



# ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

---

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

---

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

*ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ  
ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΥ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ*

*ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΟΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΟΣ*

*«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΒΑΡΟΥΣ ΣΤΗΝ  
ΟΣΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΤΗΣ ΑΜΕΣΗΣ  
ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ»*

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΛΥΡΙΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ  
ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2019



**NATIONAL AND KAPODISTRIAN  
UNIVERSITY OF ATHENS  
MEDICAL SCHOOL**

**POST-GRADUATE PROGRAM  
METABOLIC BONE DISEASES**

**THE EFFECT OF WEIGHT LOSS PROGRAMS ON BONE  
MINERAL DENSITY IN EARLY POSTMENOPAUSAL WOMEN**

**MASTER THESIS**

**KALOGEROPOULOU AIKATERINI  
CLINICAL DIETITIAN - NUTRITIONIST**

Supervisor: George Lyritis, Emeritus Professor of Orthopedics, University of  
Athens, Medical School

ATHENS 2019

Η άποψη «είμαστε αυτό που τρώμε» βασίζεται στο ότι ο εγκέφαλος μας είναι ο εαυτός μας και η ζωή μας καθορίζεται από την προσωπικότητά μας. Ο άνθρωπος δεν είναι έρμαιο των γενετικών του καταβολών. Η προσωπικότητα αλλάζει με σκληρή προσπάθεια...

Ο ουρανός αρχίζει από το ψωμί...

Γιάννης Ρίτσος

## Περιεχόμενα

Βιογραφικό σημείωμα	VI
Περίληψη	VIII
Abstract	IX
Πρόλογος – Ευχαριστίες	X
Συντμήσεις	XII
Εισαγωγή	1
Κεφάλαιο 1	3
1.1 Κλιμακτήριος – εμμηνόπαυση	3
1.2 Επιδημιολογία της εμμηνόπαυσης	5
1.3 Αίτια εμμηνόπαυσης	5
1.4 Επιπτώσεις εμμηνόπαυσης	6
1.4.1 Άμεσες επιπτώσεις στο γυναικείο οργανισμό – Κλιμακτηριακό σύνδρομο	6
1.4.2 Απώτερες επιπτώσεις στο γυναικείο οργανισμό	7
1.4.2.1 Μεσοπρόθεσμες επιπτώσεις	7
1.4.2.1.1 Διαταραχές ουρογεννητικού συστήματος	7
1.4.2.1.2 Έκπτωση μυϊκού συστήματος	7
1.4.2.1.3 Ατροφία δέρματος	8
1.4.2.2 Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις	8
1.4.2.2.1 Επιπτώσεις στο μαστό	8
1.4.2.2.2 Καρδιαγγειακή νόσος – Μεταβολικό σύνδρομο	9
1.4.2.2.3 Οστεοπόρωση	10
1.5 Οι ιδιαιτερότητες του οστού στην άμεση μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία	10
Κεφάλαιο 2	12
2.1 Υπέρβαρο και παχυσαρκία στην άμεσα μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία	12
2.2 Ο ρόλος του χαμηλού βάρους σώματος στην οστική πυκνότητα γυναικών της άμεσης μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας	14

2.3 Η σχέση της σαρκοπενίας με την οστεοπόρωση σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση	15
<i>Κεφάλαιο 3</i>	<i>18</i>
3.1 Η επίδραση του βάρους σώματος και των ορμονών στην οστική πυκνότητα γυναικών της άμεσης μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας	18
3.2 Η επίδραση της δίαιτας σε συνδυασμό με συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και επαρκή επίπεδα βιταμίνης D στην οστική πυκνότητα	19
3.3 Η επίδραση των πρωτεϊνικών διαιτών στην οστική πυκνότητα και στη σύνθεση σώματος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες	23
3.4 Διαιτητικά πρότυπα και οστική πυκνότητα σε άμεσα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες	25
3.5 Η επίδραση της απώλειας βάρους που προκαλείται από δίαιτα και άσκηση στην οστική πυκνότητα γυναικών άμεσης μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας	27
<i>Κεφάλαιο 4</i>	<i>30</i>
4.1 Πιθανοί μηχανισμοί δράσης της παχυσαρκίας και της απώλειας βάρους στην οστική μάζα γυναικών μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας	30
<i>Συζήτηση – Συμπεράσματα</i>	<i>33</i>
<i>Βιβλιογραφία</i>	<i>36</i>

## **Βιογραφικό σημείωμα**

Είμαι πτυχιούχος Κλινικός Διαιτολόγος – Διατροφολόγος από το 2008 με μεταπτυχιακές σπουδές στην Εφαρμοσμένη Διαιτολογία – Διατροφή στον τομέα της Κλινικής Διαιτολογίας του Χαροκοπείου Πανεπιστήμιο Αθηνών (Τμήμα Επιστημών Υγείας & Αγωγής). Από το 2017 μέχρι και σήμερα παρακολουθώ το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα σπουδών στα Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών στην Ιατρική σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Έχω ασχοληθεί εκτενώς με τις δυσλιπιδαιμίες, καθώς έχω μετεκπαιδευτεί στον τομέα της Παθοφυσιολογίας, διαγνωστικής προσέγγισης και θεραπευτικής αντιμετώπισης των δυσλιπιδαιμιών (Excellence in Lipidology).

Η επιμόρφωση μου επεκτείνεται στην πρόληψη και υγιεινοδιαιτητική αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου, στη διάγνωση & αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης και στο διαιτητικός χειρισμός βαριατρικού ασθενούς και χειρισμό δόσεων ινσουλίνης και υδατανθράκων στο Σακχαρώδη Διαβήτη. Έχω παρακολουθήσει ειδικά σεμινάρια με θέματα Approach to oral and enteral nutrition», «Nutritional support in cancer», «Nutritional assessment, body composition and energy balance» της Ελληνικής Εταιρείας Ιατρικής Διατροφής (ESPEN) και “Prevention of Childhood and Adolescence Obesity” του National Center for Eating Disorders σε συνεργασία με το Ελληνικό κέντρο Διατροφικών Διαταραχών.

Έχω λάβει μέρος σε διάφορες ημερίδες και έχω κάνει διαλέξεις που αφορούν στην παιδική παχυσαρκία «Πρόληψη και Αντιμετώπιση» και στο «Ενεργειακό ισοζύγιο & ανάγκες αθλούμενων σε ενέργεια και θερμιδογόνα θρεπτικά συστατικά». Είμαι μέλος των συλλόγων Ελληνικής Εταιρείας Αθροσκήρωσης (ΕΕΑ) και Ένωσης Διαιτολόγων Διατροφολόγων Ελλάδος (ΕΔΔΕ). Επίσης, έχω λάβει μέρος σε πληθώρα Ιατρικών και Διατροφικών συνεδρίων.

Πέραν από τις ακαδημαϊκές μου γνώσεις, έχω έντονη ερευνητική και επιστημονική δραστηριότητα καθώς έχω δημοσιεύσει άρθρα σε επιστημονικά περιοδικά έχω κάνει προφορικές ανακοινώσεις εργασιών σε συνέδρια και έχω λάβει μέρος σε επιστημονικές εργασίες που έχουν βραβευτεί.

Από το 2008 και επί σειρά ετών, ασκώ την επαγγελματική μου δραστηριότητα ως Κλινικός Διαιτολόγος – Διατροφολόγος. Έχω ασχοληθεί με πληθώρα περιστατικών που χρήζουν υγιεινοδιαιτητικής και διατροφικής παρακολούθησης.

Για μεγάλο χρονικό διάστημα έχω τελέσει επιστημονικός συνεργάτης στην επιδημιολογική μελέτη «ΑΤΤΙΚΗ», της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών και του τμήματος Επιστημών Υγείας & Αγωγής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Επίσης, κατά τη χρονική Περίοδο 2014 – 2016 υπήρξα επιστημονικός συνεργάτης του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών « Εκπόνηση έργων με τίτλους «Ανάπτυξη και εφαρμογή ενός προγράμματος προώθησης της φυσικής δραστηριότητας σε παιδιά και ενήλικες στο Νομό Αττικής. Beat the streets» και «Families across Europe following a hEalthy Lifestyle FOR Diabetes prevention. Feel4Diabetes».

## Περίληψη

Η εμμηνόπαυση αποτελεί ορόσημο για την οστική πυκνότητα των γυναικών. Κατά τη διάρκεια της μετεμμηνοπαυσιακής περιόδου, τα επίπεδα οιστρογόνων στο σώμα, μειώνονται με ταχύτατους ρυθμούς. Η θετική συσχέτιση μεταξύ σωματικού βάρους ή ΔΜΣ και οστικής πυκνότητας είναι καλά τεκμηριωμένη. Η απώλεια του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους στη μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία καθίσταται σημαντική για τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης συνοδών νοσημάτων (Καρδιαγγειακά νοσήματα, Σακχαρώδης διαβήτης), αλλά μπορεί να δράσει επιβαρυντικά στην οστική μάζα και να ενισχύσει την ανάπτυξη οστεοπόρωσης διαμέσου διαφόρων μηχανισμών. Το ιστορικό της απώλειας βάρους στη μεσαία ηλικία μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου κατάγματος του ισχίου σε μεταγενέστερο στάδιο της ζωής, υπό προϋποθέσεις. Κατά τη διάρκεια της απώλειας βάρους σε γυναίκες αμέσως μετά την εμμηνόπαυση, η συνηθισμένη πρόσληψη Ca (1g / ημέρα) είναι ανεπαρκής, και μπορεί να επηρεάσει τον άξονα Ca-PTH. Σε περιπτώσεις όπου η απώλεια βάρους η οποία προκαλείται από τη διατροφή συνδυάζεται με άσκηση με αντιστάσεις, η άσκηση μπορεί να προστατέψει την οστική πυκνότητα, καθώς η BMD σχετίζεται στενότερα με τη μυϊκή μάζα παρά με τον λιπώδη ιστό. Η δράση των πρωτεϊνικών διαιτών στα οστά είναι πολύπλοκη και τα αποτελέσματά τους εξαρτώνται και από άλλα τρόφιμα που καταναλώνονται μέσα στη διατροφή. Τέλος, για την καλύτερη υγεία των οστών στη μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία, σημαντική είναι η παρακολούθηση ενός υγιεινού προτύπου διατροφής που θα καλύπτει τις ανάγκες σε θρεπτικά συστατικά και τις επιπλέον ανάγκες σε ασβέστιο.



## **Abstract**

Menopause is an important milestone for the bone mineral density (BMD) of women. During postmenopausal period, levels of estrogen in the body reduce rapidly. The positive association between body weight or BMI and bone mineral density is well documented. Loss of excess weight at this age is important in order to reduce co-morbidities (Cardiovascular disease, Diabetes Mellitus), but it can also deteriorate bone mass and boost the development of osteoporosis through various mechanisms. The history of weight loss at middle age may be an indicator of the risk of hip fracture at a later stage of life, under conditions. During weight loss in early postmenopausal women, the usual Ca intake (1g/day) is insufficient, as increase the Ca-PTH axis through the reduction of Ca absorption. In cases where weight loss induced by diet is combined with resistance exercise, it can possibly prevent bone loss, since BMD is more closely related to muscle mass rather than to adipose tissue. The role of protein diets on bone mass is complicated and their effect depends on the total food consumption on the diet. Finally, at menopause it is important to follow a healthy diet with adequate nutrients intake and additional Ca needs for the prevention and management of BMD.

## Πρόλογος – Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία με τίτλο «Ο ρόλος των προγραμμάτων απώλειας βάρους στην οστική κατάσταση γυναικών της άμεσης μεταεμμηνοπαυσιακής ηλικίας» εκπονήθηκε στο εργαστήριο έρευνας παθήσεων μυοσκελετικού συστήματος «Θ. Γαροφαλίδης».

Η εκπόνηση της διπλωματικής εργασίας, έγινε στα πλαίσια συνεργασίας με το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα σπουδών στον τομέα των Μεταβολικών Νοσημάτων των Οστών.

Η σκέψη για τη διερεύνηση του συγκεκριμένου θέματος, προέκυψε από την ανάγκη για σωστή πληροφόρηση για το πώς μπορεί μια γυναίκα αμέσως μετά την εμμηνόπαυση να διαχειριστεί το υπέρβαρο χωρίς να επιβαρύνει την οστική της πυκνότητα και κατά επέκταση την υγεία της. Για τον σκοπό αυτό συλλέχθηκαν δεδομένα από την επίσημη βιβλιογραφία (PubMed), τα οποία αφορούν τον προαναφερόμενο πληθυσμό και παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για τις τεχνικές που πρέπει να χρησιμοποιούνται με σκοπό την προστασία της οστικής πυκνότητας.

Στην εισαγωγή, αναφέρονται σε συντομία οι βασικές πτυχές του θέματος μας. Η υπόλοιπη εργασία έχει χωριστεί για πρακτικούς και λειτουργικούς λόγους σε τέσσερις ενότητες όπου η κάθε μια παρέχει αναλυτικές πληροφορίες για το θέμα που αντιπροσωπεύει.

Η εκπόνηση της διπλωματικής εργασίας, δεν θα ήταν εφικτή χωρίς τη συνδρομή ορισμένων ανθρώπων. Θα ήθελα αρχικά να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα ομότιμο καθηγητή κ. Γ. Λυρίτη, για τη συγκατάθεση του στο θέμα της εργασίας και τη συνεχή αρωγή του καθ' όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος και της διπλωματικής εργασίας. Ακόμη, την κα. Ι. Δοντά για την πολύτιμη υποστήριξη της στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού προγράμματος. Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον κ. Κ. Σταθόπουλο για την ιδιαίτερη συμβολή του και την πλήρη καθοδήγησή στη συγγραφή της εργασίας. Επίσης, ευχαριστώ την κα. Ε. Φελούκα για την πολύτιμη βοήθεια της σε όλα τα διαδικαστικά θέματα της διπλωματικής εργασίας, αλλά και του Μεταπτυχιακού Προγράμματος, καθώς και για την στήριξη και συμπαράσταση της καθ' όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους διδάσκοντες καθηγητές του ΠΜΣ που με διάθεση

και υπομονή μας μετέδωσαν πολύτιμη γνώση για τα Μεταβολικά Νοσήματα των οστών. Τέλος, ευχαριστώ τον σύζυγό μου και την οικογένεια μου για την υπομονή και τη στήριξη τους όλα αυτά τα χρόνια.

Η ενασχόληση μου με τη συγκεκριμένη διπλωματική εργασία, αποτέλεσε μια σημαντική εκπαιδευτική εμπειρία, ενώ δίνει μια κατεύθυνση για την ορθή διαχείριση απώλειας βάρους σε γυναίκες άμεσης μεταεμμηνοπαυσιακής ηλικίας.

## Συντμήσεις

**ΠΟΥ:** Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

**FSH:** Follicle-stimulating hormone: Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη ορού

**ΔΜΣ:** Δείκτης Μάζας Σώματος

**ΗΠΑ:** Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

**GnRH:** Gonadotropin-Releasing Hormone: Εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπίνων

**LH:** Luteinizing Hormone: Ωχρινοτρόπος ορμόνη

**KAN:** Καρδιαγγειακά νοσήματα

**SHBG:** Sex Hormone-Binding Globulin: Σφαιρίνη δεσμεύουσα τις φυλετικές ορμόνες

**ΣΚ:** Σχετικός Κίνδυνος

**ΣΛ:** Σχετικός Λόγος

**DXA:** Απορροφησιμετρία διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων Χ

**S.D.:** Standard Deviation: Τυπική απόκλιση

**BMD:** Bone Mineral Density: Οστική πυκνότητα

**Ca-PTH axis:** Άξονας Ασβεστίου-Παραθορμόνης

**PTH:** Parathyroid Hormone: Παραθορμόνη

**IGF-1:** Insulin-like growth factor-1: Ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας-1

**IGFBP-3:** Insulin-like growth factor binding protein-3: Ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας δεσμευμένος με πρωτεΐνη -3

**FFQ:** Food Frequency Questionnaire: Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφών

**IL-1:** Interleukin-1: Ιντερλευκίνη-1

**IL-6:** Interleukin-6: Ιντερλευκίνη-6

**RDIs:** Reference Daily Intake: Αναφερόμενες Ημερήσιες προσλήψεις

**TNF-a:** Tumor Necrosis Factor -a: Παράγοντας Νέκρωσης όγκου - α

## Εισαγωγή

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) η εμμηνόπαυση είναι η περίοδος κατά την οποία παρατηρείται μειωμένη παραγωγή οιστρογόνων<sup>(1)</sup>.

Με βάση τη βιβλιογραφία, στις ΗΠΑ, στην Ευρώπη και σε μεγάλο μέρος του ανεπτυγμένου κόσμου, η εμμηνόπαυση συμβαίνει κατά μέσο όρο στην πέμπτη δεκαετία της ζωής της γυναίκας<sup>(2)</sup>. Κατά τη διάρκεια του τελευταίου αιώνα, το ποσοστό των εμμηνοπαυσιακών γυναικών έχει τριπλασιαστεί και αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω. Επίσης, έχει υπολογιστεί ότι περίπου 25 εκατομμύρια γυναίκες μεταβαίνουν στο στάδιο της εμμηνόπαυσης ετησίως<sup>(2)</sup>. Μετά την εμμηνόπαυση, η προοδευτική απώλεια της ωοθηκικής λειτουργίας έχει ως αποτέλεσμα την ένδεια οιστρογόνων με συνέπεια τη δημιουργία σημαντικών επιπτώσεων στον οργανισμό της γυναίκας<sup>(3)</sup>. Οι άμεσες επιπτώσεις αφορούν κυρίως στα αγγειοκινητικά συμπτώματα (εξάψεις, αϋπνία, νυκτερινή εφίδρωση). Οι μεσοπρόθεσμες επιπτώσεις περιλαμβάνουν την ατροφία δέρματος (μειωμένη παραγωγή δερματικού κολλαγόνου, ελαστίνης και πρωτεογλυκανών, και μειωμένη ικανότητα απορρόφησης νερού), την ατροφία του μυϊκού συστήματος (σαρκοπενία, μειωμένη πρωτεϊνική σύνθεση) και την ατροφία του ουρογεννητικού συστήματος (ακράτεια ούρων, κόλπος ευάλωτος στις λοιμώξεις και στη φλεγμονή). Τέλος οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις αφορούν στην οστεοπόρωση και στην καρδιαγγειακή νόσο<sup>(3-5)</sup>.

