



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»**

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ «Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Ι. ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΠΟΛΥΧΡΟΝΗΣ Γ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣ
ΕΙΔΙΚΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

*«Παράγοντες κινδύνου για οστεοπορωτικά κατάγματα σε ασθενείς
με Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο»*

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ
ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2018

Βιογραφικό σημείωμα

ΗΜΕΡ. ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 16/10/1976
ΟΙΚΟΓ. ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: Έγγαμος, 2 τέκνα
E-mail: paraskevas.polychronis@hotmail.com

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

28/09/2006 Πτυχιούχος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Università degli Studi di Pavia (Ιταλία) με βαθμο 100/110

28/09/2016 Κτήση Ειδικότητας Παθολογίας

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

21/05/2008-20/08/2008 Τρίμηνη εκπαίδευση στο Γ.Ν.Ν. Χαλκίδας ως υπόχρεος Υπηρεσίας Υπαίθρου
Κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης εκτελέσθηκαν εφημερίες στην Β΄ Παθολογική Κλινική

21/08/2008-11/08/2009 Υπηρεσία Υπαίθρου στο Κέντρο Υγείας του Αλιβερίου

21/08/2008-20/05/2009 Εφημερίες στο τμήμα Αιμοδοσίας του Γ.Ν.Ν. Χαλκίδας

01/11/2009-30/06/2010 Ιατρός της Διεύθυνσης Υγείας της Νομαρχιακής Αυτοδιοίκησης Ευβοίας

02/2008-31/08/2012 Ιατρός Αθλητικών εκδηλώσεων Εύβοιας και Βοιωτίας

20/7/2009-31/12/2011 Ιατρός του Ασφαλιστικού Ομίλου INTERΣΑΛΟΝΙΚΑ ΑΕΓΑΖ του νομού Ευβοίας

01/2011-28/12/2011 Ιατρός του Ειδικού Καταστήματος Κράτησης Νέων Αυλώνα

04/01/2012-16/11/2016 Ειδικευόμενος Παθολογίας στην Α΄ Παθολογική κλινική του Κωνσταντοπούλειου Γ.Ν. Νέας Ιωνίας-Πατησίων

01/12/2016-28/02/2018 Επιμελητής στο Ογκολογικό Τμήμα της Ευρωκλινικής Αθηνών

Από 01/03/2018 Επιμελητής στη Παθολογική-Διαβητολογική Κλινική του ΙΑΣΩ General

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά First Certificate in English, University of Cambridge

Ιταλικά Certificato di conoscenza della lingua Italiana, Livello soglia, Dante Alighieri

ΕΡΓΑΣΙΕΣ

2006 Τίτλος διπλωματικής εργασίας: «Μετεγχειρητικές Λοιμώξεις στην χειρουργική της κοιλιακής χώρας»

ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

Α. ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (σύνολο 29)

Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια και Πνευμονία

Π.Παρασκευάς¹, Α.Μασγάλα¹, Α.Λύτρα¹, Ε.Γκόβα¹, Ζ.Ταγκαλάκη¹, Ε.Τζαμπάρλης¹, Γ.Σαλέπης¹, Α.Σιάννη¹, Λ.Σκορδά¹, Ι.Λιούρης¹

1. *Α Παθολογική Κλινική Κωνσταντοπούλειο Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας*

- 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικού Κολλεγίου Γενικών Ιατρών, 18-20 Μαΐου 2012, Πύλος Μεσσηνίας, Ελλάδα

Διερεύνηση συχνότητας υπομαγνησισαιμίας σε ασθενείς με αρρυθμιστο Σ.Δ. τύπου ΙΙ

Α.Σιάννη¹, **Π.Παρασκευάς¹**, Α.Γανωτοπούλου², Ε.Γκόβα¹, Θ.Δαλαδήμος¹, Α.Ασίμης¹, Ι.Ματσούκης¹, Ε.Ντόφη¹, Ζ.Ταγκαλάκη¹, Ι.Λιούρης¹.

1. *Α Παθολογική Κλινική Κωνσταντοπούλειο Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας*

2. *Παθολογική Κλινική, Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά*

- 8^ο Επιστημονικό Συμπόσιο Γενικής Ιατρικής, 27-30 Σεπτεμβρίου 2012, Αθήνα, Ελλάδα

Η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (ΜΑΛΝΗ)

Α.Σιάννη¹, **Π.Παρασκευάς¹**, Α.Γανωτοπούλου², Ε.Γκόβα¹, Θ.Δαλαδήμος¹, Α.Μασγάλα¹, Γ.Σκουφογιάννης³, Ι.Λιούρης¹.

1. *Α Παθολογική Κλινική Κωνσταντοπούλειο Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας*

2. *Παθολογική Κλινική, Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά*

3. *Ιδιώτης Ιατρός Ακτινολόγος*

- 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λιπιδολογίας-Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής νόσου, 18-20 Οκτωβρίου 2012, Αθήνα, Ελλάδα

Μελέτη αθηρωματικής νόσου καρωτίδων σε ασθενείς με διαταραχές μεταβολισμού της γλυκόζης.

Α.Σιάννη¹, **Π.Παρασκευάς¹**, Α.Γανωτοπούλου², Ι.Ματσούκης¹, Ε.Γκόβα¹, Ν.Τσιβιλή¹, Ι.Λιούρης¹.

1. *Α Παθολογική Κλινική Κωνσταντοπούλειο Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας*

2. *Παθολογική Κλινική, Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά*

- 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Θρόμβωσης – Αντιθρομβωτικής Αγωγής, 11-12/04/2014, Αθήνα, Ελλάδα.

Χημειοπροφύλαξη στις χειρουργικές επεμβάσεις: Η σπουδαιότητα της ενεργητικής παρέμβασης στη συμμόρφωση στις ιατρικές οδηγίες

Α.Μασγάλα¹, Θ.Ζαούτης², Ι.Κοψιδάς², **Π.Παρασκευάς¹**, Ε.Γκόβα¹, Δ.Τσιμιλιώτης³, Ε.Μπουλινάκης³, Ι.Γκεζεργλής³, Α.Γερολυμάτος⁴,

Ε.Παπαμαργαρίτης⁴, Α.Μούντριχα⁵, Ν.Μαρουδιάς⁵, Ι.Κωτσιόπουλος¹

1. *Α΄ Παθολογικό τμήμα, «Κωνσταντοπούλειο» Γ.Ν.Ν.Ιωνίας-Πατησίων*

2. *CLEO*

3. *Ουρολογικό τμήμα, «Κωνσταντοπούλειο» Γ.Ν.Ν.Ιωνίας-Πατησίων*

4. *Γυναικολογικό τμήμα, «Κωνσταντοπούλειο» Γ.Ν.Ν.Ιωνίας-Πατησίων*

5. *ΩΡΛ τμήμα, «Κωνσταντοπούλειο» Γ.Ν.Ν.Ιωνίας-Πατησίων*

- 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων, 4-6 Μαρτίου 2016, Αθήνα, Ελλάδα.

Χορήγηση αντιμικροβιακών σχημάτων ελεύθερων καρβαπενεμών σε λοιμώξεις ESBL(+)

A.Μασγάλα¹, Ε.Παπαδημητρίου², Η.Καραϊσκος³, Λ.Καρνέσης⁴, Σ.Συμπάρδη⁵, **Π.Παρασκευάς**¹, Κ.Κωστάκη¹, Ι.Τσούμπου⁴, Γ.Νικολόπουλος⁶, Ι.Ιωαννίδης¹, Ε.Γιαμαρέλλου³.

1. Α΄ Παθολογικό τμήμα, «Κωνσταντοπούλειο» Γ.Ν.Ν.Ιωνίας-Πατησίων
2. Παθολογικό Τμήμα Γ.Ν. Λαμίας
3. Δ΄ Παθολογικό Τμήμα, Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο « Υγεία »
4. Α΄ Παθολογικό Τμήμα, 401 Γ.Σ.Ν.Α.
5. Α΄ Παθολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ελευσίνας « Θριάσιο »
6. ΚΕ.ΕΛ.Π.Ν.Ο.
 - 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων, 4-6 Μαρτίου 2016, Αθήνα, Ελλάδα.

B. ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (σύνολο 15)

Atorvastatin as a treatment of dyslipidemia is recommended in patients with diabetic nephropathy

A.Sianni, **P.Paraskevas**, A.Ganotopoulou, E.Gova, Z.Tagkalaki, I.Matsoukis, T.Daladimos, A.Michalaki, A.Masgala, I.Liouris

- 2nd International Conference on PreHypertension and Cardiometabolic Syndrome, January 31 – February 3 2013, Barcelona, Spain.

The effect of Ω-3 fatty acids on mortality and the lipid profile of high-risk diabetic patients

A.Sianni, A.Ganotopoulou, **P.Paraskevas**, I.Matsoukis, E.Gova, A.Feretou, A.Michalaki, I.Liouris

- 81st EAS Congress, 2-5 June 2013, Lyon, France

Effect of Ω-3 fatty acids in patients with hypertension and atrial fibrillation

A.Sianni, I.Matsoukis, A.Ganotopoulou, **P.Paraskevas**, A.Asimis, N.Tsivilis, I.Liouris

- Espen Congress on Clinical Nutrition and Metabolism, 31 August – 3 September 2103, Leipzig, Germany

Atherosclerotic disease of the carotid artery in patients with impaired glucose tolerance

A.Sianni, A.Ganotopoulou, **P.Paraskevas**, I.Matsoukis, CH.Kostanti, E.Ntofi, I.Karapati, I.Liouris (GREECE)

- 83rd EAS Congress, 22-25/03/2015, Glasgow, UK.

The positive influence of early management in patients with diabetes mellitus in the appearance of major cardiovascular events

P.Krezias, A.Sianni, A.Ganotopoulou, I.Matsoukis, **P.Paraskevas**, E.Gova, C.Kostaki, A.Masgala, P.Milonas, A.Asimis, I.Karapati, N.Tsivilis, I.Kourabie, T.Daladimos, M.Zacharakis, I.Liouris

- 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, 12-15/06/2015, Milan, Italy.

Correlation between haemoglobin A1c (HbA1c) levels and mortality from acute stroke

A.Sianni, A.Ganotopoulou, P.Krezias, I.Matsoukis, **P.Paraskevas**, I.Karapati¹, C.kostaki¹, I.Liouris¹

- 5th World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension, 5-7 November 2015, Istanbul, Turkey.

Γ. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Ο ρόλος των Ω-3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και σακχαρώδη διαβήτη

A.Σιάννη¹, Α.Γανωτοπούλου², Ι.Ματσούκης¹, **Π.Παρασκευάς¹**, Ε.Γκόβα¹, Ν.Τσιβιλή¹, Ι.Λιούρης¹.

Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 2013, Τόμος 26, Τεύχος 3, σελ. 149

Σχέση επιπέδων γλυκόζης πλάσματος και HbA1c με την θνησιμότητα νοσηλευομένων ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια

A.Σιάννη¹, Α.Γανωτοπούλου², **Π.Παρασκευάς¹**, Α.Ασίμης¹, Ε.Ντόφη¹, Ι.Ματσούκης¹, Ε.Γκόβα¹, Ι.Λιούρης¹.

Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 2013, Τόμος 26, Τεύχος 3, σελ. 186

Η επίδραση της μαστίχας στο λιπιδαιμικό προφίλ ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ

A.Σιάννη¹, Α.Γανωτοπούλου², Ι.Ματσούκης¹, **Π.Παρασκευάς¹**, Ε.Γκόβα¹, Θ.Δαλαδήμος¹, Ν.Τσιβιλή¹, Ζ.Ζαχαριάδου¹, Ι.Λιούρης¹.

Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης 2013, Τόμος 4, Τεύχος 4, σελ. 369

Ο ευνοϊκός ρόλος της μαστίχας στο λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών με γνωστή δυσλιπιδαιμία

A.Σιάννη¹, Α.Γανωτοπούλου², Ι.Ματσούκης¹, **Π.Παρασκευάς¹**, Ε.Γκόβα¹, Θ.Δαλαδήμος¹, Α.Ασίμης¹, Ζ.Ζαχαριάδου¹, Ι.Λιούρης¹.

Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης 2013, Τόμος 4, Τεύχος 4, σελ. 37

ΜΕΛΟΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΩΝ ΣΥΛΛΟΓΩΝ

18/07/2007 – 03/01/2012 Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Ευβοίας

Από 03/01/2012 έως σήμερα Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών

Από τον 10/2012 Μέλος της εταιρείας μελέτης παραγόντων κινδύνου για αγγειακά νοσήματα (Ε.Μ.Πα.Κ.Α.Ν.).

Από το 2014 Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας

Από το 2018 Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Εσωτερικής Παθολογίας (ΕΕΕΠ)

Από το 2018 Μέλος της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ΕΔΕ)

Περίληψη

Η οστεοπόρωση με τις επιπλοκές της είναι γνωστή συνέπεια των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Οστεοπόρωση και εγκεφαλικό μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι διακρίνονται σε μη τροποποιήσιμους και τροποποιήσιμους. Στους πρώτους, των οποίων η δράση δεν είναι δυνατόν να μεταβληθεί ανήκουν η ηλικία, το φύλο και η φυλή. Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες, στους οποίους μπορούμε να παρέμβουμε, περιλαμβάνουν την καθιστική ζωή, την παχυσαρκία, τον σακχαρώδη διαβήτη, την κατάχρηση αλκοόλ και καπνού, διάφορες φαρμακευτικές ουσίες, διατροφικούς παράγοντες και ποικίλες παθήσεις. Σε αυτή την διπλωματική εργασία θα αναφερθούμε εκτενώς σε καθένα παράγοντα ξεχωριστά και στο πώς ο καθένας επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι το αγγειακό εγκεφαλικό αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για οστεοπορωτικού τύπου κατάγματα. Ως πιθανές αιτίες της οστεοπόρωσης μετά από εγκεφαλικό αναφέρονται η πάρεση, η μειωμένη κινητικότητα και φόρτιση των οστών, ενδοκρινικοί παράγοντες (π.χ. ανεπάρκεια βιταμίνης D), διατροφικοί και φαρμακευτικοί παράγοντες. Τέλος, συνέπεια των εγκεφαλικών είναι οι συχνές πτώσεις, οι οποίες αυξάνουν πολύ τον κίνδυνο κατάγματος και των οποίων η πρόληψη είναι ζωτικής σημασίας για τον ίδιο τον ασθενή, τους ανθρώπους που τον φροντίζουν, αλλά και για την κοινωνία.

Λέξεις κλειδιά : οστεοπόρωση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παράγοντες κινδύνου, κατάγματα, πτώσεις.

Abstract

Osteoporosis with its complications is a well-known consequence of stroke. Osteoporosis and stroke share common risk factors, which are distinguished in non-modifiable and modifiable. Non-modifiable risk factors, which action can not be changed, is age, gender and race. Modifiable factors which we can intervene include sedentary lifestyle, obesity, diabetes, alcohol and tobacco use, various drugs, dietary factors and various diseases. In this study we will extensively refer to each agent separately and how it affects the risk of osteoporosis and stroke.

It is important to mention that stroke is an independent risk factor for osteoporotic fractures. Possible causes of post-stroke osteoporosis include paresis, impaired mobility and reduced bone load, endocrine factors (eg vitamin D deficiency), dietary and pharmaceutical factors. Finally, the result of strokes is frequent falls, which increase greatly the risk of fracture and whose prevention is vital for the patient, the caregivers, and society.

Key words : osteoporosis, stroke, risk factors, fractures, falls.

Περιεχόμενα

Βιογραφικό σημείωμα	II
Περίληψη	VI
Περιεχόμενα	VIII
Πίνακας Εικόνων	X
Πίνακας Πινάκων	X
Πρόλογος	XI
Εισαγωγή	1
1. Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο και οστεοπόρωση	2
1.1. Εισαγωγή στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	2
1.2. Ταξινόμηση – Αιτιοπαθογένεια των εγκεφαλικών επεισοδίων	4
1.3. Οστεοπόρωση σε ασθενείς με Α.Ε.Ε.	7
1.4. Κατάγματα σε ασθενείς με Α.Ε.Ε.	9
2. Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση οστεοπόρωσης και Α.Ε.Ε.	11
2.1. Κοινός μη – τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	11
2.1.1. Ηλικία	11
2.1.2. Φύλο	14
2.1.3. Φυλή	15
2.2. Κοινός τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	17
2.2.1. Καθιστική ζωή	17
2.2.2. Παχυσαρκία	18
2.2.3. Κατάχρηση αλκοόλ	22
2.2.4. Κάπνισμα	24
2.2.5. Διαιτητικοί παράγοντες	26
2.2.6. Σακχαρώδης Διαβήτης	29

2.2.7. Φάρμακα	33
2.2.8. Διάφορες παθήσεις	39
2.2.9. Κοινοί παράγοντες του οστικού και αγγειακού μεταβολισμού	42
3. Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για οστεοπορωτικού τύπου κάταγμα	43
3.1. Παθοφυσιολογικοί παράγοντες της οστεοπόρωσης μετά από Α.Ε.Ε.	43
3.2. Πτώσεις και κίνδυνος οστεοπορωτικών καταγμάτων σε ασθενείς με Α.Ε.Ε.	46
Συμπεράσματα	48
Βιβλιογραφία	50

Πίνακας Εικόνων

Εικόνα 2-1.Επίπτωση καταγμάτων σπονδύλων, ισχίου, άνω άκρου κερκίδας σε σχέση με ηλικία (τροποποιημένο απο Sambrook et al, Lancet 2006)^[34].....12

Πίνακας Πινάκων

Πίνακας 1-1.Αιτιοπαθογένετική ταξινόμηση των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων (τροποποιημένο από Amarenco, Cerebrovasc, Dis, 2009) ^[16].....6

Πίνακας 1-2.Κοινοί παράγοντες κινδύνου για Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο και Οστεοπόρωση..... 7

Πίνακας 2-1.Φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος και Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου.....33

Πίνακας 2-2.Επίπτωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων με αναστολείς αρωματάσης (τροποποιημένο από Br J Cancer. 2005)^[134].....35

Πρόλογος

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και οστεοπόρωση είναι δυο συχνές νοσολογικές οντότητες στα ηλικιωμένα άτομα. Με την αύξηση του προσδόκιμου της ζωής σε παγκόσμιο επίπεδο, η επίπτωση αυτών των δύο καταστάσεων αυξάνεται συνεχώς, παρά την εφαρμογή περισσότερων προληπτικών μέτρων, έχοντας τεράστιο κοινωνικό και οικονομικό κόστος. Ο οστικός και αγγειακός μεταβολισμός επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες (ορμόνες, τρόπος ζωής, διατροφή, φάρμακα). Οι διαπιστώσεις αυτές μας ώθησαν στην διερεύνηση των κοινών και μη παραγόντων κινδύνου για Α.Ε.Ε. και εμφάνιση οστεοπόρωσης, η γνώση των οποίων ενδεχομένως να συμβάλλει στην πρόληψή τους. Επιπλέον στο τελευταίο μέρος αυτής της διπλωματικής εργασίας γίνεται ιδιαίτερη αναφορά στο εγκεφαλικό ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπορωτικού κατάγματος.

Θέλω να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή κ. Γεώργιο Λυρίτη που μου ανέθεσε αυτή την διπλωματική εργασία και είχε την άμεση εποπτεία της.

Εισαγωγή

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (Α.Ε.Ε.) ανήκει στα μείζονα προβλήματα δημόσιας υγείας και αποτελεί παγκοσμίως την τρίτη αιτία θανάτου μετά τα καρδιακά νοσήματα και τον καρκίνο. Είναι ένα από τα σοβαρότερα ιατρικά και κοινωνικά προβλήματα, αν ληφθεί υπ' όψιν το μεγάλο ποσοστό υπολειμματικών καταστάσεων (αναπηριών) μεταξύ των επιζώντων και κατ' επέκταση το τεράστιο οικονομικό και ψυχολογικό κόστος που επιφέρει.

Η οστεοπόρωση είναι ένα μεταβολικό νόσημα των οστών που χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική μάζα και κατάργηση της μικροαρχιτεκτονικής των οστικών δοκίδων. Χαρακτηριστικό της οστεοπόρωσης είναι η αύξηση της ευθραυστότητας των οστών, με συνεπαγόμενο αποτέλεσμα την αυξημένη ευαισθησία σε κατάγματα. Τα οστεοπορωτικά κατάγματα είναι γνωστή συνέπεια των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Οστεοπόρωση και εγκεφαλικό μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου. Η γήρανση, το κάπνισμα, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και πολλοί άλλοι παράγοντες, στους οποίους θα αναφερθούμε εκτενώς στη συνέχεια, συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστεοπορωτικού κατάγματος και εγκεφαλικού επεισοδίου. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό το γεγονός ότι το ίδιο το εγκεφαλικό αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπόρωσης, εμπλέκοντας πιθανότατα διαφορετικούς αιτιοπαθολογικούς παράγοντες σε σχέση με την ηλικιοεξαρτώμενη και την δευτεροπαθή οστεοπόρωση. Ο αυξημένος κίνδυνος πτώσεων και η ημιοστεοπόρωση του παρετικού μέλους που συνεπάγονται συχνά ενός εγκεφαλικού, αυξάνουν τον κίνδυνο κατάγματος.

1. ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

1.1 Εισαγωγή στο Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Ως Α.Ε.Ε. ορίζεται σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας «κάθε βλάβη του εγκεφαλικού ιστού ή του νωτιαίου μυελού που προκαλείται από διαταραχή στην παροχή αίματος και στην οποία υπάρχει αιφνίδια έναρξη συμπτωμάτων». Το εγκεφαλικό, δηλαδή, χαρακτηρίζεται από παροδική διακοπή της εγκεφαλικής αιματικής ροής και οφείλεται αποκλειστικά σε αγγειακά αίτια ^[1-3].

Τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισοδία αποτελούν διεθνώς την τρίτη κατά σειρά αιτία θανάτου (μετά από τις καρδιακές παθήσεις και τον καρκίνο) και ταυτόχρονα την πιο συχνή αιτία μόνιμης αναπηρίας^[4-5]. Παγκοσμίως, η ετήσια επίπτωση των Α.Ε.Ε. εκτιμάται ότι ανέρχεται σε 300 περιστατικά ανά 100.000 άτομα του γενικού πληθυσμού^[6-7].

Παρά τον παγκόσμιο αντίκτυπο και την πρόοδο στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας των αγγειακών παθήσεων του εγκεφάλου, ο όρος "εγκεφαλικό επεισόδιο" δεν ορίζεται με συνέπεια στην κλινική πρακτική, στην κλινική έρευνα ή στις εκτιμήσεις της δημόσιας υγείας. Ο κλασικός ορισμός είναι κυρίως κλινικός και δεν λαμβάνει υπόψη τις προόδους της επιστήμης και της τεχνολογίας. Μια ομάδα εμπειρογνομόνων της Αμερικανικής Καρδιολογικής Ένωσης / Αμερικανικής Ένωσης για τα Εγκεφαλικά (American Heart Association / American Stroke Association, AHA/ASA) κατανόησε την αναγκαιότητα ενός νέου ευρύτερου ορισμού και κατέληξε σε έναν ενημερωμένο ορισμό του εγκεφαλικού επεισοδίου για τον 21ο αιώνα (consensus). Το Α.Ε.Ε. (έμφραγμα του κεντρικού νευρικού συστήματος) ορίζεται ως ο θάνατος του εγκέφαλου, του νωτιαίου μυελού ή ο θάνατος των κυττάρων του αμφιβληστροειδούς χιτώνα που οφείλεται σε ισχαιμία, με βάση τις νευροπαθολογικές, νευροαπεικονιστικές και / ή κλινικές ενδείξεις μόνιμης βλάβης ^[8].

Παρόλο που τα εγκεφαλικά επεισόδια έχουν διαπιστωθεί ως νοσολογικές οντότητες εδώ και περίπου 3 χιλιετίες, παραμένουν σήμερα ως μία από τις κύριες αιτίες θνησιμότητας, καθώς χαρακτηρίζονται από επακόλουθη σοβαρή μακροχρόνια σωματική και ψυχική νοσηρότητα, μεταξύ ασθενών σε πολλές διαφορετικές χώρες σε όλο τον κόσμο. Στην Ελλάδα υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την επιδημιολογία των εγκεφαλικών επεισοδίων και σύμφωνα με μια πρόσφατη ανασκόπηση το ποσοστό επίπτωσης είναι 261-319 / 100.000 νέα περιστατικά/έτος. Το ποσοστό θνησιμότητας μέσα στον πρώτο μήνα ήταν συνολικά 26,5%. Το μέσο νοσοκομειακό κόστος ανά ασθενή με εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν 3624,9 € και το μέσο κόστος αποκατάστασης των εξωτερικών ασθενών με εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν 5553,3 €^[9].

Το Α.Ε.Ε. πέραν του οικονομικού έχει και κοινωνικό και οικογενειακό αντίκτυπο. Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο είναι εξαρτημένο σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό από το οικογενειακό του περιβάλλον (αναλόγως του είδους και της βαρύτητας του επεισοδίου), το οποίο επιβαρύνεται με την φροντίδα του^[10]. Τέλος στις περισσότερες περιπτώσεις η πλήρης ίαση ενός Α.Ε.Ε. δεν καθίσταται δυνατή, με αποτέλεσμα την αποχή από την εργασία και τις επακόλουθες αρνητικές επιπτώσεις στην ψυχική υγεία των πασχόντων ^[11-12].

1.2 Ταξινόμηση – Αιτιοπαθογένεια των εγκεφαλικών

Η AHA / ASA ταξινομεί τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στους ακόλουθους τέσσερις ευρείς υποτύπους:

- Έμφραγμα του κεντρικού νευρικού συστήματος (που συμπεριλαμβάνει το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και το σιωπηλό έμφραγμα του εγκεφάλου)
- Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (ICH)
- Υπαραχνοειδής αιμορραγία (SAH)
- Εγκεφαλικό επεισόδιο που προκαλείται από εγκεφαλική φλεβοθρόμβωση [8].

Το έμφραγμα του κεντρικού νευρικού συστήματος ορίζεται ως ο θάνατος του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού ή του αμφιβληστροειδούς που οφείλεται σε ισχαιμία, με βάση ένα από τα ακόλουθα:

- παθολογικές, απεικονιστικές ή άλλες αντικειμενικές ενδείξεις εστιακής ισχαιμικής βλάβης του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού ή του αμφιβληστροειδούς σε καθορισμένη αγγειακή κατανομή ή
- κλινικές ενδείξεις εστιακής ισχαιμικής βλάβης του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού ή του αμφιβληστροειδούς που βασίζονται σε συμπτώματα που επιμένουν ≥ 24 ώρες ή μέχρι θανάτου και αποκλείονται άλλες πιθανές αιτιολογίες.

Το εγκεφαλικό επεισόδιο που οφείλεται σε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ορίζεται ως η ταχέως αναπτυσσόμενη κλινική συμπτωματολογία νευρολογικής δυσλειτουργίας που οφείλεται σε εστιακή συλλογή αίματος εντός του εγκεφαλικού παρεγχύματος ή του κοιλιακού συστήματος. Η αιμορραγία δεν έχει προκληθεί από τραύμα.

Ως υπαραχνοειδής αιμορραγία ορίζεται η ταχέως αναπτυσσόμενη νευρολογική δυσλειτουργία ή / και κεφαλαλγία εξαιτίας της αιμορραγίας στον υπαραχνοειδή χώρο (ο σχισμοειδής χώρος που σχηματίζεται ανάμεσα στη χοριοειδή και την αραχνοειδή μήνιγγα). Η αιμορραγία δεν προκαλείται από τραύμα.

Τέλος το εγκεφαλικό επεισόδιο που προκαλείται από εγκεφαλική φλεβοθρόμβωση ορίζεται ως το έμφραγμα ή η αιμορραγία στον εγκέφαλο, στη σπονδυλική στήλη ή στον αμφιβληστροειδή χιτώνα λόγω θρόμβωσης μιας εγκεφαλικής φλεβικής δομής^[13].

Η 10η αναθεώρηση της Διεθνούς Ταξινόμησης των Νοσημάτων (ICD) μαζί με την κλινική της τροποποίηση (ICD-10-CM) που δημοσιεύθηκε το 2015, ταξινομεί τις αγγειακές εγκεφαλικές διαταραχές κυρίως στις ακόλουθες κατηγορίες:

- Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ)
- Εγκεφαλικό έμφρακτο
- Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία
- Υπαραχνοειδής αιμορραγία
- Εγκεφαλική θρόμβωση με έμφρακτο ^[14].

Ως Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο ορίζεται το επεισόδιο διάρκειας μικρότερης των 24 ωρών, το οποίο δεν προκαλεί έμφρακτο ή υπολειμματικό νευρολογικό έλλειμμα. Το 50% των ΠΙΕ διαρκεί λιγότερο από 15 λεπτά και παρότι έχουν την τάση να επαναλαμβάνονται, εντούτοις είτε δεν καταλήγουν σε έμφρακτο είτε εγκαταλείπουν μικρά έμφρακτα με πλήρη όμως λειτουργική αποκατάσταση του ασθενή. Το 30 – 40% εκείνων που εμφάνισαν παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, θα προσβληθεί σύντομα από ένα ολοκληρωμένο Α.Ε.Ε ^[1,10,15].

Η περαιτέρω κατηγοριοποίηση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε υποτύπους μπορεί να εξυπηρετήσει διαφορετικούς σκοπούς, όπως π.χ. την περιγραφή των χαρακτηριστικών των ασθενών μιας κλινικής δοκιμής, την ομαδοποίηση των ασθενών σε μια επιδημιολογική μελέτη, την προσεκτική φαινοτυπία των ασθενών σε μια γενετική μελέτη και την ταξινόμηση των ασθενών για την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων στην καθημερινή πρακτική.

Η πιο συχνή ταξινόμηση των εγκεφαλικών επεισοδίων σε υποτύπους είναι βάσει της αιτιοπαθογένειας τους (Πίνακας 1-1.) τους και είναι χρήσιμη τόσο στην καθημερινή κλινική πρακτική όσο και στις επιδημιολογικές και γενετικές μελέτες, τυχαιοποιημένες οξείες κλινικές δοκιμές και μελέτες πρόληψης διαφόρων τύπων (π.χ. των εγκεφαλικών αιμορραγιών). Η ταξινόμηση πρέπει να βασίζεται στο ιστορικό του ασθενούς, τη φυσική εξέταση και τις διαγνωστικές εξετάσεις που εκτελούνται εγκαίρως

Πίνακας 1-1. Αιτιοπαθογενετική ταξινόμηση των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων (τροποποιημένο από Amarengo, Cerebrovasc, Dis, 2009) [16].

<u>1.ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ Α.Ε.Ε.</u>	<u>2.ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ</u>	<u>3.ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ</u>	<u>4.ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΦΛΕΒΟΘΡΟΜΒΩΣΗ</u>	<u>5.ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ</u>
1.1.Αθηροθρομβωτικό 1.1.1.Εξωκράνιο 1.1.2.Ενδοκράνιο 1.2.Νόσος μικρών αγγείων 1.3.Καρδιακά έμβολα 1.4.Άλλες αιτίες 1.4.1.Διαχωρισμός αγγείου 1.4.2.Σπάνια ή κληρονομούμενα νοσήματα μεγάλων ή μεσαίων αγγείων (π.χ. ινομυώδης δυσπλασία) 1.4.3.Σπάνια ή κληρονομούμενα νοσήματα μικρών αγγείων 1.4.4.Διαταραχές πήξης 1.4.5.Μεταβολικά νοσήματα με αρτηριοπάθεια 1.4.6.Αγγειίτιδα 1.4.7.Άλλες σπάνιες νοσολογικές οντότητες 1.5.Συνοπάρχουσες αιτίες 1.6.Άγνωστο 1.7.Αταξινόμητο	2.1.Νόσος μικρών αγγείων σχετιζόμενη με υπέρταση (αιμορραγικός τύπος) 2.2.Εγκεφαλική αγγειακή αμυλοειδοπάθεια 2.2.1.σποραδική 2.2.2.κληρονομούμενη 2.3.Αιμορραγική διάθεση 2.3.1.αντιπηκτικά φάρμακα 2.3.2.άλλες αιμοστατικές ή αιματολογικές διαταραχές 2.4.Αγγειακές δυσπλασίες 2.4.1.αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία 2.4.2.επισκληρίδιο συρίγγιο 2.4.3.ραγέν ανεύρυσμα 2.4.4.σηράγγωμα 2.4.4.1.σποραδικό 2.4.4.2.οικογενές 2.5.Άλλες αιτίες 2.5.1.όγκος 2.5.2.τοξικό αίτιο (π.χ. κοκαΐνη) 2.5.3.τραύμα 2.5.4.αρτηρίτιδα,αγγειίτιδα, ενδοκαρδίτιδα,φλεγμονές 2.5.5.σπάνιες αιτίες (διαχωρισμός ενδοκράνιων αγγείων) 2.6.Συνοπάρχουσες αιτίες 2.7.Άγνωστο 2.8.Αταξινόμητο	3.1.Με ανεύρυσμα 3.2.Με διαχωρισμό Αγγείου 3.3.Τραυματική 3.4.Νεοπλασματική (μελάνωμα) 3.5.Αιμαγγείωμα 3.6.Διαταραχή Πήξης 3.7.Άγνωστο	4.1.Πρωτοπαθής 4.2.Δευτεροπαθής	5.1.Ισχαιμικό 5.2.Αιμορραγία

1.3 Οστεοπόρωση σε ασθενείς με Α.Ε.Ε.

Η οστεοπόρωση είναι γνωστή συνέπεια των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Η απώλεια οστικής πυκνότητας (BMD) και τα οστεοπορωτικά κατάγματα, ιδιαίτερα του ισχίου, που οδηγούν σε περαιτέρω αναπηρία είναι συνηθισμένες επιπλοκές μετά από ένα εγκεφαλικό επεισόδιο. Ο κύριος μηχανισμός της εμφάνισης οστεοπόρωσης μετά από Α.Ε.Ε. δεν είναι ακόμα καλά κατανοητός^[17].

Οστεοπόρωση και εγκεφαλικό επεισόδιο είναι δύο πολυπαραγοντικές κλινικές οντότητες που μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου. Η γήρανση, το κάπνισμα, η υπέρταση και η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας συμβάλλουν τόσο στην εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου όσο και σ'αυτή οστεοπορωτικών καταγμάτων^[18]. Αυτοί οι κοινόι παράγοντες διακρίνονται σε μη τροποποιήσιμους και τροποποιήσιμους. Ως μη τροποποιήσιμοι ορίζονται οι παράγοντες εκείνοι που η δράση τους δεν είναι δυνατόν να μεταβληθεί μέσω οποιασδήποτε παρέμβασης, ενώ τροποποιήσιμοι είναι οι παράγοντες στους οποίους μπορούμε να παρέμβουμε. Οι σπουδαιότεροι εξ' αυτών φαίνονται στον πίνακα 1-2.

Πίνακας 1-2. Κοινόι παράγοντες κινδύνου για Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο και Οστεοπόρωση.

Μη - Τροποποιήσιμοι	Τροποποιήσιμοι
Ηλικία	Παχυσαρκία
Φύλο	Έλλειψη φυσικής δραστηριότητας
Φυλή / Εθνικότητα	Κατάχρηση αλκοόλ
	Υπέρταση
	Κάπνισμα
	Σακχαρώδης Διαβήτης
	Διάφορες παθήσεις
	Φάρμακα
	Κοινόι παράγοντες του οστικού και αγγειακού μεταβολισμού

Παρά την ύπαρξη αυτών των κοινών παραγόντων κινδύνου, είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι η οστεοπόρωση μετά από Α.Ε.Ε. διαφέρει από την σχετιζόμενη με την ηλικία οστεοπόρωση ή την δευτερογενή οστική απώλεια που οφείλεται σε ενδοκρινικές παθήσεις, διατροφικές διαταραχές και φάρμακα^[19-20]. Μελέτες παρατήρησης, είτε σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είτε σε άτομα που επηρεάζονται από άλλες παθολογίες του κεντρικού νευρικού συστήματος, έχουν αναγνωρίσει μερικούς πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες αυτής της διαφορετικότητάς, που επιβεβαιώνουν την υπόθεση ότι το Α.Ε.Ε. είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για οστεοπορωτικού τύπου κάταγμα^[21-22].

Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, είναι δυνατόν να περιγραφούν 4 παράγοντες: α) πάρεση, μειωμένη κινητικότητα και μείωση της φόρτισης των οστών· β) ενδοκρινικοί παράγοντες (π.χ. μεταβολές του άξονα της βιταμίνης D – παραθορμόνης, έλλειψη βιταμίνης Κ)· γ) διατητικοί παράγοντες (υποσιτισμός), και δ) φαρμακευτικοί παράγοντες^[17].

Παρ' όλη την μεγάλη σημασία της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με προηγούμενο Α.Ε.Ε., λίγες έρευνες έχουν γίνει πάνω στον τομέα αυτόν. Τα κατάγματα είναι συνήθως το γεγονός που τραβάει την προσοχή στην υγεία των οστών των επιζώντων εγκεφαλικού επεισοδίου και οι επιπλοκές αυτών οδηγούν συνήθως σε αυξημένη νοσηρότητα, θνησιμότητα, καθώς και σε αυξημένο κόστος υγειονομικής περίθαλψης^[23].

1.4. Κατάγματα σε ασθενείς με Α.Ε.Ε.

Η οστεοπόρωση είναι μια σημαντική επιπλοκή των εγκεφαλικών επεισοδίων. Η κλινική πορεία ενός εγκεφαλικού με ημιπληγία προδιαθέτει τους ασθενείς σε διαταραχή της φυσιολογίας των οστών. Η αιφνίδια ακινησία και η ετερόπλευρη απώλεια της λειτουργικότητας αποφορτίζουν τον σκελετό σε περιοχές κλειδιά, όπως το προσβεβλημένο ισχίο. Αυτό αποδεικνύεται από την πρόωμη μείωση της οστικής πυκνότητας σε αυτή τη θέση. Οι ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί επίσης να παρουσιάζουν ελλείψεις κινητικού, αισθητηριακού και οπτικού / αντιληπτικού χαρακτήρα που τους προδιαθέτουν σε πτώσεις. Αυτοί οι παράγοντες έχουν ως αποτέλεσμα την πρόωμη και συνεχή αύξηση των καταγμάτων του ισχίου μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο^[24].

Η αναγνώριση του κατάγματος του ισχίου ως συνέπεια της ημιπληγίας άρχισε στη δεκαετία του 1950 και του 1960^[25], με τους συγγραφείς να αναφέρουν μια τάση για κάταγμα στην πληγείσα πλευρά. Από τότε έχουν υπάρξει αρκετές έρευνες που έχουν μελετήσει την επίπτωση και τον επιπολασμό οστεοπορωτικών καταγμάτων σε ασθενείς με προηγούμενο Α.Ε.Ε.

Οι Ramnemark et al δημοσιεύοντας τα αποτελέσματα μιας έρευνας σχετικά με την εμφάνιση καταγμάτων σε ασθενείς με Α.Ε.Ε. στον σουηδικό πληθυσμό διαπίστωσαν 154 κατάγματα (13,5% [όλες οι θέσεις]) σε μια ομάδα 1139 ασθενών που είχαν εισαχθεί διαδοχικά με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο, και οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για ένα μέσο διάστημα 2,9 ετών. Το 84% των καταγμάτων προκλήθηκαν από πτώσεις και το κάταγμα του ισχίου ήταν το πιο κοινό. Το κάταγμα του ισχίου ήταν 2 έως 4 φορές πιο πιθανό από ότι σε έναν προσαρμοσμένο για την ηλικία πληθυσμό αναφοράς. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του πρώτου κατάγματος ήταν 24 μήνες^[26].

Πιο πρόσφατα, οι Kanis et al. ανέφεραν έναν > 4 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος του ισχίου στην αμέσως επόμενη περίοδο και κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά το εγκεφαλικό σε σύγκριση με τον γενικό σουηδικό πληθυσμό. Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος αφορούσε και τα 2 φύλα και όλες τις ηλικίες^[27]. Τέλος, στην πρόσφατη δημοσίευσή τους, οι Dennis et al επιβεβαίωσαν την αυξημένη συχνότητα κατάγματος του ισχίου μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο στη Σκωτία και παράλληλα προσδιόρισαν ότι ανάμεσα στα διάφορα χαρακτηριστικά των ασθενών με Α.Ε.Ε. το γυναικείο φύλο, η μεγάλη ηλικία, η χαμηλή γνωστική λειτουργία και η εξάρτηση από τρίτους προ του εγκεφαλικού είναι εκείνα που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος του ισχίου^[28].

Όπως ανέδειξε μια μεγάλη έρευνα που χρησιμοποίησε δεδομένα από ασφαλισμένους σε μια γερμανική εταιρεία ασφαλειών υγείας και αφορούσε περισσότερα από 1.2 εκατομμύρια άτομα ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης των 65 ετών την περίοδο από το 2004 έως το 2009, η πιο συχνή θέση οστεοπορωτικού κατάγματος σε ασθενείς με Α.Ε.Ε. είναι το ισχίο (32.2%), ακολουθούμενο από το αντιβράχιο (15.4%) και το βραχιόνιο οστό (14.8%). Αυτός ο μεγαλύτερος κίνδυνος για τα κατάγματα των κάτω άκρων σε σχέση με των άνω, μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι τα κατάγματα των κάτω άκρων χρήζουν νοσοκομειακής αντιμετώπισης, ενώ των άνω μπορούν να αντιμετωπιστούν συντηρητικά^[29].

Το κάταγμα του ισχίου μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο είναι ένα όλο και περισσότερο αναγνωρισμένο πρόβλημα. Τα μέτρα για την πρόληψη της απώλειας οστικής μάζας και τη διατήρηση της αρχιτεκτονικής των οστών δεν έχουν αποτελέσει μέρος της διαχείρισης του εγκεφαλικού επεισοδίου μέχρι στιγμής, παρ'όλο που ορισμένες από τις υποκείμενες αιτίες είναι γνωστές. Η ανάπτυξη ενός επιτυχούς προγράμματος πρόληψης των καταγμάτων σε ασθενείς με Α.Ε.Ε. θα μπορούσε να εξοικονομήσει ανθρώπινες ζωές και να μειώσει το οικονομικό κόστος με το οποίο επιβαρύνεται το σύστημα υγείας.

2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

ΚΑΙ Α.Ε.Ε.

2.1 Κοινοί μη-τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

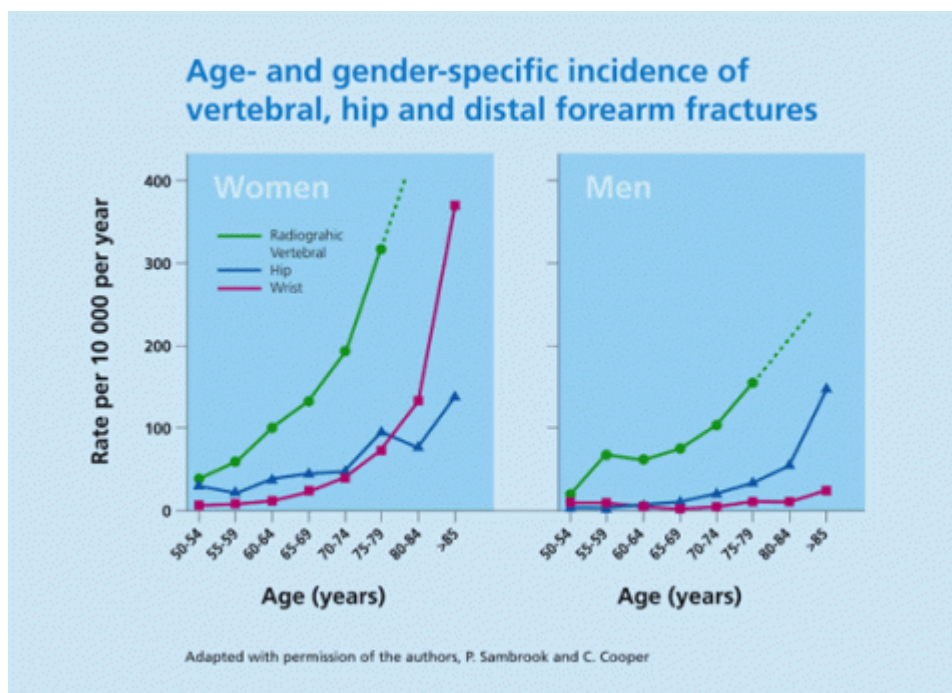
2.1.1 Ηλικία

Η γήρανση του σκελετού αντιπροσωπεύει μια σημαντική αιτία τόσο της νοσηρότητας όσο και της θνησιμότητας στον δυτικό κόσμο. Πολλά είναι γνωστά για την επιδημιολογία, την παθογένεση και τις δομικές αλλοιώσεις που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της οστεοπορωτικής διαδικασίας για να αυξηθεί ο καταγματικός κίνδυνος με την ηλικία. Ενώ η οστεοπόρωση σχετίζεται με μείωση της οστικής μάζας, παράγοντες διαφορετικοί από την οστική μάζα είναι σαφώς σημαντικοί. Αυτοί περιλαμβάνουν τον κύκλο οστικής ανακατασκευής και την καταστροφή των δοκιδωτών στοιχείων, την αποκατάσταση της βλάβης από κόπωση των οστών, καθώς και εξωσκελετικούς παράγοντες ^[30].

Η απώλεια οστικής μάζας με την πρόοδο της ηλικίας είναι καλά τεκμηριωμένη και για τις γυναίκες και για τους άνδρες, αρχίζει δε από την ηλικία των 40-50 ετών και αφορά τόσο το σπογγώδες όσο και το συμπαγές οστό ^[31]. Σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας περίπου 1 στις 5 γυναίκες ηλικίας 50-84 ετών έχει οστεοπόρωση. Για τους άνδρες ίδιας ηλικίας το ποσοστό είναι 6%, με αυξημένη όμως θνησιμότητα σε σχέση με τις γυναίκες ^[32].

Ως φυσικό επακόλουθο ενός ολοένα γηρασκόμενου πληθυσμού είναι η αύξηση των ατόμων που θα διαγνωστούν με οστεοπόρωση καθώς και η αύξηση της συχνότητας των καταγμάτων κατά την διάρκεια της ζωής τους (Εικόνα 2-1). Στην Ελλάδα κατά την περίοδο 1977-2007 η επίπτωση των καταγμάτων του ισχίου προσαρμοσμένη στην ηλικία διπλασιάστηκε, με την κύρια αύξηση να παρατηρείται στην ηλικιακή ομάδα άνω των 80 ετών ^[33].

Εικόνα 2-1. Επίπτωση καταγμάτων σπονδύλων, ισχίου, άνω άκρου κερκίδας σε σχέση με ηλικία (τροποποιημένο απο Sambrook et al, Lancet 2006) [34].



Ένα εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να συμβεί σε οποιονδήποτε, ανά πάσα στιγμή και σε οποιαδήποτε ηλικία. Ωστόσο, ο κίνδυνος του εγκεφαλικού επεισοδίου αυξάνει με την ηλικία και πιο συγκεκριμένα διπλασιάζεται σε κάθε διαδοχική δεκαετία της ζωής μετά τα 55 χρόνια. Αυτό οφείλεται κυρίως στη γήρανση του καρδιαγγειακού συστήματος [35].

Στις εγκεφαλικές αιμορραγίες η αυξημένη ηλικία είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου και αυτό μπορεί να οφείλεται εν μέρει στο γεγονός ότι η μεγαλύτερη ηλικία σχετίζεται με νόσο των μικρών αιμοφόρων αγγείων, η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ρήξης αυτών [36]. Η μεγάλη ηλικία αυξάνει επίσης την πιθανότητα εμφάνισης αμυλοειδούς αγγειοπάθειας, γεγονός που οδηγεί σε συσσώρευση πρωτεϊνών στις αρτηρίες του εγκεφάλου, αυξάνοντας τον κίνδυνο αιμορραγίας [37].

Από τα ανωτέρω συμπεραίνουμε ότι η ηλικία αποτελεί ένα κοινό παράγοντα κινδύνου για το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και την οστεοπόρωση με τις επιπλοκές της. Μετά την 5^η δεκαετία της ζωής ο κίνδυνος κατάγματος ευθραυστότητας αυξάνεται σημαντικά, και τα άτομα που προηγουμένως έχουν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο έχουν 2 έως 4 φορές αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων ισχίου, γεγονός που συνεπάγεται υψηλή θνητότητα στους ηλικιωμένους ασθενείς ^[38].

2.1.2 Φύλο

Η οστεοπόρωση γενικά θεωρείται ως «γυναικεία νόσος» επειδή ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης και ο ρυθμός των καταγμάτων είναι πολύ μεγαλύτερος στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες απ' ό,τι στους ηλικιωμένους άνδρες. Ωστόσο, ο απόλυτος αριθμός των ανδρών που επηρεάζονται από την οστεοπόρωση και τα κατάγματα είναι μεγάλος, καθώς τουλάχιστον 2,8 εκατομμύρια άντρες στις Ηνωμένες Πολιτείες πιστεύεται ότι έχουν οστεοπόρωση [39].

Καθώς οι γυναίκες συνήθως έχουν μικρότερη οστική μάζα από ό,τι οι άνδρες, είναι σε πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης οστεοπόρωσης. Επιπλέον, οι ορμονικές αλλαγές στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση σχετίζονται επίσης με αυξημένη οστική απώλεια. Αν και η απώλεια οστικής μάζας παρατηρείται τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, όπως ανέδειξε η μελέτη για την οστεοπόρωση του Framingham σε όλες τις ηλικιακές ομάδες η οστική πυκνότητα των ανδρών παρέμενε ψήλοτερη από εκείνη των γυναικών, έχοντας χαμηλότερα ποσοστά απώλειας οστικής μάζας [40].

Από την άλλη μεριά τα ΑΕΕ εμφανίζονται συχνότερα στους άνδρες (58,19%) από ό,τι στις γυναίκες (41,8%) [41]. Εξαιρέση αποτελούν οι γυναίκες ηλικίας 35-44 χρόνων και αυτές άνω των 85 χρόνων, όπου η συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων είναι υψηλότερη σε σχέση με τους άνδρες. Αν και δεν υπάρχει ακόμα σαφής αιτιολογία για την συσχέτιση αντρικού φύλου και Α.Ε.Ε., πιθανολογείται ότι οφείλεται στην παρουσία περισσότερων παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, αλκοόλ, υπέρταση) καθώς και στην προστασία των γυναικών από τις ορμόνες του φύλου [42].

Παρόλα αυτά θνησιμότητα είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες, οι οποίες επίσης παρουσιάζονται με σοβαρότερο εγκεφαλικό επεισόδιο όσον αφορά τη βαθμολογία σοβαρότητας (Σκανδιναβική κλίμακα εγκεφαλικών επεισοδίων) κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο [41]. Οι παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο και την σοβαρότητα ενός εγκεφαλικού επεισοδίου στις γυναίκες περιλαμβάνουν: εγκυμοσύνη, ιστορικό προεκλαμψίας / εκλαμψίας ή διαβήτη κύησης, χρήση από του στόματος αντισυλληπτικού (ειδικά όταν συνδυάζεται με κάπνισμα) και μετεμμηνοπαυσιακή ορμονοθεραπεία.

2.1.3 Φυλή

Η εθνικότητα και η φυλή είναι σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την επίπτωση τόσο της οστεοπόρωσης όσο και των εγκεφαλικών επεισοδίων, αν και προς αντίθετες κατευθύνσεις. Η κατανόηση των φυλετικών επιδράσεων σε αυτές τις νοσολογικές οντότητες είναι κρίσιμη για τη μείωση της επιβάρυνσης τέτοιων δυσάρεστων καταστάσεων στους ασθενείς και την κοινωνία.

Η εθνικότητα και η φυλή, όπως το φύλο, επηρεάζουν την επιδημιολογία των οστεοπορωτικών καταγμάτων, με υψηλότερα ποσοστά κατάγματος στις γυναίκες της λευκής φυλής. Ειδικότερα τα ποσοστά κατάγματος του ισχίου στις γυναίκες είναι υψηλότερα στην καυκάσια φυλή, ακολουθούμενα από τις Ισπανόφωνες, τις Ασιάτισσες και τις Αφροαμερικάνες. Η εθνική και η φυλετική μεταβλητότητα είναι πολύ χαμηλότερη για τους άνδρες, αν και οι λευκοί άντρες τείνουν να έχουν ελαφρώς υψηλότερα ποσοστά κατάγματος του ισχίου από τους άνδρες της Ασίας και της Αφρικής ^[43].

Η οστική πυκνότητα είναι η υψηλότερη στις μαύρες γυναίκες και εκτιμάται ότι περίπου το ένα τρίτο των χαμηλότερων ποσοστών καταγμάτων στις αφροαμερικανές γυναίκες μπορεί να οφείλεται στην υψηλότερη οστική πυκνότητα (BMD). Επίσης παρουσιάζουν χαμηλότερο βαθμό οστικής απώλειας μετά την εμμηνόπαυση. Ωστόσο, αυτές είναι πιο πιθανό να πεθάνουν μετά από κάταγμα ισχίου, να έχουν μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και είναι λιγότερο πιθανό να είναι περιπατητικές κατά το εξιτήριο ^[44].

Αντιθέτως όσον αφορά τα Α.Ε.Ε., στις ΗΠΑ, οι μαύροι έχουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου, πιο σοβαρά εγκεφαλικά επεισόδια και υψηλότερη θνητότητα από εγκεφαλικά επεισόδια σε σχέση με τους λευκούς. Αυτές οι φυλετικές ανισότητες οφείλονταν στον υψηλότερο επιπολασμό ή σοβαρότητα των παραγόντων κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου στους μαύρους, σε βιολογικές διαφορές μεταξύ των φυλών καθώς και στην χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση των αφροαμερικανών σε σύγκριση με τους λευκούς ^[45].

Ωστόσο τα τελευταία χρόνια η παγκόσμια προοπτική είναι αρκετά διαφορετική. Η συνεχιζόμενη εκβιομηχάνιση της Ασίας και της Αφρικής έχει οδηγήσει στην αύξηση του ανθυγιεινού τρόπου ζωής, ο οποίος προάγει το εγκεφαλικό επεισόδιο και άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις. Ως αποτέλεσμα, τα υψηλότερα ποσοστά θνητότητας και αναπηρίας από εγκεφαλικά επεισόδια συμβαίνουν στην Ασία, τη Ρωσία και την Ανατολική Ευρώπη. Στην Κίνα για παράδειγμα, τα ποσοστά του Α.Ε.Ε. και άλλων καρδιαγγειακών παθήσεων αναμένεται να αυξηθούν δραματικά λόγω του συνδυασμού της γήρανσης του πληθυσμού και του υψηλού επιπολασμού του καπνίσματος και της υπέρτασης. Ως εκ τούτου φαίνεται ότι για τα εγκεφαλικά οι φυλετικές διαφορές, ως επί το πλείστον, δεν είναι τόσο μεγάλες όσο οι περιβαλλοντικές επιρροές ^[46].

2.2. Κοινοί τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

2.2.1 Καθιστική ζωή

Η γυμναστική και ένας ενεργός τρόπος ζωής επιδρά ευεργετικά στην υγεία ποικιλοτρόπως. Αντίστροφα, η καθιστική ζωή είναι επιβλαβής στην γενικότερη υγεία του ατόμου αυξάνοντας μεταξύ άλλων τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης και αγγειακών συμβαμάτων.

Άνθρωποι που ασκούνται τακτικά διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο να νοσήσουν από κάταγμα του ισχίου σε σχέση με εκείνους που ακολουθούν μια καθιστική ζωή. Γυναίκες που κάθονται περισσότερες από εννέα ώρες την ημέρα έχουν 50% περισσότερες πιθανότητες να έχουν κάταγμα ισχίου σε σύγκριση με εκείνες που κάθονται για λιγότερο από έξι ώρες την ημέρα. Περισσότερες ώρες ελεύθερου χρόνου αφιερωμένου σε αθλητικές δραστηριότητες και δουλειές του σπιτιού και λιγότερες ώρες καθιστικής ζωής την ημέρα μειώνουν σημαντικά τον σχετικό κίνδυνο για κάταγμα ισχίου ^[47].

Ο ρόλος της άσκησης στην διατήρηση της υγείας του σκελετού είναι αδιαμφισβήτητος. Η ακινησία ή ακινητοποίηση ενός μέλους οδηγεί σε απώλεια της οστικής μάζας, ενώ αντίθετα η αυξημένη σκελετική φόρτιση μεταφράζεται σε αύξηση της οστικής μάζας. Η άσκηση μειώνει την απώλεια οστικής πυκνότητας και αυξάνει τη μυϊκή δύναμη και τη μυϊκή μάζα. Επιπλέον, μειώνει τον κίνδυνο πτώσης, την κόπωση και ανακουφίζει από τους πόνους. Ακόμη, διορθώνει τη στάση, αυξάνει την ευκαμψία και βελτιώνει την ικανότητα ισορροπίας. Τέλος, βελτιώνει την καρδιοαναπνευστική ικανότητα και γενικότερα την ποιότητα ζωής^[48]

Η καθιστική ζωή εκτός από οστεοπόρωση, αυξάνει και τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι ενήλικες που παρακολουθούν περισσότερες από 4 ώρες τηλεόρασης την ημέρα (δηλαδή κάθονται περισσότερο από τέσσερις ώρες) διπλασίασαν τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου και είχαν 52% μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι μύες τους καίνε λιγότερο λίπος και το αίμα τους κυκλοφορεί με μικρότερη ταχύτητα, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο

εμφάνιση υψηλής αρτηριακής πίεσης, καρδιολογικών παθήσεων και σακχαρώδους διαβήτη, που αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου^[49].

Το όφελος της μέτριας άσκησης στην πρωτογενή πρόληψη των Α.Ε.Ε. έχει μελετηθεί επαρκώς και έχει διαπιστωθεί ότι όταν αυτή ακολουθείται, μειώνονται 26% τα εγκεφαλικά σε σχέση με τα άτομα που δεν αθλούνται καθόλου^[50]. Αύξηση της σωματικής άσκησης προτάθηκε και για την μείωση του υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού (δευτερογενής πρόληψη)^[51].

2.2.2 Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία θεωρείται σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία, αφού σχετίζεται με αυξημένο αριθμό μακροχρόνιων νόσων. Ως παχυσαρκία ορίζεται από τον Π.Ο.Υ. ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$, που οφείλεται σε ανισορροπία στην οποία η ενεργειακή πρόσληψη υπερβαίνει τη δαπάνη ενέργειας για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, με μια υπερβολική συσσώρευση σωματικού λίπους σε τέτοιο βαθμό που επηρεάζει αρνητικά την υγεία, προκαλώντας μεταβολικές διαταραχές και αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα^[52].

Η παχυσαρκία διακρίνεται σε δύο τύπους: Την κεντρική παχυσαρκία με αυξημένη κατανομή λίπους στο άνω τμήμα του σώματος, την κοιλιά και το στήθος, και την περιφερική, με αυξημένη κατανομή λίπους στους γλουτούς και στους μηρούς ή τον συνδυασμό των δύο^[53]. Η περιφερική παχυσαρκία απαρτίζει τη νοσογόνο παχυσαρκία και συνδέεται με αυξημένο ποσοστό νοσηρότητας και θνητότητας.

Η πεποίθηση ότι η παχυσαρκία μειώνει τον καταγματικό κίνδυνο ήταν ιδιαίτερα διαδεδομένη μέχρι πρόσφατα, οπότε και άρχισε να αμφισβητείται η προστατευτική της δράση και, αντίθετα, να θεωρείται ότι ασκεί πολύπλοκες αρνητικές επιδράσεις στην οστική μάζα και ισχύ. Ο λιπώδης ιστός και τα οστά συνδέονται με πολλές οδούς, στις οποίες εμπλέκονται η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη, τα οιστρογόνα που παράγονται στον λιπώδη ιστό με περιφερική

αρωματοποίηση των ασθενών ανδρογόνων και η ινσουλίνη/αμυλίνη, οι οποίες τελικά εξυπηρετούν τη δυνατότητα παροχής ενός κατάλληλου σκελετού για τη μάζα του λιπώδους ιστού που φέρει. Το υπερβολικό, όμως, σωματικό λίπος και ιδιαίτερα το κοιλιακό παράγει φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, που μπορεί να διεγείρουν την οστική απορρόφηση και να μειώσουν, έτσι, την αντοχή των οστών^[54-60].

Ωστόσο, αρκετές πρόσφατες μελέτες αμφισβήτησαν την ευρέως διαδεδομένη πεποίθηση ότι η παχυσαρκία είναι προστατευτική ενάντια στα κατάγματα και έχουν προτείνει ότι η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ορισμένους τύπους καταγμάτων. Ειδικότερα, η μελέτη του Hsu , που διεξήχθη σε μια μεγάλη ομάδα κινέζων ανδρών και γυναικών, έδειξε ότι τα μη σπονδυλικά κατάγματα ήταν σημαντικά υψηλότερα σε άτομα με μεγαλύτερο ποσοστό σωματικού λίπους, ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος^[61].

Η μελέτη GLOW (Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women), μια προοπτική μελέτη κοόρτης, ανέφερε ότι τα κατάγματα σε παχύσαρκες γυναίκες αντιπροσώπευαν το 23% και επιπλέον ότι ο καταγματικός κίνδυνος του αστραγάλου και του κάτω άκρου ήταν σημαντικά υψηλότερος στις παχύσαρκες από τις μη παχύσαρκες γυναίκες, ενώ ο κίνδυνος κατάγματος του καρπού ήταν σημαντικά χαμηλότερος. Από την άλλη πλευρά, οι παχύσαρκες γυναίκες με κάταγμα έτειναν να έχουν υψηλότερα ποσοστά συννοσηρότητας σε σχέση με τις μη παχύσαρκες (ιδιαίτερα το αυτοαναφερόμενο άσθμα και πνευμονικό εμφύσημα)^[62].

Μια άλλη πρόσφατη μελέτη των Prieto-Alhambra και συν. που διεξήχθη στον ισπανικό πληθυσμό και περιέλαβε μεγάλο ποσοστό γυναικών ηλικίας 50 ετών και άνω επιβεβαίωσε ότι η συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και κατάγματος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εξαρτάται από τη θέση. Η παχυσαρκία προστατεύει από κατάγματα ισχίου και πυέλου, συνδέεται όμως με σχεδόν 20% αύξηση του κινδύνου για κάταγμα του εγγύς βραχιονίου σε σύγκριση με τις φυσιολογικές / λιποβαρείς γυναίκες^[63].

Προς το παρόν, παρά το αυξανόμενο αριθμό διαθέσιμων δεδομένων από τη βιβλιογραφία, πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα. Οι παχύσαρκοι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο πτώσης ως αποτέλεσμα της μειωμένης μυϊκής δύναμης και κινητικότητας, αλλά και λόγω της μη αποτελεσματικής προστατευτικής απόκρισης στην πτώση^[64]. Αντιθέτως, δεν έχουν τεκμηριωθεί οι λόγοι για τους οποίους διαφέρει η θέση των καταγμάτων σε παχύσαρκους ασθενείς σε σύγκριση με μη παχύσαρκα άτομα. Ωστόσο, διαπιστώθηκε σταθερά ότι η παχυσαρκία συσχετίζεται με μειωμένα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D και ότι η περιεκτικότητα σε λίπος και τα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D συσχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα πιθανότατα λόγω της δέσμευσης αυτής της λιποδιαλυτής βιταμίνης από τον λιπώδη ιστό. Επιπλέον, τα επακόλουθα υψηλότερα επίπεδα παραθυρεοειδικών ορμονών στον ορό που αναφέρθηκαν στα παχύσαρκα άτομα θα μπορούσαν να έχουν δυσμενή επίδραση στο φλοιώδες οστό ευνοώντας τον κίνδυνο κατάγματος^[65-66]. Συνεπώς, υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου της παχυσαρκίας στον κίνδυνο κατάγματος, που να συνδέει τον ρόλο γονιδίων και ορμονών με την καθημερινή δραστηριότητα και την εμφάνιση κατάγματος.

Από την άλλη μεριά η παχυσαρκία αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης Α.Ε.Ε. είτε πρωτογενώς είτε δευτερογενώς επηρεάζοντας δυσμενώς άλλους παράγοντες κινδύνου όπως την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, τα επίπεδα των λιπιδίων, την ανοχή στην γλυκόζη που μπορεί να εξηγήσει, τουλάχιστον εν μέρει, την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπρόσθετα η παχυσαρκία συσχετίζεται με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, αντίθετα με την απώλεια βάρους που την μειώνει.

Προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξαν ότι η παχυσαρκία είναι ένας μετρήσιμος παράγοντας κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο στους άνδρες και υπολόγισαν τον κίνδυνο αυτό σε σχέση με τον δείκτη μάζας σώματος ή ΔΜΣ. Άνδρες με BMI 30 ή υψηλότερο βρέθηκαν να έχουν διπλάσιες πιθανότητες να παρουσιάσουν εγκεφαλικό επεισόδιο σε σύγκριση με άνδρες που είχαν ΔΜΣ μικρότερο από 23. Η ανάλυση έδειξε επίσης ότι για κάθε μια μονάδα αύξησης του ΔΜΣ, οι πιθανότητες ενός ανθρώπου να υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο αυξάνονταν κατά 6%^[67].

Η παχυσαρκία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου λόγω φλεγμονής που προκαλείται από την περίσσεια του λιπώδους ιστού. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μείωση στη ροή του αίματος και σε αυξημένο κίνδυνο δημιουργίας θρόμβου, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν εγκεφαλικά επεισόδια^[67-70].

Όσον αφορά την επίδραση της παχυσαρκίας στους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση Α.Ε.Ε. αυτή είναι τεκμηριωμένη από πολλές μελέτες. Η υψηλή αρτηριακή πίεση είναι μια από τις κύριες αιτίες εγκεφαλικού επεισοδίου και τα ποσοστά θανάτου λόγω εγκεφαλικού επεισοδίου σε έδαφος υπέρτασης είναι πάνω από 38%. Κάποιος μπορεί να ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο του εγκεφαλικού επεισοδίου διατηρώντας ένα υγιές σωματικό βάρος και πίεση του αίματος μέσω της σωστής διατροφής και της σωματικής δραστηριότητας^[71]. Η αυξημένη αρτηριακή πίεση σε υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα μπορεί να οδηγήσει σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς. Έρευνες έχουν δείξει ότι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και η αυξημένη πίεση του αίματος είναι προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης καρδιακής νόσου και εγκεφαλικού επεισοδίου τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες^[72].

Ένα στα πέντε άτομα που είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα πάσχει από μια μεταβολική κατάσταση γνωστή ως "σύνδρομο Χ ή Μεταβολικό σύνδρομο". Το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένα σύμπλεγμα από τους πιο επικίνδυνους παράγοντες κινδύνου όπως αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας του πλάσματος, η εναπόθεση λίπους στη κοιλιακή χώρα, η υψηλή χοληστερόλη και η υψηλή πίεση του αίματος, τα οποία όταν συνυπάρχουν αυξάνουν το κίνδυνο εμφάνισης για καρδιακή νόσου και διαβήτη. Οι άνθρωποι αυτοί έχουν διπλάσιες πιθανότητες να πεθάνουν από καρδιακή προσβολή και τριπλάσιες από εγκεφαλικό επεισόδιο σε σύγκριση με άτομα που δεν πάσχουν από το σύνδρομο^[73].

Συμπερασματικά το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία πρέπει να θεωρούνται πρωτογενείς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση Α.Ε.Ε. και σημαντικοί παράγοντες αύξησης του καταγματικού κινδύνου των ατόμων που νοσούν. Η πρόληψη της παχυσαρκίας, που πρέπει να ξεκινά από την παιδική ηλικία, μπορεί να οδηγήσει σε ελάττωση αυτών των κινδύνων.

2.2.3 Κατάχρηση Αλκοόλ

Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Κατάχρησης Αλκοόλ και Αλκοολισμού (NIAAA), στις Η.Π.Α. περίπου 17 εκατομμύρια ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω έχουν διαταραχή χρήσης οινοπνεύματος. Ο αλκοολισμός είναι μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από εξάρτηση από το αλκοόλ, η χρόνια βαριά κατανάλωση του οποίου σχετίζεται με πολλά σοβαρά προβλήματα υγείας, συμπεριλαμβανομένων της οστεοπόρωσης και του αιμορραγικού εγκεφαλικού^[74].

Το αλκοόλ επηρεάζει αρνητικά την υγεία των οστών για πολλούς λόγους. Η υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος παρεμποδίζει την φυσιολογική ισορροπία του ασβεστίου, η οποία μπορεί περαιτέρω να διαταραχθεί από την ικανότητα του αλκοόλ να παρεμβαίνει στην παραγωγή της βιταμίνης D, η οποία έχει σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση του ασβεστίου^[75].

Επιπλέον, η χρόνια βαριά κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια ορμονών σε άνδρες και γυναίκες. Τα άτομα με αλκοολισμό μπορεί να παράγουν λιγότερη τεστοστερόνη, μια ορμόνη που συνδέεται με την παραγωγή οστεοβλαστών (τα κύτταρα που διεγείρουν τον σχηματισμό οστού). Στις γυναίκες, η χρόνια έκθεση σε αλκοόλ μπορεί να προκαλέσει ακανόνιστους κύκλους εμμηνου ρύσεως, μειώνοντας έτσι τα επίπεδα οιστρογόνων και αυξάνοντας τον κίνδυνο για οστεοπόρωση. Επίσης, τα επίπεδα κορτιζόλης μπορεί να αυξηθούν σε άτομα με αλκοολισμό. Η κορτιζόλη είναι γνωστό ότι μειώνει τον σχηματισμό των οστών και αυξάνει την ευθραυστότητα τους^[75].

Τέλος εξαιτίας της επίδρασης του αλκοόλ στην ισορροπία και το βάδισμα, τα άτομα με αλκοολισμό τείνουν να πέφτουν πιο συχνά σε σχέση με εκείνα που δεν καταναλώνουν αλκοόλ. Η χρόνια κατάχρηση αλκοόλ έχει συνδεθεί με μεγαλύτερο κίνδυνο κατάγματος, όπως αυτού του ισχίου. Τα σπονδυλικά κατάγματα είναι επίσης πιο συχνά στους αλκοολικούς^[75].

Από την άλλη πλευρά το εάν η ελαφρά έως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, που γενικά ορίζεται ως 1-2 ποτά την ημέρα, προστατεύει από καρδιαγγειακές παθήσεις παραμένει ακόμα και σήμερα ένα αμφιλεγόμενο θέμα. Η μέτρια κατανάλωση οινοπνεύματος έχει συσχετιστεί με αυξημένη HDL-χοληστερόλη, βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και μειωμένα επίπεδα ινωδογόνου και φλεγμονωδών δεικτών^[76-79]. Επιπλέον, η πρόσληψη αλκοόλ συνδέεται με τον κίνδυνο υπέρτασης σε μια γραμμική θετική σχέση στους άνδρες και με μια σχέση σε σχήμα J στις γυναίκες^[80]. Ενώ οι μελέτες παρατήρησης ανέφεραν σταθερά μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ και του κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικών καρδιακών παθήσεων^[81-82], αυτός ο συσχετισμός μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του κινδύνου διαφόρων τύπων Α.Ε.Ε. δεν επιβεβαιώθηκε.

Πρόσφατα ερευνητές του Ινστιτούτου Καρολίνσκα στην Σουηδία και του πανεπιστημίου του Κέμπριτζ στο Ηνωμένο Βασίλειο διεξήγαγαν μια μετα-ανάλυση για να συνοψίσουν τα στοιχεία από 25 διάφορες προοπτικές μελέτες σχετικά με την κατανάλωση οινοπνεύματος και τα εγκεφαλικά επεισόδια. Η μελέτη αποκάλυψε ότι η ελαφρά και μέτρια κατανάλωση αλκοόλ φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, πιθανότατα λόγω των χαμηλότερων επιπέδων ινωδογόνου, μιας πρωτεΐνης στο σώμα που βοηθά στο σχηματισμό θρόμβων αίματος. Ωστόσο, η κατανάλωση αλκοόλ μπορεί, στην πραγματικότητα, να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου και αυτό είναι περισσότερο εμφανές στην κατηγορία αυτών με βαριά κατανάλωση αλκοόλ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι βαρείς πότες ήταν περίπου 1,6 φορές πιο πιθανό να υποφέρουν από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και είχαν 1,8 φορές περισσότερες πιθανότητες να υποφέρουν από υποαραχνοειδείς αιμορραγίες. Επομένως, ακόμα και αν η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, η δυσμενής επίδραση της κατανάλωσης αλκοόλ στην αρτηριακή πίεση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου και να αντισταθμίσει κάθε πιθανή ωφέλεια^[83].

2.2.4 Κάπνισμα

Μεταξύ των τροποποιήσιμων αιτιών της οστεοπόρωσης, το κάπνισμα έχει καθιερωθεί εδώ και πολύ καιρό ως συνιστώμενος παράγοντας κινδύνου καθώς επηρεάζει την ισορροπία των φυσιολογικών διεργασιών οστικής απορρόφησης και σχηματισμού του οστού, με αποτέλεσμα τη χαμηλή οστική πυκνότητα καθώς η ποσότητα που απορροφάται δεν αντικαθίσταται πλήρως^[84-86].

Το κάπνισμα πιστεύεται ότι μπορεί να προκαλέσει χαμηλή μέση οστική πυκνότητα μέσω διαφόρων οδών: (α) Το κάπνισμα έχει συνδεθεί με ορμονικές αλλαγές, οδηγώντας σε μείωση της παραθορμόνης (μειώνοντας έτσι την απορρόφηση του ασβεστίου) και των επιπέδων των οιστρογόνων, καθώς και σε αύξηση της κορτιζόλης και των επινεφριδιακών ανδρογόνων, αλλαγές που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης^[87]. (β) Το κάπνισμα μειώνει τη σωματική μάζα, η οποία θεωρείται ότι παρέχει οστεογόνο ερέθισμα και συνδέεται με υψηλότερη BMD^[88]. (γ) Το κάπνισμα μειώνει τα επίπεδα της βιταμίνης D στο σώμα, τα οποία απαιτούνται για την καλή υγεία των οστών^[89]. (δ) Το κάπνισμα αυξάνει τις ελεύθερες ρίζες και το οξειδωτικό στρες που επηρεάζουν την οστική απορρόφηση^[90]. (ε) Οι καπνιστές είναι πιο πιθανό να υποφέρουν από περιφερική αγγειακή νόσο, μειώνοντας την παροχή αίματος στα οστά^[91]. (στ) Το κάπνισμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πτώσης, καθώς οι καπνιστές είναι πιο αδύναμοι, έχουν φτωχότερη ισορροπία και μειωμένη νευρομυϊκή απόδοση^[92]. (ζ) Τέλος, μπορεί επίσης να υπάρχουν άμεσες τοξικές επιδράσεις πολλών από τα συστατικά που περιέχονται στον καπνό του τσιγάρου στα κύτταρα των οστών^[93].

Διάφορες μετα-αναλύσεις προσπάθησαν να εκτιμήσουν την επίδραση του καπνίσματος στην υγεία των οστών. Αν και οι εκτιμήσεις ποικίλλουν, φαίνεται να υπάρχει σημαντική επίδραση του καπνίσματος στον συνολικό καταγματικό κίνδυνο και ειδικότερα για το ισχίο, την σπονδυλική στήλη και την πτέρνα. Συνολικά, ο κίνδυνος κατάγματος αυξάνεται κατά περίπου 25% στους σημερινούς καπνιστές. Όσον αφορά το κάταγμα του ισχίου ο κίνδυνος αυξάνεται από 40% έως 84%, ενώ υπάρχει αύξηση πάνω από 100% σε εκείνους άνω των 85 ετών^[91,94,95,96]. Επιπλέον φαίνεται ότι το κάπνισμα

καθυστερεί και δυσχεραίνει την επούλωση των καταγμάτων, πιθανότατα λόγω των επιπτώσεων που έχει στην κυτταρική διαφοροποίηση και στην διαταραγμένη μικροκυκλοφορία, παράγοντες απαραίτητοι για την αποκατάσταση ενός κατάγματος^[97-98].

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι ενώ κατά τη διάρκεια της ζωής ο καταγματικός κίνδυνος είναι αυξημένος στους πρώην καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, ο κίνδυνος αυτός είναι χαμηλότερος από τους καπνιστές. Αρκετές άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η μέση τιμή της οστικής πυκνότητας είναι ενδιάμεση μεταξύ των καπνιστών και αυτών που δεν έχουν καπνίσει ποτέ υποδηλώνοντας ότι οι επιδράσεις του καπνίσματος μπορεί να είναι εν μέρει αναστρέψιμες και ότι υπάρχει μια δόσοεξαρτώμενη σχέση ανάμεσα στα πακέτα-έτη και τον κίνδυνο κατάγματος^[85,99].

Η επίδραση του καπνίσματος στην επίπτωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων αξιολογήθηκε από την μελέτη Framingham, η οποία το ανέδειξε ως ένα σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για Α.Ε.Ε. Στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι ο κίνδυνος εγκεφαλικών επεισοδίων αυξάνεται με την αύξηση του αριθμού των τσιγάρων. Ο σχετικός κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου σε βαρείς καπνιστές (άνω των 40 τσιγάρων ημερησίως) ήταν διπλάσιος από τους ελαφριούς καπνιστές (λιγότερο από δέκα τσιγάρα την ημέρα), ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης Α.Ε.Ε. σε όσους διέκοψαν το κάπνισμα μειώθηκε σημαντικά κατά τα πρώτα 2 έτη και έφτασε τα επίπεδα των μη καπνιστών πέντε χρόνια μετά την διακοπή του καπνίσματος^[100].

Το κάπνισμα (ενεργητικό ή παθητικό) φαίνεται να σχετίζεται με την αθηροσκλήρυνση, επηρεάζοντας τόσο την ροή του αίματος εντός των αγγείων όσο και τα τοιχώματά τους. Συγκεκριμένα προκαλεί αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα, αποτελώντας έτσι σημαντικό παράγοντα προόδου σοβαρής καρωτιδικής αθηροσκλήρωσης^[101]. Επιπλέον σχετίζεται με υψηλά επίπεδα ινωδογόνου, αιματοκρίτη, συγκόλληση αιμοπεταλίων και μειωμένη HDL, στοιχεία που συμβάλουν στην ανάπτυξη θρόμβου και στένωση των αγγείων. Επίσης, δρα συνεργικά με άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η υπέρταση, συμβάλλει δε στην αποσταθεροποίηση των αθηρωματικών πλακών μέσω ενισχύσεως μηχανισμών φλεγμονής σε επιρρεπείς θέσεις με

την αύξηση της προσκολλησεως και διηθήσεως μονοκυττάρων, την υπεροξειδωση των λιποπρωτεϊνών, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τη θρομβογόνο διάθεση με την αυτόματη συσσώρευση αιμοπεταλίων και την ελευθέρωση παραγόντων που ευνοούν την πήξη του αίματος^[102-103].

Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η διακοπή και η μείωση του καπνίσματος έχουν ευεργετική επίδραση στην υγεία, όπως υπάρχει και σαφής σχέση μεταξύ της δόσης του καπνίσματος και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου: “the more you smoke, the more you stroke”. Για αυτούς τους λόγους οι προσπάθειες πρόληψης του καπνίσματος και εκπαίδευσης των παιδιών πρέπει να ξεκινούν νωρίς στη ζωή τους (στο γυμνάσιο ή και νωρίτερα), θα πρέπει να αυξηθεί η χρηματοδότηση για προγράμματα πρόληψης του καπνίσματος και διακοπής της κατανάλωσης προϊόντων καπνού και τέλος οι πάροχοι υπηρεσιών υγείας πρέπει να αναλάβουν ενεργό ρόλο στην διάδοση συμπεριφορών και βέλτιστων θεραπευτικών και φαρμακευτικών παρεμβάσεων για να βοηθήσουν όλους τους ασθενείς να κόψουν το κάπνισμα.

2.2.5. Διαιτητικοί παράγοντες

Οι διατροφικές συνήθειες διαδραματίζουν πολύ σπουδαίο ρόλο στην εμφάνιση οστεοπόρωσης και αγγειακών νοσημάτων. Είναι γνωστό ότι η καλή διατροφή σε γαλακτοκομικά προϊόντα προστατεύει από την εμφάνιση της οστεοπόρωσης^[104]. Το ασβέστιο έχει αποδειχθεί ότι είναι απαραίτητο για τη δημιουργία του οστού σε όλες τις φάσεις του. Η ανεπαρκής πρόσληψη ασβεστίου με την τροφή, οδηγεί σε μεγαλύτερη παραγωγή παραθορμόνης, η οποία ενεργοποιεί τους οστεοκλάστες και την οστική απορρόφηση, απελευθερώνοντας στην κυκλοφορία ασβέστιο αποθηκευμένο στα οστά. Η υψηλή διατροφική πρόσληψη ασβεστίου (άνω των 1000 mg ημερησίως) μπορεί να προκαλέσει μείωση του ρυθμού οστικής ανακατασκευής κατα 10-20% σε ηλικιωμένους άντρες και γυναίκες, μειώνοντας κατ'αυτό τον τρόπο τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπορωτικού κατάγματος^[105].

Η βιταμίνη D είναι ένα σημαντικό θρεπτικό συστατικό για την διατήρηση της υγείας των οστών. Οι πρωταρχικές λειτουργίες της βιταμίνης D είναι η ρύθμιση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου και η διέγερση της οστικής απορρόφησης που οδηγεί στη διατήρηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου στον ορό^[106]. Οι πηγές της βιταμίνης D περιλαμβάνουν το ηλιακό φως, τη διατροφή και τα συμπληρώματα. Τροφές πλούσιες σε βιταμίνη D είναι τα λιπαρά ψάρια (σολωμός, τόνος, σκουμπρί), το μοσχαρίσιο συκώτι, οι κρόκοι αυγών. Υπάρχει υψηλός επιπολασμός της ανεπάρκειας της βιταμίνης D στους φιλοξενούμενους σε οίκους ευγηρίας, σε νοσηλεύόμενους ασθενείς και σε ενήλικες με κατάγματα ισχίου. Στην πραγματικότητα, εκτιμάται ότι το 90% των ενηλίκων μεταξύ 51 και 70 ετών δεν παίρνουν αρκετή βιταμίνη D από τη διατροφή τους, με αποτέλεσμα να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος.

Παλαιότερα υπήρχαν ισχυρισμοί ότι οι πρωτεΐνες, ειδικά αυτές που προέρχονται από τα ζωικά λίπη, είναι επιβλαβείς για τα οστά, λόγω αυξημένης έκκρισης ασβεστίου στα ούρα. Ωστόσο νεότερες μελέτες έδειξαν ότι οι δίαιτες πλούσιες σε πρωτεΐνες στην πραγματικότητα συνδέονται με μεγαλύτερη οστική μάζα και λιγότερα κατάγματα, όταν η πρόσληψη ασβεστίου είναι επαρκής^[107]. Αντί λοιπόν οι επαγγελματίες υγείας να επικεντρώνονται στην μείωση των πηγών των πρωτεϊνών, ίσως πρέπει να συστήνουν την περαιτέρω αύξηση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών. Η αυξημένη κατανάλωση τους έχει αποδειχθεί ότι παρέχει μια σημαντική ποσότητα βιταμίνης C, βιταμίνης K και καλίου και έχει συσχετιστεί με την επίτευξη της βέλτιστης οστικής μάζας στα παιδιά και με την μικρότερη απώλεια οστού κατά την εμμηνόπαυση^[108].

Αρκετές κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για την διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ δίαιτας πλούσιας σε νάτριο και εμφάνισης οστεοπόρωσης, λόγω της αύξησης της απέκκρισης ασβεστίου στα ούρα. Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα όσον αφορά την πρόσληψη νατρίου και τον κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος, εντούτοις η αρνητική επίδραση του νατρίου φαίνεται ότι είναι πλέον έντονη σε μετεμμηνοπαυσιακές ή ηλικιωμένες γυναίκες, όταν η πρόσληψη του κυμαίνεται από 5000-7000 mg ημερησίως^[109].

Τέλος αρκετές έρευνες έχουν συσχετίσει την υπερβολική κατανάλωση καφεΐνης (πάνω από 4 φλιτζάνια ημερησίως) με αυξημένη οστική απώλεια, όταν όμως αυτή συνοδεύεται από ανεπαρκή πρόσληψη ασβεστίου. Η κατάχρηση καφεΐνης σε ηλικιωμένες γυναίκες προκαλεί βραχυπρόθεσμη αύξηση της απώλειας ασβεστίου από το έντερο και τα ούρα, η οποία επιδεινώνει περαιτέρω την απώλεια της οστικής μάζας που έτσι κι αλλιώς συμβαίνει λόγω της αύξησης της ηλικίας^[109].

Πολλές μελέτες έχουν αξιολογήσει τις συσχετίσεις μεταξύ των διατροφικών συνηθειών και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακού ή εγκεφαλικού επεισοδίου. Ο κύριος παράγοντας κινδύνου για το εγκεφαλικό επεισόδιο είναι η υψηλή αρτηριακή πίεση και όταν αυτή ελέγχεται σωστά τότε μειώνεται σημαντικά το ποσοστό εμφάνισης αυτής της νόσου. Η αιτιολογική σχέση μεταξύ της καθημερινής πρόσληψης αλατιού και της αρτηριακής πίεσης έχει επιβεβαιωθεί από πολλές μελέτες. Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι ο περιορισμός του διαιτητικού αλατιού μείωσε την συστολική (από 3.7 έως 7.0 mmHg) και την διαστολική πίεση (από 0.9 έως 2.5 mmHg) σε υπερτασικούς ασθενείς. Η απάντηση της αρτηριακής πίεσης στον περιορισμό του αλατιού είναι άμεση και προοδευτική αποτελώντας το πιο σημαντικό μέτρο πρόληψης του εγκεφαλικού επεισοδίου ^[110].

Είναι ευρέως γνωστό ότι η μεγάλη κατανάλωση κεκορεσμένων λιπαρών οξέων (π.χ. κόκκινο κρέας, τηγανητά) οδηγεί σε αύξηση της χοληστερίνης και ιδιαίτερα της LDL-C, η οποία ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για την αθηροσκληρωτική νόσο των αρτηριών, ενώ τα μονοακόρεστα λιπαρά μειώνουν τα επίπεδα της LDL-C χωρίς να επηρεάζουν αρνητικά HDL-C^[111-112]. Ιδιαίτερα σημαντική θεωρείται η Μεσογειακή δίαιτα, που είναι πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά, καθώς και σε λαχανικά και φρούτα, τροφές που περιέχουν πολλές αντιοξειδωτικές ουσίες. Συγκεκριμένα η αύξηση των λαχανικών και φρούτων σε 600 γραμμάρια την ημέρα μπορεί να ελαττώσει τα ισχαιμικά Α.Ε.Ε. κατά 19%^[113].

2.2.6 Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (Σ.Δ. ΙΙ) είναι μια εξαιρετικά κοινή χρόνια μεταβολική διαταραχή που έχει τεράστιες επιπτώσεις στη δημόσια υγεία και που προδιαθέτει τόσο σε Α.Ε.Ε. όσο και σε οστεοπορωτικού τύπου κατάγματα. Ο διαβήτης προκαλεί διάφορες μικροαγγειακές και μακροαγγειακές αλλαγές που συχνά κορυφώνονται σε μείζονες κλινικές επιπλοκές, μια εκ των οποίων είναι το εγκεφαλικό επεισόδιο. Από την άλλη μέχρι πρόσφατα ο σκελετός δεν αποτελούσε όργανο-στόχο για τον σακχαρώδη διαβήτη, ωστόσο σήμερα υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι ο Σ.Δ. ΙΙ είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για κατάγματα, τα οποία δεν οφείλονται σε αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος ή άλλους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για την οστεοπόρωση^[114].

Υπάρχουν διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους ο διαβήτης προδιαθέτει σε εγκεφαλικό επεισόδιο. Αυτοί περιλαμβάνουν την αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την πρώιμη έναρξης επιταχυνόμενη αρτηριοσκλήρυνση, την συστηματική φλεγμονή και την πάχυνση της τριχοειδούς βασικής μεμβράνης. Η αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία είναι κρίσιμη για τη διατήρηση της δομικής και λειτουργικής ακεραιότητας των τοιχωμάτων του αγγείου καθώς και του αγγειοκινητικού ελέγχου. Το οξειδίο του αζώτου (NO) προκαλεί αγγειοδιαστολή και η μειωμένη διαθεσιμότητά του που παρατηρείται στα άτομα με διαβήτη, πιθανώς λόγω αυξημένης αδρανοποίησης του NO ή μειωμένης αντιδραστικότητας του λείου μυός σε NO, μπορεί να προκαλέσει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και κλιμάκωση της αθηροσκλήρωσης. Τα άτομα με διαβήτη τύπου ΙΙ έχουν σκληρότερες αρτηρίες και μειωμένη ελαστικότητα συγκριτικά με άτομα που έχουν φυσιολογικό επίπεδο γλυκόζης. Ο διαβήτης τύπου Ι συνδέεται συχνότερα με μια πρόωρη διαταραχή της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας, η οποία συνήθως εκδηλώνεται ως αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα και θεωρείται πρώιμο σημάδι αθηροσκλήρωσης. Μία αυξημένη φλεγμονώδης απάντηση παρατηρείται συχνά σε άτομα με διαβήτη. Η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, οι κυτοκίνες και η αδιπνεκτίνη είναι οι κυριότεροι δείκτες της φλεγμονής και τα

επίπεδά τους στο αίμα συμπεριλαμβανομένων εκείνων της ιντερλευκίνης-1, της ιντερλευκίνης-6 και του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου. Η αδιπνονεκτίνη φαίνεται να είναι ένας ρυθμιστικός παράγοντας του μεταβολισμού των λιπιδίων και της συστηματικής φλεγμονής. Ένα χαμηλό επίπεδο αδιπνονεκτίνης έχει επίσης συσχετιστεί με καρδιαγγειακή νόσο^[115].

Η μη σωστή αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη θέτει τα άτομα σε κίνδυνο για ισχαιμικά και αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια. Υπάρχουν συγκεκριμένα κλινικά πρότυπα ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε άτομα με διαβήτη. Για παράδειγμα, τα άτομα με διαβήτη είναι πιο πιθανό να έχουν αδυναμία των άκρων και δυσαρθρία ως σημεία κενотоπιώδους εγκεφαλικού εμφράγματος σε σύγκριση με εκείνα χωρίς διαβήτη^[116]. Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα έδειξαν ορισμένες σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση ενός οξέος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μεταξύ διαβητικών σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς (υψηλότερη συχνότητα υπέρτασης, υψηλότερος επιπολασμός κενотоπιώδους εγκεφαλικού, μικρότερο νευρολογικό έλλειμμα κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο σε διαβητικούς)^[117].

Η υπεργλυκαιμία είναι ένα κοινό φαινόμενο που παρουσιάζεται στην πρώιμη φάση ενός Α.Ε.Ε. και μπορεί να σχετίζεται με μια κατάσταση μη νηστείας και με οξεία αντίδραση στο στρες του οργανισμού. Τα αρχικά επίπεδα της γλυκόζης στο πλάσμα συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με φτωχά αποτελέσματα μετά την οξεία φάση ενός Α.Ε.Ε.. Η οξεία υπεργλυκαιμία αυξάνει την παραγωγή του γαλακτικού οξέος του εγκεφάλου, μειώνει την διάσωση του ισχαιμικού ιστού και προκαλεί μεγαλύτερο τελικό μέγεθος εμφράκτου^[118]. Η υπεργλυκαιμία επιπλέον επιδεινώνει περαιτέρω τις συνέπειες ενός εγκεφαλικού επεισοδίου αυξάνοντας το οξειδωτικό στρες, διεγείροντας συστηματική φλεγμονή και αυξάνοντας τη διαπερατότητα του φραγμού. Οι ασθενείς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο με διαβήτη και υπεργλυκαιμία παρουσιάζουν επίσης αυξημένη συσσώρευση και προσκόληση αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο. Για όλους αυτούς τους λόγους η σωστή διαχείριση της υπεργλυκαιμίας μετά από Α.Ε.Ε. είναι κρίσιμη για τη βελτίωση της έκβασης του εγκεφαλικού.

Παράλληλα νέα δεδομένα από παθοφυσιολογικές και επιδημιολογικές αναφορές, καθώς και από μελέτες που χρησιμοποιούν σύγχρονα ερευνητικά εργαλεία, έχουν πρόσφατα αυξήσει την κατανόησή μας για το πώς ο Σ.Δ.ΙΙ επηρεάζει δυσμενώς τον μεταβολισμό των οστών και αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος. Μία μετα-ανάλυση 12 μελετών έδειξε ότι τόσο άνδρες όσο και γυναίκες με Σ.Δ.ΙΙ έχουν έναν σχετικό κίνδυνο 1,7 (95% CI: 1,3-2,2) να παρουσιάσουν κάταγμα ισχίου^[119]. Μεταγενέστερες μελέτες έχουν καταλήξει σε παρόμοια αποτελέσματα^[120-121], με άμεση συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας του διαβήτη και του αυξημένου καταγματικού κινδύνου^[122].

Δεδομένου αυτού του αυξημένου κινδύνου κατάγματος, προκαλεί ίσως έκπληξη το γεγονός ότι η μέση οστική πυκνότητα είναι γενικά υψηλότερη σε στους πάσχοντες από διαβήτη σε σύγκριση με αυτούς με φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα^[123]. Αυτό το παράδοξο της υψηλότερης BMD σε συνδυασμό με περισσότερα κατάγματα μπορεί να αποδοθεί σε συχνότερα τραύματα, καθώς ο διαβήτης συνδέεται με αυξημένη συχνότητα πτώσεων. Ωστόσο, σε μελέτες που η συχνότητα πτώσης ελεγχόταν, ο διαβήτης παρέμενε ανεξάρτητα συνδεδεμένος με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος^[124].

Ένας σημαντικός παράγοντας που μπορεί να συμβάλει στο παράδοξο αυξημένων καταγμάτων παρά τη φυσιολογική BMD είναι η μικροαρχιτεκτονική ανωμαλία. Η αυξημένη πορωτικότητα του φλοιώδους οστού, καθοριστικός παράγοντας της ευθραυστότητας των οστών, έχει αναφερθεί σε κατάγματα κερκίδας και κνήμης διαβητικών γυναικών^[125]. Διαταραχές του σπογγώδους οστού μπορεί επίσης να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο. Ο Leslie και συν. έχει πρόσφατα δείξει ότι μέτρηση της της πυκνότητας του σπογγώδους οστού της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό προγνωστικό παράγοντα αυξημένου κινδύνου κατάγματος στο διαβητικούς ασθενείς^[126].

Εκτός από τις πιθανές δομικές ανωμαλίες, άλλες ανωμαλίες που σχετίζονται με τις ιδιότητες των υλικών του οστού και της δυναμικής μπορεί να συμβάλλουν στον αυξημένο καταγματικό κίνδυνο που παρατηρείται στο Σ.Δ.ΙΙ. Η συσσώρευση των τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) στην οργανική θεμέλια ουσία των οστών οδηγεί σε περισσότερο εύθραυστα οστά που έχουν χάσει την αντοχή τους και είναι λιγότερο ικανά να παραμορφωθούν πριν από τη θραύση^[127]. Τέλος μελέτες που αφορούν τους δείκτες οστικής ανακατασκευής έχουν επίσης εντοπίσει μια δυσανάλογη μείωση του σχηματισμού των οστών σε ασθενείς με Σ.Δ.ΙΙ^[128]. Είναι ενδιαφέρον ότι τα επίπεδα της σκληροστίνης αίματος, ενός αποκλειστικού προϊόντος των οστεοκυττάρων που αναστέλλει την αναβολική οδό Wnt/ β -κατενίνης και κατ'επέκταση την οστική κατασκευή, αυξάνονται σε τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς, υποδηλώνοντας μια πιθανή διαταραχή στη μηχανοστατική λειτουργία και την μηχανοεπαγωγή^[129].

Καθώς η συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη συνεχίζει να αυξάνεται, είναι απαραίτητο να κατανοηθεί ο αυξημένος κίνδυνος αγγειακών συμβαμάτων και καταγμάτων σε αυτόν τον πληθυσμό. Με τις τρέχουσες θεραπείες οι πάσχοντες ασθενείς είναι πιθανό να ζουν περισσότερο και οι αγγειακές και σκελετικές ανησυχίες μπορεί να γίνουν πιο διαδεδομένες. Η συνεχής έρευνα στους υποκείμενους μηχανισμούς υπόσχεται να προωθήσει την κατανόησή μας για την εμφάνιση εγκεφαλικών και οστεοπορωτικών καταγμάτων στον διαβήτη.

2.2.7 Φάρμακα

Ο ηλικιωμένος πληθυσμός διατρέχει τον κίνδυνο πολυφαρμακίας και, ως εκ τούτου, κινδυνεύει επίσης από την επαγόμενη από φάρμακα οστεοπόρωση. Οι επιδημιολογικές μελέτες παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες για τα φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν μείωση της οστικής παραγωγής, αύξηση της οστικής καταστροφής, νεφρική ασβεστιουρία και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Ενώ τα γλυκοκορτικοειδή είναι η συνηθέστερη αιτία αυτού του τύπου δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης, δεν φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Α.Ε.Ε.. Η χρήση όμως πολλών άλλων θεραπευτικών παραγόντων μπορεί να θέσει τους ασθενείς σε κίνδυνο για σημαντική απώλεια οστού και κάταγμα, παράλληλα όμως να αυξήσει και τον κίνδυνο εμφάνισης ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (Πίνακας 2-1).

Πίνακας 2-1. Φάρμακα που αυξάνουν τον τον κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος και Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου.

Φάρμακα

1. Ορμονικές Θεραπείες
 - α. Ταμοξιφαίνη
 - β. Αναστολείς αρωματάσης (αναστροζόλη, εξαμεστάνη, λετροζόλη)
 - γ. GnRH – αγωνιστές
2. Θυρεοειδικές ορμόνες
3. Παράγοντες που δρουν στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
 - α. Αντιεπιληπτικά (κυρίως η φαινυτοΐνη)
 - β. Αντικαταθλιπτικά (SSRIs, τρικυκλικά)
 - γ. Αντιψυχωσικά (κυρίως τα κλασικά, όπως χλωροπρομαζίνη και αλοπεριδόλη)
4. Αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Τα οιστρογόνα και η τεστοστερόνη είναι σημαντικοί ρυθμιστές της διαδικασίας ανακατασκευής των οστών, επομένως δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι η πρωτοπαθής οστεοπόρωση σχετίζεται με μείωση των συγκεντρώσεων αυτών των ορμονών μετά την εμμηνόπαυση. Παρομοίως, η ανεπάρκεια τεστοστερόνης είναι η πιο συνηθισμένη αιτία της οστεοπόρωσης στους άνδρες, αν και ο ρόλος της τεστοστερόνης δεν είναι τόσο απλός όπως εθεωρείτο παλαιότερα. Είναι ευρέως αποδεδειγμένο ότι φάρμακα που αναστέλλουν την έκκριση ή που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των ορμονών του φύλου έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν οστεοπόρωση. Αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνουν τους αναστολείς της αρωματάσης (AIs) και τους αγωνιστές της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH) που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία καρκίνου του μαστού και του προστάτη, καθώς και της αντισυλληπτικής οξείκης μεδροξυπρογεστερόνης (DMPA)^[130].

Η ταμοξιφαίνη που ανήκει στους αποκαλούμενους «Εκλεκτικούς Τροποποιητές των Οιστρογονικών Υποδοχέων», παρουσιάζοντας ποικιλομορφία στις βιολογικές της επιδράσεις στους διάφορους ιστούς, που μπορεί να κυμαίνονται από αμιγώς αντιοιστρογονικές έως αμιγώς οιστρογονικές αυξάνει τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής, αλλά είναι ασαφές ως προς τις επιπτώσεις αυτού του κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο. Ωστόσο μια μετα-ανάλυση μελετών με ασθενείς με καρκίνο του μαστού που έλαβαν ταμοξιφαίνη έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και οποιουδήποτε τύπου Α.Ε.Ε. κατά 82% κατά 29% αντίστοιχα, σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, αν και οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι ο απόλυτος κίνδυνος ήταν μικρός^[131]. Ο αξιοσημείωτος αυξημένος κίνδυνος για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο προτάθηκε να είναι συνέπεια της αύξησης της θρομβώσεως που σχετίζεται με την ταμοξιφαίνη.

Ο κίνδυνος εγκεφαλοαγγειακών και θρομβοεμβολικών επεισοδίων έχει διαπιστωθεί ότι είναι σημαντικά υψηλότερος από τη χορήγηση ταμοξιφαίνης από τους αναστολείς της αρωματάσης. Για παράδειγμα, η αναστροζόλη συσχετίστηκε με σημαντικά λιγότερα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ($P = 0,0006$) και θρομβοεμβολικά επεισόδια ($P = 0,0006$) από την ταμοξιφαίνη στη δοκιμή ATAC^[132]. Τα αποτελέσματα της μελέτης IES έδειξαν επίσης ότι τα θρομβοεμβολικά επεισόδια είναι συχνότερα με ταμοξιφαίνη από ότι η εξαμεστάνη ($P = 0,007$)^[133]. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια με τη λετροζόλη σε δόση 2,5 mg σε μια μελέτη σε σύγκριση με την οξική μεγεστρόλη για προχωρημένο καρκίνο του μαστού (Πίνακας 2-2)^[134].

Πίνακας 2-2. Επίπτωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων με αναστολείς αρωματάσης (Τροποποιημένο από Br J Cancer. 2005)

Θρομβοεμβολικά συμβάντα (% των ασθενών)

Μελέτη αναφοράς	Αναστολείς αρωματάσης	Φάρμακο σύγκρισης	p-value
ATAC (2002)	Αναστροζόλη 64 (2.1%)	Ταμοξιφαίνη 109 (3.5%)	=0.0006
Coombes et al (2004) (IES Trial)	Εξαμεστάνη 30 (1.3%)	Ταμοξιφαίνη 55 (2.4%)	=0.007
Dombornowsky et al (1998)	Λετροζόλη 2.5mg 1 (0%)	Οξική μεγεστρόλη 15 (7.9%)	άγνωστο
Goss et al (2003)	Λετροζόλη 0.5 mg 88 (4.1%)	Εικονικό φάρμακο 77 (3.6%)	=0.4

Η οστική απώλεια είναι μια γνωστή συνέπεια του υπογοναδισμού και κατά συνέπεια μια πιθανή επιπλοκή των αγωνιστών της GnRH. Η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων ανακοίνωσε μια προειδοποίηση ασφάλειας για τους αγωνιστές της GnRH ότι μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου στους άντρες που λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη^[135]. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι φάρμακα αυτά μπορούν να προκαλέσουν την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου, το οποίο με τη σειρά του θα μπορούσε να επιταχύνει την αθηροσκληρωτική διαδικασία και στη συνέχεια να οδηγήσει σε αυξημένη νοσηρότητα εγκεφαλικού επεισοδίου^[136]. Σε μια μελέτη κοορτής που εξέτασε τη σχέση μεταξύ της GnRH και του εγκεφαλικού επεισοδίου σε μια μέση παρακολούθηση των 2,6 ετών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η GnRH σχετίζεται σημαντικά με τη νοσηρότητα από εγκεφαλικό επεισόδιο (προσαρμοσμένη HR = 1,18, P = 0,03)^[137]. Από την άλλη τα διαθέσιμα αποτελέσματα μελετών παρέχουν τη διαβεβαίωση ότι η χρήση της οξεικής μεδροξυπρογεστερόνης δεν συσχετίζεται με σημαντική αύξηση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου^[138].

Ο υπερθυρεοειδισμός και η θεραπεία αντικατάστασης του υποθυρεοειδισμού σχετίζονται με οστική απώλεια. Η κολπική μαρμαρυγή είναι ένας παράγοντας κινδύνου για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ο υπερθυρεοειδισμός είναι μια αιτία κολπικής μαρμαρυγής. Ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός που σχετίζεται επίσης με κολπική μαρμαρυγή μπορεί να οφείλεται σε υπερβολική θεραπεία αντικατάστασης του θυρεοειδούς. Ωστόσο, δεν είναι σαφές εάν η θεραπεία υποκατάστασης της θυρεοειδικής λειτουργίας είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την κολπική μαρμαρυγή σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό επεισόδιο.

Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί με τους οποίους τα αντιεπιληπτικά φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον μεταβολισμό των οστών. Αρχικά, θεωρήθηκε ότι τα αντιεπιληπτικά που είναι ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 (όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η φαινοτοΐνη) μπορεί να αυξήσουν το μεταβολισμό της βιταμίνης D, οδηγώντας σε μείωση της απορρόφησης του ασβεστίου, επακόλουθη αύξηση της παραθορμόνης και αυξημένη οστική απώλεια. Έχει επίσης υποδειχθεί ότι η επαγωγή του

κυτοχρώματος οδηγεί σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις κυκλοφορούντων οιστρογόνων και τεστοστερόνης, με αποτέλεσμα απώλεια οστικής μάζας. Ωστόσο, πολλά αντιεπιληπτικά φάρμακα που δεν επηρεάζουν το μεταβολισμό του κυτοχρώματος σχετίζονται με απώλεια οστικής μάζας, υποδεικνύοντας ότι άλλοι μηχανισμοί είναι πιθανόν υπεύθυνοι^[130]. Έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς με επιληψία έχουν υψηλότερη νοσηρότητα και θνητότητα που σχετίζεται με εγκεφαλικά επεισόδια, οδηγώντας στην υποψία ότι τα αυξημένα αυτά μπορεί να σχετίζονται με την έκθεση σε αντιεπιληπτικό φάρμακο. Μια μελέτη προσπάθησε να αξιολογήσει συγκριτικά τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε Ασιάτες ενήλικες ασθενείς με ιστορικό επιληψίας που λαμβάνουν φαινυτοΐνη, βαλπροϊκό οξύ ή καρβαμαζεπίνη και κατέληξε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν υψηλότερος στους ασθενείς που λάμβαναν φαινυτοΐνη σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν καρβαμαζεπίνη ή βαλπροϊκό οξύ^[139].

Υπάρχει μια καλά τεκμηριωμένη σχέση μεταξύ της χρήσης αντικαταθλιπτικών και αντιψυχωσικών φαρμάκων και της επίδρασης τους στον οστικό μεταβολισμό και τον αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων. Νεότερες μελέτες διαπίστωσαν όμως ότι η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού Α.Ε.Ε. , καθώς και με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, ιδιαίτερα για τα ισχαιμικά επεισόδια. Μια μελέτη σε ηλικιωμένα άτομα έδειξε ότι μόνο οι ειδικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, ιδιαίτερα ως βραχυπρόθεσμο αποτέλεσμα της θεραπείας^[140]. Μια νεότερη μελέτη κατέληξε στο ότι όλα τα αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά, SSRIs ή άλλη ομάδα) αύξαναν τον κίνδυνο υποτροπής των ισχαιμικών εγκεφαλικών^[141].

Παρομοίως και τα αντιψυχωσικά φάρμακα φάνηκε ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Α.Ε.Ε. Μάλιστα μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη κοορτής συνέκρινε τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν κλασικά αντιψυχωσικά σε σχέση με αυτούς που λαμβάνουν άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα. Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε έναν μεγαλύτερο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου με χλωροπρομαζίνη και αλοπεριδόλη (κλασικά αντιψυχωσικά) σε σύγκριση με τη

ρισπεριδόνη (άτυπο αντιψυχωσικό) στους ηλικιωμένους. Αξίζει να σημειωθεί ότι η χλωροπρομαζίνη τριπλασίασε τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου μεταξύ των μακροχρόνιων χρηστών (περισσότερο από 150 ημέρες). Οι γυναίκες και οι ασθενείς με άνοια εμφάνισαν σχεδόν 5 φορές αυξημένο κίνδυνο σε σύγκριση με τους χρήστες της ρισπεριδόνης^[142].

Όσον αφορά την σχέση μεταξύ χρήσης αναστολέων αντλίας πρωτονίων (PPIs) και κατάγματος του ισχίου, αυτή προέκυψε από διάφορες μελέτες που έδειξαν μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου σε ασθενείς που λαμβάνουν PPIs. Άλλα δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα φάρμακα αυτά έχουν άμεση επίδραση στον οστικό μεταβολισμό, αφού αντλίες πρωτονίου έχουν ταυτοποιηθεί σε οστεοκλάστες. Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων φαίνεται να επηρεάζουν την οστική πυκνότητα των αντρών και όχι των γυναικών, αυξάνοντας τον κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος, ιδιαίτερα του ισχίου^[130]. Από πρόσφατες μελέτες φάνηκε ότι η χρήση PPIs σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και ο κίνδυνος αυτός είναι ανεξάρτητος από την λήψη αντιαίμοπεταλιακών φαρμάκων. Εντούτοις, πρέπει να δίδεται προσοχή όταν εξετάζεται η κλινική σημασία αυτής της συσχέτισης, καθώς το μέγεθος της ήταν μέτριο και η σχέση αίτιου-αποτελέσματος παρέμεινε να καθοριστεί^[143-144].

Τέλος η πιογλιταζόνη, η μοναδική θειαζολιδινεδιόνη που κυκλοφορεί στην χώρα μας και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος λόγω μείωσης της οστικής μάζας, αφού διεγείρει την διαφοροποίηση πρόδρομων μεσεγχυματικών κυττάρων προς λιποκύτταρα και όχι προς οστεοβλάστες^[145], δεν φαίνεται να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Αντιθέτως η προσθήκη της σε διαβητικούς ασθενείς μετά από ισχαιμικό εγκεφαλικό ή παροδικό αγγειακό επεισόδιο μείωσε τον κίνδυνο για νέο εγκεφαλικό ή μείζον καρδιαγγειακό συμβάν^[146].

2.2.8 Διάφορες παθήσεις

Διαφορετικές παθήσεις από διαφορετικά όργανα και ανατομικά συστήματα έχουν ενοχοποιηθεί ως προδιαθεσικοί παράγοντες για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστεοπορωτικού κατάγματος, αλλά και αγγειακής νόσου. Διαταραχές του θυρεοειδούς αδένα, κυρίως ο υπερθυρεοειδισμός, επηρεάζουν τον ρυθμό οστικής εναλλαγής. Η περίσσεια θυροξίνης στο αίμα αυξάνει τον ρυθμό οστικής εναλλαγής, μειώνοντας έτσι την οστική πυκνότητα και αυξάνοντας τον κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος. Αυξημένο κίνδυνο κατάγματος εμφανίζουν και όσοι πάσχουν από υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό (κατεσταλμένη TSH, με φυσιολογικά επίπεδα T4)^[147]. Ο υπερθυρεοειδισμός συνδέεται επίσης με κολπική μαρμαρυγή και καρδιοεμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Στον κλινικά εμφανή υπερθυρεοειδισμό, το καρδιοεμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο συσχετίζεται σαφώς με θυρεοτοξική κολπική μαρμαρυγή, ενώ στον υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό με επίπεδα TSH <0,1 mU / L η συχνότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής αυξάνεται και συνεπώς αυξάνεται και ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου^[148].

Από το πεπτικό σύστημα οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, κυρίως η ελκώδης κολίτιδα, και ηπατικές παθήσεις μπορούν να συμβάλλουν σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειακών εγκεφαλικών και καταγμάτων. Η αιτιολογία της οστεοπόρωσης και ο αυξημένος κίνδυνος κατάγματος σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου περιλαμβάνει διάφορους παράγοντες, όπως ανεπάρκεια βιταμίνης D, συστηματική φλεγμονή, δυσαπορρόφηση και υποσιτισμό αλλά και χρήση από του στόματος κορτικοστεροειδών^[149]. Η θρόμβωση είναι μια γνωστή επιπλοκή των φλεγμονωδών νόσου του εντέρου, ιδιαίτερα η φλεβική θρόμβωση και όχι η αρτηριακή που μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλικό. Ωστόσο στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί περιστατικά εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με έξαρση ελκώδους κολίτιδας και που μπορεί να οφείλονται στην προπηκτική κατάσταση που συνδέεται με αυτή τη νόσο^[150].

Ολοένα και περισσότερο αναγνωρίζεται το γεγονός ότι ασθενείς με ηπατική νόσο αναπτύσσουν οστική απώλεια που μπορεί να είναι αρκετά σοβαρή ώστε να οδηγήσει σε μη τραυματικά κατάγματα και έτσι να μειώσει σημαντικά την ποιότητα και το προσδόκιμο ζωής. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός της σχετιζόμενης με το ήπαρ οστεοπόρωσης είναι μεταξύ 20-420 / 100.000 του γενικού πληθυσμού και θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη ότι μέχρι 40% των ασθενών με χρόνια ηπατική νόσο μπορεί να παρουσιάσουν κάταγμα. Χαμηλή βιταμίνη D, υπογοναδισμός, δυσαπορρόφηση βιταμίνης K, αλλά και θεραπεία με κορτικοστεροειδή είναι μερικές από τις αιτίες που οι ηπατικές παθήσεις οδηγούν σε δευτεροπαθή οστεοπόρωση^[151]. Ταυτόχρονα οι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, το τελικό στάδιο των περισσότερων ηπατικών παθήσεων, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο, ιδιαίτερα αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, σύμφωνα με νέα μελέτη. Στη μελέτη αυτή μετά από προσαρμογή για δημογραφικά χαρακτηριστικά και παράγοντες κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου, οι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος είχαν 40% υψηλότερο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο σε σχέση με τους συνομηλικούς τους χωρίς κίρρωση. Η συσχέτιση ήταν ισχυρότερη για ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (ICH) και υποαραχνοειδή αιμορραγία (SAH) από ότι για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, πιθανότατα λόγω των διαταραχών πήξης που παρατηρούνται στην κίρρωση^[152].

Η οστεοπόρωση είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η μείωση της οστικής πυκνότητας και τα αυξημένα κατάγματα, ιδιαίτερα εκείνα των σπονδύλων, μπορεί να οφείλεται σε διάφορους κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως η μεγαλύτερη ηλικία, το κάπνισμα, το χαμηλό σωματικό βάρος, η μειωμένη σωματική δραστηριότητα, αλλά και σε παράγοντες ειδικούς για την Χ.Α.Π. όπως είναι η συστηματική φλεγμονή, η πνευμονική δυσλειτουργία, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D και η θεραπεία με κορτικοστεροειδή^[153]. Από μια πρόσφατη ανασκόπηση φάνηκε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο και αυτό είναι ακόμη υψηλότερο στις πρώτες εβδομάδες μετά από οξεία έξαρση. Οι μηχανισμοί που συνδέουν τη ΧΑΠ και το εγκεφαλικό επεισόδιο δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Οι κοινοί παράγοντες κινδύνου (γήρανση και κάπνισμα) και οι συσχετισμοί με την ανάπτυξη παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου είναι

πιθανό να είναι σημαντικοί. Επιπλέον, προτείνεται ότι η συστηματική φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες μπορούν ανεξάρτητα να αυξήσουν τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου προάγοντας την δυσλειτουργία της εγκεφαλικής αρτηρίας και συνεπώς την αγγειακή ανεπάρκεια και αυξάνοντας την ευαισθησία στα θρομβωτικά γεγονότα λόγω της υπερβολικής ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Έτσι, η στόχευση αυτών των οδών μπορεί να είναι ο τρόπος πρόληψης του εγκεφαλικού επεισοδίου στη ΧΑΠ^[154].

Πολλές μελέτες έχουν σχεδιαστεί για τον προσδιορισμό των επιπτώσεων της οστεοπόρωσης και των σχετικών καταγμάτων ευθραυστότητας στις διάφορες ρευματικές νόσους. Αρκετές από αυτές ανέφεραν ότι η αναπηρία και η μειωμένη κινητικότητα που οφείλονται σε λειτουργική βλάβη είναι από τους σημαντικότερους καθοριστικούς παράγοντες της απώλειας οστού σε διάφορες ρευματικές ασθένειες, ενώ άλλες ταυτόχρονα επιβεβαίωναν την επιζήμια επίδραση της ανεξέλεγκτης δραστηριότητας της νόσου στην πυκνότητα των οστών. Από αυτή την άποψη, η καταστολή της φλεγμονής παραμένει πιθανώς το κύριο μέλημα κατά την εξέταση των επιλογών θεραπείας. Εκτός από αυτές τις μεταβλητές, οι φαρμακολογικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται συνήθως στη θεραπεία αυτών των καταστάσεων έχουν πιθανώς συμπληρωματική επίδραση στην απώλεια οστού σε ρευματικούς ασθενείς. Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξαν σαφώς ότι οι ασθενείς που έχουν ρευματοειδή αρθρίτιδα, συστηματικό ερυθρεματωδή λύκο ή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι σε αυξημένο κίνδυνο για οστεοπορωτικά κατάγματα^[155]. Η βλάβη του εγκεφάλου από οποιοδήποτε τύπο εγκεφαλικού επεισοδίου, από το ισχαιμικό, έως το αιμορραγικό και την σιωπηλή αγγειακή βλάβη, αυξάνεται στις περισσότερες ρευματικές ασθένειες και ιδιαίτερα σε ασθενείς < 50 ετών. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα, Ο συστηματικός ερυθρεματωδής λύκος, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, η ουρική αρθρίτιδα και σε μικρότερο βαθμό η ψωρίαση συσχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Αν και ο αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να αντανάκλα τον τρόπο ζωής των ασθενών με ρευματικά νοσήματα, η πιθανότητα η αυξημένη συστηματική φλεγμονή να επηρεάζει άμεσα τον εγκέφαλο υποδηλώνεται από τον υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε φλεγμονώδεις έναντι μη φλεγμονωδών αρθροπαθειών^[156].

Τέλος διάφορες αιματολογικές νόσοι, όπως το πολλαπλούν μυέλωμα και οι πρόδρομες μορφές του, παρουσιάζουν ενδείξεις οστικής νόσου και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων, με καταστροφικές κλινικές επιπτώσεις για τους ασθενείς αύξηση της θνητότητας^[157]. Ωστόσο, η συσχέτιση μεταξύ του πολλαπλού μυελώματος και των εγκεφαλικών αγγειακών συμβαμάτων παραμένει ασαφής. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου αυξάνεται στον τύπο με κ ελαφριές αλύσους, στους ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα και προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και σε αυτούς με νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη >2 mg/dl)^[158].

2.2.9 Κοινοί παράγοντες του οστικού και αγγειακού μεταβολισμού

Τα τελευταία χρόνια πολλές κλινικές μελέτες επιβεβαίωσαν την συσχέτιση μεταξύ οστεοπόρωσης και αγγειακής ασβεστοποίησης, ενός σαφώς καθορισμένου ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις και θνησιμότητα. Η σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της οστεοπόρωσης και της αγγειακής ασβεστοποίησης δείχνουν ότι αυτές οι δύο διαδικασίες έχουν κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς. Πολλοί παράγοντες συμπεριλαμβανωμένων πρωτεϊνών (όπως οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες, ο συνδέτης του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κ B, η οστεοπροτεγερίνη, η πρωτεΐνη Gla της θεμέλιας ουσίας και οι καθεψίνες), της παραθορμόνη, των φωσφορικών, των οξειδωμένων λιπιδίων και των βιταμινών D και K εμπλέκονται στον μεταβολισμό των οστών και των αγγείων, αποδεικνύοντας την αλληλεπίδραση αυτών των δύο, φαινομενικά άσχετων συνθηκών και επιβεβαιώνοντας τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με οστεοπόρωση^[159].

3. Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για οστεοπορωτικού τύπου κάταγμα

3.1 Παθοφυσιολογικοί παράγοντες της οστεοπόρωσης μετά από Α.Ε.Ε.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί στην αρχή, το εγκεφαλικό αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων που οδηγεί τους ασθενείς σε περαιτέρω αναπηρία. Η κλινική σημασία της οστεοπόρωσης μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο είναι ότι έχει ως αποτέλεσμα την σκελετική ευθραυστότητα και τον αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων, κυρίως του ισχίου^[26,28]. Τα κατάγματα είναι συνήθως το γεγονός που προκαλεί την προσοχή τόσο των ασθενών με εγκεφαλικό επεισόδιο όσο και των γιατρών, με τις επιπλοκές τους να οδηγούν σε αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα αλλά και σε αυξημένο κόστος υγειονομικής περίθαλψης.

Το εγκεφαλικό επεισόδιο συχνά ακολουθείται από εκτεταμένη απώλεια οστικής μάζας, αυξάνοντας κατακόρυφα τον κίνδυνο κατάγματος στους επιζώντες. Η οστική απώλεια ξεκινά τις πρώτες ημέρες αμέσως μετά την εγκεφαλική βλάβη και αυξάνεται προοδευτικά μέχρι τον 3ο-4ο μήνα μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο^[160-161]. Η οστική απώλεια εξελίσσεται με ρυθμό που σταδιακά ελαττώνεται σχεδόν μέχρι το τέλος του πρώτου έτους μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο^[162] και εν συνεχεία πιθανότατα επιτυγχάνεται ένας σταθερός ρυθμός, που οδηγεί σε μια κατάσταση μόνιμης οστικής απώλειας και σε επακόλουθο αυξημένο κίνδυνο κατάγματος^[163]

Ο βασικός μηχανισμός στην οστεοπόρωση μετά από Α.Ε.Ε. δεν είναι ακόμα καλά κατανοητός. Μερικοί αιτιολογικοί παράγοντες έχουν εξαχθεί από μελέτες παρατήρησης, είτε σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είτε σε άτομα που επηρεάζονται από άλλες παθολογίες του κεντρικού νευρικού συστήματος και περιλαμβάνουν την πάρεση και την μειωμένη κινητικότητα, καθώς και ενδοκρινικούς, διαιτητικούς και φαρμακευτικούς παράγοντες.

Όσον αφορά την πάρεση και το μειωμένο φορτίο των οστών, φαίνεται ότι στα ημιπληγικά άτομα, η μειωμένη κινητικότητα είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της οστικής απώλειας και η διάρκεια της ακινητοποίησης είναι πιθανώς ένας επιπλέον παράγοντας^[164]. Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός της οστεοπενίας που προκαλείται από την ακινητοποίηση δεν είναι σαφώς κατανοητή. Σε ασθενείς με βλάβη του νωτιαίου μυελού, έχει παρατηρηθεί αυξημένη οστική ανακατασκευή, οδηγώντας σε αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα και καταστολή του οστεοβλαστικού ερεθίσματος^[165]. Η αυξημένη οστική απορρόφηση μπορεί να οδηγήσει σε ένα φαινόμενο γνωστό ως υπερασβεστιαϊμία ακινητοποίησης, που σε ασθενείς με Α.Ε.Ε., οι οποίοι συχνά είναι ηλικιωμένοι, είναι ηπιότερη και σχετίζεται στενά με την διάρκεια της ακινητοποίησης^[162].

Οι μεταβολές του άξονα της βιταμίνης-D-παραθορμόνης (PTH) πιθανότατα παίζουν σημαντικό ρόλο στην οστεοπόρωση μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο. Στον ηλικιωμένο πληθυσμό, ο οποίος διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου, το έλλειμμα της βιταμίνης D είναι δραματικά διαδεδομένο^[166] και αρκετές μελέτες έδειξαν ότι έως και 83% των ασθενών που νοσηλεύονταν σε κέντρα αποκατάστασης είχαν ανεπάρκεια της βιταμίνης D^[167]. Επιπλέον, οι ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο έχουν συχνά μειωμένη κινητικότητα, που δεν τους επιτρέπει την παραμονή τους σε εξωτερικούς χώρους, με αποτέλεσμα μειωμένη έκθεση στον ήλιο και επακόλουθο έλλειμμα βιταμίνης D^[168]. Ένας άλλος ενδοκρινικός παράγοντας που μπορεί να συμμετέχει στην εμφάνιση οστεοπόρωσης μετά από Α.Ε.Ε. είναι η έλλειψη της βιταμίνης K. Αυτή είναι απαραίτητη για την καρβοξυλίωση της πρωτεΐνης Gla, η οποία με την σειρά της έχει σημαντικό ρόλο στην δημιουργία της οστικής θεμέλιας ουσίας^[169-170]. Τα μειωμένα επίπεδα πρωτεΐνης Gla που κυκλοφορούν στο αίμα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος του ισχίου^[171]. Στα ημιπληγικά άτομα έχει παρατηρηθεί ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης K, ιδιαίτερα της βιταμίνης K1, σχετίζεται με χαμηλή οστική πυκνότητα και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος του ισχίου στην παρετική πλευρά^[172].

Οι ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο διατρέχουν υψηλό κίνδυνο κακής διατροφής για διάφορους λόγους, όπως είναι η ηλικία, η μειωμένη κινητικότητα, η δυσφαγία, τα γνωστικά ελλείμματα και η κοινωνική απομόνωση. Ο υποσιτισμός μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της προσφοράς βιταμίνης D και K, με τις προαναφερθείσες πιθανές συνέπειες στον σχηματισμό οστού. Επιπλέον, ο υποσιτισμός συχνά οδηγεί σε ανεπάρκεια βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος. Σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο, τα μειωμένα επίπεδα αυτών των δύο βιταμινών είναι συνηθισμένα και σχετίζονται με δευτεροπαθή υπερομοκυστεϊναιμία, η οποία με την σειρά της σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος λόγω αλλοίωσης του σχηματισμού οστικής θεμέλιας ουσίας^[173]. Σε ηλικιωμένους ασθενείς με χρόνια αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο η χορήγηση συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος και μεθυλκοβαλαμίνης για 2 χρόνια ήταν σε θέση να ελαττώσει τον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου^[174].

Στα εγκεφαλικά επεισόδια η χρήση αντιπηκτικών από του στόματος γίνεται όλο και συχνότερη. Ο Sato και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι οι ημιπληγικοί ασθενείς από εγκεφαλικό επεισόδιο που έλαβαν θεραπεία με βαρφαρίνη είχαν μεγαλύτερη μείωση της οστικής πυκνότητας σε σύγκριση με τους ασθενείς με ημιπληγία που δεν έλαβαν αντιπηκτικά. Σε αυτούς τους ασθενείς, η οστική απώλεια προκλήθηκε πιθανότατα από ανεπάρκεια της βιταμίνης K1 και κατά συνέπεια μειωμένη πρωτεΐνη Gla στον ορό, οφειλόμενη στη λήψη βαρφαρίνης^[175]. Η κλασική ηπαρίνη είναι ένα άλλο φάρμακο που χορηγούσαν παλαιότερα συνήθως μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, το οποίο μπορεί να προκαλέσει οστεοπόρωση. Ωστόσο στις μέρες μας η χρήση ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους έχει μειώσει σημαντικά αυτό το πρόβλημα. Τέλος όπως έχει ήδη περιγραφεί σε άλλη ενότητα, η χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση.

3.2 Πτώσεις και κίνδυνος οστεοπορωτικών καταγμάτων σε ασθενείς με Α.Ε.Ε.

Οι πτώσεις επί του εδάφους και τα σχετιζόμενα με αυτές κατάγματα αποτελούν ένα μείζον πρόβλημα υγείας για τα ηλικιωμένα κυρίως άτομα, αφού συνδέονται με αξιοσημείωτη θνησιμότητα, νοσηρότητα, μειωμένη λειτουργικότητα και επιφέρουν τεράστιο οικονομικό κόστος στην κοινωνία. Οι συνέπειες ενός εγκεφαλικού επεισοδίου περιλαμβάνουν σωματικά, γνωστικά και ψυχολογικά ελλείματα και συχνά πτώσεις. Αυτές είναι τόσο συχνές που το 14% έως 65% των ασθενών με Α.Ε.Ε. βιώνουν πτώσεις ενώ βρίσκονται στο νοσοκομείο^[21,176-177] και έως 73% των επιζώντων ενός εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσιάζουν πτώση τους πρώτους 6 μήνες μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο^[178-179]. Τα ποσοστά αυτά είναι υψηλότερα από ό, τι για τους ηλικιωμένους στον γενικό πληθυσμό ^[179], τετραπλασιάζοντας παράλληλα τον κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος^[180].

Οι πτώσεις σε ασθενείς με προηγούμενο Α.Ε.Ε. αφορούν κυρίως γυναίκες, με προβλήματα ισορροπίας, ζάλη ή ίλιγγο, καθώς επίσης και μη ιδρυματικούς μακροχρόνια επιζήσαντες από Α.Ε.Ε. με καταθλιπτική συνδρομή^[181-182]. Αυξημένο κίνδυνο πτώσεων εμφανίζουν επίσης εκείνοι με ελλείματα κινητικότητας και σημαντική μείωση της λειτουργικότητας των άνω άκρων^[183]. Συνεπώς, η πρόληψη των πτώσεων είναι ζωτικής σημασίας για τους επιζήσαντες του εγκεφαλικού επεισοδίου, τους ανθρώπους που τους φροντίζουν και την κοινωνία.

Μια άλλη αιτία οστεοπορωτικού τύπου κατάγματος σε ασθενείς με εγκεφαλικό είναι η ημιοστεοπόρωση των παρετικών μελών (απώλεια οστικής μάζας κυρίως το 1^ο έτος μετά το Α.Ε.Ε.) που μπορεί να οφείλεται είτε στην μειωμένη κινητικότητα του παρετικού άκρου λόγω του αυξημένου φόβου πτώσεων, είτε στην πολύ γρήγορη φόρτιση αυτού^[22]. Αντιθέτως διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η επανέναρξη βάδισης μέσα στους 2 πρώτους μήνες μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο, ακόμα και με την βοήθεια άλλου ατόμου, μειώνει την οστική απώλεια μετά την ακινητοποίηση^[184].

Τα κατάγματα του ισχίου είναι τα πιο συχνά και σε διάφορες μελέτες η συχνότητα τους ήταν 2-4 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς με προηγούμενο εγκεφαλικό σε σχέση με τον πληθυσμό αναφοράς. Έως και το 30% των ασθενών με κάταγμα του αυχένα του μηριαίου οστού πεθαίνει μέσα στον πρώτο χρόνο από το εγκεφαλικό. Γυναικείο φύλο, μεγάλη ηλικία, χαμηλή γνωστική λειτουργία και εξάρτηση από τρίτους προ του εγκεφαλικού σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα του ισχίου. Σε ασθενείς με πάρεση τα περισσότερα κατάγματα αφορούν την παρετική πλευρά^[185-189]. Όλα τα άτομα υπέστησαν κάταγμα του ισχίου σε κλειστό χώρο, αφού είχαν λάβει εξιτήριο από το νοσοκομείο, κατά την εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων^[190].

Η προσοχή μας, λοιπόν, πρέπει να επικεντρωθεί στο γεγονός ότι τα τελευταία χρόνια το εγκεφαλικό επεισόδιο είναι ένας μείζων και αυξανόμενος παράγοντας κινδύνου για κάταγμα του ισχίου, καθώς επίσης και στην κακή έκβαση και την μειωμένη επιβίωση αυτών των ασθενών μετά το κάταγμα. Η πρόληψη των καταγμάτων είναι απαραίτητη και αποσκοπεί στη μείωση του κινδύνου πτώσης μετά το εγκεφαλικό και στην πρόληψη της εμφάνισης ημιοστεοπόρωσης των παρετικών μελών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι αδιαμφισβήτητο γεγονός ότι η βελτίωση του βιοτικού επιπέδου έχει οδηγήσει αφενός στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης του γενικού πληθυσμού στις σύγχρονες κοινωνίες, αφετέρου στην αυξημένη επίπτωση πολλών νοσημάτων. Η οστεοπόρωση και το αγγειακό εγκεφαλικό είναι δύο νοσήματα που εξαρτώνται άμεσα από την ηλικία και σήμερα επηρεάζουν την ζωή εκατομμυρίων ανθρώπων παγκοσμίως, με τεράστιες κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις.

Πολλοί από τους παράγοντες κινδύνου για την ανεξάρτητη εμφάνιση εγκεφαλικού και οστεοπορωτικών καταγμάτων είναι κοινοί. Ηλικία, φύλο και φυλή αποτελούν παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την εμφάνιση των δύο νοσημάτων και στους οποίους δεν μπορούμε να παρέμβουμε. Ωστόσο Α.Ε.Ε. και οστεοπόρωση μοιράζονται και μια πληθώρα άλλων παραγόντων, που αφορούν τον τρόπο ζωής, την διατροφή, την λήψη διαφόρων φαρμάκων και το ιστορικό ορισμένων ασθενειών, που μπορούν να τροποποιηθούν μέσω προληπτικών μέσων ενημέρωσης και εφαρμογής, καθώς και ορθών ιατρικών πρακτικών. Όλοι αυτοί οι παράγοντες κινδύνου αυξάνουν ανεξάρτητα τον κίνδυνο εμφάνισης των δυο αυτών νοσημάτων και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τον κίνδυνο ταυτόχρονης εμφανισής τους. Υιοθετώντας έναν πιο υγιεινό τρόπο ζωής, με αυξημένη φυσική δραστηριότητα, μεσογειακή διατροφή, αποφυγή καπνίσματος και αλκοόλ και σωστή ιατροφαρμακευτική περίθαλψη μπορούμε να ελαττώσουμε τον κίνδυνο εμφάνισης των δύο αυτών επώδυνων για τον άνθρωπο και την κοινωνία καταστάσεων.

Από την άλλη το Α.Ε.Ε αποτελεί από μόνο του παράγοντα κινδύνου για αυξημένη εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων, οδηγώντας τους ασθενείς σε περαιτέρω αναπηρία. Πτώσεις και ημιοστεοπόρωση των παρετικών μελών, συχνές συνέπειες ενός εγκεφαλικού, αυξάνουν τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Η διαχείριση των καταγμάτων μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο θα πρέπει να βασίζεται σε προσεκτική και περιεκτική αξιολόγηση των κινδύνων. Αρχικά θα πρέπει να αξιολογείται η ύπαρξη υπολειπόμενων νευρολογικών ελλειμάτων και να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην πρόληψη των πτώσεων σε αυτόν τον πληθυσμό (προγράμματα παρέμβασης στην οικία, εκπαίδευση ηλικιωμένων). Τέλος θα πρέπει να αξιολογούνται οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα, αλλά και για νέο εγκεφαλικό και να γίνονται οι κατάλληλες παρεμβάσεις (αλλαγή του τρόπου ζωής, σωστή διατροφή, τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής όπου χρειάζεται).

Βιβλιογραφία

1. Κορδιόλης Ν. Παθήσεις του Νευρικού Συστήματος Εκδ. Ζήτα. Αθήνα 1999.
2. Braunwald E., Fauci A., Kasper D., Hauser St., Longo D., Jameson L. Principles of Internal Medicine. Harrison's 16th edition, 2005.
3. Warlow CP., Dennis M.S., Gijin J. van, Hankey G., Sandercock P.A.G., Bamford JM., Wardlaw J. Stroke. A practical guide to management. Εκδ. Blackwell Science Ltd 1996.
4. Homer D et al. Trends in the incidence rates of stroke of Rochester Minnesota since 1935. Arch Neurol 1987; 22:245-251.
5. Klag MJ et al. Decline in stroke mortality, demographic trends. Stroke 1989; 20:14-21.
6. Report of the WHO Task Force on stroke and other Cerebrovascular Disorders. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, therapy. Stroke 1989; 20:1.407-31.
7. Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V. Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. Eur J Neurol 2000 Jan; 7(1):5-10.
8. Ralph L. Sacco, Scott E. Kasner, Joseph P. Broderick, Louis R. Caplan, J.J. (Buddy) Connors, Antonio Culebras, Mitchell S.V. Elkind, Mary G. George, Allen D. Hamdan, Randall T. Higashida, Brian L. Hoh, L. Scott Janis, Carlos S. Kase, Dawn O. Kleindorfer, Jin-Moo Lee, Michael E. Moseley, Eric D. Peterson, Tanya N. Turan, Amy L. Valderrama, Harry V. Vinters. and on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart

- Association/American Stroke Association, *Stroke*. 2013;44:2064-2089, originally published June 24, 2013
9. Angelo V.Vasiliadis· .Milorad Zikić. Current status of stroke epidemiology in Greece: A panorama. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* Volume 48, Issue 6, November–December 2014, Pages 449-457
 10. Caplan L. *Caplan's Stroke : A clinical Approach*. Ed Butterworth - Heinemann, 2000.
 11. Van Gijn., Dennis M. Issues and answers in stroke care. *Lancet*. 1998;352:23-27.
 12. Sandin K., Mason K. *Manual of stroke rehabilitation*. Ed. Butterworth – Heinemann. 1996.
 13. Eric H Yang, Mariclaire Cloutie. *Stroke Prevention Guidelines Updated*: Jan 11, 2016
 14. World Health Organization. *Classification of Diseases, Functioning and Disability*. International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM). Available at <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en>. Accessed : January 7, 2016.
 15. Wu CM., McLaughlin K., Lorenzetti DL., Hill MD., Manns BJ., Ghali WA. Early risk of stroke after transient ischemic attack : a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(22):2417-22.
 16. Amarenco P., Bogousslavsky J.,Caplan L.R., Donnan G.A., Hennerici M.G. Classification of Stroke Subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:493–501.
 17. Carda S., Cisari C., Invernizzi M., Bevilacqua M. Osteoporosis after Stroke: A Review of the Causes and Potential Treatments. *Cerebrovasc Dis* 2009;28:191-200.
 18. Kang Huo, Syed I Hashim, Kimberley L Y Yong, Hua Su and Qiu – Min Qu. Impact and risk factors of post – stroke bone fracture. *World J Exp Med*. 2016 Feb 20; 6(1): 1–8.

19. Worthen LC, Kim CM, Kautz SA, Lew HL, Kiratli BJ, Beaupre GS: Key characteristics of walking correlate with bone density in individuals with chronic stroke. *J Rehabil Res Dev* 2005;42:761–768.
20. Pang MY, Eng JJ, McKay HA, Dawson AS: Reduced hip bone mineral density is related to physical fitness and leg lean mass in ambulatory individuals with chronic stroke. *Osteoporos Int* 2005;16:1769–1779.
21. R.J. Davenport, M.S. Dennis, I. Wellwood, C.P. Warlow. Complications After Acute Stroke. *Stroke*. 1996;27:415-420
22. Ramnemark A, Nyberg L, Lorentzon R, Englund U, Gustafson Y. Progressive hemiosteoporosis on the paretic side and increased bone mineral density in the nonparetic arm the first year after severe stroke. *Osteoporos Int*. 1999;9(3):269-75.
23. Ramnemark A, Nilsson M, Borssen B, Gustafson Y: Stroke, a major and increasing risk factor for femoral neck fracture. *Stroke* 2000;31:1572–1577.
24. Kenneth E.S. Poole, Jonathan Reeve, Elizabeth A. Warburton. Falls, Fractures, and Osteoporosis After Stroke. Time to Think About Protection? *Stroke*. 2002;33:1432-1436.
25. Howell TH. Some causes of invalidism in hemiplegic patients. *Practitioner*. 1965; 194: 805.
26. Ramnemark A, Nyberg L, Borssen B, Olsson T, Gustafson Y. Fractures after stroke. *Osteoporos Int*. 1998.
27. Kanis J, Oden A, Johnell O. Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for stroke. *Stroke*. 2001; 32: 702–706.
28. Dennis MS, Lo KM, McDowall M, West T. Fractures after stroke: frequency, types, and associations. *Stroke*. 2002; 33: 728–734.
29. Benzinger P, Rapp K, König HH, Bleibler F, Globas C, Beyersmann J, Jaensch A, Becker C, Büchele G. Risk of osteoporotic fractures following stroke in older persons. *Osteoporos Int*. 2015 Apr;26(4):1341-9.

30. Kanis JA, Aaron JE, Evans D, Thavarajah M, Beneton M. Bone loss and age-related fractures. *Exp Gerontol.* 1990;25(3-4):289-96.
31. Kanis JA “ Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds “ *Osteoporos Int* 12,2001 ,989-95.
32. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al (2000) Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int* 11:669.
33. Lyritis GP, Rizou S, Galanos A, Makras P (2012) Incidence of hip fractures in Greece during a 30-year period: 1977-2007. *Osteoporos Int* 24(5):1579-85.
34. Sambrook et al., OSTEOPOROSIS, *Lancet* 2006;367:2010-8)
35. Romero JR. Prevention of ischemic stroke: overview of traditional risk factors. *Curr Drug Targets.* 2007 Jul;8(7):794-801.
36. Kirshner HS. Differentiating ischemic stroke subtypes risk factors and secondary prevention. *Journal of the Neurological Sciences* 2009; 279:1-8.
37. Grysiewicz RA, Thomas K and Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurol Clin* 2008; 26: 871-95.
38. Frost SA, Nguyen ND, Black DA, Eisman JA, Nguyen TV. Risk factors for in-hospital post-hip fracture mortality. *Bone.* 2011 Sep;49(3):553-8. doi: 10.1016/j.bone.2011.06.002. Epub 2011 Jun 13.
39. Cawthon PM. Gender differences in osteoporosis and fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2011 Jul;469(7):1900-5. doi: 10.1007/s11999-011-1780-7.
40. Hannan, M. T., Felson, D. T., Dawson-Hughes, B., Tucker, K. L., Cupples, L. A., Wilson, P. W. F. and Kiel, D. P. (2000), Risk Factors for Longitudinal Bone Loss in Elderly Men and Women: The Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res,* 15: 710–720. doi:10.1359/jbmr.2000.15.4.710

41. Bhattacharjee M, Ahmed S, Rahman KM, Uddin MJ, Dey SK, Israil A, Mondal G, Miah AH, Roy GC. Sex differentiation and risk factor evaluation in stroke patients. *Mymensingh Med J.* 2011 Jul;20(3):371-6.
42. Touzé E., Rothwell PM. Sex differences in heritability of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2008;39(1):16-23.
43. Cauley JA. Defining ethnic and racial differences in osteoporosis and fragility fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2011 Jul;469(7):1891-9
44. Cauley, JA, Nelson DA . (2013). Race, Ethnicity, and Osteoporosis. *Osteoporosis: Fourth Edition.* 605-622. 10.1016/B978-0-12-415853-5.00026-1.
45. Bravata DM, Wells CK, Gulanski B, Kernan WN, Brass LM, Long J, Concato J. Racial disparities in stroke risk factors: the impact of socioeconomic status. *Stroke.* 2005 Jul;36(7):1507-11. Epub 2005 Jun 16.
46. Scott Kinlay. Changes in Stroke Epidemiology, Prevention, and Treatment. *Circulation.* 2011;124:e494-e496.
47. https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/know_and_reduce_our_risk_english.pdf.
48. Ρήγα, Ε. (2012) Οστεοπόρωση, Διπλωματική εργασία, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.
49. James A. Levine. Sick of sitting. *Diabetologia.* 2015 Aug; 58(8): 1751–1758.
50. Lee IM, Hennekens CH, Berger K, Buring JE, Manson JE. Exercise and risk of stroke in male physicians. *Stroke.* 1999 Jan;30(1):1-6.
51. Leys D1, Deplanque D, Mounier-Vehier C, Mackowiak-Cordoliani MA, Lucas C, Bordet R. Stroke prevention: management of modifiable vascular risk factors. *J Neurol.* 2002 May;249(5):507-17.
52. World Health Organisation. WHO Technical Report Series No 894. Geneva, Switzerland: WHO; 2000. Obesity: preventing and managing the global endemic.
53. Fornari ED, Suszter M, Roocroft J, Bastrom T, Edmonds EW, Schlechter J. Childhood obesity as a risk factor for lateral condyle fractures over supracondylar humerus fractures. *Clin Orthop Relat Res* 2013, 471:1193–1198.

54. Kontogianni MD, Dafni UG, Routsias JG, Skopouli FN. Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2004;19(4):546–551.
55. Martini G, Valenti R, Giovani S, Franci B, Campagna S, Nuti R. Influence of insulin-like growth factor-1 and leptin on bone mass in healthy postmenopausal women. *Bone.* 2001;28(1):113–117.
56. Richards JB, Valdes AM, Burling K, Perks UC, Spector TD. Serum adiponectin and bone mineral density in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1517–1523.
57. Jürimäe J, Jürimäe T. Adiponectin is a predictor of bone mineral density in middle-aged premenopausal women. *Osteoporos Int.* 2007;18:1253–9.
58. Gonnelli S, Caffarelli C, Del Santo K, Cadirni A, Guerriero C, Lucani B, et al. The relationship of ghrelin and adiponectin with bone mineral density and bone turnover markers in elderly men. *Calcif Tissue Int.* 2008;83(1):55–60.
59. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition.* 2001;17(11–12):953–966.
60. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009;117(6):241–250.
61. Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, Feng Y, Niu T, Li Z, Laird N, Brain JD, Cummings SR, Bouxsein ML, Rosen CJ, Xu X. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jan;83:146–154.
62. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, Cooper C, Boonen S, Greenspan S, et al. Glow Investigators. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med.* 2011;124(11):1043–1050.
63. Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Avilés F, Hermosilla E, Martinez-Laguna D, Carbonell-Abella C, et al. The association between fracture and obesity is site-dependent: a population-based study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2012 Feb;27(2):294–300
64. Friedmann JM, Elasy T, Jensen GL. The relationship between body mass index and self-reported functional limitation among older adults: a gender difference. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(4):398–403.
65. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Horne AM, Gamble GD, Reid IR. Fat mass is an important predictor of parathyroid hormone levels in postmenopausal women. *Bone.* 2006;38(3):317–321

66. Sukumar D, Schlüssel Y, Riedt CS, Gordon C, Stahl T, Shapses SA. Obesity alters cortical and trabecular bone density and geometry in women. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):635–645.
67. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Manson JE. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med.* 2002 Dec 9-23;162(22):2557-62.
68. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PW. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke.* 2001;32:2575–2579.
69. Sriram K, Benkovic SA, Miller DB, O'Callaghan JP. Obesity exacerbates chemically induced neurodegeneration. *Neuroscience.* 2002;115:1335–1346.
70. Daniels et al. American Heart Association Childhood Obesity Research Summit Report. *Circulation.* 2009;119:e489–e517.
71. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report: National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998;Suppl 2:51S–209S .
72. Lauer RM, Clarke WR. Childhood risk factors for high adult blood pressure: the Muscatine Study. *Pediatrics.* 1989;84:633– 641.
73. Stern M, Williams K, Gonzalez-Villalpando C et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*2004; 27(11): 2676-2681.
74. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). <https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/alcohol-use-disorders>.
75. National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. What People Recovering from Alcoholism Need to Know About Osteoporosis. NIH Pub. No. 16-7894. Last Reviewed 2016-04.
76. Mukamal KJ, Rimm EB. Alcohol consumption: risks and benefits. *Curr Atheroscler Rep.* 2008;10:536–43.
77. O'Keefe JH, Bybee KA, Lavie CJ. Alcohol and cardiovascular health: the razor-sharp double-edged sword. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1009–14.

78. Agarwal DP. Cardioprotective effects of light-moderate consumption of alcohol: a review of putative mechanisms. *Alcohol Alcohol*. 2002;37:409–15.
79. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011;342:d636.
80. Taylor B, Irving HM, Baliunas D, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol and hypertension: gender differences in dose-response relationships determined through systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2009;104:1981–90.
81. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d671.
82. Roerecke M, Rehm J. The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2012;107:1246–60.
83. Susanna C. Larsson, Alice Wallin, Alicja Wolk and Hugh S. Markus. Differing association of alcohol consumption with different stroke types: a systematic review and meta-analysis. Larsson et al. *BMC Medicine* (2016) 14:178
84. Wong PK, Christie JJ, Wark JD. The effects of smoking on bone health. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113(5):233 –241.
85. Szulc P, Garnero P, Claustrat B, Marchand F, Duboeuf F, Delmas PD. Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the Minos study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2):666 – 674.
86. Vogel JM, Davis JW, Nomura A, Wasnich RD, Ross PD. The effects of smoking on bone mass and the rates of bone loss among elderly Japanese-American men. *J Bone Miner Res* 1997; 12(9):1495 –1501.
87. Kapoor D, Jones TH. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(4):491– 499.
88. Daniel M, Martin AD, Drinkwater DT. Cigarette smoking, steroid hormones, and bone mineral density in young women. *Calcif Tissue Int* 1992; 50(4):300 –305.
89. Brot C, Jorgensen NR, Sorensen OH. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53(12):920 – 926.

90. Duthie GG, Arthur JR, James WP. Effects of smoking and vitamin E on blood antioxidant status. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(4 Suppl):1061S – 1063S.
91. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk associated with smoking: a meta-analysis. *J Intern Med* 2003; 254(6):572 –583.
92. Nelson HD, Nevitt MC, Scott JC, Stone KL, Cummings SR. Smoking, alcohol, and neuromuscular and physical function of older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA* 1994; 272(23):1825 – 1831.
93. Broulik PD, Jarab J. The effect of chronic nicotine administration on bone mineral content in mice. *Horm Metab Res* 1993; 25(4):219 –221.
94. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2001; 68(5):259 –270.
95. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16(2):155 –162.
96. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997; 315(7112):841– 846.
97. Haverstock BD, Mandracchia VJ. Cigarette smoking and bone healing: implications in foot and ankle surgery. *J Foot Ankle Surg* 1998; 37(1):69 - 74.
98. Kwong FN, Harris MB. Recent developments in the biology of fracture repair. *J Am Acad Orthop Surg* 2008; 16(11):619 – 625.
99. Valtola A, Honkanen R, Kroger H, Tuppurainen M, Saarikoski S, Alhava E. Lifestyle and other factors predict ankle fractures in perimenopausal women: a population-based prospective cohort study. *Bone* 2002; 30(1):238 – 242.
100. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA*. 1988 Feb 19;259(7):1025-9.

101. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, Ross JL, Raps E, Ozer MN, Brass LM, Malone ME, Goldberg S, Booss J, Hanley DF, Toole JF, Greengold NL, Rhew DC. Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association.*
102. Tsiara S, Elisaf M, Mikhailidis DP. Influence of smoking on predictors of vascular disease. *Angiology*. 2003 Sep-Oct;54(5):507-30.
103. Mariska Tuut, Hans-Werner Hense. Smoking, Other Risk Factors and Fibrinogen Levels. *Annals of Epidemiology* , Volume 11, Issue 4, 232 – 238.
104. Beverley Shea, George Wells, Ann Cranney, Nicole Zytaruk, Vivian Robinson, Lauren Griffith, Zulma Ortiz, Joan Peterson, Jonathan Adachi, Peter Tugwell, Gordon Guyatt; VII. Meta-Analysis of Calcium Supplementation for the Prevention of Postmenopausal Osteoporosis, *Endocrine Reviews*, Volume 23, Issue 4, 1 August 2002, Pages 552–559.
105. Elders PJ, Netelenbos JC, Lips P et al (1996). Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal women: a controlled trial in 248 women between 46 and 55 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 73:533-40.
106. Reid IR. Clinical aspects of the use of vitamin D and its metabolites. In: Orwoll ES, Bliziotes M, editors. *Osteoporosis: Pathophysiology and Clinical Management*. Totowa, NJ: Humana Press; 2003. pp. 293–307.
107. Robert P Heaney and Donald K Layman. Amount and type of protein influences bone health. *Am J Clin Nutr* May 2008 vol. 87 no. 5 1567S-1570S.
108. Vataparast H, Baxter-Jones A, Faulkner RA, Bailey DA, Whiting SJ. Positive effects of vegetable and fruit consumption and calcium intake on bone mineral accrual in boys during growth from childhood to adolescence: the University of Saskatchewan Pediatric Bone Mineral Accrual Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 700-6.
109. Γ. Λυρίτης. *Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών*. 5^η έκδοση. Αθήνα: Hylonome Editions; 2013.
110. F. J. He and G. A. MacGregor, "Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health," *Journal of Human Hypertension*, vol. 16, no. 11, pp. 761–770, 2002.

- 111.Constant J. The role of eggs, margarines and fish oils in the nutritional management of coronary artery disease and strokes. *Keio J Med.* 2004 Sep;53(3):131-6.
- 112.Sacks FM. Dietary fat, the Mediterranean diet, and health: reports from scientific exchanges, 1998 and 2000. Introduction. *Am J Med* 2002a;113(Suppl 9B):1S-4S.
- 113.Karen Lock, Joceline Pomerleau, Louise Causer, Dan R. Altmann, Martin McKee. The global burden of disease attributable to low consumption of fruit and vegetables : implications for the global strategy on diet. *Bulletin of the World Health Organization*, 83 (2). pp. 100-8.
- 114.Schwartz AV , Vittinghoff E , Bauer DC et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with Type 2 diabetes. *JAMA* 305(21), 2184–2192 (2011).
- 115.Rong Chen, Bruce Ovbiagele, Wuwei Feng. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci.* 2016 Apr; 351(4): 380–386.
- 116.Arboix A, Roig H, Rossich R, Martínez EM, García-Eroles L. Differences between hypertensive and non-hypertensive ischemic stroke. *Eur J Neurol.* 2004 Oct;11(10):687-92.
- 117.Tuttolomondo A, Pinto A, Salemi G, et al. Diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke: differences, subtype distribution and outcome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18:152–157.
- 118.Quast MJ, Wei J, Huang NC, et al. Perfusion deficit parallels exacerbation of cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997;17:553–559.
- 119.Janghorbani M , Van Dam RM , Willett WC , Hu FB . Systematic review of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am. J. Epidemiol.* 166(5), 495–505 (2007).
- 120.Bonds DE , Larson JC , Schwartz AV et al. Risk of fracture in women with Type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91(9), 3404–3410 (2006).
- 121.Leslie WD , Lix LM , Prior HJ , Derksen S , Metge C , O'Neil J . Biphasic fracture risk in diabetes: a population-based study. *Bone* 40(6), 1595–1601 (2007).
- 122.de Lijl , van der Klift M , de Laet CE , van Daele PL , Hofman A , Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos. Int.* 16(12), 1713–1720 (2005).

123. Vestergaard P . Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with Type 1 and Type 2 diabetes – a meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 18(4), 427–444 (2007).
124. Schwartz AV , Sellmeyer DE , Ensrud KE et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86(1), 32–38 (2001).
125. Schaffler MB , Burr DB . Stiffness of compact bone: effects of porosity and density. *J. Biomech.* 21(1), 13–16 (1988).
126. Leslie WD , Aubry-Rozier B , Lamy O , Hans D , Manitoba Bone Density P . TBS (Trabecular Bone Score) and diabetes-related fracture risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98(2), 602–609 (2013).
127. Tang SY , Allen MR , Phipps R , Burr DB , Vashishth D . Changes in non-enzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1-year treatment with risedronate or alendronate. *Osteoporos. Int.* 20(6), 887–894 (2009).
128. Mishaela R Rubin and Janina M Patsch. Assessment of bone turnover and bone quality in type 2 diabetic bone disease: current concepts and future directions. *Bone Res.* 2016; 4:16001. Published online 2016 Mar 22.
129. Gaudio A , Privitera F , Battaglia K et al. Sclerostin levels associated with inhibition of the Wnt/beta-catenin signaling and reduced bone turnover in Type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97(10), 3744–3750.
130. Susan K. Bowles. Drug-Induced Osteoporosis. *Women's and Men's Health PSAP Sixth Edition, Book 7 Paperback* – July 15, 2008, p203-224.
131. Bushnell CD, Goldstein LB. Risk of ischemic stroke with tamoxifen treatment for breast cancer. A meta-analysis. *Neurology.* 2004;63:1230–1233.
132. ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen vs tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2131–2139.
133. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, Jones SE, Alvarez I, Bertelli G, Ortmann O, Coates AS, Bajetta E, Dodwell D, Coleman RE, Fallowfield LJ, Mickiewicz E, Andersen J, Lonning PE, Cocconi G, Stewart A, Stuart N, Snowden CF, Carpentieri M, Massimini G, Bliss JM, Intergroup Exemestane Study. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in

postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1081–1092.

134. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, Leonard R, Panasci L, Bellmunt J, Bezwoda W, Gardin G, Gudgeon A, Morgan M, Fornasiero A, Hoffmann W, Michel J, Hatschek T, Tjabbes T, Chaudri HA, Hornberger U, Trunet PF. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol.* 1998;16:453–461.
135. FDA drug safety communication FDA requests label changes and single-use packaging for some over-the-counter topical antiseptic products to decrease risk of infection. *Clin. Infect. Dis.* 2014;58(3):i–ii.
136. Conteduca V, Di Lorenzo G, Tartarone A, Aieta M. The cardiovascular risk of gonadotropin releasing hormone agonists in men with prostate cancer: an unresolved controversy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013;86(1):42–51.
137. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(1):39–46.
138. The WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception* 1998;57:315-324.
139. Hsieh CY, Lai EC, Yang YH, Lin SJ. Comparative stroke risk of antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2013 Jan;54(1):172-80.
140. Trifirò G, Dieleman J, Sen EF, Gambassi G, Sturkenboom MC. Risk of ischemic stroke associated with antidepressant drug use in elderly persons. *J Clin Psychopharmacol.* 2010 Jun;30(3):252-8
141. Hsiao-Ting Juang, Pei-Chun Chen, Kuo-Liong Chien. Using antidepressants and the risk of stroke recurrence: report from a national representative cohort study. *BMC Neurol.* 2015; 15: 86. Published online 2015 Jun 5.

142. Ju-Young Shin, Nam-Kyong Choi, Joongyub Lee, Jong-Mi Seong, Mi-Ju Park, Shin Haeng Lee, Byung-Joo Park. Risk of Ischemic Stroke Associated with the Use of Antipsychotic Drugs in Elderly Patients: A Retrospective Cohort Study in Korea. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0119931.
143. Wang YF, Chen YT, Luo JC, Chen TJ, Wu JC, Wang SJ. Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk of First-Time Ischemic Stroke in the General Population: A Nationwide Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jul;112(7):1084-1093.
144. Sehested TSG, Gerds TA, Fosbøl EL, Hansen PW, Charlott MG, Carlson N, Hlatky MA, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction. *J Intern Med*. 2017 Oct 12.
145. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: Adiposity, inflammation and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003; 144: 2195-2200.
146. Kernan WN, Viscoli CM, Dearborn JL, Kent DM, Conwit R, Fayad P, Furie KL, Gorman M, Guarino PD, Inzucchi S, Stuart A, Young LH. Targeting Pioglitazone Hydrochloride Therapy After Stroke or Transient Ischemic Attack According to Pretreatment Risk for Stroke or Myocardial Infarction. *JAMA Neurol*. 2017 Nov 1;74(11):1319-1327.
147. Γ.Λυρίτης. Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών. 5η έκδοση. Αθήνα: Hylonome Editions; 2013.p:408.
148. A. Squizzato, V.E.A. Gerdes, D.P.M. Brandjes, H.R. Büller, J. Stam. Thyroid Diseases and Cerebrovascular Disease. *Stroke*. 2005;36:2302-2310.
149. T.P. Van Staa, C. Cooper, L.S. Brusse, H. Leufkens, M.K. Javaid, N.K. Arden. Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Fracture. *Gastroenterology* 2003;125:1591–1597.
150. Deepak Joshi, Tobias Dickel, Rakesh Aga, Gray Smith-Laing. Stroke in inflammatory bowel disease: a report of two cases and review of the literature. *Thromb J*. 2008; 6: 2.
151. Inaam A Nakchbandi. Osteoporosis and fractures in liver disease: Relevance, pathogenesis and therapeutic implications. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 28; 20(28): 9427–9438.
152. Parikh NS, Navi BB, Schneider Y, Jesudian A, Kamel H. Association Between Cirrhosis and Stroke in a Nationally Representative Cohort. *JAMA Neurol*. 2017 Aug 1;74(8):927-932.

- 153.D. Inoue, R. Watanabe, R. Okazaki. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 637–648.
- 154.V. Austin, P.J. Crack, S. Bozinovski, A.A. Miller, R. Vlahos. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clin Sci (Lond)*. 2016 Jul 1; 130(13): 1039–1050.
- 155.Sinigaglia L, Varenna M, Girasole G, Bianchi G. Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006 Nov;32(4):631-58.
- 156.S.J. Wiseman, S.H. Ralston, J.M. Wardlaw. Cerebrovascular Disease in Rheumatic Diseases.A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*.2016;47:00-00.
- 157.S.Y. Kristinsson, A.R. Minter, N.Korde, E. Tan, O. Landgren. Bone disease in multiple myeloma and precursor disease: novel diagnostic approaches and implications on clinical management. *Expert Rev Mol Diagn*. 2011 Jul; 11(6): 593–603.
- 158.Lee GY, Lee YT, Yeh CM, Hsu P, Lin TW, Gau JP, Yu YB, Hsiao LT, Tzeng CH, Chiou TJ, Liu JH, Liu YC, Liu CJ. Risk of stroke in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a retrospective cohort study. *Hematol Oncol*. 2016 Aug 22.
- 159.Lampropoulos CE, Papaioannou I, D'Cruz DP. Osteoporosis--a risk factor for cardiovascular disease? *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Oct;8(10):587-98.
- 160.Hamdy RC, Moore SW, Cancellaro VA, Harvill LM: Long-term effects of strokes on bone mass. *Am J Phys Med Rehabil* 1995;74:351–356.
- 161.Takamoto S, Masuyama T, Nakajima M, Seikiya K, Kosaka H, Morimoto S, et al: Alterations of bone mineral density of the femurs in hemiplegia. *Calcif Tissue Int* 1995;56:259–262.
- 162.Sato Y, Kuno H, Kaji M, Ohshima Y, Asoh T, Oizumi K: Increased bone resorption during the first year after stroke. *Stroke* 1998;29:1373–1377
- 163.Sato Y, Fujimatsu Y, Kikuyama M, Kaji M, Oizumi K: Influence of immobilization on bone mass and bone metabolism in hemiplegic elderly patients with a long-standing stroke. *J Neurol Sci* 1998;156:205–210.
- 164.del Puente A, Pappone N, Mandes MG, Mantova D, Scarpa R, Oriente P: Determinants of bone mineral density in immobilization: a study on hemiplegic patients. *Osteoporos Int* 1996;6:50–54.

165. Minaire P: Immobilization osteoporosis: a review. *Clin Rheumatol* 1989;8(suppl 2):95–103
165. Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–281.
166. Shinchuk LM, Morse L, Huancahuari N, Arum S, Chen TC, Holick MF: Vitamin D deficiency and osteoporosis in rehabilitation inpatients. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:904–908.
168. Kuno H: Vitamin D status and nonhemiplegic bone mass in patients following stroke. *Kurume Med J* 1998;45:257–263.
169. Shearer MJ: Vitamin K. *Lancet* 1995;345:229–234.
170. Vermeer C, Jie KSG, Knapen MHJ: Role of vitamin K in bone metabolism. *Annu Rev Nutr* 1995;15:1–22.
171. Szulc P, Arlot M, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD: Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1994;9:1591–1595.
172. Sato Y, Kuno H, Kaji M, Saruwatari N, Oizumi K: Effect of ipriflavone on bone in elderly hemiplegic stroke patients with hypovitaminosis D. *Am J Phys Med Rehabil* 1999;78:457–463.
173. van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, van der Klift M, de Jonge R, Lindemans J: Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004;350:2033–2041.
174. Sato Y, Honda H, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K: Effect of folate and mecobalamin on hip fractures in patients with stroke. *JAMA* 2005;293:1082–1088.
175. Sato Y, Honda Y, Kunoh H, Oizumi K: Long-term oral anticoagulation reduces bone mass in patients with previous hemispheric infarction and nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 1997;28:2390–2394.
176. Nyberg L, Gustafson Y. Patient falls in stroke rehabilitation. A challenge to rehabilitation strategies. *Stroke*. 1995; 26: 838–842.
177. Teasell R, McRae M, Foley N, Bhardwaj A. The incidence and consequences of falls in stroke patients during inpatient rehabilitation: Factors associated with high risk. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002; 83: 329–333.
178. Forster A, Young J. Incidence and consequences of falls due to stroke: Aa systematic inquiry. *BMJ*. 1995; 311: 83–86.

179. Mackintosh SFH, Goldie P, Hill K. Falls incidence and factors associated with falling in older, community-dwelling, chronic stroke survivors (>1 year after stroke) and matched controls. *Aging Clin Exp Res*. 2005; 17: 74–81.
180. Pouwels S, Lalmohamed A, Leufkens B, de Boer A, Cooper C, van Staa T, de Vries F. Risk of hip/femur fracture after stroke: a population-based case-control study. *Stroke*. 2009; 40: 3281–3285.
181. Lamb SE, Ferrucci L, Volapto S, Fried LP, Guralnik JM; Women's Health and Aging Study. Risk factors for falling in home-dwelling older women with stroke: the Women's Health and Aging Study. *Stroke*. 2003 Feb;34(2):494-501.
182. Jørgensen L, Engstad T, Jacobsen BK. Higher incidence of falls in long-term stroke survivors than in population controls: depressive symptoms predict falls after stroke. *Stroke*. 2002 Feb;33(2):542-7.
183. Hyndman D, Ashburn A, Stack E. Fall events among people with stroke living in the community: circumstances of falls and characteristics of fallers. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002 Feb;83(2):165-70.
184. Jørgensen L, Jacobsen BK, Wilsgaard T, Magnus JH. Walking after stroke: does it matter? Changes in bone mineral density within the first 12 months after stroke. A longitudinal study. *Osteoporos Int*. 2000;11(5):381-7.
185. Brown DL, Morgenstern LB, Majersik JJ, Kleerekoper M, Lisabeth LD (2008) Risk of fractures after stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 25:95–99.
186. Whitson HE et al (2006) Adding injury to insult: fracture risk after stroke in veterans. *J Am Geriatr Soc* 54:1082–1088.
187. Wu C-H, Liou T-H, Hsiao P-L, Lin Y-C, Chang K-H (2011) Contribution of ischemic stroke to hip fracture risk and the influence of gender difference. *Arch Phys Med Rehabil* 92:1987–1991
188. Melton LJ 3rd, Brown RD Jr, Achenbach SJ, O'Fallon WM, Whisnant JP (2001) Long-term fracture risk following ischemic stroke: a population-based study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 12:980–986.
189. Sannerby U et al (2009) Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. *JAMA J Am Med Assoc* 302:1666–1673.
190. Andersson AG, Seiger A, Appelros P: Hip fractures in persons with stroke. *Stroke Res Treat* 2013; 2013 (2013): Article ID 954279