαπορρόφηση του ασβεστίου, αυξάνοντας τον κίνδυνο οστεοπόρωσης και εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων και αναδεικνύοντας την ιδιαίτερη σημασία της διατροφής με σκοπό την απώλεια βάρους σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (179). Στο πλαίσιο αυτό, οι Ridet et al (2007) προτείνουν πως η απώλεια βάρους θα πρέπει να πραγματοποιείται με μέτριους ρυθμούς στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, συνοδευόμενη από υψηλότερη πρόσληψη ασβεστίου, ώστε να αποφεύγεται η παράλληλα απώλεια οστικής μάζας (180).

Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι το εύρημα των Nguyen et al (1998), οι οποίοι εξετάζοντας τη σχέση μεταξύ της απώλειας οστικής μάζας, της φυσικής δραστηριότητας και της αλλαγής βάρους σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας, καταλήγουν στο συμπέρασμα πως οι γυναίκες με BMI μεταξύ του εύρους 25-29.9kg/m² είναι περισσότερο επιρρεπείς σε σημαντικότερη απώλεια οστικής μάζας συγκριτικά με αυτές που έχουν BMI μεταξύ του εύρους 30-40kg/m² (181). Ωστόσο, έχει επίσης αποδειχθεί πως οι διάφορες εθνικές ομάδες ενδεχομένως να έχουν διαφορετικά ανθρωποκεντρικά μέτρα, με αποτέλεσμα τα cut-off σημεία αυτών δεν πρέπει να γενικεύονται αλλά να χρησιμοποιούνται ύστερα από ενδεδειγμένη έρευνα. Για παράδειγμα, οι Kagawa et al (2007) εντοπίζουν διαφορετικά cut-off σημεία του BMI για τις γυναίκες και τους άνδρες από την Αυστραλία και την Ιαπωνία αναφορικά με την κλινική εξέταση και πρόληψη της οστεοπόρωσης (182).

Συνολικά, η σύνδεση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών και οστικής πυκνότητας δεν είναι σημαντική μόνο σε διαπληθυσμιακές μελέτες αλλά κατά την εξέτασή τους σε βάθος χρόνου σε συγκεκριμένους πληθυσμούς, όπως συμβαίνει σε μακροχρόνιες δίαιτες απώλειας βάρους. Οι Aghaei-Meybodi et al (2011) αποδεικνύουν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στην οστική πυκνότητα και το ύψος, το βάρος, την περιμέτρο της μέσης, την περιφέρεια των ισχίων, την αναλογία μέσης/ισχίων και τον BMI σε γυναίκες και άνδρες στο Ιράν, καταλήγοντας μάλιστα στο εύρημα μέσω γραμμικής παλινδρόμησης πως το BMI θα πρέπει να θεωρείται ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της BMD (183).

Επιπλέον, οι Johnell et al (1997) επιβεβαιώνουν τη σχέση μεταξύ χαμηλής οστικής μάζας και υψηλότερου κινδύνου καταγμάτων του ισχίου, επισημαίνοντας ωστόσο πως αυτό μπορεί εν μέρει να οφείλεται στην υψηλότερη ευπάθεια των ατόμων χαμηλότερου ποσοστού σωματικού λίπους στις συνέπειες μίας πτώσης (184). Οι ίδιοι ερευνητές, εστιάζοντας στα κατάγματα της σπονδυλικής στήλης για τη διερεύνηση της άμεσης σχέσης μεταξύ μικρότερου BMD και οστεοπορωτικών

καταγμάτων, αποδεικνύουν πως το χαμηλότερο σωματικό βάρος σχετίζεται με την παρουσία σπονδυλικών παραμορφώσεων (184).

Σε μία άλλη ερευνητική προσέγγιση της σχέσης βάρους και οστεοπόρωσης, οι Zhao et al (2007) χωρίζουν τους πληθυσμούς της έρευνάς τους σε δύο ομάδες Κινέζων και Καυκάσιων, εξετάζοντας το ρόλο της καταγωγής και άλλων γενετικών παραγόντων και καταλήγοντας στο συμπέρασμα πως η μάζα λίπους συσχετίζεται αντίστροφα με την οστική μάζα (185). Ακόμη, οι Morin et al (2009) αποδεικνύουν πως υψηλότερο βάρος, μετρούμενο με τον BMI, συνοδεύεται από υψηλότερη οστική πυκνότητα και, άρα, χαμηλότερο κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων σε γυναίκες ηλικίας από 40 μέχρι 59 ετών (186).

Η απώλεια βάρους έχει αποδειχθεί πως αποτελεί προβλεπτική μεταβλητή των καταγμάτων του ισχίου. Για παράδειγμα, οι Greenspan et al (1997) σε μία προοπτική μελέτη τους αποδεικνύουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ χαμηλού BMI και καταγμάτων του ισχίου (187), ενώ οι Guo et al (1998) βρίσκουν πως τα άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών έχουν 2 φορές υψηλότερο κίνδυνο κατάγματος σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό (188). Οι Ensrud et al (1999) αποδεικνύουν πως μία απώλεια βάρους κατά 10% αυξάνει στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο καταγμάτων του ισχίου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες άνω των 65 ετών (189), ενώ οι Sato et al (2004), εξετάζοντας πληθυσμό γυναικών μετά την εμμηνόπαυση και φτωχής γνωστικής κατάστασης, δείχνουν πως η αναλογία καταγμάτων είναι 70 ανά 1000 ασθενείς σε σχέση με μία αναλογία 3 καταγμάτων ανά 1000 ασθενείς ηλικίας 70-79 ετών που αποτελούσαν την πληθυσμιακή ομάδα ελέγχου για το ίδιο χρονικό διάστημα (190).

Επίσης, έχει αποδειχθεί πως το χαμηλό πνευματικό επίπεδο μπορεί να μεταφραστεί σε λιγότερη φυσική δραστηριότητα, κακή συμμόρφωση σε θεραπευτικές αγωγές και έλλειψη κινήτρων στην ανάληψη θετικών για την υγεία συμπεριφορών, και, άρα, να οδηγήσει σε μεταβολικές διαταραχές, όπως αρνητικό ισοζύγιο του ασβεστίου, προκαλώντας οστεοπόρωση και ενισχύοντας τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων (191).

Η σχέση αυτή μεταξύ BMI, γνωστικής λειτουργίας και οστεοπορωτικών καταγμάτων έχει αναδειχθεί και από τους Alfaro-Acha et al (2006), οι οποίοι εξετάζοντας ηλικιωμένους ασθενείς ισπανικής καταγωγής βρίσκουν πως υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ BMI και κατάγματος του ισχίου σε ασθενείς γνωστικής δυσλειτουργίας, καθώς το ποσοστό καταγμάτων της χαμηλότερης κατηγορίας BMI (ελλιποβαρών) αυτών των ασθενών βρέθηκε 4 φορές μεγαλύτερο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (192).

ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ

Αν και η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακές και μεταβολικές ασθένειες, έχει αποδειχθεί πως προστατεύει σε ορισμένες περιπτώσεις την απώλεια οστικής μάζας, μέσω της μηχανικής φόρτισης και των επιδράσεων των ορμονών που εκκρίνονται ή ρυθμίζονται από τα λιποκύτταρα (193,194,195). Επίσης, πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει μία αντίστροφη σχέση μεταξύ σπλαχνικού λιπώδους ιστού (Visceral Adipose Tissue – VAT) και οστικής μάζας (BMD) (196, 197, 198), ενώ οι Yamaguchi et al (2009), εξετάζοντας τις συσχετίσεις μεταξύ των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου και της οστικής πυκνότητας και των σπονδυλικών καταγμάτων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, αποδεικνύουν πως ο VAT έχει πιθανή προστατευτική δράση επί των σπονδυλικών καταγμάτων σε ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη (199).

Μάλιστα, τρεις μελέτες έχουν αποδείξει πως η μυϊκή μάζα αποτελεί τον ισχυρότερο σε όρους στατιστικής ισχύος προγνωστικό δείκτη της BMD σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, έχοντας σημαντικότερες επιδράσεις από την τεστοστερόνη ή την προγεστερόνη (200,201,202). Όπως σημειώνουν οι Lu et al (2009), η εξέταση των αποτελεσμάτων της σωματικής σύστασης και του βάρους στην οστική πυκνότητα των παχύσαρκων γυναικών και η διερεύνηση των αντίστοιχων ορμονικών μηχανισμών που επισυμβαίνουν είναι εξαιρετικής σημασίας για την πρόβλεψη και αντιμετώπιση των σπονδυλικών καταγμάτων (201).

Επιπλέον, οι Adami et al (2009) έχουν αποδείξει πως η αυξητική ορμόνη GH του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1) αποτελεί σημαντικό καθοριστικό παράγοντα της BMD (202), ενώ οι Pijh et al (2001) έχουν βρει πως αυτή απορρυθμίζεται σε παχύσαρκες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε αναλογία με το σπλαχνικό τους λίπος, όπως αυτό υπολογίζεται μέσω του VAT (203). Ακόμη, οι Parakitsou et al (2004), εξετάζοντας τις σχέσεις που αναπτύσσονται μεταξύ BMI και παραμέτρων του σχηματισμού των οστών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αποδεικνύουν πως οι παχύσαρκες γυναίκες χαρακτηρίζονται από χαμηλότερα ποσοστά οστικού σχηματισμού, όπως αυτός υπολογίζεται από το κολλαγόνο τύπου I, γεγονός που υποδηλώνει πως η αύξηση του σωματικού λίπους καταστέλλει το σχηματισμό νέου κολλαγόνου (204).

Επιπροσθέτως, οι Douchi et al (1997), διερευνώντας τις επιδράσεις της σύνθεσης του σωματικού βάρους στην οστική μάζα προ- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, καταδεικνύουν πως η παχυσαρκία προστατεύει τις γυναίκες από την οστεοπόρωση και τα οστεοπορωτικά κατάγματα, καθώς και πως η λιπώδης μάζα αποτελεί θετικό

προγνωστικό δείκτη του δείκτη BMD, αν και επισημαίνουν πως η παχυσαρκία στον ίδιο πληθυσμό αποτελεί παράγοντα κινδύνου των καρδιαγγειακών παθήσεων, της υπέρτασης και του σακχαρώδη διαβήτη (205).

Οι Slemenda et al (1996) διερευνούν τη σχέση μεταξύ στεροειδών του φύλου, οστικής μάζας και απώλειας οστικής μάζας σε μία προοπτική μελέτη προ-, περί- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, καταδεικνύοντας στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ στεροειδών και BMD στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (206), εύρημα το οποίο επιβεβαιώνουν και οι Steinberg et al (1989), οι οποίοι εξετάζουν τη στατιστική σχέση μεταξύ στεροειδών και οστικής μάζας σε προ- και περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (207). Ωστόσο, η έρευνα των Sowers et al (2005) δε συμφωνεί με τα προαναφερθέντα ευρήματα (208).

Σε μία πιο πρόσφατη μελέτη, οι Bredella et al (2011) αξιολογούν τις διαφορετικές επιδράσεις του κοιλιακού λίπους και των μυών, της βιταμίνης D και άλλων ορμονικών καθοριστικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων του IGF-1, της τεστοστερόνης και της οιστραδιόλης, στο δείκτη BMD της σπονδυλικής στήλης σε 68 παχύσαρκες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με δείκτη BMI $36,7 \pm 4,2$ kg/m². Οι ερευνητές καταδεικνύουν μία αντίστροφη σχέση μεταξύ BMD και VAT, η οποία είναι ανεξάρτητη της ηλικίας και του BMI, καθώς και πως ο IGF-1 συσχετίζεται θετικά με το δείκτη BMD και αρνητικά με το δείκτη VAT, καταλήγοντας στο συμπέρασμα πως ο VAT ασκεί αρνητική επιρροή και η μυϊκή μάζα θετική επιρροή στην οστική μάζα σε παχύσαρκες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (209).

DHEA

Η δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) αποτελεί μία από τις σημαντικότερες φυσικά παραγόμενες στεροειδείς ορμόνες που εκκρίνεται από τα επινεφρίδια και μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας, ενώ σχετίζεται με μία σειρά παθοφυσιολογικών συνθηκών, συμπεριλαμβανομένης της οστεοπόρωσης. Δεδομένου, ότι η DHEA διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία έναντι της απώλειας οστικής μάζας, αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ αυτής και της οστεοπόρωσης, αλλά με αντιφατικά ευρήματα. Ο Leowattana (2001) αιτιολογεί τη σχέση αυτή, αναφέροντας πως διάφοροι μηχανισμοί, οι οποίοι περιλαμβάνουν τη μετατροπή της σε ανδρογόνα και οιστρογόνα και τη ρύθμιση της ενζυματικής δραστηριότητας, σχετίζονται με το μεταβολισμό των οστών και, άρα, με την οστεοπόρωση και την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων (210).

Τα αποτελέσματα προηγούμενων ερευνών σχετικά με τις επιδράσεις της DHEAS στο δείκτη BMD σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν οδηγούν σε ασφαλή συμπεράσματα. Οι Tok et al (2004) καταδεικνύουν θετική συσχέτιση μεταξύ DHEAS ορού και BMD σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (211), εύρημα το οποίο επιβεβαιώνουν και οι Szathmari et al (1994), οι οποίοι βρίσκουν θετική τη σχέση αυτή σε 105 γυναίκες ηλικίας 45-69 ετών, εκ των οποίων οι 76 είναι μετεμμηνοπαυσιακές και οι 29 προεμμηνοπαυσιακές (212). Αντιθέτως, οι Guthrie et al (2004) δεν αποδεικνύουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ DHEAS και BMD, μετρούμενος είτε σε απόλυτες τιμές είτε σε ρυθμό οστικής απώλειας (213). Επίσης, οι Zofkova et al (2000) αποδεικνύουν πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ DHEAS και BMD σε 147 φυσιολογικές προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (214).

Ομοίως, οι Murphy et al (1992), διερευνώντας τη σχέση αυτή σε 90 γυναίκες τουλάχιστον ενός έτους μετά την εμμηνόπαυση, δεν αποδεικνύουν στατιστικά σημαντική σχέση (215), ενώ σε μία προοπτική μελέτη 256 ανδρών ηλικίας 50-74 ετών και 162 γυναικών ηλικίας 55-74 ετών, η μη στατιστικά ισχυρή αυτή σχέση επιβεβαιώνεται, ακόμα και όταν πραγματοποιούνται σταθμίσεις φύλου, ηλικίας, ύπαρξης παχυσαρκίας, καπνίσματος και χρήσης αντιϋπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής (216).

Σημειώνεται πως στην προαναφερθείσα μελέτη των Zofkova et al (2000), η μη στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ DHEAS και BMD αποδείχθηκε σε έναν πληθυσμό 159 γυναικών γεννημένες στην Αυστραλία μέσης ηλικίας 50 ετών, οι οποίες είχαν αναφέρει εμμηνόπαυση κατά τους προηγούμενους τρεις μήνες της πραγματοποίησης της έρευνας (214). Οι ίδιοι ερευνητές επισημαίνουν πως η μη συμβατότητα των ερευνητικών αποτελεσμάτων της εξεταζόμενης σχέσης πιθανόν οφείλεται και στο γεγονός αυτό, ενώ άλλες πιθανές εξηγήσεις περιλαμβάνουν το μικρό δείγμα, την περιορισμένη χρονική διάρκεια της έρευνας και άλλες μεθοδολογικές διαφορές.

Επιπλέον, οι μελέτες έχουν αναδείξει την πολυπλοκότητα των πιθανών μηχανισμών των επιδράσεων της DHEA στην απώλεια οστικής μάζας, μετρούμενη μέσω του δείκτη BMD. Όπως σημειώνουν οι Villareal et al (2000), τα οιστρογόνα διαδραματίζουν σημαντικό διαμεσολαβητικό ρόλο της επίδρασης της DHEA στην οστική απώλεια (217), ενώ υπάρχουν και ενδείξεις παροδικής αύξησης των οιστρογόνων του ορού για μερικές ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση DHEA (218). Επίσης, οι Garnerio et al (2000) αποδεικνύουν πως οι συσχετισμοί που συνδέουν τα επίπεδα DHEAS ορού με τους δείκτες οστικού μεταβολισμού, το δείκτη BMD και τα οστεοπορωτικά κατάγματα είναι ισχυρότεροι για τις

ηλικιωμένες γυναίκες, στις οποίες η περιφερική μετατροπή DHEA αποτελεί τη μοναδική πηγή οιστρογόνων (219).

Ωστόσο, το μέγεθος της επίδρασης της DHEAS στην οστική απώλεια έχει αποδειχθεί πως ενισχύεται μετά από περαιτέρω προσαρμογή στην οιστραδιόλη, αποδεικνύοντας πως η DHEA μπορεί να έχει άμεση και ανεξάρτητη επίδραση στην οστική απώλεια (217). Επίσης, οι Wang et al (1996) επισημαίνουν πως υπάρχει πιθανότητα οι επιδράσεις της DHEA στην οστική μάζα να διαμεσολαμβάνονται από την αύξηση της συγκέντρωσης της τεστοστερόνης ορού που επισυμβαίνει ως αντίδραση στην DHEA (220).

Συνολικά, τα ευρήματα σχετικά με τη σχέση DHEAS, απώλειας οστικής μάζας, οστεοπόρωσης και οστεοπορωτικών καταγμάτων δεν είναι σαφή. Σε μία περισσότερο πρόσφατη μελέτη, οι Ghebre et al (2011) διερευνούν τη σχέση μεταξύ DHEA και απώλειας οστικής μάζας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 45-68 ετών σε μία προοπτική μελέτη διάρκειας 15 ετών, αποδεικνύουν πως αυξημένη DHEAS σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με λιγότερη οστική απώλεια, ωστόσο η ισχύς της σχέσης αυτής περιορίζεται με την πάροδο του χρόνου. Συνολικά, οι ερευνητές υποστηρίζουν πως η φύση της σχέσης αυτής είναι ασαφής, παρόλα αυτά υποδηλώνει πως η αποτελεσματική αντιμετώπιση της απώλειας οστικής μάζας μπορεί να υποστηριχθεί από τη διατήρηση υψηλών επιπέδων DHEAS (221).

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ

Εκτός των προαναφερθέντων παραγόντων, έχει αποδειχθεί πως διάφορες μεταβλητές που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής των ασθενών σχετίζονται άμεσα με την απώλεια οστικής μάζας και την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων. Σύμφωνα με τους Nguyen et al (2004), οι σημαντικότεροι εξ αυτών των παραγόντων είναι η χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, η έλλειψη συστηματικής σωματικής άσκησης και σωματικής δραστηριότητας και το κάπνισμα, οι οποίοι επηρεάζουν αρνητικά την οστική πυκνότητα και αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων (222). Οι μεταβλητές αυτές διαδραματίζουν, επίσης, κρίσιμης σημασίας ρόλο στον καθορισμό της μέγιστης οστικής μάζας και στην επακόλουθη οστική απώλεια κατά τη διάρκεια της μετεμμηνοπαυσιακής περιόδου (223).

Σύμφωνα με τους Ward et al (2001), μεταξύ των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου της οστεοπόρωσης, το κάπνισμα θεωρείται ως ένας από τους σημαντικότερους επιβλαβείς παράγοντες, δεδομένου ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων (224). Αν

και μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ευρεία συναίνεση μεταξύ των ερευνητών αναφορικά με τις συγκεκριμένες επιδράσεις του καπνίσματος στην εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων. Σε έρευνα των Jones & Scott (1999) σχετικά με τη σχέση μεταξύ καπνίσματος και BMD σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και αναφορικά με τις σχετικές επιδράσεις του BMI, της σωματικής άσκησης και του θηλασμού, αποδεικνύεται πως η επίδραση του καπνίσματος διαμεσολαμβάνεται από τις τιμές του BMI, με αποτέλεσμα οι μη παχύσαρκες συμμετέχουσες στην έρευνα γυναίκες που καπνίζουν να παρουσιάζουν μικρότερες τιμές BMD σε σχέση με τις παχύσαρκες γυναίκες που δεν καπνίζουν (225).

Οι Bahiarei et al (2004), διερευνώντας τη σχέση μεταξύ BMD, BMI και καπνίσματος σε γυναίκες στο Ιράν και αναζητώντας αντίστοιχες στρατηγικές πρόληψης της οστεοπόρωσης και της εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων, αποδεικνύουν πως η ηλικία, το χαμηλό BMI και το κάπνισμα σχετίζονται με την απώλεια οστικής μάζας, καθώς και πως αυτή είναι υψηλότερη για τους καπνίζοντες. Ωστόσο, οι ίδιοι ερευνητές επισημαίνουν πως δεν υπάρχει επίδραση του καπνίσματος στις υπέρβαρες και φυσιολογικού βάρους γυναίκες, παρά μόνο στις παχύσαρκες, αλλά τονίζουν πως ανάμεσα στους καπνίζοντες, ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης ήταν υψηλότερος σε σχέση τόσο με τους μη καπνίζοντες όσο και με αυτούς που έχουν σταματήσει το κάπνισμα (226).

Επιπροσθέτως, οι Law & Hackshaw (1997) διερευνούν τις επιδράσεις του καπνίσματος στην απώλεια οστικής μάζας, αποδεικνύοντας πως το κάπνισμα συνδέεται θετικά και στατιστικά σημαντικά με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων του ισχίου (227), ενώ σε πιο πρόσφατη μελέτη, οι Hyun-Ju et al (2008) υποστηρίζουν, επίσης, πως το κάπνισμα, η ηλικία και η χαμηλή σωματική δραστηριότητα αποτελούν προβλεπτικούς παράγοντες κινδύνου της χαμηλής οστικής μάζας και των οστεοπορωτικών καταγμάτων σε διάφορα σημεία του σώματος (228).

Εκτός του καπνίσματος, η σωματική δραστηριότητα έχει επίσης αναγνωριστεί ως ένας δυνητικά τροποποιήσιμος παράγοντας που επηρεάζει την οστική πυκνότητα και τον κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων (229). Σύμφωνα με τους Robling et al (2006), η σωματική άσκηση παίζει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση των οστών μέσω μηχανικών ερεθισμάτων, τα οποία οδηγούν σε βελτιώσεις τόσο στην αύξηση των ανόργανων ουσιών όσο και στη γεωμετρία του οστού, η οποία αντανακλάται στην περιφερική διάμετρο και το πάχος του οστικού φλοιού (230), συνεπώς μειώνοντας τον κίνδυνο κατάγματος.

Η θετική επίδραση της σωματικής δραστηριότητας στην οστική υγεία και την πρόληψη των καταγμάτων έχει αναδειχθεί από ένα σημαντικό αριθμό μελετών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι Augestad et al (2004), εξετάζοντας τη σχέση φυσικής άσκησης και BMD σε υγιείς προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αποδεικνύουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση (231), ενώ οι Devine et al (2004) δείχνουν πως η φυσική δραστηριότητα σε συνδυασμό με την πρόσληψη ασβεστίου αποτελούν σημαντικές προσδιοριστικές μεταβλητές της μικρότερης οστικής απώλειας σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας (232). Ομοίως, οι Lunt et al (2001) επιβεβαιώνουν τις σημαντικές επιδράσεις του υγιεινού τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένης της φυσικής άσκησης, της καθημερινής πρόσληψης συγκεκριμένων τροφών και του διαβήτη στην οστική πυκνότητα και στον επιπολασμό της σπονδυλικής παραμόρφωσης (233).

Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί πως υπάρχουν και μελέτες που δεν αποδεικνύουν σημαντική επίδραση της φυσικής άσκησης στην οστική μάζα και την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων. Για παράδειγμα, οι Aldbrand et al (2003) αποδεικνύουν πως η φυσική δραστηριότητα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα των οστεοπορωτικών καταγμάτων σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (234), και ομοίως οι Gerdhem et al (2003) βρίσκουν πως η φυσική άσκηση σε προηγούμενο και τρέχοντα χρόνο δε σχετίζεται με μειώσεις της οστικής μάζας σε πληθυσμό ίδιων χαρακτηριστικών (235). Σε μία μετα-ανάλυση των σχετικών ερευνών, οι Bonaiuti et al (2002) υποστηρίζουν πως σε γενικούς όρους τα ευρήματα των μελετών μπορούν να υποστηρίξουν μία σχέση μεταξύ ενός εύρους σωματικών δραστηριοτήτων, όπως το περπάτημα, με μία ελάχιστη μείωση της απώλειας οστικής μάζας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (236).

Επίσης, οι Berger et al (2008) υποστηρίζουν πως εξαιτίας του ότι οι γυναίκες χαρακτηρίζονται συστηματικά από χαμηλότερα ποσοστά εντατικής άσκησης ή έντονης εργασίας κατά τη διάρκεια της ζωής τους σε σχέση με τους άνδρες, η σωματική δραστηριότητα μπορεί να αποτελέσει προστατευτική μεταβλητή της απώλειας οστικής μάζας και παράλληλα προβλεπτικό παράγοντα που σχετίζεται με την οστεοπόρωση και την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων (237). Τέλος, σε πρόσφατη μελέτη, οι Langsetmo et al (2012) εξετάζουν τη συσχέτιση μεταξύ σωματικής δραστηριότητας, BMI και BMD σε 2855 άνδρες και 6442 γυναίκες, καταλήγοντας στο εύρημα πως η αυξημένη σωματική δραστηριότητα σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την αυξημένη τιμή BMD και με τη συνεπακόλουθη μείωση της τιμής BMI και υποστηρίζοντας πως οι παρεμβάσεις σε επίπεδο πολιτικής της δημόσιας υγείας αναφορικά με την προαγωγή της σωματικής άσκησης στο γενικό

πληθυσμό μπορεί να έχει καίριο θετικό αντίκτυπο στην υγεία των οστών και, άρα, στην υγεία του πληθυσμού (238).

HDL

Ένας σημαντικός αριθμός μελετών έχει συνδέσει τις καρδιαγγειακές παθήσεις με την οστεοπόρωση, αλλά η κοινή αιτιολογική βάση των δύο αυτών νόσων παραμένει άγνωστη μέχρι και σήμερα. Χαμηλά επίπεδα υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνικής χοληστερόλης (HDL) και χαμηλή οστική πυκνότητα (BMD) αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο και την οστεοπόρωση, αντίστοιχα, και για το λόγο αυτό, μία σειρά μελετών έχουν επιχειρήσει να συσχετίσουν τις εν λόγω μεταβλητές, προσπαθώντας να καθορίσουν αν υπάρχει σχέση μεταξύ HDL του ορού και BMD, αν και η σχέση αυτή έχει ευρέως αποδειχτεί πως επηρεάζεται από έναν αριθμό μεταβλητών, όπως είναι η ηλικία, η διατροφή, το γενετικό υπόβαθρο, το φύλο και η ορμονική κατάσταση. Συνολικά, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν πως υπάρχει μία σχέση ανάμεσα στους δύο αυτούς φαινοτύπους, αλλά η φύση της δεν είναι επαρκώς πλαισιωμένη.

Εδώ και αρκετές δεκαετίες έχει γίνει αποδεκτό πως η καρδιαγγειακή νόσος (Cardiovascular Disease – CVD) και η οστεοπόρωση μπορεί να συνδέονται (239,240). Οι Qi & Shen (2003) υποστηρίζουν πως παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, όπως είναι το κάπνισμα, η έλλειψη σωματικής άσκησης και η διατροφή υψηλής περιεκτικότητας λιπών, επηρεάζουν αρνητικά και τις δύο νόσους (241). Οι Marcovitz et al (2005) αποδεικνύουν πως η διάγνωση της CVD σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων του ισχίου, καθώς και πως η χαμηλή οστική μάζα στις γυναίκες μπορεί να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της CVD (242).

Επιπλέον, οι Tanko et al (2005), διερευνώντας τη σχέση μεταξύ οστεοπόρωσης και CVD σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καταδεικνύουν πως οι γυναίκες με διαγνωσμένη οστεοπόρωση έχουν περίπου τετραπλάσιο κίνδυνο να υποστούν ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο, ενώ ο κίνδυνος αυτός φαίνεται να είναι ανεξάρτητος άλλων παραγόντων κινδύνου της νόσου (243). Μάλιστα, οι ίδιοι ερευνητές δείχνουν πως ο κίνδυνος ενός καρδιαγγειακού επεισοδίου αυξάνεται με τη σοβαρότητα της οστεοπόρωσης, αλλά φαίνεται να είναι ανεξάρτητος της συννοσηρότητας της οστεοπόρωσης, επισημαίνοντας ωστόσο πως η κοινή αιτία των δύο ασθενειών δεν μπορεί να γίνει πλήρως κατανοητή.

Εστιάζοντας σε μελέτες αναφορικά με τη συσχέτιση οστεοπόρωσης και HDL, οι Jeon et al (2011) εξετάζουν 1234 προεμμηνοπαυσιακές και 931

μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες κορεατικής καταγωγής, αποδεικνύοντας θετική και στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ HDL-C και BMD (244), εύρημα το οποίο επιβεβαιώνεται και από τους Jong et al (2010) (245). Ωστόσο, οι Park et al (2010), διερευνώντας τη σχέση αυτή σε 399 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αποδεικνύουν αρνητική συσχέτιση μεταξύ HDL-C και BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (246), ενώ οι Hernandez et al (2010) δεν αποδεικνύουν καμία σχέση μεταξύ των δύο σε 289 Ισπανούς άνδρες μέσης ηλικίας 64 ετών (247). Γενικότερα, θα μπορούσε να υποστηριχθεί πως παρόλο που στους άνδρες έχει αποδειχθεί πως η οστική πυκνότητα δε σχετίζεται απαραίτητα με την HDL, σε γυναικείους πληθυσμούς η σχέση αυτή είναι σχετικά ασαφής, δεδομένου ότι αρκετές μελέτες έχουν δείξει πως διαμεσολαβείται από την κατάσταση των οιστρογόνων.

ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ

Έχει υποτεθεί πως η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη πρωτεΐνης μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή επαρκών για την πρόκληση επιβλαβών επιδράσεων στο σκελετό οργανικών οξέων (248). Πιο συγκεκριμένα, ο Barzel (1995) στην περί ισοζυγίου του ασβεστίου μελέτη του έχει αποδείξει πως η εφαρμογή μίας υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες διατροφή προκαλεί υψηλά επίπεδα ασβεστίου ούρων, οδηγώντας μετέπειτα ερευνητές να υποθέσουν πως αυτό μπορεί να προκαλέσει οστική απορρόφηση με την πάροδο του χρόνου (248). Σε αντίθεση με την υπόθεση αυτή, υψηλότερη διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών έχει αποδειχθεί πως συσχετίζεται με υψηλότερη οστική πυκνότητα (249).

Ένας περιορισμένος αριθμός μελετών έχει αναδείξει μία αντίστροφη σχέση μεταξύ διαιτητικής πρόσληψης πρωτεϊνών και αυξημένου κινδύνου κατάγματος του ισχίου σε άτομα ηλικίας μικρότερης των 70 ετών. Δεδομένου ότι οι διατροφικές προσεγγίσεις της οστεοπόρωσης και των συναφών οστεοπορωτικών καταγμάτων μπορούν να είναι τροποποιήσιμες, ο ρόλος που διαδραματίζει η πρωτεΐνη στον κίνδυνο κατάγματος έχει επιχειρηθεί να καταστεί σαφέστερος. Για παράδειγμα, οι Mungler et al (1999) βρίσκουν μία στατιστικά σημαντική αντίστροφη σχέση μεταξύ πρωτεϊνικής πρόσληψης και κινδύνου οστεοπορωτικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 50 έως 69 ετών (250).

Παρόμοια σχέση εντοπίστηκε και σε μία περιπτωσιολογική μελέτη μεταξύ δύο ομάδων ασθενών ηλικίας 50-69 ετών με οστεοπορωτικό κάταγμα του ισχίου, εκ των οποίων η πρώτη ομάδα ακολουθούσε χαμηλής πρωτεϊνικής πρόσληψης διατροφή και η δεύτερη υψηλής (251). Αντίθετα,

η μελέτη 'Nurses Health Study' το 1996 ανέφερε μη στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ πρωτεϊνικής πρόσληψης και κινδύνου κατάγματος σε γυναίκες ηλικίας 35-59 ετών, οι οποίες παρακολούθηθηκαν για μία χρονική περίοδο 12 ετών, μολονότι ένας αυξημένος κίνδυνος κατάγματος αντιβραχίου παρατηρήθηκε σε περιπτώσεις υψηλής διατροφικής πρωτεΐνης (252).

Ενδιαφέρον είναι το εύρημα και των Dargent-Molina et al (2008), οι οποίοι εντοπίζουν αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων σε περιπτώσεις υψηλότερης πρωτεϊνικής πρόσληψης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες του χαμηλότερου τεταρτημορίου πρόσληψης ασβεστίου, χωρίς ωστόσο να αποδεικνύουν συνολικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ πρωτεϊνικής πρόσληψης και κινδύνου καταγμάτων (253). Οι Houston et al (2008) υποστηρίζουν πως οι εναλλακτικοί μηχανισμοί των προστατευτικών δράσεων της πρωτεΐνης στον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου αφορούν την πιθανότητα πως υψηλότερη πρωτεϊνική πρόσληψη οδηγεί σε μεγαλύτερη δύναμη των οστών, δεδομένου ότι τα περισσότερα κατάγματα συμβαίνουν μετά από πτώσεις (254).

Επιπροσθέτως, άλλες μελέτες έχουν αποδείξει πως η υψηλότερη πρωτεϊνική πρόσληψη οδηγεί σε αυξημένη πρόσληψη του ασβεστίου και, άρα, τα υψηλότερα επίπεδα ασβεστίου ούρων που παράγονται από διατροφές μεγαλύτερης πρωτεϊνικής πρόσληψης πιθανόν να μην αντανakλά οστική απορρόφηση (255). Στην πραγματικότητα, ορισμένες προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει πως άτομα που προσλαμβάνουν υψηλότερα ποσοστά πρωτεΐνης έχουν υψηλότερη οστική πυκνότητα, ως δείκτη BMD, και μικρότερη οστική απώλεια, η οποία πιθανόν να διαμεσολαβείται από την παραγωγή IGF-I (256). Σε πρόσφατη μελέτη, οι Misra et al (2011), εξετάζοντας 576 γυναίκες και 370 άνδρες με διαγνωσμένη οστεοπόρωση χωρίς προηγούμενο ιστορικό οστεοπορωτικού κατάγματος, καταλήγουν στο συμπέρασμα πως ο κίνδυνος κατάγματος μειώνεται σε αντιστοιχία με την υψηλότερη διατροφική πρωτεϊνική πρόσληψη (257).

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Η ανεπάρκεια οιστρογόνων συσχετίζεται με μία ταχεία μείωση της οστικής πυκνότητας. Συνεπώς, οι γυναίκες που χαρακτηρίζονται από μικρότερο μέσο όρο έκθεσης σε οιστρογόνα κατά τη διάρκεια της ζωής τους, λόγω καθυστερημένης έναρξης της εμμηναρχής, της πρόωρης εμμηνόπαυσης ή παύσης του έμμηνου κύκλου για περισσότερο από έξι μήνες, βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο οστεοπόρωσης (258). Σε

σχετικές μελέτης της διερεύνησης της παθογένεσης της εμμηνόπαυσης που σχετίζεται με την οστεοπόρωση, έχει αποδειχθεί πως τα οιστρογόνα παρεμποδίζουν την απορροφητική δραστηριότητα των οστεοκλαστών, ενισχύουν τη μεταφορά του ασβεστίου από το έντερο, αυξάνουν την απορρόφησή του από τους νεφρούς και προστατεύουν τους οστεοβλάστες. Αλλά μετά την εμμηνόπαυση, η καταστροφή της οστικής μάζας για μία χρονική περίοδο από 5 έως 10 έτη αυξάνεται κατά 25%-30% (259).

Σύμφωνα με τα παραπάνω, παρά το γεγονός ότι διαθέσιμα στοιχεία και ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ένα υψηλό ποσοστό καταστροφής των οστών σε άτομα με χρόνια υπεργλυκαιμία, αυτή δεν μπορεί να είναι η αιτία της μειωμένης οστικής μάζας σε τύπου II διαβητικούς ασθενείς (260). Για το λόγο αυτό, η σχέση μεταξύ οστεοπόρωσης, κινδύνου οστεοπορωτικών καταγμάτων και σακχαρώδη διαβήτη έχει εξεταστεί από αρκετούς ερευνητές. Σε μία προοπτική μελέτη των Aulic & Rosen (2010), αποδείχθηκε πως ο επιπολασμός των καταγμάτων του ισχίου και του βραχίονα είναι υψηλότερος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μεγάλης ηλικίας που πάσχουν από διαβήτη σε σχέση με μη διαβητικές (261).

Αναφορικά με το διαβήτη τύπου II, τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα είναι αντιφατικά. Για παράδειγμα, οι Christensen & Svendsen (1999), εξετάζοντας την οστική πυκνότητα σε προ- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ινσουλινοεξαρτώμενο και μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, αποδεικνύουν πως ο διαβήτης τύπου II έχει προστατευτική δράση στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση και τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων (262).

Από την άλλη πλευρά, οι Schwartz et al (2001), αν και αποδεικνύουν συνολικά πως ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων, δεν καταφέρνουν να βρουν στατιστικά σημαντική διαφορά στην οστική μάζα του μηριαίου οστού μεταξύ υγιών και διαβητικών ασθενών (263). Σε πρόσφατη μελέτη, οι Karimifar et al (2012) συγκρίνουν 200 διαβητικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με 400 μη διαβητικές μετεμμηνοπαυσιακές ηλικίας άνω των 60 ετών, καταλήγοντας στο συμπέρασμα πως η οστεοπενία και η οστεοπόρωση είναι συχνότερες στις διαβητικές σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό υπό εξέταση, καθώς και πως ο διαβήτης τύπου II αποτελεί παράγοντα μείωσης της οστικής μάζας (264).

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Τα επίπεδα βιταμίνης D στον οργανισμό έχουν αναγνωριστεί ως σημαντικός παράγοντας της υγείας των οστών, συμβάλλοντας με κρίσιμο τρόπο στον κίνδυνο κατάγματος. Έχει, επίσης, αποδειχθεί πως η ανεπάρκεια της βιταμίνης D σχετίζεται με ταχύτερη οστική απώλεια, επιτείνοντας τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων (265). Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα των Thacher & Clarke (2011) επιβεβαιώνουν την προαναφερθείσα διαπίστωση, οδηγώντας στο συμπέρασμα πως τα οφέλη της βιταμίνης D επεκτείνονται πέρα από την υγεία των οστών (266). Έτσι, μία σειρά ερευνών έχουν ασχοληθεί με τη σχέση αβιταμίνωσης και επιπέδων βιταμίνης D στον οργανισμό με την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων σε προ- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Οι Gerdhem et al (2005) προσδιορίζοντας τα επίπεδα βιταμίνης D σε 986 γυναίκες, αποδεικνύουν πως χαμηλότερα επίπεδα σχετίζονται με διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης οποιουδήποτε τύπου οστεοπορωτικού κατάγματος (267), αν και η εν λόγω έρευνα εξετάζει αποκλειστικά συμπτωματικά κατάγματα. Αργότερα, οι Lopes et al (2009) βρίσκουν παρόμοια αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές καταδεικνύουν πως η ανεπάρκεια βιταμίνης D, η ηλικία και η οστική πυκνότητα μετρούμενη με το δείκτη BMD αποτελούν τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες των μέτριων έως σοβαρών σπονδυλικών καταγμάτων σε 415 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες από τη Βραζιλία (268).

Επιπλέον, η αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ επιπέδων βιταμίνης D και οστεοπορωτικών καταγμάτων του ισχίου έχει οδηγήσει στο συμπέρασμα πως η βιταμίνη D ορού είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου (269). Οι Leboff et al (1999) αποδεικνύουν πως το 50% των γυναικών που παρουσιάζουν οστεοπορωτικά κατάγματα του ισχίου στις ΗΠΑ έχουν χαμηλότερες τιμές βιταμίνης D ορού σε σχέση με το cut-off σημείο (270). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν βρεθεί σε έρευνες διαφορετικές πληθυσμών, οι οποίες προτείνουν εν γένει πως οι συγκεντρώσεις βιταμίνης D στον ορό θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως χρήσιμοι προγνωστικοί παράγοντες των καταγμάτων του ισχίου στους ηλικιωμένους (271).

Ωστόσο, υπάρχουν και έρευνες που δεν επιβεβαιώνουν τα παραπάνω ευρήματα. Για παράδειγμα, οι Garner et al (2007) βρίσκουν πως η βιταμίνη D δε σχετίζεται με περιστατικά οστεοπορωτικού κατάγματος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στη Γαλλία μέσης ηλικίας 62 ετών (272), ενώ οι Roddam et al (2007) καταλήγουν στα ίδια συμπεράσματα σε βρετανικό πληθυσμό (273). Σε μία ακόμα έρευνα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ιαπωνικο-αμερικάνικης καταγωγής που διαβιούν στη Χαβάη,

αποδεικνύεται πως τα επίπεδα βιταμίνης D δε σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων (274).

Αξίζει, ωστόσο, να σημειωθεί πως οι μελέτες αυτές κατά βάση έχουν χρησιμοποιήσει πληθυσμιακά δείγματα σχετικά νεαρής ηλικίας, κατά την οποία η βιταμίνη D διαδραματίζει λιγότερο σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση κατάγματος. Τέλος, οι Maghraoui et al (2012) σε πρόσφατη έρευνά τους, επιχειρώντας να καθορίσουν τη σχέση μεταξύ επιπέδων βιταμίνης D ορού, BMD και ασυμπτωματικών σπονδυλικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στο Μαρόκο, αποδεικνύουν πως η ηλικία και η ανεπάρκεια της βιταμίνης D αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου αυτού του τύπου οστεοπορωτικών καταγμάτων (275).

ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

Οι επιδράσεις του υπερθυρεοειδισμού στον οστικό μεταβολισμό είναι ιδιαίτερα σημαντικές, τόσο σε μοριακό όσο και σε κλινικό επίπεδο, και για το λόγο αυτό η διερεύνηση του αντίκτυπου της νόσου στον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων είναι κρίσιμης σημασίας. Σύμφωνα με μία πρόσφατη μετα-ανάλυση των σχετικών ερευνών των Gorke et al (2012), οι επιδράσεις του υπερθυρεοειδισμού στην υγεία των οστών συνοψίζονται ως εξής: (1) στον υπερθυρεοειδισμό, ο οστικός μεταβολισμός επιταχύνεται σε διπλάσιους ρυθμούς, οδηγώντας σε καθαρή οστική απώλεια, (2) οι θυρεοειδικές ορμόνες και η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) μπορούν να δράσουν απευθείας στους οστεοκλάστες και οστεοβλάστες, (3) η σοβαρότητα του υπερθυρεοειδισμού συσχετίζεται με τη μείωση της οστικής πυκνότητας, καθώς και με την αύξηση του κινδύνου κατάγματος, (4) ο υπερθυρεοειδισμός επηρεάζει το φλοιό του οστού σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι το δοκιδώδες οστό και υπολογίζεται αποτελεσματικότερα από τη μέτρηση του BMD του άνω αντιβράχιου, (5) οι γυναίκες άνω των 65 ετών με TSH<0.1 αντιμετωπίζουν υψηλότερο κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος, (6) η ομαλοποίηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς από μόνη της είναι σε θέση να οδηγήσει σε μερική αναστροφή της οστικής απώλειας, (7) η αντιθυρεοειδική θεραπεία σε συνδυασμό με πρόσληψη βιταμίνης D είναι η αποτελεσματικότερη οδός για την ομαλοποίηση της οστικής πυκνότητας, η οποία δεν επηρεάζεται από την καλσιτονίνη, και (8) ο υπερθυρεοειδισμός συμβάλλει σε περίπου 1% της επιπλέον οστικής απώλειας (276).

Σε γενικές γραμμές, ισχυρή σχέση υφίσταται ανάμεσα στον υπερθυρεοειδισμό, τη μειωμένη οστική πυκνότητα (BMD), την

οστεοπόρωση και τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων. Σύμφωνα με τον Eriksen (1986), ο υπερθυρεοειδισμός οδηγεί σε χαμηλότερη οστική πυκνότητα και αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης, εξαιτίας της επιταχυνόμενης οστικής ανάπλασης (277). Επιπλέον, οι Wejda et al (1995), εξετάζοντας μέσω περιπτώσιολογικής μελέτης τη σχέση οστεοπορωτικών καταγμάτων του ισχίου και λειτουργίας του θυρεοειδούς, αποδεικνύουν πως ο υπερθυρεοειδισμός σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων (278), ενώ στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγουν και οι Cummings et al (1995), οι οποίοι βρίσκουν πως ο υπερθυρεοειδισμός αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου των καταγμάτων του ισχίου σε λευκές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (279). Ακόμη, οι Negata et al (2007) βρίσκουν στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ υπερθυρεοειδισμού και μειωμένης οστικής δομής και αντοχής των οστών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (280).

Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν μελέτες που δε βρίσκουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ BMD και επιπέδων TSH (281). Επιπλέον, οι Kim et al (2010) υποστηρίζουν πως οι ήπιες διακυμάνσεις στα επίπεδα των ορμονών του θυρεοειδούς εντός των φυσιολογικών ορίων μπορούν εν δυνάμει να επηρεάσουν την υγεία των οστών, αυξάνοντας τον κίνδυνο σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων (282). Οι ίδιοι ερευνητές καταδεικνύουν σε ανδρικό πληθυσμό μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ τιμής TSH στα κατώτερα όρια του φάσματος αναφοράς και χαμηλού δείκτη BMD.

Θα μπορούσε, λοιπόν, να υποστηριχθεί πως η σχέση μεταξύ TSH και θυρεοειδών ορμονών με τη μειωμένη οστική πυκνότητα και τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων παραμένει μέχρι και σήμερα αμφιλεγόμενη. Για παράδειγμα, στην τελευταία διαθέσιμη σχετική μελέτη, οι Loida et al (2013) διερευνούν τη σχέση δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς, επιπολασμού της οστεοπόρωσης και κινδύνου οστεοπορωτικών καταγμάτων σε 400 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στο Πουέρτο Ρίκο και αποδεικνύουν πως δεν υφίσταται στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ υποθυρεοειδισμού με τις μεταβλητές της μειωμένης οστικής πυκνότητας, των σπονδυλικών και των μη σπονδυλικών καταγμάτων (283).

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Τα επίπεδα της μέγιστης οστικής μάζας και ο ρυθμός της οστικής απώλειας μετά την εμμηνόπαυση αποτελούν του δύο πιο σημαντικούς παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης και τους κλινικούς δείκτες της εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων. Συνεπώς, ο προσδιορισμός των δεικτών

αυτών σε γυναίκες που διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο για την ανάπτυξη μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης είναι κρίσιμης κλινικής σημασίας ως προς τη στόχευσή τους σε επίπεδο προληπτικής θεραπείας. Επιπλέον, οι βιοχημικοί δείκτες είναι γνωστό πως αντανakλούν τους ρυθμούς οστικής απορρόφησης (bone turnover) και είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι στην πρόβλεψη του ρυθμού απώλειας οστικής μάζας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (284).

Η σχέση αυτή μεταξύ βιοχημικών δεικτών και οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει καταγραφεί ευρέως στην προηγούμενη βιβλιογραφία. Οι Hassager et al (1992), διερευνώντας την επίδραση της εμμηνόπαυσης και της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στην ουρική έκκριση πυριδινίου, αποκαλύπτουν πως οι αυξήσεις στα επίπεδα των εν λόγω βιοχημικών δεικτών μετά την εμμηνόπαυση αποτελούν κλινική έκφραση του κινδύνου οστεοπόρωσης και εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων (285). Ωστόσο, οι προηγούμενες έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί στο πεδίο αυτό χαρακτηρίζονται από αντιφατικά ευρήματα αναφορικά με τη χρησιμότητα των βιοχημικών δεικτών στην πρόβλεψη της οστικής απώλειας.

Η μέτρηση των οιστρογόνων, ουρίας και των διασταυρωμένων συνδέσεων του πυριδινίου έχει αποδειχθεί πως μπορεί να προβλέψει με ικανό τρόπο την απώλεια οστικής μάζας μετά την εμμηνόπαυση (286), ενώ άλλοι βιοχημικοί δείκτες έχουν εδώ και αρκετά χρόνια συσχετιστεί με την ταχεία απώλεια οστικής μάζας στο οστό της πτέρνας (287), αν και λίγες μελέτες έχουν αποδείξει την κλινική σημασία των εν λόγω δεικτών αποκλειστικά για την οστική απώλεια της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Για παράδειγμα, οι Keen et al (1996), αποδεικνύουν πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ρυθμού οστικής απώλειας στη σπονδυλική στήλη και στο ισχίο και βιοχημικών δεικτών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (288), ενώ οι Dresner-Pollack et al (1996) αποδεικνύουν αρνητική συσχέτιση μεταξύ των βιοχημικών δεικτών και του ρυθμού οστικής απώλειας στο ισχίο (289).

Σε μετέπειτα μελέτες, οι Rogers et al (2000), διερευνούν τη σχέση μεταξύ βιοχημικών δεικτών και οστικής πυκνότητας σε 60 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 49-62 ετών, βρίσκοντας σημαντική σχέση. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές εξετάζουν τρεις δείκτες οστικού σχηματισμού (ειδική αλκαλική φωσφατάση, τα προπεπτιδία προκολλαγόνου τύπου I και οστεοκαλσίνη) και δύο δείκτες οστικής απορρόφησης (NTx και δεοξυπυριδινολίνη), βρίσκοντας πως υπάρχει ισχυρή σχέση μεταξύ του ρυθμού απώλειας οστικής μάζας και των επιπέδων των βιοχημικών δεικτών οστικής απορρόφησης (290).

Ακόμη, οι Peel et al (1995) και οι El Miedany et al (2000) αποδεικνύουν πως η οστεοαρθρίτιδα της σπονδυλικής στήλης σχετίζεται με μία γενικευμένη αύξηση του δείκτη BMD και μειωμένα επίπεδα των βιοχημικών δεικτών της οστικής απορρόφησης και του σχηματισμού των οστών σε ασθενείς με εκφύλιση της σπονδυλικής στήλης, καταλήγοντας στο συμπέρασμα πως η προστατευτική επίδραση της οστεοαρθρίτιδας της σπονδυλικής στήλης έναντι της οστεοπόρωσης μπορεί να διαμεσολαβείται από το μειωμένο ρυθμό του οστικού μεταβολισμού (291, 292).

Οι Garnero et al (2004) σε μία μεγάλη έρευνα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που δεν ακολουθούσαν κάποιου είδους θεραπεία, εξετάζουν τη σχέση στένωσης της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και υποβάθμισης του κολλαγόνου τύπου II, καταλήγοντας στο εύρημα πως αυτή, αλλά όχι τα οστεόφυτα, συνδέεται στενά με τη μείωση των βιοχημικών δεικτών απορρόφησης, ανεξαρτήτως της ηλικίας και του σωματικού βάρους (293).

Οι Ichchou et al (2010) διερευνούν τη σχέση μεταξύ οστεοαρθρίτιδας, BMD και των δεικτών οστικής απορρόφησης σε 277 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αξιολογώντας τη σοβαρότητα της στένωσης της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και χρησιμοποιώντας ως δείκτες οστικής απορρόφησης την οστεοκαλσίνη και το C-τελικό τελοπεπτιδίο κολλαγόνου τύπου I (CTX). Οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα πως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η στένωση της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης συνδέεται με μία γενικευμένη αύξηση του BMD και έναν παράλληλο μειωμένο ρυθμό της οστικής απορρόφησης, όπως αυτός υπολογίζεται από τους προαναφερθέντες βιοχημικούς δείκτες (294).

Ομοίως, οι Chaki et al (2000) εξετάζουν την προγνωστική αξία βιοχημικών δεικτών του οστικού μεταβολισμού για την πρόβλεψη της οστικής απώλειας σε 82 προ- και 325 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στην Ιαπωνία. Πιο συγκεκριμένα, οι ερευνητές χρησιμοποιούν δύο δείκτες σχηματισμού των οστών (αλκαλική φωσφατάση και οστεοκαλσίνη), τέσσερις δείκτες της οστικής απορρόφησης (διασταυρούμενα N-τελοπεπτιδία κολλαγόνου τύπου I, C-τελικό τελοπεπτιδίο κολλαγόνου τύπου I, υδροξυπυρολίνη και OC-N) και δύο κυτοκίνες (sIL-6R και IL-1r), προσπαθώντας να εντοπίσουν σημαντικές σχέσεις μεταξύ αυτών και της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Μετά την εφαρμογή των απαραίτητων στατιστικών ελέγχων, οι Chaki et al αποδεικνύουν πως τα διασταυρούμενα N-τελοπεπτιδία κολλαγόνου τύπου I αποτελούν τον πιο ευαίσθητο προγνωστικό δείκτη της οστικής απώλειας της σπονδυλικής στήλης, καταλήγοντας στο συμπέρασμα πως οι βιοχημικοί δείκτες της οστικής απορρόφησης θα πρέπει να

χρησιμοποιούνται σε κλινικό επίπεδο για την πρόβλεψη των μελλοντικών τιμών του BMD σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (295).

Επιπλέον, οι Atalay et al (2012) διερευνούν τη διαγνωστική χρησιμότητα της οστεοκαλσίνης, της υποκαρβοξυλιωμένης οστεοκαλσίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης σε 40 προ- και 42 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αναφορικά με την οστική πυκνότητα του μηριαίου οστού, λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία, το BMI και την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, καταλήγοντας στο συμπέρασμα πως η οστεοκαλσίνη, ανεξαρτήτως των δύο άλλων βιοχημικών δεικτών, αποτελεί σημαντική προγνωστική μεταβλητή της οστικής πυκνότητας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (296).

Ομοίως, οι Plantalech et al (1991) αναφέρουν πως η συνολική οστεοκαλσίνη και τα επίπεδα υποκαρβοξυλιωμένης οστεοκαλσίνης είναι σημαντικά υψηλότερα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε σχέση με προεμμηνοπαυσιακές (297), ενώ οι Szulc et al (1993) υποστηρίζουν πως η υποκαρβοξυλιωμένη οστεοκαλσίνη αποτελεί προγνωστικό δείκτη του κινδύνου κατάγματος του ισχίου σε ηλικιωμένες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καταδεικνύοντας πως τα επίπεδά της είναι σημαντικά υψηλότερα στο ηλικιακό εύρος των 70-101 ετών σε σχέση με νεαρότερες ηλικίες (298). Ακόμη, σε μελέτη των Knapen et al (1998) σε γυναίκες του ηλικιακού φάσματος 20-90 ετών, αποδεικνύεται πως υφίσταται ισχυρή αντίστροφη σχέση μεταξύ της αναλογίας υποκαρβοξυλιωμένης οστεοκαλσίνης/οστεοκαλσίνης και επιπέδων BMD κατά τη διάρκεια των πρώτων 10 ετών μετά την έναρξη της εμμηνόπαυσης (299), ενώ οι Yasui et al (2006) ομοίως παρατηρούν υψηλότερα επίπεδα οστεοκαλσίνης σε περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε σχέση με προεμμηνοπαυσιακές (300).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οστεοπόρωση είναι μια από τις πιο συχνές νόσους παγκοσμίως, προσβάλλοντας πάνω από 75 εκατομμύρια ανθρώπους στην Ευρώπη, τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και την Ιαπωνία (301). Τα οστεοπορωτικά κατάγματα έχουν αναγνωρισθεί ως ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας, με υπολογισμένη ετήσια επίπτωση 9 εκατομ. παγκοσμίως και γύρω στα 1000 άτομα την ώρα (301,302). Τα οστεοπορωτικά κατάγματα έχουν σημαντική επίπτωση στην ποιότητα ζωής, κυρίως αποδιδόμενη σε επακόλουθη ακινητοποίηση, πόνο, ανικανότητα για αυτοεξυπηρέτηση, κοινωνικές επιπτώσεις, απώλεια παραγωγικότητας και θάνατο (301,303). Τα στοιχεία που έχουν συγκεντρωθεί σημειώνουν σημαντική γεωγραφική διακύμανση στην συχνότητα των οστεοπορωτικών καταγμάτων, με τον δυτικό κόσμο να επηρεάζεται περισσότερο και στην Ευρώπη να αποτελούν μέχρι και το 34,8% των συνολικών καταγμάτων (301,302).

Εκτός από τα καλά μελετημένα κατάγματα ισχίου, η αξιολόγηση των σπονδυλικών καταγμάτων είναι επίσης αναγκαία (304). Τα σπονδυλικά κατάγματα έχουν συνδεθεί με σημαντική αναπηρία, από άλγος στην μέση μέχρι αυξημένη συχνότητα θωρακικής κύφωσης και επίπτωση στην ποιότητα ζωής (306). Επιπλέον, τα σπονδυλικά κατάγματα σχετίζονται με αξιοσημείωτη αύξηση των επακόλουθων οστεοπορωτικών καταγμάτων (305,307). Ενώ αντιπροσωπεύουν τον πιο συχνό τύπο οστεοπορωτικών καταγμάτων σε γηραιότερους ενήλικες, μόνο το 25% με 30% των σπονδυλικών καταγμάτων γίνεται κλινικά αντιληπτό (304,308,309). Επομένως, η εθνική μέριμνα υγείας πρέπει να εκτιμήσει πιο ολοκληρωμένα την επιδημιολογία των σπονδυλικών καταγμάτων και τους ειδικούς για την χώρα παράγοντες κινδύνου για να αναπτύξει πρωτοβάθμιες στρατηγικές πρόληψης και να μειώσει την οικονομική επιβάρυνση για την κοινωνία (301,310).

Μέχρι σήμερα δεν είχε μελετηθεί η συχνότητα των σπονδυλικών καταγμάτων στην Ελλάδα. Η παρούσα μελέτη είχε στόχο να εκτιμήσει την συχνότητα των σπονδυλικών καταγμάτων και τους πιθανούς προβλέψιμους παράγοντες κινδύνου για αυτά, σε ένα δείγμα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών από την Κεντρική και Νότια Ελλάδα.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Όπως αναγράφηκε παραπάνω έχουν γίνει πολλές μελέτες κατά καιρούς και σε πολλά κράτη παγκοσμίως για την μελέτη και την καλύτερη κατανόηση της οστεοπόρωσης, τις μεθόδους μέτρησης και διάγνωσης, τους παράγοντες κινδύνου, τους ορμονικούς και βιοχημικούς παράγοντες που σχετίζονται με αυτήν, καθώς και τους λοιπούς ανθρωπομετρικούς παράγοντες και τέλος τον επιπολασμό στους πληθυσμούς και τον επιπολασμό της σημαντικότερης κλινικής εκδήλωσης αυτής, τα οστεοπορωτικά κατάγματα στις διάφορες ανατομικές θέσεις του σκελετικού συστήματος. Η οστεοπόρωση αποτελεί διαδομένη νόσο στον πληθυσμό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και τα οστεοπορωτικά κατάγματα ευθύνονται για την θνητότητα καθώς και συχνών και παρατεταμένων νοσηλειών στα νοσοκομεία, αποτελώντας σημαντικό οικονομικό βάρος για την κρατική και παγκόσμια οικονομία της υγείας.

Σε πληθυσμούς εμμηνοπαυσιακών γυναικών στην Ελλάδα δεν έχουν γίνει αντίστοιχες συστηματικές μελέτες του επιπολασμού της οστεοπόρωσης και των οστεοπορωτικών καταγμάτων, οπότε δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία. Στην παρούσα διδακτορική διατριβή γίνεται προσπάθεια να μελετηθεί ο επιπολασμός των καταγμάτων της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, συχνή ανατομική θέση οστεοπορωτικών καταγμάτων και με συνεπακόλουθη αναπηρία. Επίσης γίνεται προσπάθεια να συσχετιστεί με ορμονικούς, βιοχημικούς, δημογραφικούς και γενετικούς παράγοντες για την καλύτερη κατανόηση και την δυνατότητα έγκαιρης θεραπείας της νόσου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα άτομα που συμμετείχαν ήταν 454 περί- και μετ-εμμηνόπαυσιακές γυναίκες από την Ελλάδα με μέσο όρο ηλικίας 56.2 (± 7.49) και είχαν χαμηλή οστική μάζα, ενώ η διάρκεια που ήταν στην εμμηνόπαυση κατά τον χρόνο που διεξήχθη η μελέτη ήταν κατά μέσο όρο 8.4 (± 7.29). Οι γυναίκες που εντάχθηκαν στο ερευνητικό πρωτόκολλο επισκέπτονταν σε εξωτερική βάση το Τμήμα Κλιμακτηρίου- Εμμηνόπαυσης της Β Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Αρεταίειο Νοσοκομείο στο χρονικό διάστημα από τον Αύγουστο του 2007 μέχρι τον Ιούλιο του 2013 και είχαν έναν πλήρη ιατρικό ηλεκτρονικό φάκελο που χρησιμοποιήθηκε για την μελέτη.

Η εμμηνόπαυση ορίστηκε η κατάσταση στην οποία η FSH ήταν >25 $\mu\text{IU/mL}$ και η οιστραδιόλη <50 pg/mL μετά από 12 συνεχείς μήνες χωρίς έμμηνο ρύση.

Κατά την πρώτη επίσκεψη οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε εξετάσεις αίματος για βιοχημικό έλεγχο (για τον έλεγχο της λειτουργία του ήπατος, του θυρεοειδούς και των νεφρών, το λιπιδαιμικό προφίλ και την γλυκόζη αίματος νηστείας). Στη συνέχεια παραπέμφθηκαν για κυτταρολογική εξέταση τραχηλικού επιχρίσματος, ενδοκολπικό υπερηχογράφημα έσω γεννητικών οργάνων, υπερηχογραφική εξέταση μαστών, μαστογραφικό έλεγχο, έλεγχο οστικής πυκνότητας και ακτινογραφικό έλεγχο για την παρουσία καταγμάτων της ΟΜΣΣ.

Στην ίδια επίσκεψη ελήφθη λεπτομερές ιστορικό από την κάθε συμμετέχουσα που περιλάμβανε ατομικά χαρακτηριστικά και στοιχεία ατομικού, κληρονομικού και γυναικολογικού αναμνηστικού, πληροφορίες σχετικά με την εμμηνόπαυση, παρέχοντας την δυνατότητα για αξιολόγηση του κινδύνου για σημαντικά αίτια θνητότητας της μέσης ηλικίας και μετά, όπως η οστεοπόρωση, η καρδιαγγειακή νόσος και καρκίνος του μαστού.

Ειδικότερα στα ατομικά χαρακτηριστικά συμπεριλαμβάνονται η εκπαίδευση, η συχνότητα σωματικής άσκησης, η ποσότητα και η συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ, το κάπνισμα (αν ναι ο αριθμός πακέτων την ημέρα * χρόνια καπνίσματος), η διατροφή (αν ήταν πλούσια σε ασβέστιο κτλ). Το ερωτηματολόγιο σχετικά με την διατροφή από τον

Magkos et al., χρησιμοποιήθηκε για να συλλεχθούν πληροφορίες σχετικά με την διατροφική πρόσληψη ca.

Στο ατομικό αναμνηστικό ερωτήθηκαν σχετικά με την παρουσία των παρακάτω νοσημάτων :

1. Σακχαρώδη διαβήτη (DM): αν έχει σακχαρώδη διαβήτη, το έτος που διαγνώσθηκε, αν έχει υπεργλυκαιμία νηστείας, διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη. Αν έχει σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ,σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή δευτεροπαθή σακχαρώδη διαβήτη, αν ακολουθεί ειδική δίαιτα, και τέλος αν λαμβάνει αντιδιαβητικά δισκία ή ινσουλίνη.
2. Υπέρταση: αν έχει υπέρταση , το έτος που διαγνώσθηκε , αν ακολουθεί άναλο δίαιτα και αν λαμβάνει φάρμακα και ειδικότερα θειαζιδικά διουρητικά, διουρητικά αγκύλης, β-αποκλειστές, αναστολείς ασβεστίου, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, αναστολείς AT -II, κεντρικώς δρώντα.
3. Στεφανιαία νόσο : αν έχει στεφανιαία νόσο, το έτος που διαγνώσθηκε, αν έχει κάνει by-pass ή αγγειοπλαστική και αν λαμβάνει φάρμακα όπως ασπιρίνη, νιτρώδη, β-αποκλειστές, αποκλειστές ασβεστίου, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, αναστολείς AT II .
4. Υπερχοληστεριναιμία: κριτήρια είναι η LDL.>160, ή >130 αν έχει 2 ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, ή >100 αν έχει ΣΔ ή στεφανιαία νόσο, υπερτριγλυκεριδαιμία (τριγλυκερίδια 200mg%) ή μικτή υπερλιπιδαιμία , αν ακολουθεί ειδική δίαιτα και αν λαμβάνει φάρμακα όπως στατίνες, φιμπράτες, νικοτινικό οξύ και ρητίνες .
5. Περιφερική αρτηριοπάθεια: αν έχει περιφερική αρτηριοπάθεια, το έτος που διαγνώσθηκε, αν έχει στένωση καρωτίδων, ανεύρυσμα θωρακικής ή κοιλιακής αορτής, προβλήματα στην αγγείωση των κάτω άκρων και αν ακολουθεί συντηρητική θεραπεία με υποστηρικτικά μέσα , ασπιρίνη ή αντιπηκτική αγωγή ή έχει κάνει χειρουργική θεραπεία (το έτος που την έκανε και αν έκανε by-pass, ενδαρτηρεκτομή, PTA ή ανευρυσματεκτομή)
6. Θρομβοεμβολική νόσο : αν έχει θρομβοεμβολική νόσο , το έτος που διαγνώσθηκε, αν έχει θρόμβωση κεντρικής φλέβας και αν λαμβάνει φαρμακευτική θεραπεία ή έχει ακολουθήσει χειρουργική θεραπεία.
7. Θυρεοειδοπάθεια: αν έχει ή όχι θυρεοειδοπάθεια , το έτος που διαγνώσθηκε και το είδος της πάθησης όπως μη τοξική οζώδης βρογχοκήλη, υποθυρεοειδισμό, υπερθυρεοειδισμό ή ca θυρεοειδούς.
8. οστεοπόρωση : αν έχει οστεοπόρωση και το έτος που διαγνώσθηκε, αν έχει κάταγμα ΣΣ , ισχίου, κερκίδας, αν το T-score<-2,5, αν λαμβάνει ή έχει διακόψει και για πόσους μήνες θεραπεία με ασβέστιο, ενεργό βιταμίνη D, διφωσφονικά, καλσιτονίνη, PHT, HRT, αναβολικά, θειαζιδικά διουρητικά, διουρητικά αγκύλης, αντιεπιληπτικά φάρμακα, ηπαρίνη, T4, γλυκοκορτικοειδή, αν έχει συσχετιζόμενη νόσο με οστεοπόρωση όπως υπερπαραθυρεοειδισμό, αμηνόρροια, σύνδρομο

δυσασπορρόφησης, ρευματοειδή αρθρίτιδα (γυναίκες που πληρούσαν κάποιες από τις προηγούμενες προϋποθέσεις έχουν αποκλειστεί από την έρευνα) και αν έχει προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις.

9. Ινοκυστική μαστοπάθεια: το έτος που διαγνώσθηκε, αν έχει γίνει FNA, αν έχει εξαιρεθεί ινοαδένωμα ή αν έχει CA μαστού

10. Αναφορά σε άλλη νόσο, άλλα φάρμακα κτλ

Στο κληρονομικό αναμνηστικό περιλαμβάνονταν ερωτήσεις που αφορούσαν τον πατέρα, τη μητέρα, τα αδέρφια και τα τέκνα της κάθε γυναίκας σχετικά με την παχυσαρκία, τον σακχαρώδη διαβήτη, την υπερλιπιδαιμία, την ισχαιμική καρδιοπάθεια, την περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια, το Ca μαστού και την οστεοπόρωση.

Στο γυναικολογικό αναμνηστικό ερωτήθηκαν σχετικά

1. με την ηλικία εμμηναρχής
2. το μήνα και τον χρόνο που είχε την τελευταία έμμηνο ρήση
3. αν είχε λάβει ορμονική αντισύλληψη και ποια ήταν η διάρκεια αντισύλληψης σε χρόνια
4. αν είχε διαταραχές στην έμμηνο ρήση όπως ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια και η συνολική διάρκεια της αμηνόρροιας
5. τον αριθμό τοκετών, το έτος του πρώτου τοκετού και τη συνολική διάρκεια θηλασμού σε μήνες
6. τον αριθμό των αποβολών και τον αριθμό τεχνικών διακοπών κυήσεως
7. αν έχει κάποια παθολογία στον τράχηλο όπως κακοήθεια, HPV, CIN, Ca τραχήλου
8. αν έχει παθολογία στο ενδομήτριο όπως ca ενδομητρίου
9. αν έχει κάνει χειρουργικές επεμβάσεις όπως ΟΥΜΕ (ολική υστερεκτομή μετ' εξαρτημάτων), απλή υστερεκτομή, αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή, ετερόπλευρη ωοθηκεκτομή, διαγνωστική απόξεση, κωνοειδής εκτομή τραχήλου ή άλλη)
10. Αν έχει γίνει χειρουργική εμμηνόπαυση
11. Αν έχει λάβει προηγούμενη HRT και ειδικότερα EE 0,625 mg, τιβολόνη, RLX 60 mg, CEE/medroxy PG 5 mg, 17βE2 2 mg/norethisterone 1 mg, 17βE2 1 mg/ norethisterone 0,5 mg, 17βE2 2 mg/dehydrogesterone, TTS E2 50 μg, TTS E2 50 μg/PG).

Ακολούθησαν μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, του ύψους και του βάρους το πρωί με ελαφρύ ρουχισμό. Ειδικότερα προσδιορίστηκαν το βάρος, το ύψος και η περιφέρεια μέσης και γλουτών. Υπολογίστηκαν ο Δείκτης Μάζας Σώματος [Body Mass Index, BMI = weight (kg) / height (m)²] και η περιφέρεια μέσης προς περιφέρεια ισχίου [Waist-to-Hip Ratio, WHR = περιφέρεια μέσης (cm)/ περιφέρεια ισχίου (cm)]. Η περιφέρεια μέσης προσδιορίστηκε ως η ελάχιστη περιφέρεια στο επίπεδο του ομφαλού και η περιφέρεια ισχίου ως η μέγιστη περιφέρεια στο επίπεδο των γλουτών.

Εν συνεχεία έγινε λήψη αίματος για τη μέτρηση της ολικής χοληστερόλης, ApoA, ApoB, Ca, P, Mg, ALP, γλυκόζης, ινσουλίνης, γλυκοζυωμένη αιμοσφαιρίνης, TSH και ορμονών (FSH, LH, οιστραδιόλης, ολική τεστοστερόνη, Δ4 ανδροστενδιόνη, DHEA-SO₄). Οι αιμοληψίες πραγματοποιήθηκαν στις 09:00 πμ. μετά από ολονύχτια νηστεία. Τα δείγματα ορού και πλάσματος που λήφθηκαν φυγοκεντρήθηκαν άμεσα και οι οροί αποθηκεύτηκαν στους -20°C μέχρι την ανάλυσή τους. Όλες οι μετρήσεις επιτελέσθηκαν στον αυτόματο αναλυτή Chemwell (της εταιρείας Awareness, ΗΠΑ).

Ο βιοχημικός και ο ορμονικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε μετά την ολοκλήρωση της συλλογής του δείγματος και ήταν ο ακόλουθος:

Βιοχημικές μετρήσεις

Η γλυκόζη πλάσματος (GLU, mg/dl) μετρήθηκε ενζυμικά με την μέθοδο οξειδάσης της γλυκόζης χρησιμοποιώντας το αντιδραστήριο Glucose LR, GOD-PAP (LINEAR CHEMICALS). Η ινσουλίνη (INS, μIU/ml) μετρήθηκε με υψηλής ευαισθησίας ανοσοπροσοροφητική δοκιμασία ELISA χρησιμοποιώντας το αντιδραστήριο INS-EASIA (Biosource Europe SA, Belgium).

Η ολική χοληστερόλη του πλάσματος μετρήθηκε ενζυμικά με ένα αυτοαναλυτή (COBAS-MIRA, Roche Diagnostics Limited, Lewes, East Sussex, UK) χρησιμοποιώντας το αντιδραστήριο Cholesterol LR, CHOD-PAP (LINEAR CHEMICALS).

Η HDL- χοληστερόλη (HDL, mg/dl) μετρήθηκε ενζυμικά με άμεση μέθοδο (HDL Cholesterol, DIRECT, LINEAR CHEMICALS, Barcelona, Spain).

Τα τριγλυκερίδια (Tg, mg/dl) μετρήθηκαν με ενζυμική μέθοδο χρωματομετρίας, μέθοδο που βασίζεται στην υδρόλυση των τριγλυκεριδίων του πλάσματος σε γλυκερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα από την λιποπρωτεϊνική λιπάση (Triglycerides MR, Linear Chemicals).

Η LDL χοληστερόλη υπολογίστηκε σύμφωνα με την εξίσωση του Friedwald (LDL χοληστερόλη = ολική χοληστερόλη – τριγλυκερίδια / 5 – HDL χοληστερόλη).

Η απολιποπρωτεΐνη A1 (Apo A), η απολιποπρωτεΐνη B (ApoB) και η λιποπρωτεΐνη (α) καθορίστηκαν με μια ανοσομετρική μέθοδο (ABX Diagnostics BP7290-34187 Montpellier France).

Ο αθηρογόνος δείκτης του πλάσματος (AIP) υπολογίστηκε σύμφωνα με την ακόλουθη εξίσωση : $\log [\text{τριγλυκερίδια (mmol/l)} / \text{HDL-c (mmol/l)}]$. Τα

επίπεδα ομοκυστεΐνης του πλάσματος μετρήθηκαν με την Abbott kit “Imx Omocysteine” (Abbott Lab ,Abbott Park, IL 60064). Ο συνολικός συντελεστής μεταβλητότητας % (coefficient of variance-CV) και η ευαισθησία ήταν στο 4.3% και 0.5μmol/l αντίστοιχα.

Ορμονικές μετρήσεις

Η FSH μετρήθηκε με μικροσωματιδιακή ανοσοενζυμική μέθοδο (Micro particle Enzyme Immunoassay kits) :FSH Abbott Axsym με Axsym analyzer (Abbott Laboratories , USA). Ο συνολικός συντελεστής μεταβλητότητας (CV) κυμάνθηκε από 5.3% μέχρι 8.5 %.

Η οιστραδιόλη μετρήθηκε με την ανοσοενζυμική μέθοδο : DSK -10-4300, Diagnostics Systems Laboratories Inc. Η συνολική CV κυμάνθηκε από 4.3-6.1% και η ευαισθησία 8 pg/ml.

Η Δ4-Ανδροστενδιόνη μετρήθηκε με την ELISA μέθοδο : IBL “Androstendione ELISA” (IBL GmbH, Hamburg , Germany) .Η CV| κυμάνθηκε από 6.5 μέχρι 8.1%.

Η ολική τεστοστερόνη και η DHEA-SO4 μετρήθηκαν με τη μέθοδο DPC : “Total Testosterone “ και “DHEA-SO4 με Immulite analyzer (Diagnostic Products Corporation , Los Angeles , USA). Η ολική % CV κυμάνθηκε από 8.0% μέχρι 16% και 8.1% μέχρι 15% αντίστοιχα.

Η συγκέντρωση της Sex Hormone Binding Globulin SHBG μετρήθηκε με φωτοχημική ανοσοενζυμική μέθοδο (chemiluminescent enzyme immunometric essay) : DPC , Immulite SHBG με Immulite analyzer (Diagnostic Products Corporation , Los Angeles , USA). Η συνολική CV κυμάνθηκε από 4.1% μέχρι 9.2% .

Ο δείκτης ελεύθερων οιστρογόνων (Free Estrogen Index–FEI) υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τις τιμές της ολικής οιστραδιόλης και SHBG στην ακόλουθη εξίσωση $FEI = \text{οιστραδιόλη (pg/ml)} * 0.367 / SHBG \text{ (nmol /l)}$.

Ο δείκτης ελεύθερων ανδρογόνων (Free Androgen Index –FAI) υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τις τιμές της ολικής τεστοστερόνης και της SHBG στην εξίσωση : $FAI = \text{τεστοστερόνη (ng/ml)} * 3.47 * 100 / SHBG \text{ (nmol/l)}$.

Η ινσουλίνη μετρήθηκε με τη μέθοδο Abbott kit «Insulin” με IMx analyzer (Abbott Laboratories, USA). Η ολική CV % κυμάνθηκε από 4.4 μέχρι 6.0.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη υπολογίστηκε με την Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR) που χρησιμοποιεί τα επίπεδα της ινσουλίνης

νηστείας και της γλυκόζης στην ακόλουθη εξίσωση : $HOMA-IR = \text{ινσουλίνη } (\mu U / ml) * \text{ γλυκόζη } (mmol/l) / 22.5$.

Στην δεύτερη επίσκεψη συγκεντρώθηκαν οι τιμές από τις βιοχημικές εξετάσεις του αίματος και τα αποτελέσματα από τις λοιπές εξετάσεις γυναικολογικού ελέγχου που υπεβλήθησαν και ειδικότερα τα αποτελέσματα από το τεστ Pap και τον ενδοκολπικό υπέρηχο, τον μαστογραφικό έλεγχο, την μέτρηση του BMD στις δύο θέσεις, στον αυχένα του μηριαίου οστού και στην ΟΜΣΣ και τις γνωματεύσεις των απλών ακτινογραφιών της ΟΜΣΣ σε θέση face και profil (προσθιοπίσθια και πλάγια).

Το BMD μετρήθηκε σε δύο θέσεις, στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (LS) και στον αυχένα του μηριαίου οστού (FN), χρησιμοποιώντας διπλής ενέργειας ακτίνων -X απορροφησιομετρία (dual energy X-ray absorptiometry) με ένα Northland-Excell Plus-XR-36 Densitometer (Norland Medical Systems, Inc., Fort Atkinson, WI, USA). Ο συντελεστής διακύμανσης ήταν 1,1% στην ΟΜΣΣ και 1,85% στον αυχένα του μηριαίου.

Οι πλάγιες ακτινογραφίες εκτελέστηκαν σύμφωνα με την ποσοτική διαδικασία που περιγράφηκε από τον Black et al. Τα ύψη του κάθε σπονδύλου, δηλαδή το πρόσθιο (Ha), το οπίσθιο (Hp) και το μεσαίο (Hm), καθορίστηκαν από την τοποθέτηση έξι σημείων χρησιμοποιώντας έναν κέρσορα σε ένα ψηφιοποιημένο πίνακα. Η παρουσία μορφομετρικών σπονδυλικών καταγμάτων καθορίστηκε χρησιμοποιώντας τους λόγους του σπονδυλικού ύψους: Ha/Hp (wedge) λόγος, Hm/Hp λόγος και ο λόγος του οπίσθιου ύψους των παρακείμενων σπονδύλων :Hp_i/Hp_{i+1} και Hp_i/Hp_{i-1} (crush). Ένα σπονδυλικό σώμα θεωρείται ότι έχει κάταγμα όταν τουλάχιστον ένας από τους λόγους πέσει κάτω από τρεις τυπικές αποκλίσεις από τις φυσιολογικές μέσες τιμές.

Με την συλλογή όλων αυτών των στοιχείων καταχωρήθηκε ένας λεπτομερής ηλεκτρονικός φάκελος για την κάθε γυναίκα που περιείχε δημογραφικές, ανθρωπομετρικές και κοινωνικές παραμέτρους σύμφωνα με τις ατομικές ανάγκες, καθώς και τις τιμές από τις μετρήσεις και τις εξετάσεις στις οποίες υπεβλήθησαν.

ΕΠΙΛΟΓΗ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ

Κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν οι συμμετέχουσες στη μελέτη να μη λαμβάνουν ορμονική θεραπεία και να μην έχουν άλλους παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο καταγμάτων πέραν από αυτό του χαμηλού BMD.

Ειδικότερα παράγοντες που έπρεπε να απουσιάζουν ήταν η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, πτωχή οπτική οξύτητα, χαμηλό βάρος, νευρομυϊκές διαταραχές, προηγθέν κατάγμα, οικογενειακό ιστορικό καταγμάτων και νοσήματα που προκαλούν υψηλό bone turnover ή δευτεροπαθή αίτια οστεοπόρωσης (πολλαπλούν μύελωμα, paget, νεφρική οστεοδυστροφία, υπερπαραθυρεοειδισμός κτλ.).

Επιπλέον εξαιρέθηκαν γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία (εκτός και αν την είχαν διακόψει πάνω από 6 μήνες) με παράγοντες που επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό όπως ασβέστιο, ενεργό βιταμίνη D, διφωσφονικά, καλσιτονίνη, ΡΗΤ, ΗΡΤ, αναβολικά, θειαζιδικά διουρητικά, διουρητικά αγκύλης, αντιεπιληπτικά φάρμακα, ηπαρίνη, Τ4, γλυκοκορτικοειδή και γενικότερα αντιλιπιδαιμικά και αντιυπερτασικά φάρμακα. Τέλος δεν συμπεριελήφθησαν γυναίκες με κάποιο νόσημα που σχετιζόταν με τον οστικό μεταβολισμό, όπως υπερπαραθυρεοειδισμό, αμηνόρροια, σύνδρομο δυσαπορρόφησης και ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Κριτήριο ήταν επίσης το πάχος του ενδομητρίου με υπερηχογραφική εκτίμηση ≤ 5 mm, η απουσία γυναικολογικού καρκίνου, ισχαιμικής καρδιοπάθειας, θρομβοφλεβίτιδας και η υψηλή τεστοστερόνη ή DHEAS.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η ψηφιοποίηση, η καταχώρηση και η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος Statistical Package for the Social Sciences version 15.0 (SPSS Inc, Chicago IL, USA) και του Stata statistical software package version 9.2 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Οι μετασχηματισθείσες σε λογαρίθμους τιμές των αρχικών παραμέτρων χρησιμοποιήθηκαν για τη βελτίωση της κανονικότητας της κατανομής, για τις παραμέτρους που παρουσίαζαν ασυμμετρία. Το T-test για ανεξάρτητα δείγματα χρησιμοποιήθηκε για συγκρίσεις μεταξύ των μέσων (ή μέσων λόγο-μεταβληθέντων) τιμών των ποσοτικών παραμέτρων μεταξύ των ασθενών που είχαν κατάγματα και εκείνων που δεν είχαν. Όταν η κανονικότητα στην κατανομή θεωρούνταν προβληματική, στη θέση του T-test χρησιμοποιήθηκε το μη-παραμετρικό τεστ Wilcoxon-Mann-Whitney για ανεξάρτητα δείγματα. Το ακριβές test Fisher χρησιμοποιήθηκε για τις συγκρίσεις των κατηγοριοποιημένων παραμέτρων μεταξύ των γυναικών που είχαν και αυτών που δεν είχαν κατάγματα. Η λογαριθμιστική συσχέτιση των μεταβλητών, απλή και πολλαπλή, εφαρμόστηκε για να διερευνηθούν περαιτέρω, πιθανώς σημαντικές συσχετίσεις των παραμέτρων με την παρουσία ή την απουσία καταγμάτων. Πολλαπλά μοντέλα συσχέτισης μεταβλητών ήταν εξ αρχής προσαρμοσμένα με την

ηλικία, τα χρόνια από την εμμηνόπαυση και το BMI. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι μετρήσεις της TSH περιλάμβαναν μια σοβαρά απομακρυσμένη τιμή στα 29,61 $\mu\text{IU/ml}$, η οποία αποκλείστηκε από την περαιτέρω ανάλυση. Μια οριακή τιμή $p\text{-value} < 0,05$ χρησιμοποιήθηκε ως τιμή αναφοράς για στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δημογραφικά στοιχεία του δείγματος της μελέτης

Τα δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά που αφορούν τον τρόπο ζωής των γυναικών του δείγματος της μελέτης μας, για το σύνολο αυτών καθώς και με βάση την παρουσία ή όχι κατάγμάτων στην ΟΜΣΣ, συνοψίζονται στους πίνακες 1α και 1β.

Το δείγμα της μελέτης μας αποτελούνταν από 454 περι – και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. 37 (8,15%) από τις γυναίκες στη μελέτη μας είχαν κατάγματα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, όπως σημειώνεται από τον απλό ακτινογραφικό έλεγχο της ΟΜΣΣ.

Ο μέσος όρος (\pm SD) ηλικίας σε ολόκληρο το δείγμα της μελέτης ήταν 56,8 ($\pm 7,1$) έτη, ενώ σημειώνεται υψηλότερος μέσος όρος ηλικίας για τις γυναίκες που είχαν τουλάχιστον ένα κάταγμα στα 61,6 ($\pm 8,2$) έτη, έναντι των γυναικών χωρίς κατάγματα, που είχαν μέσο όρο ηλικίας 56,4 ($\pm 6,9$) έτη (σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο $p\text{-value} 0,001$).

Στο σύνολο του δείγματος της μελέτης, η μέση διάρκεια της εμμηνόπαυσης κατά τη στιγμή της μελέτης ήταν 9,2 ($\pm 7,1$) χρόνια, με τις γυναίκες με τουλάχιστον ένα κάταγμα να έχουν υψηλότερη μέση διάρκεια 14,4 ($\pm 11,0$) χρόνια σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς κατάγματα, οι οποίες είχαν μέση διάρκεια 8,7 ($\pm 6,5$) έτη ($p\text{-value} 0,002$).

Η μέση ηλικία εμμηναρχής για το σύνολο των γυναικών ήταν 12,9 ($\pm 1,3$) έτη, με ελάχιστη μεγαλύτερη μέση ηλικία εμμηναρχής στις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα στα 13,4 ($\pm 1,2$) έτη σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς κάταγμα στα 12,8 ($\pm 1,38$) έτη ($p\text{-value} 0,026$).

Ανάλογα η μέση διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας, η οποία για το σύνολο των γυναικών ήταν 34,7 ($\pm 5,84$) έτη, ήταν ελάχιστη μικρότερη για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα στα 33,6 ($\pm 5,9$) έτη, ενώ για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα ήταν 34,8 ($\pm 5,8$) έτη, αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο ($p\text{-value} 0,075$).

Ο αριθμός των τοκετών κατά την αναπαραγωγική ηλικία για τις γυναίκες του δείγματος κατά μέσο όρο ήταν 1,7 ($\pm 1,01$) τοκετοί, χωρίς διαφορά της μέσης αυτής τιμής για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα και για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα, όπου η τιμή ήταν 1,7 ($\pm 1,01$) έτη και 1,7 ($\pm 1,05$) έτη αντίστοιχα.

Επίσης ο μέσος αριθμός των αποβολών γενικά για τις γυναίκες ήταν 1,2 ($\pm 1,64$), για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα 1,3 ($\pm 1,7$) αποβολές και για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα 0,9 ($\pm 1,3$) αποβολές (p-value 0,641).

Σχετικά με τον παράγοντα εκπαίδευση επίσης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα ποσοστά των γυναικών με καμία/πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια ή τριτοβάθμια εκπαίδευση συγκριτικά τα αντίστοιχα ποσοστά ανάμεσα στις γυναίκες χωρίς κάταγμα και στις γυναίκες με κάταγμα, καθώς και συνολικά στο δείγμα. Ειδικότερα αυτά τα ποσοστά ήταν για τις γυναίκες γενικά του δείγματος: καμία/πρωτοβάθμια εκπαίδευση 20,3% (91 γυναίκες), δευτεροβάθμια εκπαίδευση 43,4% (195 γυναίκες) και τριτοβάθμια εκπαίδευση 36,3% (163 γυναίκες). Τα αντίστοιχα ποσοστά για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα ήταν: καμία/πρωτοβάθμια εκπαίδευση 19,6% (81 γυναίκες), δευτεροβάθμια εκπαίδευση 42,9% (177 γυναίκες) και τριτοβάθμια εκπαίδευση 37,5% (155 γυναίκες) και για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα: καμία/πρωτοβάθμια εκπαίδευση 27,8% (10 γυναίκες), δευτεροβάθμια εκπαίδευση 50% (18 γυναίκες) και τριτοβάθμια εκπαίδευση 22,2% (8 γυναίκες) (p-value 0,164).

Επίσης η παρουσία καταγμάτων στην ΟΜΣΣ δεν αποδείχθηκε να σχετίζεται με την συχνότητα φυσική άσκηση των εξεταζομένων γυναικών. Συγκεκριμένα το 41,5% (188 γυναίκες από το δείγμα) δεν ασκείται συχνά (<1 ώρα την εβδομάδα), και το αντίστοιχο ποσοστό για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα ήταν 41,8% (174 γυναίκες), ενώ για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα ήταν 35,8% (14 γυναίκες). Το 38,2% (173 γυναίκες) ασκείται συχνότερα (1-3 ώρες την εβδομάδα), και το αντίστοιχο ποσοστό για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα ήταν 37,5% (156 γυναίκες) και με ένα τουλάχιστον κάταγμα 45,9% (17 γυναίκες). Το 20,3% (92 γυναίκες) ασκείται εντατικά (>3 ώρες την εβδομάδα), και το αντίστοιχο ποσοστό για τις γυναίκες με εντατική φυσική άσκηση χωρίς κάταγμα ήταν 20,7% (86 γυναίκες) και με ένα τουλάχιστον κάταγμα 16,2% (6 γυναίκες) (p-value 0,578).

Παρομοίως η παρουσία καταγμάτων στην ΟΜΣΣ δεν αποδεικνύεται να σχετίζεται με την συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ. Ειδικότερα το 48,4% (218 γυναίκες) αναφέρει καθόλου χρήση αλκοόλ, το 44,4% (200 γυναίκες) αναφέρει περιστασιακή κατανάλωση αλκοόλ και το 7,1% (32 γυναίκες) καθημερινή. Ανάλογα για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα το 48,2% (199 γυναίκες) αναφέρει καθόλου κατανάλωση, το 44,8% (185 γυναίκες)

περιστασιακή και το 7% (29 γυναίκες) καθημερινή. Για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα το 51,4% (19 γυναίκες) αναφέρουν καθόλου κατανάλωση, το 40,5% (15 γυναίκες) περιστασιακή και το 8,1% (3 γυναίκες) καθημερινή (p-value 0,876).

Το κάπνισμα επίσης δεν σχετίστηκε με τα κατάγματα της ΟΜΣΣ, με το 73,2% (330 γυναίκες) να αναφέρεται ως μη καπνίστριες και το 26,8% (121 γυναίκες) καπνίστριες είτε στο παρελθόν είτε στο παρόν και τα αντίστοιχα ποσοστά για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα ήταν 72,2% (299 γυναίκες μη καπνίστριες) και 27,8% (115 γυναίκες καπνίστριες στο παρελθόν ή στο παρόν) και για γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα 83,8% (31 γυναίκες μη καπνίστριες) και 16,2% (6 γυναίκες καπνίστριες στο παρελθόν ή στο παρόν) (p-value 0,128).

Τέλος στα δημογραφικά στοιχεία που εξετάστηκαν ήταν και η διατροφική πρόσληψη Ca , η οποία για το 20% (91 γυναίκες) ήταν πτωχή, το 54,4% (247 γυναίκες) ήταν μέτρια και για το 25,6% (116 γυναίκες) ήταν πλούσια. Δεν σημειώθηκε διαφορά στην διαιτητική πρόσληψη Ca ανάμεσα στις γυναίκες με ή χωρίς κάταγμα της ΟΜΣΣ. Για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα πτωχή πρόσληψη Ca είχε το 19,9% (83 γυναίκες), μέτρια πρόσληψη το 55,2% (230 γυναίκες) και πλούσια το 24,9% (104 γυναίκες), ενώ για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα πτωχή πρόσληψη Ca στην διατροφή τους είχε το 21,6% (8 γυναίκες), μέτρια πρόσληψη το 45,9% (17 γυναίκες) και πλούσια πρόσληψη το 32,4% (12 γυναίκες) (p-value 0,515).

Ανθρωπομετρικοί παράμετροι και ιατρικό ιστορικό του δείγματος της μελέτης

Οι μετρηθέντες ανθρωπομετρικοί παράγοντες και το ιατρικό ιστορικό του δείγματος της μελέτης για το σύνολο των γυναικών και με βάση την παρουσία ή όχι καταγμάτων στην ΟΜΣΣ, συνοψίζονται στους πίνακες 2α και 2β.

Ένας σημαντικός ανθρωπομετρικός παράγοντας που αξιολογήθηκε ήταν το BMI. Στο σύνολο του δείγματος της μελέτης, η μέση τιμή του BMI ήταν 26.9 ($\pm 4,4$), χωρίς καμία διαφορά ανάμεσα στις γυναίκες που είχαν τουλάχιστον ένα κάταγμα, με μέση τιμή του BMI 26,9 (± 4.40), και στις γυναίκες χωρίς κατάγματα, με μέση τιμή του BMI 26.9 (± 4.4) (p-value 0.201).

Ανάλογα αποτελέσματα σημειώνονται και για τις παραμέτρους βάρος, ύψος, περιφέρεια μέσης και ισχίων.

Συγκεκριμένα η μέση τιμή ύψους των εμμηνοπαυσιακών γυναικών ήταν 1,6 ($\pm 0,06$)m και δεν διαφοροποιείται ανάμεσα στις γυναίκες με ένα

τουλάχιστον κάταγμα με μέση τιμή ύψους $1,6 (\pm 0,06)$ m και στις γυναίκες χωρίς κάταγμα με μέσο ύψος επίσης $1,6 (\pm 0,06)$ m (p-value 0,812).

Η μέση τιμή βάρους ήταν για τις γυναίκες του δείγματος $68,4 (\pm 11,4)$ kg, χωρίς διαφοροποίηση ανάμεσα στις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα με μέσο βάρος $68,3 (\pm 11,3)$ kg και στις γυναίκες χωρίς κάταγμα με μέσο βάρος $68,4 (\pm 11,4)$ kg (p-value 0,955).

Η μέση περίμετρος της μέσης για τις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες ήταν $85,4 (\pm 11,01)$ cm, με ανάλογες τιμές για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα με μέση περίμετρο της μέσης $85,8 (\pm 10,6)$ cm και για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα με μέση περίμετρο της μέσης $85,1 (\pm 11,1)$ cm (p-value 0,969).

Η μέση περίμετρος της περιφέρειας στο επίπεδο των ισχίων στο σύνολο των γυναικών ήταν $102,3 (\pm 9,5)$ cm και είχαν τις ίδιες τιμές οι γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα με μέση περίμετρο στο επίπεδο των ισχίων $102,5 (\pm 9,8)$ cm και οι γυναίκες χωρίς κάταγμα με μέση περίμετρο στο επίπεδο των ισχίων $102,3 (\pm 9,5)$ cm (p-value 0,218).

Κατά την μέτρηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης των γυναικών η μέση τιμή που υπολογίστηκε ήταν $121,2 (\pm 17,1)$ mmHg για την συστολική και $74,8 (\pm 10,5)$ mmHg για την διαστολική. Δεν σημειώθηκε διαφορά στην αντίστοιχη μέση τιμή για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα στην ΟΜΣΣ η οποία ήταν για την συστολική $122,8 (\pm 18,5)$ mmHg και για την διαστολική $74,7 (\pm 10,4)$ mmHg και στην αντίστοιχη μέση τιμή για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα η οποία ήταν για την συστολική $121,1 (\pm 16,9)$ mmHg και για τη διαστολική $74,8 (\pm 10,6)$ mmHg (p-value για την συστολική 0,775 και p-value για την διαστολική 0,982).

Τέλος πολύς σημαντικός ανθρωπομετρικός παράγοντας που σχετίζεται άμεσα με την οστεοπενία και την οστεοπόρωση και μετρήθηκε στις γυναίκες του δείγματος ήταν το T-score και το BMD σε δύο θέσεις, στην ΟΜΣΣ και στο μηριαίο οστό.

Με βάση τις τιμές T-score και BMD οι γυναίκες ταξινομήθηκαν σε τρεις κατηγορίες : φυσιολογικές (T-score > -1), οστεοπενικές (T-score -1 έως -2) και οστεοπορωτικές (T-score < -2).

Στην ΟΜΣΣ η μέση τιμή T-score ήταν για τις γυναίκες του δείγματος μελέτης $-1,22 (\pm 1,10)$ (οστεοπενικές), για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα $-1,18 (\pm 1,07)$ (οστεοπενικές) και για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα $-1,57 (\pm 1,25)$ (οστεοπενικές). Το BMD στην ίδια θέση ήταν για τις γυναίκες του δείγματος $0,97 (\pm 0,16)$, για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα $0,98$

($\pm 0,16$) και για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα 0,89 ($\pm 0,16$) (p-value 0,01).

Με βάση των παραπάνω τιμών στην ΟΜΣΣ το 36,7% (99 γυναίκες) του δείγματος ήταν φυσιολογικές, το 54,8% (148 γυναίκες) ήταν οστεοπενικές και το 8,5% (23 γυναίκες) ήταν οστεοπορωτικές. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα ήταν 37,7% (92 γυναίκες) φυσιολογικές, 55,3% (135 γυναίκες) οστεοπενικές και 6,9% (17 γυναίκες) οστεοπορωτικές. Για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα το 26,9% (7 γυναίκες) ήταν φυσιολογικό, το 50,0% (13 γυναίκες) οστεοπενικές και το 23,1% (6 γυναίκες) οστεοπορωτικές (p-value 0,018).

Στο μηριαίο οστό η μέση τιμή T-score ήταν για τις γυναίκες του δείγματος -1,55 ($\pm 0,97$) (οστεοπενικές), για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα -1,49 ($\pm 0,96$) (οστεοπενικές) και για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα -2,27 ($\pm 0,82$) (οστεοπορωτικές). Το BMD στην ίδια θέση ήταν για τις γυναίκες του δείγματος 0,801 ($\pm 0,12$), για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα 0,81 ($\pm 0,12$) και για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα 0,72 ($\pm 0,10$) (p-value 0,008).

Με βάση των μετρηθέντων τιμών T-score και BMD στον αυχένα του μηριαίου οστού, το 24,5% (72 γυναίκες) των γυναικών του δείγματος ήταν φυσιολογικές, το 61,2% (180 γυναίκες) οστεοπενικές και το 14,3% (42 γυναίκες) οστεοπορωτικές. Για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα τα ποσοστά ήταν 25,7% (70 γυναίκες) φυσιολογικές, 62,1% (169 γυναίκες) οστεοπενικές και 12,1% (33 γυναίκες) οστεοπορωτικές. Για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα τα ποσοστά ήταν 9,1% (2 γυναίκες) φυσιολογικές, 50,0% (11 γυναίκες) οστεοπενικές και 40,9% (9 γυναίκες) οστεοπορωτικές (p-value <0,001).

Σχετικά με το ιατρικό ιστορικό αξιολογήθηκαν το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη ή διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης, η δυσλιπιδαιμία, η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων στο παρελθόν και θεραπεία με χορήγηση ορμονών ή φαρμάκων για την οστεοπόρωση.

Σακχαρώδη διαβήτη ή διαταραχή στον μεταβολισμό της γλυκόζης είχε το 4,6% του δείγματος μελέτης (23 γυναίκες). Από τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα το 2,4% (1 γυναίκα) είχε ΣΔ, και από τις γυναίκες χωρίς κάταγμα το 4,8% (22 γυναίκες) (p-value 0,404).

Δυσλιπιδαιμία είχε το 40,4% (201 γυναίκες) του δείγματος της μελέτης. Σημειώθηκε διαφορά στο αντίστοιχο ποσοστό ανάμεσα στις γυναίκες χωρίς κάταγμα, το οποίο ήταν 41,5% (189 γυναίκες), και στις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα με ποσοστό 28,6% (12 γυναίκες) (p-value 0,068).

Δεν σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ποσοστά των γυναικών με θυρεοειδική δυσλειτουργία, ανεξάρτητα από το είδος αυτής, ανάμεσα σε αυτές χωρίς και με ένα τουλάχιστον κάταγμα. Το 46,5% (231 γυναίκες) του δείγματος είχε θυρεοειδοπάθεια, και ειδικότερα το 17,9% (89 γυναίκες) είχε βρογχοκήλη, το 23,5% (117 γυναίκες) είχε υποθυρεοειδισμό, το 1,4% (7 γυναίκες) υπερθυρεοειδισμό και το 0,6% (3 γυναίκες) κακοήθεια θυρεοειδούς. Για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα τα ποσοστά που υπολογίστηκαν ήταν: 46,4% (211 γυναίκες) με οποιαδήποτε θυρεοειδοπάθεια, 17,4% (79 γυναίκες) με βρογχοκήλη, 23,7% (108 γυναίκες) με υποθυρεοειδισμό, 1,5% (7 γυναίκες) υπερθυρεοειδισμό και 0,7% (3 γυναίκες) κα θυρεοειδούς. Για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα τα ποσοστά ήταν: 47,6% (20 γυναίκες) με θυρεοειδοπάθεια (p-value 0,501), 23,8% (10 γυναίκες) με βρογχοκήλη (p-value 0,199), 21,4% (9 γυναίκες) με υποθυρεοειδισμό (p-value 0,453), 0,00% (0 γυναίκες) υπερθυρεοειδισμό (p-value 0,537) και 0,00% (0 γυναίκες) με κα θυρεοειδούς (p-value 0,767).

Αντισυλληπτικά δισκία στο παρελθόν είχε λάβει το 19,2% (87 γυναίκες) των γυναικών του δείγματος, το 19,7% (82 γυναίκες) των γυναικών χωρίς κάταγμα, ενώ λίγο μικρότερο ήταν το ποσοστό 13,5% (5 γυναίκες) για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα (p-value 0,362).

Παρομοίως ορμονική θεραπεία ή για οστεοπόρωση είχε λάβει το 41,5% (206 γυναίκες) των γυναικών του δείγματος, το 41,8% (190 γυναίκες) των γυναικών χωρίς κάταγμα και το 38,1% (16 γυναίκες) με ένα τουλάχιστον κάταγμα (p-value 0,744).

Βιοχημικοί παράγοντες του δείγματος μελέτης

Οι βιοχημικοί παράγοντες που μετρήθηκαν στα δείγματα αίματος που ελήφθησαν από τις γυναίκες της μελέτης ήταν η ολική χοληστερόλη (Tchol), η LDL χοληστερόλη, η HDL χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια (TG), η λιποπρωτεΐνη α (Lp (a)), απολιποπρωτεΐνη A (ApoA), απολιποπρωτεΐνη B (ApoB), το ασβέστιο (Ca), ο φώσφορος (P), το μαγνήσιο (Mg), η αλκαλική φωσφατάση (ALP), η γλυκόζη (Glucose), η ινσουλίνη (insulin), η γλυκοζιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) και η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH).

Η μέση τιμή της Tchol για τις γυναίκες του δείγματος της μελέτης ήταν 218,4 ($\pm 36,97$) mg/dl (οριακά υψηλή). Η αντίστοιχη μέση τιμή δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα 219 ($\pm 37,56$) mg/dl και για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα 211,3 ($\pm 28,95$) mg/dl (p-value 0,128) (επιθυμητή τιμή <200 mg/dl).

Η μέση τιμή των τριγλυκεριδίων για τις γυναίκες συνολικά του δείγματος μελέτης ήταν 94,3 ($\pm 46,01$) mg/dl, για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα 94,1

($\pm 44,12$) mg/dl και για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα 96,6 ($\pm 65,09$) mg/dl (p-value 0,854) (φυσιολογικά επίπεδα <150 mg/dl).

Αναλόγως η μέση τιμή της HDL χοληστερόλης δεν σημείωσε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις γυναίκες χωρίς ή με ένα τουλάχιστον κάταγμα. Για τις γυναίκες του δείγματος συνολικά η μέση τιμή ήταν 59,6 ($\pm 13,82$) mg/dl, για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα 59,4 ($\pm 14,4$) mg/dl και για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα 61,1 ($\pm 9,39$) mg/dl (p-value 0,336) (επιθυμητά επίπεδα > 55mg/dl).

Αντιθέτως η μέση τιμή της LDL χοληστερόλης σημείωσε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα σε γυναίκες χωρίς και σε γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα. Συγκεκριμένα για τις γυναίκες συνολικά ήταν 136,6 ($\pm 36,61$) mg/dl, για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα 137,4 ($\pm 37,29$) mg/dl, και για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα 127,3 ($\pm 26,38$) mg/dl (p-value 0,035) (επιθυμητά επίπεδα <130 mg/dl).

Η μέση τιμή της Lp(a) δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες των γυναικών. Για το συνολικό δείγμα ήταν 26,8 ($\pm 32,34$) mg/dl, για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα 26,8 ($\pm 32,47$) mg/dl και για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα 25,3 ($\pm 31,19$) mg/dl (p-value 0,959) (φυσιολογική τιμή <30 mg/dl).

Για τις γυναίκες του δείγματος μελέτης η μέση τιμή της Apo A ήταν 164 ($\pm 29,31$) mg/dl και της Apo B 92,6 ($\pm 23,5$) mg/dl. Οι αντίστοιχες τιμές για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα ήταν 163,8 ($\pm 29,59$) mg/dl και 93 ($\pm 23,92$) mg/dl, και για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα 166,8 ($\pm 25,19$) mg/dl και 86,9 ($\pm 15,39$) (p-value 0,459 και 0,163, για ApoA και ApoB αντίστοιχα) (επιθυμητά επίπεδα για ApoA >123 mg/dl και για την ApoB <100mg/dl).

Δεν σημειώθηκε επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση τιμή του Ca, του P και του Mg, όπως αυτά μετρήθηκαν στα δείγματα αίματος που ελήφθησαν κατά την επίσκεψη τους στο Τμήμα ανάμεσα στις δύο ομάδες των γυναικών. Ειδικότερα, η μέση τιμή του Ca στα δείγματα αίματος των γυναικών συνολικά ήταν 9,46 ($\pm 0,491$) mg/dl, των γυναικών χωρίς κάταγμα 9,46 ($\pm 0,493$) mg/dl, και των γυναικών με ένα τουλάχιστον κάταγμα 9,39 ($\pm 0,474$) mg/dl (p-value 0,452).

Η μέση τιμή του P στο σύνολο των γυναικών ήταν 3,47 ($\pm 0,496$) mg/dl, στις γυναίκες χωρίς κάταγμα 3,47 ($\pm 0,501$) mg/dl και στις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα 3,52 ($\pm 0,431$) mg/dl (p-value 0,835).

Η μέση τιμή του Mg στις γυναίκες του δείγματος ήταν 2,21 ($\pm 0,279$) mg/dl, στις γυναίκες χωρίς κάταγμα 2,22 ($\pm 0,282$) mg/dl και στις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα 2,11 ($\pm 0,205$) mg/dl.

Η μέση τιμή της ALP είχε μια μικρή διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες αλλά όχι στατιστικά σημαντική (p-value 0,068). Για τις γυναίκες συνολικά στη μελέτη η μέση τιμή ήταν 69,9 ($\pm 31,59$) IU/L, για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα 69,2 ($\pm 29,59$) IU/L και για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα 79,4 ($\pm 49,59$) IU/L.

Παρομοίως, το οστικό κλάσμα της ALP δεν σημείωσε στατιστικά σημαντική διαφορά. Στις γυναίκες συνολικά στο δείγμα μετρήθηκε και υπολογίστηκε με μέση τιμή 50,9 ($\pm 14,27$)%, στις γυναίκες χωρίς κάταγμα 51,2 ($\pm 14,38$)% και στις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα 47,8 ($\pm 12,8$)% (p-value 0,165).

Διαφορά δεν σημειώθηκε και στην μέση τιμή της γλυκόζης στο αίμα, σε αντίθεση με την μέση τιμή της ινσουλίνης όπου σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (p-value 0,028). Για την μέση τιμή της γλυκόζης, στις γυναίκες συνολικά υπολογίστηκε στα 93,7 ($\pm 13,48$)mg/dl, στις γυναίκες χωρίς κάταγμα 93,9 ($\pm 13,83$) mg/dl και για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα 91 ($\pm 7,72$) mg/dl (p-value 0,694). Η μέση τιμή της ινσουλίνης ήταν 7,51 ($\pm 4,736$) μ IU/ml γενικά για τις γυναίκες, 7,64 ($\pm 4,858$) μ IU/ml για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα και 5,68 ($\pm 1,656$) μ IU/ml για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα (p-value 0,028).

Η μέση τιμή της γλυκοζυωμένης αιμοσφαιρίνης ήταν για το σύνολο των γυναικών 5,36 ($\pm 0,691$) %, για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα 5,35 ($\pm 0,688$)% και για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα 5,45 ($\pm 0,737$) % (p-value 0,439).

Τέλος διαφορά σημειώθηκε στη μέση τιμή της TSH ανάμεσα στις γυναίκες χωρίς κάταγμα και με ένα τουλάχιστον κάταγμα, αλλά όχι στατιστικά σημαντική (p-value 0,067). Η μέση τιμή αυτής για το σύνολο των γυναικών ήταν 1,42 ($\pm 1,257$) μ IU/ml, για τις γυναίκες χωρίς κάταγμα 1,44 ($\pm 1,281$) μ IU/ml και για τις γυναίκες με ένα τουλάχιστον κάταγμα 1,11 ($\pm 0,886$) μ IU/ml.

Χαμηλή TSH (<0,4 μ IU/ml) σημειώθηκε στο 13,7% (68 γυναίκες) του συνολικού δείγματος των γυναικών της μελέτης, στο 13,4% (61 γυναίκες) των γυναικών χωρίς κάταγμα και στο 16,7% (7 γυναίκες) των γυναικών με ένα τουλάχιστον κάταγμα.

Λογαριθμιστική Συσχέτιση

Η λογαριθμιστική συσχέτιση για την παρουσία σπονδυλικών καταγμάτων με βάση τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά του τρόπου

ζωής των γυναικών που μελετήθηκαν παρουσιάζεται στους πίνακες 3α και 3β.

Από αυτά τα αποτελέσματα αξίζει να σημειωθεί ότι τόσο η ηλικία όσο και τα χρόνια από την εμμηνόπαυση σχετίζονταν θετικά (επιβαρυντική εξάρτηση) με την πιθανότητα να έχουν οι γυναίκες τουλάχιστον ένα κάταγμα (p -value $<0,001$ και για τα δύο, για το επίπεδο της μιας μεταβλητής).

Τα χρόνια από την έναρξη της εμμήνου ρύσεως σχετίζονταν επίσης θετικά (επιβαρυντική εξάρτηση) με την πιθανότητα κατάγματος των γυναικών της μελέτης αλλά σε λιγότερο στατιστικά σημαντικό βαθμό (μόλις στατιστικά σημαντική εξάρτηση p -value $0,057$ για το επίπεδο της μιας μεταβλητής).

Τα λοιπά δημογραφικά στοιχεία που μελετήθηκαν δεν σημείωσαν στατιστικά σημαντική εξάρτηση με τον επιπολασμό των καταγμάτων, ούτε και μετά την προσαρμογή των αποτελεσμάτων με βάση την ηλικία, τα χρόνια από την εμμηνόπαυση και το BMI. Συγκεκριμένα τα στοιχεία αυτά ήταν : χρόνια αναπαραγωγικής ηλικίας, τοκετοί, εκτρώσεις, χρήση αντισυλληπτικών δισκίων στο παρελθόν.

Σχετικά με τα χαρακτηριστικά της κοινωνικής ζωής, δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική εξάρτηση στο επίπεδο της μιας μεταβλητής (p -value $0,421$) μεταξύ της μέτριας άσκησης (1-3 ώρες την εβδομάδα) και του επιπολασμού των καταγμάτων, έναντι ελάχιστης άσκησης (<1 ώρα την εβδομάδα), καθώς και για την πιο εντατική άσκηση (> 3 ώρες την εβδομάδα) (p -value $0,778$).

Παρομοίως δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική εξάρτηση για τα λοιπά χαρακτηριστικά της κοινωνικής ζωής που μελετήθηκαν στις γυναίκες του δείγματος ούτε και μετά την προσαρμογή των αποτελεσμάτων με βάση την ηλικία, τα χρόνια από την εμμηνόπαυση και το BMI. Ειδικότερα δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εκπαίδευση (δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια έναντι πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης με p -value $0,642$ και $0,077$ αντίστοιχα στο επίπεδο της μιας μεταβλητής), την πολύ συχνή άσκηση (>3 ώρες την εβδομάδα) έναντι ελάχιστης άσκησης (<1 ώρα την εβδομάδα) (p -value $0,778$ στο επίπεδο της μιας μεταβλητής), την κατανάλωση αλκοόλ (ευκαιριακή και καθημερινή έναντι καθόλου αλκοόλ με p -value $0,650$ και $0,902$ αντίστοιχα στο επίπεδο της μιας μεταβλητής), το κάπνισμα (πρόσφατα ή στο παρελθόν έναντι καθόλου κάπνισμα με p -value $0,135$ στο επίπεδο της μιας μεταβλητής), διαιτητική πρόσληψη Ca (μέτρια και πλούσια έναντι πτωχής πρόσληψης με p -value $0,553$ και $0,708$ αντίστοιχα στο επίπεδο της μιας μεταβλητής).

Τα αποτελέσματα της συσχέτισης των ανθρωπομετρικών παραμέτρων και του ιατρικού ιστορικού των γυναικών της μελέτης με τον επιπολασμό των καταγμάτων της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, με τη χρήση της λογαριθμιστικής εξάρτησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Το ύψος, το βάρος και το BMI στο δείγμα των γυναικών που μελετήθηκαν δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική εξάρτηση με τον επιπολασμό των καταγμάτων της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε μονοπαραγοντικό επίπεδο με p-value 0,812, 0,955 και 0,955 αντίστοιχα. Το ίδιο ισχύει και για την παχυσαρκία με p-value 0,672 σε μονοπαραγοντικό επίπεδο.

Παρομοίως, οι μετρήσεις της περιμέτρου στο επίπεδο της μέσης και στο επίπεδο των ισχίων δεν σημείωσαν στατιστικά σημαντική εξάρτηση με τον επιπολασμό των καταγμάτων της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε μονοπαραγοντικό επίπεδο με p-value 0,849 και 0,911 αντίστοιχα.

Άλλες παράμετροι που μετρήθηκαν και δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον επιπολασμό των καταγμάτων της οσφυϊκής μοίρας ήταν η μέτρηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις εξεταζόμενες γυναίκες. Συγκεκριμένα το p-value σε μονοπαραγοντικό επίπεδο για την συστολική ήταν 0,586 και για την διαστολική 0,958.

Αντιθέτως στατιστικά σημαντική συσχέτιση και συγκεκριμένα αρνητική (προστατευτική) σημείωσε το BMD στην οσφυϊκή για τον κάθε παράγοντα χωριστά (p-value 0,011) αλλά όχι και το T-score (p-value 0,081). Στατιστικά σημαντική συσχέτιση και συγκεκριμένα αρνητική (προστατευτική) σημείωσε το T-score και το BMD στο μηριαίο για τον κάθε παράγοντα χωριστά με p-value 0,001.

Αρνητική (επιβαρυντική) εξάρτηση στατιστικά σημαντική σημειώθηκε ανάμεσα στον αριθμό των οστεοπορωτικών γυναικών έναντι αυτού των φυσιολογικών και στον επιπολασμό των καταγμάτων της οσφυϊκής μοίρας με βάση τις μετρήσεις στην οσφυ με p-value 0,013 και με βάση τις μετρήσεις στο μηριαίο με p-value 0,005 για την κάθε μεταβλητή χωριστά. Ανάλογη εξάρτηση μετά την προσαρμογή σημειώθηκε για τον αριθμό των οστεοπορωτικών γυναικών με βάση τις μετρήσεις στο μηριαίο με p-value 0,087 αλλά όχι και με βάση τις μετρήσεις στην οσφυ με p-value 0,223.

Αντιθέτως, ανάλογη στατιστικά σημαντική εξάρτηση δεν σημειώθηκε ανάμεσα στον αριθμό των οστεοπενικών γυναικών και του επιπολασμού των καταγμάτων της οσφυϊκής μοίρας με βάση τις μετρήσεις στην οσφυ

με p-value 0,629 και με βάση τις μετρήσεις στο μηριαίο με p-value 0,292 στο επίπεδο της κάθε μεταβλητής χωριστά.

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική εξάρτηση ανάμεσα στο ιατρικό ιστορικό των γυναικών που μελετήθηκαν και στον επιπολασμό των εξεταζομένων καταγμάτων. Ειδικότερα αυτό αφορούσε το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη/διαταραχής γλυκόζης και την θυρεοειδοπάθεια με p-value σε μονοπαραγοντικό επίπεδο 0,478 και 0,877 αντίστοιχα και μετά την προσαρμογή με p-value 0,337 και 0,798 αντίστοιχα. Το ίδιο ίσχυε και ειδικότερα για την περίπτωση βρογχοκήλης και υποθυρεοειδισμού με p-value 0,300 και 0,736 στο επίπεδο κάθε μεταβλητής χωριστά και με p-value 0,316 και 0,591 μετά την προσαρμογή.

Σχετικά με το ιστορικό δυσλιπιδαιμίας παρατηρήθηκε αρνητική (προστατευτική) στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον επιπολασμό των οσφυϊκών καταγμάτων μετά την προσαρμογή με p-value 0,010 αλλά όχι και σε μονοπαραγοντικό επίπεδο με p-value 0,105.

Τέλος η θεραπεία με οιστρογόνα δεν είχε στατιστικά σημαντική εξάρτηση με τον επιπολασμό των οσφυϊκών καταγμάτων με p-value 0,645 σε μονοπαραγοντικό επίπεδο και 0,309 μετά από προσαρμογή.

Τα αποτελέσματα της λογαριθμιστικής εξάρτησης του επιπολασμού των καταγμάτων της οσφυϊκής με τις βιοχημικές μετρήσεις παρουσιάζονται στους πίνακες 5α και 5β.

Σε μονοπαραγοντικό επίπεδο, μόνο οι μετρήσεις της ALP είχαν μια στατιστικά σημαντική θετική (επιβαρυντική) εξάρτηση με τον επιπολασμό των καταγμάτων (ένα ή περισσότερα) της οσφυϊκής μοίρας (p-value 0,024), ενώ η μέτρηση της ινσουλίνης και της TSH είχε αρνητική (προστατευτική) εξάρτηση με τον επιπολασμό των καταγμάτων, αλλά σε επίπεδο μη στατιστικά σημαντικό (p-value 0,079 και 0,055 αντίστοιχα). Δεν σημειώθηκε για άλλους βιοχημικούς παράγοντες στατιστικά σημαντική εξάρτηση με τον επιπολασμό των καταγμάτων στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης στο επίπεδο μιας μόνο μεταβλητής. Συγκεκριμένα το p-value για τους υπόλοιπους βιοχημικούς παράγοντες ήταν σε μονοπαραγοντικό επίπεδο: για την ολική χοληστερίνη 0,212, τα τριγλυκερίδια 0,837, την HDL 0,488, την LDL 105, την Lp(a) 0,961, την ApoA 0,513, την ApoB 0,320, το Ca 0,454, το P 0,837, το Mg 0,106, το οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης 0,173, την γλυκόζη 0,746 και το HbA1c 0,416.

Μετά από προσαρμογή των αποτελεσμάτων με την ηλικία, τα χρόνια από την εμμηνόπαυση και το BMI, ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, οι μετρήσεις της ALP είχαν και πάλι θετική εξάρτηση (επιβαρυντική), ενώ οι

μετρήσεις της ινσουλίνης είχαν αρνητική (προστατευτική) εξάρτηση με τον επιπολασμό των καταγμάτων της ΟΜΣΣ, σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο και για τις δύο μεταβλητές (p-value 0.025 και 0.032, αντίστοιχα). Οι μετρήσεις της TSH είχαν επίσης αρνητική (προστατευτική) εξάρτηση με τον επιπολασμό των καταγμάτων, μετά από προσαρμογή με τους ίδιους συγχυτικούς παράγοντες, αλλά σε λιγότερο στατιστικά σημαντικό επίπεδο (p-value 0,059). Δεν υπήρξαν άλλες βιοχημικές μετρήσεις που να επηρεάζουν σημαντικά την πιθανότητα της παρουσίας κατάγματος στην οσφυϊκή μοίρα (p-value για Tchol 0,254, για τριγλυκερίδια 0,281, για HDL 0,697, για LDL 0,243, για Lp(a) 0,897, για ApoA 0,951, για ApoB 0,385, για Ca 0,307, για P 0,508, για Mg 0,129, για οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης 0,209, για γλυκόζη 0,305 και για HbA1c 0,496.

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική εξάρτηση με τον επιπολασμό των καταγμάτων επίσης όταν οι γυναίκες διαχωρίστηκαν μεταξύ τους με βάση αν έχουν χαμηλή TSH ή όχι (λιγότερο ή περισσότερο από / ίσο με 0,4 μIU / ml) σε μονοπαραγοντικό επίπεδο με p-value και μετά από την προσαρμογή με p-value.

Πίνακας 1α :

Μέση τιμή των δημογραφικών χαρακτηριστικών του δείγματος της μελέτης μας, για το σύνολο των γυναικών, και με βάση την παρουσία σπονδυλικών καταγμάτων σε αυτές.

	Συνολικό δείγμα (N=454)		Χωρίς κάταγμα (N=417)	Με κάταγμα (N=37)	
Δημογραφικά χαρακτηριστικά	Μέσος όρος (SD) ή N (%)	Εύρος κατανομής	Μέσος όρος (SD) ή N (%)	Μέσος όρος (SD) ή N (%)	P
Ηλικία (έτη)	56,8 (7,1)	35-80	56,4 (6,9)	61,6 (8,2)	<,001
Έτη από την εμμηνόπαυση	9,2(7,1)	1-52	8,7 (6,5)	14,4 (11,0)	,002*
Ηλικία εμμηναρχής (έτη)	12,9 (1,3)	9-17	12,8 (1,3)	13,4 (1,2)	,012*
Ηλικία εμμηνόπαυσης (έτη)	47,6 (5,7)	21-57	47,6 (5,7)	47,2 (5,4)	,289*
Πρώιμη εμμηνόπαυση (<45 ετών)	61 (13,4)	-	52 (12,5)	9 (24,3)	,043
Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια (<40 ετών)	35 (7,7)	-	33 (7,9)	2 (5,4)	,584
Διάρκεια αναπαραγωγικής ηλικίας (έτη)	34,7	7-46	34,8 (5,8)	33,6 (5,9)	,075*
Τοκετοί (αριθμός)					
Χωρίς παιδιά	68 (15,2)		61 (14,9)	7 (19,4)	
Ένα παιδί	82 (18,4)		76 (18,5)	6 (16,7)	,134
Δύο παιδιά	225 (50,4)		212 (51,7)	13 (36,1)	
Τρία παιδιά ή περισσότερα	71 (15,9)		61 (14,9)	10 (27,8)	
Θηλασμός (μήνες)	5,3 (7,7)	0-80	5,1 (7,5)	7,3 (9,1)	,014*
Αποβολές (αριθμός)	1,2 (1,6)	0-13	1,3 (1,7)	0,9 (1,3)	,0641*

SD, standard deviation –σταθερή απόκλιση. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0,05$.

Η διάρκεια αναπαραγωγικής ηλικίας αναφέρεται στα συνολικά, συνεχόμενα έτη έμμηνων ρύσεων.

Η διατροφική πρόσληψη ασβεστίου ορίστηκε ως εξής: πτωχή- καθόλου πρόσληψη, μέτρια-ένα ποτήρι γάλα ή γιαούρτι ή 25 με 50 g τυρί ημερησίως, πλούσια-δύο ή περισσότερα ποτήρια γάλα ή γιαούρτι ή 75 με 100 g τυρί ημερησίως.

*Μη παραμετρική στατιστική μέθοδος που εφαρμόζεται για σύγκριση, λόγω της ασυμμετρίας στην κατανομή.

Πίνακας 1β:

Μέσες τιμές των παραγόντων σχετικά με τον τρόπο ζωής στο δείγμα της μελέτης μας, για το σύνολο των γυναικών, και με βάση την παρουσία σπονδυλικών καταγμάτων σε αυτές.

	Συνολικό δείγμα (N=454)		Χωρίς κάταγμα (N=417)	Με κάταγμα (N=37)	
Παράγοντες τρόπου ζωής	Μέσος όρος (SD) ή N (%)	Εύρος κατανομής	Μέσος όρος (SD) ή N (%)	Μέσος όρος (SD) ή N (%)	P
Εκπαίδευση					
Καθόλου /πρωτοβάθμια	91 (20,3)	-	81 (19,6)	10 (27,8)	,164
Δευτεροβάθμια	195 (43,4)	-	177 (42,9)	18 (50,0)	
Τριτοβάθμια	163 (36,3)	-	155 (37,5)	8 (22,2)	
Άσκηση					
<1 ώρα/εβδομάδα	188 (41,5)	-	174 (41,8)	14 (37,8)	,578
1-3 ώρες/εβδομάδα	173 (38,2)	-	156 (37,5)	17 (45,9)	
>3 ώρες/εβδομάδα	92 (20,3)	-	86 (20,7)	6 (16,2)	
Αλκοόλ					
Καθόλου	218 (48,4)	-	199 (48,2)	19 (51,4)	,876
Περιστασιακά	200 (44,4)	-	185 (44,8)	15 (40,5)	
Καθημερινά	32 (7,1)	-	29 (7,0)	3 (8,1)	
Κάπνισμα					
Ποτέ/καπνιστής στο παρελθόν	330 (73,2)	-	299 (72,2)	31 (83,8)	,128
Καπνιστής στο παρόν	121 (26,8)	-	115 (27,8)	6 (16,2)	
Διατροφική πρόσληψη ca					
Πτωχή	91 (20,0)	-	83 (19,9)	8 (21,6)	
Μέτρια	247 (54,4)	-	230 (55,2)	17 (45,9)	,515
Πλούσια	116 (25,6)	-	104 (24,9)	12 (32,4)	

SD, standard deviation –σταθερή απόκλιση. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0,05$. Η διάρκεια αναπαραγωγικής ηλικίας αναφέρεται στα συνολικά, συνεχόμενα έτη έμμηνων ρύσεων.

Η διατροφική πρόσληψη ασβεστίου ορίστηκε ως εξής: πτωχή- καθόλου πρόσληψη, μέτρια-ένα ποτήρι γάλα ή γιαούρτι ή 25 με 50 g τυρί ημερησίως, πλούσια-δύο ή περισσότερα ποτήρια γάλα ή γιαούρτι ή 75 με 100 g τυρί ημερησίως.

*Μη παραμετρική στατιστική μέθοδος που εφαρμόζεται για σύγκριση, λόγω της ασυμμετρίας στην κατανομή.

Πίνακας 2α

Μέση τιμή των ανθρωπομετρικών παραμέτρων του δείγματος της μελέτης μας, για το σύνολο των γυναικών και με βάση την παρουσία σπονδυλικών καταγμάτων.

	Συνολικό δείγμα (N=454)		Χωρίς κάταγμα (N=417)	Με κάταγμα (N=37)	
Ανθρωπομετρικοί παράμετροι και ιατρικό ιστορικό	Μέσος όρος (SD) ή N(%)	Εύρος	Μέσος όρος(SD) ή N(%)	Μέσος όρος (SD) ή N(%)	p
Βάρος (kg)	68,4 (11,4)	46-115	68,4 (11,4)	68,3 (11,3)	,955
BMI (Kg/m ²)	26,9 (4,4)	19,1-43,2	26,9 (4,4)	26,9 (4,4)	,201
Περίμετρος μέσης (cm)	85,4 (11,1)	54-118	85,4 (11,1)	85,8 (10,6)	,849
Περίμετρος ισχίων (cm)	102,3 (9,5)	74-136	102,3 (9,5)	102,5 (9,8)	,218
Παχυσαρκία*	96 (23,4)	-	89 (23,5)	7 (21,9)	,830
ΣΑΠ (mmHg)	121,2 (17,1)	80-185	121,1 (16,9)	122,8 (18,5)	,775
ΔΑΠ (mmHg)	74,8 (10,5)	50-110	74,8 (10,6)	74,7 (10,4)	,982
T-score στην ΟΜΣΣ	-1,22(1,10)	-4,66, 3,66	-1,18 (1,07)	-1,57 (1,25)	,081
BMD στην ΟΜΣΣ (g/cm ²)	0,97 (0,16)	0,58-1,49	0,98 (0,16)	0,89 (0,16)	,010
Κατηγοριοποίηση με βάση τις μετρήσεις στην ΟΜΣΣ					
Φυσιολογικές	99 (36,7)	-	92 (37,7)	7 (26,9)	,018
Οστεοπενικές	148 (54,8)	-	135 (55,3)	13 (50,0)	
Οστεοπορωτικές	23 (8,5)	-	17 (6,9)	6 (23,1)	

SD, standard deviation –σταθερά απόκλιση.

BMI, body mass index.

ΣΑΠ, συστολική αρτηριακή πίεση. ΔΑΠ, διαστολική αρτηριακή πίεση.

BMD, bone mineral density.

Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας p<,05

*Παχυσαρκία αναφέρεται σε BMI >30 Kg/m².

Πίνακας 2β

Μέση τιμή των ανθρωπομετρικών παραμέτρων του δείγματος της μελέτης μας, για το σύνολο των γυναικών και με βάση την παρουσία σπονδυλικών καταγμάτων.

	Συνολικό δείγμα (N=454)		Χωρίς κάταγμα (N=417)	Με κάταγμα (N=37)	
Ανθρωπομετρικοί παράμετροι και ιατρικό ιστορικό	Μέσος όρος (SD) ή N(%)	Εύρος	Μέσος όρος(SD) ή N(%)	Μέσος όρος(SD) ή N(%)	p
T-score στο μηριαίο οστό	-1,55 (0.97)	-3,51, 1,77	-1,49 (0,96)	-2,27 (0,82)	,004
BMD στο μηριαίο οστό (g/cm ²)	0,801 (0,12)	0,56-1,20	0,81 (0,12)	0,72 (0,10)	,008
Κατηγοριοποίηση με βάση τις μετρήσεις στο μηριαίο οστό					
Φυσιολογικές	72 (24,5)	-	70 (25,7)	2 (9,1)	<,001
Οστεοπενικές	180 (61,2)	-	169 (62,1)	11 (50,0)	
Οστεοπορωτικές	42 (14,3)	-	33 (12,1)	9 (40,9)	
Χρήση αντισυλληπτικών δισκίων (στο παρελθόν)	87 (19,2)	-	82 (19,7)	5 (13,5)	,362
Οποιαδήποτε θεραπεία για οστεοπόρωση	206 (41,5)	-	190 (41,8)	16 (38,1)	,744

SD, standard deviation –σταθερά απόκλιση.

BMI, body mass index.

ΣΑΠ, συστολική αρτηριακή πίεση. ΔΑΠ, διαστολική αρτηριακή πίεση.

BMD, bone mineral density.

Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας p<,05

*Παχυσαρκία αναφέρεται σε BMI >30 Kg/m².

Πίνακας 3α:

Λογαριθμιστική εξάρτηση και λόγος αναλογιών (O.R) για τον επιπολασμό των σπονδυλικών καταγμάτων σύμφωνα με τις μετρημένες παραμέτρους (δημογραφικά χαρακτηριστικά).

Παράγοντες	OR	p	95% CI
Ηλικία (ανά έτος)	1,103	<0,001	1,053-1,154
Έτη από την εμμηνόπαυση (ανά έτος)	1,088	<0,001	1,046-1,132
Ηλικία εμμηναρχής (ανά έτος)	1,346	,024	1,041-1,741
Ηλικία εμμηνόπαυσης (ανά έτος)	0,988	,681	0,934-1,046
Πρώιμη εμμηνόπαυση (<45 ε)	2,256	,048	1,008-5,048
Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια (<40)	0,665	,586	0,153-2,888
Έτη αναπαραγωγικής ηλικίας (ανά έτος)*	0,976	,373	0,927-1,029
Τοκετοί (για κάθε παιδί)	0,968	,847	0,699-1,341
Θηλασμός (ανά μήνα)	1,026	,127	0,993-1,060
Αποβολές (ανά αποβολή)	0,874	,315	0,671-1,137
Χρήση αντισυλληπτικών δισκίων (στο παρελθόν) (ναι vs όχι)	0,638	,366	0,241-1,689

OR, odds ratio-λόγος αναλογιών.

CI, confidence interval-διάστημα εμπιστοσύνης.

Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0,5$

Σημείωση: καμία σύγκριση μεταξύ δύο μη αναφορικών κατηγοριών δεν ήταν στατιστικά σημαντική στο επίπεδο της τιμής $p < 0,05$.

*Τα έτη αναπαραγωγικής ηλικίας αναφέρονται σε συνολικά, συνεχή έτη έμμηνων ρύσεων.

Πίνακας 3β:

Λογαριθμιστική εξάρτηση και λόγος αναλογιών (O.R) για τον επιπολασμό των σπονδυλικών καταγμάτων σύμφωνα με τις μετρημένες παραμέτρους (παραγόντες τρόπου ζωής).

Παράγοντες	OR	p	95% CI
Εκπαίδευση (κατηγορία αναφοράς: καμία/πρωτοβάθμια εκπαίδευση)			
Δευτεροβάθμια	0,824	,642	0,364-1,864
Τριτοβάθμια	0,418	,077	0,159-1,100
Άσκηση (κατηγορία αναφοράς :<1 ώρα/εβδομάδα)			
1-3 ώρες/εβδομάδα	1,354	,421	0,646-2,838
>3 ώρες/εβδομάδα	0,867	,778	0,322-2,335
Αλκοόλ (κατηγορία αναφοράς:καθόλου)			
Περιστασιακά	0,849	,650	0,419-1,720
Καθημερινά	1,083	,902	0,302-3,891
Κάπνισμα (στο παρόν vs ποτέ ή στο παρελθόν)	0,503	,135	0,205-1,238
Διατροφική πρόσληψη Ca (vs πτωχή)			
Μέτρια	0,767	,553	0,319-1,843
Πλούσια	1,197	,708	0,468-3,064

OR, odds ratio-λόγος αναλογιών.

CI, confidence interval-διάστημα εμπιστοσύνης.

Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0,5$

Σημείωση: καμία σύγκριση μεταξύ δύο μη αναφορικών κατηγοριών δεν ήταν στατιστικά σημαντική στο επίπεδο της τιμής $p < 0,05$.

*Τα έτη αναπαραγωγικής ηλικίας αναφέρονται σε συνολικά, συνεχή έτη έμμηνων ρύσεων.

Πίνακας 4

Λογαριθμική συσχέτιση και λόγος αναλογιών (O.R) για τον επιπολασμό των σπονδυλικών καταγμάτων σύμφωνα με τις μετρημένες παραμέτρους (ανθρωπομετρικοί παράμετροι, BMD και ιστορικό θεραπείας)

Παράγοντες	O.R.	P	95% C.I.
Βάρος (ανά kg)	0,999	,955	0,968-1,031
BMI	1,000	,955	0,921-1,086
Περίμετρος μέσης (ανά cm)	1,003	,849	0,970-1,037
Περίμετρος ισχίων (ανά cm)	1,002	,911	0,964-1,042
Παχυσαρκία (ναι vs όχι)	0,909	,830	0,380-2,173
ΣΑΠ (ανά mmHg)	1,006	,586	0,985-1,027
ΔΑΠ (ανά mmHg)	0,999	,958	0,965-1,034
T-score στην ΟΜΣΣ (ανά 1 μονάδα)	0,696	,081	0,463-1,045
BMD στην ΟΜΣΣ (ανά 1 g/cm ²)	0,020	,011	0,001-0,404
Ταξινόμηση με βάση τις μετρήσεις στην ΟΜΣΣ (vs φυσιολογικές)			
Οστεοπενικές	1,266	,629	0,486-3,293
Οστεοπορωτικές	4,639	,013	1,387-15,508
T-score στο μηριαίο οστό	0,330	<,001	0,182-0,600
BMD στο μηριαίο οστό (ανά g/cm ²)	0,001		0,000-0,030
Ταξινόμηση με βάση τις μετρήσεις στο μηριαίο οστό (vs φυσιολογικές)			
Οστεοπενικές	2,278	,292*	0,492-10,544
Οστεοπορωτικές	9,545	,005*	1,952-46,672
Οποιαδήποτε θεραπεία για την οστεοπόρωση (ναι vs όχι)	0,858	,645	0,448-1,644

OR, odds ratio –Λόγος αναλογιών.

CI, confidence interval-Διάστημα εμπιστοσύνης.

BMI, body mass index.

ΣΑΠ, συστολική αρτηριακή πίεση. ΔΑΠ, διαστολική αρτηριακή πίεση.

BMD, bone mineral density

Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας p<0,05

*σημαντικότητα σε σύγκριση μεταξύ δύο μη αναφορικών κατηγοριών.

Πίνακας 5α

Λογαριθμιστική εξάρτηση και λόγος αναλογιών (O.R) για τον επιπολασμό των σπονδυλικών καταγμάτων σύμφωνα με τις μετρημένες παραμέτρους (βιοχημικοί παράγοντες).

παράμετρος	Για κάθε παράγοντα χωριστά (απλή συσχέτιση)			Συσχέτιση προσαρμοσμένη με την ηλικία, τα έτη από την εμμηνόπαυση και το BMI*		
	O.R	P	95% C.I.	O.R.	P	95% C.I.
Ολική χοληστερόλη (ανά mg/dl)	0,994	0,212	0,985 έως 1,003	0,994	0,254	0,984 έως 1,004
Τριγλυκερίδια (ανά ln{mg/dl})	0,916	0,837	0,397 έως 2,114	0,566	0,281	0,201 έως 1,593
HDLc (ανά mg/dl)	1,008	0,488	0,985 έως 1,032	1,006	0,697	0,978 έως 1,035
LDLc (ανά mg/dl)	0,992	0,105	0,983 έως 1,002	0,994	0,243	0,984 έως 1,004
Λιποπρωτεΐνη (α) LN (ανά ln{mg/dl})	0,990	0,961	0,663 έως 1,479	1,028	0,897	0,677 έως 1,562
ApoA (ανά mg/dl)	1,005	0,513	0,991 έως 1,019	1,074	0,951	0,985 έως 1,016
ApoB (ανά mg/dl)	0,991	0,320	0,973 έως 1,009	0,991	0,375	0,972 έως 1,011
Ασβέστιο (ανά mg/dl)	0,757	0,454	0,366 έως 1,568	0,639	0,307	0,271 έως 1,509
Φώσφορος (ανά mg/dl)	0,931	0,837	0,470 έως 1,844	1,299	0,508	0,599 έως 2,819
Μαγνήσιο (ανά mg/dl)	0,315	0,106	0,078 έως 1,275	0,278	0,129	0,053 έως 1,450

O.R., odds ratio-λόγος αναλογιών. 95% C.I., confidence interval –διάστημα εμπιστοσύνης. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0,05$

LN= μετασχηματισμένες τιμές σε λογαρίθμους που χρησιμοποιούνται για στατιστική ανάλυση, λόγω της ασυμμετρίας της κατανομής.

BMI=Body Mass Index

*οι τιμές αντιστοιχούν σε μοντέλο στο οποίο εξαρχής συμπεριλαμβάνεται η ηλικία, τα έτη από την εμμηνόπαυση και το BMI, όλες οι άλλες επιπρόσθετες παράμετροι συμπεριλήφθησαν χωριστά.

**'χαμηλή TSH' αναφέρεται σε τιμές της TSH $< 0,4 \mu\text{IU/ml}$.

Πίνακας 5β:

Λογαριθμιστική εξάρτηση και λόγος αναλογιών (O.R) για τον επιπολασμό των σπονδυλικών καταγμάτων σύμφωνα με τις μετρημένες παραμέτρους (βιοχημικοί παράγοντες).

παράμετρος	Για κάθε παράγοντα χωριστά (απλή συσχέτιση)			Συσχέτιση προσαρμοσμένη με την ηλικία, τα έτη από την εμμηνόπαυση και το BMI*		
	OR	p	95% C.I.	OR	P	95% C.I.
Αλκαλική φωσφατάση LN (ανά ln{mg/dl})	2,442	0,024	1,126 έως 5,297	2,726	0,025	1,135 έως 6,546
Αλκαλική φωσφατάση (οστικό κλάσμα) (ανά %)	0,978	0,173	0,946 έως 1,010	0,977	0,209	0,942 έως 1,013
Γλυκόζη (ανά mg/dl)	0,995	0,746	0,968 έως 1,023	0,989	0,305	0,943 έως 1,018
Ινσουλίνη LN (ανά ln{μIU/ml})	0,873	0,079	0,750 έως 1,016	0,809	0,032	0,666 έως 0,982
HbA1c (ανά %)	1,219	0,416	0,757 έως 1,963	1,197	0,496	0,714 έως 2,007
TSH LN (ανά ln{μIU/ml})	0,655	0,055	0,426 έως 1,009	0,632	0,059	0,392 έως 1,017
Χαμηλή TSH (ναι vs όχι)**	1,288	0,590	0,513 έως 3,231	1,508	0,398	0,581 έως 3,913

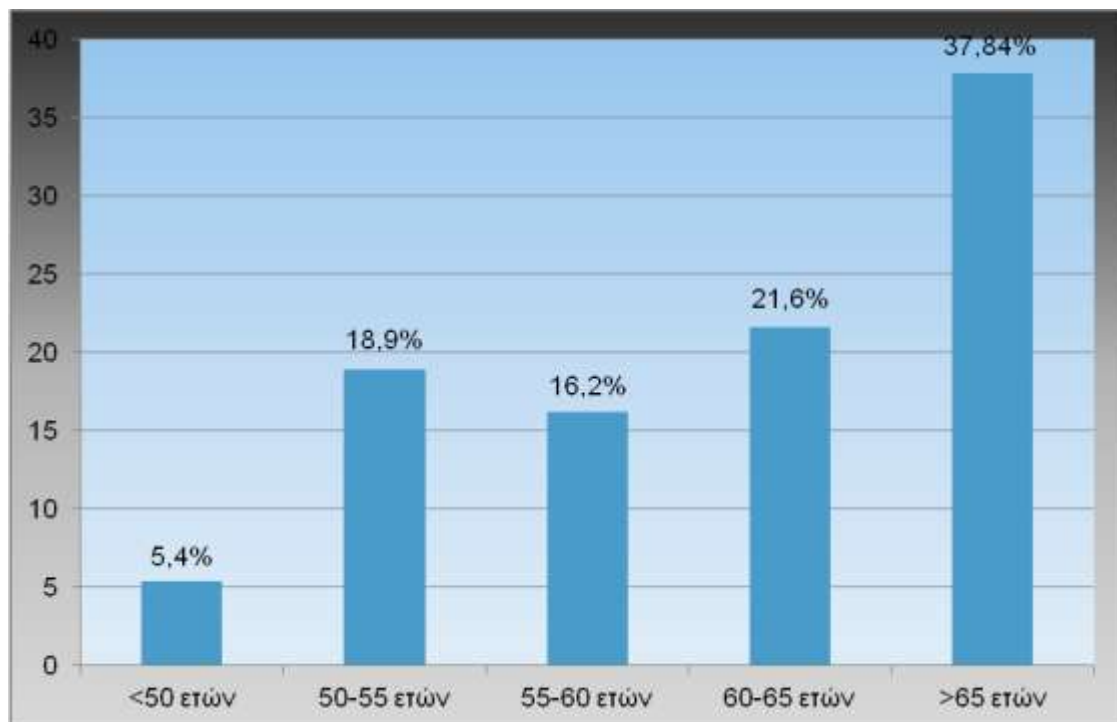
O.R., odds ratio-λόγος αναλογιών. 95% C.I., confidence interval –διάστημα εμπιστοσύνης. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0,05$

LN= μετασχηματισμένες τιμές σε λογαρίθμους που χρησιμοποιούνται για στατιστική ανάλυση, λόγω της ασυμμετρίας της κατανομής.

BMI=Body Mass Index

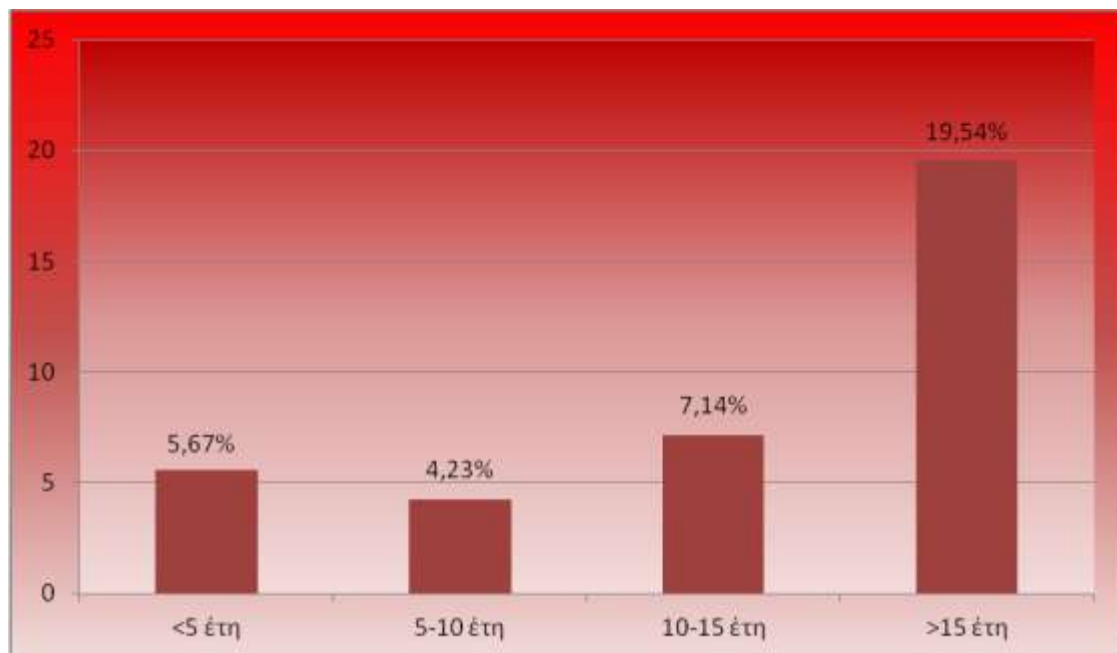
*οι τιμές αντιστοιχούν σε μοντέλο στο οποίο εξαρχής συμπεριλαμβάνεται η ηλικία, τα έτη από την εμμηνόπαυση και το BMI, όλες οι άλλες επιπρόσθετες παράμετροι συμπεριλήφθησαν χωριστά.

**'χαμηλή TSH' αναφέρεται σε τιμές της TSH $< 0,4 \mu\text{IU/ml}$.



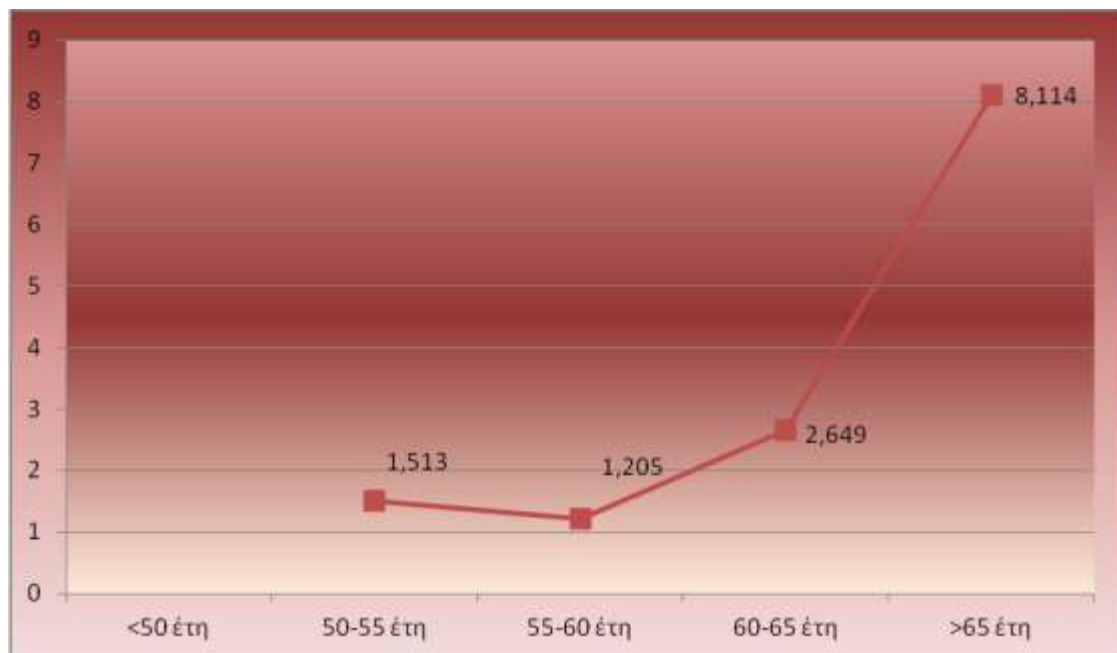
Εικόνα 1

Συχνότητα των σπονδυλικών καταγμάτων με βάση την ηλικία των γυναικών.



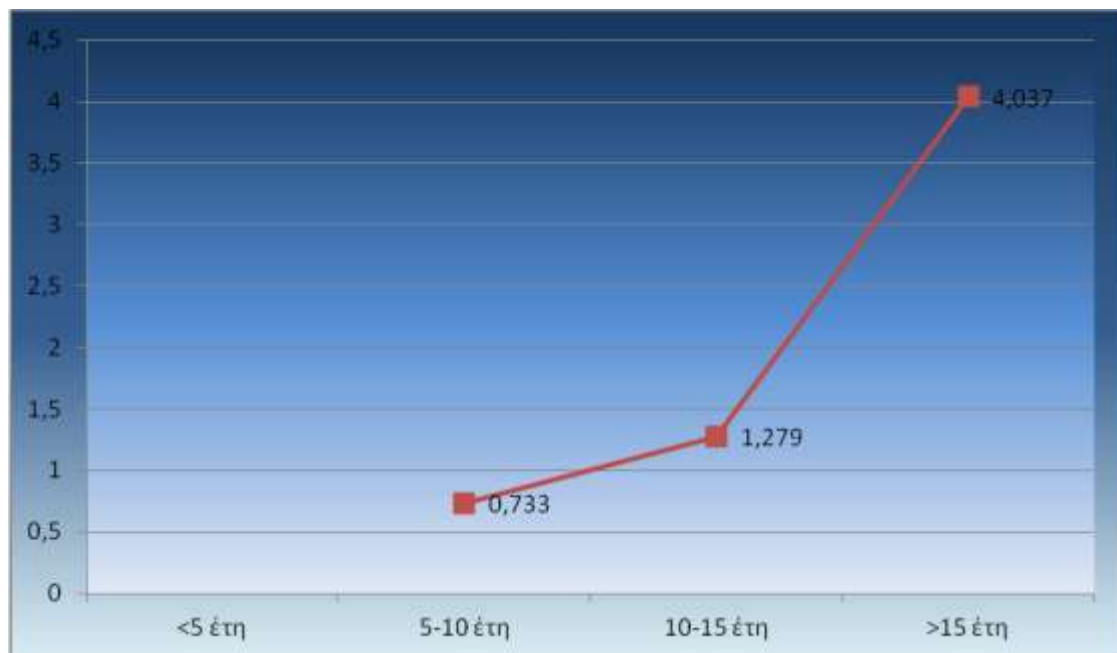
Εικόνα 2

Συχνότητα των σπονδυλικών καταγμάτων σύμφωνα με τα έτη από την εμμηνόπαυση.



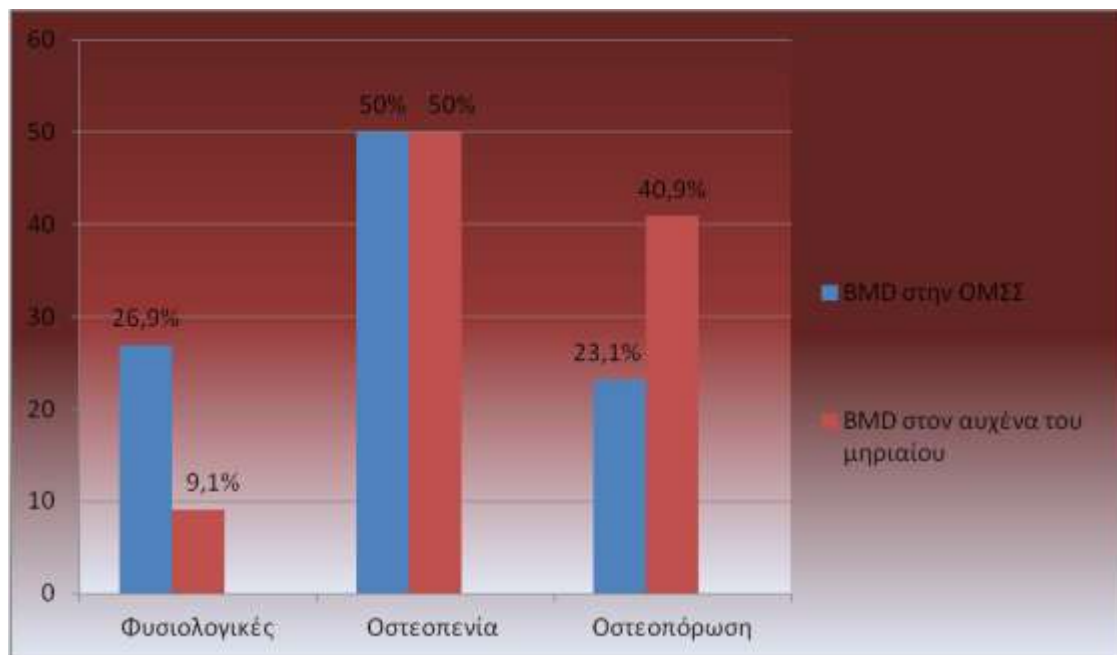
Εικόνα 3

Λόγος αναλογιών που παρουσιάζει τα σπονδυλικά κατάγματα σύμφωνα με την ηλικία των γυναικών.



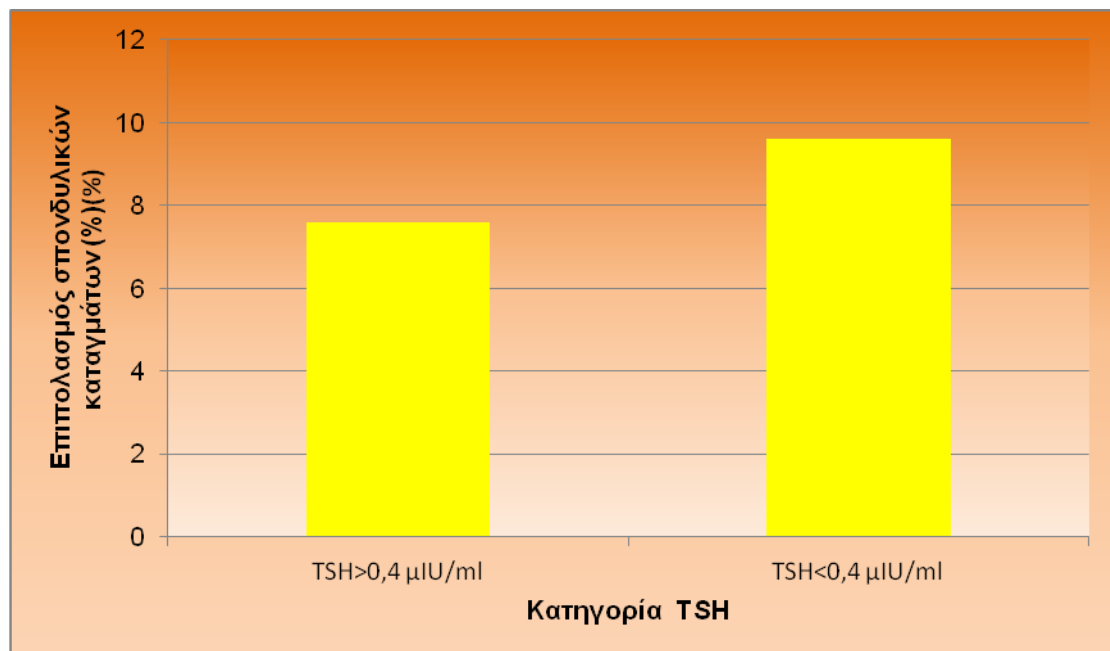
Εικόνα 4

Λόγος αναλογιών που παρουσιάζει τα σπονδυλικά κατάγματα σύμφωνα με τα έτη εμμηνόπαυσης των ασθενών.



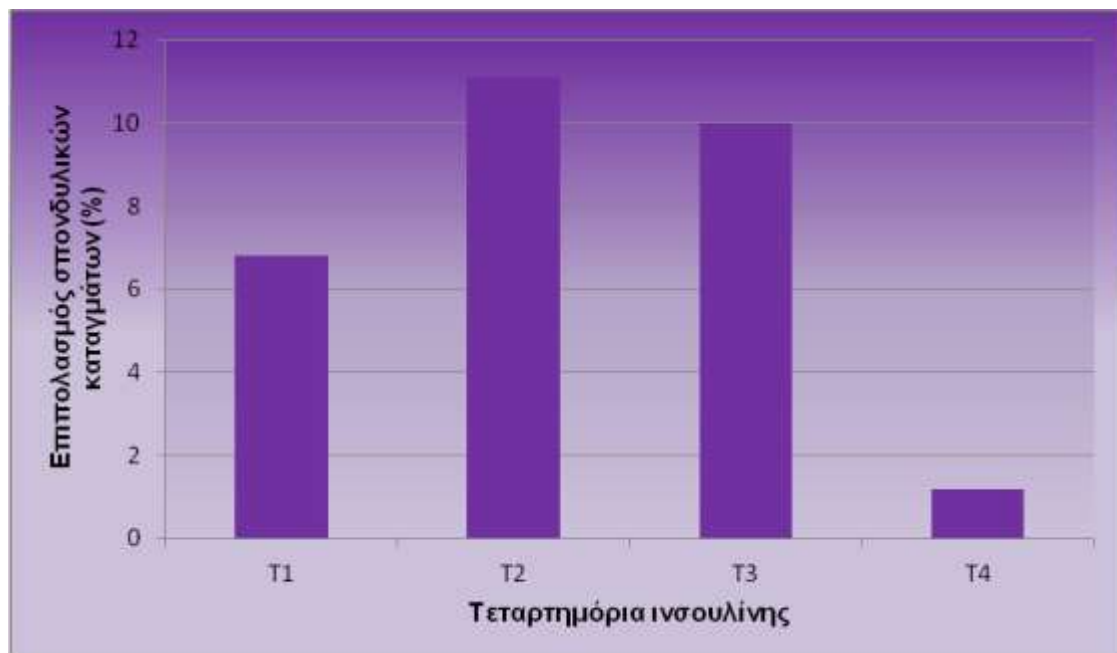
Εικόνα 5

Ταξινόμηση των γυναικών με σπονδυλικά κατάγματα με βάση την τιμή του BMD.



Εικόνα 6

Επιπολασμός των σπονδυλικών καταγμάτων σύμφωνα με την τιμή της TSH.



Εικόνα 7

Επιπολασμός των σπονδυλικών καταγμάτων με βάση τις τιμές της ινσουλίνης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα ανάλυση είναι μια περιγραφική εκτίμηση του επιπολασμού των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης σε ένα πληθυσμό ασυμπτωματικών Ελληνίδων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και κατέδειξε υψηλό επιπολασμό ασυμπτωματικών σπονδυλικών καταγμάτων. 454 γυναίκες εξετάστηκαν με απλή ακτινογραφία οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης και από αυτές οι 37 (8,15% του δείγματος) είχαν ένα τουλάχιστον κάταγμα στους οσφυϊκούς σπονδύλους. Σημαντικοί επιβαρυντικοί παράγοντες ήταν η μεγάλη ηλικία, η μεγάλη ηλικία εμμηνόπαυσης, η μεγάλη ηλικία εμμηναρχής, η παρατεταμένη διάρκεια γαλουχίας, η πρώιμη εμμηνόπαυση, καθώς και η χαμηλή τιμή BMD στο μηριαίο οστό και στην σπονδυλική στήλη. Η κατάταξη με βάση την οστική πυκνότητα στο μηριαίο οστό ήταν ο πιο σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας για την ανάπτυξη σπονδυλικών καταγμάτων.

Η συχνότητα των σπονδυλικών καταγμάτων παρουσιάζει μεγάλη γεωγραφική ποικιλία, όπως εμφανίζεται από τα αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών ανά τον κόσμο. Τα καταγεγραμμένα ποσοστά από τα διάφορα ευρωπαϊκά κέντρα ποικίλλουν από 6,2% μέχρι 20,7%, με τις μεγαλύτερες συχνότητες να παρατηρούνται στα κέντρα από Σκανδιναβία, σύμφωνα με τα αποτελέσματα από την European Vertebral Osteoporosis Study (311,312). Υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού των σπονδυλικών καταγμάτων, προσβάλλοντας περίπου μέχρι και το 25% των γυναικών, έχουν καταγραφεί σύμφωνα με τα αποτελέσματα της Rotterdam Study (313,318), της Delhi Vertebral Osteoporosis Study (314), της μελέτης Epidémiologie de l'Ostéoporose (315), της Study of Osteoporotic Fractures (SOF) (316), της Hong Kong Osteoporosis Study (317), καθώς και τα δεδομένα από το Βιετνάμ (319).

Αποτελέσματα από τον Καναδά κατέδειξαν επιπολασμό σπονδυλικών καταγμάτων των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών μέχρι 23,4% (320) για γυναίκες με προηγούμενο κάταγμα και 13,3% για γυναίκες χωρίς προηγούμενο κάταγμα, ενώ ακόμα υψηλότερα ήταν τα ποσοστά των γυναικών με σπονδυλικά κατάγματα στο Morocco (321), προσβάλλοντας μέχρι και το 42% των ασυμπτωματικών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

Από την άλλη πλευρά, σε μια πολυκεντρική, πολυεθνική προοπτική μελέτη (δοκιμασία IMPACT) σημειώθηκε τουλάχιστον ένα σπονδυλικό κάταγμα μέχρι και στο 32% των ασθενών, περιγράφοντας μια γεωγραφική ποικιλία του ποσοστού των σπονδυλικών καταγμάτων, που κυμαινόταν από 22,7% στην Λατινική Αμερική, μέχρι και 27,2% στην

Βόρεια Αμερική και μέχρι 35,2% στην Ευρώπη/Νότια Αφρική/Αυστραλία (322).

Η συνεχιζόμενη μελέτη Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women παρατήρησε σπονδυλικά κατάγματα από την ηλικία των 45 χρόνων σε ποσοστό μέχρι και 2,3% των γυναικών, ενώ ποικίλλει από 1,9% στην Βόρειο Αμερική μέχρι 3,5% στην Νότιο Ευρώπη (323).

Η συχνότητα των σπονδυλικών καταγμάτων στο δείγμα μας από τις Ελληνίδες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συμπεριλαμβάνεται στα χαμηλότερα ποσοστά επιπολασμού των σπονδυλικών καταγμάτων σε σύγκριση με τα αντίστοιχα δεδομένα από άλλες χώρες. Αυτή η διαφορά μπορεί να αποδοθεί στην χαμηλή συχνότητα κλινικών παραγόντων κινδύνου στο δείγμα μας, στις αποκλίσεις της μέσης ηλικίας των γυναικών που συμμετείχαν, καθώς και στις διαφορές στην μέθοδο για την αναγνώριση των καταγμάτων.

Η ηλικία ήταν σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας για την ανάπτυξη σπονδυλικών καταγμάτων στις Ελληνίδες, με τον επιπολασμό σπονδυλικών καταγμάτων να αυξάνεται απότομα μετά την ηλικία των 60 χρόνων. Αυτή η σημαντική επιβαρυντική συσχέτιση της ηλικίας για την ανάπτυξη σπονδυλικών καταγμάτων έχει περιγραφεί και από πολλές άλλες μελέτες, σε συμφωνία με τα δικά μας ευρήματα (311,312-321,323-326). Είναι ενδιαφέρον ότι η μελέτη Tromso αναγνώρισε την ηλικία ως ανεξάρτητο επιβαρυντικό παράγοντα ανάπτυξης σπονδυλικών καταγμάτων σε γυναίκες μέσης ηλικίας, με σχετικό κίνδυνο 1,32 με αύξηση ανά 5ετία 1,32, ενώ το 46% του κινδύνου των σπονδυλικών καταγμάτων θα μπορούσε να αποδοθεί σε ηλικία μεγαλύτερη των 70 ετών (312). Αντίθετα, τα αποτελέσματα της μελέτης Framingham δεν κατέδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και του επιπολασμού των σπονδυλικών καταγμάτων στις γυναίκες, κάτι που θα μπορούσε να αποδοθεί τουλάχιστον εν μέρει στον χαμηλότερο μέσο όρο ηλικίας των γυναικών σε αυτήν την μελέτη (327). Η ηλικία είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη κατάγματος στο περιφερικό τμήμα της κερκίδας, στον αυχένα του μηριαίου οστού, καθώς και στην ΟΜΣΣ (328). Τα στοιχεία που έχουν συγκεντρωθεί έχουν περιγράψει μια σημαντική σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση του όγκου του σπογγώδους οστού, που συνδέεται με μείωση του αριθμού των δοκίδων και με αύξηση του διαχωρισμού αυτών (329). Οι σχετιζόμενες με την ηλικία μεταβολές στο πάχος του σπογγώδους οστού παραμένουν αμφιλεγόμενες, με ορισμένες μελέτες να αναφέρουν σημαντική σχετική απώλεια και λέπτυνση και άλλες να μην αναφέρουν μεταβολές (329). Το πάχος του φλοιού, από την άλλη, ελάχιστα μόνο επηρεάζεται από την ηλικία, ενώ ορισμένα δεδομένα που προέκυψαν καταδεικνύουν σημαντικό ρόλο του φλοιού μόνο σε περιπτώσεις ηλικιωμένων με μικρό όγκο

σπογγώδους οστού (329). Τέλος, τα χρόνια αναπαραγωγικής ηλικίας δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την συχνότητα των σπονδυλικών καταγμάτων, ένα εύρημα της μελέτης μας που συμφωνεί με την μελέτη EPOS (325).

Η εκτίμηση του BMD έχει αναγνωριστεί ως καθοριστικός παράγοντας κινδύνου για κάταγμα (328). Χαμηλά επίπεδα του BMD και του T-score στην ΟΜΣΣ και στον αυχένα του μηριαίου συνδέονται σημαντικά με την ανάπτυξη σπονδυλικών καταγμάτων (313, 317), ενώ η κατάταξη με βάση το BMD που μετρήθηκε στον αυχένα του μηριαίου είχε σημαντικότερη επίδραση ως ανεξάρτητος παράγων για την ανάπτυξη σπονδυλικών καταγμάτων, σε συμφωνία και με τα δικά μας ευρήματα (312,320,326). Η σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση στο T-score διαφέρει στις διάφορες ανατομικές σκελετικές θέσεις, με την απώλεια του σπογγώδους οστού να εντοπίζεται μέχρι και στο 50% στους σπονδύλους, προσβάλλοντας κυρίως μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ η σχετιζόμενη με την ηλικία απώλεια του οστικού φλοιού προσβάλλει στο 25-40% τον μηριαίο αυχένα (329,330). Η μέτρηση του BMD στον αυχένα του μηριαίου είναι το κριτήριο στις διεθνείς αναφορές για την διάγνωση της οστεοπόρωσης, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, συσχετιζόμενη με μεγαλύτερο κίνδυνο για την πρόβλεψη καταγμάτων ισχίου και μεγάλων οστεοπορωτικών καταγμάτων (330,331). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας αναδρομικής διατμηματικής ανάλυσης 15.033 γυναικών, η ασυμφωνία ανάμεσα στην κατάταξη με βάση το BMD στην ΟΜΣΣ και το BMD στον αυχένα του μηριαίου καθορίζει τον βαθμό της πρόβλεψης του κινδύνου κατάγματος, ιδίως σε περιπτώσεις όπου η κατάταξη με βάση την μέτρηση στην ΟΜΣΣ αντιστοιχεί σε χαμηλότερη κατηγορία από ότι η κατάταξη με βάση την μέτρηση στον αυχένα του μηριαίου (332).

Τα συγκεντρωμένα δεδομένα καταδεικνύουν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα των σπονδυλικών καταγμάτων ανάμεσα στα διάφορα δείγματα με συγκρίσιμες τιμές BMD (333-335), κάτι που είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα μας, όπου μέχρι και το 50% των ατόμων με σπονδυλικά κατάγματα είχαν οστεοπενία στην ΟΜΣΣ ή στον αυχένα του μηριαίου.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης OFELY καθώς και της μελέτης Prospective Epidemiological Risk Factors, η ελαττούμενη τιμή του BMD και στις τρεις κατηγορίες της κατάταξης που προκύπτει από την τιμή του BMD συσχετίζεται με αυξημένο επιπολασμό καταγμάτων (335,336). Η περιοχική τιμή του BMD είναι μόνο ένας σημαντικός παράγοντας για τα σπονδυλικά κατάγματα, ανάμεσα σε πολλούς άλλους, όπως η ποιότητα του οστού, η μικροαρχιτεκτονική του οστού, η σπονδυλική μακροσκοπική κατασκευή, η μηχανική φόρτιση της

σπονδυλικής στήλης, η μυϊκή αδυναμία, η ισορροπία, η νευροφυσιολογική λειτουργία και η οπτική οξύτητα (333). Επιπλέον, η συμβολή ενός δεδομένου T-score στον καθορισμό του κινδύνου κατάγματος για τις γυναίκες εξαρτάται και από την ηλικία και την παρουσία κλινικών παραγόντων κινδύνου (328).

Σημαντικά γεγονότα της αναπαραγωγικής ηλικίας προέβλεπαν περαιτέρω την παρουσία σπονδυλικών καταγμάτων στο δείγμα μας από τις εξεταζόμενες Ελληνίδες. Σε συμφωνία με τα δικά μας αποτελέσματα, η μεγαλύτερη ηλικία εμμηναρχής και προχωρημένη ηλικία εμμηνόπαυσης συνδέονταν με αυξημένο επιπολασμό σπονδυλικών καταγμάτων στην υποανάλυση της μελέτης Hong Kong Osteoporosis Study και της European Prospective Osteoporosis Study (317,325). Η συσχέτιση μεταξύ των γεγονότων της αναπαραγωγικής ηλικίας και της ανάπτυξης των σπονδυλικών καταγμάτων μπορεί να εξηγηθεί στο έδαφος της μοριακής επίδρασης των οιστρογόνων στον οστικό μεταβολισμό. Η αυξημένη παραγωγή στεροειδών ορμονών του φύλου συνδέεται με επιτάχυνση της ανάπτυξης των οστικών μετάλλων και με την διαμήκη οστική ανάπτυξη στην αρχή της εφηβείας (337). Μια σημαντική αρνητική συσχέτιση έχει περιγραφεί μεταξύ της καθυστερημένης ηλικίας εμμηναρχής και των μεταβολών στην μάζα των μετάλλων του οστού, καθώς και ορισμένων μακρο και μικροδομικών οστικών συστατικών, το οποίο μπορεί εν μέρει να ευθύνεται για την αυξημένη προδιάθεση για κατάγματα (338,339). Σημαντικό για την διατήρηση της σκελετικής ακεραιότητας, οι στεροειδείς ορμόνες του φύλου συμμετέχουν στην ρύθμιση των κυτοκινών προς τα κάτω, οι οποίες επιφέρουν οστεοκλαστογένεση, στον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και στην αναστολή της απόπτωσης των οστεοβλαστών κατά την διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας (337). Επιπλέον, η ανεπάρκεια των μετεμμηνοπαυσιακών οιστρογόνων έχει σαν αποτέλεσμα σε αυξημένο οστικό μεταβολισμό και κατά συνέπεια επιτάχυνση της απώλειας του σπογγώδους οστού, η οποία τυπικά χαρακτηρίζεται από διαταραχή των δοκίδων, απώλεια της συνδεσιμότητας τους και μείωση της οστικής δύναμης (337). Τέλος, δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα χρόνια αναπαραγωγικής ηλικίας και στην συχνότητα των σπονδυλικών καταγμάτων στην μελέτη μας, ένα εύρημα που συμφωνεί με τα αποτελέσματα της μελέτης EPOS (325).

Σχετικά με την επίδραση άλλων σημαντικών παραγόντων κινδύνου, εμείς και άλλες μελέτες δεν παρατηρήσαμε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ορμονικής θεραπείας (HT) και των σπονδυλικών καταγμάτων, ενώ μόνο η Rotterdam Study περιέγραψε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης ορμονικής θεραπείας (HT) και των σπονδυλικών καταγμάτων, για μέγιστη διάρκεια τριών χρόνων (313,318).

Στο δείγμα μας, από μετεμμηνοπαυσιακές Ελληνίδες, δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τυπικών παραγόντων κινδύνου για την υγεία του οστού και την ανάπτυξη σπονδυλικών καταγμάτων, όπως είναι η άσκηση, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ. Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα μας, δεν παρατηρήθηκε σημαντική ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ της φυσικής άσκησης και της ανάπτυξης σπονδυλικών καταγμάτων σε έναν μεγάλο αριθμό μελετών (312,316,317,324-327), ενώ μια πρόσφατη μεταανάλυση σημείωσε ότι συνολικός, σχετικός κίνδυνος για τα σπονδυλικά κατάγματα ήταν οριακά μη σημαντικός μεταξύ άσκησης και καθιστικής ζωής (340).

Το κάπνισμα είναι ένας αναγνωρισμένος κλινικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη σπονδυλικών καταγμάτων (328). Παρόλα αυτά, αντιφατικά αποτελέσματα έχουν περιγραφεί σχετικά με την επίδραση του καπνίσματος στην ανάπτυξη σπονδυλικών καταγμάτων, με μελέτες να αναφέρουν θετική ή αρνητική συσχέτιση, ένα αποτέλεσμα που επηρεάζεται σημαντικά από τα ποσοστά των καπνιστών στα εξεταζόμενα δείγματα (312, 313, 316,317,324,327,341).

Η κατανάλωση αλκοόλ δεν συσχετίστηκε με την ανάπτυξη σπονδυλικών καταγμάτων στην παρούσα αλλά και σε άλλες μελέτες, κυρίως λόγω χαμηλής αναλογίας ατόμων με σημαντική κατανάλωση αλκοόλ (316,324,327), με μια μόνο μελέτη να αναφέρει θετική επίδραση του καπνίσματος ή της κατανάλωσης αλκοόλ σχετιζόμενη με την ανάπτυξη σπονδυλικών καταγμάτων (317). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης, η πρόσληψη αλκοόλ πάνω από δύο μονάδες ημερησίως συνδεόταν με αυξημένο κίνδυνο οποιουδήποτε κατάγματος, οποιοδήποτε οστεοπορωτικού κατάγματος, ή κατάγματος ισχίου, με αναλογία κινδύνου 1,23 , 1,38 και 1,68 αντίστοιχα (342). Τέλος, οι πιο πρόσφατες οδηγίες για την διάγνωση και την αντιμετώπιση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης αναγνωρίζουν την κατανάλωση αλκοόλ πάνω από τρεις μονάδες (>3 units) καθημερινώς ως παράγοντα κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα (329), αν και στην δική μας μελέτη δεν σημειώθηκε τέτοια οριακή κατανάλωση.

Η διατροφική πρόσληψη ασβεστίου δεν επηρέασε την ανάπτυξη σπονδυλικών καταγμάτων στο δείγμα μας από Ελληνίδες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ερχόμενοι σε συμφωνία με άλλες επιδημιολογικές μελέτες (314,317,318,325). Η επαρκής διατροφική πρόσληψη των κυρίων συστατικών του οστού, όπως το ασβέστιο και η βιταμίνη D, απαιτούνται για την διατήρηση της υγείας του οστού και την μείωση του κινδύνου κατάγματος (328). Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν αξιόπιστες ενδείξεις που να αφορούν την συσχέτιση μεταξύ των συμπληρωμάτων ασβεστίου και του κινδύνου ανάπτυξης καταγμάτων, και είναι απαραίτητο να σχεδιαστούν και να εκτελεστούν μελέτες καλύτερα

για να εκτιμηθεί η επίδραση των συμπληρωμάτων ασβεστίου κατά των καταγμάτων (343).

Η μελέτη μας έχει ορισμένους περιορισμούς. Ο κύριος περιορισμός είναι το γεγονός ότι τα άτομα που συμμετείχαν προέρχονταν από τον πληθυσμό ενός Πανεπιστημιακού Τμήματος Εμμηνόπαυσης που μπορεί να είναι πιο ενημερωμένος σε θέματα υγείας και επομένως πιο υγιής συγκριτικά με τον πληθυσμό γενικό πληθυσμό.

Πολύ σημαντική δύναμη για την μελέτη είναι το γεγονός ότι η μορφομετρική αξιολόγηση των σπονδυλικών καταγμάτων έγινε από τον ίδιο πεπειραμένο ακτινολόγο για όλες τις γυναίκες. Επιπλέον, χρησιμοποιήσαμε την ίδια διαδικασία ανάκτησης και γνωμάτευσης των σπονδυλικών καταγμάτων (344). Τέλος, συμπεριλάβαμε ένα μεγάλο δείγμα υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, επιλεγμένων προσεκτικά μετά τον αποκλεισμό των δευτεροπαθών αιτιών οστεοπόρωσης.

Συμπερασματικά, τα ασυμπτωματικά σπονδυλικά κατάγματα είχαν επιπολασμό περίπου 8% των υγιών μετεμμηνοπαυσιακών Ελληνίδων μέσης ηλικίας. Ανάμεσα στις γυναίκες με σπονδυλικά κατάγματα, πάνω από τις μισές ήταν γυναίκες με φυσιολογικό BMD ή οστεοπενία. Η ηλικία ήταν ο πιο σημαντικός παράγοντας ανάπτυξης σπονδυλικών καταγμάτων, με τα ποσοστά να αυξάνονται απότομα στις γυναίκες μετά τα 60. Τέλος, η μειωμένη εντοπισμένη τιμή του BMD προέβλεπε σημαντικά την παρουσία σπονδυλικών καταγμάτων, με το BMD στον αυχένα του μηριαίου οστού να είναι πιο σημαντικός παράγοντας από το BMD στην ΟΜΣΣ.

Σχετικά με τις βιοχημικές μετρήσεις, όπως προέκυψε από την λογαριθμιστική συσχέτιση σε μονοπαραγοντικό επίπεδο, μόνο οι μετρήσεις της αλκαλικής φωσφατάσης συσχετίζονταν σε στατιστικά σημαντικά βαθμό και με θετική εξάρτηση (επιβαρυντική) με τον επιπολασμό των σπονδυλικών καταγμάτων (p -value 0,024), ενώ οι μετρήσεις της ινσουλίνης και της TSH είχαν μια αρνητική (προστατευτική) συσχέτιση με τον επιπολασμό των σπονδυλικών καταγμάτων, αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο (p -value 0,079 και 0,055 αντίστοιχα).

Μετά την προσαρμογή με την ηλικία, τα χρόνια εμμηνόπαυσης και το BMI, οι βιοχημικές μετρήσεις που συσχετίστηκαν σε στατιστικά σημαντικά βαθμό με τον επιπολασμό των σπονδυλικών καταγμάτων ήταν αυτές της αλκαλικής φωσφατάσης (θετική εξάρτηση) και της ινσουλίνης (αρνητική εξάρτηση) (p -value 0,025 και 0,032, αντίστοιχα). Οι μετρήσεις της TSH επίσης σημείωσαν αρνητική συσχέτιση

(προστατευτική) αλλά σε οριακά μη στατιστικά σημαντικό βαθμό (p -value 0,059).

Δεν σημειώθηκε στην λογαριθμιστική συσχέτιση (απλή ή πολλαπλή) στατιστικά σημαντική εξάρτηση των λοιπών βιοχημικών μετρήσεων (επίπεδα λιπιδίων ή απολιποπρωτεϊνών στον όρο του αίματος, ηλεκτρολύτες, οστικό κλάσμα της ALP, γλυκόζη, γλυκοζιωμένη αιμοσφαιρίνη) με τον επιπολασμό των σπονδυλικών καταγμάτων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα ασυμπτωματικά σπονδυλικά κατάγματα παρουσιάζονται συχνά στις υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές Ελληνίδες μέσης ηλικίας.

Ο επιπολασμός τους παρουσίασε πολύ σημαντική εξάρτηση με την ηλικία, με τις γυναίκες άνω των 65 να έχουν οχτώ φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για σπονδυλικό κάταγμα συγκριτικά με γυναίκες νεότερες των 50 ετών ($p=0,008$), και γυναίκες άνω των 60 είχαν σχετικό κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος 3,588 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 1800, 7150) συγκριτικά με νεότερες γυναίκες. Επίσης συσχετίστηκε σημαντικά με τα χρόνια που ήταν οι γυναίκες σε εμμηνόπαυση, με τις γυναίκες που ήταν πάνω από 15 χρόνια να έχουν πέντε φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για σπονδυλικό κάταγμα συγκριτικά με αυτές που ήταν σε εμμηνόπαυση για λιγότερο από πέντε χρόνια (p -value= 0,002). Επίσης οι γυναίκες με σπονδυλικά κατάγματα είχαν πιο συχνά πρόωμη εμμηνόπαυση και παρατεταμένη διάρκεια θηλασμού συγκριτικά με γυναίκες χωρίς κατάγματα. Παρομοίως, γυναίκες με σπονδυλικά κατάγματα είχαν συχνότερα μεγαλύτερη ηλικία εμμηνόπαυσης και ηλικία εμμηναρχής συγκριτικά με τις γυναίκες χωρίς κατάγματα. Αντίθετα δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του επιπολασμού των σπονδυλικών καταγμάτων με την διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας, με τον αριθμό των τοκετών, των εκτρώσεων, το εκπαιδευτικό επίπεδο, την συχνότητα φυσικής άσκησης, την κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα και την διατροφική πρόσληψη Ca.

Εκτός από την ηλικία, επίσης πολύ σημαντική συσχέτιση υπήρχε ανάμεσα στον επιπολασμό των σπονδυλικών καταγμάτων και την χαμηλή τιμή του BMD κατά την μέτρηση της στην ΟΜΣΣ, αλλά και σε σημαντικότερο βαθμό κατά την μέτρηση της στον αυχένα του μηριαίου οστού. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σπονδυλικά κατάγματα χαρακτηρίστηκαν οστεοπενικές μέχρι και το 50% αυτών, με βάση τις τιμές στην ΟΜΣΣ και στον αυχένα του μηριαίου. Πάνω από το 50% των γυναικών με σπονδυλικά κατάγματα είχαν φυσιολογικό BMD ή οστεοπενία. Επίσης γυναίκες με T -score < -2,5 (οστεοπορωτικές) είχαν

σημαντικά υψηλό σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης σπονδυλικών καταγμάτων, στην μέτρηση στην ΟΜΣΣ (p-value 0,11) και στον μηριαίο αυχένα (p-value 0,002).

Τέλος σχετικά με τις βιοχημικές μετρήσεις, οι μετρήσεις της αλκαλικής φωσφατάσης συσχετίστηκαν σε στατιστικά σημαντικά βαθμό και με θετική εξάρτηση (επιβαρυντική) με τον επιπολασμό των σπονδυλικών καταγμάτων στην απλή λογαριθμιστική συσχέτιση (p-value 0,024) και μετά την προσαρμογή με την ηλικία, τα χρόνια εμμηνόπαυσης και το BMI, (p-value 0,025), ενώ οι μετρήσεις της ινσουλίνης και της TSH είχαν μια αρνητική (προστατευτική) συσχέτιση με τον επιπολασμό των σπονδυλικών καταγμάτων σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο μόνο μετά την προσαρμογή (p-value 0,032 και 0,059 αντίστοιχα).

Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με οποιοδήποτε άλλη ανθρωπομετρική ή δημογραφική παράμετρο που μελετήθηκε, με δεδομένα του ιατρικού ιστορικού και τις λοιπές βιοχημικές μετρήσεις.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο επιπολασμός των σκελετικών καταγμάτων δείχνει να έχει αξιοσημείωτη γεωγραφική διακύμανση, αλλά τα δεδομένα που αφορούν τον ελληνικό πληθυσμό παραμένουν περιορισμένα.

Σκοπός: Να εκτιμηθεί η συχνότητα των ασυμπτωματικών σπονδυλικών καταγμάτων και οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου σε ένα μεγάλο δείγμα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

Σχεδιασμός μελέτης: Μια διατμηματική μελέτη στην Πανεπιστημιακή Κλινική Εμμηνόπαυσης.

Δείγμα ασθενών: 454 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας από 35 έως 80 ετών, με μέσο χρόνο εμμηνόπαυσης $9,2 \pm 7,1$ έτη.

Μετρήσεις: Συμπεριλάμβαναν ιατρικό ιστορικό, ανθρωπομετρικές και βιοχημικές παραμέτρους, μέτρηση οστικής πυκνότητας (BMD) στην Οσφυϊκή Μοίρα της Σπονδυλικής Στήλης και στον αυχένα του μηριαίου οστού και πλάγιες ακτινογραφίες της ΟΜΣΣ.

Μέθοδος: Οι πλάγιες ακτινογραφίες της ΟΜΣΣ εκτιμήθηκαν σύμφωνα με ποσοτικές διαδικασίες, που έχουν σκοπό να αναγνωρίσουν τα σπονδυλικά κατάγματα. Οι ανθρωπομετρικές και βιοχημικές παράμετροι και οι τιμές του BMD συγκρίθηκαν με βάση την παρουσία ή όχι σπονδυλικών καταγμάτων.

Αποτελέσματα: Ένα σύνολο 37 (8,15%) γυναικών είχαν τουλάχιστον ένα σπονδυλικό κάταγμα. Οστεοπόρωση στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και στον αυχένα του μηριαίου οστού είχε το 23,1% και το 40,9% των γυναικών με σπονδυλικά κατάγματα, αντίστοιχα. Ο επιπολασμός των σπονδυλικών καταγμάτων συσχετίστηκε σημαντικά με την ηλικία, με τις γυναίκες άνω των 60 χρόνων να παρουσιάζουν μέχρι και τετραπλάσιο κίνδυνο συγκριτικά με νεότερες γυναίκες. Επιπλέον, η παρουσία σπονδυλικών καταγμάτων συσχετίστηκε με μεγαλύτερη ηλικία εμμηνόπαυσης, προχωρημένη ηλικία εμμηναρχής, ιστορικό πρώιμης εμμηνόπαυσης και παρατεταμένου θηλασμού. Η χαμηλή τιμή του BMD στην ΟΜΣΣ και ιδίως στον αυχένα του μηριαίου οστού συσχετίστηκε αρνητικά με τον επιπολασμό των σπονδυλικών καταγμάτων (επικρατούντα σπονδυλικά κατάγματα έναντι καθόλου κατάγματα: LS-BMD, $0,89 \pm 0,16$ g/cm² έναντι $0,98 \pm 0,16$ g/cm², $p=0,010$; FN-BMD, $0,72 \pm 0,10$ g/cm² έναντι $0,81 \pm 0,12$ g/cm², $p=0,008$).

Συμπεράσματα: Τα ασυμπτωματικά σπονδυλικά κατάγματα είναι συχνά ανάμεσα στις υγιείς, μετεμμηνοπαυσιακές Ελληνίδες μέσης ηλικίας. Περισσότερες από το 50% των γυναικών με σπονδυλικά κατάγματα είχαν φυσιολογικό BMD ή οστεοπενία. Η ηλικία και η κατάσταση με βάση

την οστική πυκνότητα στον μηριαίο αυχένα σημείωσαν την πιο δυνατή συσχέτιση με τον επιπολασμό των σπονδυλικών καταγμάτων.

ABSTRACT

BACKGROUND CONTEXT:

The prevalence of skeletal fractures shows a marked geographic variability; however, data regarding the Greek population remain limited.

PURPOSE:

To evaluate the frequency of asymptomatic vertebral fractures (VFs), and potential risk factors, in a large sample of Greek postmenopausal women.

STUDY DESIGN:

A cross-sectional study at the University Menopause Clinic.

PATIENT SAMPLE:

Four hundred fifty-four postmenopausal women aged 35 to 80 years, with an average menopausal age of 9.2 ± 7.1 years.

OUTCOME MEASURES:

They included medical history, anthropometric and biochemical parameters, bone mineral density (BMD) at lumbar spine (LS) and femoral neck (FN), and LS lateral radiographs.

METHODS:

Lumbar spine lateral radiographs were evaluated according to quantitative procedures, aiming to identify VFs. Anthropometric and biochemical parameters and values of BMD were compared according to the presence of VFs.

RESULTS:

A total of 37 (8.15%) women had at least one VF. Lumbar spine and FN-osteoporosis was identified in up to 23.1% and 40.9% subjects with prevalent VFs, respectively. The prevalence of VFs was largely

associated with age, with women aged 60 years or more presenting an up to fourfold risk compared with younger women. Moreover, the presence of VFs was associated with higher menopausal age, advanced age at menarche, a history of early menopause, and prolonged lactation. Lower LS-BMD and, especially, FN-BMD were negatively associated with VF prevalence (prevalent VF vs. no VF: LS-BMD, 0.89 ± 0.16 g/cm² vs. 0.98 ± 0.16 g/cm², $p=.010$; FN-BMD, 0.72 ± 0.10 g/cm² vs. 0.81 ± 0.12 g/cm², $p=.008$).

CONCLUSIONS:

Asymptomatic VFs are common among Greek healthy middle-aged postmenopausal women. More than 50% subjects with prevalent VFs present with normal BMD or osteopenia. Age and bone density classification at the FN presented the strongest association with the prevalence of VFs.



Clinical Study

Vertebral fracture prevalence among Greek healthy middle-aged postmenopausal women: association with demographics, anthropometric parameters, and bone mineral density

Irene Lambrinouadaki, MD, PhD^{a,*}, Maria Flokatoula, MD^a, Eleni Armeni, MD, PhD^a, Paraskevi Pliatsika, MD, MSc^a, Areti Augoulea, MD, PhD^a, Aris Antoniou, MD, PhD^b, Andreas Alexandrou, MD, PhD^c, Maria Creatsa, MD, PhD^a, Constantinos Panoulis, MD, PhD^a, Spyridon Dendrinou, MD, PhD^a, Xenofon Papacharalambous, MD, PhD^b

^a2nd Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Aretaieio Hospital, 76 Vas. Sofias Ave., GR-11528, Athens, Greece

^b1st Department of Radiology, University of Athens, Aretaieio Hospital, 76 Vas. Sofias Ave., GR-11528, Athens, Greece

^c1st Department of Surgery, University of Athens, Laiko Athens General Hospital, 17 Agiou Thoma St, GR-11527 Athens, Greece

Received 11 February 2014; accepted 29 July 2014

Abstract

BACKGROUND CONTEXT: The prevalence of skeletal fractures shows a marked geographic variability; however, data regarding the Greek population remain limited.

PURPOSE: To evaluate the frequency of asymptomatic vertebral fractures (VFs), and potential risk factors, in a large sample of Greek postmenopausal women.

STUDY DESIGN: A cross-sectional study at the University Menopause Clinic.

PATIENT SAMPLE: Four hundred fifty-four postmenopausal women aged 35 to 80 years, with an average menopausal age of 9.2 ± 7.1 years.

OUTCOME MEASURES: They included medical history, anthropometric and biochemical parameters, bone mineral density (BMD) at lumbar spine (LS) and femoral neck (FN), and LS lateral radiographs.

METHODS: Lumbar spine lateral radiographs were evaluated according to quantitative procedures, aiming to identify VFs. Anthropometric and biochemical parameters and values of BMD were compared according to the presence of VFs.

RESULTS: A total of 37 (8.15%) women had at least one VF. Lumbar spine and FN-osteoporosis was identified in up to 23.1% and 40.9% subjects with prevalent VFs, respectively. The prevalence of VFs was largely associated with age, with women aged 60 years or more presenting an up to fourfold risk compared with younger women. Moreover, the presence of VFs was associated with higher menopausal age, advanced age at menarche, a history of early menopause, and prolonged lactation. Lower LS-BMD and, especially, FN-BMD were negatively associated with VF prevalence (prevalent VF vs. no VF: LS-BMD, 0.89 ± 0.16 g/cm² vs. 0.98 ± 0.16 g/cm², $p = .010$; FN-BMD, 0.72 ± 0.10 g/cm² vs. 0.81 ± 0.12 g/cm², $p = .008$).

CONCLUSIONS: Asymptomatic VFs are common among Greek healthy middle-aged postmenopausal women. More than 50% subjects with prevalent VFs present with normal BMD or osteopenia. Age and bone density classification at the FN presented the strongest association with the prevalence of VFs. © 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords:

Vertebral fractures; Postmenopausal women; Greece; Bone mineral density; Prevalence; Risk factors

FDA device/drug status: Not applicable.

Author disclosures: **IL:** Nothing to disclose. **MF:** Nothing to disclose.

EA: Nothing to disclose. **PP:** Nothing to disclose. **AAu:** Nothing to disclose.

AAa: Nothing to disclose. **AAI:** Nothing to disclose. **MC:** Nothing to disclose.

CP: Nothing to disclose. **SD:** Nothing to disclose. **XP:** Nothing to disclose.

This research did not receive any specific grant from any funding

agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The authors have no conflict of interests.

* Corresponding author. 2nd Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Aretaieio Hospital, 27, Themistokleous St, Dionysos, GR-14578, Athens, Greece. Tel.: (30) 210-6410944; fax: (30) 210-6410325.

E-mail address: ilambrinouadaki@aretaieio.uoa.gr (I. Lambrinouadaki).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.spinee.2014.07.021>

1529-9430/© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. John A Kanis Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk THE LANCET • Vol 359 • June 1, 2002
2. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993; 94: 646–50.
3. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. Non invasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. J Bone Miner Res 1996; 11: 707–30.
4. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: technical report series 843. Geneva: WHO, 1994
5. Glüer CC, for the International Quantitative Ultrasound Consensus Group. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. J Bone Miner Res 1997; 12: 1280–88.
6. Gregg EW, Kriska AM, Salamone LM, et al. The epidemiology of quantitative ultrasound: a review of the relationship with bone mass, osteoporosis and fracture risk. Osteoporos Int 1997; 7: 89–99.
7. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. Lancet 1996; 348: 511–14.
8. Porter RW, Miller CG, Granger D, Palmer SB. Prediction of hip fractures in elderly women; a prospective study. BMJ 1990; 301: 638–41.
9. Genant HK, Cann CE, Ettinger B, Gordan GS. Qualitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. Ann Intern Med 1982; 97: 699–705.
10. Lang T, Augat P, Majumdar S, Ouyang X, Genant HK. Non-invasive assessment of bone density and structure using computed tomography and magnetic resonance. Bone 1998; 2 (suppl): 149–53
11. Ruegsegger P, Elsasser U, Anliker M, Gnehm H, Kind H, Prader A. Quantification of bone mineralisation using computed tomography. Radiology 1976; 121: 93–97.
12. Kanis JA, Glüer CC, for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Osteoporos Int 2000; 11: 192–202.

13. Bonjour JP, Rizzoli R. Bone acquisition in adolescence. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. Osteoporosis. San Diego: Academic Press, 1996: 465–76.
14. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137–41.
15. Kanis JA, McCloskey EV, de Takats D, Pande K. Clinical assessment of low bone mass, quality and architecture. *Osteoporos Int* 1999; 9 (suppl 1): 24–28
16. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int* 2000; 11: 669–74.
17. Faulkner KG, von Stetten E, Miller P. Discordance in patient classification using T-scores. *J Clin Densitometry* 1999; 2: 343–50.
18. Arlot ME, Sornay-Rendu E, Garnero P, Vey-Marty B, Delmas PD. Apparent pre- and postmenopausal bone loss evaluated by DXA at different skeletal sites in women: the OFELY cohort. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 683–90
19. Grampp S, Genant HK, Mathur A, et al. Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 697–711.
20. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312: 1254–59.
21. Orwoll E. Assessing bone density in men. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1867–70.
22. Selby PL, Davies M, Adams JE. Do men and women fracture bones at similar bone densities. *Osteoporos Int* 2000; 11: 153–57.
23. Lunt M, Felsenberg D, Reeve J, Benevolenskaya L, Cannata J, Dequeker J. Bone density variation and its effect on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen European Centres: the EVOS Study. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1883–94.
24. Nguyen T, Sambrook SP, Kelly P, Jones G, Freund J, Eisman J. Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. *BMJ* 1993; 307: 1111–15.
25. Melton LJ, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1915–23.

26. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12: 989–95.
27. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988; 81: 1804–09.
28. De Laet CEDH, Van Hout BA, Burger H, Hofman A, Weel AEAM, Pols HAP. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1587–93.
29. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Mellstrom D. Diagnosis of osteoporosis and fracture threshold in men. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 218–21.
30. Heaney RP, Kanis JA. The interpretation and utility of ultrasound measurements of bone. *Bone* 1996; 18: 491–92.
31. Ross P, Huang C, Davis J, et al. Predicting vertebral deformity using bone densitometry at various skeletal sites and calcaneous ultrasound. *Bone* 1995; 16: 325–32.
32. Cooper C, Aihie A. Osteoporosis: recent advances in pathogenesis and treatment. *Q J Med* 1994; 87: 203–09.
33. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Jonsson B, Dawson A. Ten year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone* 2001; 30: 251–58.
34. Delmas PD, ed. The use of biochemical markers of bone turnover in the management of post-menopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11 (suppl 6): S1–76.
35. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1526–36.
36. Hansen M, Overgaard K, Riis B, Christiansen C. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *BMJ* 1991; 303: 961–64.
37. Garnero P, Hauser E, Chapuy MC, et al. Markers of bone turnover predict hip fractures in elderly women. *J Bone Min Res* 1996; 11: 1531–38.
38. Johnell O, Oden A, De Laet C, Garnero P, Delmas PD, Kanis JA. Biochemical markers and the assessment of fracture probability. *Osteoporos Int* (in press).

39. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS study. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1802–15.
40. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332: 767–73.
41. Compston JE. Risk factors for osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 223–24.
42. Ribot C, Pouilles JM, Bonneau M, Tremollieres F. Assessment of the risk of postmenopausal osteoporosis using clinical risk factors. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 225–28.
43. Kanis JA, McCloskey EV. Evaluation of the risk of hip fracture. *Bone* 1996; 18 (suppl 3): 127–32.
44. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 581–88.
45. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001; 15: 993–1000.
46. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbot TA, Berger M. Patients with prior fractures have increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 721–27.
47. Ross PD, Genant HK, Davis JW, Miller PD, Wasnich RD. Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non black, osteoporotic women. *Osteoporos Int* 1993; 3: 120–26.
48. Poor G, Atkinson EJ, O’Fallon WM, Melton LJ III. Predictors of hip fractures in elderly men. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1900–07.
49. Stanley HL, Schmitt BP, Poses RM, Deiss WP. Does hypogonadism contribute to the occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men? *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 766–71.
50. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, et al. Risk factors for hip fracture in European men. *Osteoporos Int* 1999; 9: 45–54.
51. National Osteoporosis Foundation. Analyses of the effectiveness and cost of screening and treatment strategies for osteoporosis: a basis for development of practice guidelines. *Osteoporos Int* 1998; 8 (suppl 4): 1–88.
52. Royal College of Physicians. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis. London: RCP, 1999.

53. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, Dawson A, Dere W. Risk of hip fracture in Sweden according to relative risk: an analysis applied to the population of Sweden. *Osteoporos Int* 2000; 11: 120–27.
54. Garnero P, Dargent–Molina P, Hans D, et al. Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? *Osteoporos Int* 1998; 8: 563–69.
55. De Laet CED, Oden A, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA. Case-finding and opportunistic screening: a mathematical approach. *J Bone Miner Res* 2001; 16 (suppl 1): S414.
56. Oden A, Dawson A, Dere W, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA. Lifetime risk of hip fracture is underestimated. *Osteoporos Int* 1999; 8: 599–603.
57. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, DeLaet C, Dawson A. Prediction of fracture from low bone mineral density measurements overestimates risk. *Bone* 2000; 26: 387–91.
58. Jonsson B, Kanis JA, Dawson A, Oden A, Johnell O. Effect and offset of effect of treatments for hip fracture on health outcomes. *Osteoporos Int* 1999; 10: 193–99.
59. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Oglesby A, Jonsson B. Intervention thresholds for osteoporosis. *Bone* (in press).
60. Kanis JA, Torgerson D, Cooper C. Comparison of the European and US practice guidelines for osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11: 28–32.
61. Kanis JA, Dawson A, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B. Cost-effectiveness of preventing hip fracture in the general female population. *Osteoporos Int* 2001; 12: 356–61.
62. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12: 417–27.
63. O. Johnell & J. A. Kanis An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures *Osteoporos Int* (2006) 17:1726–1733 DOI 10.1007/s00198-006-0172-4
64. O. Johnell & J. A. Kanis Cooper C, Campion G, Melton LJ III (1992) Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 2:285–289

65. Johnell O, Kanis JA (2004) An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. *Osteoporos Int* 15:897–902
66. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Zethraeus N, De Laet C, Jonsson H (2004) Risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Osteoporos Int* 15a:20–26
67. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, De Laet C, Dawson A (2000) The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int* 12:417–427
68. Sanders KM, Nicholson GC, Ugoni AM, Pasco JA, Seeman E, Kotowicz MA (1999) Health burden of hip and other fractures in Australia beyond 2000. Projections based on the Geelong Osteoporosis Study. *Med J Aust* 170:467–470
69. Lippuner K, von Overbeck J, Perrelet R, Bossard H, Jaeger P (1997) Incidence and direct medical costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Sweden. *Osteoporosis International* 7:414–425
70. Arneson TJ, Melton LJ III, Lewallen DG, O’Fallon WM (1998) Epidemiology of diaphyseal and distal femoral fractures in Rochester, Minnesota, 1965–1984. *Clinical Orthopaedics* 234:188–194
71. Oden A, Dawson A, Dere W, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA (1998) Lifetime risk of hip fractures is underestimated. *Osteoporos Int* 8:599–603
72. Kanis JA, Oden A, Johnell O et al (2003) The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 32:468–473
73. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Patterson C, De Laet C, Jonsson B (2004) Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 15:38–42
74. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B (2004b) Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. *Osteoporos Int* 15:108–112
75. World Health Organization (2002b) Global burden of disease. Discussion paper no. 54. WHO Statistical Information System
76. Williams A (1999) Calculating the global burden of disease. Time for a strategic reappraisal. *Health Econ* 8:1–8
77. Brazier J, Green C, Kanis JA (2002) On behalf of the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. A systematic

review of health-state utility values for osteoporosis. *Osteoporos Int* 13:768–776

78. Cummings SR, Melton LJ (2002) Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 359:1761–1767

79. Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Ambrecht G, Ismail AA, Finn JD, Cockerill WC, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges Armas J, Cannata JB, Cooper C, Dequeker J, Eastell R, Ershova O, Felsch B, Gowin W, Havelka S, Hoszowski K, Jajic I, Janot J, Johnell O, Kanis JA, Kragl G, Lopez Vaz A, Lorenc R, Lyritis G, Masaryk P, Matthis C, Miazgowski T, Parisi G, Pols HAP, Poor G, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Scheidt-Nave C, Stepan J, Todd C, Weber K, Woolf AD, Reeve J, O'Neill TW (2002) Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study Epos. *J Bone Min Res* 17:716-724

80. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide J. A. Kanis & A. Odén & E. V. McCloskey & H. Johansson & D. A. Wahl & C. Cooper & on behalf of the IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life *Osteoporos Int* DOI 10.1007/s00198-012-1964-3

81. Cheng SY, Levy AR, Lefavre KA, Guy P, Kuramoto L, Sobolev B (2011) Geographic trends in incidence of hip fractures: a comprehensive literature review. *Osteoporos Int* 22:2575–2586

82. Sibai AM, Nasser W, Ammar W, Khalife MJ, Harb H, Fuleihan Gel-H (2011) Hip fracture incidence in Lebanon: a national registry-based study with reference to standardized rates worldwide. *Osteoporos Int* 22:2499–2506

83. Dinesh K Dhanwal, Elaine M Dennison,¹ Nick C Harvey,¹ and Cyrus Cooper^{1,2} Epidemiology of hip fracture: Worldwide geographic variation *Indian J Orthop.* 2011 Jan-Mar; 45(1): 15–22.

84. Leslie WD, O'Donnell S, Lagace C, Walsh P, Bancej C, Jean S, et al. Population-based Canadian hip fracture rates with international comparisons. *Osteoporos Int.* 2010;21:1317–22.

85. Zain Elabdien BS, Olerud S, Karlstrom G, Smedby B. Rising incidence of hip fracture in Uppsala, 1965-1980. *Acta Orthop Scand.* 1984;55:284–9.

86. Sernbo I, Gullberg B, Johnell O. Hip fracture in Malmo over three decades. *Bone.* 1993;14:S19–22.

87. Incidence of Vertebral Fracture in Europe: Results From the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS)

88. O'Neill TW, Cooper C, Algra D, Pols HAP, Agnusdei D, Dequeker J, Falsenberg D, Kanis JA, Kruskemper G, Raspe H, Seelbach H, Silman AJ for

the European Vertebral Osteoporosis Study Group 1995 Design and development of a questionnaire for use in a multicentre study of vertebral osteoporosis in Europe. The European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS). *Rheumatol Eur* 24:75–81

89. Harma M, Heliovaara M, Aromaa A, Knekt P 1986 Thoracic compression fractures in Finland. *Clin Orthop* 205: 188 –194

90. Fujiwara S, Mizuno S, Ochi Y, Sasaki H, Kodama K, Russell WJ, Hosoda Y 1991 The incidence of thoracic vertebral fractures in a Japanese population, Hiroshima and Nagasaki, 1958–86. *J Clin Epidemiol* 44:1007–1014.

91. Cooper C, Atkinson EJ, O’Fallon WM, Melton LJ III 1992 Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: A population based study in Rochester, Minnesota, 1985–1989. *J Bone Miner Res* 7:221–227.

92. Sanders KM, Seeman E, Ugoni AM, Pasco JA, Martin TJ, Skoric B, Nicholson GC, Kotowicz MA 1999 Age and gender specific rate of fractures in Australia: A population based study. *Osteoporos Int* 10:240–247.

93. Melton LJ III 1996 Global aspects of osteoporosis epidemiology. In: Papapoulos SE, Lips P, Pols HAP, Johnston CC, Delmas PD (eds.) *Osteoporosis 1996*. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, pp. 79–86.

94. Johnell O, Gullberg B, Allander E, Kanis JA, the MEDOS Study Group 1992 The apparent incidence of hip fracture in Europe: A study of national register sources. *Osteoporos Int* 2:298–302.

95. Spector TD, Cooper C, Lewis AF. Trends in admissions for hip fracture in England and Wales, 1968-85. *BMJ*. 1990;300:1173–4.

96. Samelson EJ, Zhang Y, Kiel DP, Hannan MT, Felson DT. Effect of birth cohort on risk of hip fracture: Age-specific incidence rates in the Framingham Study. *Am J Public Health*. 2002;92:858–62.

97. Bacon WE. Secular trends in hip fracture occurrence and survival: Age and sex differences. *J Aging Health*. 1996;8:538–53.

98. Balasegaram S, Majeed A, Fitz-Clarence H. Trends in hospital admissions for fractures of the hip and femur in England, 1989-1990 to 1997-1998. *J Public Health Med*. 2001;23:11–7.

99. . Boereboom FT, de Groot RR, Raymakers JA, Duursma SA. The incidence of hip fractures in The Netherlands. *Neth J Med*. 1991;38:51–8.

100. Goettsch WG, de Jong RB, Kramarz P, Herings RM. Developments of the incidence of osteoporosis in The Netherlands: A PHARMO study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:166–72.

101. Icks A, Haastert B, Wildner M, Becker C, Meyer G. Trend of hip fracture incidence in Germany 1995-2004: A population-based study. *Osteoporos Int.* 2008;19:1139–45.
102. Chevalley T, Guilley E, Herrmann FR, Hoffmeyer P, Rapin CH, Rizzoli R. Incidence of hip fracture over a 10-year period (1991-2000): Reversal of a secular trend. *Bone.* 2007;40:1284–9.
103. Mann E, Icks A, Haastert B, Meyer G. Hip fracture incidence in the elderly in Austria: An epidemiological study covering the years 1994 to 2006. *BMC Geriatr.* 2008;8:35.
104. Pentek M, Horvath C, Boncz I, Falusi Z, Toth E, Sebestyen A, et al. Epidemiology of osteoporosis related fractures in Hungary from the nationwide health insurance database, 1999-2003. *Osteoporos Int.* 2008;19:243–9.
105. Epidemiology of osteoporosis-related fractures in France: A literature review Desmond Currana, Milka Maravicb,*, Philippe Kieferc, Valérie Tochonc, Patrice Fardelloned D. Curran et al. / *Joint Bone Spine* 77 (2010) 546–551
106. Baudoin C, Fardellone P, Thelot B, et al. Hip fractures in France: the magnitude and perspective of the problem. *Osteoporos Int* 1996;6(Suppl. 3):1–10
107. Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM, et al. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. *Osteoporos Int* 2009.
108. Maravic M, Taupin P, Landais P, et al. Incidence et coûts des fractures proximales de l'humérus et du poignet chez la femme. *Rev Rhum* 2008;75: 977–8.
109. Leslie WD, O'Donnell S, Jean S, et al. Trends in hip fracture rates in Canada. *JAMA* 2009;302:883–9.
110. Holt G, Smith R, Duncan K, et al. Changes in population demographics and the future incidence of hip fracture. *Injury* 2009;40:722–6.
111. Maravic M, Le Bihan C, Landais P, et al. Incidence and cost of osteoporotic fractures in France during 2001. A methodological approach by the national hospital database. *Osteoporos Int* 2005;16:1475–80.
112. Blotman F, Cortet B, Hilliquin P, et al. Characterisation of patients with postmenopausal osteoporosis in French primary healthcare. *Drugs Aging* 2007;24:603–14.

113. Haute Autorité de Santé. Ostéodensitométrie (absorptiométrie osseuse) sur 2 sites, par méthode biphotonique. 2006. Accessed on 11 August 2008
114. Epidemiology of fragility fractures in Italy Prisco Piscitelli Maria Luisa Brandi Giovanna Chitano Alberto Argentiero Cosimo Neglia Alessandro Distante Luca Saturnino Umberto Tarantino (on behalf of ORTOMED Scientific Society – Epidemiology Study Group)
115. Adami S, Giannini S, Giorgino R et al. The effect of age, weight, and lifestyle factors on calcaneal quantitative ultrasound: the ESOPO study. *Osteoporos. Int.* 2003;14:198-207.
116. Antonio Herrera . Angel Antonio Martínez .Luis Ferrandez . Enrique Gil . Alonso Moreno Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain *International Orthopaedics (SICOT)* (2006) 30: 11–14
117. Cordey J, Schneider M, Buhler M (2000) The epidemiology of fractures of the proximal femur. *Injury* 31[Suppl 3]:C56–C61
118. Diez A, Puig J, Martinez MT, Diez JL, Aubia J, Vivancos J (1989) Epidemiology of fractures of the proximal femur associated with osteoporosis in Barcelona, Spain. *Calcif Tissue Int* 44:382–386
119. Cummings SR, Melton LJ (2002) Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 359:1761–1767
120. Lofman O, Berglund K, Larsson L, Toss G (2002) Changes in hip fracture epidemiology: redistribution between ages, genders and fracture types. *Osteoporos Int* 13:18–25
121. Lofthus CM, Osnes EK, Falch JA, Kaastad TS, Kristiansen IS, Nordsletten L, Stensvold I, Meyer HE (2001) Epidemiology of hip fractures in Oslo, Norway. *Bone* 29:413–418
121. Riggs BL, Melton LJ (1995) The world-wide problem of osteoporosis: insight afforded by epidemiology. *Bone* 17 [5 Suppl] :505S–511S
122. Zebaze RM, Seeman E (2003) Epidemiology of hip and wrist fractures in Cameroon, Africa. *Osteoporos Int* 14:301–305 14
123. Bone mineral density and incidence of hip fracture in Swedish urban and rural women 1987–2002 Björn E Rosengren¹, Henrik G Ahlberg¹, Per Gärdsell¹, Ingemar Sernbo¹, Robin M Daly², Jan-Åke Nilsson¹, and Magnus K Karlsson¹ *Acta Orthopaedica* 2010; 81 (4): 453–459
124. Sernbo I, Johnell O, Andersson T. Differences in the incidence of hip fracture. Comparison of an urban and a rural population in southern Sweden. *Acta Orthop Scand* 1988; 59: 382-5.

125. Cooper C, Campion G, Melton LJ., 3rd Hip fractures in the elderly: A world-wide projection. *Osteoporos Int.* 1992;2:285–9.
126. Saeed I, Carpenter RD, Leblanc AD, Li J, Keyak JH, Sibonga JD, et al. Quantitative computed tomography reveals the effects of race and sex on bone size and trabecular and cortical bone density. *J Clin Densitom.* 2009;12:330–6.
127. Melton LJ, 3rd, Crowson CS, O’Fallon WM. Fracture incidence in Olmsted County, Minnesota: Comparison of urban with rural rates and changes in urban rates over time. *Osteoporos Int.* 1999;9:29–37.
128. Melton LJ, 3rd, Therneau TM, Larson DR. Long-term trends in hip fracture prevalence: The influence of hip fracture incidence and survival. *Osteoporos Int.* 1998;8:68–74.
129. Rodriguez JG, Sattin RW, Waxweiler RJ. Incidence of hip fractures, United States, 1970-83. *Am J Prev Med.* 1989;5:175–81.
130. Bacon WE. Secular trends in hip fracture occurrence and survival: Age and sex differences. *J Aging Health.* 1996;8:538–53.
131. Kannus P, Niemi S, Parkkari J, Palvanen M, Vuori I, Jarvinen M. Hip fractures in Finland between 1970 and 1997 and predictions for the future. *Lancet.* 1999;353:802–5
132. Zingmond DS, Melton LJ, 3rd, Silverman SL. Increasing hip fracture incidence in California Hispanics, 1983 to 2000. *Osteoporos Int.* 2004;15:603–10
133. Brauer CA, Coca-Perrillon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA.* 2009;302:1573–9
134. Epidemiology of osteoporotic fractures in Brazil: what we have and what we need Marcelo de Medeiros Pinheiro¹, Sérgio Ragi Eis Arq Bras Endocrinol Metab. 2010;54/2
135. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int.* 2009;20(2):275-82
136. A Risk Assessment Tool (OsteoRisk) for Identifying Latin American Women with Osteoporosis Shuvayu S. Sen, PhD, Vincent P. Rives, PharmD, Osvaldo D. Messina, MD, Jorge Morales-Torres, MD, Gregorio Riera, MD, Juan M. Angulo-Solimano, MD, João F.M. Neto, MD, Alberto Frisoli, Jr., MD, Ricardo C. Sa´enz, MD, Olga Geling, PhD, Philip D. Ross, PhD1

137. Lydick E, Cook K, Turpin J, et al. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone mass. *Am J Manag Care*. 1998;4:37–48.
138. Koh LK, Sedrine WB, Torralba TP, et al. Osteoporosis Self-assessment Tool for Asians (OSTA) Research Group. A simple tool to identify Asian women at increased risk of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2001;12:699–705.
139. Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G, Ross PD. Performance of osteoporosis risk indices in a Japanese population. *Curr Ther Res*. 2001;62:586–94.
140. Garcia-Ramos G, Tellez-Zenteno JF, Zapata-Zuniga M, et al. HLA class II genotypes in Mexican Mestizo patients with myasthenia gravis. *Eur J Neurol*. 2003;10:707–10.
141. Martorell R, Khan LK, Hughes ML, Grummer-Strawn LM. Obesity in Latin American women and children. *J Nutr*. 1998;128:1464–73.
142. Lopes JB, Danilevicius CF, Takayama L, Caparbo VF, Menezes PR, Scazufca M, et al. Prevalence and risk factors of radiographic vertebral fracture in Brazilian community-dwelling elderly. *Osteoporos Int*. 2010
143. Bandeira F, Carvalho EF. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in postmenopausal women attending reference centers. *Rev Bras Epidemiol*. 2007;10(1):86-98.
144. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*. 1994;4(6):368-81.
145. Martini LA, Moura EC, Santos LC, Malta DC, Pinheiro MM. Prevalência de diagnóstico auto-referido de osteoporose, Brasil, 2006. *Rev Saude Publica*. 2009;43(Supl 2):107-16.
146. Australian Institute of Health and Welfare 2011. A snapshot of osteoporosis in Australia 2011. Arthritis series no. 15. Cat. no. PHE 137. Canberra: AIHW.
147. Eisman JA, Clapham S & Kehoe L 2004. Osteoporosis prevalence and levels of treatment in primary care: the Australian BoneCare Study. *Journal of Bone and Mineral Research* 19:1969-75.
148. Delmas PD, Van De Langerijt L, Watts NB, Eastell R, Genant H, Grauer A et al. 2005. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: The IMPACT Study. *Journal of Bone and Mineral Research* 20:557–563.

149. Elliot-Gibson V, Bogoch ER, Jamal SA & Beaton DE 2004. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. *Osteoporosis International* 15:767–778.
150. Ewald DP, Eisman JA, Ewald BD, Winzenberg TM, Seibel MJ, Ebeling PR et al. 2009. Population rates of bone densitometry use in Australia, 2001–2005, by sex and rural versus urban location. *Medical Journal of Australia* 190:126–128.
151. Draper G, Turrell G, & Oldenburg B 2005. Health inequalities in Australia: mortality. Health inequalities monitoring series no.1. Cat. no. PHE 55. Canberra: Queensland University of Technology and AIHW.
152. The problem of osteoporotic hip fracture in Australia, Tracy Dixon and Alice Crisp of the AIHW National Centre for Monitoring Arthritis and Musculoskeletal Conditions.
153. Kreisfeld R & Harrison J 2005. Injury deaths, Australia, 1999. Cat. no. INJCAT 67. Canberra:AIHW.
154. The Epidemiology of Osteoporosis in Asia Edith M. Lau Center for Clinical and Basic Research – Synarc, Hong Kong, China *IBMS BoneKEy*. 2009 May;6(5):190-193
155. Incidence of hip fracture in Kuwait Anjum Memon,^a Wieslaw M Pospula,^b Assem Y Tantawy,^b Sami Abdul-Ghafar,^b Ajitha Suresha and Ahmad Al-Rowaih *International Journal of Epidemiology* 1998;27:860-865
156. Maggi S, Kelsey JL, Litvak J, Heyse SP. Incidence of hip fractures in the elderly: A cross-national analysis. *Osteoporosis Int* 1991;1:232 Hagino H, Yamamoto K, Teshima R, Kishimoto H, Kuranobu K, Nakamura T. The incidence of fractures of the proximal femur and the distal radius in Tottori Prefecture, Japan. *Arch Orthop Trauma Surg* 1989; 109:43-44.
157. Chong ML, Jagjit SS, Kok LP. Hip fracture incidence in Malaysia 1981-1989. *Ada Orthop Scand* 1993;64:178-80.
158. Rowe SM, Yoon TR, Ryang DH. An epidemiological study of hip fracture in Honam, Korea. *Int Orthop (SICOT)* 1993;17:139-43.
159. Rowe SM, Yoon TR, Ryang DH. An epidemiological study of hip fracture in Honam, Korea. *Int Orthop (SICOT)* 1993;17:139-43.
160. Lau EM, Cooper C, Fung H, Lam D, Tsang KK. Hip fracture in Hong Kong over the last decade--a comparison with the UK. *J Public Health Med*. 1999 Sep;21(3):249-50.

161. Koh LK, Saw SM, Lee JJ, Leong KH, Lee J; National Working Committee on Osteoporosis. Hip fracture incidence rates in Singapore 1991-1998. *Osteoporos Int.* 2001;12(4):311-8.
162. Hagino H, Katagiri H, Okano T, Yamamoto K, Teshima R. Increasing incidence of hip fracture in Tottori Prefecture, Japan: trend from 1986- 2001. *Osteoporos Int.* 2005 Dec;16(12):1963-8.
163. Hagino H, Furukawa K, Fujiwara S, Okano T, Katagiri H, Yamamoto K, Teshima R. Recent trends in the incidence and lifetime risk of hip fracture in Tottori, Japan. *Osteoporos Int.* 2009 Apr;20(4):543-8.
164. Xu L, Lu A, Zhao X, Chen X, Cummings SR. Very low rates of hip fracture in Beijing, People's Republic of China: the Beijing Osteoporosis Project. *Am J Epidemiol.* 1996 Nov 1;144 (9):901-7.
165. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, Madhok R. Downturn in hip fracture incidence. *Public Health Rep.* 1996 Mar- Apr;111(2):146-50; discussion 151
166. Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ 3rd. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res.* 1997 Jan;12(1):24-35.
167. Torgerson D, Cooper C. Osteoporosis as a candidate for disease management: epidemiological and cost of illness considerations. *Disease Management and Health Outcomes.* 1998;3(5):207-14.
168. Randell A, Sambrook PN, Nguyen TV, Lapsley H, Jones G, Kelly PJ, Eisman JA. Direct clinical and welfare costs of osteoporotic fractures in elderly men and women. *Osteoporos Int.* 1995;5(6):427-32.
169. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A; National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX—assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008 Oct;19(10):1395- 408.
170. Johansson H, Kanis JA, Oden A, Johnell O, McCloskey E. BMD, clinical risk factors and their combination for hip fracture prevention. *Osteoporos Int.* 2009 March 17.
171. Zebaze RM, Seeman E. Epidemiology of hip and wrist fractures in Cameroon, Africa. *Osteoporos Int.* 2003;14:301–5.
172. El Maghraoui A, Koumba BA, Jroundi I, Achemlal L, Bezza A, Tazi MA. Epidemiology of hip fracture in 2002 in Rabat, Morocco. *Osteoporos Int.* 2005;16:597–602.

173.Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Sola M, Del Rio L, Setoain J, et al. (2001). Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int*, 12(10): 811-22.

174.Shapses SA, Riedt CS (2006). Bone, body weight, and weight reduction: what are the concerns? *J Nutr*, 136(6):1453-56.

175.Barger-Lux MJ, Heaney RP (2005). Calcium absorptive efficiency is positively related to body size. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(9): 5118-20.

176.Dargent-Molina P, Douchin MN, Cormier C, Meunier PJ, Breart G (2002). Use of clinical risk factors in elderly women with low bone mineral density to identify women at higher risk of hip fracture: The EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int*, 13(7): 593-99.

177.Zhao LJ, Jiang H, Papasian CJ, Maulik D, Drees B, Hamilton J, et al. (2008). Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 23(1): 17-29.

178.Izmozherova NV, Popov AA (2008). Post-menopausal osteoporosis in obese women. *Klin Med (Mosk)*, 86(3): 44-46.

179.Hogan SL (2005). The effects of weight loss on calcium and bone. *Crit Care Nurs Q*, 28(3): 269-75.

180.Riedt CS, Schlüssel Y, Von TN, Ambia-Sobhan H, Stahl T, Field MP, et al. (2007). Premenopausal overweight women do not lose bone during moderate weight loss with adequate or higher calcium intake. *Am J Clin Nutr*, 85(4): 972-80.

181.Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA (1998). Bone loss, physical activity, and weight change in elderly women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res*, 13(9):1458-67.

182.Kagawa M, Binns CB, Hills AP (2007). Body composition and anthropometry in Japanese and Australian Caucasian males and Japanese females. *Asia Pac J Clin Nutr*, 16 (Suppl 1): 31-36.

183.Aghaei-Meybodi HR, Hemmat-Abadi M, Heshmat M, Rezaei-Homami M, Madani S, Ebrahimi M, Adibi H, Larijani B (2011). Association between Anthropometric Measures and Bone Mineral Density: Population-Based Study. *Iranian J Publ Health*, 40(2): 18-24

184. Johnell O, O'Neill T, Felsenberg D, Kanis J, Cooper C, Silman AJ (1997). Anthropometric measurements and vertebral deformities. European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) Group. *Am J Epidemiol*, 146(4): 287-93.

185. Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, Hamilton J, Recker RR, Deng HW (2007). Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(5):1640-46.
186. Morin S, Tsang JF, Leslie WD (2009). Weight and body mass index predict bone mineral density and fractures in women aged 40 to 59 years. *Osteoporos Int*, 20(3):363-70.
187. Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA, et al. (1994). Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. *JAMA*, 271:128–33.
188. Guo Z, Wills P, Viitanen M, et al. (1998). Cognitive impairment, drug use, and the risk of hip fracture in persons over 75 years old: a community-based prospective study. *Am J Epidemiol*, 148:887–92.
189. Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, et al. (1997). Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Am J Med*, 103:274–80.
190. Sato Y, Kanoko T, Satoh K, et al. (2004). Risk factors for hip fracture among elderly patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*, 223:107–12.
191. Irving GF, Olsson BA, Cederholm T (1999). Nutritional and cognitive status in elderly subjects living in service flats, and the effect of nutrition education on personnel. *Gerontology*, 45:187–94.
192. Alfaro-Acha A, Ostir GV, Markides KS, Ottenbacher KJ (2006). Cognitive Status, Body Mass Index and Hip Fracture in Hispanic Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, 54(8): 1251–55.
193. Albala C, Yanez M, Devoto E, Sostin C, Zeballos L, Santos JL (1996). Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 20:1027–32.
194. Klein KO, Larmore KA, de Lancey E, Brown JM, Considine RV, Hassink SG (1998). Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. *J Clin Endocrinol Metab*, 83:3469–75.
195. Reid IR, Plank LD, Evans MC (1992). Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 75:779–82.
196. Gilsanz V, Chalfant J, Mo AO, Lee DC, Dorey FJ, Mittelman SD (2009). Reciprocal Relations of Subcutaneous and Visceral Fat to Bone Structure and Strength. *J Clin Endocrinol Metab*.

197. Janicka A, Wren TA, Sanchez MM, et al. (2007). Fat mass is not beneficial to bone in adolescents and young adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 92:143–47.
198. Russell M, Mendes N, Miller KK, et al. (2010). Visceral fat is a negative predictor of bone density measures in obese adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab*, 95:1247–55.
199. Yamaguchi T, Kanazawa I, Yamamoto M, et al. (2009). Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Bone*, 45:174–79.
200. Lekamwasam S, Weeraratna T, Rodrigo M, Arachchi WK, Munidasa D (2009). Association between bone mineral density, lean mass, and fat mass among healthy middle-aged premenopausal women: a cross-sectional study in southern Sri Lanka. *J Bone Miner Metab*, 27:83–88.
201. Lu LJ, Nayeem F, Anderson KE, Grady JJ, Nagamani M (2009). Lean body mass, not estrogen or progesterone, predicts peak bone mineral density in premenopausal women. *J Nutr*, 139:250–56.
202. Adami S, Zivelonghi A, Braga V, et al. (2010). Insulin-like growth factor-1 is associated with bone formation markers, PTH and bone mineral density in healthy premenopausal women. *Bone*, 46:244–47.
203. Pijl H, Langendonk JG, Burggraaf J, et al. (2001). Altered neuroregulation of GH secretion in viscerally obese premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 86:5509–15.
204. Papakitsou EF, Margioris AN, Dretakis KE, et al. (2004). Body mass index (BMI) and parameters of bone formation and resorption in postmenopausal women. *Maturitas*, 47:185–93.
205. Douchi T, Oki T, Nakamura S, Ijuin H, Yamamoto S, Nagata Y (1997). The effect of body composition on bone density in pre- and postmenopausal women. *Maturitas*, 27:55–60.
206. Slemenda C, Longcope C, Peacock M, Hui S, Johnston CC (1996). Sex steroids, bone mass, and bone loss. A prospective study of pre-, peri-, and postmenopausal women. *J Clin Invest*, 97:14–21.
207. Steinberg KK, Freni-Titulaer LW, DePuey EG, et al. (1989). Sex steroids and bone density in premenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 69:533–39.
208. Sowers MR, Finkelstein JS, Ettinger B, et al. (2003). The association of endogenous hormone concentrations and bone mineral density measures in

pre- and perimenopausal women of four ethnic groups: SWAN. *Osteoporos Int*, 14:44–52.

209. Bredella MA, Torriana M, Ghomia RH, Thmasa BJ, Brick DJ, Gerweckb AV, Harrington LM, Breggiac A, Rosenc CJ, Miller KK (2011). Determinants of bone mineral density in obese premenopausal women. *Bone*, 48(4): 748–54.

210. Leowattana W (2001). DHEA(S): the fountain of youth. *J Med Assoc Thai*, 84(Suppl 2):605–12.

211. Tok EC, Ertunc D, Oz U, Camdeviren H, Ozdemir G, Dilek S (2004). The effect of circulating androgens on bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas*, 48:235–42.

212. Szathmari M, Szucs J, Feher T, Hollo I (1994). Dehydroepian-drosterone sulphate and bone mineral density. *Osteoporos Int*, 4:84–88.

213. Guthrie JR, Lehert P, Dennerstein L, Burger HG, Ebeling PR, Wark JD (2004). The relative effect of endogenous estradiol and androgens on menopausal bone loss: a longitudinal study. *Osteoporos Int*, 15:881–86.

214. Zofkova I, Bahbouh R, Hill M (2000). The pathophysiological implications of circulating androgens on bone mineral density in a normal female population. *Steroids*, 65:857–61.

215. Murphy S, Khaw KT, Sneyd MJ, Compston JE (1992). Endogenous sex hormones and bone mineral density among community-based postmenopausal women. *Postgrad Med J*, 68:908–13.

216. Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D, Edelstein SL (1993). A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and bone mineral density in older men and women. *Am J Epidemiol*, 137:201–06.

217. Villareal DT, Holloszy JO, Kohrt WM (2000). Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 53:561–68.

218. Arlt W, Haas J, Callies F, Reincke M, Hubler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM, Allolio B (1999). Biotransformation of oral dehydroepiandrosterone in elderly men: significant increase in circulating estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*, 84:2170–76.

219. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD (2000). Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res*, 15:1526–36.

220. Wang C, Eyre DR, Clark R et al. (1996). Sublingual testosterone replacement improves muscle mass and strength, decreases bone resorption, and increases bone formation markers in hypogonadal men—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*, 81:3654–62.
221. Ghebre MA, Hart DJ, Hakim AJ, Kato BS, Thompson V, Arden NK, Spector TD, Zhai G (2011). Association between DHEAS and Bone Loss in Postmenopausal Women: A 15-Year Longitudinal Population-Based Study. *Calcif Tissue Int*, 89:295–302.
222. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA: Osteoporosis: underrated, underdiagnosed and undertreated. *Med J Aust*, 180(5 Suppl):S18-22.
223. Gerdhem P, Obrant KJ (2002). Effects of cigarette smoking on bone mass as assessed by dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasound. *Osteoporos Int*, 13:932-36.
224. Ward KD, Klesges RC (2001). A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int*, 68:259-70.
225. Jones G, Scott FS (1999). A cross-sectional study of smoking and bone mineral density in premenopausal parous women: effect of body mass index, breastfeeding, and sports participation. *J Bone Miner Res*, 14:1628-33.
226. Baheiraei A, Pocock NA, Eisman JA, Nguyen D, Nguyen TV (2004). Bone mineral density, body mass index and cigarette smoking among Iranian women: implications for prevention. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 6:34, 1-9.
227. Law MR, Hackshaw AK (1997). A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ*, 315 (7112): 841-46.
228. Hyun-Ju S, Soo-Geun K, Chong-Soon K (2008). Risk factors for bone mineral density at the calcaneus in 40–59 year-old male workers: A cross-sectional study in Korea. *BMC Public Health*, 8: 253-58.
229. Kohrt WM, Bloomfield SA, Little KD, Nelson ME, Yingling VR (2004). American College of Sports Medicine Position Stand: physical activity and bone health. *Med Sci Sports Exerc*, Nov;36(11):1985–96.
230. Robling AG, Castillo AB, Turner CH (2006). Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. *Annu Rev Biomed Eng*, 8:455–98.
231. Augestad LB, Schei B, Forsmo S, Langhammer A, Flanders WD (2004). The association between physical activity and forearm bone mineral density in healthy premenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)*, 13(3):301–13.

232. Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM, Bollerslev J, Prince RL (2004). Physical activity and calcium consumption are important determinants of lower limb bone mass in older women. *J Bone Miner Res*, 19(10):1634–9.
233. Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nave C, et al. (2001). The effects of lifestyle, dietary dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: the EVOS study. *Osteoporos Int*, 12(8):688–98.
234. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD (2003). Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone*, 32(1):78–85.
235. Gerdhem P, Akesson K, Obrant KJ. Effect of previous and present physical activity on bone mass in elderly women. *Osteoporos Int*, 14(3):208–12.
236. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, et al. (2002). Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, (3):CD000333.
237. Berger C, Langsetmo L, Joseph L, et al. (2008). Change in bone mineral density as a function of age in women and men and association with the use of antiresorptive agents. *Can Med Assoc J*, 178(13):1660–8.
238. Langsetmo L, Hitchcock CL, Kingwell EJ, Davison KS, Berger C, Forsmo S, Zhou W, Kreiger N, Prior JC (2012). Physical Activity, Body Mass Index and Bone Mineral Density— Associations in a Prospective Population-based Cohort of Women and Men: The Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Bone*, 50(1): 401–08.
239. Elkeles A (1968). Studies on osteoporosis. *Br Med J*, 4:582.
240. Anderson JB, Barnett E, Nordin BE (1964). The Relation between Osteoporosis and Aortic Calcification. *Br J Radiol*, 37:910–2.
241. Qi L, Shen H, Ordovas JM (2003). Hearts and bones. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 13:165–74.
242. Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA, O'Neill WW, Yerkey M, Boura J, Kleerekoper M, Dickinson CZ (2005). Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 96:1059–63.
243. Tanko LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR (2005). Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, 20:1912–20.

244. Jeon YK, Lee JG, Kim SS, Kim BH, Kim SJ, Kim YK, Kim IJ (2011). Association between bone mineral density and metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. *Endocr J.*, 49(1): 166-71
245. Jeong IK, Cho SW, Kim SW, Choi HJ, Park KS, Kim SY, Lee HK, Cho SH, Oh BH, Shin CS (2010). Lipid profiles and bone mineral density in pre- and postmenopausal women in Korea. *Calcif Tissue Int*, 87:507–12.
246. Park KK, Kim SJ, Moon ES (2010). Association between bone mineral density and metabolic syndrome in postmenopausal Korean women. *Gynecol Obstet Invest*, 69:145–52.
247. Hernandez JL, Olmos JM, Ramos C, Martinez J, de Juan J, Valero C, Nan D, Gonzalez-Macias J (2010). Serum lipids and bone metabolism in Spanish men: the Camargo cohort study. *Endocr J*, 57:51–60.
248. Barzel US (1995). The skeleton as an ion exchange system: implications for the role of acid-base imbalance in the genesis of osteoporosis. *J Bone Min Res*, 10:1431–6.
249. Hannan MT, et al. (2000). Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*, 15(12):2504–12.
250. Munger RG, Cerhan JR, Chiu BC (1999). Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 69(1):147–52.
251. Wengreen HJ, et al. (2004). Dietary protein intake and risk of osteoporotic hip fracture in elderly residents of Utah. *J Bone Min Res*, 19(4):537–45.
252. Feskanich D, et al. (1996). Protein consumption and bone fractures in women. *Am J Epidemiol*, 143:472–79.
253. Dargent-Molina P, Sabia S, Boutron-Ruault M (2008). Proteins, Dietary Acid load, and Calcium and Risk of Postmenopausal Fractures in the E3N French Women Prospective Study. *J Bone Min Res*, 23:1915–22.
254. Houston D, et al. (2008). Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition. *Am J Clin Nutr*, 87(1):150–55.
255. Kerstetter JE, Insognam KL (2005). Impact of Dietary Protein on Calcium Absorption and Kinetic Measures of Bone Turnover in Women. *J Clin Endo Metab*, 90(1):26–31.

256. Oxlund H, et al. (1995). Reduced concentrations of collagen cross-links are associated with reduced strength of bone. *Bone*, 17(suppl):365S–71S.
257. Misra D, Berry SD, Broe MPH, McLean RR, Cupples LA, Tucker KL, Kiel DP, Hannan MT (2011). Does Dietary Protein Reduce Hip Fracture Risk in Elders? The Framingham Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*, 22(1): 345–49.
258. Scheiber LB, Torregrosa L (1998). Evaluation and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum*, 27:245–61.
259. Baiat N, Haji Amini Z, Alishiri GH, Ebadi A, Hoseini MS, Laloie A (2008). Frequency of osteoporosis and osteopenia in postmenopausal military family's women. *Army Univ Med Sci J*, 6:25–30.
260. Kumeda Y, Inaba M, Nishizawa Y (2002). Diabetes mellitus and osteoporosis. *Nihon Rinsho*, 60:393–403.
261. Aula FJ, Rosen C (2010). Obesity, diabetes mellitus and last but not least, osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 54:150–57.
262. Christensen JO, Svendsen OL (1999). Bone mineral in pre- and postmenopausal women with insulin dependent and non insulin dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int*, 10:307–11.
263. Schwarts AV, Sellmeyer DE, Ensurd KE, Cauley JA, Tabor HK, Schriener PJ, et al. (2001). Older women with diabetes have an increased risk of fracture: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 86:32–38
264. Karimifar M, Aghajan PP, Amirhossein S, Zamani A, Salesi M, Motaghi P (2012). Evaluation of bone loss in diabetic postmenopausal women. *J Res Med Sci*, 17(11): 1033–38.
265. Rosen CJ (2011). Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*, 364:248–54.
266. Thacher TD, Clarke BL (2011) Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*, 86:50–60.
267. Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, Akesson K (2005). Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int*, 16:1425–31.
268. Lopes JB, Danilevicius CF, Takayama L, et al. (2009). Vitamin D insufficiency: a risk factor to vertebral fractures in community-dwelling elderly women. *Maturitas*, 64:218–22.

269. Sakuma M, Endo N, Oinuma T, et al. (2006). Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporos Int*, 17:1608–14.
270. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J (1999). Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA*, 281:1505–11.
271. Moniz C, Dew T, Dixon T (2005). Prevalence of vitamin D inadequacy in osteoporotic hip fracture patients in London. *Curr Med Res Opin*, 21:1891–94.
272. Garnero P, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD (2007). Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study. *Bone*, 40:716–22.
273. Roddam AW, Neale R, Appleby P, Allen NE, Tipper S, Key TJ (2007) Association between plasma 25-hydroxyvitamin D levels and fracture risk: the EPIC-Oxford study. *Am J Epidemiol*, 166:1327–36.
274. Pramyothin P, Techasurungkul S, Lin J, et al (2009). Vitamin D status and falls, frailty, and fractures among postmenopausal Japanese women living in Hawaii. *Osteoporos Int*, 20:1955–62.
275. Maghraoui AE, Ouzzif Z, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L, Bezza A, Tellal S, Dehhaoui M, Ghoslani I (2012). Hypovitaminosis D and prevalent asymptomatic vertebral fractures in Moroccan postmenopausal women. *BMC Women's Health*, 12:11, 1-8.
276. Gorka J, Taylor-Gjevrev RM, Arnason T (2013). Metabolic and Clinical Consequences of Hyperthyroidism on Bone Density. *International Journal of Endocrinology*, 638727.
277. Eriksen EF. (1986). Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocr Rev.*, 7(4):379–408.
278. Wejda B, Hintze G, Katschinski B, Olbricht T, Benker G. (1995). Hip fractures and the thyroid: a case-control study. *J Intern Med.*, 237(3):241–247.
279. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. (1995). Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.*, 332(12):767–773.
280. Nagata M, Suzuki A, Sekiguchi S, et al. (2007). Subclinical hypothyroidism is related to lower heel QUS in postmenopausal women. *Endocr J.*, 54(4):625–630.

281. Marwaha RK, Garg MK, Tandon N, et al. (2012). Thyroid function and bone mineral density among Indian subjects. *Indian J Endocrinol Metab.*, 16(4):575–579.
282. Kim BJ, Lee SH, Bae SJ, et al. (2010). The association between serum thyrotropin (TSH) levels and bone mineral density in healthy euthyroid men. *Clin Endocrinol.*, 73(3):396–403.
283. Loida A, Gonzalez-Rodriguez MD, Felici-Giovanini ME, Haddock L (2013). Thyroid Dysfunction in an Adult Female Population: A population-based study of Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS) - Puerto Rico Site Hypothyroidism in LAVOS-Puerto Rico site. *PR Health Sci J.*, 32(2): 57–62
284. Christiansen C, Riis BJ, Rodbro P (1987). Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women. *Lancet*, 1:1105–1108.
285. Hassager C, Colwell A, Assiri AM, Eastell R, Russell RG, Christiansen C (1992). Effect of menopause and hormone replacement therapy on urinary excretion of pyridinium cross-links: A longitudinal and cross-sectional study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 37:45–50.
286. Mole PA, Walkinshaw MH, Robins SP, Paterson CR (1992). Can urinary pyridinium crosslinks and urinary oestrogens predict bone mass and rate of bone loss after the menopause. *Eur J Clin Invest*, 22:767–771.
287. Ross PD, Knowlton W (1998). Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res*, 13:297–302.
288. Keen RW, Nguyen T, Sobnack R, Perry LA, Thompson PW, Spector TD (1996). Can biochemical markers predict bone loss at the hip and spine?: A 4-year prospective study of 141 early postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 6:399 – 406.
289. Dresner-Pollak R, Parker RA, Poku M, Thompson J, Seibel MJ, Greenspan SL (1996). Biochemical markers of bone turnover reflect femoral bone loss in elderly women. *Calcif Tissue Int*, 59:328 –333.
290. Rogers A, Hannon RA, Eastell R (2000). Biochemical Markers as Predictors of Rates of Bone Loss After Menopause. *J Bone Miner Res*, 15:1398 –1404
291. Peel NF, Barrington NA, Blumsohn A, Colwell A, Hannon R, Eastell R (1995). Bone mineral density and bone turnover in spinal osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 54:867-71.
292. El Miedany YM, Mehanna AN, El Baddini MA (2000). Altered bone mineral metabolism in patients with osteoarthritis. *Joint Bone Spine*, 67:900-7.

293. Garnero P, Sornay-Rendu E, Arlot M, Christiansen C, Delmas PD (2004). Association between Spine Disc Degeneration and Type II Collagen Degradation in Postmenopausal Women, The OFELY Study. *Arthritis Rheum*, 50:3137-44.
294. Ichchou L, Allali F, Rostom S, Bennani L, Hmamouchi I, Abourazzal FZ, Khazzani H, et al (2010). Relationship between spine osteoarthritis, bone mineral density and bone turn over markers in post menopausal women. *BMC Women's Health*, 10(25): 1-7
295. Chaki O, Yoshikata I, Kikuchi R, Nakayama M, Uchiyama Y, Hirahara F, Gorai I (2000). The Predictive Value of Biochemical Markers of Bone Turnover for Bone Mineral Density in Postmenopausal Japanese Women. *J Bone Miner Res*, 15:1537–1544
296. Atalay A, Elci A, Kayadibi H, Onder CB, Aka N (2012). Diagnostic Utility of Osteocalcin, Undercarboxylated Osteocalcin, and Alkaline Phosphatase for Osteoporosis in Premenopausal and Postmenopausal Women. *Ann Lab Med*, 32:23-30
297. Plantalech L, Guillaumont M, Vergnaud P, Leclercq M, Delmas PD. (1991). Impairment of gamma carboxylation of circulating osteocalcin (bone gla protein) in elderly women. *J Bone Miner Res*, 6:1211-6.
298. Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. (1993). Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest*, 91:1769-74.
299. Knapen MH, Nieuwenhuijzen Kruseman AC, Wouters RS, Vermeer C. (1998). Correlation of serum osteocalcin fractions with bone mineral density in women during the first 10 yr after menopause. *Calcif Tissue Int*, 63:375-9.
300. Yasui T, Uemura H, Tomita J, Miyatani Y, Yamada M, Miura M, et al. (2006). Association of serum undercarboxylated osteocalcin with serum estradiol in pre-, peri- and early post-menopausal women. *J Endocrinol Invest*, 29:913-8.
301. Strom O, Boorgstrom F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey EV, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2011;6:59-155
302. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures . *Osteoporos Int* 2006;17:1726-33

303. Boorgstrom F, Lekander I, Ivergard M, Strom O, Svelbom A, Alekna V, et al. The international Costs and Utilities Related to Osteoporotic Fractures Study (ICUROS): quality of life during the first 4 months, after fracture. *Osteoporos Int* 2013;24:811-23
304. Link TM. Osteoporosis imaging: state of the art and advanced imaging. *Radiology* 2012;263:3-17.
305. Ensrud KE, Schousboe JT. Clinical practice. Vertebral fractures. *N Engl J Med* 2011;364:1634-42.
306. Adachi JD, Adami S, Gehlbach S, Anderson FA Jr, Boonen S, Chapurlat RD, et al. Impact of prevalent fractures on quality of life: baseline results from the global longitudinal study of osteoporosis in women. *Mayo Clin Proc* 2010;85:806-13.
307. Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR. FRAX and risk of vertebral fractures: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:1793-9.
308. Melton LJ III, Kan SH, Frye MA, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am J Epidemiol* 1989;129:1000-11.
309. Fink HA, Milavetz DL, Palermo L, Nevitt MC, Cauley JA, Genant HK, et al. What proportion of incident radiographic vertebral deformities is clinically diagnosed and vice versa? *J Bone Miner Res* 2005;20:1216-22.
310. Kanis JA, Oden A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int* 2012;23:2239-56.
311. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1010-8.
312. Waterloo S, Nguyen T, Ahmed LA, Center JR, Morseth B, Nguyen ND, et al. Important risk factors and attributable risk of vertebral fractures in the population-based Tromso study. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:163.
313. van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, et al. Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam study. *J Bone Miner Res* 2004;19: 1172-80.
314. Marwaha RK, Tandon N, Gupta Y, Bhadra K, Narang A, Mani K, et al. The prevalence of and risk factors for radiographic vertebral fractures in older

Indian women and men: Delhi Vertebral Osteoporosis Study (DeVOS). *Arch Osteoporos* 2012;7:201–7.

315. Grados F, Marcelli C, Dargent-Molina P, Roux C, Vergnol JF, Meunier PJ, et al. Prevalence of vertebral fractures in French women older than 75 years from the EPIDOS study. *Bone* 2004;34:362–7.

316. Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, et al. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women 60 or 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:131–40.

317. Tsang SW, Bow CH, Chu EY, Yeung SC, Soong CC, Kung AW. Clinical risk factor assessment had better discriminative ability than bone mineral density in identifying subjects with vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2011;22:667–74.

318. Van der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, Hofman A, Pols HA. The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2002;17:1051–6.

319. Ho-Pham LT, Mai LD, Pham HN, Nguyen ND, Nguyen TV. Reference ranges for vertebral heights and prevalence of asymptomatic (undiagnosed) vertebral fracture in Vietnamese men and women. *Arch Osteoporos* 2012;7:257–66.

320. Yakemchuk V, Beaumont LF, Webber CE, Gulenchyn KY, Jager PL. Vertebral fracture prevalence in a referral population of 750 Canadian men and women. *Clin Radiol* 2012;67:1061–8.

321. El Maghraoui A, Rezqi A, Mounach A, Achemlal L, Bezza A, Ghozlani I. Systematic vertebral fracture assessment in asymptomatic postmenopausal women. *Bone* 2013;52:176–80.

322. Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, Eastell R, Genant H, Grauer A, et al. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res* 2005;20:557–63.

323. Pfeilschifter J, Cooper C, Watts NB, Flahive J, Saag KG, Adachi JD, et al. Regional and age-related variations in the proportions of hip fractures and major fractures among postmenopausal women: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *Osteoporos Int* 2012;23:2179–88.

324. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int* 2009;20:275–82.

325. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 2003;14:19–26.
326. van den Berg M, Verdijk NA, van den Bergh JP, Geusens PP, Talboom-Kamp EP, Leusink GL, et al. Vertebral fractures in women aged 50 years and older with clinical risk factors for fractures in primary care. *Maturitas* 2011;70:74–9.
327. J Samelson EJ, Hannan MT, Zhang Y, Genant HK, Felson DT, Kiel DP. Incidence and risk factors for vertebral fracture in women and men: 25-year follow-up results from the population-based Framingham study. *J Bone Miner Res* 2006;21:1207–14.
328. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24: 23–57.
329. Chen H, Zhou X, Fujita H, Onozuka M, Kubo KY. Age-related changes in trabecular and cortical bone microstructure. *Int J Endocrinol* 2013;2013:213234.
330. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 2011;22:2395–411.
331. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 2003;18:1947–54.
332. Blackburn TD, Howard DB, Leib ES. Utility of spine bone mineral density in fracture prediction within FRAX. *J Clin Densitom* 2013;16:81–6.
333. Briggs AM, Greig AM, Wark JD. The vertebral fracture cascade in osteoporosis: a review of aetiopathogenesis. *Osteoporos Int* 2007;18:575–84.
334. El Maghraoui A, Morjane F, Nouijai A, Achemlal L, Bezza A, Ghozlan I. Vertebral fracture assessment in Moroccan women: prevalence and risk factors. *Maturitas* 2009;62:171–5.
335. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1813–9.
336. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Hansen HB, Qin G, Christiansen C. The long-term predictive value of bone mineral density measurements for

fracture risk is independent of the site of measurement and the age at diagnosis: results from the Prospective Epidemiological Risk Factors study. *Osteoporos Int* 2006;17:471–7.

337. Venken K, Callewaert F, Boonen S, Vanderschueren D. Sex hormones, their receptors and bone health. *Osteoporos Int* 2008;19: 1517–25.

338. Chevalley T, Bonjour JP, Ferrari S, Rizzoli R. Deleterious effect of late menarche on distal tibia microstructure in healthy 20-year-old and premenopausal middle-aged women. *J Bone Miner Res* 2009;24:144–52.

339. Chevalley T, Bonjour JP, van Rietbergen B, Rizzoli R, Ferrari S. Fractures in healthy females followed from childhood to early adulthood are associated with later menarcheal age and with impaired bone microstructure at peak bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4174–81.

340. Kemmler W, Haberle L, von Stengel S. Effects of exercise on fracture reduction in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2013;24:1937–50.

341. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:155–62.

342. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005;16:737–42.

343. Seeman E. Evidence that calcium supplements reduce fracture risk is lacking. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:06160809

344. Black DM, Cummings SR, Stone K, Hudes E, Palermo L, Steiger P. A new approach to defining normal vertebral dimensions. *J Bone Miner Res* 1991;6:883–92.