Η γήρανση προκαλεί απώλεια οστικής μάζας και αλλαγές στην αρχιτεκτονική του οστού που συχνά οδηγούν σε ευθραυστότητα<sup>(6)</sup>. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλαγές παρατηρούνται άμεσα στο σπογγώδες (trabecular) και το εσωτερικό φλοιώδες οστού (endocortical) (οστό δίπλα στη μυελική κοιλότητα)<sup>(7,8)</sup>. Πράγματι, καθώς το οστούν δίπλα από τα μυελική κοιλότητα απομακρύνεται, η εσωτερική διάμετρος του φλοιού και η περιοστική διάμετρος αυξάνονται αντισταθμιστικά προκειμένου να διατηρηθεί η οστική αντοχή<sup>(7)</sup>.

Στα υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα (συμπεριλαμβανομένων των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών) συνίσταται μείωση 5 - 10% του αρχικού σωματικού βάρους καθώς αυτό μπορεί να βοηθήσει στη μείωση εμφάνισης παθολογικών καταστάσεων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η καρδιαγγειακή νόσος<sup>(9)</sup>. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι απώλεια βάρους της τάξεως 10% σε συνδυασμό με διατροφή φτωχή σε θρεπτικά συστατικά και καθιστική ζωή, σε πληθυσμό με ΔΜΣ = 28 – 42 Kg/m<sup>2</sup>, έχει ως αποτέλεσμα την

απώλεια οστικής μάζας 1-2% στις διάφορες θέσεις του σκελετού<sup>(9-13)</sup>. Παρομοίως, υπάρχουν μελέτες που υπογραμμίζουν τη μείωση της οστικής πυκνότητας μετά από απώλεια βάρους<sup>(14,15)</sup>.

Σύμφωνα με το Langlois και συν.<sup>(16)</sup> το ιστορικό της απώλειας βάρους που συμβαίνει στη μέση ηλικία, μπορεί να επηρεάσει την υγεία των μεταεμμηνοπαυσιακών γυναικών και να αυξήσει το κίνδυνο κατάγματος ισχίου στη μεγαλύτερη ηλικία, ειδικά στις γυναίκες που είναι σχετικά λεπτές κατά την έναρξη της απώλειας βάρους.

Το σωματικό βάρος, αποτελεί σημαντικό καθοριστικό παράγοντα για την οστική πυκνότητα στις γυναίκες<sup>(17)</sup>. Γενικά θεωρείται ότι ο χαμηλός ΔΜΣ ( $< 16,5 \text{ kg/m}^2$ ) συνδέεται με χαμηλά επίπεδα οστικής πυκνότητας και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (vertebral fracture)<sup>(17,18)</sup>, ενώ το φυσιολογικό σωματικό βάρος ή το υπέρβαρο ενεργεί προστατευτικά έναντι της χαμηλής οστικής πυκνότητας και του κατάγματος<sup>(19-21)</sup>.

Η άσκηση αποτελεί σημαντικό προστατευτικό παράγοντα για τη μυϊκή μάζα κατά τη διάρκεια απώλειας βάρους και μπορεί επίσης να δράσει προστατευτικά για την οστική πυκνότητα καθώς η ίδια σχετίζεται στενά με τη μυϊκή μάζα<sup>(21)</sup>.

Η εργασία αυτή αφορά μη οστεοπορωτικές γυναίκες στα πρώτα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση και στοχεύει αφενός στη διερεύνηση της επίδρασης απώλειας βάρους στην οστική πυκνότητα και αφετέρου στον προσδιορισμό ενός προτύπου διατροφής και άσκησης ο οποίος θα δρα προστατευτικά ή τουλάχιστον όχι επιβαρυντικά στην οστική πυκνότητα κατά τη διάρκεια απώλειας βάρους.

## Κεφάλαιο 1

### 1.1 Κλιμακτήριος – εμμηνόπαυση

Η εμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από την οριστική διακοπή της έμμηνου ρύσεως της γυναίκας και αποτελεί μια μικρή χρονική στιγμή στη μεγάλη χρονική περίοδο της κλιμακτηρίου<sup>(22)</sup>. Το τέλος της αναπαραγωγικής ικανότητας σηματοδοτείται από την εξάντληση των ωοθυλακίων της ωοθήκης. Το βασικότερο χαρακτηριστικό της εμμηνόπαυση είναι η μεγάλη μείωση οιστρογόνων με συνέπεια οι τιμές της οιστροδιόλης ορού να είναι μικρότερες του 30 pg/ml και της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης ορού (Follicle-stimulating hormone, FSH) μεγαλύτερες από 25 mIU/ml. Η μετάβαση από την αναπαραγωγική στη μη αναπαραγωγική ηλικία ορίζεται ως περιεμμηνόπαυση ή κλιμακτήριος και χαρακτηρίζεται από ακατάστατους, συνήθως ανωοθυλακιόρρηκτικούς κύκλους<sup>(23)</sup>.

Η κλιμακτήριος συνήθως ξεκινάει από το 45<sup>ο</sup> έως το 65<sup>ο</sup> έτος της ηλικίας της γυναίκας και σύμφωνα με τη δημοσίευση που έκανε το Reproductive Aging Workshop (STRAW) + 10<sup>(23)</sup>, μπορεί να διακριθεί σε ξεχωριστές κλινικές φάσεις, οι οποίες είναι οι εξής:

i) Όψιμη αναπαραγωγική περίοδος

Στην περίοδο αυτή παρατηρείτε ελάττωση της γονιμότητας και μεταβολές στους εμμηνορυσιακούς κύκλους. Η φάση αυτή χωρίζεται σε δύο επιμέρους φάσεις:

α) Φάση -3β, όπου παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα αντι-μυλλέριου ορμόνης, ινχιμπίνης Β και ώριμων ωοθυλακίων, ενώ υπάρχει τακτικότητα στους ωοθυλακιόρρηκτικούς κύκλους με φυσιολογική διάρκεια και φυσιολογικά επίπεδα FSH κατά τη πρώιμη παραγωγική φάση.

β) Φάση -3α, όπου και εδώ παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα δεικτών ωοθηκικής γήρανσης και ταυτόχρονα συμβαίνουν ήπιες αλλαγές στον εμμηνορυσιακό κύκλο και βράχυνση στη διάρκειά του κατά 2-5 μέρες. Τέλος σε αυτή τη φάση παρατηρείτε αύξηση στην τιμή της FSH.

ii) Πρώιμη προεμμηνόπαυσιακή περίοδος

Το βασικό χαρακτηριστικό της φάσης αυτής είναι η αλλαγή που συμβαίνει στη χρονική διάρκεια του εμμηνορυσιακού κύκλου, με εμμένουσα διαφορά στη

διάρκεια διαδοχικών κύκλων μεγαλύτερη ή ίση των 7 ημερών. Επίσης, παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα FSH κατά τη παραγωγική φάση, χαμηλός αριθμός ωοθυλακίων και χαμηλά επίπεδα αντιμυλλέριου ορμόνης.

#### iii) Όψιμη προεμμηνοπαυσιακή περίοδος

Η όψιμη προεμμηνοπαυσιακή περίοδος σηματοδοτεί την περίοδο κατά την οποία εκδηλώνεται αμηνόρροια που διαρκεί εξήντα ή περισσότερες μέρες. Συχνά παρατηρείτε ανωθυλακιορρηξία και η εμμηνορυσιακοί κύκλοι έχουν ποικίλη διάρκεια. Οι τιμές της FSH είναι αυξημένες σε επίπεδα εμμηνόπαυσης. Η διάρκεια αυτής της περιόδου υπολογίζεται κατά μέσο όρο στα 1 έως 3 έτη και συνήθως στη διάρκεια αυτών των ετών κάνουν την εμφάνισή τους τα πρώτα αγγειοκινητικά συμπτώματα.

#### iv) Πρώιμη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδος

Η περίοδος αυτή χωρίζεται στις φάσεις +1α, +1β, +1γ και διαρκεί από 5 έως 8 έτη.

Η φάση +1α διαρκεί ένα χρόνο και η ολοκλήρωση της γίνεται με τη σταθεροποίηση των επιπέδων της οιστροδιόλης και της FSH όπως και η φάση +1β. Το τέλος της δωδεκάμηνης περιόδου αμηνόρροιας σηματοδοτείται από τη φάση +1α η οποία αντικατοπτρίζει το τέλος της περιεμμηνόπαυσης.

Η φάση +1β, είναι η περίοδος των τελευταίων μεγάλων μεταβολών στα επίπεδα των ορμονών FSH και οιστραδιόλης. Σε αυτή τη φάση παρουσιάζονται έντονα αγγειοκινητικά συμπτώματα στον γυναικείο οργανισμό.

Η φάση +1γ, διαρκεί κατά μέσο όρο 3-6 έτη και χαρακτηρίζεται από σταθεροποίηση των υψηλών τιμών FSH και των χαμηλών επιπέδων οιστραδιόλης.

#### v) Όψιμη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδος

Τέλος η όψιμη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδος χαρακτηρίζεται από ουρογεννητική ατροφία και κολπική ξηρότητα. Στη φάση αυτή όλο το ενδιαφέρον στρέφεται στη σωματική γήρανση της γυναίκας.



## 1.2 Επιδημιολογία της εμμηνόπαυσης

Κατά τη διάρκεια του τελευταίου αιώνα, το ποσοστό των εμμηνόπαυσιακών γυναικών έχει τριπλασιαστεί και αναμένεται στα επόμενα χρόνια να αυξηθεί περαιτέρω<sup>(22)</sup>. Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) ο συνολικός αριθμός των εμμηνόπαυσιακών γυναικών είναι μεγαλύτερος από 40 εκατομμύρια. Στη Δυτική Ευρώπη και στις ΗΠΑ η μέση ηλικία εμμηνόπαυσης είναι τα  $51,4 \pm 3,8$  έτη, και φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από τα φυσικά χαρακτηριστικά, τη φυλή, το μορφωτικό και κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο και την κατανάλωση ή όχι αλκοόλ<sup>(22,24)</sup>. Επιδημιολογικές μελέτες που αφορούν τον Ελληνικό πληθυσμό δείχνουν πως η μέση ηλικία εμφάνισης της εμμηνόπαυσης δεν διαφέρει από αυτή στις ΗΠΑ<sup>(25,26)</sup>. Η ηλικία εμφάνισης της εμμηνόπαυσης μπορεί να επηρεαστεί από παράγοντες όπως, η διάρκεια του κύκλου της γυναίκας, το κάπνισμα, ο αριθμός των τέκνων (γέννες) και η κατάθλιψη<sup>(27)</sup>. Συγκεκριμένα έχει φανεί πως οι γυναίκες με κύκλο έμμηνου ρύσεως μικρότερο από 26 μέρες εμφανίζουν την εμμηνόπαυση στα 49,2 έτη, ενώ γυναίκες με κύκλο περιόδου μεγαλύτερο από 33 ημέρες στα 51,4 έτη. Επίσης έχει φανεί ότι η εμμηνόπαυση ξεκινά ένα με δύο χρόνια νωρίτερα στις γυναίκες που καπνίζουν ή πάσχουν από κάποια χρόνια νόσο. Επιπρόσθετα, ο αυξημένος αριθμός γεννήσεων (πολύτοκες μητέρες) μπορεί να καθυστερήσει την εμφάνιση της εμμηνόπαυσης κατά ένα χρόνο σε σχέση με τις γυναίκες που δεν έχουν τεκνοποιήσει. Τέλος η κατάθλιψη είναι ένας παράγοντας που μπορεί να συμβάλει στην ηλικία εμφάνισης της εμμηνόπαυσης, καθώς φαίνεται πως η γυναίκες με κατάθλιψη εμφανίζουν νωρίτερα εμμηνόπαυση σε σχέση με τις υγιείς<sup>(27)</sup>.

## 1.3 Αίτια εμμηνόπαυσης

Η εμμηνόπαυση είναι ένα φυσιολογικό γεγονός στη ζωή της γυναίκας<sup>(28)</sup>. Όπως έχει αναφερθεί η προοδευτική έκπτωση της ωθηκικής λειτουργίας σηματοδοτεί την παύση της έμμηνου ρύσης. Η εμμηνόπαυση ξεκινά όταν οι γοναδοτρόπες ορμόνες σταματήσουν να επιδρούν στα ωθυλάκια με συνέπεια την προοδευτική αδυναμία ωρίμανσής τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ένδεια οιστρογόνων στον οργανισμό της γυναίκας. Ο υποθάλαμος, προσπαθώντας να αντισταθμίσει την ένδεια αυτή, αυξάνει την έκκριση της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπίνων (Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH)) η οποία με τη σειρά της αυξάνει τα επίπεδα των ορμονών FSH και ωχρινοτρόπου ορμόνης (Luteinizing Hormone

(LH)) 5-10 φορές περισσότερο από τα φυσιολογικά επίπεδα. Παρά την αύξηση των γοναδοτρόπων ορμονών, η λειτουργική ικανότητα των ωοθηκών αδρανοποιείται πιθανών λόγω της μείωσης των ορμονικών υποδοχέων των ωοθηκών και της σύνθεσης του DNA<sup>(3)</sup>.

Παρά την εξαιρετικά μεγάλη μείωση των οιστρογόνων κατά τη περίοδο της εμμηνόπαυσης, στο γυναικείο οργανισμό ανιχνεύονται μικρά ποσά οιστρογόνων τα οποία προέρχονται από το στρώμα των ωοθηκών και από τα επινεφρίδια. Επίσης, ύστερα από διέγερση του στρώματος των ωοθηκών από τις γοναδοτρόπες ορμόνες παράγεται και τεστοστερόνη<sup>(3)</sup>.

Η έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας έχει άμεση επίδραση στη λειτουργία συστημάτων ή οργάνων όπως είναι ο υποθάλαμος, η υπόφυση, οι ωοθήκες, η μήτρα, οι σάλπιγγες, ο κόλπος, το αιδοίο, οι μαστοί, το ερειστικό σύστημα, το κυκλοφορικό σύστημα, το νευρικό σύστημα, το ουροποιητικό σύστημα και το δέρμα<sup>(3)</sup>.

## **1.4 Επιπτώσεις εμμηνόπαυσης**

### **1.4.1 Άμεσες επιπτώσεις στο γυναικείο οργανισμό – Κλιμακτηριακό σύνδρομο**

Ο όρος «κλιμακτηριακό σύνδρομο» αναφέρεται στην εμφάνιση διαφόρων αγγειοκινητικών, σωματικών και ψυχικών συμπτωμάτων που δημιουργούνται λόγω των ορμονικών αλλαγών και κυρίως της έκπτωσης των ωοθηκικών οιστρογόνων κατά την εμμηνοπαυσιακή περίοδο. Τα αγγειοκινητικά συμπτώματα (εξάψεις, η αϋπνία, η νυκτερινή εφίδρωση), είναι τα πρώτα συμπτώματα που αντιλαμβάνεται η γυναίκα στο ξεκίνημα της εμμηνόπαυσης και επιδρούν αρνητικά στην ποιότητα ζωής της<sup>(5,28)</sup>. Τα αγγειοκινητικά συμπτώματα μπορεί να εμφανίζονται στην προεμμηνοπαυσιακή περίοδο και να συνεχιστούν για αρκετά χρόνια. Η ένταση των συμπτωμάτων ποικίλει από γυναίκα σε γυναίκα και αυτό καθορίζεται από γενετικούς παράγοντες. Οι εξάψεις οφείλονται στην ελάττωση των επιπέδων της οιστραδιόλης στον οργανισμό και προκύπτουν από τη διαταραχή της περιφερικής κυκλοφορίας του αίματος. Ωστόσο, ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός τους δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί. Ως η καλύτερη θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων είναι η ορμονική θεραπεία που χρησιμοποιείται ως υποκατάσταση των ωοθηκικών ορμονών<sup>(28,29)</sup>.

Στα πρώιμα κλιμακτηριακά συμπτώματα ανήκουν και οι διαταραχές του θυμικού καθώς και οι ψυχολογικές διαταραχές<sup>(5,29,30)</sup>. Κατά τη διάρκεια της περιεμμηνόπαυση υπάρχει ευαισθησία στην εκδήλωση κατάθλιψης η οποία μπορεί να σχετίζεται με ψυχοκοινωνικούς παράγοντες, ατομικό ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών και τον τρόπο ζωής. Στην μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο παρατηρείται μείωση των επιπέδων της β-ενδορφίνης και αυτό σχετίζεται με τις μεταβολές του θυμικού, την αντίληψη του πόνου και κατά συνέπεια του τρόπου ζωής. Παρόλα αυτά, δεν είναι ακόμη κατανοητό το πρότυπο κατά το οποίο η εμμηνόπαυση επηρεάζει την ψυχολογία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών<sup>(30,31)</sup>.

#### **1.4.2 Απώτερες επιπτώσεις στο γυναικείο οργανισμό**

##### **1.4.2.1 Μεσοπρόθεσμες επιπτώσεις**

Η ατροφία του ουρογεννητικού και του μυϊκού συστήματος καθώς και η προοδευτική ατροφία του δέρματος χαρακτηρίζουν τις μεσοπρόθεσμες επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης στο γυναικείο οργανισμό.

##### **1.4.2.1.1 Διαταραχές ουρογεννητικού συστήματος**

Η ατροφική κολπίτιδα είναι ο προάγγελος της ατροφίας του ουρογεννητικού συστήματος. Εκδηλώνεται κλινικά περίπου πέντε έτη μετά την εμμηνόπαυση και συνοδεύεται από μεταβολές και υποκειμενικές ενοχλήσεις στο 25-50% του σύνολο των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών<sup>(29,32)</sup>. Η ατροφία του κόλπου που παρατηρείται μετά την εμμηνόπαυση, ακολουθείται από την ευερεθιστότητα της ουροδόχου κύστης και στη συνέχεια ατροφία της ουρήθρας, με συνέπεια ο μετεμμηνοπαυσιακός κόλπος να γίνεται ευάλωτος σε φλεγμονές και λοιμώξεις<sup>(32)</sup>. Η ανεπαρκής εφύγραση του κόλπου και οι αλλαγές που παρατηρούνται κατά την εμμηνόπαυση στην γενετήσια αίσθηση και στην αγγειακή συμφόρηση οδηγούν σε μειωμένη σεξουαλική διάθεση και ικανοποίηση<sup>(5,29,32)</sup>.

##### **1.4.2.1.2 Έκπτωση μυϊκού συστήματος**

Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών εμφανίζεται σαρκοπενία σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50%<sup>(33)</sup>. Ως σαρκοπενία χαρακτηρίζεται η προοδευτική και γενικευμένη απώλεια σκελετικής μυϊκής μάζας και ισχύος, με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων εκδηλώσεων όπως χαμηλή ποιότητα ζωής, σωματική αναπηρία και θάνατο<sup>(34)</sup>. Η πρωτοπαθής μορφή της σαρκοπενίας συνδέεται με την ηλικία και είναι πιθανό η απώλεια οιστρογόνων που συμβαίνει κατά την

εμμηνόπαυση να συμβάλει στην απώλεια μυϊκής μάζας, καθώς υποδοχείς οιστρογόνων της ομάδας β έχουν ανιχνευθεί στους σκελετικούς μυς και ειδικότερα στις περιοχές του κυτταροπλάσματος, της κυτταρικής μεμβράνης και της πυρηνικής μεμβράνης<sup>(33)</sup>. Η απώλεια μυϊκής μάζας μειώνει την ικανότητα άσκησης και αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας, ενώ μακροπρόθεσμα συνδέεται με έκπτωση στην εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων, πτώσεις και αναπηρία<sup>(33,34)</sup>.

#### **1.4.2.1.3 Ατροφία δέρματος**

Σε πολλά σημεία του δέρματος έχουν ανιχνευθεί οιστρογονικοί υποδοχείς η πυκνότητα των οποίων είναι μεγαλύτερη στο πρόσωπο, στα γεννητικά όργανα και στα κάτω άκρα<sup>(35)</sup>. Κατά την εμμηνόπαυση οι επαγόμενες μεταβολές που συμβαίνουν στην ποιότητα του δέρματος οδηγούν στην ατροφία του. Συγκεκριμένα, η απώλεια των ινοβλαστών και η μειωμένη παραγωγή δερματικού κολλαγόνου, ελαστίνης και πρωτεαγλυκανών οδηγούν στη λέπτυνση του δέρματος με συνέπεια την απώλεια ακεραιότητας ανάμεσα στην επιδερμίδα και τη δερμίδα και την ευπάθεια σε τραύματα. Επίσης η έλλειψη της προστατευτικής δράσης των γλυκοζαμινογλυκανών, οδηγεί σε μειωμένη ικανότητα απορρόφησης ύδατος με αποτέλεσμα τη ξηρότητα και ρυτίδωση του δέρματος<sup>(5,35)</sup>.

#### **1.4.2.2 Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις**

Στις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης συγκαταλέγονται η καρδιαγγειακή νόσος, το μεταβολικό σύνδρομο, η οστεοπόρωση και η επιβάρυνση του μαστού.

##### **1.4.2.2.1 Επιπτώσεις στο μαστό**

Ο μετεμμηνόπαυσικός μαστός παρουσιάζει ασύμμετρη υποστροφή και σημαντικότερες αλλαγές παρατηρούνται στα τελικά λοβία. Επίσης μετά την εμμηνόπαυση τα μαστικά κύτταρα που διαθέτουν οιστρογονικούς υποδοχείς α (ER-α) αυξάνονται σε αριθμό, ενώ μειώνεται ο ρυθμός κυτταρικής τους διαίρεσης. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία το 80% των καρκίνων μαστού εμφανίζονται σε γυναίκες άνω των 50 ετών. Πιστεύεται πως στους παράγοντες που συντελούν στην εμφάνιση καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου του μαστού ανήκουν η παρουσία (ER-α) αναπτυσσόμενων κυττάρων, η ασύμμετρη υποστροφή των μαστών και ο τοπικός μεταβολισμός οιστρογόνων στο λιπώδη ιστό του μαστού<sup>(36)</sup>.

#### 1.4.2.2 Καρδιαγγειακή νόσος – Μεταβολικό σύνδρομο

Η Καρδιαγγειακή νόσος (KAN) αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στις γυναίκες των δυτικών χωρών. Οι γυναίκες τείνουν να εμφανίζουν την ασθένεια περίπου δέκα χρόνια αργότερα από τους άνδρες, με σημαντική αύξηση κατά τα έτη της εμμηνόπαυσης<sup>(37)</sup>. Στις γυναίκες ηλικίας κάτω των 45 ετών η εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου είναι σπάνια, ενώ αυτές άνω των 55 ετών έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν καρδιαγγειακή νόσο ακόμα και από τους άνδρες<sup>(38,39)</sup>. Αυτό, έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι οι αλλαγές που συμβαίνουν στο γυναικείο οργανισμό κατά τη διάρκεια της μετάβασης στην εμμηνόπαυση αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ανεξάρτητα από τη φυσιολογική γήρανση<sup>(40,41)</sup>. Αυτό υποστηρίζεται και από μελέτες που δείχνουν ότι η χειρουργικά προκαλούμενη εμμηνόπαυση αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης KAN<sup>(42)</sup>. Η εμμηνόπαυση αποτελεί πληρεξούσιο για αλλαγές στα επίπεδα των ορμονών του φύλου με σημαντικότερες την οιστραδιόλη και τη τεστοστερόνη<sup>(43)</sup>. Η σφαιρίνη δεσμεύουσα τις φυλετικές ορμόνες (SHBG), είναι μια πρωτεΐνη που δεσμεύει την οιστραδιόλη και την τεστοστερόνη και τις μεταφέρει στα όργανα στόχους. Επειδή αυτή η σύνδεση συμβαίνει κυρίως με τη τεστοστερόνη, το SHBG θεωρείται έμμεσος δείκτης των βιοδιαθέσιμων ανδρογόνων<sup>(44)</sup>. Χαρακτηριστικό της μετάβασης στην εμμηνόπαυση, αποτελεί η δραματική μείωση των επιπέδων οιστραδιόλης<sup>(43)</sup>. Εξ αιτίας αυτής της μείωσης, στο ορμονικό περιβάλλον του γυναικείου οργανισμού κυριαρχούν τα ανδρογόνα<sup>(45,46)</sup>. Παρότι, δεν είναι πλήρως διευκρινισμένο για το πώς αυτές οι ορμονικές αλλαγές επηρεάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, διαθέσιμες μελέτες προτείνουν μια σύνδεση μεταξύ της ανδρογένεσης και παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση KAN<sup>(47-49)</sup>.

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι μια συνοπτική μέτρηση των παραγόντων κινδύνου εμφάνισης KAN που συχνά συνυπάρχουν. Το σύνδρομο εμφανίζεται σε ποσοστό 20% με 30% σε μεσήλικες γυναίκες και έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη KAN και διαβήτη<sup>(50,51)</sup>. Καθώς η τεστοστερόνη σταδιακά δεσπόζει στο ορμονικό περιβάλλον της γυναίκας κατά τη διάρκεια της μετάβασης στην εμμηνόπαυση, η επικράτηση του μεταβολικού συνδρόμου αυξάνεται ανεξάρτητα από τη γήρανση και άλλες σημαντικές μεταβλητές. Αυτό μπορεί να είναι ένα μονοπάτι σύμφωνα με το οποίο αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης<sup>(50)</sup>.

### 1.4.2.2.3 Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα υγείας της σύγχρονης κοινωνίας<sup>(5)</sup>. Ένα χρόνο πριν από την εμφάνιση της εμμηνόπαυσης, λόγω μείωσης οιστρογόνων, παρατηρείται αύξηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας χωρίς παρόμοια αύξηση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας, με συνέπεια την επιταχυνόμενη οστική απώλεια. Η μέση μείωση της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη κατά τη διάρκεια μετάβασης στην εμμηνόπαυση, εκτιμάται ότι είναι περίπου 10%<sup>(51)</sup> και ο κίνδυνος της γυναίκας να υποστεί οστεοπορωτικό κάταγμα διπλασιάζεται για κάθε δεκαετία μετά την ηλικία των 50 ετών. Οι μισές γυναίκες ηλικίας άνω των 50 ετών θα είναι οστεοπενικές σε σύγκριση με το 10% που είναι οστεοπορωτικές και μόνο το 40% θα έχουν φυσιολογική οστική πυκνότητα<sup>(51)</sup>.

Οι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση οστεοπόρωσης είναι η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η κληρονομικότητα και η διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου. Ο τρόπος ζωής, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, συμβάλουν επίσης στον κίνδυνο αυτό<sup>(52)</sup>.

Η οστεοπόρωση διαγιγνώσκεται στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες όταν η αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας, μέσω της απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων X (DXA) είναι μικρότερη ή ίση με 2,5 τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviations, S.D.) από τις αντίστοιχες του πληθυσμού αναφοράς νέων ενηλίκων. Αυτή η τιμή είναι γνωστή ως T-score. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, τα διαγνωστικά κριτήρια για την ταξινόμηση της οστικής νόσου είναι: T-score > -1 είναι φυσιολογικό οστό, T-score μεταξύ -1 και -2,5 είναι η οστεοπενία και αν το T-score είναι μικρότερο του -2,5 το άτομο διαγιγνώσκεται ότι έχει οστεοπόρωση. Επίσης αν το T-score είναι μικρότερο του -2,5 και υπάρχει και κάταγμα χαμηλής ισχύος τότε το άτομο έχει εγκατεστημένη (σοβαρή) οστεοπόρωση<sup>(53)</sup>. Διεξοδική εξέταση ιστορικού και φυσικής κατάστασης είναι επιτακτικής ανάγκης ώστε να αποκλειστούν δευτερογενείς αιτίες οστεοπόρωσης στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση.

### 1.5 Οι ιδιαιτερότητες του οστού στην άμεση μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία

Η αντοχή των οστών εξαρτάται από τις ιδιότητες του σκελετού, όπως το περιεχόμενο των ιστών σε μέταλλα. Ορισμένα δομικά χαρακτηριστικά του σκελετού, όπως το μέγεθος το σχήμα και η τρισδιάστατη αρχιτεκτονική, επίσης επηρεάζουν τη δύναμη των οστών. Η παρατηρούμενη αύξηση της

ευθραυστότητας του οστού με την πάροδο της ηλικίας, θεωρείται ως το κύριο αποτέλεσμα της απώλειας οστικής πυκνότητας, αλλά μεταβολές στη δομή των οστών μπορούν επίσης να επηρεάσουν την αντοχή του σκελετού. Η ανεπαρκής ποσότητα οιστρογόνων μετά την εμμηνόπαυση επιταχύνει τη σχετιζόμενη με την ηλικία απώλεια του οστού<sup>(6)</sup>. Η απώλεια οστικής μάζας εμφανίζεται κυρίως στην εσωτερική (ενδοοστική) επιφάνεια και εν μέρει στα κανάλια Haversian<sup>(7)</sup>. Μελέτες διατομής δείχνουν επίσης ότι το μέγεθος των οστών αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας<sup>(54)</sup>. Μία τέτοια αλλαγή μπορεί να αυξήσει την αντοχή των οστών και να αντισταθμίσει, τουλάχιστον εν μέρει, την αρνητική επίδραση της μείωσης στην οστική πυκνότητα<sup>(55,56)</sup>. Εξίσου κλινικά σημαντικά είναι η πυκνότητα και η δομή των οστών, καθώς τα κατάγματα λόγω της ευθραυστότητας των οστών είναι ανεξάρτητα συσχετιζόμενα με τη χαμηλή οστική μάζα<sup>(57)</sup> και το μειωμένο μέγεθος οστού<sup>(58)</sup>.

Η σχετιζόμενη με την ηλικία περιοστική τοποθέτηση, η οποία αυξάνει το πλάτος του οστού μέσω του σχηματισμού του οστού στην εξωτερική (περιόστεο) επιφάνεια, πιστεύεται ότι συμβαίνει στους άντρες<sup>(55,59)</sup> και σε μικρότερο βαθμό στις γυναίκες<sup>(55,60,61)</sup>. Βέβαια τα δεδομένα που υποστηρίζουν την παραπάνω έννοια προέρχονται κυρίως από μελέτες εγκάρσιας τομής. Πιστεύεται, πως η αυξημένη οστική απώλεια μετά την εμμηνόπαυση, σχετίζεται με αυξημένη περιοστική τοποθέτηση, που διατηρεί μερικώς την αντοχή των οστών. Ένας δείκτης αντοχής, μπορεί να είναι χρήσιμος προγνωστικός παράγοντας του κινδύνου κατάγματος.

## Κεφάλαιο 2

### 2.1 Υπέρβαρο και παχυσαρκία στην άμεσα μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία

Το σωματικό βάρος το οποίο αποτελείται από την άλιπη, τη λιπώδη και την οστική μάζα, θεωρείται ότι επηρεάζει την οστική ανακατασκευή και την οστική πυκνότητα. Επίσης η άλιπος και η λιπώδης μάζα αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες της οστικής μάζας. Λόγο αυτής της επιρροής, το βάρος σώματος αποτελεί έναν έμμεσο παράγοντα κινδύνου για κατάγματα ισχίου και σπονδυλικής στήλης και μαζί με τον παράγοντα ηλικία μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη μεταβολικών νοσημάτων των οστών όπως η οστεοπόρωση και η σαρκοπενία<sup>(62)</sup>.

Στους υγιείς ενήλικες, το σωματικό βάρος υπόκειται σε έναν αυστηρό ρυθμιστικό έλεγχο, ανεξάρτητα από τις διακυμάνσεις του ημερήσιου ενεργειακού ισοζυγίου. Ορμονικοί, περιβαλλοντικοί και διατροφικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου, με αποτέλεσμα να συμβούν σημαντικές αλλαγές στο σωματικό βάρος. Κατά τη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο παρατηρείται αύξηση του λιπώδους ιστού εξαιτίας των ορμονικών μεταβολών, τη μειωμένη φυσική δραστηριότητα και την ηλικιοεξαρτώμενη έκπτωση μυϊκής μάζας. Τα αυξημένα φορτία που προκαλούνται από την αύξηση του σωματικού βάρους συνεπάγονται την προσαρμογή της οστικής πυκνότητας (BMD)<sup>(62)</sup>.

Είναι γεγονός, πως υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ λιπώδους ιστού και οστών. Η αλληλεπίδραση αυτή χωρίζεται σε συστηματική και τοπική. Ο λιπώδης ιστός μέσω του ενδοκρινικού του ρόλου έχει την ικανότητα να εκκρίνει λιποκίνες όπου οδηγούν το οστό σε ορμονική ρύθμιση. Παράλληλα, υπάρχει αλληλεπίδραση του λιπώδους ιστού και των οστών σε τοπικό επίπεδο στο μυελό των οστών. Οι κυτοκίνες και λιποκίνες που εκκρίνονται ασκούν αυτοκρινική και παρακρινική δράση επηρεάζοντας με αυτόν τον τρόπο την αδιπογένεση και την οστεοβλαστογένεση<sup>(63)</sup>.

Σύμφωνα με παλαιότερα δεδομένα που παρουσιάζονται στη βιβλιογραφία<sup>(64)</sup>, ο λιπώδης ιστός δρα προστατευτικά στα περισσότερα οστεοπορωτικά κατάγματα, διαπίστωση η οποία αμφισβητείται από τις νεότερες μελέτες<sup>(65)</sup>.

Σε μελέτη που αφορά υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες μετρήθηκαν με απορροφησιομετρία διπλής ενεργειακής δέσμης ακτίνων Χ (DXA), προέκυψε ότι η λιπώδης μάζα συνδέεται με την οστική πυκνότητα, ως ανεξάρτητος παράγοντας σε κάθε σκελετική θέση. Επίσης, φάνηκε ότι αυτή η σχέση σχετίζεται



με το φύλο, την ορμονική κατάσταση και το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας. Συγκεκριμένα, υπάρχει ισχυρή συσχέτιση λιπώδους ιστού και οστικής μάζας σε γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας με έλλειψη φυσικής δραστηριότητας<sup>(66)</sup>.

Επιπρόσθετα, σύμφωνα με παλαιότερα δεδομένα, η παχυσαρκία θεωρήθηκε προστατευτική έναντι της οστεοπόρωσης. Σε μελέτη που είχε πραγματοποιηθεί σε Αμερικάνικο πληθυσμό, φάνηκε ότι η αύξηση του ΔΜΣ κατά 10 μονάδες (από φυσιολογικό βάρος σώματος σε παχυσαρκία) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της οστικής πυκνότητας από τα επίπεδα της οστεοπενίας προς τις φυσιολογικές τιμές οστικής μάζας<sup>(67)</sup>. Επίσης, σε προοπτική μελέτη που περιλάμβανε 8.600 μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, διαπιστώθηκε ότι ο υψηλός ΔΜΣ συνδέθηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου κατάγματος ισχίου (Σχετικός Κίνδυνος (ΣΚ: 0,5), ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου<sup>(68)</sup>. Εκτός από τον κίνδυνο του κατάγματος ισχίου, το υψηλό σωματικό βάρος ήταν αρνητικά συσχετιζόμενο με την σπονδυλική παραμόρφωση, τόσο ως προς το τρέχον βάρος ή τον ΔΜΣ, όσο και ως προς την αλλαγή βάρους, από το αναφερόμενο ελάχιστο βάρος στην ηλικία των 25 ετών. Τα προαναφερθέντα αποτελέσματα προέκυψαν από την Ευρωπαϊκή μελέτη σπονδυλικής οστεοπόρωσης, στην οποία συμμετείχαν 16.047 άτομα ηλικίας 50 ετών και άνω εκ των οποίων οι 8.593 ήταν μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>(69)</sup>. Επίσης, σε Φινλανδική μελέτη κοορτής, που συμπεριέλαβε 11.798 (68% μετεμμηνοπαυσιακές), διερευνήθηκαν οι παράγοντες κινδύνου που θα μπορούσαν να προβλέψουν περιφερικά κατάγματα των αντιβραχίων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η περίσσεια σωματικού βάρους προστατεύει από τα περιφερικά κατάγματα αντιβραχίων και συγκεκριμένα ΔΜΣ > 25 μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης αυτών των καταγμάτων κατά 36%<sup>(70)</sup>.

Σαφέστατα όμως όπως προαναφέρθηκε, τα νέα δεδομένα υπογραμμίζουν την επιβαρυντική επίδραση της εκσεσημασμένης ανάπτυξης του λιπώδους ιστού (παχυσαρκία) στα οστά<sup>(65)</sup>. Πέραν του γεγονότος ότι η παχυσαρκία επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό και ανάπτυξη των λιποκυττάρων εις βάρος των κυττάρων της οστεοβλαστικής σειράς, θεωρείται ότι προάγει την χρόνια φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού και επηρεάζει την έκκριση των λιποκινών. Επίσης, η υπερκατανάλωση τροφών με αυξημένο ποσοστό λίπους μειώνει την απορρόφηση ασβεστίου από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Τέλος, πολυκεντρική μελέτη που αφορούσε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, έδειξε ότι το ποσοστό του λιπώδους ιστού σχετίζεται με την ανάπτυξη οστεοπενίας και την αύξηση μη σπονδυλικών καταγμάτων<sup>(71)</sup>.

Η συσχέτιση της παχυσαρκίας με τον καταγματικό κίνδυνο αποτελεί σημαντικό αντικείμενο μελέτης μέχρι και σήμερα. Παρότι, υπάρχουν δεδομένα που συνδέουν την παχυσαρκία με χαμηλότερο κίνδυνο κατάγματος, τα πρόσφατα δεδομένα αναδεικνύουν την αύξηση της επίπτωσης των οστεοπορωτικών καταγμάτων στα παχύσαρκα άτομα.

## **2.2 Ο ρόλος του χαμηλού βάρους σώματος στην οστική πυκνότητα γυναικών της άμεσης μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας**

Η οστεοπόρωση είναι μια συχνή νόσος η οποία επιβαρύνει πάνω από το ένα τρίτο των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών<sup>(72,73)</sup>. Η δυνητική επίδραση του χαμηλού βάρους σώματος στην ανάπτυξη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, είναι ιδιαίτερα σημαντική λόγω της υψηλής επίπτωσης υποσιτισμού στις αναπτυσσόμενες χώρες και της προώθησης του αδύνατου σωματότυπου ως ιδανικό στις εκβιομηχανισμένες χώρες. Η ύπαρξη θετικής σχέσης μεταξύ του μεγέθους του σώματος και της οστικής μάζας είναι καλά τεκμηριωμένη<sup>(74-79)</sup>. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ο χαμηλός ΔΜΣ αποτελεί πρόβλεψη αυξημένης οστικής απώλειας στο αντιβράχιο<sup>(80)</sup> και αυξάνει τον καταγματικό κίνδυνο ισχίου και αντιβραχίων<sup>(81)</sup>. Όμοια, μελέτη που περιλάμβανε 2,336 γυναίκες (ηλικίας  $\geq 50$  ετών), τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν από τη Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), έδειξε ότι ο χαμηλός ΔΜΣ προβλέπει καταγματικό κίνδυνο ισχίου, όπως προβλέπουν οι παράγοντες ηλικία, φυλή και σωματική αδράνεια<sup>(82)</sup>. Επίσης, διαχρονική μελέτη για τη γήρανση (n= 7,527), κατέδειξε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ του χρόνου μέχρι το πρώτο κάταγμα ισχίου και του χαμηλού ΔΜΣ<sup>(83)</sup>. Μία άλλη μελέτη<sup>(57)</sup> η οποία αξιολόγησε τους παράγοντες κινδύνου για το κάταγμα του ισχίου σε 9,516 γυναίκες ( $\geq 65$  ετών), με μέση χρονική περίοδο παρακολούθησης 4,1 έτη, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αύξηση του σωματικού βάρους μειώνει τον κίνδυνο για κάταγμα ισχίου στις γυναίκες, ενώ αντίθετα η μείωση σωματικού βάρους αυξάνει τον κίνδυνο αυτό. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες που ζύγιζαν λιγότερο από ότι στην ηλικία των 25 ετών, είχαν διπλάσιο κίνδυνο κατάγματος ισχίου (ΣΚ: 2,2 , 95% ΔΕ: 1,6-3). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι, το ποσοστό αύξησης βάρους από την ηλικία των 25 ετών, συσχετίστηκε περισσότερο με τη μείωση του καταγματικού κινδύνου ισχίου, συγκριτικά με το σχετικό κίνδυνο του τρέχοντος βάρους σώματος ή του ΔΜΣ<sup>(57)</sup>. Σε προοπτική μελέτη<sup>(84)</sup>, που συμπεριλάμβανε 8,011 γυναίκες

Αφρικανικής καταγωγής ( $\geq 65$  ετών), με μέση διάρκεια παρακολούθησης 5,2 έτη, έδειξε ότι οι μεγαλύτερες γυναίκες με μικρότερο μέγεθος σώματος, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος ισχίου. Ειδικότερα, οι γυναίκες που βρίσκονταν στο χαμηλότερο τεταρτημόριο συνολικού βάρους σώματος, είχαν συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων ισχίου 9,35 ανά 1000 γυναικεία έτη, σε σύγκριση με εκείνες που βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο συνολικού βάρους και είχαν συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων 4,63 ανά 1000 γυναικεία έτη (ΣΚ: 1,93, 95% ΔΕ: 1,34-2,80). Οι ερευνητές, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυτό ήταν πιθανότατα το αποτέλεσμα μιας χαμηλότερης οστικής πυκνότητας ισχίου στις λεπτότερες σε σύγκριση με τις βαρύτερες σωματικά γυναίκες, έπειτα από προσαρμογή για άλλους συγχιτικούς παράγοντες<sup>(84)</sup>.

Φαίνεται, πως ο χαμηλός ΔΜΣ στις νεότερες ηλικίες μπορεί να προβλέψει κατάγματα σε μεγαλύτερες ηλικίες. Σε Ολλανδική πληθυσμιακή μελέτη εγκάρσιας τομής<sup>(85)</sup> στην οποία συμπεριλαμβάνονταν 4.725 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλό ΔΜΣ στην ηλικία 20-30 ετών, φάνηκε ότι ο παράγοντας χαμηλός ΔΜΣ σε νεαρή ηλικία, αποτέλεσε σημαντικό προγνωστικό δείκτη και των δύο καταγμάτων κατά τη διάρκεια ζωής των γυναικών μετά την ηλικία των 50 ετών. Αναλυτικά, οι γυναίκες με ΔΜΣ στο χαμηλότερο τεταρτημόριο, ήταν σε μεγαλύτερη συχνότητα οστεοπορωτικές (40%) και είχαν αυξημένο κίνδυνο για κατάγματα ισχίου, καρπού και άλλα όπως αγκώνα, χέρι, πόδι και βραχίονα. Αντίθετα, εκείνες που ήταν παχύσαρκες στη νεότερη ηλικία, φαίνονταν να έχουν πολύ χαμηλότερο κίνδυνο κατάγματος κατά τη διάρκεια της ζωής τους<sup>(85)</sup>.

Είναι προφανές από τα προαναφερθέντα δεδομένα ότι, ο χαμηλός ΔΜΣ σχετίζεται κυρίως με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος στο ισχίο, στη σπονδυλική στήλη, στο αντιβράχιο, και σε άλλες περιοχές, σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Επίσης η αύξηση του σωματικού βάρους στις νεότερες ηλικίες φαίνεται να προστατεύει από τον καταγματικό κίνδυνο στις μεγαλύτερες ηλικίες.

### **2.3 Η σχέση της σαρκοπενίας με την οστεοπόρωση σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση**

Η γήρανση συνδέεται με την προοδευτική μείωση της οστικής πυκνότητας (BMD), της μυϊκής μάζας και της δύναμης των μυών<sup>(86)</sup>. Η μείωση της οστικής μάζας, αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της οστεοπόρωσης που ορίζεται σε ένα άτομο με T-score BMD τουλάχιστον 2,5 τυπικές αποκλίσεις κάτω από το φυσιολογικό T-score σε νεαρούς άνδρες. Η χαμηλή BMD και η αλλοίωση της οστικής

αρχιτεκτονικής μπορεί να αυξήσει τον καταγματικό κίνδυνο, θέτοντας σημαντικό προβληματισμό στην κλινική και δημόσια υγεία<sup>(86)</sup>. Η ηλικιοεξαρτώμενη απώλεια μυϊκής μάζας και δύναμης αναφέρεται ως σαρκοπενία, η οποία περιλαμβάνει μια πολυπαραγοντική βάση αναποτελεσματικότητας, αλλαγή στην ενδοκρινική λειτουργία, χρόνιες ασθένειες, φλεγμονή, αντίσταση στην ινσουλίνη και διατροφικές ανεπάρκειες<sup>(87)</sup>. Η σαρκοπενία ακολουθείται από αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία του ατόμου όπως, η φυσική αναπηρία, κακή ποιότητα ζωής και αυξημένη θνησιμότητα. Ο επιπολασμός της σαρκοπενίας αναφέρεται ότι κυμαίνεται μεταξύ 5-13% σε ενήλικες ηλικίας 60-70 ετών και 11-50% σε άτομα >80 ετών<sup>(88)</sup>. Η παθοφυσιολογία και η αιτιολογία της σαρκοπενίας και της οστεοπόρωσης και η σχέση μεταξύ τους είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική. Αρκετές μελέτες αναφέρουν ότι υπάρχει μια σχέση μεταξύ σαρκοπενίας και οστεοπόρωσης ανεξάρτητα από την ηλικία<sup>(89,90)</sup>. Η πιθανότητα μια γυναίκα με σαρκοπενία να έχει οστεοπόρωση κυμαίνεται από 1,8 έως 12,9 σε σύγκριση με μια μη σαρκοπενική γυναίκα<sup>(89,90)</sup>. Η κατάσταση αυτή επίσης έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων<sup>(91)</sup> και καταγμάτων ισχίου<sup>(92)</sup>, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες με σαρκοπενία έχουν 2,7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να πάθουν κάταγμα και 2,1 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο πτώσης σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς σαρκοπενία<sup>(93)</sup>. Εκτός από τη γήρανση, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου για την εγκατάσταση της σαρκοπενίας όπως το γυναικείο φύλο, η χαμηλή σωματική δραστηριότητα και η χαμηλή πρόσληψη πρωτεϊνών<sup>(87,92,93)</sup>. Επίσης, έχει προταθεί ότι τα στεροειδή του φύλου παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη της σαρκοπενίας. Η μείωση των οιστρογόνων μετά την εμμηνόπαυση έχει επιβλαβείς επιδράσεις στη σκελετική μυϊκή μάζα και στη λειτουργικότητά της μέσω άμεσων (παρουσία οιστρογονικών υποδοχέων στα μυϊκά κύτταρα) και έμμεσων (αύξηση των επιπέδων των φλεγμονωδών κυτοκινών) μονοπατιών<sup>(94)</sup>. Ο επιπολασμός της σαρκοπενίας στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση είναι 10-40%<sup>(95)</sup> και παρόλο που μπορεί να προκύψει από άλλες καταστάσεις, μία από τις κύριες αιτίες είναι η μείωση οιστρογόνων<sup>(96)</sup>. Κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης οι γυναίκες παρουσιάζουν μια μείωση της ισορροπίας η οποία σχετίζεται με την ανδρικού τύπου κατανομή σωματικού λίπους (κοιλιακού τύπου παχυσαρκία) και τη χαμηλή BMD. Η απώλεια ισορροπίας έχει ως επακόλουθο την αύξηση της συχνότητας των πτώσεων<sup>(97)</sup>. Εκτός από τις θετικές επιδράσεις που ασκεί η φυσική δραστηριότητα στην υγεία των οστών, αποτελεί και την κύρια στρατηγική για τη θεραπεία της

σαρκοπενίας. Προοδευτικά προπονητικά προγράμματα με αντιστάσεις, αυξάνουν τη μυϊκή μάζα και τη λειτουργία της, ενώ ταυτόχρονα βελτιώνουν την ευεξία, την ισορροπία και τη φυσική δραστηριότητα του οργανισμού. Ο συνδυασμός φυσικής δραστηριότητας με προγράμματα αερόβιας άσκησης είναι ιδιαίτερα επιτυχημένος για την βελτίωση της ισορροπίας και τη μείωση του κινδύνου πτώσεων, αν και δεν είναι η μόνη διαθέσιμη στρατηγική<sup>(98,99)</sup>.

## Κεφάλαιο 3

### 3.1 Η επίδραση του βάρους σώματος και των ορμονών στην οστική πυκνότητα γυναικών της άμεσης μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας

Όπως έχει προαναφερθεί, κατά την εμμηνόπαυση παρατηρείται μείωση της ωοθηκικής παραγωγής οιστρογόνων και αυτό σε συνδυασμό με τη μειωμένη πρόσληψη διαιτητικού ασβεστίου οδηγεί στην ελάττωση των επιπέδων Ca στο αίμα<sup>(100)</sup>. Η κατάσταση αυτή κινητοποιεί την παραθορμόνη με συνέπεια αυξημένη οστική απώλεια<sup>(100)</sup>.

Ωστόσο, πιστεύεται ότι η παραγωγή οιστρονής σε παχύσαρκες γυναίκες είναι μεγαλύτερη από ότι σε μη παχύσαρκες και η δράση της είναι προστατευτική έναντι της απώλειας οστικής μάζας<sup>(101)</sup>. Η οιστρονή παράγεται από την αρωματοποίηση των ανδρογόνων στο περιφερικό λίπος και αλληλομετατρέπεται με τη 17β-εστραδιόλη. Σύμφωνα με μελέτες φαίνεται ότι, οι παχύσαρκες μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις ορμονών φύλλου καθώς και υψηλότερη οστική πυκνότητα συγκριτικά με τις μη παχύσαρκες<sup>(102,103)</sup>. Η μειωμένη ικανότητα των γονάδων να παράγουν οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσει απώλεια οστικής μάζας, ενώ η παχυσαρκία μπορεί να την εμποδίσει. Αυτό υποδηλώνει ότι η λειτουργία των γονάδων, το σωματικό βάρος και η οστική πυκνότητα μπορεί να μοιράζονται κοινούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς<sup>(104)</sup>.

Η λεπτίνη είναι μια άλλη ορμόνη η οποία αυξάνεται με την αύξηση της λιπώδους μάζας και του σωματικού βάρους και μειώνεται με τη μείωσή του<sup>(105,106)</sup>. Αυτή η ορμόνη μπορεί να καθορίσει τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και να δράσει ως ισχυρός αναστολέας στο σχηματισμό οστού, με συνέπεια τον έλεγχο της οστικής μάζας και των διαταραχών της. Η μείωση των επιπέδων της στο γυναικείο οργανισμό μέσω της απώλειας βάρους θα μπορούσε ενδεχομένως να επηρεάσει το ρυθμό οστικής ανακατασκευής<sup>(104)</sup>.

Ωστόσο, περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η διατροφή και η επίδραση της στο σωματικό βάρος, μπορούν να επηρεάσουν την οστική πυκνότητα και να αποτελέσουν σημαντικούς ρυθμιστές της ισορροπίας των οστών<sup>(107,108)</sup>.

Μελέτες της τελευταίας δεκαετίας που αφορούν παχύσαρκες μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 50-60 ετών δείχνουν ότι, η απώλεια βάρους 5-10% συσχετίζεται με μείωση της οστικής μάζας και αύξηση της οστικής απορρόφησης<sup>(10,13,14,109)</sup>. Οι Von Thun και συν.<sup>(110)</sup> ανέφεραν ότι η απώλεια

βάρους μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που προκαλείται από ενεργειακό περιορισμό, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της οστικής πυκνότητας, η οποία ακόμη και μετά την ανάκτηση του χαμένου βάρους, δεν επιστρέφει στα αρχικά της επίπεδα. Επιπροσθέτως, δεδομένα από την επιδημιολογική μελέτη παρακολούθησης NHANES I<sup>(16)</sup> έδειξαν ότι, η απώλεια σωματικού βάρους  $\geq 10\%$  σε γυναίκες ηλικίας 50-64 ετών με μέγιστο σωματικό βάρος  $\sim 62\text{Kg}$ , αποτέλεσε σημαντικό παράγοντα κινδύνου για κάταγμα ισχίου στη μετέπειτα ζωή. Συγκεκριμένα, στη μελέτη παρατηρήθηκε ότι ο καταγματικός κίνδυνος ισχίου αυξήθηκε κατά 2,5 φορές στις γυναίκες μέσης ηλικίας (50-64 ετών) οι οποίες έχασαν το μεγαλύτερο ποσοστό σωματικού βάρους ( $\geq 10\%$ ) και ήταν λεπτότερες στο μέγιστο σωματικό βάρος ( $\sim 62\text{Kg}$ ), σε σύγκριση με τις γυναίκες οι οποίες είχαν μεγαλύτερο μέγιστο σωματικό βάρος  $\sim 76\text{kg}$  και απώλεια βάρους  $\leq 5\%$ . Επίσης, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι η ηλικία αναφοράς για το κάταγμα ισχίου, μεταξύ των γυναικών που υπέστησαν κάταγμα (ηλικία έναρξης στη μελέτη 50-64 ετών), ήταν  $\geq 65$  ετών. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι το ιστορικό απώλειας βάρους που εκτιμάται στη μέση ηλικία μπορεί να είναι δείκτης για περαιτέρω απώλεια βάρους ή επιβάρυνση της υγείας, με συνέπεια την αύξηση του καταγματικού κινδύνου ισχίου στη μεγαλύτερη ηλικία (γήρας)<sup>(16)</sup>.

Σε συμφωνία με τα παραπάνω βρίσκονται και έρευνες που δείχνουν ότι η απώλεια σωματικού βάρους της τάξης 4-13% σε παχύσαρκες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μείωσε την οστική τους πυκνότητα κατά 1-4%<sup>(111,112,113)</sup> συγκριτικά με την ομάδα σταθερού βάρους.

### **3.2 Η επίδραση της διαίτας σε συνδυασμό με συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και επαρκή επίπεδα βιταμίνης D στην οστική πυκνότητα**

Οι απαιτήσεις σε ασβέστιο για τη διατήρηση του σκελετού, κυμαίνονται καθ' όλη τη ζωή μιας γυναίκας. Κατά την εμμηνόπαυση ο ρυθμός απορρόφησης των οστών αυξάνεται σε συνδυασμό με τη μειωμένη παραγωγή οιστρογόνων από τις ωοθήκες. Η πρόσληψη Ca χρειάζεται να αυξηθεί αυτή την περίοδο, λόγω της μειωμένης ικανότητας στη χρήση του διαιτητικού ασβεστίου. Η μειωμένη αυτή ικανότητα, οφείλεται σε μεγάλο βαθμό, στη σχετιζόμενη από τα οιστρογόνα μετατόπιση της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου και της νεφρικής διατήρησης, όπου όπως έχει αναφερθεί, σε συνδυασμό με τη μειωμένη πρόσληψη διαιτητικού ασβεστίου, οδηγεί σε ελάττωση των επιπέδων ασβεστίου ορού και αυτό

κινητοποιεί την παραθορμόνη με συνέπεια την απορρόφηση ασβεστίου από τα οστά<sup>(100)</sup>.

Στα υγιή άτομα, η απορρόφηση Ca είναι τυπικά 25%. Η απορρόφησή του Ca είναι μεσολαβούμενη από τα οιστρογόνα, αλλά εξαρτάται και από τη βιταμίνη D. Επίσης, ο βαθμός απορρόφησης Ca ποικίλει ως συνάρτηση της διαιτητικής πρόσληψης, της ηλικίας, της κατάστασης της εμμηνόπαυσης και του αυξημένου σωματικού βάρους<sup>(114)</sup>. Ο στόχος της πρόσληψης ασβεστίου για τις περισσότερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι 1200mg/ημέρα. Για να επιτευχθούν τα θρεπτικά οφέλη του ασβεστίου, θα πρέπει τα επίπεδα της 25(OH)D στον οργανισμό να είναι  $\geq 30\text{ng/mL}$ <sup>(100)</sup>. Η έλλειψη βιταμίνης D που μπορεί να προκύψει από την ηλικιοεξαρτώμενη μείωση διαφόρων λειτουργιών [συμπεριλαμβανομένων της κατάποσης, της δερματικής ικανότητας βιοσύνθεσης, της νεφρικής ικανότητας να βιοσυνθέτει τη δραστική ουσία (1,25 διυδροξυβιταμίνη D) και την εντερική ανταπόκριση], μπορεί να περιορίσει την απορρόφηση ασβεστίου<sup>(100)</sup>.

Η διατροφή περιορισμένης ενεργειακής πρόσληψης, μπορεί να μειώσει την απορρόφηση Ca καθώς και την προσλαμβανόμενη ποσότητα Ca και βιταμίνης D. Αυτός ο τύπος δίαιτας, επηρεάζει αρνητικά την πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών (π.χ. πρωτεΐνες, λίπη, λακτόζη), τα οποία συνήθως προάγουν την απορρόφηση Ca, με αποτέλεσμα τη μείωση της απορρόφησής του και την αύξηση των επιπέδων κορτιζόνης στον οργανισμό<sup>(115)</sup>.

Σε γυναίκες με νοσογόνο παχυσαρκία υπάρχει υψηλότερη πραγματική απορρόφηση κλάσματος Ca (TFCA) ( $35,9 \pm 8\%$ ) συγκριτικά με τις υπέρβαρες ( $27,0 \pm 7,8\%$ )<sup>(115,116)</sup>. Τα προαναφερόμενα είναι συνεπή με τα ευρήματα ότι το ύψος, το βάρος και η έκταση της επιφάνειας αντιστοιχούν στο 4% της μεταβλητότητας της απορρόφησης Ca<sup>(114)</sup>. Επίσης, είναι πιθανό τα υψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων ή η μεγαλύτερη επιφάνεια βλεννογόνου σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας (~50 ετών) να συμβάλουν στην υψηλότερη απορρόφηση Ca<sup>(114)</sup>.

Σε υπέρβαρες μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας >50 ετών (συμπεριλαμβανομένων άμεσα μεταεμμηνοπαυσιακών γυναικών), που μπήκαν σε πρόγραμμα απώλειας βάρους για 6 εβδομάδες (~ 0,7kg/εβδομάδα) (σε περίοδο που ελαχιστοποιούσε τις εποχιακές διακυμάνσεις βιταμίνης D, ημερήσια λήψη βιταμίνης D 5mg/ημέρα) και χωρίστηκαν σε 2 ομάδες ανάλογα με την ημερήσια πρόσληψη Ca [κανονική πρόσληψη ασβεστίου 1,2g/ημέρα (~800mg Ca διαιτητική και 200mg Ca συμπληρωματική) και υψηλή πρόσληψη Ca 1,8g/ημέρα (~800mg



Ca διαιτητική και 1200mg Ca συμπληρωματική)], παρατηρήθηκε πως η κανονική ημερήσια πρόσληψη, ενεργοποίησε τον άξονα Ασβεστίου-Παραθορμόνης (Ca-PTH - axis) (αύξηση του άξονα) ώστε να απορροφηθεί ασβέστιο από τα οστά και να ελευθερωθεί στον ορό<sup>(115)</sup>. Επίσης φάνηκε ότι, η ποσότητα του προσλαμβανόμενου ασβεστίου είναι αυτή που καθορίζει την επίδραση της απώλειας βάρους (~0,7kg/εβδομάδα) στην απορρόφηση Ca. Συγκεκριμένα, η κατανάλωση 1g Ca/ημέρα διατήρησε την απορρόφηση ασβεστίου, πιθανόν σε βάρος της αύξησης του άξονα Ca-PTH. Η αύξηση του άξονα Ca-PTH, πιθανότατα συνέβη δευτερογενώς λόγω της μείωσης της απορρόφησης Ca στις πρώτες εβδομάδες απώλειας βάρους, δημιουργώντας έτσι την ανάγκη για αποκατάσταση και επαναφορά των τιμών απορρόφησης Ca στα αρχικά επίπεδα. Το παρόν αποτέλεσμα δείχνει ότι, η διατήρηση απορρόφησης ασβεστίου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που κάνουν δίαιτα με φυσιολογική πρόσληψη ασβεστίου, μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει (22%) από την αύξηση του άξονα Ca-PTH, λόγω χαμηλών επιπέδων ασβεστίου στο αίμα, γεγονός που αναδεικνύει την ύπαρξη αυξημένης ανάγκης για ασβέστιο σε αυτό τον πληθυσμό. Συνεπώς, τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν πως στην απώλεια βάρους η πρόσληψη 1g Ca/ημέρα, δεν επαρκεί για να καλύψει τις αυξημένες ανάγκες ασβεστίου σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Από την άλλη, το συνολικό απορροφούμενο ασβέστιο ήταν επαρκές με πρόσληψη ασβεστίου 1,8g/ημέρα, παρά τη μείωση της αποτελεσματικότητας εντερικής απορρόφησης ασβεστίου κατά τη διάρκεια απώλειας βάρους. Τέλος η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης σχετικά με τις αλλαγές της πραγματικής απορρόφησης κλασματικού ασβεστίου (TFCA) έδειξε ότι, στην ομάδα με κανονική πρόσληψη ασβεστίου οι αλλαγές στην PTH ορού και στην εστραδιόλη εξηγούσαν από κοινού το 36% της διακύμανσης του TFCA ενώ δεν εξηγήθηκε το ίδιο για την ομάδα με την υψηλή πρόσληψη Ca<sup>(115)</sup>.

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη από τους Ricci et al.<sup>(10)</sup> η οποία περιελάμβανε 43 παχύσαρκες γυναίκες (ΔΜΣ = 28-42kg/m<sup>2</sup>) μετά την εμμηνόπαυση (3 χρόνια από την εμμηνόπαυση), παρατηρήθηκε ότι η συμπληρωματική χορήγηση 1g Ca/ημέρα σε συνδυασμό με πρόγραμμα διατροφικής-εκπαίδευσης για την τροποποίηση της συμπεριφοράς, ελάττωσε τα επίπεδα της PTH κατά 13% στο τέλος της περιόδου απώλειας βάρους (6 μήνες διάρκεια), με αποτέλεσμα τη μείωση του επιταχυνόμενου οστικού κύκλου που προκύπτει στις παχύσαρκες άμεσα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μετά από μέτρια απώλεια βάρους. Η μείωση αυτή μπορεί να αντανακλά τη

σταδιακή μείωση του διαιτητικού ασβεστίου ή πιθανώς την εντερική απορρόφηση ασβεστίου καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Επομένως, μια υψηλή πρόσληψη ασβεστίου, που εξισορροπεί το ασβέστιο ορού, φαίνεται να διατηρεί τα επίπεδα της PTH κατά τη διάρκεια της απώλειας βάρους που διαφορετικά θα αυξάνονταν. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι οι μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ακολουθούν διατροφικό πρόγραμμα απώλειας βάρους θα πρέπει να καταναλώνουν 1g/ ημέρα συμπλήρωμα ασβεστίου (~1500mg/ημέρα) σε συνδυασμό με φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D, για την πρόληψη του υψηλού ρυθμού οστικής μεταβολής<sup>(10)</sup>.

Σε συμφωνία με τις προηγούμενες μελέτες, είναι η τυχαίοποιημένη μελέτη των Jensen και συν.<sup>(14)</sup> που περιέλαβε 62 παχύσαρκες γυναίκες ( $\Delta M\Sigma = 25,2-51,6 \text{ Kg/m}^2$ ), 17 από τις οποίες ήταν μετεμμηνοπαυσιακές. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συνολική BMD του σώματος δεν προστατεύθηκε όταν οι συμμετέχοντες προσπάθησαν να χάσουν βάρος με διατροφικό σχήμα που περιείχε 58g πρωτεΐνη, 800mg Ca, 800mg φωσφορικά, 200 IU VitD. Αντ' αυτού, η απώλεια οστού αναστάληκε εν μέρει όταν ο ίδιος τύπος διατροφής συνδυάστηκε με συμπληρωματική χορήγηση 1g Ca/ ημέρα<sup>(14)</sup>.

Επιπρόσθετα, η μελέτη των Ricci και συν.<sup>(109)</sup> η οποία αφορούσε 27 παχύσαρκες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας  $55.9 \pm 7.9$  ετών, χώρισε τους συμμετέχοντες σε δυο ομάδες (απώλεια βάρους και διατήρηση βάρους). Η ομάδα απώλειας βάρους, είχε την υποχρέωση να καταναλώνει λιγότερο από τη συνηθισμένη ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη (σύμφωνα με ένα πρόγραμμα τροποποίησης συμπεριφοράς, διατροφής-εκπαίδευσης, απώλειας βάρους), ενώ η ομάδα διατήρησης βάρους ακολούθησε τη συνήθη ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη για να διατηρήσει το σωματικό της βάρος. Τα άτομα και στις δυο ομάδες, κατανάλωναν τη συνήθη πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων και βιταμίνης D (10μg/ημέρα) και είχαν λάβει οδηγίες να μην καταναλώνουν συμπλήρωμα βιταμινών και ιχνοστοιχείων δυο εβδομάδες πριν και κατά τη διάρκεια της μελέτης. Το συμπέρασμα ήταν ότι στην ομάδα απώλειας βάρους, παρατηρήθηκε μείωση της BMD μετά από μέτρια απώλεια βάρους εξαιτίας της αρνητικής ισορροπίας των οστών, η οποία ήταν υπέρ της οστικής απορρόφησης. Η αυξημένη οστική απορρόφηση που προέκυψε από τον ενεργειακό περιορισμό θα μπορούσε να ρυθμιστεί εν μέρει από μεταβολές της PTH ορού και της οιστρονής. Είναι πιθανό ότι, το χαμηλό διαιτητικό ασβέστιο σε αυτές τις γυναίκες, το οποίο επηρεάστηκε από το στρες του ενεργειακού περιορισμού και τη μειωμένη πρόσληψη άλλων

θρεπτικών συστατικών, αύξησε την PTH με αποτέλεσμα την αύξηση της οστικής απορρόφησης. Επιπλέον, η περιορισμένη διαθεσιμότητα του ασβεστίου πιθανόν οφείλονταν και στη μειωμένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου<sup>(109)</sup>.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, μπορούμε να υποστηρίξουμε ότι η συνηθισμένη συνιστώμενη πρόσληψη ασβεστίου μπορεί να είναι ανεπαρκής στις άμεσα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ακολουθούν διατροφή απώλειας βάρους. Από την άλλη, η συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου μπορεί να σταθεροποιήσει τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα, μειώνοντας τα επίπεδα της PTH στον ορό και αποτρέποντας έναν υψηλό ρυθμό οστικού κύκλου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την προστασία της BMD.

### **3.3 Η επίδραση των πρωτεϊνικών διαιτών στην οστική πυκνότητα και στη σύνθεση σώματος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες**

Σύμφωνα με κάποια βιβλιογραφικά δεδομένα, η διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη (> 1,2 g / kg / ημέρα ή > 30% της ενέργειας από πρωτεΐνες) μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολική οξέωση και υπερασβεστιουρία<sup>(111,112)</sup>. Αυτό μπορεί να μειώσει την BMD, επηρεάζοντας δυσμενώς την υγεία των οστών και αυξάνοντας την πιθανότητα κατάγματος. Ωστόσο, υπάρχουν δεδομένα στη βιβλιογραφία<sup>(113)</sup> που δείχνουν ότι η επαγόμενη από πρωτεΐνη οξέωση φαίνεται να έχει ελάχιστο επίδραση στην ισορροπία του ασβεστίου κατά τη διάρκεια της απώλειας βάρους και αυτό δεν επηρεάζει τα οστά σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η πηγή προέλευσης της πρωτεΐνης (πχ γαλακτοκομικά προϊόντα) και η ποσότητα των πρωτεϊνών, είναι οι δύο σημαντικοί παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την υγεία των οστών κατά την απώλεια σωματικού βάρους.

Την επιβαρυντική δράση της υψηλής πρωτεϊνικής πρόσληψη στην BMD κατά τη διάρκεια απώλειας βάρους, υποστηρίζει ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία έλαβαν μέρος 47 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ( $58 \pm 4,4$  ετών,  $\Delta M \Sigma = 32,1 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup>). Τα άτομα επιχείρησαν απώλεια βάρους σε διάρκεια ενός έτους ενώ είχαν χωριστεί σε δυο ομάδες, υψηλής πρωτεϊνικής πρόσληψης (24% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης) και κανονικής πρωτεϊνικής πρόσληψης (18% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης) με ελεγχόμενη πρόσληψη ασβεστίου 1,2g/ημέρα και 28% ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη λίπους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η απώλεια βάρους της τάξεως 7% σε διάστημα ενός έτους με πρόσληψη πρωτεϊνών 86g/ημέρα (ομάδα με υψηλή πρωτεϊνική πρόσληψη), οδήγησε σε μείωση της BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, του

ολικού ισχίου, στη δοκιδωτή ογκομετρική BMD και στην περιεκτικότητα οστικής μάζας στην κνήμη, σε σχέση με την απώλεια βάρους 4,5% με πρόσληψη πρωτεϊνών 60g /ημέρα που δεν έδειξε μείωση BMD. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με τις υψηλότερες τελικές τιμές που παρατηρήθηκαν στους δείκτες IGF-1 και IGFBP-3 και του κατώτερου δείκτη οστικής απορρόφησης (δεοξυπυριδινολίνης) στην ομάδα υψηλής πρωτεϊνικής πρόσληψης σε σχέση με την ομάδα κανονικής ( $p < 0,05$ ). Συνεπώς, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η υψηλότερη διατροφική πρωτεϊνική πρόσληψη κατά τη διάρκεια μείωσης βάρους αυξάνει το IGF-1 στον ορό και μειώνει την ολική και δοκιδωτή απώλεια οστού σε ορισμένες θέσεις σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση<sup>(117)</sup>.

Οι δίαιτες υψηλής πρωτεΐνης, φαίνεται να βοηθούν στη διατήρηση της μυϊκής μάζας κατά τη διάρκεια απώλειας βάρους σε παχύσαρκες γυναίκες μέσης ηλικίας. Σε μελέτη, παχύσαρκες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (συμπεριλαμβανομένων άμεσα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών) τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις 3 ομάδες διατροφικής παρέμβασης: Υψηλή πρωτεϊνικής πρόσληψης υποθερμιδική διαίτα (1,2g πρωτεΐνης/Kg Σ.Β., 30% ενεργειακός περιορισμός), χαμηλής πρωτεϊνικής πρόσληψης υποθερμιδική διαίτα (0,8g πρωτεΐνης/Kg Σ.Β., 30% ενεργειακός περιορισμός) και ομάδα ελέγχου<sup>(118)</sup>. Παρατηρήθηκε ότι, μετά από 6 μήνες και οι δύο ομάδες παρέμβασης είχαν την ίδια απώλεια σωματικού βάρους (~10%), όμως η ομάδα που κατανάλωνε διατροφή υψηλών πρωτεϊνών έχασε το μισό ποσοστό μυϊκής μάζας σε σχέση με την ομάδα χαμηλών πρωτεϊνών. Η απώλεια μυϊκής μάζας (καθοριστικός παράγοντας του μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας) μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο μεταβολικό ρυθμό, πράγμα το οποίο μπορεί να θεωρηθεί πρόκληση για τη διατήρηση της απώλειας βάρους.

Αυτά τα αποτελέσματα, υποστηρίζονται από τα συμπεράσματα μιας άλλης μελέτης που πραγματοποίησε απώλεια βάρους περίπου 10 % με διαίτα υψηλής πρωτεΐνης (30% πρωτεΐνη, 400Kcal/ ημέρα ενεργειακό έλλειμμα) και διαίτα χαμηλής πρωτεΐνης (15% πρωτεΐνη, 400Kcal/ ημέρα ενεργειακό έλλειμμα)<sup>(119)</sup>. Οι γυναίκες που κατανάλωναν διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη, έχασαν δύο φορές μεγαλύτερο ποσοστό μυϊκής μάζας σε σύγκριση με την ομάδα υψηλής πρωτεϊνικής πρόσληψης.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω ευρήματα, θα μπορούσαμε να πούμε ότι και τα δύο μοντέλα διαίτας (δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη και δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη) είναι εξίσου αποτελεσματικά για την επιτυχή απώλεια βάρους σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά οι δίαιτες υψηλής

πρωτεΐνης είναι πιο αποτελεσματικές στη διατήρηση της μυϊκής μάζας. Ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη οδηγούν σε μείωση της οστικής πυκνότητας<sup>(120)</sup> και επίσης εμποδίζουν την ευεργετική επίδραση της απώλειας βάρους στην ευαισθησία της ινσουλίνης<sup>(118)</sup>. Αυτές οι μεταβολικές επιδράσεις πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν γίνει σύσταση απώλειας βάρους με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη σε παχύσαρκες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

### **3.4 Διαιτητικά πρότυπα και οστική πυκνότητα σε άμεσα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες**

Η διατροφή φτωχή σε θρεπτικά συστατικά (κακή διατροφή) είναι πιθανόν να παίζει ρόλο στην παθογένεια της οστεοπόρωσης και των σχετικών καταγμάτων, βέβαια οι περισσότερες μελέτες επικεντρώνονται στο ασβέστιο και τη βιταμίνη D. Παρόλα αυτά, άλλες θρεπτικές ουσίες όπως η βιταμίνη Κ, το κάλιο, οι πρωτεΐνες και ομάδες τροφίμων όπως τα φρούτα και τα λαχανικά έχουν δείξει μια επίδραση στους δείκτες υγείας των οστών<sup>(121-127)</sup>, αν και η σαφής σχέση τους δεν έχει διευκρινιστεί. Η διατροφική έρευνα τείνει να έχει αναγωγικό χαρακτήρα, καθώς οι ερευνητές επικεντρώνονται γενικά στις επιπτώσεις ενός μόνο θρεπτικού συστατικού ή τροφίμου κατά την εξέταση της σχέσης μεταξύ διαίτας και νόσου. Ωστόσο, οι άνθρωποι καταναλώνουν ποικιλία από ομάδες τροφίμων που περιέχουν συνδυασμούς θρεπτικών συστατικών. Μπορεί να είναι πιο κατάλληλο να μελετούνται συγκεκριμένοι συνδυασμοί τροφίμων, όπως περιγράφεται από τα διατροφικά πρότυπα, αντί για ατομικά τρόφιμα ή θρεπτικά συστατικά<sup>(128)</sup>. Τα διαιτητικά πρότυπα επιτρέπουν να εξετάζεται ολόκληρη η δίαιτα και να αξιολογεί αν τα μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με ορισμένες ασθένειες είναι παρόντα ή απουσιάζουν από αυτές τις δίαιτες και συνεπώς συνάπτουν συσχετισμούς μεταξύ διατροφικών συνηθειών και ασθενειών. Οι Tucker και συν.<sup>(129)</sup>, χρησιμοποίησαν ανάλυση συστάδων και έδειξαν ότι ένα διατροφικό πρότυπο πλούσιο σε φρούτα και λαχανικά έχει προστατευτική επίδραση στην οστική πυκνότητα και ότι μια δίαιτα υψηλή σε γλυκά συσχετιστική με χαμηλή οστική πυκνότητα. Μελέτη που συμπεριέλαβε 3236 άμεσα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες από τη Σκοτία ηλικίας 50-59 ετών αξιολόγησε τη διατροφική κατανάλωση με FFQ (food frequency questionnaire) το οποίο περιλάμβανε 98 τρόφιμα και δημιούργησε 35 ομάδες τροφίμων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το διαιτητικό πρότυπο μπορεί να επηρεάσει τον οστικό κύκλο και την

οστική πυκνότητα. Ένα υγιεινό σχήμα διατροφής με υψηλή πρόσληψη ξηρών καρπών, φρούτων και λαχανικών μπορεί να οδηγήσει σε μικρότερη απορρόφηση των οστών, ενώ ένα φτωχό ποιοτικά πρότυπο διατροφής που είναι πλούσιο σε επεξεργασμένα τρόφιμα συνδέεται με μείωση της οστικής πυκνότητας<sup>(130)</sup>. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε και μελέτη διατομής, που συμπεριλάμβανε 3735 μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες από την Κορέα και συνέκρινε την επίδραση τεσσάρων διατροφικών προτύπων ('κρέας, αλκοόλ, ζάχαρη', 'λαχανικά και σόγια sauce', 'λευκό ρύζι, λαχανικά τουρσί και φύκι', 'γαλακτοκομικά και φρούτα') στην οστεοπόρωση. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα άτομα που συμπεριλάμβαναν στην κορεάτικη διατροφή τους περισσότερα γαλακτοκομικά και φρούτα είχαν 53% μικρότερο κίνδυνο για οστεοπόρωση στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΣΛ: 0,47, 95% ΔΕ: 0,35, 0,65,  $p < 0,0001$ ). Αντίθετα, η διατροφή με λευκό ρύζι, τουρσί λαχανικών και φύκι ήταν αρνητικά συνδεδεμένη με την υγεία των οστών (ΣΛ: 1,40, 95% ΔΕ: 1,03, 1,90,  $p < 0,0479$ )<sup>(131)</sup>. Στη Women's Health Initiative Dietary Modification μελέτη, 48,835 μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 50-79 ετών, χωρίστηκαν τυχαία σε 2 ομάδες (ομάδα παρέμβασης με ημερήσιο στόχο: 20% λίπος, 5 μερίδες λαχανικών και φρούτων, 6 μερίδες δημητριακών και στην ομάδα ελέγχου χωρίς διαιτητική παρέμβαση). Οι γυναίκες στην ομάδα παρέμβασης μείωσαν ελαφρώς τον κίνδυνο πτώσεων ( $\geq 2$  φορές) και την οστική πυκνότητα του ισχίου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, βέβαια ένας τέτοιος τύπος διατροφής δεν άλλαξε τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων<sup>(132)</sup>.

Οι παραπάνω μελέτες παρουσιάζουν κάποιους περιορισμούς. Αρχικά τα αποτελέσματα δεν υποδεικνύουν αιτιώδη ή προκύπτουσα σχέση μεταξύ διαιτητικών προτύπων γιατί είναι μελέτες διατομής. Επίσης, οι διαιτητικές προσλήψεις των ατόμων αξιολογήθηκαν με μια μόνο ανάκληση 24ώρου, η οποία μπορεί να μην αντιπροσωπεύει τη συνήθη πρόσληψη των ατόμων. Συνήθως για την ανάλυση διαιτητικών προτύπων χρησιμοποιούνται τα FFQ. Τέλος, η προσέγγιση της διατροφής έχει υποκειμενικό χαρακτήρα και είναι δύσκολο να εντοπιστεί σε άλλους πληθυσμούς.

Υπάρχουν πολλοί λόγοι σύμφωνα με τους οποίους ένα «υγιές» πρότυπο διατροφής σχετίζεται με την καλύτερη υγεία των οστών. Τα φρούτα, τα λαχανικά, το λευκό κρέας, τα λιπαρά ψάρια (πλούσιο σε βιταμίνη D) και τα γαλακτοκομικά προϊόντα περιέχουν θρεπτικά συστατικά που σχετίζονται με καλή υγεία των οστών. Τα τρόφιμα πλούσια σε ασβέστιο (γαλακτοκομικά και τυροκομικά

προϊόντα) είναι θεμελιώδη για την υγεία των οστών καθώς το ασβέστιο είναι το κύριο μεταλλικό στοιχείο του οστού. Μια υγιεινή δίαιτα που περιέχει λευκό κρέας και τυρί μπορεί να συμβάλει στο νεφρικό φορτίο οξέος της διαίτας και αυτό θα μπορούσε να θεωρηθεί επιβλαβές για την υγεία των οστών. Ωστόσο, όταν αυτή η δίαιτα περιέχει υψηλές ποσότητες φρούτων και λαχανικών, μπορεί να ρυθμίσει την περίσσεια διατροφικών οξέων διατηρώντας έτσι την υγεία των οστών. Τα φρούτα και τα λαχανικά είναι καλές πηγές βιταμίνης C, βιταμίνης K, φυτικών ινών, φλαβονοειδών και φυτοοιστρογόνων. Μεμονωμένα, όλα αυτά τα θρεπτικά συστατικά έχουν βρεθεί ότι συσχετίζονται θετικά με την υγεία των οστών και αυτό υποστηρίζει την αξιοπιστία των διαιτητικών προτύπων, καθώς τα μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά είναι πλούσια σε αυτές τις δίαιτες.

Θα μπορούσε η υγιεινή διατροφή να αποτελέσει δείκτη για να υγιεινό τρόπο ζωής και κατ' επέκταση καλύτερη υγεία οστών. Θα ήταν πολύ ενδιαφέρον να εξεταστεί αν τα παραπάνω ευεργετικά αποτελέσματα των διαιτητικών προτύπων στην οστική πυκνότητα, θα επαληθεύονταν και σε μελέτες που θα αφορούσαν αμιγώς άμεσα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε παρέμβαση απώλειας βάρους.

### **3.5 Η επίδραση της απώλειας βάρους που προκαλείται από δίαιτα και άσκηση στην οστική πυκνότητα γυναικών άμεσης μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας**

Η αλλαγή στον τρόπο ζωής, που περιλαμβάνει την αύξηση σωματικής δραστηριότητας και τη δίαιτα χαμηλής ενεργειακής πρόσληψης, αποτελεί τη βασική θεραπευτική προσέγγιση για τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα<sup>(133)</sup>. Ένα από τα σημαντικότερα λειτουργικά οφέλη της άσκησης κατά τη διάρκεια απώλειας σωματικού βάρους, είναι η διατήρηση της μυϊκής μάζας. Όπως έχει αναφερθεί, κατά την απώλεια βάρους η διατήρηση και ενδεχομένως η αύξηση της μυϊκής μάζας είναι υψίστης σημασίας, καθώς η οστική πυκνότητα συνδέεται στενότερα με τη μυϊκή μάζα παρά με το λιπώδη ιστό και το σωματικό βάρος. Έχει παρατηρηθεί ότι, η οστική πυκνότητα μπορεί να διατηρηθεί κατά τη διάρκεια της διαδικασίας απώλειας βάρους, όταν αυτή είναι αποτέλεσμα μιας ισορροπημένης διατροφής σε συνδυασμό με άσκηση<sup>(21)</sup>.

Σε μελέτη<sup>(15)</sup> που περιλάμβανε 30 υπέρβαρες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας  $57 \pm 3$  ετών, παρατηρήθηκε ότι η απώλεια βάρους 10% που προκλήθηκε από μείωση της ενεργειακής πρόσληψης (16% στους πρώτους 3 μήνες

παρέμβασης και 20% στους υπόλοιπους 9 μήνες) και όχι άσκηση, συσχετίστηκε με μείωση της περιφερειακής οστικής πυκνότητας, ειδικά στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (-2,2% ± 3,3%), στο ισχίο (-2,2% ± 3,1%) και στο διατροχαντήριο (-2,1% ± 3,4%). Αντίθετα, στις γυναίκες που το ίδιο ενεργειακό έλλειμμα προκλήθηκε μόνο από άσκηση (> από 20 λεπτά άσκησης, περισσότερες από 2 φορές την εβδομάδα) και είχαν απώλεια σωματικού βάρους 8,4% δεν παρατηρήθηκε μείωση της οστικής πυκνότητας σε κανένα σημείο<sup>(15)</sup>. Επιπροσθέτως, σε μελέτη<sup>(11)</sup> που συμπεριλάμβανε 51 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι οποίες είχαν μπει στην εμμηνόπαυση τουλάχιστον 2 χρόνια, φάνηκε ότι υπήρχε προστατευτική δράση της αερόβιας άσκησης (3 φορές την εβδομάδα) στην απώλεια οστικής μάζας. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες που έλαβαν μέρος στη μελέτη χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Σε αυτές που έλαβαν οδηγίες να ακολουθούν δίαιτα (50-55% υδατάνθρακες, 15-20% πρωτεΐνες, ≤ 30% λίπος και ≤ 300mg χοληστερόλης την ημέρα) με περιορισμό της θερμιδικής τους πρόσληψης 250-350 Kcal/ημέρα, για να προκαλέσουν απώλεια βάρους 0,25 – 0,5 Kg ανά εβδομάδα κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης και σε αυτές που ακολούθησαν τον ίδιο τύπο διαίτας σε συνδυασμό με αερόβια άσκηση 3 φορές την εβδομάδα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η απώλεια βάρους που συνδυάστηκε με αερόβια άσκηση απέτρεψε την απώλεια περιφερειακής οστικής πυκνότητας, ενώ στα άτομα τα οποία δεν έκαναν αερόβια άσκηση δεν παρατηρήθηκε το ίδιο. Βέβαια, η αερόβια άσκηση δεν απέτρεψε την απώλεια ολικής οστικής πυκνότητας (λαιμός μηριαίου, διατροχαντήριο οστό και τρίγωνο Ward)<sup>(11)</sup>.

Επίσης, μελέτες που εξέτασαν το ρόλο της άσκησης στην οστική πυκνότητα κατά τη διάρκεια μέτριας απώλειας βάρους σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξαν ότι, η άσκηση μπορεί να προστατεύσει την απώλεια περιφερειακής οστικής πυκνότητα σε κάποιες θέσεις<sup>(11,134,135)</sup>, αλλά όχι σε όλες<sup>(134,135)</sup>. Δηλαδή οι μελέτες υποστήριξαν ότι, η οστική πυκνότητα μειώθηκε κατά 1-2% με επίτευξη απώλειας βάρους 2-9kg μέσω άσκησης (αερόβια και αναερόβια) και ημερήσιας πρόσληψης ασβεστίου 700-900mg<sup>(12,11,134,135)</sup>.

Ειδικότερα, στη μελέτη των Gazonsky και συν.<sup>(134)</sup> που αφορούσε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, φάνηκε ότι η απώλεια βάρους, ακόμα και όταν είναι μέτριου μεγέθους και προκαλείται από δίαιτα (μείωση ενεργειακής πρόσληψης) και αερόβια άσκηση (50 λεπτά την ημέρα), προκαλεί μείωση της οστικής πυκνότητας, ιδιαίτερα σε γυναίκες που δεν λαμβάνουν αντιοστεοπορωτική αγωγή με



ραλοξιφαίνη ή ορμονοθεραπεία (οιστρογόνα 0,625mg και οξική μεδροξυπρογεστερόνη 5mg ανά ημέρα).

Παρόλα αυτά, η άσκηση με αντιστάσεις θεωρείται η κατάλληλη στρατηγική για την προστασία της μυϊκής μάζας κατά τη διάρκεια απώλειας βάρους με δίαιτα ενεργειακού περιορισμού, ενώ η αερόβια άσκηση φαίνεται να επιδρά ελάχιστα στη διατήρηση της μυϊκής μάζας<sup>(136)</sup>.

Σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα, οι γυναίκες στα πρώτα χρόνια αμέσως μετά την εμμηνόπαυση θα μπορούσαν να βελτιώσουν την υγεία τους με 30 λεπτά καθημερινό περπάτημα μέτριας έντασης σε συνδυασμό με πρόγραμμα ασκήσεων με αντιστάσεις 2 φορές την εβδομάδα. Για τα άτομα με καθιστική ζωή, το περπάτημα είναι μια καλή μέθοδος εκγύμνασης και μπορεί να ενσωματωθεί καθημερινά στη ζωή τους. Ένας εφικτός τρόπος για να πραγματοποιούνται ασκήσεις με αντιστάσεις, είναι να εκτελούνται 8-10 επαναλήψεις από 8-10 διαφορετικές ασκήσεις για τις μεγάλες μυϊκές ομάδες σε ένα ποσοστό 40% του μέγιστου χρόνου επανάληψης. Το ζέσταμα και η αποθεραπεία θα πρέπει να αποτελούν μέρος κάθε άσκησης. Οι παρακολούθηση των παραπάνω συστάσεων μπορεί να διατηρήσει το φυσιολογικό βάρος ή να συνδυαστεί με δίαιτα απώλειας βάρους, διατηρώντας την οστική πυκνότητα και αυξάνοντας τη μυϊκή δύναμη<sup>(137)</sup>.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η μέτριου μεγέθους απώλεια βάρους στις άμεσα μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες δεν έχει απαραίτητα επιβαρυντική επίδραση στην υγεία των οστών όταν συνδυάζεται με άσκηση και αντιοστεοπορωτική αγωγή.

## Κεφάλαιο 4

### 4.1 Πιθανοί μηχανισμοί δράσης της παχυσαρκίας και της απώλειας βάρους στην οστική μάζα γυναικών μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας

Στους πιθανούς μηχανισμούς που προάγουν την οστική μάζα κατά την παχυσαρκία συμπεριλαμβάνονται, η επίδραση βάρους στην περίσσεια μαλακού ιστού στο σκελετό, η συσχέτιση μεταξύ λιπώδους μάζας και έκκρισης από τα λιποκύτταρα των ορμονών που δρουν στα οστά (οιστρογόνα, λεπτίνη και αδιπονεκτίνη) και έκκρισης των οστικών δραστικών ορμονών από άλλα όργανα όπως το έντερο (γκρελίνη η οποία διεγείρει την αυξητική ορμόνη) και το πάγκρεας (ινσουλίνη και αμυλίνη)<sup>(138)</sup>.

Στα παχύσαρκα άτομα, λόγω της αυξημένης εναπόθεσης λιπώδους ιστού, παρατηρούνται χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνη D (25 – υδροξυχοληκαλσιφερόλης)<sup>(139)</sup>. Επίσης, το αυξημένο σπλαχνικό λίπος που παρατηρείται στα άτομα με παχυσαρκία, σχετίζεται με αυξημένη οστική μάζα αλλά και αυξημένα επίπεδα εστραδιόλης. Πέραν όμως από το σπλαχνικό λίπος, έχει φανεί πως και η περιφερειακή κατανομή λίπους, η οποία επηρεάζει τις κυκλοφορούσες ορμόνες, μπορεί επίσης να αλλάξει την οστική μάζα ανεξάρτητα από την παχυσαρκία<sup>(140)</sup>.

Βέβαια είναι σημαντικό το γεγονός ότι στη νοσογόνο παχυσαρκία παρατηρείται δευτερογενής υπερπαραθυρεοειδισμός<sup>(141)</sup>. Επίσης, ο αντίποδας αναφέρει πως η εκσεσημασμένη ανάπτυξη του λιπώδους ιστού επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό και ανάπτυξη των λιποκυττάρων εις βάρος των κυττάρων της οστεοβλαστικής σειράς και επηρεάζει την έκκριση λιποκινών διαμέσου της χρόνια φλεγμονώδους απόκρισης που δημιουργείται στον οργανισμό<sup>(65,71)</sup>.

Κατά τη διάρκεια μείωσης του σωματικού βάρους, παρατηρείται μείωση των κυκλοφορούντων οιστρογόνων και άλλων ορμονών φύλου που προωθούν άμεσα ή έμμεσα την οστεοκλαστική δραστηριότητα λόγω των αυξημένων επιπέδων των κιτοκινών (ιντερλευκίνης-1 (IL-1), ιντερλευκίνης-6 (IL-6), παράγοντα νέκρωσης όγκου –α (TNF-a). Επιπροσθέτως, όταν ο περιορισμός της ενεργειακής πρόσληψης συνοδεύεται από χαμηλή ή κανονική πρόσληψη Ca, τότε τα επίπεδα Ca στο αίμα ελαττώνονται και αυτό ενεργοποιεί τον άξονα Ca-PTH, ως προς την απορρόφηση ασβεστίου από τα οστά. Αυτός ο μηχανισμός θα μπορούσε να συμβάλει στην αύξηση της οστικής απορρόφησης<sup>(142)</sup>. Σημαντικό ρόλο στο

μεταβολισμό των οστών κατά τη διάρκεια μείωσης σωματικού βάρους παίζουν και οι προερχόμενες από το λιπώδη ιστό ορμόνες λεπτίνη και αδιπονεκτίνη. Η ανορεκτική επίδραση της λεπτίνης δεν είναι εμφανής στα παχύσαρκα άτομα λόγω της αντίστασης στην λεπτίνη που παρουσιάζουν, καθώς παρατηρείται μείωση των επιπέδων της με την απώλεια βάρους. Η κύρια επίδραση της λεπτίνης είναι ότι αναστέλλει τον σχηματισμό οστού<sup>(143)</sup>, καθώς επηρεάζει άμεσα τη λειτουργία των οστεοβλαστών<sup>(144)</sup> και έμμεσα τη λειτουργία των οστεοκλαστών<sup>(145)</sup>, πιθανόν μέσω της σηματοδότησης του συμπαθητικού συστήματος<sup>(146)</sup>. Η σχέση μεταξύ λεπτίνης και οστού κατά τη διάρκεια απώλειας σωματικού βάρους εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως το φύλο, η παχυσαρκία, η ηλικία, η εθνικότητα και η αντίσταση στη λεπτίνη<sup>(147)</sup>. Όσον αφορά την αδιπονεκτίνη, στα παχύσαρκα άτομα παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα της ορμόνης αυτής, ενώ μπορεί τα επίπεδά της να αυξηθούν με μέτρια απώλεια βάρους<sup>(148)</sup>. Επειδή η ορμόνη αυτή δρα κατασταλτικά στον αριθμό των οστεοκλαστών και ενεργοποιεί την οστεοβλαστογένεση<sup>(149)</sup>, είναι πιθανόν η αύξησή της (η οποία οφείλεται στη μείωση βάρους) να έχει ευεργετική επίδραση στην οστική μάζα. Επιπλέον, μια άλλη ορμόνη η οποία προέρχεται από το έντερο, ενισχύει την όρεξη και ονομάζεται γκρελίνη, αυξάνεται κατά την απώλεια βάρους και διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών<sup>(150)</sup>. Ωστόσο, η εκσεσημασμένη απώλεια βάρους μέσω γαστρικής παράκαμψης μειώνει τα επίπεδα της γκρελίνης στον ορό σε σχεδόν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα<sup>(151)</sup>, πράγμα το οποίο θα μπορούσε να έχει επιζήμια επίδραση στα οστά. Το όμοιο με γλυκαγόνη πεπτιδίο-2 (GLP-2), είναι και αυτό μια γαστρεντερική ορμόνη οπου μειώνεται κατά την απώλεια βάρους, αυξάνει την επιμετάλλωση των οστών και μειώνει την οστική απορρόφηση<sup>(152)</sup>. Ο ορός IGF-I καταστέλλεται κατά τη διάρκεια μείωσης της ενεργειακής ή πρωτεϊνικής πρόσληψης και το αναβολικό αποτέλεσμα του IGF-I στο οστό είναι πολύ καλά τεκμηριωμένο<sup>(153)</sup>. Τέλος, όσον αφορά τη κορτιζόλη του ορού, αυτή μπορεί να αυξηθεί στις περιόδους οξείας νηστείας<sup>(154)</sup> ή στη μέτρια απώλεια βάρους<sup>(142)</sup>, ειδικά όταν παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων στον οργανισμό<sup>(142)</sup> τα οποία οδηγούν σε αύξηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και/ή στη μείωση απορρόφησης Ca<sup>(155)</sup>. Εν κατακλείδι, η μείωση βάρους οδηγεί σε μείωση των οιστρογόνων ορού, της λεπτίνης, του GLP-2, της αυξητικής ορμόνης, του IGF-I και ή της κορτιζόλης ορού. Οι αλλαγές αυτές αναμένεται να έχουν αρνητική επίδραση στην οστική μάζα. Ωστόσο, η αύξηση της αδιπονεκτίνης και της γκρελίνης που παρατηρείται με μέτρια απώλεια βάρους μπορεί να αποτρέψει την υπερβολική

απώλεια οστού. Κατά τη διάρκεια μιας απώλειας βάρους, η ισορροπία των ορμονικών αλλαγών και η επίδρασή τους στα οστά εξαρτώνται και από άλλους παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η φυσική δραστηριότητα, η διατροφή αλλά και από το ποσοστό και τον τύπο απώλειας βάρους.

Σύμφωνα λοιπόν με τα μέχρι τώρα διαθέσιμα δεδομένα, ενδέχεται να συμβεί απώλεια οστική πυκνότητας κατά τη διάρκεια του ενεργειακού περιορισμού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ο κίνδυνος για την οστική απώλεια μπορεί να εξαρτάται από, το αρχικό σωματικό βάρος, την ηλικία το φύλο, τη σωματική δραστηριότητα και τις συνθήκες δίαιτας (εκτεταμένη διάρκεια δίαιτας ή ειδικά επίπεδα προσλήψεων θρεπτικών συστατικών). Οι μηχανισμοί οστικής ρύθμισης κατά τη διάρκεια απώλειας βάρους δεν είναι ακόμη καλά κατανοητοί. Οι πληθυσμιακές ομάδες που είναι ευάλωτες στην οστική απώλεια λόγω της μείωσης σωματικού βάρους, πιθανώς θα μπορούσαν να επωφεληθούν από υψηλότερη πρόσληψη Ca και / ή από υψηλότερα επίπεδα πρόσληψης βιταμίνης D ή άλλων θρεπτικών συστατικών. Ωστόσο, δεν έχουν ακόμη διεξαχθεί ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που να αφορούν την αντιμετώπιση των επιπτώσεων της απώλειας βάρους σε άλλα θρεπτικά συστατικά. Όσον αφορά τους ασθενείς υψηλού κινδύνου για οστεοπόρωση ή τις καταστάσεις εκσεσημασμένης απώλειας βάρους, η λήψη αντιοστεοπορωτικών φαρμάκων μπορεί να υποδειχθεί. Σαφέστατα, για όλα τα άτομα και ειδικά για εκείνα που είναι  $\geq 50$  ετών, προτείνεται ένα εξατομικευμένο πρόγραμμα διατροφής που να ελαχιστοποιεί τις οστικές αλλαγές και να καλύπτει τις θρεπτικές ανάγκες των ατόμων σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες και τα RDIs.

## Συζήτηση – Συμπεράσματα

Η διατήρηση της υγείας των οστών και η υγιή σύσταση σώματος είναι ζωτικής σημασίας για την υγιή γήρανση και την εύρυθμη λειτουργία του οργανισμού. Δεδομένου του υψηλού επιπολασμού της παχυσαρκίας και των συνοδών νοσημάτων λόγω αύξησης της λιπώδους μάζας, είναι σημαντικό να προωθηθεί η πλήρη κατανόηση για τη σχέση μεταξύ οστικής πυκνότητας και απώλειας βάρους με στόχο τη διατήρηση της ποιότητας των οστών σε άμεσα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να εντοπιστούν βέλτιστες στρατηγικές για την απώλεια βάρους που δεν θα θέτουν σε κίνδυνο την υγεία των οστών. Λαμβάνοντας υπόψη ότι, οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εμφανίζουν αυξημένες απαιτήσεις σε ασβέστιο και βιταμίνη D, λόγω της μειωμένης αποτελεσματικότητας απορρόφησης Ca και της διατήρησης των νεφρών, ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δοθεί στην επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της απώλειας βάρους, ώστε να διατηρείται η ομοιοστασία των επιπέδων ασβεστίου ορού. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα, είναι οι καλύτερες πηγές περιεκτικότητας σε ασβέστιο και απορρόφησης και θα πρέπει να συμπεριληφθούν σε συνδυασμό με επαρκή βιταμίνης D (ώστε τα επίπεδα 25 OH στο αίμα να είναι περίπου στα 30ng / mL) στη διατροφή-δίαιτα των γυναικών που βρίσκονται στα πρώτα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση και θέλουν να χάσουν βάρος. Οι δίαιτες με περιορισμένη ενεργειακή πρόσληψη που περιέχουν 0,8-1g Ca ανά ημέρα, φαίνεται να είναι ανεπαρκείς για να καλύψουν τις ανάγκες του Ca στις υπέρβαρες άμεσα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αυτές οι μειωμένες προσλήψεις ασβεστίου, οδηγούν στη μείωση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα, κινητοποιώντας την PTH, με συνέπεια την επιβάρυνση της οστικής πυκνότητας. Τα προγράμματα διατροφής που έχουν ως στόχο την απώλεια βάρους και περιέχουν 1,8g Ca ανά ημέρα, φαίνεται να μειώνουν τα επίπεδα της PTH και μπορεί να εμποδίσουν εν μέρει την οστική απώλεια. Επομένως, η συνήθης συνιστώμενη πρόσληψη ασβεστίου (1200mg/ημέρα) μπορεί να είναι ανεπαρκής για την κάλυψη των αναγκών Ca και τη διατήρηση της υγείας των οστών σε αυτόν το πληθυσμό κατά τη διάρκεια απώλειας βάρους. Η συμπληρωματική χορήγηση Ca μπορεί να αποτελεί μια ωφέλιμη στρατηγική μειώσεων των επιπέδων της PTH στον ορό και διατήρησης των επιπέδων Ca ορού σε σταθερά επίπεδα, αποτρέποντας τον υψηλό ρυθμό οστικού κύκλου και προστατεύοντας έτσι την οστική πυκνότητα.

Στις άμεσα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η επιτυχή απώλεια βάρους μπορεί να πραγματοποιηθεί εξίσου καλά με δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες (> 30% της ενέργειας από πρωτεΐνες, > 1,2g/kg/ημέρα) και με δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη (15% πρωτεΐνη). Ωστόσο οι δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη είναι περισσότερο αποτελεσματικές στη διατήρηση της μυϊκής μάζας, αλλά ενδέχεται να οδηγήσουν στη μείωση της οστικής πυκνότητας λόγω της αύξησης του IGF-1 στον ορό<sup>(120)</sup>. Επίσης, εμποδίζουν την ευεργετική επίδραση της απώλειας βάρους στην ευαισθησία της ινσουλίνης<sup>(118)</sup>. Η δράση της πρωτεΐνης στα οστά είναι πολύπλοκη και τα αποτελέσματά της μπορεί να εξαρτώνται και από άλλα τρόφιμα που καταναλώνονται μέσα στη διατροφή<sup>(156)</sup>. Οι χαμηλές προσλήψεις πρωτεϊνών, έχει βρεθεί ότι θέτουν σε κίνδυνο την ποιότητα των οστών<sup>(157,158)</sup> και αυτό μπορεί να δώσει μια εξήγηση στο ότι η μείωση της οστικής πυκνότητας συσχετίζεται με δίαιτες χαμηλών πρωτεϊνών. Όλες αυτές οι μεταβολικές επιδράσεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν γίνει σύσταση απώλειας βάρους με δίαιτα χαμηλής ή υψηλής πρωτεΐνης σε παχύσαρκες άμεσα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Οι στρατηγικές εκπαίδευσης, οι οποίες περιλαμβάνουν ασκήσεις με αντιστάσεις κατά τη διάρκεια της απώλειας βάρους που προκαλείται από ενεργειακό περιορισμό, θεωρούνται ως η κατάλληλη μέθοδος για τη διατήρηση του μυϊκού ιστού. Για την βελτίωση της υγείας των γυναικών στα πρώτα χρόνια αμέσως μετά την εμμηνόπαυση συστήνεται 30 λεπτά καθημερινό περπάτημα μέτριας έντασης σε συνδυασμό με πρόγραμμα ασκήσεων με αντιστάσεις 2 φορές την εβδομάδα. Για τα άτομα με καθιστική ζωή, το περπάτημα είναι μια καλή μέθοδος εκγύμνασης και μπορεί να ενσωματωθεί καθημερινά στη ζωή τους. Το ζέσταμα και η αποθεραπεία θα πρέπει να αποτελούν μέρος κάθε άσκησης. Οι προσκόλληση στις παραπάνω συστάσεις μπορεί να διατηρήσει το φυσιολογικό βάρος ή αν συνδυαστεί με δίαιτα απώλειας βάρους, να βοηθήσει στη διατήρηση της οστικής πυκνότητας και την αύξηση της μυϊκής δύναμης.

Ένα υγιεινό πρότυπο διατροφής, το οποίο θα καλύπτει τις ανάγκες σε θρεπτικά συστατικά και τις επιπλέον ανάγκες των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών σε ασβέστιο, θα συνδυάζεται με άσκηση και θα έχει μετρίου μεγέθους απώλεια βάρους μπορεί να αποτελέσει δείκτη για ένα υγιεινό τρόπο ζωής και κατ'επέκταση καλύτερη υγεία οστών.

Η πρόταση ότι, το ιστορικό της απώλειας βάρους που υπάρχει στη μέση ηλικία μπορεί να είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για κάταγμα του ισχίου στο

γήρας, ανοίγει νέες πόρτες διερεύνησης και θα ήταν πολύ ενδιαφέρον να επιβεβαιωθεί με περαιτέρω επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες που αφορούν γυναίκες αμέσως μετά την εμμηνόπαυση.

Έχουν γίνει αρκετά βήματα τα τελευταία χρόνια για να κατανοήσουμε τις αλλαγές στην οστική πυκνότητα κατά τη διάρκεια της απώλειας βάρους, αλλά υπάρχουν πολλά ερωτήματα που παραμένουν αναπάντητα. Είναι αναμφισβήτητα αναγκαίες μελλοντικές διαχρονικές προοπτικές μελέτες και καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, οι οποίες θα μας επιτρέψουν να αποσαφηνίσουμε και να αναλύσουμε το ακριβές πρότυπο διατροφής, τη συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D και ασβεστίου καθώς και τον ακριβή ρυθμό απώλειας βάρους που μπορεί να ακολουθήσει μια μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα χωρίς να επιβαρύνει την υγεία των οστών και το μεταβολικό προφίλ της.

## Βιβλιογραφία

1. World Health Organization (WHO). Research on the menopause. Tech Rep Ser 1981;670:1-120.
2. Sowers MR, La Pietra M. Menopause: its epidemiology and potential association with chronic diseases. *Epidemiol Rev* 1995;17(2):287-302.
3. Burger H, Hale G, Denerstein L, Robertson DM. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause* 2008;15(4):603-612.
4. Butler L, Santoro N. The reproductive endocrinology of the menopausal transition. *Steroids* 2011;76(7):627-635.
5. Genazzani AR, Gambacciani M, Simoncini T. Menopause and aging, quality of life and sexuality. *Climacteric* 2007;10(2):88-96.
6. Ahlborg HG, Johnell O, Nilsson BE, Jeppsson S, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss in relation to menopause: a prospective study during 16 years. *Bone* 2001;28(3):327-331.
7. Frost HM. On the estrogen-bone relationship and postmenopausal bone loss: a new model. *J Bone Miner Res* 1999;14(9): 1473-1477.
8. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem* 1994;55(3):273-286.
9. Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr* 2001;21:323–341.



10. Ricci TA, Chowdhury HA, Heymsfield SB, Stahl T, Pierson RN. Calcium supplementation suppresses bone turnover during weight reduction in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1998;13(6):1045–50.
11. Ryan AS, Nicklas BJ, Dennis KE. Aerobic exercise maintains regional bone mineral density during weight loss in postmenopausal women. *J Appl Physiol* 1998;84(4):1305–1310.
12. Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Effect of an energy-restrictive diet, with or without exercise, on lean tissue mass, resting metabolic rate, cardiovascular risk factors, and bone in overweight postmenopausal women. *Am J Med.* 1993;95(2):131–140.
13. Compston JE, Laskey MA, Croucher PI, Coxon A, Kreitzman S. Effect of diet-induced weight loss on total body bone mass. *Clin Sci (Lond)* 1992;82(4):429–32.
14. Jensen LB, Kollerup G, Quaade F, Sorensen OH. Bone minerals changes in obese women during a moderate weight loss with and without calcium supplementation. *Bone Min Res* 2001;16(1):141–147.
15. Villareal DT, Fontana L, Weis EP, Racette SB, Steger-May K, Schechtman KB, et al. Bone mineral density response to caloric restriction-induced weight loss or exercise-induced weight loss: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006;166(22):2502–2510.
16. Langlois JA, Mussolino ME, Visser M, Looker AC, Harris T, Madans J. Weight loss from maximum body weight among middle-aged and older white women and the risk of hip fracture: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Osteoporos Int* 2001;12(9):763–768.
17. Shapses SA, Cifuentes M. Body weight/composition and weight change: effects on bone health. *Nutrition and Bone Health* 2015;33:561-583.

18. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Sola M, Setoain J, Granados A. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2001;12(10):811–822.
19. Bainbridge KE, Sowers M, Lin X, Harlow SD. Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2004;15(6):439–446.
20. Wilsgaard T, Emaus N, Ahmed LA, Grimnes G, Joekimsen RM, Omsland TK, et al. Lifestyle impact on lifetime bone loss in women and men: the Tromso Study. *Am J Epidemiol* 2009;169(7):877–886.
21. Armamento-Villareal R, Aquirre L, Napoli N, Shah K, Hilton T, Sinacore DR, Qualls C, et al. Changes in thigh muscle volume predict bone mineral density response to lifestyle therapy in frail, obese older adults. *Osteoporos Int* 2014;25(2):551–558.
22. Hill K. The demography of menopause. *Maturitas* 1996;23(2):113-127.
23. Harlow SD, Gass M, Hall J, et al. Executive summary of the stages of reoroductive aging workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause* 2012;19(4):387-395.
24. Treloar AE. Menstrual cyclicity and the pre-menopause. *Maturitas* 1981;3(3-5):249-264.
25. Adamopoulos DA, Karamertzanis, M, Thomopoulos, A, Pappa A, Koukkou E, Nicopoulou SC. Age at menopause and prevalence of its different types in contemporary Greek women. *Menopause* 2002;9(6):443-448.
26. Batrinos ML, Panitsa-Fafli C, Pitoulis S, Pavlou S, Piaditis G, Alexandridis T, Liappi C. The clinical features of the menopause and its relation to the length of pregnancies and lactation. *Maturitas* 1979;1(4):261-268.

27. Harlow BL, Cohen LS, Otto MW, Spiegelman D, Cramer DW. Prevalence and predictors of depressive symptoms in older premenopausal women: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(5):418-24.
28. Rosmanith WG, Ruebberdt W. What causes hot flushes? The neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause. *Gynecol Endocrinol* 2009;25(5):303-314.
29. Schindler AE. Climacteric symptoms and hormones. *Gynecological endocrinology* 2006;22(3):151-154.
30. Bromberger GT, Kranitz HM. Mood and Menopause: Findings from the study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over ten years obstet. *Gynecol Clin North Am* 2011;30(3):609-625.
31. Vesco KK, Haney EM, Humpyrey L, Fu R, Nelson HD. Influence of menopause on mood: a systematic review of cohort studies. *Climacteric* 2007;10(6):448-465.
32. Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric early online* 2014;13(6)1-14.
33. Messier V, Rabasa-Lhoret R, Barbat-Artigas S, et al. Menopause and sarcopenia: A potential role for sex hormones. *Maturitas* 2011;68(4):331-336.
34. Cruz-jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* 2010;39(4):412-423.
35. Archer DF. Postmenopausal skin and estrogen. *Gynecological endocrinology* 2012;28(s2):2-6

36. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *The Lancet Oncology* 2001;2(3):133–140.
37. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-2497.
38. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287(3):356-359.
39. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics - 2011 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2011;123(4):e18-e209.
40. Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;114(2):413-419.
41. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 1976;85(4):447-452.
42. Gohlke-Ba"rwolf C. Coronary artery disease: is menopause a risk factor? *Basic Res Cardiol* 2000;95(s1):I77-I83.
43. Yen S, Jaffe R, Barbieri R. *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. 5th ed. Philadelphia, PA:WB Saunders Co; 1999.
44. Anderson DC. Sex-hormone binding globulin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1974;3(1):69-96.

45. Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone– binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(8):2832-2838.
46. Lasley BL, Santoro N, Randolph JF, et al. The relationship of circulating dehydroepiandrosterone, testosterone, and estradiol to stages of the menopausal transition and ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(8):3760-3767.
47. Do KA, Green A, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. *Am J Epidemiol* 2000;151(6):584-593.
48. Guthrie JR, Taffe JR, Lehert P, Burger HG, Dennerstein L. Association between hormonal changes at menopause and the risk of a coronary event: a longitudinal study. *Menopause* 2004;11(3):315-322.
49. Sowers MR, Jannausch M, Randolph JF, McConell D, Little R, Lasley B, et al. Androgens are associated with hemostatic and inflammatory factors among women at the mid-life. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(11):6064-6071.
50. Janssen I, Powell L, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the Metabolic Syndrome: The study of women's health across the nation. *Arch Intern Med* 2008;168(14):1568-1575.
51. Snyman L. Menopause-related osteoporosis. *S Afr Fam Pract* 2014;56(3):174–177.
52. Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013 [E-pub ahead of print].

53. NOF's clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation [homepage on the Internet] 2013. c2014. Available from: <http://nof.org/hcp/clinicians-guide>.
54. Smith RW Jr, Walker RR. Femoral expansion in aging women: implications for osteoporosis and fractures. *Science* 1964; 145(3628):156-7.
55. Ruff CB, Hayes WC. Sex differences in age-related remodeling of the femur and tibia. *J Orthop Res* 1988;6(6):886-96.
56. Balena R, Shih MS, Parfitt AM. Bone resorption and formation on the periosteal envelope of the ilium: a histomorphometric study in healthy women. *J Bone Miner Res* 1992;7(12):1475-82.
57. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995;332:767-73.
58. Duan Y, Parfitt A, Seeman E. Vertebral bone mass, size, and volumetric density in women with spinal fractures. *J Bone Miner Res* 1999;14(10):1796-802.
59. Mosekilde L, Mosekilde L. Sex differences in age-related changes in vertebral body size, density and biomechanical competence in normal individuals. *Bone* 1990;11(2):67-73.
60. Heaney RP, Barger-Lux MJ, Davies KM, Ryan RA, Johnson ML, Gong G. Bone dimensional change with age: interactions of genetic, hormonal, and body size variables. *Osteoporosis Int* 1997;7(5):426-31.
61. Bouxsein ML, Myburgh KH, van der Meulen MC, Lindenberger E, Marcus R. Agerelated differences in cross-sectional geometry of the forearm bones in healthy women. *Calcif Tissue Int* 1994;54(2):113-8.

62. Hsu YH, Venners SA, Temedow HA, Feng Y, Li Z, Laird N, et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteopootic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr* 2006;83(1):146-154.
63. Bermeo S, Gunaratnam K, Duque G. Fat and bone interactions. *Curr Ost Rep* 2014;12(2):235-242.
64. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body Mass Index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteop Int* 2005;16(11):1330-1338.
65. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of the bone? *Nature Clin Pract Rheum* 2006;2:35-43.
66. Reid IR. Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone* 2002;31(5):547-555.
67. Lloyd JT, Alley DE, Hawkes WG, Hochberg MC, Waldstein SR, Orwing DL. Body mass index is positively associated with bone mineral density in US older adults. *Arch Osteop* 2014;9(1):175.
68. Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, Henderson BE. Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: the Leisure World study. *Epidemiology* 1991;2(1):16–25.
69. Johnell O, O'Neill T, Elsenberg D, Kanis J, Cooper C, Silman AJ. Anthropometric measurements and vertebral deformities. European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) Group. *Am J Epidemiol* 1997;15(4):287–293.
70. Honkanen RJ, Honkanen K, Kröger H, Alhava E, Tuppurainen M, Saarikoski S. Risk factors for perimenopausal distal forearm fracture. *Osteoporos Int* 2000;11(3): 265–270.

71. Nielson CM, Srikanth P, Orwoll ES. Obesity and fracture in men and women: an epidemiologic perspective. *J Bone Min Res* 2012;27(1):1-10.
72. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Kelly PJ, Gilbert C, Eisman JA. Symptomatic fracture incidence in elderly men and women: Dubbo Osteoporosis Epidemiol Study (DOES). *Osteoporos Int* 1994;4(5):277–282.
73. Melton LJ III, Lane AW, Cooper C, Eastell R, O’Fallon WM, Riggs BL. Prevalence and incidence of vertebral deformities. *Osteoporos Int* 1993;3(3):113–119.
74. Stevenson JC, Lees B, Devenport M, Cust MP, Ganger KF. Determinants of bone density in normal women: Risk factors for future osteoporosis? *Br Med J* 1989;298:924–928.
75. Dawson-Hughes B, Shipp C, Sadowski L, Dallal G. Bone density of the radius, spine, and hip in relation to percent of ideal body weight in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1987;40(6):310–314.
76. Lindsay R, Cosman F, Herrington BS, Himmelstein S. Bone mass and body composition in normal women. *J Bone Miner Res* 1992;7(1):55–63.
77. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Bonneu M, Germain F, Louvet JP. Obesity and postmenopausal bone loss: The influence of obesity on vertebral density and bone turnover in postmenopausal women. *Bone* 1988;8(6):327–331.
78. Edelstein SL, Barrett-Connor E. Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 1993;138(3):160–169.
79. Hassager C, Christiansen C. Influence of soft tissue body composition on bone mass and metabolism. *Bone* 1989;10(6):415–419.



80. Christiansen C, Riis BJ, Rødbro P. Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women. *Lancet* 1987;329(8542):1105–1108.
81. Williams AR, Weiss NS, Ure CL, Ballard J, Daling JR. Effect of weight, smoking, and estrogen use on the risk of hip and forearm fractures in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982;60(6):695–699.
82. Turner LW, Faile PA, Tomlinson R Jr. Osteoporosis diagnosis and fracture. *Orthop Nurs* 1999;18(5):21–27.
83. Young Y, Myers AH, Provenzano G. Factors associated with time to first hip fracture. *J Aging Health* 2001;13(4):511–526.
84. Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, Seeley D, Nevitt MC, Scott J et al. Body size and hip fracture risk in older women – a prospective study. *Am J Med* 1997;103(4):274–280.
85. Van der Voort DJ, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. *Osteoporos Int* 2001;12(8):630–638.
86. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1994;9(8):1137–1141.
87. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. Int Working Group Sarcopenia J Am Med Directors Assoc 2011;12(4):249–256.
88. Von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachex Sarcopenia Muscle* 2010;1(2):129–133.

89. Sjöblom S, Suuronen J, Rikkinen T, Honkanen R, Kröger H, Sirola J. Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia. *Maturitas* 2013;75(2):175–80.
90. Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, Tappero R. Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 313 older women following a hip fracture. *Arch Gerontol Geriatr* 2011;52(1):71–4.
91. Hida T, Shimokata H, Sakai Y, Ito S, Matsui Y, Takemura M, et al. Sarcopenia and sarcopenic leg as potential risk factors for acute osteoporotic vertebral fracture among older women. *Eur Spine J* 2016;25(11):3424-3431.
92. Hida T, Ishiguro N, Shimokata H, Sakai Y, Matsui Y, Takemura M, et al. High prevalence of sarcopenia and reduced leg muscle mass in Japanese patients immediately after a hip fracture. *Geriatr Gerontol Int* 2013;13(2):413–20.
93. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin Nutr* 2010;29(2):154–9.
94. Brown M. Skeletal muscle and bone: effect of sex steroids and aging. *Adv Physiol Educ* 2008;32(2):120–126.
95. Abellan Van Kan G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2009;13(8):708-712.
96. Maltais ML, Desroches J, Dionne IJ. Changes in muscles mass and strength after menopause. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2009;9(4):186-197.

97. Hita-Contreras F, Martinez-Amat A, Lomas-Vega R, Alvarez P, Mendoza N, Romeo-Franco A, et al. Relationship of body mass index and body fat distribution with postural balance and risk of falls in Spanish postmenopausal women. *Menopause* 2013;20(2):202-208.
98. Emilio EJ, Hita-Contreras F, Jimenez-Lara PM, Latorre-Roman P, Martinez-Amat A. The association of flexibility, balance, and lumbar strength with balance ability: risk of falls in older adults. *J Sports Sci Med* 2014;13(2):349-357.
99. Anek A, Bunyaratavej N. Effect of circuit aerobic step exercise program on musculoskeletal for prevention of falling and enhancement of postural balance in postmenopausal women. *J Med Assoc Thai* 2015;98(Suppl. 8):S88-94.
100. Position Statements. The role of calcium in peri and postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause: The journal of the North American Menopause Society* 2006;13(6):862-877.
101. MacDonald PC, Edman CD, Hemsell DL, Porter JC, Siiteri PK. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130(4):448-55.
102. Albala C, Yanez M, Devoto E, Sostin C, Zeballos L, Santos JL. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20(11):1027-32.
103. Stone K, Bauer DC, Black DM, Sklarin P, Ensrud KE, Cummings SR. Hormonal predictors of bone loss in elderly women: a prospective study.

- The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1998;13(7):1167–74.
104. Ducey P, Amling M, Takeda, Priemel M, Schilling A, Beil FT, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000;100(2):197–207.
  105. Goulding A, Taylor R.W. Plasma leptin values in relation to bone mass and density and to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998;63(6):456–8.
  106. Wadden TA, Considine RV, Foster GD, Anderson DA, Sarwer DB, Caro JS. Short- and long-term changes in serum leptin dieting obese women: effects of caloric restriction and weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(1):214–8.
  107. Kelly PH, Eisman JA, Sambrook PN. Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. *Osteoporos Int* 1990;1(1):56 – 60.
  108. Holbrook TL, Barrett-Connor E. The association of life-time weight and weight control patterns with bone mineral density in an adult community. *Bone Miner* 1993;20(2):141–149.
  109. Ricci TA, Heymsfield SB, Pierson RN Jr, Stahl T, Chowdhury HA, Shapses SA. Moderate energy restriction increases bone resorption in obese postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2):347–352.
  110. Von Thun NL, Sukumar D, Heymsfield SB, Shapses SA. Does bone loss begin after weight loss ends? Results 2 years after weight loss or regain in postmenopausal women. *Menopause* 2014;21(5):501–508.

111. Jesudason D, Nordin BEC, Keogh J, Clifton P. Comparison of 2 weight-loss diets of different protein content on bone health: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2013;98(5):1343–1352.
112. Clifton P. Effects of high protein diet on body weight and comorbidities associated with obesity. *Br J Nutr* 2014;108(52):S122–S129.
113. Tang M, O'Connor LE, Campbell WW. Diet induced weight loss: the effect of dietary protein on bone. *J Acad Nutr Diet* 2014;114(1):72-85.
114. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Calcium absorptive efficiency is positively related to body size. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5118–5120.
115. Cifuentes M, Riedt CS, Brolin RE, Field MP, Sherrell RM, Shapses SA. Weight loss and calcium intake influence calcium absorption in overweight postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2004;80(1):123-130.
116. Shapses SA, Riedt CS. Bone, body weight, and weight reductions: What are the concerns? *American Society for Nutrition* 2006;136(6):1453-1456.
117. Sukumar D, Ambia-Sobhan H, Zurfluh R, Schlassel Y, Stahl TJ, Gordon CL, et al. Areal and volumetric bone mineral density and geometry at two levels of protein intake during caloric restriction: A randomized, controlled trial. *J Bone Miner Res* 2011;26(6):1339-1348.
118. Smith GI, Yoshino J, Kelly SC, Reeds DN, Okunade A, Patterson BW, et al. High-protein intake during weight loss therapy eliminates the weight-loss-induced improvement in insulin action in obese postmenopausal women. *Cell Rep* 2016;17(3):849-861.
119. Gordon MM, Bopp MJ, Easter L, Miller GD, Lyles MF, Houston DK, et al. Effects of dietary protein on the composition of weight loss in postmenopausal women. *J Nutr Health Aging* 2008;12(8):505-509.

120. Campbell WW, Tang M. Protein intake, weight loss, and bone mineral density in postmenopausal women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65A(10):1115-1122.
121. New SA, Robins SP, Campbell MK, Martin JC, Garton MJ, Bolton-Smith C et al. Dietary influences on bone mass and bone metabolism: further evidence of a positive link between fruit and vegetable consumption and bone health? *Am J Clin Nutr* 2000;71(1):142–151.
122. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 2000;15(12):2504–2512.
123. Hegarty VM, May HM, Khaw KT. Tea drinking and bone mineral density in older women. *Am J Clin Nutr* 2000;71(4):1003–1007.
124. Macdonald HM, New SA, Golden MH, Campbell MK, Reid DM. Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition: evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol, and fruit and vegetable nutrients and of a detrimental effect of fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2004;79(1):155–165.
125. Macdonald HM, Black AJ, Aucott L, Duthie G, Duthie S, Sandison R, et al. Effect of potassium citrate supplementation or increased fruit and vegetable intake on bone metabolism in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):465–474.
126. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJ. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166(12):1256–1261.
127. Tucker KL, Morita K, Qiao N, Hannan MT, Cupples LA, Kiel DP. Colas, but not other carbonated beverages, are associated with low bone mineral

- density in older women: the Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84(4): 936–942.
128. Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H. Dietary patterns and their association with food and nutrient intake in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. *Br J Nutr* 2001;85(3)363–373.
  129. Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Cupples LA, Wilson PW, Felson D, et al. Bone mineral density and dietary patterns in older adults: the Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr* 2002;76(1)245–252.
  130. Hardcastle AC, Aucott L, Fraser WD, Reid DM, Macdonald HM. Dietary patterns, bone resorption and bone mineral density in early postmenopausal Scottish women. *European Journal of Clinical Nutrition* 2011;65:378-385.
  131. Shin S, Joung H. A dairy and fruit dietary pattern is associated with a reduced likelihood of osteoporosis in Korean postmenopausal women. *British Journal of Nutrition* 2013;110(10):1926-1933.
  132. McTiernan A, Wactawski-Wende J, Wu L, Rodabough RJ, Watts NB, Tyllavsky F, et al. Low-fat, increased fruit, vegetable, and grain dietary pattern, fractures, and bone mineral density: the Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. *Am J Clin Nutr* 2009;89(6):1864-1876.
  133. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults—the evidence report. *Obes Res* 1998;6(suppl 2):51s-209s.
  134. Gozansky WS, Van Pelt RE, