



# ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

---

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

«Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ν. ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ

*ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ*

*ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ*

*«ΒΙΤΑΜΙΝΗ Α-ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΟΣΤΑ»*

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: ΕΥΑ ΚΑΣΣΗ

ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2013

[Type text]

## **ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ.....**

[Type text]

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### **ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

<b>ΕΠΙΘΕΤΟ</b>	ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ
<b>ΟΝΟΜΑ</b>	ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
<b>ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ</b>	ΛΥΣΙΠΠΟΥ 12 ΔΑΦΝΗ ΑΤΤΙΚΗΣ
<b>ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ</b>	ΝΑΥΠΑΚΤΟΣ ΑΙΤΩΛΝΙΑΣ
<b>E-MAIL</b>	dimitris1234@yahoo.com
<b>ΤΗΛΕΦΩΝΟ ΟΙΚΙΑΣ</b>	2109737740
<b>ΚΙΝΗΤΟ</b>	6948506438
<b>ΟΙΚΟΓΕΝ. ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ</b>	ΕΓΓΑΜΟΣ
<b>ΗΜΕΡ. ΓΕΝΝΗΣΗΣ</b>	11/07/1975
<b>ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΗ ΘΗΤΕΙΑ</b>	2001-2002 ΣΩΜΑ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΟΥ

### **ΣΠΟΥΔΕΣ**

2009-ΣΗΜΕΡΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΓΝΑ ΚΑΤ

1994-2000 ΣΠΟΥΔΕΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΝΩΤΑΤΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΠΛΟΒΝΤΙΒ ΒΟΥΛΓΑΡΙΑΣ

1993-1994 ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΒΟΥΛΓΑΡΙΚΗΣ ΓΛΩΣΣΑΣ

[Type text]

## **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

31/08/2012-31/01//2013 INTERNATIONAL CLINICAL AND RESEARCH FELLOW IN WEIL FOOT ANKLE AND ORTHOPAEDIC INSTITUTE IN CHICAGO - USA.

12/09/2008-ΣΗΜΕΡΑ ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΙΑΤΡΟΣ Γ' ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ ΓΝΑ ΚΑΤ

12/05/2008-12/09/2008 ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΙΑΤΡΟΣ ΠΑΙΔΟΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΝΑ ΚΑΤ

27/01/2005-26/10/2005 ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΙΑΤΡΟΣ Β' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΕΛΛΗΝΙΚΟΣ ΕΡΥΘΡΟΣ ΣΤΑΥΡΟΣ " ΚΟΡΓΙΑΛΕΝΕΙΟ – ΜΠΕΝΑΚΕΙΟ "

16/10/2003-31/12/2004 ΙΑΤΡΟΣ ΥΠΟΧΡΕΟΣ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΥΠΑΙΘΡΟΥ Γ.Ν.Ν. ΛΙΒΑΔΕΙΑΣ - Κ.Υ. ΑΛΙΑΡΤΟΥ – Π.Ι. ΠΡΟΔΡΟΜΟΥ . ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΑ ΕΦΗΜΕΡΕΥΑ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΟΥ Γ.Ν.Ν. ΛΙΒΑΔΕΙΑΣ

## **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

2008 WORKSHOP ΕΤΑΙΡΙΑΣ ORTHOFIX ΣΤΗ VERONA (ΕΞΩΤΕΡΙΚΕΣ ΟΣΤΕΟΣΥΝΘΕΣΕΙΣ)

2008 64<sup>ο</sup> ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΕΧΟΤ

2009 65<sup>ο</sup> ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΕΧΟΤ

2010 ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

2011 ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΕΝΔΟΝΥΕΛΙΚΩΝ ΗΛΩΣΕΩΝ ΥΠΟ ΤΟΝ PROF.TAGLANG STRASBOURG FRANCE

2012 ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΧΕΡΙΟΥ ΙΑΤΡΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΘΗΝΩΝ ΚΗΦΙΣΙΑ

2012 EFORT ExMEx Athens

[Type text]

2012 8<sup>th</sup> HELLENIC-TURKISH INTER-UNIVERSITY ORTHOPAEDIC MEETING

2012 280 ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΜΙΚΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΘΗΝΑ

2012 STRYKER FOOT AND ANKLE FELLOWS COURSE ALLENTOWN  
PENNSYLVANIA

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΑ ΕΝΔΟΚΛΙΝΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΤΗΣ Γ' ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ  
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

### **ΜΕΛΟΣ ΣΥΛΛΟΓΩΝ**

ΜΕΛΟΣ ΤΟΥ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΣΥΛΛΟΓΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

### **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

ΑΓΓΛΙΚΑ – FIRST CERTIFICATE (LOWER)

ΓΑΛΛΙΚΑ – CERTIFICAT

ΒΟΥΛΓΑΡΙΚΑ – ΑΡΙΣΤΑ

### **ΆΛΛΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ**

Η/Υ INTERNET ,MICROSOFT OFFICE

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η βιταμίνη Α και οι μεταβολίτες της λαμβάνονται από τα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, κυρίως το ήπαρ και τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Πλέον, προσχηματισμένη βιταμίνη Α εντοπίζεται όλο και περισσότερο σε εμπλουτισμένα τρόφιμα καθώς και συμπληρώματα διατροφής.

Η βιταμίνη Α σχηματίζεται επίσης *in vivo* από καροτενοειδή, ιδιαίτερα β-καροτένιο, α-καροτένιο, και β-κρυπτοξανθίνη, που εντοπίζονται κυρίως σε πορτοκαλί και πράσινα φυλλώδη φυτά π.χ., καρότα, κολοκύθι, σπανάκι, λάχανα.

Η βιταμίνη Α είναι μια ομάδα ουσιών που παίζουν σημαντικό ρόλο για την όραση, την ανάπτυξη των οστών, την αναπαραγωγή, την κυτταρική διαίρεση και διαφοροποίηση, τη συντήρηση του φυσιολογικού επιθηλιακού ιστού την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η ανεπάρκεια βιταμίνης Α μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη κυτταρική διαφοροποίηση, μειωμένη αντίσταση στις λοιμώξεις, αναιμία, ξηροφθαλμία, και τελικά, τύφλωση και θάνατο. Σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες, η ανεπάρκεια βιταμίνης Α είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη μεταξύ των παιδιών και των εγκύων.

Στις ανεπτυγμένες χώρες όπου υπάρχει πληθώρα συμπληρωμάτων βιταμίνης Α και εμπλουτισμένων με βιταμίνη Α τροφίμων υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπερκατανάλωσης και τοξικότητας από τη βιταμίνη Α. Η συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης Α σύμφωνα με τον FAO/WHO είναι 900 μg RE / d για τους άνδρες και 700 μg RE / d για τις γυναίκες. Σε σειρές περιπτώσεων υπερβιταμίνωσης Α σε παιδιά και ενήλικες που έχουν κάνει μακροχρόνια λήψη ρετινοειδών για τη θεραπεία διάφορων δερματολογικών παθήσεων (>75.000 IU) παρατηρήθηκαν σημεία και συμπτώματα τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων των οστικών αλλοιώσεων αλλά και σε κάποιες

[Type text]

επιδημιολογικές μελέτες αναφέρεται ότι η βιταμίνη Α μπορεί να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο απώλειας οστικής μάζας και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος.

Η οστεοπόρωση, μια πάθηση που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική πυκνότητα και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος, είναι ένα μείζον πρόβλημα για τη δημόσια υγεία.

Το πρόβλημα αυτό είναι εντονότερο μεταξύ των ηλικιωμένων, ιδιαίτερα μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών λευκών γυναικών.

Τα κατάγματα του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης αυξάνουν σημαντικά μετά την τέταρτη δεκαετία της ζωής, συνεχίζουν να αυξάνουν αναλογικά με την ηλικία, και συχνά συμβάλλουν ουσιαστικά στην αναπηρία και αυξημένο κίνδυνο θανάτου των πασχόντων.

Υπάρχουν βέβαια και μελέτες που υποστηρίζουν ότι η οστική πυκνότητα δεν επηρεάζεται από την κατανάλωση βιταμίνης Α. Μάλιστα σε μερικές μελέτες οι επιστήμονες υποστηρίζουν ότι υπάρχει θετική επίδραση της υπερκατανάλωσης βιταμίνης Α στα οστά.

Οι τόσο μεγάλες διάφορες στα αποτελέσματα των διάφορων μελετών μπορεί να οφείλονται, εν μέρει, σε δυσκολίες σχηματισμού μια ακριβούς εκτίμησης της πρόσληψης βιταμίνης Α. Ο προσδιορισμός των επιπέδων της ρετινόλης πλάσματος είναι μια μη αξιόπιστη μέτρηση υπολογισμού των αποθεμάτων βιταμίνης Α στο σώμα,

Η πιθανότητα επιδείνωσης ενός ήδη σοβαρού προβλήματος της δημόσιας υγείας με πρόσληψη ποσοτήτων βιταμίνης Α που σήμερα θεωρούνται ασφαλή υποδεικνύει ότι περαιτέρω έρευνα σε αυτό το θέμα είναι δικαιολογημένη.

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

<b>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ</b> .....	III
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	VI
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ</b> .....	X
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΙΝΑΚΩΝ</b> .....	XII
<b>ΚΕΦ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	1
1.1 Ιδιότητες – Σύσταση του οστού.....	1
1.1.1 Μακροσκοπική σύσταση.....	1
1.1.2 Μικροσκοπική σύσταση του οστού .....	2
1.2 Οστεοβλάστες και σχηματισμός των οστών .....	3
1.3 Οστεοκλάστες και οστική απορρόφηση.....	4
1.4 Διάπλαση των οστών .....	6
1.5 Αύξηση των οστών .....	6
1.6 Οστική ανακατασκευή (bone remodeling) .....	7
1.7 Οστεοπόρωση .....	9
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΒΙΤΑΜΙΝΗ Α - ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ</b> .....	14
2.1 Η βιταμίνη Α – μεταβολισμός .....	15
2.2 Συνιστώμενη ημερήσια λήψη .....	16
2.3 Διαιτητικές πηγές πρόσληψης βιταμίνης Α. ....	18
2.3.1 Τροφή .....	18
2.3.2 Συμπληρώματα διατροφής.....	20
2.4 Υπερβιταμίνωση Α.....	20
2.4.1 Οξεία δηλητηρίαση .....	20
2.4.2 Χρόνια δηλητηρίαση .....	21
2.4.3 Κλινικά ευρήματα .....	21
2.4.4 Ακτινολογικά ευρήματα .....	22
2.4.5 Διάγνωση .....	24
2.4.6 Πρόγνωση και θεραπεία .....	24



[Type text]

2.5 Υποβιταμίνωση Α.....	24
2.5.1 Αιτιολογία .....	25
2.5.2 Συμπτώματα και σημεία.....	26
2.5.3 Διάγνωση και εργαστηριακά ευρήματα.....	27
2.5.4 Προφύλαξη.....	28
2.5.5 Θεραπεία.....	28
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΒΙΤΑΜΙΝΗ Α – ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΟΣΤΑ.....</b>	<b>29</b>
3.1 Μελέτες που παρουσιάζουν αρνητική επίδραση της βιταμίνης Α στα οστά.....	29
3.2 Μελέτες που παρουσιάζουν θετική επίδραση της βιταμίνης Α στα οστά .....	48
3.3 Μελέτες που δεν παρουσιάζουν επίδραση της βιταμίνης Α στα οστά.....	54
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>58</b>

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

<b>Εικόνα 1</b> Οστική δομή (τροποποιημένη από bioserv.fiu.edu) .....	2
<b>Εικόνα 2</b> Οστεοβλάστης, φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (τροποποιημένη από trialx.com) .....	4
<b>Εικόνα 3</b> Οστεοκλάστη, φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (τροποποιημένη από www.pathologyoutlines.com) .....	5
<b>Εικόνα 4</b> Διαδικασία οστικής απορρόφησης (τροποποιημένη από www.europerurolgy.com) .....	5
<b>Εικόνα 5</b> Στάδια αύξησης του οστού (τροποποιημένη από people.eku.edu) ..	7
<b>Εικόνα 6</b> Στάδια οστικής ανακατασκευής (τροποποιημένη από www.lookfordiagnosis.com) .....	8
<b>Εικόνα 7</b> Φυσιολογικό vs οστεοπορωτικό οστό (τροποποιημένη από www.livtherapy.eu).....	9
<b>Εικόνα 8</b> Οστεοπορωτικά κατάγματα σπονδυλικής στήλης και ισχίου (τροποποιημένες από www.eorthopod.com και www.santarosastrength.com αντίστοιχα) .....	10
<b>Εικόνα 9</b> Μέτρηση BMD υγιούς vs οστεοπορωτικού ασθενούς με DXA (τροποποιημένη από myhealth.alberta.ca και www.urmc.rochester.edu) .....	10
<b>Εικόνα 10</b> Η διακύμανση της οστικής μάζας κατά τη διάρκεια της ζωής (τροποποιημένη από e-inforagew.com) .....	11
<b>Εικόνα 11</b> Χαρακτηριστική κύφωση σε οστεοπορωτικούς ασθενείς λόγω των πολλαπλών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης (τροποποιημένη από www.hygenicblog.com) .....	13
<b>Εικόνα 12</b> Τρισδιάστατη απεικόνιση του μορίου της ρετινόλης (τροποποιημένη από es.wikipedia.org).....	14
<b>Εικόνα 13</b> Τρισδιάστατη απεικόνιση του μορίου της β-καροτίνης (τροποποιημένη από en.wikipedia.org).....	14
<b>Εικόνα 14</b> Μεταβολισμός της βιταμίνης A (τροποποιημένη από www.biomedsearch.com).....	15

[Type text]

- Εικόνα 15** Δερματικές αλλοιώσεις σε υπερβιταμίνωση A (τροποποιημένη από trialx.com) ..... 22
- Εικόνα 16** Κυπελλοειδής διαμόρφωση των μεταφύσεων και φλοιώδης υπερόστωση της διάφησης (τροποποιημένη από www.lookfordiagnosis.com και radiographics.rsna.org αντίστοιχα.) ..... 23
- Εικόνα 17** Υπερόστωση ινιακών και κροταφικών οστών ( τροποποιημένη από rad.usuhs.edu) ..... 23
- Εικόνα 18** Περιοχές του πλανήτη στις οποίες παρατηρείται υποβιταμίνωση A (τροποποιημένη από en.wikipedia.org)..... 25
- Εικόνα 19** Στίγματα Bitot σε υποβιταμίνωση A(αριστερή εικόνα) ,κερατοειδής ξηρωτικός, διηθημένος και μουντός (δεξιά εικόνα) (τροποποιημένη από www.eyeworld.org) ..... 26
- Εικόνα 20** Πρόσθια εξόγκωση και τύφλωση σε βαρείας μορφής ανεπάρκειας βιταμίνης A (τροποποιημένη από eyerpathologist.com) ..... 27
- Εικόνα 21** Μεταβολή BMD σε σχέση με τη λήψη ρετινόλης σε άνδρες (B) και γυναίκες (C) (τροποποιημένη από Promislow et al<sup>43</sup>) ..... 34
- Εικόνα 22** Μέσος όρος επιπέδων ασβεστίου και παραθορμόνης μετά την πρόσληψη βιταμίνης A. Οι βιταμίνες λήφθηκαν στις 10:00 μ.μ. το βράδυ πριν από τις μετρήσεις, και ένα δείγμα αίματος αναφοράς λήφθηκε στις 8:00 π.μ. το πρωί πριν από την πρόσληψη βιταμίνης. (A) το επίπεδο ασβεστίου στον ορό αυξήθηκε στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε 1,25 (OH) 2D3 .Παλμιτική Ρετινόλη μειώνει το ασβέστιο όταν λαμβάνεται μόνη της και μειώνει την επίδραση της 1,25 (OH) 2D3 μετά τη συνδυασμένη χορήγηση . (B) Η χορήγηση 1,25 (OH) 2D3 μειώνει τα επίπεδα PTH στον ορό ανεξάρτητα από το αν χορηγείται μόνη της ή σε συνδυασμό με παλμιτικό ρετινύλιο. .... 37
- Εικόνα 23** In-vivo micro-CT παρακολούθησης της επούλωσης της οστικής βλάβης στις 3 ομάδες επιμύων vitamin A-deficient group (VAD) vitamin A-deficient-sufficient group (VADS) και vitamin A-sufficient group (VAS) . ενδείξεις επούλωσης παρατηρούνται από την έκτη ημέρα μετά την επέμβαση στις ομάδες VAS και VADS.πλήρης επούλωση παρατηρείται κατά την 28η ημέρα στην ομάδα VAS,ικανοποιητική στην ομάδα VADS και ανεπαρκής στην ομάδα VAD (τροποποιημένη από K. Tanaka et al.<sup>67</sup>) ..... 53

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

<b>Πίνακας 1</b> Αιτίες πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης.....	12
<b>Πίνακας 2</b> Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης Α.....	17
<b>Πίνακας 3</b> Επιλεγμένες διατροφικές πηγές βιταμίνης Α .....	19
<b>Πίνακας 4</b> Σχετικός κίνδυνος κατάγματος του ισχίου κατά πεμπτημόρια ληψης βιταμίνης Α β-καροτένιου και ρετινόλης μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών της μελέτης Nurses Health Study (τροποποιημένη απο Fescanich et al. <sup>42</sup> ) .....	32
<b>Πίνακας 5</b> Παρουσία οποιουδήποτε κατάγματος και κατάγματος ισχίου, σε σχέση με τα επίπεδα ρετινόλης ορού. Η ομάδα 3 αποτέλεσε ομάδα αναφοράς.(τροποποιημένη από Karl Michaëlsson et al. <sup>45</sup> ) .....	35
<b>Πίνακας 6</b> κίνδυνος ανάπτυξης οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αυξημένα επίπεδα ρετινόλης στο αίμα (τροποποιημένη από J.M. Mata-Granados et al. <sup>50</sup> ).....	38
<b>Πίνακας 7</b> κίνδυνος ανάπτυξης οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αυξημένα επίπεδα ρετινόλης και επίπεδα 25OHD3b50 nM στο αίμα (τροποποιημένη από J.M. Mata-Granados et al. <sup>50</sup> ) .....	38
<b>Πίνακας 8</b> μείωση της ολικής οστικής τέφρας και αύξηση του εύρους της επιφυσιακής πλάκας (τροποποιημένη από Rohde et al <sup>53</sup> ).....	40
<b>Πίνακας 9</b> Επίπεδο ασβεστίου ορού μετά τη χορήγηση ποσοτήτων βιταμίνης D (2) και retinyl acetate (τροποποιημένη από Rohde et al <sup>53</sup> ).....	41
<b>Πίνακας 10</b> Οστική μάζα και η γεωμετρία στην εγγύς μετάφυση της κνήμης και το περιφερικό άκρο της μετάφυσης του μηριαίου επιμύων πριν και μετά τη χορήγηση ρετινόλης επί 15 εβδομάδες με περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (pQCT) (τροποποιημένη απο M. Kneissel et al <sup>56</sup> ) .....	43
<b>Πίνακας 11</b> οι τρεις ομάδες πειραματόζων και οι επιπτώσεις της χορήγησης διαφόρων ποσοτήτων Βιταμίνης Α (τροποποιημένη από S. Johansson et al <sup>60</sup> ).....	45
<b>Πίνακας 12</b> Η αντοχή του μηριαίου κατά την κάμψη τριών σημείων μειώθηκε κατά 10.3% στην ομάδα 50X (τροποποιημένη από S. Johansson et al <sup>60</sup> ) .....	46

<b>Πίνακας 13</b> Λέπτυνση του φλοιού και μείωση της διαμέτρου των μακρών οστών στο μέσο τριτημόριο και στη μετάφυση, όπως μετρήθηκε με περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (τροποποιημένη από Lind et al <sup>61</sup> ) .....	46
<b>Πίνακας 14</b> Επίπεδα βιταμινών D,E και K στις 3 ομάδες πειραματόζων(τροποποιημένη από Lind et al <sup>61</sup> ) .....	47
<b>Πίνακας 15</b> Το BMD δεν επηρεάστηκε από την χορήγηση βιταμίνης A(τροποποιημένη από Lind et al <sup>61</sup> ) .....	48
<b>Πίνακας 16</b> Οι δύο ομάδες ασθενών είχαν μειωμένα επίπεδα ρετινόλης συνδεόμενη με ειδική πρωτεΐνη (RBP-Retinol Binding Protein) από τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου ( τροποποιημένη από H. Rico. et al. <sup>61</sup> ) .....	49
<b>Πίνακας 17</b> Τα επίπεδα βιταμίνης A στο πλάσμα των γυναικών της ομάδας ασθενών ήταν σαφώς χαμηλότερα από ό, τι στις περιπτώσεις της ομάδας ελέγχου ( τροποποιημένη από Maggio et al <sup>63</sup> ) .....	50
<b>Πίνακας 18</b> Κατά την έναρξη της μελέτης δεν βρήκαν καμία σχέση μεταξύ της περιεκτικότητας σε ανόργανα άλατα (BMC) της κερκίδας, του βραχιόνιου οστού και της ωλένης με την συνολική πρόσληψη βιταμίνης A ( τροποποιημένη από Freudenheim et al <sup>65</sup> ) .....	51
<b>Πίνακας 19</b> Η 3ετης διαχρονική μελέτη έδειξε ευεργετική δράση της βιταμίνης A όσον αφορά την περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα (BMC) του βραχιόνιου οστού σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν λάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου (τροποποιημένη από Freudenheim et al <sup>65</sup> ) .....	52
<b>Πίνακας 20</b> Παρουσία οστεοπόρωσης - οστεοπενίας σε συμμετέχοντες με επίπεδα βιταμίνης A ορού αυξημένα τουλάχιστον κατά 10% του φυσιολογικού NHANES III 1988–94 (τροποποιημένη από Ballew et al <sup>68</sup> ) .....	55

[Type text]

## ΚΕΦ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

---

### 1.1 Ιδιότητες – Σύσταση του οστού.

Τα οστά συνδέονται μεταξύ τους με αρθρώσεις για να σχηματίσουν τον σκελετό του σώματος. Αποτελούνται από το περίοστεο την οστέινη ουσία τον μυελό των οστών και τα αγγεία και νευρά. Σε αυτά στηρίζονται τα μαλακά μέρη με τα οποία επιτυγχάνεται η κίνηση του ανθρώπινου σώματος και προστατεύονται πολύτιμα και ευπαθή όργανα, όπως ο εγκέφαλος ή τα σπλάγχνα θώρακα-πυέλου. Επιπλέον αποτελούν αποθήκη αλάτων ασβεστίου, φωσφόρου, μαγνησίου και καλίου για τις ανάγκες του οργανισμού. Ο μυελός των οστών σε αυτά αποτελεί μαζί με το ήπαρ και τον σπλήνα την κύρια πηγή αιμοποίησης.

#### 1.1.1 Μακροσκοπική σύσταση

Τα μακρά οστά αποτελούνται από το περίοστεο, την οστέινη ουσία, τον μυελό των οστών και τα αγγεία και νεύρα.

Το περίοστεο αποτελείται από δυο στοιβάδες: την έξω ή ινοελαστική που είναι φορέας αγγείων και νεύρων και την έσω ή οστεογενετική (στοιβάδα των οστεοβλαστών).

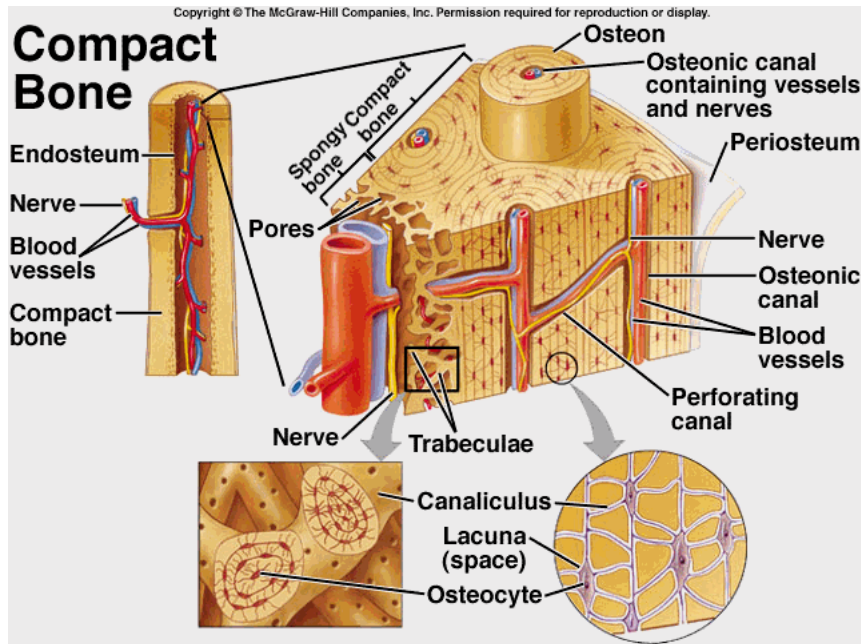
Η οστέινη ουσία διακρίνεται σε φλοιώδη και σπογγώδη. Φλοιώδες οστούν συναντάται ως επί το πλείστον στη διάφυση των μακρών οστών. Είναι συμπαγές και προσδίδει μηχανική αντοχή στο σκελετό. Σπογγώδες οστούν συναντάται ως επί το πλείστον στους σπονδύλους, τη λεκάνη και τις επιφύσεις των μακρών οστών<sup>1</sup>.

Τα αγγεία ξεκινούν από το περίοστεο και τροφοδοτούν κυρίως τις εξωτερικές στιβάδες των οστών. Οι κεντρικές στοιβάδες της φλοιώδους ουσίας και ο μυελός των οστών αιματώνονται από την τροφοφόρο αρτηρία

[Type text]

Εικόνα 1.

Τα νεύρα των οστών βρίσκονται στο περίοστεο και συνοδεύουν την τροχοφόρο αρτηρία στο εσωτερικό του οστού.



Εικόνα 1 Οστική δομή (τροποποιημένη από bioserv.fiu.edu)

### 1.1.2 Μικροσκοπική σύσταση του οστού

Η οστική ουσία αποτελείται κατά 35% από οργανικό τμήμα και κατά 65% από ανόργανο.

Το οργανικό τμήμα περιλαμβάνει τα κύτταρα (2%) και τη θεμέλια ουσία (98%). Ο οστίτης ιστός έχει τρεις τύπους κυττάρων –οστεοβλάστες, οστεοκύτταρα και οστεοκλάστες.

Οι οστεοβλάστες προέρχονται από τα μεσεγχειματικά κύτταρα. Αποτελούν τα οστεοπαραγωγικά κύτταρα που παράγουν τη θεμέλια ουσία. Τα κύτταρα αυτά έχουν χάσει την ικανότητα διαίρεσης.



[Type text]

Τα οστεοκύτταρα είναι ώριμα οστικά κύτταρα που προέρχονται από τους οστεοβλάστες. Είναι βασικά κύτταρα του οστίτη ιστού και έχουν χάσει την ικανότητα διαίρεσης όπως οι οστεοβλάστες. . Οι οστεοκλάστες βρίσκονται στις επιφάνειες των οστών και παίζουν ρόλο στην καταστροφή της οστικής μήτρας (για την απομάκρυνση παλαιού οστού και το σχηματισμό νέου), γεγονός σημαντικό για την ανάπτυξη, την αύξηση, τη διατήρηση και την επιδιόρθωση των οστών. Το ανόργανο τμήμα του οστού αποτελείται κυρίως από κρυστάλλους υδροξυαπατίτη.

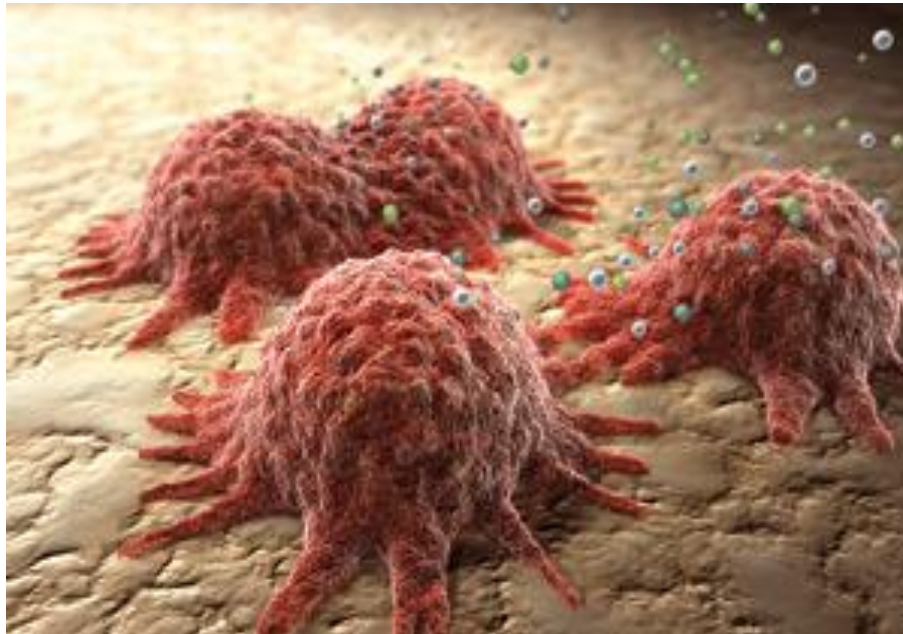
Το οστό σχηματίζεται όταν άλατα μετάλλων συσσωρεύονται σε μικροσκοπικές περιοχές μεταξύ των ινών του κολλαγόνου και κρυσταλλώνονται. Αφού γεμίσουν αυτές οι περιοχές, τα άλατα των μετάλλων εναποτίθενται γύρω από τις ίνες κολλαγόνου, όπου άλατα και κολλαγόνο προσδίδουν στα οστά τη χαρακτηριστική τους σκληρότητα. Υπάρχουν πολλές μικρές περιοχές στον οστίτη ιστό, κάποιες παρέχουν κανάλια για τα αιμοφόρα αγγεία που εφοδιάζουν τα κύτταρα των οστών με θρεπτικά συστατικά, ενώ άλλες είναι περιοχές αποθήκευσης για το μυελό των οστών.

## 1.2 Οστεοβλάστες και σχηματισμός των οστών

Οι οστεοβλάστες

Εικόνα <sup>2</sup> προέρχονται από μεσεγγυματικά κύτταρα. Αποτελούν τα οστεοπαραγωγικά κύτταρα που παράγουν τη θεμέλια ουσία. Επί πλέον παράγουν ουσίες με ρυθμιστικό ρόλο στις διάφορες λειτουργίες του οστού όπως είναι η αλκαλική φωσφατάση , η κολλαγενάση , η ιντερλευκίνη-1, η προσταγλαδίνη E2 . Ο σχηματισμός του οστού αρχίζει με την παραγωγή και εναπόθεση κολλαγόνου πρωτεογλυκανών, και μη κολλαγονικών πρωτεϊνών όπως οστεοκαλσίνη και οστική σιαλοπρωτεΐνη<sup>2</sup> .Ακολουθεί μετάλλωση και εναπόθεση κρυστάλλων υδροξυαπατίτη, αλάτων ασβεστίου και φωσφόρου. Αυτός ο συνδυασμός του κολλαγόνου και των μεταλλικών αλάτων προσδίδει στο οστό ανθεκτικότητα και ελαστικότητα.

[Type text]



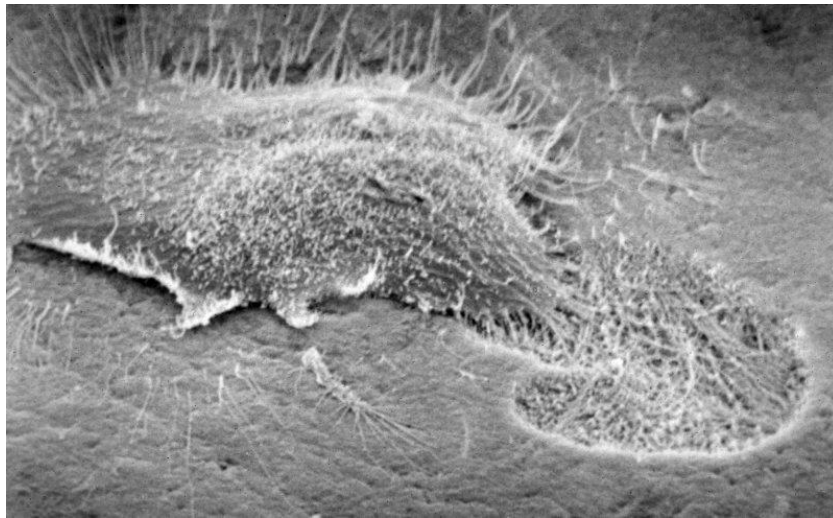
**Εικόνα 2 Οστεοβλάστης, φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο  
(τροποποιημένη από trialx.com)**

Καθώς επιμεταλλώνεται το κολλαγόνο που έχουν παράγει οι οστεοβλάστες μερικοί από αυτούς εγκλωβίζονται μέσα σε μια κυψελίδα της θεμέλιας ουσίας και μεταπίπτουν σε οστεοκύτταρα. Τα οστεοκύτταρα φαίνεται ότι είναι υπεύθυνα για τη μεταβίβαση σημάτων για τις φορτίσεις που υφίστανται τα οστά καθώς και για την ενεργοποίηση της οστικής ανακατασκευής<sup>3</sup>.

### **1.3 Οστεοκλάστες και οστική απορρόφηση**

Η οστεοκλάστη <sup>Εικόνα 3</sup> είναι το υπεύθυνο για την οστική απορρόφηση κύτταρο. Προέρχεται από πρόδρομα κύτταρα της αιμοποιητικής σειράς. Στη μεγαλύτερη αναλογία είναι πολυπύρνα γιγαντοκύτταρα που σχηματίζονται από τη συνένωση μονοκύτταρων οστεοκλαστών.

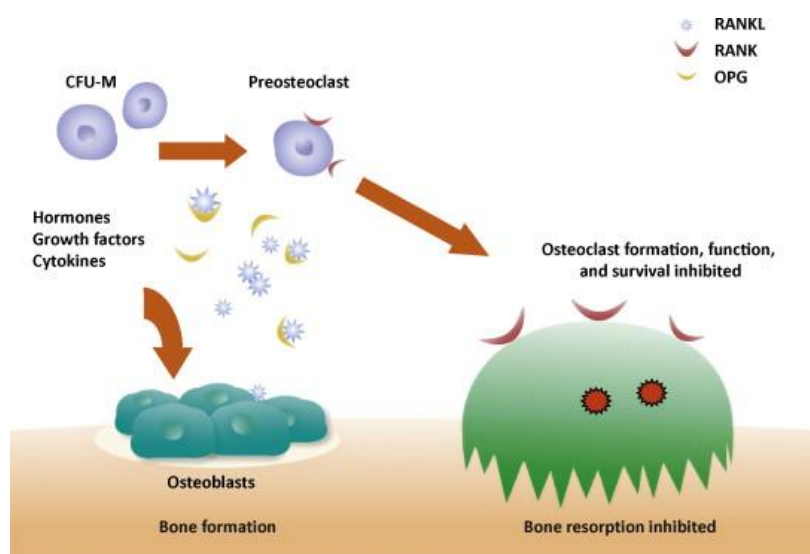
[Type text]



**Εικόνα 3 Οστεοκλάστη, φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο  
(τροποποιημένη από [www.pathologyoutlines.com](http://www.pathologyoutlines.com))**

Με την ενεργοποίηση, των οστεοκλαστών γίνεται προσκόλληση του κυττάρου στο οστό και έκκριση πρωτεολυτικών ενζύμων και ελεύθερων ριζών υδρογόνου και οξυγόνου με αποτέλεσμα την διάβρωση του μεταλλωμένου οστεοειδούς<sup>2</sup>. Τα προϊόντα αποδόμησης μεταφέρονται μέσω του κυτταροπλάσματος των οστεοκλαστών στην κυκλοφορία

Εικόνα 4.



**Εικόνα 4 Διαδικασία οστικής απορρόφησης (τροποποιημένη από  
[www.europeanurology.com](http://www.europeanurology.com))**

#### **1.4 Διάπλαση των οστών**

Η διάπλαση των οστών γίνεται συνήθως σε τρία στάδια: το υμενώδες, το χόνδρινο και το τελικό (ώριμο οστόν). Εξαιρέση αποτελούν τα περισσότερα οστά του κρανίου και η κλείδα που περνούν κατευθείαν από το υμενώδες στο τελικό στάδιο (υμενογενή οστά). Η οστεοποίηση τόσο στα υμενογενή όσο και στα χονδρογενή οστά , αρχίζει σε μια καθορισμένη χρονική περίοδο της ανάπτυξης και από ορισμένα σημεία που ονομάζονται πυρήνες οστέωσης. Για τα μακρά αυλοειδή οστά οι πυρήνες αυτοί είναι τρεις, ένας για τη διάφυση και δύο για τις επιφύσεις, εκτός από τα επιμήκη οστά χεριού και ποδιού που έχουν μια επίφυση και επομένως μόνο δύο πυρήνες οστέωσης.<sup>4</sup>

#### **1.5 Αύξηση των οστών**

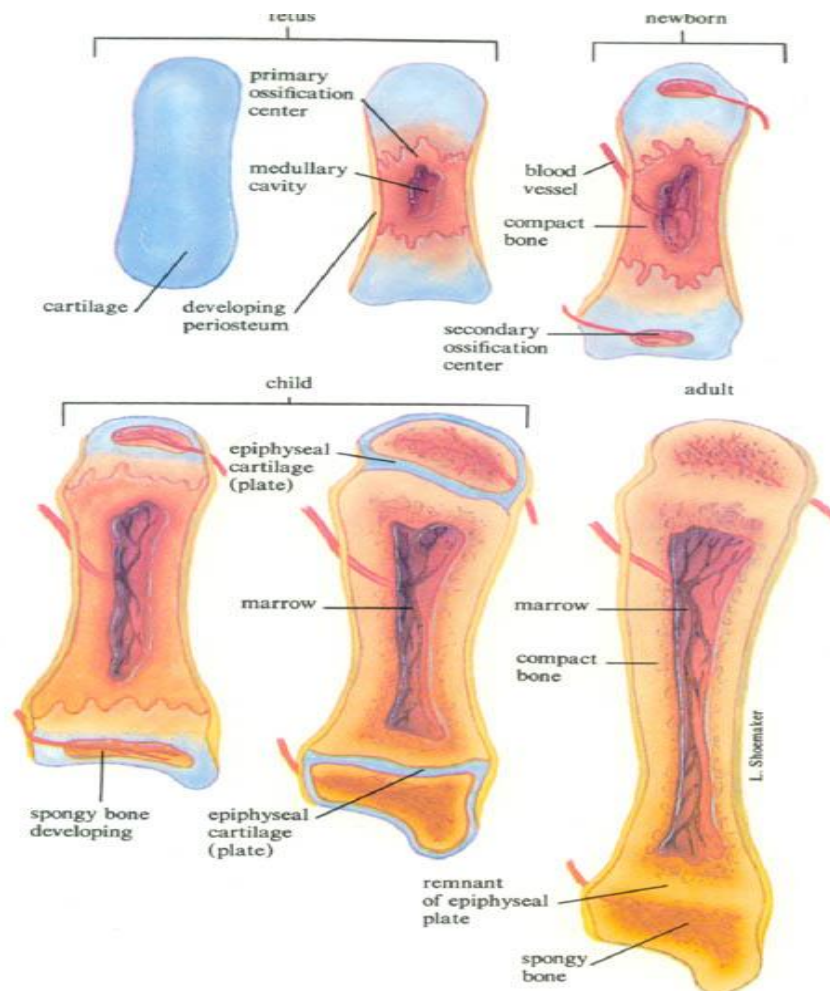
Η αύξηση των οστών σε μήκος και πάχος γίνεται με την εναπόθεση νέων στιβάδων πάνω στις προϋπάρχουσες <sup>Εικόνα 5</sup>. Η αύξηση σε πάχος γίνεται από το περιόστεο. Η αύξηση σε μήκος ειδικά στα μακρά οστά γίνεται από το συζευκτικό ή αυξητικό χόνδρο που οι παραγωγικές του στιβάδες βρίσκονται προς την επίφυση, ενώ οι στιβάδες οστέωσης προς τη μετάφυση.

Η αύξηση ενός μακρού οστού δεν γίνεται σε ίση αναλογία και στα δύο άκρα. Έτσι στα κάτω άκρα αυξάνονται περισσότερο από τους συζευκτικούς χόνδρους που είναι κοντά στο γόνατο , ενώ στα άνω άκρα από αυτούς που είναι μακριά από τον αγκώνα.

Βλάβη του συζευκτικού χόνδρου προκαλεί διαταραχή στην ανάπτυξη του οστού. Αν η καταστροφή του συζευκτικού χόνδρου είναι πλήρης τότε αναστέλλεται η ανάπτυξη του οστού.

[Type text]

Η αύξηση σε μήκος των οστών συμπληρώνεται στα κορίτσια στην ηλικία των 14-16 ετών και στα αγόρια στην ηλικία των 16-18 ετών. <sup>4</sup>



**80** Bone Growth During Fetal Development  
Figure 20.8

Rocki Lewis, Life, Copyright © 1992 Wm. C. Brown Publishers, Dubuque, Iowa. All Rights Reserved.

### Εικόνα 5 Στάδια αύξησης του οστού (τροποποιημένη από people.eku.edu)

#### 1.6 Οστική ανακατασκευή (bone remodeling)

Οστική ανακατασκευή των οστών ονομάζεται μια αρμονικά συζευγμένη διαδικασία κατά την οποία διενεργείται η απορρόφηση του ώριμου οστού από τους οστεοκλάστες και η αντικατάσταση του με νεοσχηματισμένο οστού από

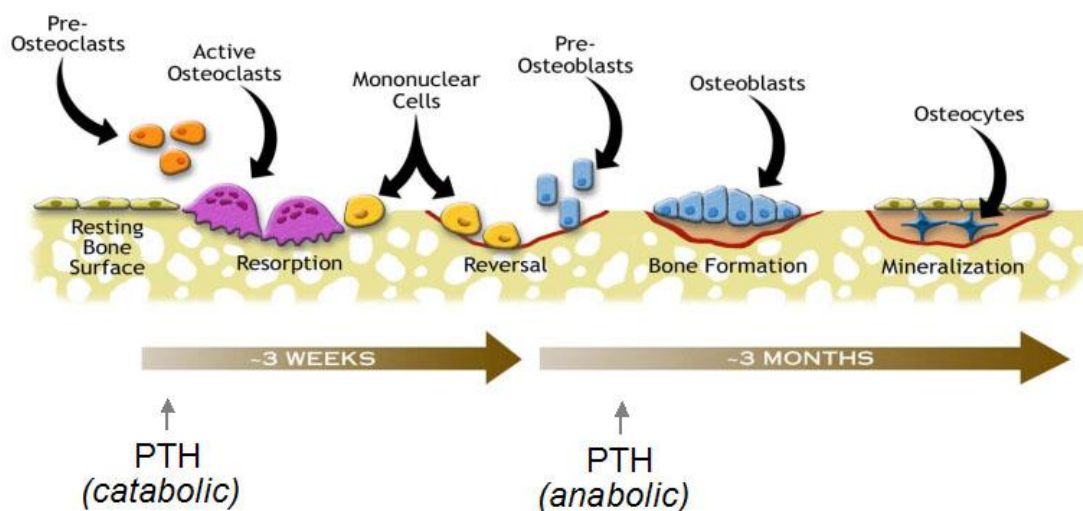
[Type text]

τους οστεοβλάστες. Οι δυο αυτές λειτουργίες επιτελούνται στην ίδια ακριβώς θέση και έτσι το σχήμα του οστού δεν αλλάζει.

Ο κύκλος της οστικής ανακατασκευής <sup>Εικόνα 6</sup> αποτελείται διαδοχικά από τις παρακάτω φάσεις:

1. Ενεργοποίηση των οστεοκλαστών.
2. Φάση απορρόφησης ώριμου οστού.
3. Ενεργοποίηση των οστεοβλαστών.
4. Φάση οστικού σχηματισμού.
5. Φάση επιμετάλλωσης και οστεοειδούς.
6. Φάση ηρεμίας.

## Bone Remodeling Cycle



**Εικόνα 6** Στάδια οστικής ανακατασκευής (τροποποιημένη από [www.lookfordiagnosis.com](http://www.lookfordiagnosis.com))

Καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τα οστά υφίστανται μία συνεχή ανανέωση μέσω της λειτουργίας της ανακατασκευής, σκοπός της οποίας είναι η

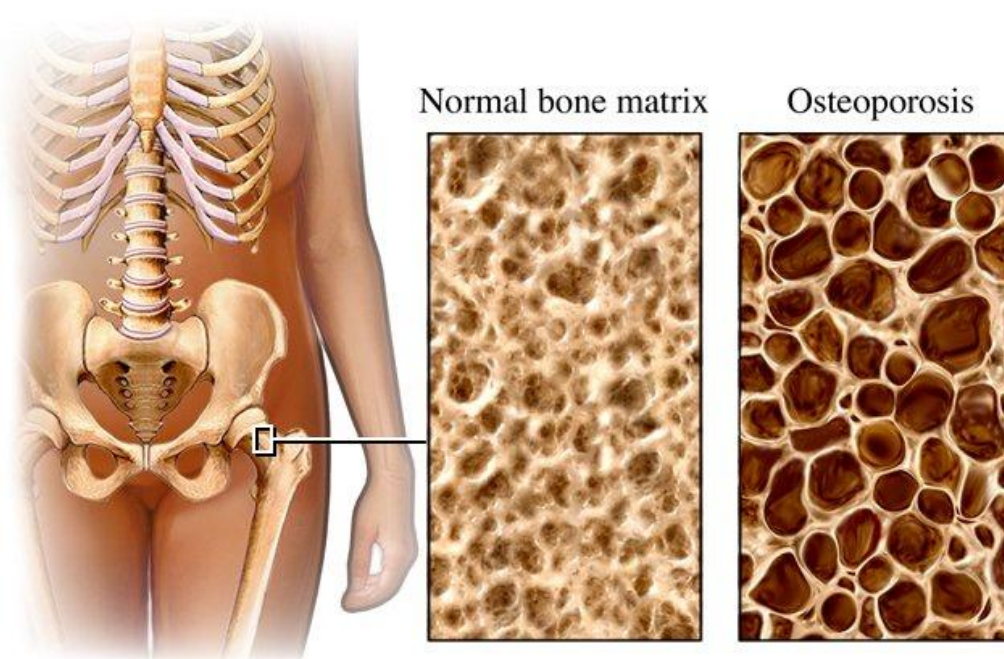
[Type text]

εξασφάλιση της μέγιστης δυνατής μηχανικής αντοχής των οστών στις καταπονήσεις τις οποίες υφίστανται και η συμβολή της στη διατήρηση της ομοιοσυστασίας του ασβεστίου του οργανισμού. Κάθε δεδομένη στιγμή το 80% του σπογγώδους οστού και το 20% του φλοιώδους οστού υφίστανται τη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής

## 1.7 Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση είναι χρόνια πάθηση του μεταβολισμού των οστών, κατά την οποία παρατηρείται σταδιακή μείωση της πυκνότητας και ποιότητάς τους, ώστε με την πάροδο του χρόνου να γίνονται πιο εύθραυστα και λεπτά

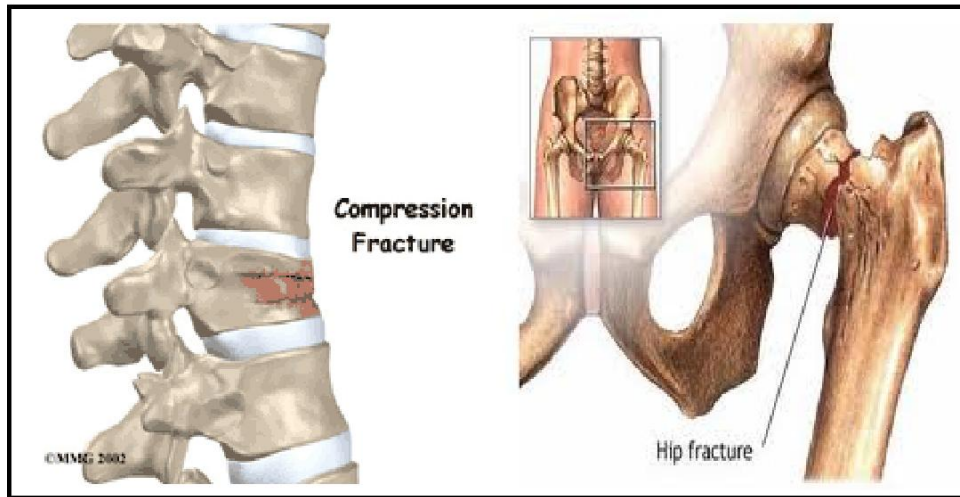
Εικόνα 7. Έτσι προκαλείται αυξανόμενος κίνδυνος κατάγματος των οστών, καθώς μειώνεται η ανθεκτικότητα και η ελαστικότητά τους.



**Εικόνα 7 Φυσιολογικό vs οστεοπορωτικό οστό (τροποποιημένη από [www.livtherapy.eu](http://www.livtherapy.eu))**

[Type text]

Τα κατάγματα μπορεί να εμφανιστούν με ή χωρίς πτώση του ασθενούς και συνήθως συμβαίνουν στα οστά του άνω άκρου (κυρίως στον καρπό), στον αυχένα του μηριαίου οστού, στη σπονδυλική στήλη <sup>Εικόνα 8</sup>, αλλά και αλλού έχοντας σαν αποτέλεσμα αύξηση των λειτουργικών διαταραχών του ασθενούς, της θνησιμότητας και του κόστους για τον ασθενή και την κοινωνία.<sup>5</sup>

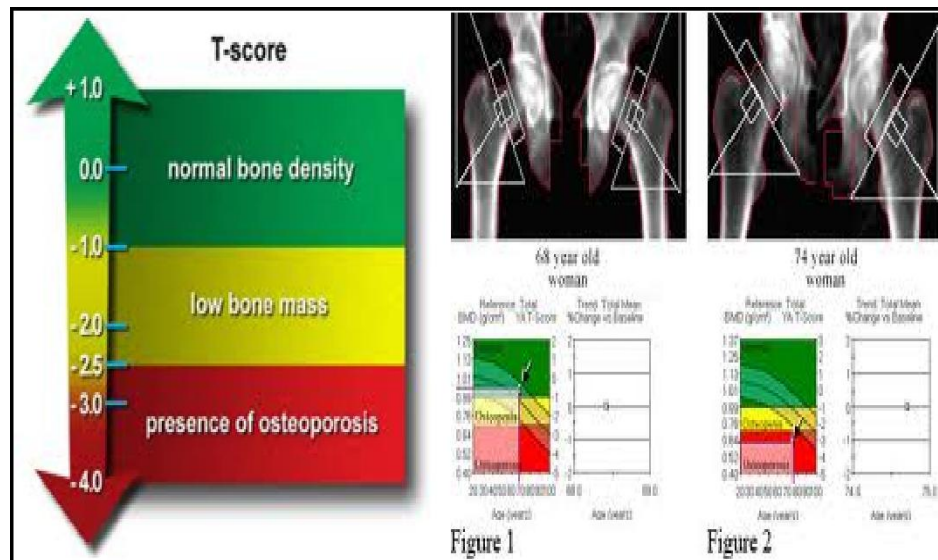


**Εικόνα 8 Οστεοπορωτικά κατάγματα σπονδυλικής στήλης και ισχίου (τροποποιημένες από [www.eorthopod.com](http://www.eorthopod.com) και [www.santarosastrength.com](http://www.santarosastrength.com) αντίστοιχα)**

Στην οστεοπόρωση η πυκνότητα των οστών (BMD = Bone Mineral Density) μειώνεται, η μικροαρχιτεκτονική των οστών αλλοιώνεται και η ποσότητα, καθώς και η ποικιλία των μη-κολλαγόνων πρωτεϊνών στα οστά μειώνονται. Το 1994, ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας όρισε την οστεοπόρωση ως οστική πυκνότητα (BMD) της τάξεως του 2,5 τυπικές αποκλίσεις ή χαμηλότερη από τη μέση τιμή για έναν υγιή, νεαρό ενήλικα <sup>Εικόνα 9</sup>.



[Type text]

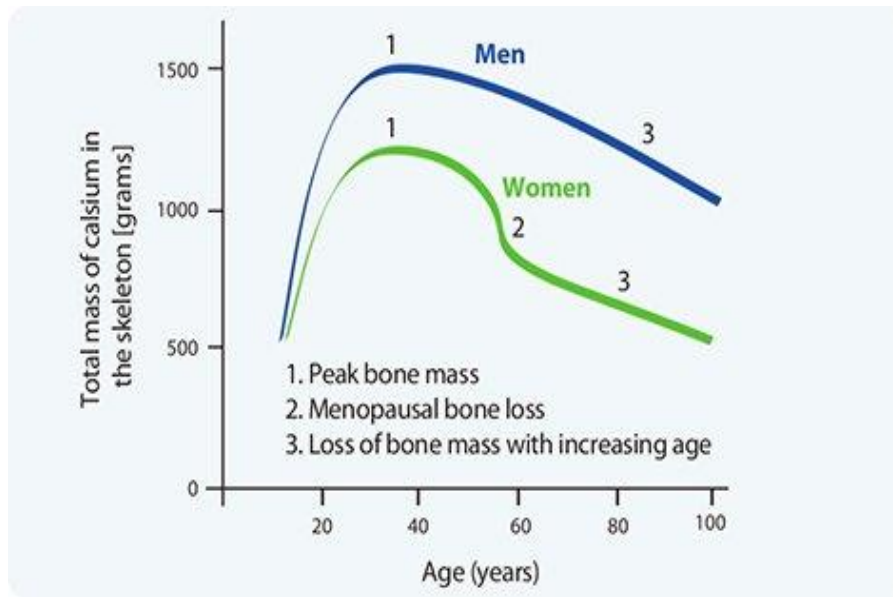


**Εικόνα 9 Μέτρηση BMD υγιούς vs οστεοπωρωτικού ασθενούς με DXA (τροποποιημένη από [myhealth.alberta.ca](http://myhealth.alberta.ca) και [www.urmc.rochester.edu](http://www.urmc.rochester.edu))**

Ωστόσο, η χαμηλή οστική πυκνότητα από μόνη της δεν μπορεί να εξηγήσει όλα τα οστεοπωρωτικά κατάγματα . Σύμφωνα με μελέτες η μέτρηση της BMD του ισχίου μπορεί να προβλέψει μόνο το 28% των καταγμάτων του ισχίου , και τα ηλικιωμένα άτομα έχουν πολλές φορές αυξημένο κίνδυνο κατάγματος του ισχίου σε σύγκριση με τους νεότερα άτομα με το ίδιο BMD .

Η πάθηση αυτή είναι περισσότερο συνηθισμένη στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, λόγω της παύσης της προστασίας που προσφέρουν στη γυναίκα τα οιστρογόνα, αλλά μπορεί να αναπτυχθεί και στους άνδρες<sup>6</sup>.

[Type text]



**Εικόνα 10 Η διακύμανση της οστικής μάζας κατά τη διάρκεια της ζωής (τροποποιημένη από e-infopagew.com)**

Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι το χαμηλό σωματικό βάρος , το κάπνισμα , η χαμηλή έκθεση στον ήλιο και διαιτητικοί παράγοντες όπως η χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμινών

Επίσης η μακρόχρονη ακινησία<sup>7</sup>(π.χ. λόγω τραυματισμού ή παράλυσης ή τοποθέτησης κάποιου γύψου ή κατάθλιψης) καθώς και η γεροντική ηλικία συνήθως συνοδεύονται από οστεοπόρωση

Πίνακας 1.

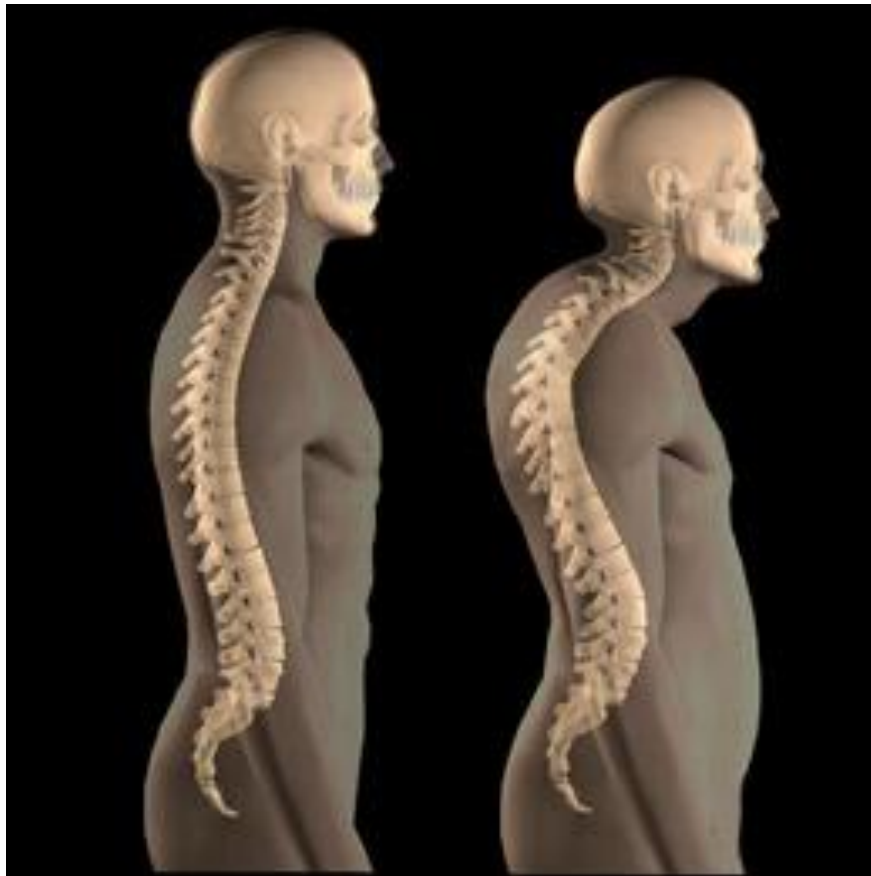
Η δευτεροπαθής οστεοπόρωση είναι αποτέλεσμα διαφόρων παθήσεων, όπως ο υπερθυρεοειδισμός, ο σακχαρώδης διαβήτης, η θαλασσαιμία, η σκλήρυνση κατά πλάκας, η μεταμόσχευση οργάνων, η γαστρεκτομή, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, διάφορες νεφρικές νόσοι, το AIDS, ενδοκρινολογικές, γενετικές νόσοι, κ.ά.

Πρωτοπαθής οστεοπόρωση	
Διαίρεση	Ομάδες Υψηλού Κινδύνου
1. Νεανική	1. Ηλικία: Προχωρημένη
2. Ιδιοπαθής/Προεμμηνόπαυσικές γυναίκες, μεσήλικες ή νέοι άνδρες	2. Φύλο: Γυναίκες
3. Εκφυλιστική (involutional) Τύπος I: Μετεμμηνόπαυσιακή Τύπος II: Γερωντική	3. Φυλή: Λευκή, Ασιατική
	4. Εμφάνιση: Μικρόσωμη ή λεπτή
	5. Εμμηνόπαυση: Πρώιμη φυσιολογική ή χειρουργική
	6. Οικογενειακό ιστορικό: Θετικό
	7. Τρόπος Ζωής: Κατάχρηση καπνίσματος και οινόπνευματων, περιορισμένη φυσική άσκηση, ανεπαρκής λήψη ασβεστίου
Δευτεροπαθής οστεοπόρωση	
1. <u>Ενδοκρινικά</u> : Υπογονασμός, υπερθυρεοειδισμός, υπερπαραθυρεοειδισμός, υπερκορτικοειδισμός, υπερπρολακτιναιμία, σακχαρώδης διαβήτης	
2. <u>Γαστρεντερικά</u> : Υφολική γαστρεκτομή, σύνδρομο κακής απορρόφησης, χρόνιας αποφρακτικός ίκτερος, πρωτοπαθής χολική κίρρωση, σοβαρή κακή θρέψη, ψυχογενής ανορεξία	
3. <u>Μυελού οστών</u> : Μυελωμάτωση, διάσπαρτος καρκίνος	
4. <u>Συνδετικού ιστού</u> : Ατελής οστεογένεση, σύνδρομο Ehlers-Danlos, σύνδρομο Marfan	
5. <u>Διάφορα</u> : Ακτινοποίηση, χρόνια αποφρακτική πνευμονολογία, χρόνιας αλκοολισμού, χρόνια χορήγηση ηπαρίνης, ρευματοειδής αρθρίτιδα	

### Πίνακας 1 Αιτίες πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης

Τα συνηθέστερα συμπτώματα της οστεοπόρωσης περιλαμβάνουν πόνο στην πλάτη (ραχιαλγία), σταδιακή απώλεια ύψους λόγω καταγμάτων στους σπονδύλους που συνήθως συνοδεύονται και από χαρακτηριστική κύφωση (κλίση του κορμού προς τα εμπρός)<sup>Εικόνα 11</sup>.

[Type text]



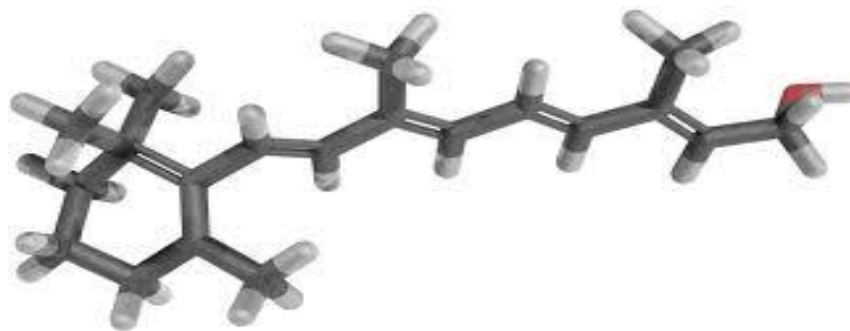
**Εικόνα 11 Χαρακτηριστική κύφωση σε οστεοπορωτικούς ασθενείς λόγω των πολλαπλών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης (τροποποιημένη από [www.hygenicblog.com](http://www.hygenicblog.com))**

Η οστεοπόρωση μπορεί να προληφθεί με τη λήψη επαρκών ποσοτήτων ασβεστίου και βιταμίνης D, άσκησης, αποφυγής καπνίσματος, αλκοολούχων ποτών και υπερβολικών ποσοτήτων καφέ ιδιαίτερα στην ηλικία που αναπτύσσεται ο σκελετός.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΒΙΤΑΜΙΝΗ Α - ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ**

Η βιταμίνη Α είναι μια ομάδα ουσιών που παίζουν σημαντικό ρόλο για την όραση, την ανάπτυξη των οστών, την αναπαραγωγή, την κυτταρική διαίρεση και διαφοροποίηση, τη συντήρηση του φυσιολογικού επιθηλιακού ιστού.

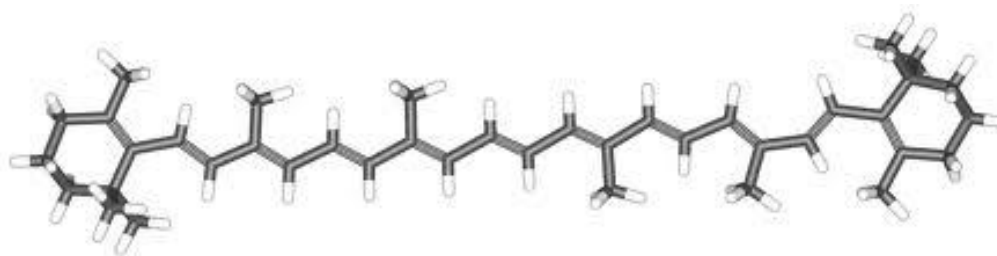
[Type text]



**Εικόνα 12 Τρισδιάστατη απεικόνιση του μορίου της ρετινόλης (τροποποιημένη από es.wikipedia.org)**

Επίσης παίζει σημαντικό ρόλο στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος, συμμετέχοντας στην παραγωγή λευκών αιμοσφαιρίων καθώς και ενισχύοντας τη δράση των λεμφοκυττάρων κατά των λοιμώξεων<sup>8</sup>. Η βιταμίνη Α (ρετινόλη) <sup>Εικόνα 12</sup> είναι λιποδιαλυτή και περιέχεται κατά κύριο λόγο στα ιχθυέλαια , το ήπαρ , τον κρόκο του αυγού , το βούτυρο και την κρέμα γάλακτος <sup>9,10</sup>. Στα λαχανικά με πράσινα και κίτρινα φύλλα περιέχεται η β-καρωτίνη

Εικόνα 13 και άλλα καρωτινοειδή (προβιταμίνες)<sup>11</sup>.



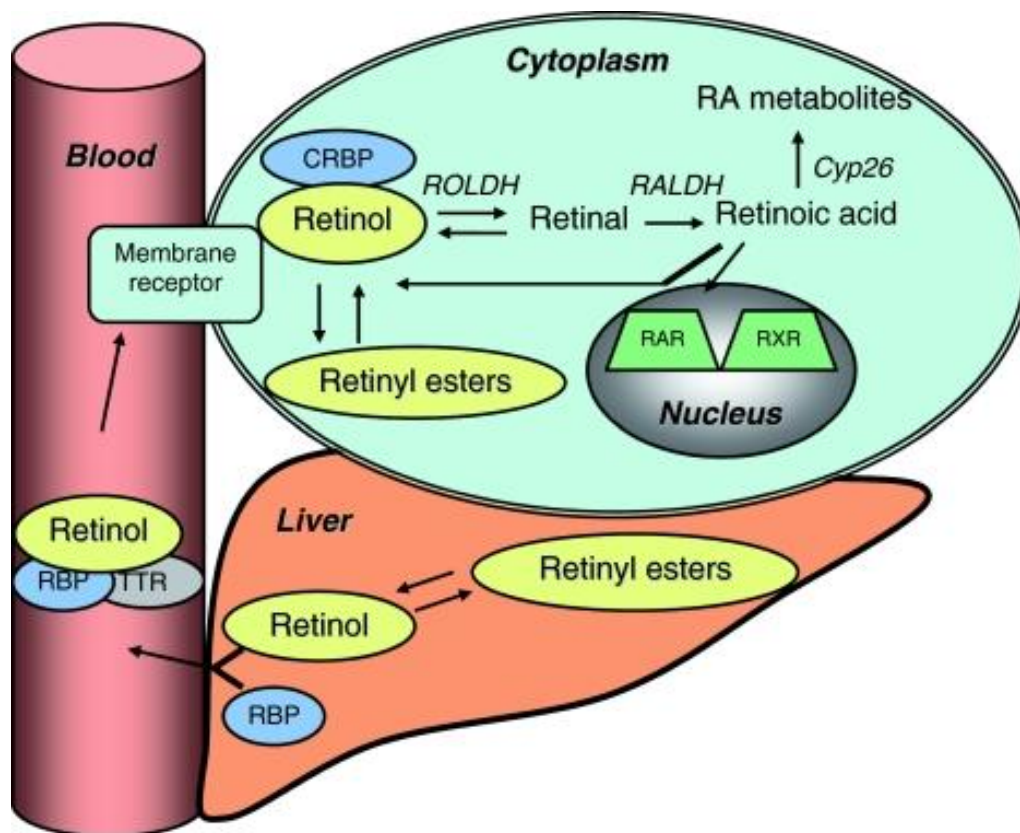
**Εικόνα 13 Τρισδιάστατη απεικόνιση του μορίου της β-καροτίνης (τροποποιημένη από en.wikipedia.org)**

## 2.1 Η βιταμίνη Α – μεταβολισμός

Η πρόσληψη, μεταφορά και αποθήκευση της βιταμίνης Α είναι καλά οργανωμένη διαδικασία , που έχει ως στόχο την παροχή στο σώμα της

[Type text]

αναγκαίας ποσότητας ρετινοειδών ακόμα και όταν η διαιτητική πρόσληψη τροφής είναι ασταθής. Ρετινοειδή λαμβάνονται με την τροφή κυρίως ως εστέρες ρετινόλης στο έντερο υδρολύονται σε ρετινόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα και απορροφώνται. Τα καροτενοειδή, κυρίως η Β-καροτίνη, διαχέονται στα επιθηλιακά κύτταρα όπου και διασπώνται από την διοξυγονάση με τελικό προϊόν τη ρετινόλη<sup>12</sup>.



**Εικόνα 14 Μεταβολισμός της βιταμίνης A (τροποποιημένη από [www.biomedsearch.com](http://www.biomedsearch.com))**

Η ρετινόλη και από τις δύο πηγές είναι εστεροποιημένη και ενσωματωμένη με χυλομικρά, μεταφέρεται μέσω της λέμφου στην κυκλοφορία και από εκεί στο ήπαρ<sup>1314</sup> Εικόνα 14.

[Type text]

Στο ήπαρ οι εστέρες ρετινόλης υδρολύονται σε ρετινόλη, η οποία είτε αποδίδεται στην κυκλοφορία ως ρετινόλη συνδεδεμένη με ειδική πρωτεΐνη (RBP Retinol Binding Protein)<sup>15</sup> καθώς και συνδεδεμένη με προαλβουμίνη (τρανσθυρετίνη) ή επανεστεροποιείται και αποθηκεύεται στο ήπαρ ως παλμιτική ρετινόλη.

Το 11-cis ισομερές της ρετινόλης (αλδεΰδη της βιταμίνης A1), συνδεδεμένη με υπόλειμμα πρωτεΐνης, σχηματίζει την προσθετική ομάδα των χρωστικών των υποδοχέων του αμφιβληστροειδούς, που εμπλέκονται στην νυκτερινή όραση, καθώς και στην όραση των χρωμάτων. Η βιταμίνη A συμμετέχει επίσης στη συντήρηση του φυσιολογικού επιθηλιακού ιστού. Τα επίπεδα ρετινόλης και καροτενοειδών συνήθως μετρώνται στο πλάσμα και τα επίπεδα αυτά είναι χρήσιμα για την εκτίμηση της ανεπάρκειας της βιταμίνης A. Ωστόσο, η αξία τους για την αξιολόγηση των επιπέδων της βιταμίνης A στον οργανισμό είναι περιορισμένη επειδή τα επίπεδα βιταμίνης A στο πλάσμα δεν μειώνονται εωσότου τα αποθέματα βιταμίνης A στο ήπαρ σχεδόν δεν έχουν εξαντληθεί<sup>16</sup>. Τα αποθέματα βιταμίνης A στο ήπαρ μπορούν να υπολογιστούν έμμεσα, μέσω της δοκιμής δόσης-απόκρισης, όπου τα επίπεδα πλάσματος ρετινόλης μετρώνται πριν και μετά τη χορήγηση μικρής ποσότητας βιταμίνης A<sup>17</sup>. Μια αύξηση του επιπέδου ρετινόλης πλάσματος κατά τουλάχιστον το 20% δηλώνει ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης A<sup>18</sup>.

## 2.2 Συνιστώμενη ημερήσια λήψη

Η συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης A σύμφωνα με τον FAO/WHO είναι 900 μg RE / d για τους άνδρες και 700 μg RE / d για τις γυναίκες<sup>19</sup> Πίνακας 2.

Ηλικία	Άνδρες	Γυναίκες	Εγκυμοσύνη	Γαλουχία
0–6 μηνών	400 mcg RAE	400 mcg RAE		
7–12 μηνών	500 mcg RAE	500 mcg RAE		

[Type text]

Ηλικία	Άνδρες	Γυναίκες	Εγκυμοσύνη	Γαλουχία
1–3 ετών	300 mcg RAE	300 mcg RAE		
4–8 ετών	400 mcg RAE	400 mcg RAE		
9–13 ετών	600 mcg RAE	600 mcg RAE		
14–18 ετών	900 mcg RAE	700 mcg RAE	750 mcg RAE	1,200mcg RAE
19–50 ετών	900 mcg RAE	700 mcg RAE	770 mcg RAE	1,300mcg RAE
51+ ετών	900 mcg RAE	700 mcg RAE		

## Πίνακας 2 Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης A

Επειδή το σώμα μετατρέπει όλες τις διαιτητικές πηγές της βιταμίνης A σε ρετινόλη, 1 μικρογραμμάριο φυσιολογικά διαθέσιμης ρετινόλης είναι ισοδύναμο με τα ακόλουθα ποσά από διαιτητικές πηγές: 1 mcg της ρετινόλης, 12 mcg της βήτα-καροτίνης, και 24 mcg α-καροτένιου ή β -κρυπτοξανθίνης. Από τα διατροφικά συμπληρώματα, το σώμα μετατρέπει 2 μικρογραμμάρια βήτα-καροτίνης σε 1 mcg της ρετινόλης. Επί του παρόντος, η βιταμίνη A είναι εισηγμένη στις ετικέτες των συμπληρωμάτων διατροφής σε διεθνείς μονάδες (IU) παρόλο που σπάνια οι επιστήμονες χρησιμοποιούν τη μονάδα αυτή για τη μέτρηση της βιταμίνης A. Τιμές μετατροπής μεταξύ mcg RAE και IU έχουν ως εξής<sup>20</sup>:

1 IU ρετινόλης = 0,3 mcg RAE

1 IU βήτα-καροτίνης από τα διαιτητικά συμπληρώματα = 0,15 mcg RAE

1 IU βήτα-καροτίνης από τα τρόφιμα = 0,05 mcg RAE

1 IU άλφα-καροτένιο ή β-κρυπτοξανθίνη = 0,025 mcg RAE

Η RAE δεν μπορεί άμεσα να μετατραπεί σε IU χωρίς να γνωρίζουμε την πηγή(ες) της βιταμίνης A. Για παράδειγμα, η συνιστώμενη ημερήσια δόση των 900 mcg RAE για εφήβους και ενήλικες άνδρες είναι ισοδύναμη με 3.000 IU, εάν η πηγή λήψης (τροφή ή συμπληρώματα διατροφής) αφορά σε ρετινόλη. Ωστόσο, αυτό το RDA είναι επίσης ισοδύναμο με 6.000 IU βήτα-καροτένιου από συμπληρώματα διατροφής, 18.000 IU βήτα-καροτίνης από τα τρόφιμα, ή



[Type text]

36.000 IU άλφα-καροτένιου ή βήτα-κρυπτοξανθίνης από τα τρόφιμα. Έτσι, μια μικτή διατροφή που περιέχει 900 mcg RAE μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 3.000 και 36.000 IU βιταμίνης A, ανάλογα με τα τρόφιμα που καταναλώνονται.

Η πραγματική πρόσληψη βιταμίνης A του πληθυσμού ποικίλλει σημαντικά. Στη μελέτη Nurses Health, 14% των γυναικών είχαν πρόσληψη κάτω από τη συνιστώμενη ημερήσια τροφική δόση, ενώ το 21% ανέφερε πρόσληψη που υπερβαίνει το ανεκτό ανώτατο όριο<sup>21</sup>. Ο μέσος όρος πρόσληψης βιταμίνη A στη Σουηδία είναι 1.300 μg RE / d για τους άνδρες και 1.100 μg RE /d για τις γυναίκες, το οποίο είναι υψηλό σε σχέση με τις χώρες της Νότιας Ευρώπης<sup>22</sup>. Στη Νορβηγία, η πρόσληψη είναι ακόμη υψηλότερη (1.900 μg / d για τους άνδρες και 1.600 μg /d για τις γυναίκες)<sup>23</sup>.

## **2.3 Διαιτητικές πηγές πρόσληψης βιταμίνης A.**

### **2.3.1 Τροφή**

Η συγκέντρωση προσχηματισμένης βιταμίνης A είναι υψηλότερη στο ήπαρ και τα ιχθυέλαια<sup>24</sup>. Άλλες πηγές προσχηματισμένης βιταμίνης A είναι το γάλα και τα αυγά, τα οποία περιλαμβάνουν επίσης κάποια προβιταμίνη A. Οι περισσότερες διατροφικές προβιταμίνες A προέρχεται από τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, το πορτοκαλί, τα κίτρινα λαχανικά, τα προϊόντα τομάτας, φρούτων και ορισμένα φυτικά έλαια. Οι κορυφαίες πηγές λήψης της βιταμίνης A στη διατροφή των ΗΠΑ περιλαμβάνουν γαλακτοκομικά προϊόντα, συκώτι, ψάρι, και τα εμπλουτισμένα με βιταμίνη A δημητριακά. Οι κορυφαίες πηγές της προβιταμίνης A είναι τα καρότα, μπρόκολο, πεπόνι, κολοκύθι.

Τα τρόφιμα από ζωικές πηγές στον Πίνακα 3 περιέχουν κυρίως προσχηματισμένη βιταμίνη A, οι φυτικές τροφές έχουν προβιταμίνη A, και τα τρόφιμα με ένα μείγμα συστατικών που προέρχονται από ζώα και φυτά περιέχουν τόσο προσχηματισμένη βιταμίνη A όσο και προβιταμίνη A <sup>Πίνακας 3</sup>.

[Type text]

### Πίνακας 3 Επιλεγμένες διατροφικές πηγές βιταμίνης A

Τροφή	mcg ανά μερίδα	RAE ανά μερίδα	IU ανά μερίδα	% ΣΗΠ*
Γλυκοπατάτα, ψημένη με τη φλούδα, 1 ολόκληρη	1,403		28,058	561
Βοδινό συκώτι, τηγανητό, 85 γραμμ.	6,582		22,175	444
Σπανάκι, κατεψυγμένο, βρασμένο, ½ φλιτζάνι	573		11,458	229
Καρότα, ωμά, ½ φλιτζάνι	459		9,189	184
Κολοκυθόπιτα, εμπορίου, 1 τεμάχιο	488		3,743	249
Πεπόνι, ωμό, ½ φλιτζάνι	135		2,706	54
Πιπεριά, γλυκιά, κόκκινη, ωμή, ½ φλιτζάνι	117		2,332	47
Μάγκο, ωμό, 1 ολόκληρο	112		2,240	45
Φασόλια μαυρομάτικα, βραστά, 1 φλιτζάνι	66		1,305	26
Βερίκοκα, ξερά, 10 μισά	63		1,261	25
Μπρόκολο, βραστό, ½ φλιτζάνι	60		1,208	24
Παγωτό, γαλλική βανίλια, 1 φλιτζάνι	278		1,014	20
Τυρί, ρικότα, μερικώς αποβουτυρωμένο, 1 φλιτζάνι	263		945	19
Χυμός ντομάτας, κονσέρβα, ¾ φλιτζανιού	42		821	16
Ρέγγα, τουρσί, 85 γραμμ	219		731	15
Έτοιμα προς κατανάλωση δημητριακά, ενισχυμένο με 10% του ΣΗΠ για τη βιταμίνη A, ¾ -1	127–149		500	10
Γάλα, χωρίς λιπαρά ή άπαχο, με βιταμίνη A και βιταμίνη D, 1 φλιτζάνι	149		500	10
Ψημένα φασόλια, κονσέρβα, 1 φλιτζάνι	13		274	5
Αυγό, βραστό, 1 μεγάλο	75		260	5
Σολωμός, , μαγειρεμένος, 85 γραμμ	59		176	4
Γιαούρτι, σκέτο, με χαμηλά λιπαρά, 1 φλιτζάνι	32		116	2
Φυστίκια, ξηρά ψητά, 28 γραμμ	4		73	1
Τόνος, σε κονσέρβα με λάδι, στραγγισμένο, 85 γραμμ	20		65	1
½ Στήθος κοτόπουλο, ψητό	5		18	0

[Type text]

\*ΣΗΠ- συνιστώμενη ημερησία παροχή. ΣΗΠ αναπτύχθηκε από την αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για να βοηθήσει τους καταναλωτές να συγκρίνουν την περιεκτικότητα σε θρεπτικά συστατικά των προϊόντων στο πλαίσιο της συνολικής διαίτας. Το ΣΗΠ για τη βιταμίνη Α είναι 5.000 IU για ενήλικες και παιδιά ηλικίας 4 ετών και άνω. Τα τρόφιμα που παρέχουν 20% ή περισσότερο του ΣΗΠ θεωρούνται υψηλές πηγές πρόσληψης της θρεπτικής ουσίας, εν προκειμένω της βιταμίνης Α.

### **2.3.2 Συμπληρώματα διατροφής**

Η βιταμίνη Α είναι διαθέσιμη σε πολυβιταμίνες αλλά και ως αυτόνομο συμπλήρωμα διατροφής, συνήθως με τη μορφή οξικής ρετινόλης ή παλμιτικής ρετινόλης. Ένα μέρος της βιταμίνης Α σε μερικά συμπληρώματα είναι με τη μορφή β-καροτένιου και το υπόλοιπο προσχηματισμένη βιταμίνη Α. Άλλες περιέχουν μόνο προσχηματισμένη βιταμίνη Α ή μόνο βήτα-καροτίνη. Οι ετικέτες των συμπληρωμάτων δείχνουν συνήθως το ποσοστό της κάθε μορφής βιταμίνης Α. Η ποσότητα της βιταμίνης Α στα συμπληρώματα διατροφής κυμαίνεται ευρέως. Τα πολυβιταμινούχα συμπληρώματα συνήθως περιέχουν 2,500-10,000 IU βιταμίνης Α, συχνά με τη μορφή τόσο ρετινόλης όσο και βήτα-καροτίνης. Περίπου 28% -37% του γενικού πληθυσμού χρησιμοποιεί συμπληρώματα που περιέχουν βιταμίνη Α<sup>25</sup>.

## **2.4 Υπερβιταμίνωση Α**

### **2.4.1 Οξεία δηλητηρίαση**

Η υπέρμετρη πρόσληψη βιταμίνης Α μπορεί να είναι οξεία είτε χρόνια. Οξεία τοξικότητα σε παιδιά προκύπτει με τη χορήγηση μεγάλων δόσεων (>300.000 IU ή 100.000 μg), η οποία εκδηλώνεται ως αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης και εμέτους. Η ανάνηψη είναι αυτόματη χωρίς υπολειπόμενη βλάβη. Θανατηφόρα κρούσματα δεν έχουν ανακοινωθεί. Μέσα σε λίγες ώρες μετά

[Type text]

την πρόσληψη αρκετών εκατομμυρίων μονάδων βιταμίνης A από συκώτι πολικής άρκτου είτε φώκιας από εξερευνητές της περιοχής της αρκτικής, παρατηρήθηκε υπνηλία , ευερεθιστότητα κεφαλαλγία και έμετος με απώτερο επακόλουθο την απολέπιση του δέρματος. Τα δισκία που περιέχουν βιταμίνη A , τα οποία διατίθενται για την προφύλαξη και ανακούφιση από ηλιακά εγκαύματα, σε πολλές περιπτώσεις , έχουν προκαλέσει οξεία υπερβιταμίνωση A ακόμα και όταν αυτά λαμβάνονται σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

#### **2.4.2 Χρόνια δηλητηρίαση**

Χρόνια δηλητηρίαση σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικους συνήθως αναπτύσσεται μετά μακροχρόνια λήψη δόσεων άνω των 100.000 IU(33.000 μg)/24ωρο. Στα βρέφη μπορεί να εμφανίζονται ενδείξεις τοξικότητας μέσα σε λίγες εβδομάδες όταν τους χορηγούνται 20.000 ως 60.000 IU (6.000 ως 20.000 μg)/24ωρο υδροδιαλυτής βιταμίνης A. Η τακτική κατανάλωση βοδινού ήπατος αποτελεί συχνή αιτία υπερβιταμίνωσης σε ενήλικους στις ΗΠΑ. Ελαττώματα σε νεογνά παρατηρήθηκαν όταν οι μητέρες τους κατά την κύηση είχαν λάβει 13-cis-ρετινοϊκό οξύ (ισοτρετινοΐνη) για δερματοπάθεια.

#### **2.4.3 Κλινικά ευρήματα**

Η χρόνια υπερκατανάλωση βιταμίνης A ή ρετινοειδών μπορεί να προκαλέσει τις εξής εκδηλώσεις<sup>26 27</sup>

1. Νευρολογικές εκδηλώσεις (απάθεια, αύξηση ενδοκρανιακής πίεσης, ευερεθιστότητα, κεφαλαλγία)
2. Μειωμένη πρόσληψη βάρους
3. Γαστρεντερικές εκδηλώσεις (ανορεξία, ναυτία, έμετοι, κοιλιακός πόνος, ηπατομεγαλία)
4. Οφθαλμικές εκδηλώσεις (οίδημα οπτικής θηλής, φωτοφοβία)
5. Μυοσκελετικές εκδηλώσεις (περιορισμό της κινητικότητας με επώδυνη διόγκωση των οστών, ιδιαίτερα των κάτω άκρων, μυαλγίες,

[Type text]

αρθραλγίες, προβολή των πηγών του κρανίου, κρανιόφθιση, καθυστέρηση της ανάπτυξης)

6. Βλεννογονοδερματικές αλλοιώσεις (ερύθημα, αλωπεκία, σμηγματορροϊκές δερματικές αλλοιώσεις, γωνιακή συγχειλίτιδα, απολέπιση παλαμών και πελμάτων, κνησμό, ξηρότητα δέρματος - βλεννογόνων <sup>Εικόνα 15</sup> )
7. Υπερασβεστιαμία (λόγω της αύξησης της λειτουργικότητας της αλκαλικής φωσφατάσης).



**Εικόνα 15 Δερματικές αλλοιώσεις σε υπερβιταμίνωση Α (τροποποιημένη από trialx.com)**

#### **2.4.4 Ακτινολογικά ευρήματα**

Φλοιώδης υπερόστωση . Είναι αποτέλεσμα εναπόθεσης περιεστικού οστού και τυπικό ακτινολογικό εύρημα της υπερβιταμίνωσης Α. Εντοπίζεται στις διαφύσεις, συνήθως της ωλένης και των μεταταρσίων, λιγότερο συχνά, στα μηριαία, τα βραχιόνια και τα μετακάρπια και σπάνια, στη γνάθο. Συνίσταται σε μεταφυσιακές αλλοιώσεις (διεύρυνση και κυπελλοειδής διαμόρφωση των μεταφύσεων με συνοδό υπερτροφία των επιφύσεων <sup>Εικόνα 16</sup>), συχνότερα στο κάτω πέρασ του μηριαίου.

[Type text]



**Εικόνα 16 Κυπελλοειδής διαμόρφωση των μεταφύσεων και φλοιώδης υπερόστωση της διάφυσης (τροποποιημένη από [www.lookfordiagnosis.com](http://www.lookfordiagnosis.com) και [radiographics.rsna.org](http://radiographics.rsna.org) αντίστοιχα.)**

Διάσταση των ραφών του κρανίου και υπερόστωση των ινιακών και κροταφικών οστών

Εικόνα 17.



**Εικόνα 17 Υπερόστωση ινιακών και κροταφικών οστών**

(τροποποιημένη από rad.usuhs.edu)

#### 2.4.5 Διάγνωση

Οι φυσιολογικές τιμές της βιταμίνης A στο πλάσμα κυμαίνονται από 20 ως 50 μg/dL. Σε υπερβιταμίνωση A τα επίπεδα στο αίμα σε κατάσταση νηστείας μπορεί να υπερβαίνουν τα 100 μg/dL, μετρήθηκαν δε τιμές μέχρι και 2000 μg/dL. Η διαφορική διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη καθώς τα συμπτώματα είναι ποικίλα και παράξενα.

#### 2.4.6 Πρόγνωση και θεραπεία

Η πρόγνωση είναι εξαιρετική. Τα συμπτώματα και σημεία συνήθως εξαφανίζονται μέσα σε 1 ως 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της πρόσληψης βιταμίνης A.

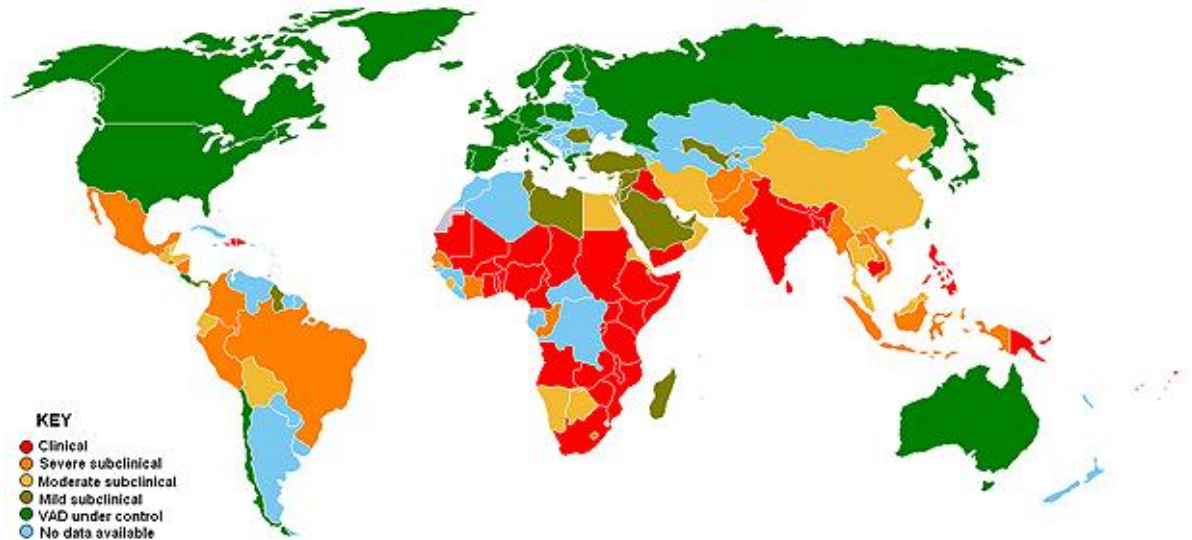
### 2.5 Υποβιταμίνωση A

Ανεπάρκεια της βιταμίνης A συναντάται σπάνια στις ανεπτυγμένες χώρες. Ωστόσο, η ανεπάρκεια βιταμίνης A είναι κοινή σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες, συχνά επειδή οι κάτοικοι έχουν περιορισμένη πρόσβαση σε τρόφιμα που περιέχουν προσχηματισμένη βιταμίνη A από ζωικής ή φυτικής προέλευσης τρόφιμα λόγω της φτώχειας.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, 190 εκατομμύρια παιδιά προσχολικής ηλικίας και 19,1 εκατομμύρια έγκυες γυναίκες σε όλο τον κόσμο έχουν συγκέντρωση ρετινόλης ορού κάτω από 0,70 μg/L<sup>28</sup> Εικόνα 18.

Στις αναπτυσσόμενες χώρες, η ανεπάρκεια βιταμίνης A αρχίζει συνήθως κατά τη βρεφική ηλικία, όταν τα παιδιά δεν λαμβάνουν επαρκείς ποσότητες πρωτογάλακτος ή μητρικού γάλακτος.

[Type text]



**Εικόνα 18** Περιοχές του πλανήτη στις οποίες παρατηρείται υποβιταμίνωση A (τροποποιημένη από [en.wikipedia.org](http://en.wikipedia.org))

### 2.5.1 Αιτιολογία

Η πρωτογενής ανεπάρκεια της βιταμίνης A συνήθως προκαλείται από παρατεταμένη απουσία της από την τροφή. Είναι ενδημική σε περιοχές όπως της νότιας και ανατολικής Ασίας όπου το ρύζι, που στερείται καρωτίνης, αποτελεί το κυριότερο είδος διατροφής. Η δευτερογενής ανεπάρκεια μπορεί να οφείλεται σε ανεπαρκή μετατροπή της καροτίνης, είτε σε διαταραχή της απορρόφησης, της αποθήκευσης είτε της μεταφοράς της βιταμίνης A. Η διαταραχή της απορρόφησης είτε της αποθήκευσης είναι πιθανή στην ιδιόπαθη στεατόρροια, την κυστική ίνωση, τις εγχειρήσεις του παγκρέατος, της παράκαμψης του δωδεκαδακτύλου, συγγενούς μερικής απόφραξης της νήστιδας, απόφραξης των χοληφόρων, στη λαμβλίαση και την κίρρωση του ήπατος. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης A είναι συχνή σε υποσιτισμό πρωτεΐνης – ενέργειας (μαρασμός ή kwashiorkor), όχι μόνο γιατί το διαιτολόγιο είναι ανεπαρκές σε βιταμίνη A, αλλά επίσης και γιατί η μεταφορά και αποθήκευση της βιταμίνης A είναι ελαττωματικές. Τα αποθέματα του ήπατος εξαντλούνται (σε περιπτώσεις ανεπάρκειας) πριν να αρχίσει η ελάττωση του επιπέδου στο



[Type text]

πλάσμα , που ακολουθείται μεταγενέστερα από τη δυσλειτουργία του αμφιβληστροειδούς και τελικά από δομικές αλλοιώσεις των επιθηλίων.

### 2.5.2 Συμπτώματα και σημεία

Η βαρύτητα των επιδράσεων της ανεπάρκειας της βιταμίνης A είναι αντίστροφα ανάλογη προς την ηλικία. Η καθυστέρηση της αύξησης του σώματος αποτελεί σύνηθες σημείο στα παιδιά. Αυξημένη επιρρέπεια στις λοιμώξεις παρατηρείται σε όλες τις ηλικίες. Οι παθογνωμονικές αλλοιώσεις περιορίζονται στους οφθαλμούς. Η περιθυλακίτιδα του δέρματος δεν είναι ειδική και εμφανίζεται σποραδικά. Η αποξήρανση του επιπεφυκότα του οφθαλμικού βολβού συνίσταται σε αποξήρανση ,πάχυνση , ρυτίδωση και χρώση σαν από λάσπη. Σε προχωρημένη ανεπάρκεια, τα στίγματα **Bitot** ( επιφανειακές αφρώδεις κηλίδες που αποτελούνται από επιθηλιακά αποπεπτωκτά κύτταρα και εκκρίσεις στον εκτεθειμένο επιπεφυκότα του βολβού)

Εικόνα 19,είναι πολύ πιθανό να οφείλονται σε ανεπάρκεια βιταμίνης A όταν είναι μεγάλες και εμφανίζονται σε μικρά παιδιά μαζί με άλλες ενδείξεις για υποβιταμίνωση A



[Type text]

**Εικόνα 19 Στίγματα Bitot σε υποβιταμίνωση Α(αριστερή εικόνα)  
,κερατοειδής ξηρωτικός, διηθημένος και μουντός (δεξιά εικόνα)  
(τροποποιημένη από [www.eyeworld.org](http://www.eyeworld.org))**

Ο κερατοειδής ,σε αρχική φάση ,καθίσταται ξηρωτικός, διηθημένος και μουντός

Εικόνα 19.Γρήγορα επέρχεται κερατομαλάκυνση ,με υγροποίηση μέρους, είτε και ολόκληρου του κερατοειδούς , η οποία οδηγεί σε ρήξη του , με έκθλιψη του περιεχομένου του οφθαλμικού βολβού και επακόλουθη ρίκνωση και ατροφία του (rphthisis bulbi), είτε σε πρόσθια εξόγκωση και τύφλωση <sup>Εικόνα 20</sup> .



**Εικόνα 20 Πρόσθια εξόγκωση και τύφλωση σε βαρείας μορφής  
ανεπάρκειας βιταμίνης Α (τροποποιημένη απο [eyerpathologist.com](http://eyerpathologist.com))**

Σημάδια έλλειψης της βιταμίνης Α αποτελούν επίσης, διάφορες αλλοιώσεις στον βλεννογόνο του στόματος, στον φάρυγγα και στις αναπνευστικές οδούς. Μπορεί, ακόμα, να οδηγήσει σε κακό σχηματισμό των δοντιών και σε ανεπαρκή ανάπτυξη των οστών. Η θνητότητα σε προχωρημένες καταστάσεις είναι υψηλή (50% ή και μεγαλύτερη).

### 2.5.3 Διάγνωση και εργαστηριακά ευρήματα

[Type text]

Ενδείξεις για εξάντληση της βιταμίνης δεν μπορούν να ληφθούν κατά το προκλινικό στάδιο, εκτός από το ιστορικό ανεπαρκούς πρόσληψης. Τα επίπεδα ρετινόλης στο πλάσμα ελαττώνονται όταν τα αποθέματα του ήπατος εξαντληθούν. Το φυσιολογικό πλαίσιο είναι 20 ως 50 µg/dL. Τα 10 ως 19 µg/dL είναι χαμηλά και <10 µg/dL υποδηλώνουν ανεπάρκεια. Η μέση τιμή RBP (Retinol Binding Protein) στο πλάσμα είναι 47 µg/dL για τον ενήλικο άνδρα και 42 µg/dL για τη γυναίκα. Μέχρι την ηλικία των 10 ετών το πλαίσιο είναι 20 ως 30 µg/dL. Η βιταμίνη A και η RBP μειώνονται επίσης σε οξείες λοιμώξεις. Άλλα αίτια νυκταλωπίας (πχ μελαγχρωστική αμφιβληστροειδίτιδα) πρέπει να αποκλείονται. Οι δευτεροπαθείς λοιμώξεις μπορεί να επιπλέκουν τις αλλοιώσεις του κερατοειδούς. Η δοκιμασία με θεραπευτικές δόσεις βιταμίνης A μπορεί να υποβοηθήσει τη διάγνωση.

#### **2.5.4 Προφύλαξη**

Η ξηροφθαλμία αποτελεί τη μείζονα αιτία τύφλωσης μικρών παιδιών στις περισσότερες αναπτυσσόμενες χώρες, όπου οι προφυλακτικές δόσεις των 200.000 IU (66.000 µg) ελαιώδους διαλύματος παλμιτικής βιταμίνης A από το στόμα ανά 3 έως 6 μήνες συνιστώνται για όλα τα παιδιά 1 έως 4 ετών.

#### **2.5.5 Θεραπεία**

Το αίτιο πρέπει να διορθώνεται και η βιταμίνη A να χορηγείται σε θεραπευτικές δόσεις αμέσως, η χορήγηση δε συνεχίζεται με δόσεις συντήρησης ,ανάλογα με τις ανάγκες. Παλμιτική βιταμίνη A σε ελαιώδες διάλυμα χορηγείται σε δόση 200.000 IU (66.000 µg) για δύο ημέρες κατά συνέχεια και μια φορά πριν την έξοδο από το νοσοκομείο. Τα πρώτα αποτελέσματα της αγωγής φαίνονται 7 έως 10 ημέρες μετά. Σε περίπτωση εμέτων ή δυσαπορρόφησης χορηγείται ενδομυϊκώς η υδατοδιαλυτή μορφή της βιταμίνης A.

[Type text]

Η παρατεταμένη καθημερινή χορήγηση μεγάλων δόσεων ,ιδιαίτερα σε βρέφη ,πρέπει να αποφεύγεται γιατί το αποτέλεσμα μπορεί να είναι η υπερβιταμίνωση

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΒΙΤΑΜΙΝΗ Α – ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΟΣΤΑ**

Από το 1933, διαπιστώθηκε ότι οι βιταμίνη Α προκαλεί ανωμαλίες των οστών<sup>29 30</sup>. Η εναπόθεση του ασβεστίου στους μαλακούς ιστούς (προοδευτική ασβέστωση, οστεοποίηση, και την αναδιαμόρφωση του πρόσθιου επιμήκη σπονδυλικού συνδέσμου), η δημιουργία νέου οστού, η οστική απορρόφηση, και η οστεοπόρωση έχουν συνδεθεί με την τοξικότητα της βιταμίνης Α στον άνθρωπο<sup>31 32</sup>. Τόσο η ανεπάρκεια όσο και η υπερβολική λήψη βιταμίνης Α είναι επικίνδυνα για τον οργανισμό. Υποβιταμίνωση Α συνήθως δεν συναντάται σε καλά σιτιζόμενους πληθυσμούς, αλλά σε υποσιτιζόμενους πληθυσμούς είναι ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα διατροφής. Δεδομένου ότι τα καροτενοειδή δεν προκαλούν υπερβιταμίνωση Α σε πειραματόζωα και δεν υπάρχουν αναφορές τοξικότητας από βιταμίνη Α, ακόμη και μετά την υπερδοσολογία των καροτενοειδών<sup>33 34</sup>, οι ακόλουθες εργασίες θα επικεντρωθούν στην τοξικότητα των ρετινοειδών.

#### **3.1 Μελέτες που παρουσιάζουν αρνητική επίδραση της βιταμίνης Α στα οστά**

Στη βιβλιογραφία περιγράφεται σειρά περιπτώσεων υπερβιταμίνωσης Α σε παιδιά και ενήλικες που έχουν κάνει μακροχρόνια λήψη ρετινοειδών για τη θεραπεία διάφορων δερματολογικών παθήσεων. Τα ρετινοειδή επηρεάζουν την επιδερμική ανάπτυξη των κυττάρων. Η καταστολή της κερατινοποίησης είναι μια ωφέλιμη δράση της Vit A που αξιοποιείται για την θεραπεία πολλών δερματικών παθήσεων<sup>35</sup>. Τα ρετινοειδή (ισοτρετινοΐνη, ετρετινάτη, trans-ακιτρεΐνη) χρησιμοποιούνται συστηματικά για τη θεραπεία της ψωρίασης, ακμής, σημγματόρροιας, λευχαιμίας και του καρκίνου του δέρματος<sup>36</sup>.

[Type text]

Δεκατρείς ασθενείς (ηλικίας 9 έως 46 ετών) λαμβάνουν ισοτρετινοΐνη για τουλάχιστον 16 μήνες, λόγω των διαταραχών της κερατινοποίησης<sup>37</sup>, η δόση της ισοτρετινοΐνης κυμαίνονταν από 40 έως 160 mg / ημέρα για χρονικό διάστημα 16 έως 110 μήνες. Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και σε ακτινολογικό έλεγχο στον οποίο υποβλήθηκαν όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη ανευρέθηκαν τα παρακάτω ακτινογραφικά ευρήματα :

1. Παρουσία οστεόφυτων στα σπονδυλικά σώματα.
2. Οστεοποίηση κάτωθεν του πρόσθιου τόξου του Άτλαντα και των περιαρθρικών συνδέσμων των άπω φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων.
3. Ακτινολογική εικόνα οστεοπόρωσης.
4. Οστεοποίηση του επιγονατιδικού συνδέσμου.

Σε άλλη μελέτη 39 παιδιά λαμβάνουν ετρετινάτη (33 από αυτά για 1 έτος και τα υπόλοιπα 6 για περίοδο 8 έως 9 ετών) και μετά την αγωγή υποβάλλονται σε ακτινολογικό έλεγχο<sup>38</sup>. Επίδραση της αγωγής παρατηρήθηκε στα οστά των παιδιών που έκαναν μακροχρόνια λήψη της ετρετινάτης (μετά το 4-5 έτος παρατηρήθηκε αυξημένη οστική απορρόφηση και οστική ανακατασκευή) ενώ στα παιδιά που έλαβαν το φάρμακο για ένα έτος δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες όσον αφορά τα οστά.

Οι Montag M et al. υπέβαλαν σε μακροχρόνια αγωγή με συνθετικά ρετινοειδή για δερματολογική νόσο 31 ασθενείς<sup>39</sup>. Από αυτούς μόνο οι 9 είχαν ακτινολογικώς τεκμηριωμένη επίδραση της μακροχρόνιας χορήγησης ρετινοειδών στα οστά και τα μαλακά μόρια (επιγονατιδικός σύνδεσμος πρόσθιος-οπίσθιος επιμήκης σύνδεσμος ,μεσόστεος υμένας).

Στη Σουηδία οι Melhus et al<sup>40</sup> πραγματοποίησαν ταυτόχρονα 2 μελέτες , μια συγχρονική μελέτη και μια ένθετη μελέτη ασθενών-μαρτύρων σε δυο νομούς της χώρας. Για τη συγχρονική μελέτη, 175 γυναίκες 28 έως 74 ετών επιλέχθηκαν τυχαία. Για την ένθετη μελέτη ασθενών-μαρτύρων, χρησιμοποιήθηκε μια λίστα 66.651 γυναικών ηλικίας 40 έως 76 ετών που συμμετείχαν σε μια προοπτική μελέτη μαστογραφίας. Από αυτές 247 γυναίκες οι οποίες υπέστησαν κάταγμα του ισχίου 2 έως 64 μήνες μετά την εγγραφή τους στη λίστα αποτέλεσαν την ομάδα ασθενών και 873 γυναίκες ανάλογης

[Type text]

ηλικίας αποτέλεσαν την ομάδα μαρτύρων . Η ποσότητα πρόσληψης ρετινόλης προσδιοριστική με τη βοήθεια ερωτηματολογίων σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες των γυναικών και έγινε προσδιορισμός της οστικής πυκνότητας των γυναικών αυτών. Αυτή η πολυπαραγοντική μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η πρόσληψη ρετινόλης συσχετιζόταν αρνητικά με την οστική πυκνότητα. Για κάθε 1-mg αύξηση της ημερήσιας πρόσληψης ρετινόλης, ο κίνδυνος για κάταγμα του ισχίου αυξήθηκε κατά 68%. Η ομάδα που ανέφερε πρόσληψη μεγαλύτερη από 1,5 mg / ημέρα σε σύγκριση με την ομάδα που κατανάλωνε λιγότερο από 0,5 mg / ημέρα είχε μειωμένη οστική πυκνότητα κατά 10% στον αυχένα του μηριαίου ( $p = 0,05$ ) , 14% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ( $p = 0,001$ ), και 6 % για το σύνολο του σώματος ( $p = 0,009$ ) και ο κίνδυνος για κάταγμα του ισχίου ήταν διπλάσιος.

Μια άλλη μελέτη από το την ίδια ομάδα (Melhus et al)<sup>41</sup> και βασιζόμενη στην ίδια ομάδα των 66.651 γυναικών. Η μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί για να εξετάσει την επίδραση της βιταμίνης Α στα οστά, αλλά, την επίδραση του καπνίσματος στα κάταγμα του ισχίου, εξετάζοντας παράλληλα την πρόσληψη β-καροτένιου ως τροποποιητή του αποτελέσματος. Κατέληξαν λοιπόν στο συμπέρασμα ότι οι καπνιστές έχουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος του ισχίου και ο κίνδυνος αυτός ήταν ο ίδιος ανεξάρτητα από το αν οι γυναίκες αυτές λάμβαναν αυξημένες ποσότητες β-καροτένιου η όχι .Το ίδιο ίσχυε και για την ομάδα των μη καπνιστών.

Η πρώτη προοπτική μελέτη ήταν η Nurses Health Study<sup>42</sup>, στην οποία έλαβαν μέρος 72.337 εμμηνοπαυσιακές γυναίκες 34 έως 77 χρόνων .Από το 1980 έως το 1998 .Στα 18 έτη που διήρκησε η μελέτη παρατηρήθηκαν 603 κατάγματα ισχίου μετά από κακώσεις μικρής έως μέτριας βίας. Παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες που κατανάλωναν τις μεγαλύτερες ποσότητες βιταμίνης Α με τη μορφή τροφής ή με τη μορφή συμπληρωμάτων διατροφής (3.000 mcg ρετινόλης ή περισσότερο ανά ημέρα, η οποία είναι πάνω από τρεις φορές τη συνιστώμενη δόση) είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος του ισχίου σε σύγκριση με εκείνες που κατανάλωναν μικρότερες ποσότητες ρετινόλης ( λιγότερο από 1.250 mcg ρετινόλης/ ημέρα) <sup>Πίνακας 4</sup>.

[Type text]

	Quintiles of Consumption†					P for Trend‡
	1	2	3	4	5	
<b>Vitamin A§</b>						
Food and supplements, µg/d	<1250	1250-1699	1700-2249	2250-2999	≥3000	
Cases	118	103	121	124	137	
Age-adjusted RR (95% CI)	1.00	0.79 (0.60-1.02)	0.89 (0.69-1.14)	0.88 (0.69-1.14)	0.94 (0.74-1.21)	.55
Multivariate RR (95% CI)  ¶	1.00	0.92 (0.70-1.22)	1.13 (0.85-1.49)	1.24 (0.92-1.68)	1.48 (1.05-2.07)	.003
Food only, µg/d#	<1000	1000-1299	1300-1599	1600-1999	≥2000	
Cases**	22	30	25	32	30	
Age-adjusted RR (95% CI)	1.00	1.33 (0.77-2.31)	1.16 (0.66-2.05)	1.34 (0.77-2.34)	1.40 (0.81-2.42)	.53
Multivariate RR (95% CI)  ¶	1.00	1.51 (0.86-2.66)	1.37 (0.74-2.51)	1.74 (0.96-3.14)	1.82 (0.97-3.40)	.24
<b>Retinol</b>						
Food and supplements, µg/d	<500	500-849	850-1299	1300-1999	≥2000	
Cases	102	122	111	122	146	
Age-adjusted RR (95% CI)	1.00	1.12 (0.86-1.46)	0.99 (0.76-1.30)	1.08 (0.83-1.40)	1.25 (0.97-1.60)	.03
Multivariate RR (95% CI)  ¶	1.00	1.25 (0.95-1.65)	1.18 (0.88-1.59)	1.43 (1.04-1.96)	1.89 (1.33-2.68)	<.001
Food only, µg/d#	<400	400-549	550-699	700-999	≥1000	
Cases	31	36	29	42	52	
Age-adjusted RR (95% CI)	1.00	1.20 (0.74-1.94)	0.92 (0.55-1.53)	1.34 (0.84-2.15)	1.67 (1.07-2.61)	.05
Multivariate RR (95% CI)  ¶	1.00	1.27 (0.77-2.07)	0.96 (0.57-1.63)	1.41 (0.86-2.32)	1.69 (1.05-2.74)	.05
<b>Beta Carotene</b>						
Food and supplements, µg/d	<2550	2550-3549	3550-4649	4650-6299	≥6300	
Cases, No.	121	129	106	127	120	
Age-adjusted RR (95% CI)	1.00	1.00 (0.78-1.29)	0.79 (0.61-1.03)	0.92 (0.72-1.18)	0.83 (0.65-1.07)	.27
Multivariate RR (95% CI)  ¶	1.00	1.18 (0.91-1.53)	1.03 (0.77-1.37)	1.27 (0.96-1.69)	1.22 (0.90-1.66)	.10
Food only, µg/d#	<2500	2500-3449	3450-4549	4550-6099	≥6100	
Cases, No.	41	35	42	34	38	
Age-adjusted RR (95% CI)	1.00	0.92 (0.58-1.44)	1.09 (0.71-1.68)	0.95 (0.61-1.48)	1.11 (0.71-1.72)	.78
Multivariate RR (95% CI)  ¶	1.00	1.06 (0.66-1.69)	1.36 (0.85-2.16)	1.12 (0.67-1.87)	1.36 (0.81-2.30)	.94

**Πίνακας 4 Σχετικός κίνδυνος κατάγματος του ισχίου κατά πεμπτημόρια λήψης βιταμίνης A β-καροτένιου και ρετινόλης μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών της μελέτης Nurses Health Study (τροποποιημένη από Fescanich et al. <sup>42</sup>)**

Στην μία διαχρονική μελέτη, συμμετείχε μια ομάδα 34.703 γυναικών (ομάδα μελέτης της υγείας των Γυναικών της Αϊόβα)<sup>43</sup>. Ακολούθησαν για 9,5 έτη παρακολούθησης. Μετά από πολυπαραγοντική προσαρμογή, αποκαλύφθηκε ότι οι χρήστες των συμπληρωμάτων που περιέχουν βιταμίνη

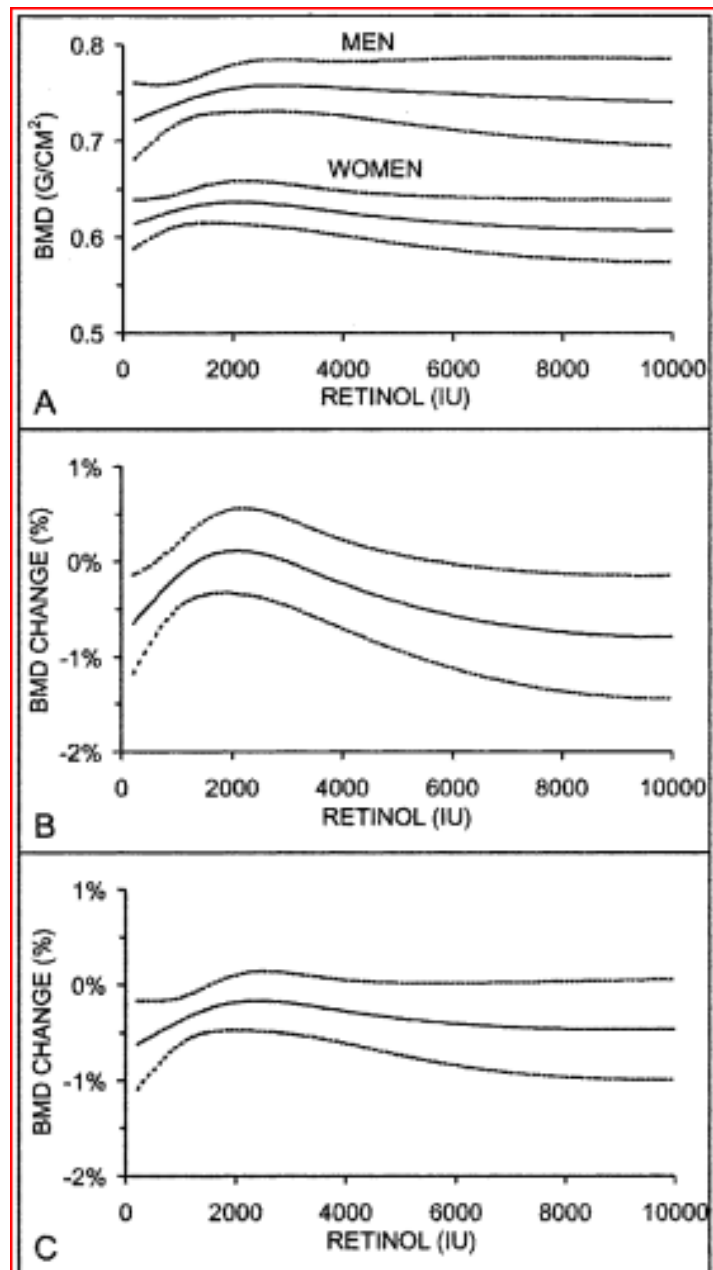
[Type text]

A είχαν 1,18 φορές αυξημένο κίνδυνο κατάγματος του ισχίου σε σύγκριση με τους μη χρήστες, αλλά δεν υπήρχε καμία ένδειξη αυξημένου κινδύνου όλων των καταγμάτων μεταξύ των χρηστών του συμπληρώματος διατροφής . Δεν υπήρξε επίσης κανένα αποδεικτικό στοιχείο σχέσης δόσης-κινδύνου κατάγματος του ισχίου με αυξανόμενες ποσότητες της βιταμίνης A ή ρετινόλης , από συμπληρώματα. Επιπλέον, τα αποτελέσματα μας δεν παρουσιάστηκε καμία συσχέτιση της πηγής πρόσληψης βιταμίνης A (διατροφή-συμπληρώματα) και του κινδύνου κατάγματος του ισχίου.

Σε μια άλλη προοπτική μελέτη καταγράφεται η οστική πυκνότητα (BMD) με τη μέθοδο DXA του αυχένα του μηριαίου οστού, του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης κατά την έναρξη και 4 χρόνια αργότερα, σε 380 περιπατητικούς άνδρες και 570 περιπατητικές γυναίκες στη Νότια Καλιφόρνια των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής, ηλικίας 55 έως 92 ετών κατά την έναρξη της μελέτης<sup>44</sup> . Χρησιμοποιήθηκε το πιστοποιημένο από το πανεπιστήμιο Harvard ερωτηματολόγιο Willett Diet Assessment Questionnaire<sup>45</sup>. Αυξημένη λήψη ρετινόλης αναφέρθηκε από το 50% των γυναικών και το 39% των ανδρών που συμμετείχαν στην έρευνα. Σε αυτούς που λάμβαναν πρόσθετες ποσότητες ρετινόλης παρατηρήθηκε ότι για κάθε μονάδα ρετινόλης άνω του φυσιολογικού παρουσίασαν 0,02 g/cm<sup>2</sup> ( $p = 0,02$ ) ελάττωση της οστικής πυκνότητας (BMD) στον αυχένα του μηριαίου και 0,23% ( $p = 0,05$ ) μεγαλύτερη ετήσια απώλεια οστού. Οι μη χρήστες ρετινόλης παρουσίασαν 0,02 g/cm<sup>2</sup> ( $\sigma = 0,04$ ) μεγαλύτερη οστική πυκνότητα και το 0,22% ( $p = 0,19$ ) μεγαλύτερη διατήρηση οστού . Η ελάττωση της οστικής πυκνότητας (BMD) στους χρήστες ρετινόλης ήταν η ίδια άσχετα με το αν η αυξημένη ποσότητα ρετινόλης προερχόταν από συμπληρώματα διατροφής ή από φυσικές πηγές , γεγονός που υποδηλώνει συνολική πρόσληψη είναι πιο σημαντική από την πηγή. Αυτή η μελέτη δείχνει ότι υπάρχει μια λεπτή ισορροπία μεταξύ της διασφάλισης ότι οι ηλικιωμένοι καταναλώνουν επαρκή ποσότητα βιταμίνης A και ταυτόχρονα εφιστά την προσοχή κατά της υπερβολικής χρήσης συμπληρωμάτων διατροφής <sup>Εικόνα 21</sup>.



[Type text]

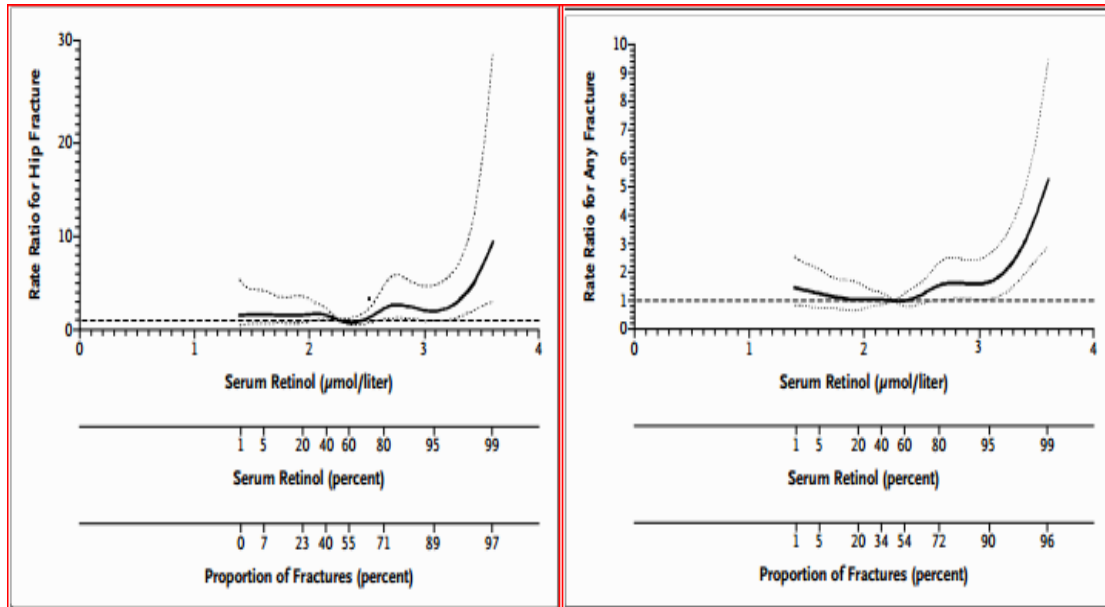


**Εικόνα 21 Μεταβολή BMD σε σχέση με τη λήψη ρετινόλης σε άνδρες (B) και γυναίκες (C) (τροποποιημένη από Promislow et al<sup>44</sup>)**

Μια άλλη διαχρονική μελέτη πληθυσμού πραγματοποιήθηκε σε άνδρες που ζουν στην Ουψάλα της Σουηδίας<sup>46</sup>. Συμμετείχαν 2322 άνδρες, 49 έως 51 ετών. Έγινε προσδιορισμός της ρετινόλης και της βήτα καροτίνης ορού κατά την εγγραφή σε μια υποομάδα 1138 ανδρών. Κατάγματα καταγράφηκαν σε 266 άτομα κατά τη διάρκεια των 30 ετών παρακολούθησης. Ο

[Type text]

κίνδυνος κατάγματος ήταν υψηλότερος στους άνδρες με τα υψηλότερα επίπεδα ρετινόλης ορού. Το β-καροτένιο δεν φαίνεται να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος <sup>Πίνακας 5</sup>.



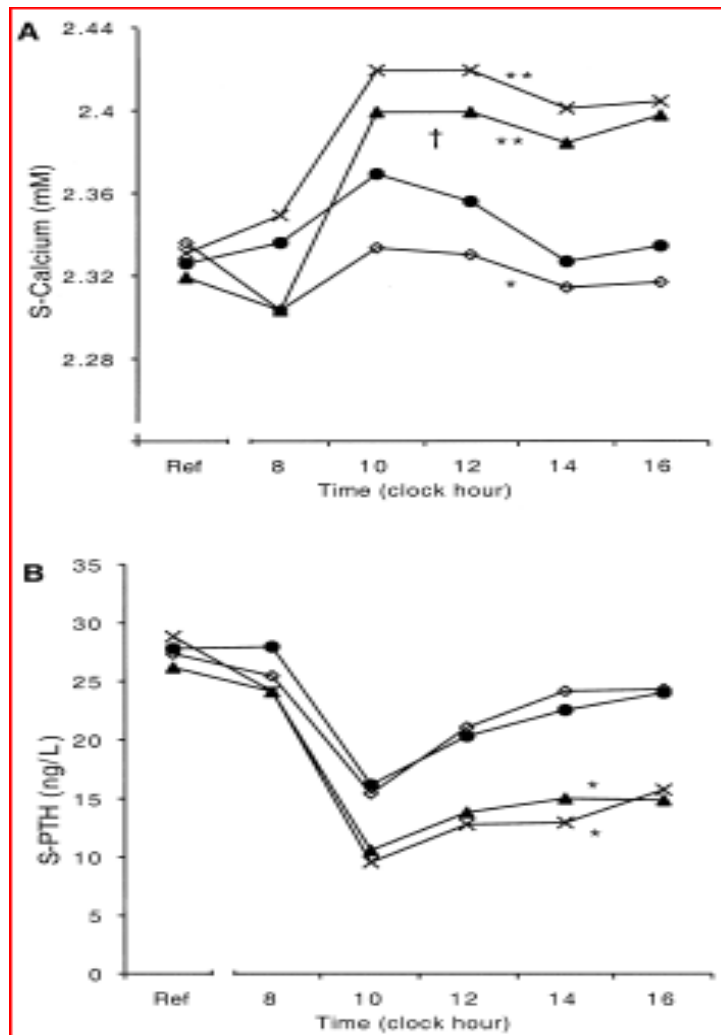
Retinol Quintile	Median Retinol Level <i>μmol/liter</i>	Any Fracture			Hip Fracture		
		No. of Men	Univariate RR (95% CI)	Multivariate RR (95% CI)†	No. of Men	Univariate RR (95% CI)	Multivariate RR (95% CI)†
1 (<1.95 <i>μmol/liter</i> )	1.78	48	1.08 (0.72–1.62)	0.93 (0.62–1.41)	17	1.63 (0.74–3.59)	1.33 (0.60–2.97)
2 (1.95–2.16 <i>μmol/liter</i> )	2.07	33	0.80 (0.51–1.26)	0.78 (0.50–1.23)	13	1.38 (0.60–3.15)	1.44 (0.62–3.30)
3 (2.17–2.36 <i>μmol/liter</i> )‡	2.26	45	1.00	1.00	10	1.00	1.00
4 (2.37–2.64 <i>μmol/liter</i> )	2.48	47	0.96 (0.64–1.45)	0.91 (0.60–1.38)	13	1.17 (0.51–2.67)	1.14 (0.49–2.62)
5 (>2.64 <i>μmol/liter</i> )	2.88	68	1.72 (1.18–2.51)	1.64 (1.12–2.41)	22	2.57 (1.22–5.43)	2.47 (1.15–5.28)
Per 1 SD increase			1.22 (1.10–1.35)	1.26 (1.13–1.41)		1.22 (1.01–1.48)	1.30 (1.05–1.60)
P value			<0.001	<0.001		0.04	0.01

**Πίνακας 5 Παρουσία οποιουδήποτε κατάγματος και κατάγματος ισχίου, σε σχέση με τα επίπεδα ρετινόλης ορού. Η ομάδα 3 αποτέλεσε ομάδα αναφοράς. (τροποποιημένη από Karl Michaëlsson et al.<sup>46</sup> )**

[Type text]

Μια άλλη προοπτική μελέτη που επιβεβαιώνει την αρνητική επίδραση της βιταμίνης Α στα οστά είναι μια μελέτη 891 γυναικών 45 έως 55 ετών οι οποίες παρακολούθηθηκαν για 5 έως 7 χρόνια<sup>47</sup>. Η λήψη βιταμίνης Α που προσδιορίστηκε με έγκυρο ερωτηματολόγιο FFQ (food frequency questionnaire)<sup>48</sup> είχε αρνητική επίδραση στην οστική πυκνότητα του αυχένα του μηριαίου οστού. Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας (BMD) έγινε με DXA. Η διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης Α με τη διατροφή ήταν αδύναμος αλλά σημαντικός προγνωστικός παράγοντας μείωσης της οστικής πυκνότητας (BMD) του αυχένα του μηριαίου οστού, αντιπροσωπεύοντας το 0,3% - 0,9% της διακύμανσης στην αλλαγή της οστικής πυκνότητας (BMD). Ωστόσο, όταν γίνεται χρήση συμπληρωμάτων διατροφής που εμπεριέχουν ανάλογα της βιταμίνης Α τότε η ελάττωση της οστικής πυκνότητας (BMD) γίνεται πλέον σημαντική.

Σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, 9 υγιή άτομα (4 άνδρες και 5 γυναίκες) 24 έως 41 ετών χωρίστηκαν σε 4 ομάδες από τις οποίες η 1<sup>η</sup> έλαβε retinyl palmitate (RP) (15 mg), η 2<sup>η</sup> έλαβε 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (2g), η 3<sup>η</sup> και τα δύο φάρμακα και η 4<sup>η</sup> εικονικό φάρμακο στις 10 μμ<sup>49</sup>. Την επόμενη ημέρα δείγματα αίματος συλλέχθηκαν πέντε φορές από τις 8:00 π.μ. έως 4:00 μ.μ. Όπως ήταν αναμενόμενο, το ασβέστιο του ορού αυξήθηκε κατά (2,3% P <0,01) και η παραθυρεοειδής ορμόνη (PTH) μειώθηκε κατά (-32% P <0,05) μετά από πρόσληψη 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Σε αντίθεση, η πρόσληψη παλμιτικής ρετινόλης οδήγησε σε σημαντική μείωση των επιπέδων του ασβεστίου ορού όταν λαμβάνεται μόνη της (-1,0% P <0,05) και ελάττωσε την απορρόφηση του ασβεστίου κατά συνδυασμένη κατανάλωση (1,4% P <0,01). Τα επίπεδα παραθορμόνης παρέμειναν ανεπηρέαστα από τη λήψη παλμιτικής ρετινόλης. Συμπερασματικά, η πρόσληψη της βιταμίνης Α που αντιστοιχεί σε περίπου μία μερίδα βοδινού ήπατος ανταγωνίζεται την ταχεία ανταπόκριση του ασβεστίου στο έντερο σε φυσιολογικά επίπεδα της βιταμίνης D στον άνθρωπο <sup>Εικόνα 22</sup>.



**Εικόνα 22** Μέσος όρος επιπέδων ασβεστίου και παραθορμόνης μετά την πρόσληψη βιταμίνης A. Οι βιταμίνες λήφθηκαν στις 10:00 μ.μ. το βράδυ πριν από τις μετρήσεις, και ένα δείγμα αίματος αναφοράς λήφθηκε στις 8:00 π.μ. το πρωί πριν από την πρόσληψη βιταμίνης. (A) το επίπεδο ασβεστίου στον ορό αυξήθηκε στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε 1,25 (OH) 2D3 .Παλμιτική Ρετινόλη μειώνει το ασβέστιο όταν λαμβάνεται μόνη της και μειώνει την επίδραση της 1,25 (OH) 2D3 μετά τη συνδυασμένη χορήγηση . (B) Η χορήγηση 1,25 (OH) 2D3 μειώνει τα επίπεδα PTH στον ορό ανεξάρτητα από το αν χορηγείται μόνη της ή σε συνδυασμό με παλμιτικό ρετινύλιο.

ομάδα ◇ έλαβε 15 mg retinyl palmitate

ομάδα × έλαβε 2 mg1,25(OH)2D3

ομάδα ▲ έλαβε 15 mg retinyl palmitate και 2 mg1,25(OH)2D3

ομάδα ● placebo

(τροποποιημένη από JOHANSSON ,MELHUS<sup>49</sup>).

[Type text]

Σύμφωνα με το τμήμα φαρμακολογίας του πανεπιστημίου Aichi-Gakuin της Ιαπωνίας μετά από έρευνα σε επιμύες παρατηρήθηκε ότι η βιταμίνη A διεγείρει την οστική απορρόφηση και αναστέλλει την δραστηριότητα των οστεοβλαστών με διάφορους μηχανισμούς<sup>50</sup>

Η σχέση της υποβιταμίνωσης D και της υπερβιταμίνωσης A ως δυνητικοί παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης και καταγμάτων αξιολογήθηκαν και σε 232 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στην Ισπανία όπου παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης οστεοπόρωσης ήταν τρεις φορές υψηλότερος σε γυναίκες με αυξημένα επίπεδα ρετινόλης στο αίμα

Πίνακας 6 .

Retinol quintile	Median Retinol level μM	No. of women	Osteoporosis 95% CI
1 (1.17–1.98 μM)	1.79	45	1.00
2 (1.98–2.34 μM)	2.13	45	1.10 (0.43–2.86)
3 (2.34–2.76 μM)	2.54	45	1.78 (0.68–4.64)
4 (2.76–3.36 μM)	2.98	46	2.72 (1.04–7.17)
5 (3.36–5.65 μM)	3.88	44	3.11 (1.16–8.36)

**Πίνακας 6 κίνδυνος ανάπτυξης οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αυξημένα επίπεδα ρετινόλης στο αίμα (τροποποιημένη από J.M. Mata-Granados et al.<sup>51</sup>)**

και έως πέντε φορές υψηλότερος σε γυναίκες με αυξημένα επίπεδα ρετινόλης και χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D<sup>51</sup>

Πίνακας 7 .

[Type text]

Retinol quintile	Median Retinol level $\mu\text{M}$	No. of women	Osteoporosis 95% CI
1 (1.46–2.39 $\mu\text{M}$ )	2.20	29	1.00
2 (2.40–2.77 $\mu\text{M}$ )	2.53	31	1.01 (0.33–1.20)
3 (2.79–3.25 $\mu\text{M}$ )	3.00	32	1.06 (0.48–3.46)
4 (3.27–4.02 $\mu\text{M}$ )	3.54	31	2.42 (0.77–7.40)
5 (4.03–7.06 $\mu\text{M}$ )	4.69	30	5.02 (1.49–16.92)

**Πίνακας 7 κίνδυνος ανάπτυξης οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αυξημένα επίπεδα ρετινόλης και επιπεδα 25OHD3b50 nM στο αίμα (τροποποιημένη από J.M. Mata-Granados et al.<sup>51</sup>)**

Σε μια προοπτική ανάλυση του NHANES I follow-up study σε 2799 γυναίκες, ηλικίας 50-74 ετών κατά την έναρξη της μελέτης, οι Ortolowsky και Bilezikian<sup>52</sup> διαπίστωσαν ότι τόσο τα υψηλά όσο και χαμηλά επίπεδα βιταμίνης A (ρετινόλη συν εστέρες ρετινόλης στον ορό) συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος του ισχίου. Αναλύοντας 172 περιστατικά καταγμάτων του ισχίου με περισσότερα από 22 χρόνια παρακολούθησης, κατέληξαν ότι ο κίνδυνος κατάγματος του ισχίου ήταν υψηλότερος μεταξύ των ατόμων με αυξημένη βιταμίνη A η χαμηλή βιταμίνη A στον ορό σε σύγκριση με αυτούς που είχαν φυσιολογικά επίπεδα της βιταμίνης A. Στο πολυπαραγοντικό αυτό μοντέλο περιλαμβάνονται η ηλικία, το βάρος, η λευκωματίνη ορού και χοληστερόλης, η χρήση αλκοόλ, η φυσική δραστηριότητα, το ιστορικό προηγούμενων καταγμάτων, η πρόσληψη ασβεστίου, και η φυλή.

Σε άλλη έρευνα που πραγματοποιήθηκε από το τμήμα βιοχημείας του πανεπιστημίου του Wisconsin επίσης παρατηρήθηκε ότι η βιταμίνη A ανταγωνίζεται τη δράση της βιταμίνης D στην αύξηση των επιπέδων του ασβεστίου ορού σε επιμύες<sup>53</sup>. Στα πειραματόζωα χορηγήθηκαν 1,2% ασβεστίου, 0,1% φώσφορου και 15,5 ng εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D (2)) κάθε 3 ημέρες για 21 ημέρες παρουσία σταδιακά αυξανόμενης χορήγησης ποσοτήτων retinyl acetate (0 microg σε 8621 microg / d). Οι αυξανόμενες ποσότητες retinyl acetate οδήγησαν σε μία προοδευτική και σημαντική

[Type text]

μείωση της ολικής οστικής τέφρας ( $P < 0.001$ ) και αύξηση του εύρους της επιφυσειακής πλάκας ( $P < 0,001$ ) Πίνακας 8.

Vitamin D <sub>2</sub>	Vitamin A	Ash <sup>1</sup>	Ash <sup>1</sup>	Metaphyseal width <sup>1</sup>
<i>ng/day</i>	<i>μg/day</i>	<i>mg</i>	<i>g/100 g</i>	<i>mm</i>
None	0	30.5 ± 1.7	26.8 ± 1.5	1.88 ± 0.06
	11.4	34.5 ± 1.0	28.4 ± 1.1	1.99 ± 0.06
	3448	30.6 ± 2.0 <sup>b</sup>	25.2 ± 1.5	1.60 ± 0.32
	8621	26.0 ± 1.8 <sup>b</sup>	27.7 ± 2.0	0.79 ± 0.16
5.2	0	49.7 ± 2.0	37.0 ± 0.9	1.04 ± 0.02
	11.4	48.7 ± 1.5	35.7 ± 0.9	1.24 ± 0.02
	3448	36.7 ± 1.1	27.5 ± 1.6	0.79 ± 0.01
	8621	30.0 ± 1.5 <sup>a</sup>	30.1 ± 0.1 <sup>a</sup>	0.72 ± 0.11
26	0	61.5 ± 2.0	42.1 ± 0.2	0.39 ± 0.05
	11.4	57.1 ± 1.2	41.7 ± 1.6	0.56 ± 0.05
	3448	51.8 ± 1.5	36.5 ± 0.6	0.39 ± 0.01
	8621	46.5 ± 2.7 <sup>a</sup>	35.7 ± 0.5 <sup>a</sup>	0.64 ± 0.04
129	0	62.5 ± 1.0	42.1 ± 1.0	0.28 ± 0.02
	11.4	58.7 ± 1.7	41.1 ± 1.2	0.31 ± 0.02
	3448	54.3 ± 2.0	37.2 ± 0.9	0.25 ± 0.00
	8621	48.0 ± 0.9 <sup>a</sup>	36.9 ± 0.3 <sup>a</sup>	0.47 ± 0.02
258	0	59.1 ± 1.3	43.3 ± 0.2	0.24 ± 0.01
	11.4	54.4 ± 2.0	43.2 ± 1.3	0.39 ± 0.05
	3448	53.3 ± 2.0	36.9 ± 0.7	0.27 ± 0.02
	8621	47.0 ± 0.8 <sup>a</sup>	36.9 ± 0.3 <sup>a</sup>	0.34 ± 0.01
645	0	59.4 ± 1.7	43.7 ± 1.0	0.24 ± 0.02
	11.4	58.6 ± 2.0	42.4 ± 1.8	0.30 ± 0.03
	3448	54.4 ± 1.4	38.4 ± 0.4	0.27 ± 0.01
	8621	50.2 ± 1.8 <sup>a</sup>	39.2 ± 1.1	0.38 ± 0.02

**Πίνακας 8 μείωση της ολικής οστικής τέφρας και αύξηση του εύρους της επιφυσειακής πλάκας (τροποποιημένη από Rohde et al <sup>53</sup>)**

Το ίδιο πείραμα διεξήχθη με αυξανόμενες ποσότητες της βιταμίνης D (2) και έδειξε ότι ο ανταγωνισμός με retinyl acetate μπορούσε να αποδειχθεί σε όλες τις δοσολογίες βιταμίνης D. Για να διερευνηθεί περαιτέρω αυτή ανταγωνιστική σχέση, απογαλακτιζόμενοι επιμύες τράφηκαν με 0,47% ασβέστιο, 0.3% φώσφορο και 15,5 ng βιταμίνης D (2) κάθε 3 ημέρες για 33 ημέρες σταδιακά αυξανόμενης χορήγησης ποσοτήτων retinyl acetate (0 έως 3448 microg / d).

[Type text]

Απουσία retinyl acetate, αυτοί οι επιμύες διατηρούσαν φυσιολογικό επίπεδο ασβεστίου ορού (2,34 mmol / L). Με την χορήγηση ποσοτήτων retinyl acetate, εντούτοις, εξαλείφθηκε η ικανότητα της βιταμίνης D (2) να διατηρήσει το επίπεδο του ασβεστίου του ορού Πίνακας 9.

Vitamin D <sub>2</sub>	Vitamin A	Serum Ca	Serum P	Ca/F
ng/day	μg/day	mmol/L		
None	0	2.70 ± 0.35	0.44 ± 0.04	46
	11.4	2.88 ± 0.13	0.44 ± 0.03	47
	3448	2.78 ± 0.15	0.24 ± 0.03 <sup>a,b</sup>	26
	8621	2.13 ± 0.18	0.25 ± 0.05 <sup>a,b</sup>	21
5.2	0	2.88 ± 0.10	0.47 ± 0.06	51
	11.4	2.73 ± 0.10	0.56 ± 0.04	58
	3448	3.03 ± 0.10	0.44 ± 0.05	50
	8621	2.70 ± 0.23	0.44 ± 0.02	46
26	0	3.08 ± 0.13	0.66 ± 0.02	77
	11.4	3.05 ± 0.15	0.57 ± 0.05	73
	3448	3.40 ± 0.05	0.58 ± 0.02	75
	8621	3.10 ± 0.15	0.73 ± 0.04	86
129	0	3.33 ± 0.13	0.69 ± 0.08	88
	11.4	2.90 ± 0.10	0.65 ± 0.06	73
	3448	3.45 ± 0.10	0.69 ± 0.02	91
	8621	3.15 ± 0.18	0.73 ± 0.05	86
258	0	3.30 ± 0.18	0.64 ± 0.03	81
	11.4	2.88 ± 0.18	0.61 ± 0.02	64
	3448	3.30 ± 0.08	0.69 ± 0.08	87
	8621	2.95 ± 0.13	0.76 ± 0.05	85
645	0	3.20 ± 0.13	0.74 ± 0.04	90
	11.4	2.98 ± 0.18	0.75 ± 0.04	84
	3448	3.33 ± 0.08	0.71 ± 0.02	89
	8621	2.85 ± 0.15	0.64 ± 0.05	73

**Πίνακας 9 Επίπεδο ασβεστίου ορού μετά τη χορήγηση ποσοτήτων βιταμίνης D (2) και retinyl acetate (τροποποιημένη από Rohde et al <sup>53</sup>)**

Σε πρόσφατη μελέτη του Geriatric Research, Education, and Clinical Center and Research Service των Ηνωμένων πολιτειών της Αμερικής οι επιστήμονες παρατήρησαν ότι η χορήγηση βιταμίνης A σε επιμύες αναστέλλει την επίδραση του RANKL στην οστεοκλαστογένεση ελαπώνοντας τη δράση του NFATc1 και η αναστολή αυτή είναι δόσοεξαρτώμενη<sup>54</sup>.



[Type text]

Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τούς Lind T και συνεργάτες στην Ουψάλα της Σουηδίας το 2011 χρησιμοποιήθηκαν αναπτυσσόμενοι επιμύες στους οποίους χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις βιταμίνης A για μια εβδομάδα και προχώρησαν σε μελέτη της σύστασης των οστών βασιζόμενοι σε ιστολογικές μεθόδους , περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (pQCT), antibody-based μεθόδους, bone compartment-specific PCR, Fourier Transform Infrared Spectroscopy και μελέτη της εμβιομηχανικής των οστών πριν και μετά τη χορήγηση της βιταμίνης A. Η υπερκατανάλωση ρετινόλης προκαλεί εξασθένηση των οστών η οποία όμως δεν οφειλόταν στην ελάττωση της οστικής πυκνότητας καθώς η επίδραση της βιταμίνης A στην οστική πυκνότητα ήταν μικρή. Οι περιοστικοί οστεοκλάστες αυξήθηκαν ,αλλά απροσδόκητα οι ενδοστικοί οστεοκλάστες εξαφανίστηκαν και υπήρξε μια μείωση των οστεοκλαστικών δεικτών στον ορό. Παρατηρήθηκε επίσης μειωμένη ενδοστική αιματική ροή ,μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων στα ενδοστικά τριχοειδή αγγεία και μείωση των ενδοθηλιακών κύτταρων ενδοστικά. Τέλος, παρατηρήθηκε ότι τα οστά των επιμύων στους οποίους είχε χορηγηθεί βιταμίνη A παρουσίαζαν υψηλότερο βαθμό μεταλλοποίησης, η οποία σύμφωνα με τα δεδομένα της εμβιομηχανικής τα καθιστά δύσκαμπτα άρα και ποιο εύθραυστα<sup>55</sup>.

Ερευνητές στην Ελβετία χορήγησαν σε επιμύες retinoid Ro 13-6298 υποδορίως για τέσσερις ημέρες και μετά προχώρησαν σε In vivo παρακολούθηση της οστικής μάζας και της γεωμετρίας των οστών των επιμύων. Παρατήρησαν μετά από την πραγματοποίηση περιφερικής ποσοτικής υπολογιστικής τομογραφίας στους επιμύες οστική απώλεια του φλοιώδους οστού και συρρίκνωση της διαμέτρου των οστών, ενώ η σπογγώδης οστική μάζα είχε διατηρηθεί. Η ιστομορφομετρική αξιολόγηση έδειξε ότι η αύξηση της υποπεριοστικής οστεοκλαστικής απορρόφησης προκάλεσε την καταστροφή του φλοιού των οστών. Αναστολή όλων αυτών των αρνητικών επιπτώσεων της χορήγησης βιταμίνης A παρατηρήθηκε μετά την χορήγηση διφωσφονικών ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία θετική επίδραση μετά τη χορήγηση οιστραδιόλης<sup>56</sup> Πίνακας 10 .

Bone mass and geometry in the proximal tibia metaphysis and the distal femur metaphysis of 15-week-old C57Bl/6J mice as determined by pQCT				
	Control—Tibia	RO—Tibia	Control—Femur	RO—Femur
Total bone mineral content (mg)	1.48 ± 0.05	1.24 ± 0.02**	1.70 ± 0.05	1.49 ± 0.04**
Total bone mineral area (cm <sup>2</sup> )	3.10 ± 0.11	2.75 ± 0.05*	4.00 ± 0.11	3.716 ± 0.05*
Total bone mineral density (mg/cm <sup>3</sup> )	478.2 ± 4.9	450.7 ± 8.2*	423.8 ± 3.3	402.3 ± 7.2*
Cortical bone mineral content (mg)	1.29 ± 0.04	1.07 ± 0.03**	1.32 ± 0.04	1.13 ± 0.05**
Cortical bone mineral density (mg/cm <sup>3</sup> )	666.7 ± 5.5	635.7 ± 8.4*	595.2 ± 9.6	567.2 ± 3.8*
Cancellous bone mineral density (mg/cm <sup>3</sup> )	164.7 ± 3.8	158.9 ± 5.1	211.3 ± 5.4	214 ± 3.3
Bone length (mm)	19.1 ± 0.1	19.2 ± 0.1	16.3 ± 0.2	16.1 ± 0.1

Animals received vehicle (control) or retinoid (RO). Results are expressed as mean ± SEM, *t* test.  
 \* *P* < 0.05 vehicle control ⇔ treatment group.  
 \*\* *P* < 0.01 vehicle control ⇔ treatment group.

**Πίνακας 10 Οστική μάζα και η γεωμετρία στην εγγύς μετάφυση της κνήμης και το περιφερικό άκρο της μετάφυσης του μηριαίου επιμύων πριν και μετά τη χορήγηση ρετινόλης επί 15 εβδομάδες με περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (pQCT) (τροποποιημένη από M. Kneissel et al<sup>56</sup>)**

Σε άλλη μελέτη έγινε προσπάθεια προσδιορισμού του τρόπου δράσης στην οστεοκλαστογένεση. Χρησιμοποιήθηκαν CD14+ μονοκύτταρα και RAW264.7 κύτταρα τα οποία απομονώθηκαν από το περιφερικό αίμα ανθρώπων και επιμύων. Μετρήθηκαν *in vitro* τόσο η δραστηριότητα του δείκτη των οστεοκλαστών (TRAP) όσο και η έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στην διαφοροποίηση οστεοκλαστών σε συνδυασμό με την επαναρρόφηση των οστών. Το ρετινοϊκό οξύ φάνηκε να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των προγονικών κυττάρων των οστεοκλαστών τόσο σε ανθρώπους όσο και επιμύες. Αντίθετα το ρετινοϊκό οξύ ανέστειλε διαφοροποίηση της (RANKL)-επαγόμενης οστεοκλαστογένεσης σε πρόδρομα κύτταρα οστεοκλαστών ανθρώπων και επιμύων μέσω των υποδοχέων του ρετινοϊκού οξέος (RAR). Φάνηκε επίσης ότι η Βιταμίνη Α κατάργησε την πρωτεΐνη RANK στα

[Type text]

προγονικά κύτταρα των οστεοκλαστών. Συμπερασματικά, τα αποτελέσματά υποδεικνύουν ότι το ρετινοϊκό οξύ αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των προγονικών κυττάρων οστεοκλαστών και ότι αναστέλλει τη δράση του RANKL καταστέλλοντας τον RANK<sup>57</sup>.

Ανάλογα ήταν και τα αποτελέσματα μελέτης που πραγματοποιήθηκε από τους H. Herschel Conaway και συνεργάτες σε κύτταρα μυελού οστών επιμύων (BMCS), μικροφάγα του μυελού των οστών (BMMs), κύτταρα σπληνός, και RAW264.7 κύτταρα. Η ενεργοποίηση των RAR-alpha μετά τη χορήγηση ρετινοειδών σε μυελοειδή αιμοποιητικά πρόδρομα κύτταρα μειώνει το σχηματισμό οστεοκλαστών μεταβάλλοντας την έκφραση των παραγόντων μεταγραφής c-Fos, NFAT2 και MafB<sup>58</sup>.

Το Σεπτέμβριο του 2011 η ίδια ομάδα των H. Herschel Conaway και συνεργάτες παρουσίασε μια μελέτη στην οποία ερευνήθηκε η επίδραση των ρετινοειδών επί της απορρόφησης οστού σε καλλιεργημένα κρανιακά οστά νεογνικού επιμύως και η αλληλεπίδρασή τους με γλυκοκορτικοειδή. Τα ρετινοειδή διεγείρουν τη απελευθέρωση Ca από τα κρανιακά οστά. Η δράση αυτή των ρετινοειδών χαρακτηρίζεται από την έκφραση του mRNA των γονιδίων που σχετίζονται με τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών, τον αυξημένο αριθμό οστεοκλαστών, και αποικοδόμηση του μυελού των οστών των επιμύων. Επιπλέον, η αναλογία RANKL / OPG αυξήθηκε υπό την επίδραση των ρετινοειδών, η απελευθέρωση Ca η οποία διεγείρεται τα ρετινοειδή ανασταλεί από εξωγενή χορήγηση OPG, και η έκφραση του mRNA των γονιδίων που σχετίζονται με το σχηματισμό οστού μειώθηκε. Η όλη αυτή διαδικασία μπορεί να ανασταλεί από τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών<sup>59</sup>.

Σε μελέτη των S. Johansson et al<sup>60</sup> που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους οι επιστήμονες προσπάθησαν να προσδιορίσουν το κατά πόσο η μακροχρόνια πρόσληψη μέτριων δόσεων βιταμίνης A («υποκλινική» υπερβιταμίνωση A) συμβάλλει σε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Παρότι έχει γίνει γνωστό για περισσότερα από μισό αιώνα ότι οι τοξικές δόσεις της βιταμίνης A προκαλούν αυθόρμητα κατάγματα σε αρουραίους, οι δυσμενείς επιδράσεις της πρόσληψης οριακά αυξημένων δόσεων δεν είναι γνωστές.

[Type text]

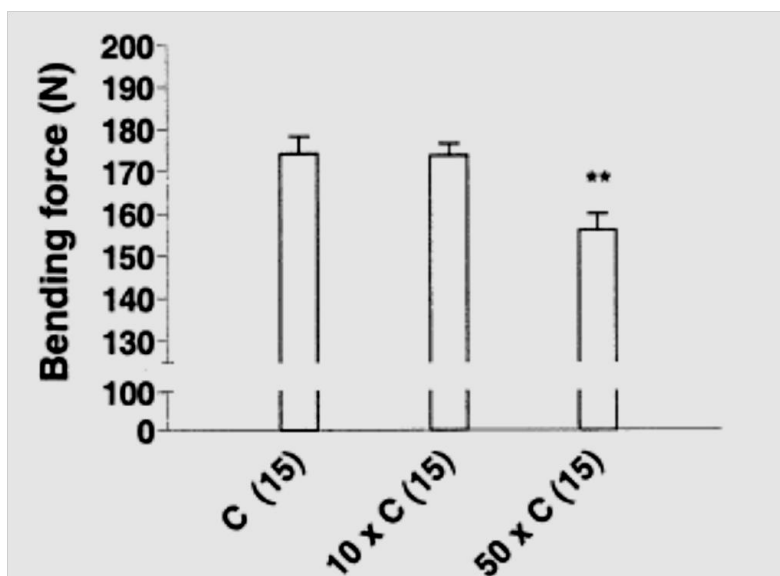
Χρησιμοποιήθηκαν 3 ομάδες η καθεμία από τις οποίες περιελάμβανε 15 πειραματόζωα. Η πρώτη ομάδα υποβλήθηκε σε δίαιτα 12 UI βιταμίνης A (ομάδα ελέγχου), η δεύτερη ομάδα λάμβανε δίαιτα 120 UI βιταμίνης A (10 X σε σχέση με την ομάδα ελέγχου) και η τρίτη ομάδα δίαιτα 600 UI (50 X σε σχέση με την ομάδα ελέγχου) για διάστημα 12 εβδομάδων. Στο τέλος της μελέτης, το επίπεδο ρετινυλεστέρα στον ορό ήταν αυξημένο 4 φορές για την ομάδα 10X σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και 20 φορές για την ομάδα 50X, η ολική ποσότητα του ρετινοειδούς ήπατος είχε αυξηθεί κατά 3 φορές και 7 φορές για τις ομάδες 10X και 50 X αντίστοιχα <sup>Πίνακας 11</sup>

	Treatment		
	Control	"10 × C"	"50 × C"
S-retinyl esters (μmol/L)	0.27 ± 0.02 (15)	1.12 ± 0.11 (15) <sup>a</sup>	5.25 ± 0.34 (15) <sup>b</sup>
S-retinoic acid (ng/mL)	0.35 ± 0.05 (8)	0.33 ± 0.04 (8)	0.27 ± 0.05 (6)
Liver retinoids <sup>c</sup> (nmol/g)	2372 ± 78 (10)	7649 ± 274 (10) <sup>b</sup>	15,995 ± 516 (10) <sup>b</sup>
Kidney retinoids <sup>c</sup> (nmol/g)	7.7 ± 1.1 (10)	8.1 ± 0.5 (10)	30.3 ± 2.8 (10) <sup>b</sup>

**Πίνακας 11 οι τρεις ομάδες πειραματόζωων και οι επιπτώσεις της χορήγησης διαφόρων ποσοτήτων Βιταμίνης A (τροποποιημένη από S. Johansson et al<sup>60</sup>).**

Τα πειραματόζωα δεν παρουσίασαν κλινικά συμπτώματα γενικής τοξικότητας, και δεν υπήρχαν σημαντικές αλλαγές στη μορφολογία των οστών για την ομάδα 10X. Ωστόσο, στην ομάδα 50X, παρατηρήθηκε μία χαρακτηριστική λέπτυνση του φλοιού και μείωση της διαμέτρου των μακρών οστών στο μέσο τριτημόριο και στη μετάφυση, όπως μετρήθηκε με περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία <sup>Πίνακας 13</sup>. Η αντοχή του μηριαίου κατά την κάμψη τριών σημείων μειώθηκε κατά 10.3% στην ομάδα 50X <sup>Πίνακας 12</sup>. Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι οι αρνητικές επιδράσεις στα οστά εμφανίζονται και σε επίπεδα βιταμίνης A χαμηλότερα από αυτά τα οποία είθισται να χρησιμοποιούνται στις μέχρι τώρα μελέτες.

[Type text]



**Πίνακας 12 Η αντοχή του μηριαίου κατά την κάμψη τριών σημείων μειώθηκε κατά 10.3% στην ομάδα 50X (τροποποιημένη από S. Johansson et al<sup>60</sup>)**

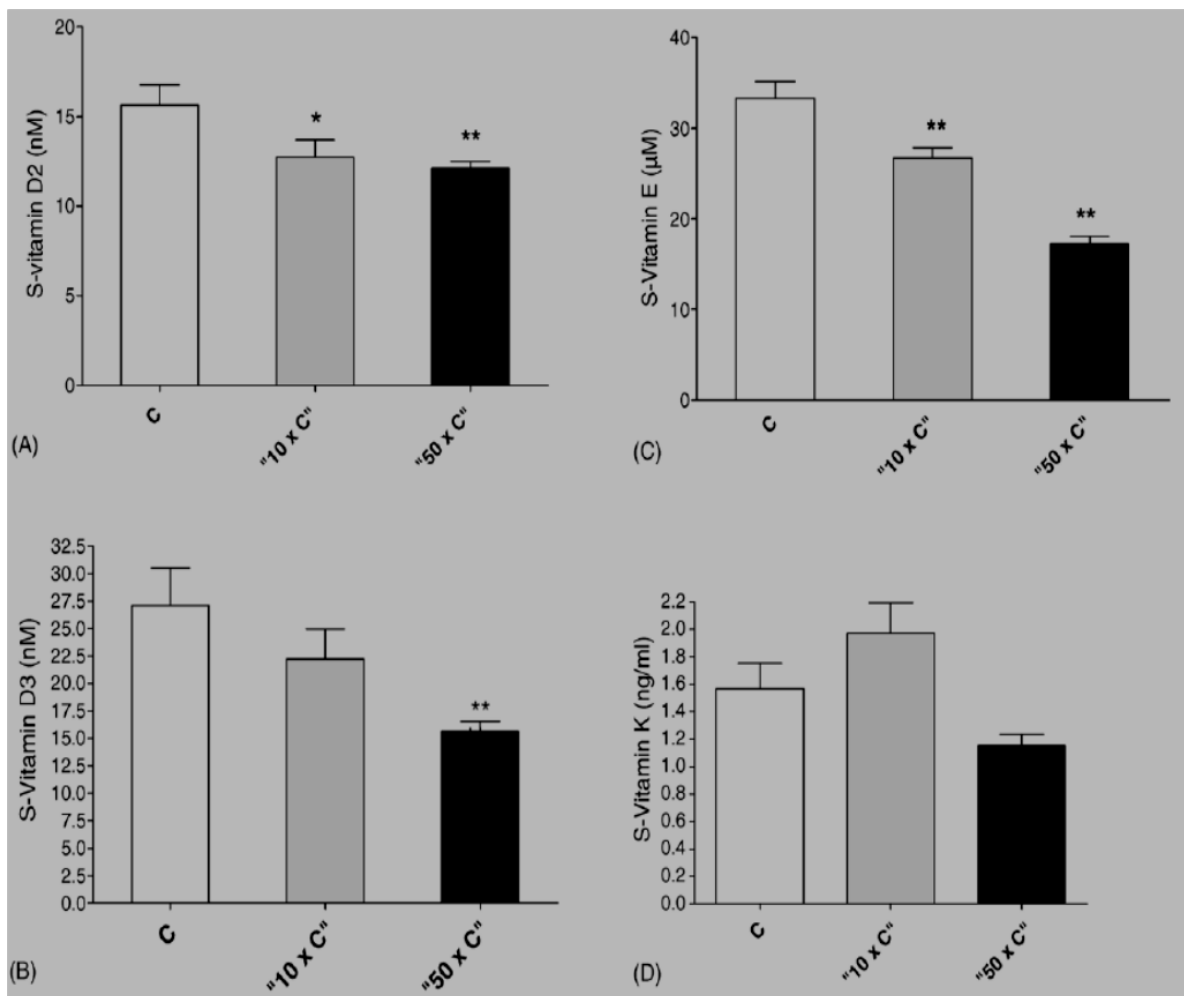
Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής υποδηλώνουν ότι η μακροχρόνια πρόσληψη μέτριων ποσοτήτων βιταμίνης Α μπορεί να συμβάλει στον αυξημένο κίνδυνο κατάγματος των οστών.

	Treatment		
	Control	10 x C	50 x C
<b>A</b>			
Length (mm)	27.82 ± 0.13	28.06 ± 0.19	27.98 ± 0.14
Diameter <sup>a</sup> (mm)	2.19 ± 0.02	2.20 ± 0.02	2.10 ± 0.02*
<b>B</b>			
Periosteal circumference (mm)	7.74 ± 0.07	7.73 ± 0.08	7.45 ± 0.06*
Endocortical circumference (mm)	3.08 ± 0.11	3.24 ± 0.10	2.98 ± 0.11
Cross-sectional area (mm <sup>2</sup> )	4.77 ± 0.09	4.84 ± 0.11	4.51 ± 0.06*
Marrow cavity (mm <sup>2</sup> )	0.77 ± 0.06	0.85 ± 0.05	0.72 ± 0.05

**Πίνακας 13 Λέπτυνση του φλοιού και μείωση της διαμέτρου των μακρών οστών στο μέσο τριτημόριο και στη μετάφυση, όπως μετρήθηκε με περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (τροποποιημένη από Lind et al<sup>61</sup>)**

[Type text]

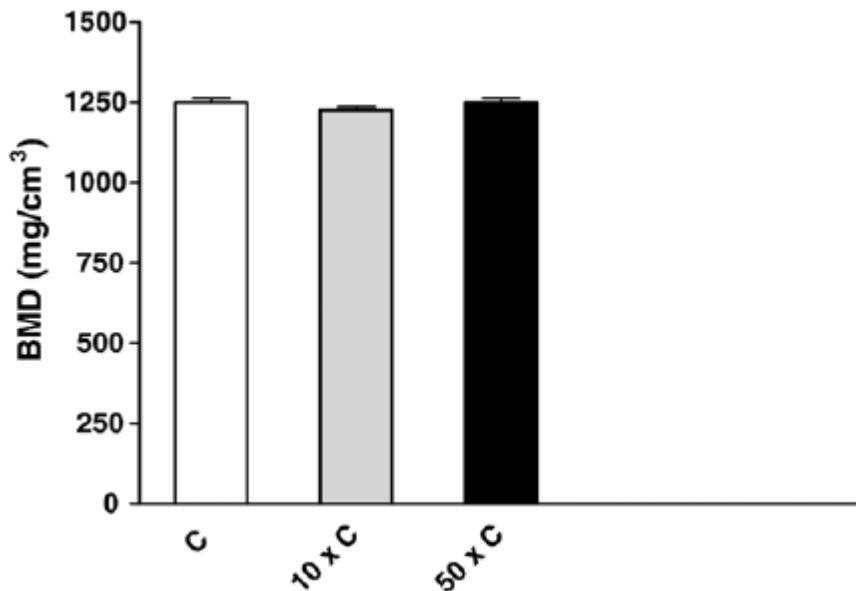
Σε συνέχεια της προηγούμενης μελέτης οι Lind et al<sup>61</sup> προχώρησαν παραπέρα προσδιορίζοντας το BMD στα οστά των 3 ομάδων πειραματόζων καθώς και τα επίπεδα των βιταμινών D, E και K στον ορό των πειραματόζων των 3 ομάδων. Παρατήρησαν λοιπόν ότι η λήψη μετρίως αυξημένων ποσοτήτων βιταμίνης A εκτός από την λέπτυνση του φλοιού και μείωση της διαμέτρου των μακρών οστών Πίνακας 13 οδήγησε και σε δοσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων βιταμίνης D και E στον ορό αλλά όχι της βιταμίνης K Πίνακας 14.



**Πίνακας 14 Επίπεδα βιταμινών D,E και K στις 3 ομάδες πειραματόζων(τροποποιημένη από Lind et al<sup>61</sup> )**

[Type text]

Παρατήρησαν επίσης ότι το BMD δεν επηρεάστηκε από την χορήγηση βιταμίνης A Πίνακας 15.



Πίνακας 15 Το BMD δεν επηρεάστηκε από την χορήγηση βιταμίνης A (τροποποιημένη από Lind et al <sup>61</sup>)

### 3.2 Μελέτες που παρουσιάζουν θετική επίδραση της βιταμίνης A στα οστά

Παρουσιάζονται δύο συγχρονικές μελέτες ασθενών-μαρτύρων από τους ίδιους ερευνητές <sup>62 63</sup>. Στην πρώτη τριάντα-έξι γυναίκες με ατραυματικό οστεοπορωτικό κάταγμα της σπονδυλικής στήλης είχαν σημαντικά μειωμένα επίπεδα των βιοχημικών δεικτών της διατροφής, της τρανσφερίνης (P <0,001), προλευκωματίνη (P <0,001), ρετινόλης συνδεδεμένη με ειδική πρωτεΐνη (RBP-Retinol Binding Protein) (P <0,001), και ινονεκτίνης (p <0,001), σε σύγκριση με 40 υγιείς γυναίκες της ίδιας ηλικίας. Ανάλυση των αποτελεσμάτων κατέληξε στο ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της οστικής περιεκτικότητας σε ανόργανες ουσίες και των βιοχημικών δεικτών της

[Type text]

διατροφής των οστεοπορωτικών ασθενών, πράγμα το οποίο δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση μπορεί να συνδεθεί με την ανεπάρκεια πρόσληψης θρεπτικών ουσιών και δη βιταμίνης Α.

	Osteoporosis				p value of difference type I vs type II
	Type I (n = 40)	Control (n = 40)	Type II (n = 20)	Control (n = 20)	
Age (yr)	65.0 ± 8.0	66.0 ± 7.0	82.0 ± 6.0	81.0 ± 7.0	< 0.001
Weight (kg)	56.0 ± 9.0	57.0 ± 6.0	53.0 ± 6.0	55.0 ± 7.0	NS
Height (cm)	159.0 ± 8.0	163.0 ± 7.0*	155.0 ± 6.0	160.0 ± 6.0*	NS
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.5 ± 3.7	21.5 ± 2.2	22.3 ± 2.5	21.4 ± 2.7	NS
TF (mg/dl)	267.0 ± 33.0	297.0 ± 52.0†	221.0 ± 56.0	286.0 ± 47.0‡	< 0.001
PAb (mg/dl)	26.0 ± 3.9	28.9 ± 4.6†	17.7 ± 8.3	27.1 ± 3.4‡	< 0.001
RBP (g/l)	0.038 ± 0.008	0.042 ± 0.010‡	0.034 ± 0.014	0.041 ± 0.007‡	< 0.05

**Πίνακας 16** Οι δύο ομάδες ασθενών είχαν μειωμένα επίπεδα ρετινόλης συνδεδεμένη με ειδική πρωτεΐνη (RBP-Retinol Binding Protein) από τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου ( τροποποιημένη από H. Rico. et al. <sup>63</sup> )

Στη δεύτερη μελέτη έγινε σύγκριση ανάμεσα σε 20 γυναίκες (μέση τιμή 82 ετών) με κάταγμα ισχίου, 40 γυναίκες (μέση τιμή 81 ετών) με κάταγμα σπονδυλικής στήλης, και δύο αντίστοιχες ομάδες ελέγχου γυναικών ανάλογης ηλικίας. Οι δύο ομάδες ασθενών είχαν μειωμένα επίπεδα ρετινόλης συνδεδεμένη με ειδική πρωτεΐνη (RBP-Retinol Binding Protein) από τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου <sup>Πίνακας 16</sup>. Τα επίπεδα ρετινόλης συνδεδεμένη με ειδική πρωτεΐνη (RBP-Retinol Binding Protein) ήταν παρόμοια μεταξύ της ομάδας με κάταγμα του ισχίου και της ομάδας με κάταγμα της σπονδυλικής στήλης.



[Type text]

Μια άλλη μελέτη παρατήρησης καταγραφής ασθενών εγκάρσιας τομής διαπίστωσε ότι οι χρήση βιταμίνης A συνέβαλε στην διακύμανση της οστικής πυκνότητας του άπω πέρας του αντιβραχίου αλλά όχι στη διακύμανση της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας ή του αυχένα του μηριαίου σε 66 υγιείς προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 40 ετών στην Πορτογαλία<sup>64</sup>. Οι μετρήσεις έγιναν με τη μέθοδο DXA.

Μια άλλη μελέτη παρατήρησης καταγραφής ασθενών εγκάρσιας τομής στην Ιταλία σε 75 οστεοπορωτικές γυναίκες (με T-score στον αυχένα του μηριαίου 3,5) αποτέλεσαν την ομάδα ασθενών και συγκριθήκαν με 75 γυναίκες (με T-score στον αυχένα του μηριαίου 1) που αποτελούσαν την ομάδα έλεγχου<sup>65</sup>. Η μέση ηλικία των γυναικών ήταν 68 έως 70 ετών. Η οστική πυκνότητα του αυχένα του μηριαίου οστού και τα επίπεδα βιταμίνης A του πλάσματος συσχετίστηκαν σε σημαντικό βαθμό. Τα επίπεδα βιταμίνης A στο πλάσμα των γυναικών της ομάδας ασθενών ήταν σαφώς χαμηλότερα από ό, τι στις περιπτώσεις της ομάδας έλεγχου <sup>Πίνακας 17</sup>.

	Osteoporotics	Controls
Plasma vitamin A ( $\mu\text{mol/liter}$ )	$2.14 \pm 0.22$	$2.37 \pm 0.22^a$
Plasma vitamin C ( $\mu\text{mol/liter}$ )	$30 \pm 3.7$	$55.5 \pm 13.1^a$
Plasma vitamin E ( $\mu\text{mol/liter}$ )	$46.7 \pm 5$	$62.8 \pm 8.76^a$
Plasma uric acid ( $\mu\text{mol/liter}$ )	$227.8 \pm 34.6$	$383.5 \pm 63.7^a$
Plasma GPx (mmol NADPH/min./ml)	$0.09 \pm 0.01$	$0.11 \pm 0.01^a$
Plasma SOD (U/ml)	$24.22 \pm 3.8$	$31.34 \pm 3.1^a$
Erythrocyte SOD (U/g hemoglobin)	$2265 \pm 314.7$	$3402 \pm 505.8^a$
Plasma MDA ( $\mu\text{mol/liter}$ )	$0.34 \pm 0.13$	$0.36 \pm 0.12$

<sup>a</sup>  $P < 0.001$ .

**Πίνακας 17 Τα επίπεδα βιταμίνης A στο πλάσμα των γυναικών της ομάδας ασθενών ήταν σαφώς χαμηλότερα από ό, τι στις περιπτώσεις της ομάδας έλεγχου ( τροποποιημένη από Maggio et al<sup>65</sup> )**

[Type text]

Μια άλλη μελέτη η οποία δεν είχε σχεδιαστεί ειδικά για την επίπτωση της βιταμίνης Α στην οστική πυκνότητα (BMD) αλλά για τη σχέση μιας ποικιλίας από θρεπτικές ουσίες με την οστική πυκνότητα (BMD)<sup>66</sup>, χρησιμοποίησε προεμμηνόπαυσιαικές γυναίκες ηλικίας από 28 έως 39 ετών (μέσος όρος 34 ετών) οι οποίες παρακολούθηθηκαν για 18 μήνες. Τα άτομα με τη μεγαλύτερη πρόσληψη βιταμίνης Α επί 18 μήνες είχαν το μεγαλύτερο ποσοστό της συνολικής αύξησης της οστικής πυκνότητας του σώματος.

Οι Freudenheim et al<sup>67</sup>, στο Μάντισον του Ουισκόνσιν, ΗΠΑ, διεξήγαγε μια μελέτη παρατήρησης καταγραφής ασθενών εγκάρσιας τομής σε 17 προεμμηνόπαυσιαικές και 67 μετεμμηνόπαυσιαικές γυναίκες. Κατά την έναρξη της μελέτης δεν βρήκαν καμία σχέση μεταξύ της περιεκτικότητας σε ανόργανα άλατα (BMC) της κερκίδας, του βραχιόνιου οστού και της ωλένης με την συνολική πρόσληψη βιταμίνης Α **Πίνακας 18**.

Variables*	Year 1			
	Premenopausal		Postmenopausal	
	NS†	S‡	NS	S
Number	9	8	33	34
Age (yr)	42.3 ± 3.28§	43.0 ± 3.34	54.6 ± 4.91	55.4 ± 4.17
Height (in)	66.1 ± 3.04	63.2 ± 3.23	64.5 ± 2.54	64.3 ± 2.19
(cm)	168 ± 7.72	160 ± 8.20	164 ± 6.45	163 ± 5.56
Weight (lb)	168 ± 37.6	130 ± 17.6	150 ± 30.0	143 ± 18.9
(kg)	76.2 ± 17.0	59.0 ± 7.98	68.0 ± 13.6	64.9 ± 8.57
Left radius				
BMC (g/cm)	0.89 ± 0.10	0.92 ± 0.13	0.80 ± 0.11	0.83 ± 0.12
BMC/BW (g/cm <sup>2</sup> )	0.73 ± 0.05	0.70 ± 0.06	0.64 ± 0.08	0.65 ± 0.08
Left ulna				
BMC	0.76 ± 0.06	0.79 ± 0.11	0.70 ± 0.10	0.71 ± 0.10
BMC/BW	0.63 ± 0.06	0.64 ± 0.05	0.58 ± 0.07	0.60 ± 0.07
Left humerus				
BMC	1.96 ± 0.26	1.97 ± 0.17	1.72 ± 0.24	1.71 ± 0.23
BMC/BW	0.97 ± 0.09	1.02 ± 0.08	0.89 ± 0.11	0.89 ± 0.11

**Πίνακας 18 Κατά την έναρξη της μελέτης δεν βρήκαν καμία σχέση μεταξύ της περιεκτικότητας σε ανόργανα άλατα (BMC) της κερκίδας, του βραχιόνιου οστού και της ωλένης με την συνολική πρόσληψη βιταμίνης Α ( τροποποιημένη από Freudenheim et al <sup>67</sup> )**

[Type text]

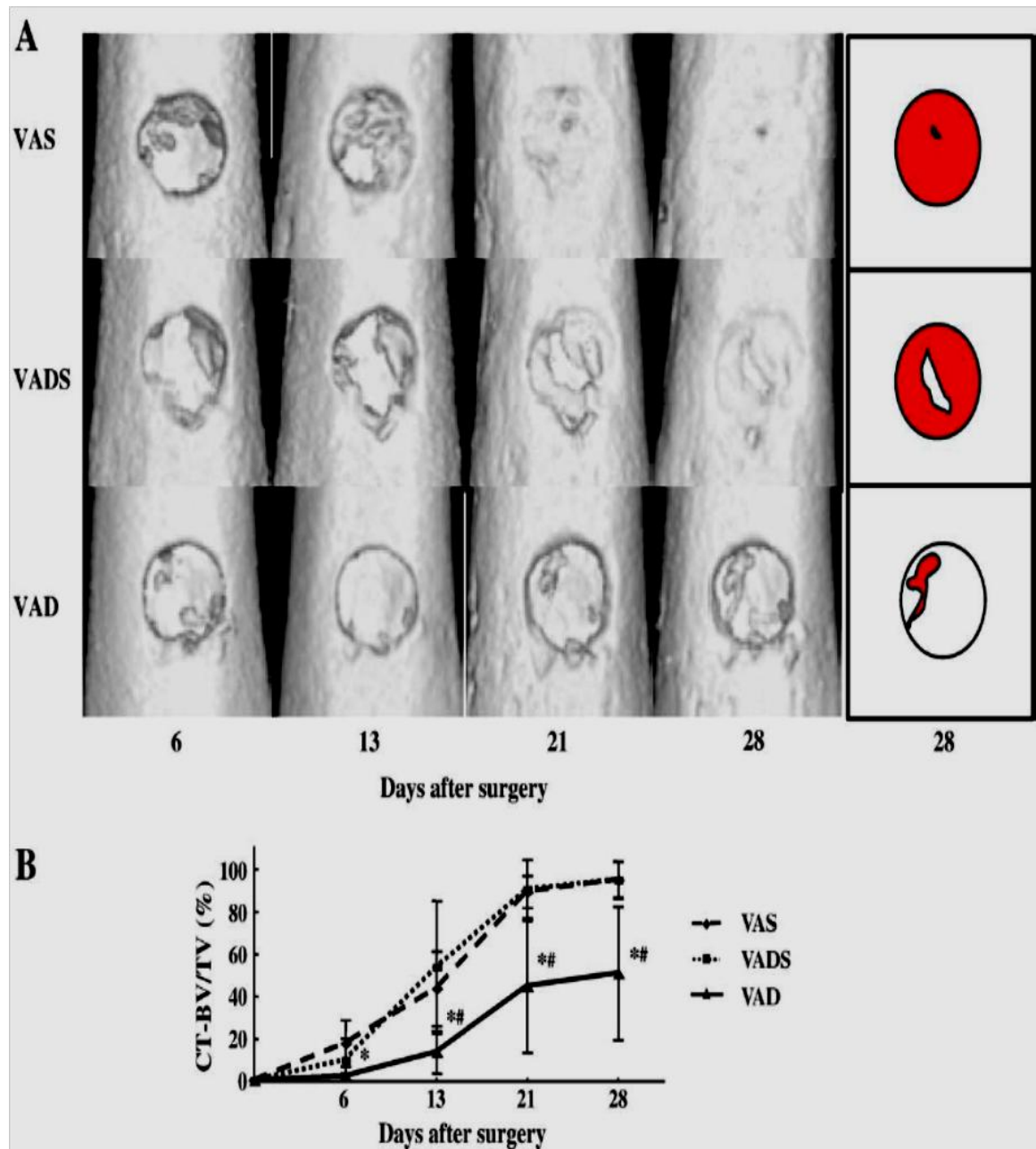
Ωστόσο, η 3ετης διαχρονική μελέτη έδειξε ευεργετική δράση της βιταμίνης α όσον αφορά την περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα (BMC) του βραχιόνιου οστού σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν λάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου Πίνακας 19.

Variables*	Year 4			
	Premenopausal		Postmenopausal	
	NS	S	NS	S
Number				
Age (yr)	46.0 ± 3.32	46.4 ± 3.25	58.1 ± 5.00	58.7 ± 4.05
Height (in)	65.9 ± 3.08	63.1 ± 3.42	64.3 ± 2.44	64.2 ± 2.38
(cm)	167 ± 7.82	160 ± 8.69	163 ± 6.20	163 ± 6.04
Weight (lb)	173 ± 40.2	133 ± 16.2	153 ± 29.7	146 ± 21.7
(kg)	78.5 ± 18.2	60.3 ± 73.5	69.4 ± 13.5	66.2 ± 9.84
Left radius				
BMC (g/cm)	0.88 ± 0.10	0.84 ± 0.14	0.75 ± 0.11	0.79 ± 0.11
BMC/BW (g/cm <sup>2</sup> )	0.73 ± 0.06	0.68 ± 0.08	0.60 ± 0.07	0.63 ± 0.08
Left ulna				
BMC	0.77 ± 0.04	0.73 ± 0.16	0.66 ± 0.09	0.69 ± 0.10
BMC/BW	0.64 ± 0.04	0.61 ± 0.08	0.55 ± 0.06	0.57 ± 0.07
Left humerus				
BMC	1.90 ± 0.25	1.86 ± 0.16	1.56 ± 0.22	1.62 ± 0.21
BMC/BW	0.97 ± 0.07	0.99 ± 0.07	0.82 ± 0.11	0.85 ± 0.12

Πίνακας 19 Η 3ετης διαχρονική μελέτη έδειξε ευεργετική δράση της βιταμίνης α όσον αφορά την περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα (BMC) του βραχιόνιου οστού σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν λάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου (τροποποιημένη από Freudenheim et al <sup>67</sup> )

Επιστήμονες από την Ιαπωνία σε άρθρο τους αναφέρουν ότι η βιταμίνη Α ρυθμίζει την BMP2 mRNA και διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην οστεοβλαστογένεση και το σχηματισμό των οστών<sup>68</sup>. Παρατήρησαν ότι η επούλωση βλάβης που είχαν πραγματοποιήσει στο μηριαίο οστό επιμύων καθυστερούσε στην ομάδα που λάμβανε μειωμένες ποσότητες βιταμίνης Α Εικόνα 23. Η βλάβη αυτή αποκαταστάθηκε μετά τη χορήγηση BMP2.

[Type text]



Εικόνα 23 In-vivo micro-CT παρακολούθησης της επούλωσης της οστικής βλάβης στις 3 ομάδες επιμύων vitamin A-deficient group (VAD) vitamin A-deficient-sufficient group (VADS) και vitamin A-sufficient group (VAS) . ενδείξεις επούλωσης παρατηρούνται από την έκτη ημέρα μετά την επέμβαση στις ομάδες VAS και VADS.πλήρης επούλωση παρατηρείται κατά την 28η ημέρα στην ομάδα VAS,ικανοποιητική στην ομάδα VADS και ανεπαρκής στην ομάδα VAD (τροποποιημένη από Κ. Tanaka et al.<sup>68</sup>)

[Type text]

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο National Institute of Nutrition and Seafood Research της Νορβηγίας από τους Lie και Moren σε καλλιέργειες οστίτη ιστού γάδου (*Gadus morhua*) παρατηρήθηκε ότι η βιταμίνη Α προκαλεί μια μετατόπιση στην ισορροπία μεταξύ της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και της δραστηριότητας των οστεοβλαστών στην υπέρ του τελευταίου<sup>69</sup>.

### **3.3 Μελέτες που δεν παρουσιάζουν επίδραση της βιταμίνης Α στα οστά**

Το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) των ΗΠΑ εξέτασε τα στοιχεία από το NHANES III (να μεγάλο, εθνικό αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού των ΗΠΑ) (1988-1994) για να διαπιστώσει αν υπήρχε οποιαδήποτε σχέση μεταξύ της οστικής πυκνότητας και των επιπέδων των εστέρων ρετινόλης, μια μορφή βιταμίνης Α στο αίμα.<sup>70</sup> Έγινε μέτρηση της οστικής πυκνότητας του αυχένα του μηριαίου οστού, του τροχαντήρα και όλου του ισχίου σε όλες τις μη έγκυες γυναίκες και όλους τους άνδρες συμμετέχοντες ηλικίας από 20 ετών και άνω. Συμμετείχαν 5.790 άνδρες και γυναίκες. Εκτός των επιπέδων εστέρων ρετινόλης στο αίμα στη μελέτη συμπεριλήφθησαν και άλλοι παράγοντες όπως η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η χρήση συμπληρωμάτων διατροφής, ο διαβήτης, η σωματική δραστηριότητα, και, μεταξύ των γυναικών, η εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, και η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων ή οιστρογόνων. Το δείγμα περιλάμβανε μη ισπανόφωνους λευκούς, μη ισπανόφωνων μαύρους, και Μεξικανοαμερικάνους άνδρες και γυναίκες. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων των εστέρων ρετινόλης στο αίμα και της οστικής πυκνότητας σε 5.800 άτομα που συμμετείχαν στην ερεύνα <sup>Πίνακας 20</sup>.

[Type text]

	Percent (SE)				
	Retinyl esters ≥ 10%	Osteopenia/Osteoporosis			
		Femoral neck	Trochanter	Intertrochanter	Total region
Total	32.8 (1.1)	35.5 (1.3)	25.8 (1.1)	25.4 (1.0)	28.2 (1.1)
Men	28.1 (1.3)	32.4 (1.4)	19.8 (1.4)	20.9 (1.2)	22.0 (1.4)
20–29 year	33.7 (2.5)	13.9 (2.4)	13.3 (2.8)	15.4 (2.4)	14.6 (2.9)
30–39 year	31.8 (3.2)	20.6 (2.7)	14.1 (2.1)	11.5 (1.9)	13.2 (1.9)
40–49 year	23.1 (2.9)	36.9 (3.5)	19.4 (2.8)	19.8 (2.7)	22.0 (2.9)
50–59 year	21.6 (3.1)	49.2 (3.7)	24.2 (3.8)	25.0 (3.3)	27.4 (3.6)
60–69 year	28.9 (3.7)	55.4 (3.2)	33.5 (2.4)	38.1 (3.6)	40.0 (3.0)
70–79 year	20.8 (3.3)	55.0 (3.6)	28.8 (3.1)	35.1 (4.4)	35.0 (4.0)
80+ year	16.9 (3.2)	76.7 (3.0)	50.5 (4.0)	61.0 (3.7)	62.0 (3.5)
Women	37.6 (1.3)	38.4 (1.5)	31.9 (1.4)	30.0 (1.3)	34.5 (1.4)
20–29 year	33.4 (3.2)	13.2 (2.1)	15.7 (2.2)	13.6 (2.4)	14.5 (2.4)
30–39 year	35.2 (2.7)	20.6 (2.6)	16.6 (2.6)	17.2 (2.4)	20.3 (2.9)
40–49 year	45.6 (3.3)	27.0 (2.5)	23.1 (2.4)	18.7 (2.3)	23.3 (2.5)
50–59 year	36.8 (3.1)	54.3 (3.1)	37.5 (3.1)	33.2 (3.2)	42.6 (2.9)
60–69 year	36.1 (3.3)	66.5 (2.8)	53.0 (3.1)	53.0 (2.4)	59.6 (2.7)
70–79 year	41.6 (3.1)	87.3 (2.4)	72.6 (3.8)	70.4 (3.7)	75.5 (3.5)
80+ year	34.3 (4.6)	92.9 (1.6)	85.8 (2.7)	84.2 (3.0)	91.0 (1.9)

**Πίνακας 20 Παρουσία οστεοπόρωσης - οστεοπενίας σε συμμετέχοντες με επίπεδα βιταμίνης A ορού αυξημένα τουλάχιστον κατά 10% του φυσιολογικού NHANES III 1988–94 (τροποποιημένη από Ballew et al<sup>70</sup>)**

Σε μια άλλη μελέτη του University of Saskatchewan στον Καναδά οι μελετητές προσπάθησαν να καθορίσουν αν διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D ήταν σημαντική για τη διατήρηση της οστικής πυκνότητας (BMD), καθώς επίσης και αν η αυξημένη πρόσληψη ρετινόλης ελαττώνει την οστική πυκνότητα<sup>71</sup>. Αυτή ήταν μια μελέτη παρατήρησης καταγραφής ασθενών εγκάρσιας τομής 58 γυναικών, ηλικίας 45-75 ετών. Οι διαιτητικές συνήθειες και οι παράγοντες του τρόπου ζωής αξιολογήθηκαν με ερωτηματολόγια<sup>72</sup>. Η οστική πυκνότητα (BMD) σε ολόκληρο το σώμα, οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, και εγγύς μηριαίου (συμπεριλαμβανομένου του αυχένα, στον τροχαντήρα) μετρήθηκε με DXA. Υπήρχε σημαντικά ( $p < 0,05$ ) θετική συσχέτιση μεταξύ συνολικής πρόσληψης ασβεστίου και οστικής πυκνότητας σε όλους τους χώρους εκτός της σπονδυλικής στήλης. Η θετική επίδραση της συνολικής πρόσληψης ασβεστίου στην οστική πυκνότητα του φλοιού των

[Type text]

μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που δεν λαμβάνουν οιστρογόνα δείχνουν ότι η χρήση συμπληρωματικού ασβεστίου είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της οστικής μάζας. Η αυξημένη πρόσληψη ρετινόλης από συμπληρώματα διατροφής δεν είχε καμία αρνητική επίδραση στην οστική πυκνότητα.

Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, απλή-τυφλή μελέτη των συμπληρωμάτων βιταμίνης Α διεξήχθη σε 80 υγιείς άνδρες ηλικίας 18-58 ετών<sup>73</sup>. 40 από αυτούς έλαβαν 7576 microg (25.000 IU) παλμιτικής ρετινόλης καθημερινά με το βραδινό τους. Οι άλλοι 40 πήραν ένα εικονικό φάρμακο. Δείγμα αίματος συλλέχθηκε κατά την έναρξη και μετά από 2, 4 και 6 εβδομάδες χορήγησης των συμπληρωμάτων. Αλκαλική φωσφατάση ορού (BSAP) και N-τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου 1 (NTX) μετρήθηκαν σε όλα τα χρονικά σημεία. οστεοκαλσίνη ορού (OC) μετρήθηκε στην αρχή και μετά το πέρας των 6 εβδομάδων από τη χορήγηση των συμπληρωμάτων. BSAP, NTX και OC δεν διέφεραν μεταξύ των δυο ομάδων που έλαβαν θεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης. Εν κατακλείδι, η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης Α για μικρό χρονικό διάστημα σε αυτή τη δοσολογία σε υγιείς άνδρες δεν αλλάζει τους δείκτες πλάσματος που προσδιορίζουν τη σκελετική ανάπτυξη. Έτσι, είναι μάλλον απίθανο ότι βραχυπρόθεσμη χορήγηση της βιταμίνης Α θα συμβάλει στην ανάπτυξη της οστεοπόρωσης. Αν η μακροχρόνια λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης Α μπορεί να έχει αρνητικές επιδράσεις στο σκελετικό σύστημα μένει να καθοριστεί.

Σε μια μελέτη παρατήρησης καταγραφής ασθενών εγκάρσιας τομής 232 γυναικών 70 ετών στο Ρέικιαβικ, Ισλανδία, οι Sigurdsson et al.<sup>74</sup> διαπίστωσαν ότι περισσότερο από το ήμισυ της πρόσληψης ρετινόλης προήλθε από τη χρήση μουρουνέλαιου και πολυβιταμινών, αλλά χωρίς δυσμενείς συνέπειες στην οστική πυκνότητα (BMD) της σπονδυλικής στήλης, του ισχίου, του αυχένα του μηριαίου οστού, και του σώματος συνολικά. Καθημερινή πρόσληψη κυμαίνονταν από 300–7300μg (μέση πρόσληψη, 2300 μg). Η πρόσληψη β-καροτένιου δεν σχετίζεται με την οστική πυκνότητα.

[Type text]

Οι Rejnmark et al.<sup>75</sup> ανέλυσαν στοιχεία από το 2016 περιεμμηνόπαυσιακές Καυκάσιες γυναίκες, ηλικίας 45 έως 58 χρόνων, στη Δανέζικη μελέτη πρόληψης της οστεοπόρωσης μια προοπτική μελέτη για την επίδραση της βιταμίνης Α στην οστική πυκνότητα και τον κίνδυνο κατάγματος. Η συγχρονική ανάλυση κατά την έναρξη και μετά από 5 χρόνια δεν παρουσίαζε κάποια συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης ρετινόλης ή β-καροτένιου από τα τρόφιμα ή τα συμπληρώματα διατροφής και της οστικής πυκνότητας BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ή του αυχένα του μηριαίου.

Πολλαπλές αναλύσεις παλινδρόμησης δεν έδειξαν κάποια συσχέτιση μεταξύ της έναρξης πρόσληψης βιταμίνης Α και της αλλαγής στην οστική πυκνότητα BMD.

Στο European Prospective Investigation into Cancer της Αγγλίας, οι Kaptoge et al.<sup>76</sup> δεν βρήκαν καμία σχέση μεταξύ της πρόσληψης της βιταμίνης Α ή της β-καροτίνης και της ελάττωσης της οστικής πυκνότητας (BMD-bone mineral destiny) του ισχίου μετά από παρακολούθηση επί 2 έως 5 ετών 470 ανδρών και 474 γυναικών ηλικίας από 67 έως και 79 ετών.

Άλλη μια μελέτη η οποία κατέληξε στο ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης ρετινόλης ή β-καροτένιου με την οστική πυκνότητα ήταν και αυτή των Wolf et al.<sup>77</sup> σε 11.068 γυναίκες, ηλικίας 50 -79 ετών, οι οποίες συμμετείχαν στη μελέτη Women's Health Initiative study.

Εξετάζοντας δύο συγχρονικές μελέτες που αποτελούνται από 324 και 246 μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες της Βόρειας Ευρώπης και της Αϊόβα ΗΠΑ<sup>78 79</sup> αντίστοιχα, διαπίστωθηκε ότι δεν υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ της πρόσληψης βιταμίνης Α από τα τρόφιμα ή / και συμπληρώματα διατροφής και της οστικής μάζας ή των κατάγματος της σπονδυλικής στήλης, της πηχεοκαρπικής, και του ισχίου .



[Type text]

Οι A. Penniston et al.<sup>80</sup> δεν διαπίστωσαν επίσης σημαντική διαφορά στην συνολική πρόσληψη βιταμίνης Α μεταξύ 27 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με και 24 χωρίς οστεοπόρωση.

#### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Συμπερασματικά, οι μελέτες σε πειραματικά πρότυπα δείχνουν δυσμενείς δοσοεξαρτώμενες επιπτώσεις στα οστά στην από του στόματος χορήγηση βιταμίνης Α.

Ο κίνδυνος κατάγματος είναι αυξημένος και ακτινογραφικά παρατηρήθηκε εικόνα οστεοπενίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Σε γενικές γραμμές, οι δόσεις που χορηγούνται σε μελέτες με ζώα υπερβαίνουν κατά πολύ τις κανονικές δόσεις για ανθρώπινη πρόσληψη, έτσι ώστε η εφαρμογή των αποτελεσμάτων των μελετών σε ζώα στον άνθρωπο δεν είναι ασφαλείς.

Η πλειοψηφία των μελετών που αφορούν τον άνθρωπο είναι μελέτες παρατήρησης καταγραφής ασθενών εγκάρσιας τομής, όχι προοπτικές. Τα ευρήματα των μελετών παρατήρησης καταγραφής ασθενών εγκάρσιας τομής δεν είναι ομοιόμορφα. Οστεοπορωτικές γυναίκες με σπονδυλικά κατάγματα ή με κατάγματα ισχίου μπορεί να έχουν χαμηλότερα επίπεδα RBP (Retinol Binding Protein) σε σχέση με υγιείς γυναίκες. Η πρόσληψη Ρετινόλης συνδέεται αρνητικά με την οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, του αυχένα του μηριαίου οστού, και του μείζονος τροχαντήρα.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για κάταγμα του ισχίου με την αύξηση της πρόσληψης ρετινόλης.

Οι προοπτικές μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι υψηλότερη πρόσληψη Vit A συνδέεται με τις υψηλότερο κίνδυνο κατάγματος του ισχίου και αυτό οφείλεται κατά κύριο λόγο σε υπερκατανάλωση ρετινόλης (από φυσικές πηγές ή

[Type text]

συμπληρώματα διατροφής). Η πρόσληψη β-καροτένιου δεν συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος, ούτε υπάρχουν στοιχεία για οποιαδήποτε αρνητική επίδραση του β-καροτένιου στα οστά.

Η αυξημένη πρόσληψη ρετινόλης από τη διατροφή ή συμπληρώματα συνδέεται επίσης με χαμηλότερη οστική πυκνότητα του ισχίου.

Υψηλότερα επίπεδα ρετινόλης ορού, αλλά όχι β-καροτίνης συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο οποιουδήποτε κατάγματος και υψηλότερο κίνδυνο κατάγματος του ισχίου.

Από την άλλη υπάρχει και πληθώρα μελετών οι οποίες διαφωνούν με τα προαναφερθέντα. Αντιθέτως ορισμένες υποστηρίζουν την θετική επίδραση της βιταμίνης Α στα οστά.

Χαμηλά επίπεδα ρετινόλης οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα. Μειωμένη λήψη βιταμίνης Α οδηγεί σε ελάττωση της οστικής πυκνότητας. Πειραματόζωα τα οποία δεν λάμβαναν βιταμίνη Α παρουσίασαν καθυστερημένη επούλωση των οστικών βλαβών σε σχέση με πειραματόζωα τα οποία λάμβαναν βιταμίνη Α.

Τέλος υπήρξαν και μελέτες στις οποίες δεν παρατηρήθηκε καμιά επίδραση (θετική ή αρνητική) της βιταμίνης Α στα οστά.

Σε πολλές από τις παραπάνω μελέτες παρατηρούνται αρκετά μειονεκτήματα που αφορούν τον τρόπο πραγματοποίησης της μελέτης πράγμα το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αναξιόπιστα αποτελέσματα.

Όπως προαναφέρθηκε για παράδειγμα η δοσολογία χορήγησης ρετινόλης σε πειραματόζωα ήταν πολύ υψηλή.

Η πρόσληψη ρετινόλης είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Η πρόσληψη ρετινόλης προέρχεται κυρίως από ένα μικρό υποσύνολο των τροφών όπως το συκώτι, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αυγά και τα λιπαρά ψάρια. Ορισμένες τροφές, όπως η μαργαρίνη, μπορεί επίσης να είναι εμπλουτισμένες με βιταμίνη Α. Έχει υπολογιστεί ότι τα διαιτητικά αρχεία θα πρέπει να διατηρούνται για τουλάχιστον 15 εβδομάδες (Willett, 1998<sup>81</sup>) προκειμένου να εκτιμηθεί η μακροπρόθεσμη πρόσληψη της βιταμίνης Α με οποιοδήποτε βαθμό

[Type text]

ακρίβειας. Υπάρχει επίσης μεγάλη δυσκολία ως προς τον ακριβή προσδιορισμό της λήψης βιταμίνης A από συμπληρώματα διατροφής καθώς τα διάφορα σκευάσματα περιέχουν διαφορετική δοσολογία.

Από τη στιγμή που το 90% της ρετινόλης αποθηκεύεται στο ήπαρ το ιδανικό θα ήταν να προσδιορίζεται η συγκέντρωση ρετινόλης στον ηπατικό ιστό πράγμα το οποίο είναι ανέφικτο σε μια επιδημιολογική μελέτη. Ο προσδιορισμός της ρετινόλης ορού δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη των αποθεμάτων βιταμίνης A στον οργανισμό. Ο προσδιορισμός της RBP-Retinol Binding Protein επίσης δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη καθώς επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες. Μια λοίμωξη για παράδειγμα μειώνει τα επίπεδα RBP-Retinol Binding Protein στο αίμα.

Ένας άλλος λόγος για τον οποίο η σύγκριση των διάφορων μελετών καθίσταται δυσχερής έχει να κάνει με τη διαφορετική γεωγραφική κατανομή των διάφορων μελετών. Σε διάφορες χώρες αρκετές τροφές είναι εμπλουτισμένες σε βιταμίνη A ενώ σε άλλες όχι. Τα συμπληρώματα διατροφής περιέχουν άλλοτε άλλη δόση βιταμίνης A και το ποσοστό των ανθρώπων που χρησιμοποιεί συμπληρώματα διαφέρει από περιοχή σε περιοχή.

Η πιθανότητα επιδείνωσης ενός ήδη σοβαρού προβλήματος της δημόσιας υγείας με πρόσληψη ποσοτήτων βιταμίνης A που σήμερα θεωρούνται ασφαλή υποδεικνύει ότι περαιτέρω έρευνα σε αυτό το θέμα είναι δικαιολογημένη.

---

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- 1 Marks SC, Odgren PR 2002 Structure and Development of the Skeleton. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA (eds.) Principles of Bone Biology, 2nd ed., vol. 1. Academic Press, San Diego, pp 3-15.
- 2 Rodan GA, Rodan SB 1995 The Cells of Bone. In: Riggs BL, Mellton III LJ (eds.) Osteoporosis. Etiology, Diagnosis and Management., 2nd ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, pp 1-40.
- 3 Nijweide PJ, Burger EH, Klein-Nulend J 2002 The Osteocyte. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA (eds.) Principles of Bone Biology, 2nd ed., vol. 1. Academic Press, San Diego, pp 93-108.
- 4 Συμεωνίδης ΠΠ 1997 Ορθοπαιδική. Κακώσεις και παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος 2nd ed. University Studio Press, pp 26-27
- 5 Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA 1999 Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet 353(9156):878-82.
- 6 Tuck SP, Francis RM 2002 Osteoporosis. Postgrad Med J 78(923):526-32.
- 7 Doty SB, DiCarlo EF 1995 Pathophysiology of immobilization osteoporosis. Curr Opin Orthop 6(5):45-9.
- 8 Sporn M, Roberts A, Goodman D 1994 The Retinoids. Biology, Chemistry and Medicine., 2nd ed. Raven Press, New York.
- 9 Meyers DG, Maloley PA, Weeks D 1996 Safety of antioxidant vitamins. Arch Intern Med 156(9):925-35.
- 10 Feskanich D, Singh V, Willett WC, Colditz GA 2002 Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. Jama 287(1):47-54.

11 Goodman D 1981 Vitamin A Transport and Delivery and the Mechanism of Vitamin A Toxicity. In: Orfanos CE, Braun-Falco O, Farber EM, Grupper C, Polano MK, Schuppli R (eds.) Retinoids. Advances in Basic Research and Therapy, 1 ed. Springer-Verlag, Berlin, pp 31-39.

12 Redmond TM, Gentleman S, Duncan T, Yu S, Wiggert B, Gantt E, Cunningham FX, Jr. 2001 Identification, expression, and substrate specificity of a mammalian beta-carotene 15,15'-dioxygenase. *J Biol Chem* 276(9):6560-5.

13 MacDonald PN, Ong DE 1988 Evidence for a lecithin-retinol acyltransferase activity in the rat small intestine. *J Biol Chem* 263(25):12478-82.

14 Kamm JJ, Ashenfelter KO, Ehmann CW 1984 Preclinical and Clinical Toxicology of Selected Retinoids. In: Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS (eds.) *The Retinoids*, vol. 2. Academic Press, New York, pp 287-326

15 Harrison EH, Hussain MM 2001 Mechanisms involved in the intestinal digestion and absorption of dietary vitamin A. *J Nutr* 131(5):1405-8.

16 Ross A. Vitamin A and Carotenoids. In: Shils M, Shike M, Ross A, Caballero B, Cousins R, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:351-75.

17 Ross A. Vitamin A and Carotenoids. In: Shils M, Shike M, Ross A, Caballero B, Cousins R, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:351-75.

18 Tanumihardjo SA. Vitamin A: biomarkers of nutrition for development. *Am J Clin Nutr* 2011;94:658S-65S. [PubMed abstract]

[Type text]

---

19 FAO/WHO 1988 Requirements of vitamin A, iron, folate, and vitamin B12. In: FAO (ed.) Report of a joint FAO/WHO Expert Consultation., vol. 23. FAO Press, Rome, Italy., pp 85-89.

20 Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, eds. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements [🔗](#). Washington, DC: The National Academies Press; 2006.

21 Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M 2001 Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. J Am Diet Assoc 101(3):294-301.

22 Cruz JA, Moreiras-Varela O, van Staveren WA, Trichopoulou A, Roszkowski W 1991 Intake of vitamins and minerals. Euronut SENECA investigators. Eur J Clin Nutr 45 Suppl 3:121-38

23 Johansson A, Solvoll K, Bjorneboe G-E, Drevon C 1997 Dietary habits among Norwegian men and women. Scand J Nutr 41:63-70

24 Ross CA. Vitamin A. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., eds. Encyclopedia of Dietary Supplements. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010:778-91.

25 Bailey RL, Gahche JJ, Lentino CV, Dwyer JT, Engel JS, Thomas PR, et al. Dietary supplement use in the United States, 2003-2006. J Nutr 2011;141:261-6. [PubMed abstract]

26 Bendich A, Langseth L 1989 Safety of vitamin A. Am J Clin Nutr 49(2):358-71.

---

27 Muentzer MD, Perry HO, Ludwig J 1971 Chronic vitamin A intoxication in adults. Hepatic, neurologic and dermatologic complications. *Am J Med* 50(1):129-36

28 World Health Organization. Global Prevalence of Vitamin A Deficiency in Populations at Risk 1995–2005: WHO Global Database on Vitamin A Deficiency [🔗](#). Geneva: World Health Organization; 2009.

29 Collazo J, Roderiguez J. Hypervitaminosis A. *Klin Wochenschr.* 1933;12:1732.

30 Bomskov C, Seeman G. Uber eine Wirkung des Vitamin A auf den Mineralhaushald. *A Ges Exp Med* 1933; 89:771.

31 McGuire J, Lawson JP. Skeletal changes associated with chronic isotretinoin and etretinate administration. *Dermatologica* 1987;175(Suppl 1):169

32 Montag M, Reiser M, Hamm H, Traupe H, Vogt HJ.[Skeletal changes following long-term treatment with retinoids.] *Radiologe* 1988;28:320.

33 Bendich A 1988 The safety of beta-carotene. *Nutr Cancer* 11(4):207-14.

34 Hathcock JN, Hattan DG, Jenkins MY, McDonald JT, Sundaresan PR, Wilkening VL 1990 Evaluation of vitamin A toxicity. *Am J Clin Nutr* 52(2):183-202.

35 Keller KL, Fenske NA. Uses of vitamins A, C, and E and related compounds in dermatology: A review. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:611.

36 Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs* 1997;53:358.

[Type text]

---

37 McGuire J, Lawson JP. Skeletal changes associated with chronic isotretinoin and tretinoin administration. *Dermatologica* 1987;175(Suppl 1):169.

38 Ruiz-Maldonado R, Tamayo L. Retinoids in disorders of keratinization: Their use in children. *Dermatologica* 1987;175 (Suppl 1):125.

39 Montag M, Reiser M, Hamm H, Traupe H, Vogt HJ.[Skeletal changes following long-term treatment with retinoids.] *Radiologe* 1988;28:320.

40 Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A, et al. Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 1998;129:770.

41 Melhus H, Michaelsson K, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Smoking, antioxidant vitamins, and the risk of hip fracture. *J Bone Miner Res* 1999;14:129.

42 Feskanich D, Singh V, Willett WC, Colditz GA. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA* 2002;287:47.

43 Lim LS, Harnack LJ, Lazovich D, Folsom AR. Vitamin A intake and the risk of hip fracture in postmenopausal women: The Iowa Women's Health Study. *Osteoporos Int* 2004;15:552.

44 Promislow JH, Goodman-Gruen D, Slymen DJ, Barrett-Connor E. Retinol intake and bone mineral density in the elderly: The Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 2002;17:1349

45 Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol* 1985;122:51.



---

46 Michaelsson K, Lithell H, Vessby B, Melhus H. Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med* 2003;348:287.

47 Macdonald HM, New SA, Golden MH, Campbell MK, Reid DM. Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition: Evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol, and fruit and vegetable nutrients and of a detrimental effect of fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2004;79:155.

48 New S, Bolton-Smith C. Development of a food frequency questionnaire. *Proc Nutr Soc* 1993;52:330A.

49 Johansson S, Melhus H. Vitamin A antagonizes calcium response to vitamin D in man. *J Bone Miner Res* 2001;16:1899.

50 Togari A , Kondo M , Arai M , Matsumoto S . Effects of retinoic acid on bone formation and resorption in cultured mouse calvaria. *Bone*. 1990;11(1):53-9.

51 . J.M. Mata-Granados , R. Cuenca-Acevedo , M.D. Luque de Castro , M. Sosa , J.M. Quesada-Gómez .Vitamin D deficiency and high serum levels of vitamin A increase the risk of osteoporosis evaluated by Quantitative Ultrasound Measurements (QUS) in postmenopausal Spanish women . *Clinical Biochemistry* 43 (2010) 1064–1068

52 Opatowsky AR, Bilezikian JP. Serum vitamin A concentration and the risk of hip fracture among women 50 to 74 years old in the United States: a prospective analysis of the NHANES I Follow-up Study. *Am J Med*. 2004;117:169–174.

53 Cynthia M. Rohde , Margaret Manatt , Margaret Clagett-Dame , Hector F. DeLuca . Vitamin A Antagonizes the Action of Vitamin D in Rats . *Journal of Nutrition*. 1999;129:2246-2250.

54 Balkan W, Rodríguez-Gonzalez M, Pang M, Fernandez I, Troen BR. Retinoic acid inhibits NFATc1 expression and osteoclast differentiation. J Bone Miner Metab. 2011 Nov;29(6):652-61

55 Lind T, Lind PM, Jacobson A, Hu L, Sundqvist A, Risteli J, Yebra-Rodriguez A, Larsson S, Rodriguez-Navarro A, Andersson G, Melhus H. High dietary intake of retinol leads to bone marrow hypoxia and diaphyseal endosteal mineralization in rats Bone. 2011 Mar 1;48(3):496-506

56 Kneissel M, Studer A, Cortesi R, Susa M. Retinoid-induced bone thinning is caused by subperiosteal osteoclast activity in adult rodents. Bone. 2005 Feb;36(2):202-14

57 Lijuan Hu, Thomas Lind., Anders Sundqvist, Annica Jacobson., Håkan Melhus. Retinoic Acid Increases Proliferation of Human Osteoclast Progenitors and Inhibits RANKL-Stimulated Osteoclast Differentiation by Suppressing RANK October 2010 | Volume 5 | Issue 10 | e13305

58 Conaway HH, Persson E, Halén M, Granholm S, Svensson O, Pettersson U, Lie A, Lerner UH Retinoids inhibit differentiation of hematopoietic osteoclast progenitors FASEB J. 2009 Oct;23(10):3526-38

59 H. Herschel Conaway, Amir Pirhayati, Emma Persson, Ulrika Pettersson, Olle Svensson, Catharina Lindholm, Petra Henning, Jan Tuckermann, and Ulf H. Lerner Retinoids Stimulate Periosteal Bone Resorption by Enhancing the Protein RANKL, a Response Inhibited by Monomeric Glucocorticoid Receptor J Biol Chem. 2011 Sep 9;286(36):31425-36

60 S. JOHANSSON,<sup>1</sup> P. M. LIND,<sup>2,3</sup> H. HÅKANSSON,<sup>2</sup> H. OXLUND,<sup>4</sup> J. ÖRBERG,<sup>3</sup> and H. MELHUS<sup>1</sup> Subclinical Hypervitaminosis A Causes Fragile Bones in Rats Bone Vol. 31, No. 6 December 2002:685–689

61 P.M. Lind, S. Johansson, M. Rönner, H. Melhus Subclinical hypervitaminosis A in rat: Measurements of bone mineral density (BMD) do

---

not reveal adverse skeletal changes *Chemico-Biological Interactions* 159 (2006) 73–80

62 Rico H, Relea P, Revilla M, Hernandez ER, Arribas I, Villa LF. Biochemical markers of nutrition in osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1993;52:331.

63 Rico H, Relea P, Crespo R, et al. Biochemical markers of nutrition in type I and type II osteoporosis. *J Bone Joint Surg [Br]* 1995;77(1):148.

64 Ferreira N, Lopes C, Araujo D, Pereira J, Barros H. Nutrition and bone mineral density in premenopausal women. *Acta Med Port* 1995;8:599.

65 Maggio D, Barabani M, Pierandrei M, et al. Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: Results of a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1523.

66 Houtkooper LB, Ritenbaugh C, Aickin M, et al. Nutrients, body composition and exercise are related to change in bone mineral density in premenopausal women. *J Nutr* 1995;125:1229.

67 Freudenheim JL, Johnson NE, Smith EL. Relationships between usual nutrient intake and bone-mineral content of women 35–65 years of age: longitudinal and cross-sectional analysis. *Am J Clin Nutr*. 1986;44:863–876.

68 Kazuhiro Tanaka , Shinya Tanaka , Akinori Sakai , Tadashi Ninomiya , Yoshinori Arai , Toshitaka Nakamura Deficiency of vitamin A delays bone healing process in association with reduced BMP2 expression after drill-hole injury in mice *J Nutr*. 1999 Dec;129(12):2246-50

69 Lie KK, Moren M. Retinoic acid induces two osteocalcin isoforms and inhibits markers of osteoclast activity in Atlantic cod (*Gadus morhua*) ex vivo

---

cultured craniofacial tissues. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2012 Feb;161(2):174-84

70 Ballew C, Galuska D, Gillespie C. High serum retinyl esters are not associated with reduced bone mineral density in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *J Bone Miner Res* 2001;16:2306.

71 Suzuki Y, Davison KS, Chilibeck PD. Total calcium intake is associated with cortical bone mineral density in a cohort of postmenopausal women not taking estrogen. *J Nutr Health Aging* 2003;7:296.

72 Shreschn R, Whiting S, Briggs L, Burak C. Use of a semi-quantitative food questionnaire to assess intake of calcium and vitamin D in children, adolescents, and young adults. *Am J Clin Nutr* 1994;59:294S.

73 Kawahara TN, Krueger DC, Engelke JA, Harke JM, Binkley NC. Short-term vitamin A supplementation does not affect bone turnover in men. *J Nutr.* 2002; 132:1169–1172.

74 Sigurdsson G, Franzson L, Thorgeirsdottir H, Steingrimsdottir L. A lack of association between excessive dietary intake of vitamin A and bone mineral density in seventy-year-old Icelandic women. In: Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Heaney RP, eds. *Nutritional Aspects of Osteoporosis*. San Diego, CA: Academic Press; 2001:295–302.

75 Rejnmark L, Vestergaard P, Charles P, et al. No effect of vitamin A intake on bone mineral density and fracture risk in perimenopausal women. *Osteoporosis Int.* 2004;15:872–880.

76 Kaptoge S, Welch A, McTaggart A, et al. Effects of dietary nutrients and food groups on bone loss from the proximal femur in men and women in the 7th and 8th decades of life. *Osteoporosis Int.* 2003;14: 418–428.

[Type text]

---

77 Wolf RL, Cauley JA, Pettinger M, et al. Lack of a relation between vitamin and mineral antioxidants and bone mineral density: results from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2005;82:581–588.

78 Sowers MR, Wallace RB, Lemke JH. Correlates of mid-radius bone density among postmenopausal women: a community study. *Am J Clin Nutr*. 1985; 41:1045–1053.

79 Sowers MR, Wallace RB. Retinol, supplemental vitamin A and bone status. *J Clin Epidemiol*. 1990;43: 693–699.

80 Penniston KL, Weng N, Binkley N, Tanumihardjo SA. Serum retinyl esters are not elevated in postmenopausal women with and without osteoporosis whose preformed vitamin A intakes are high. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:1350–1356.

81 Willett W (1998) *Nutritional Epidemiology* 2nd ed. New York Oxford University Press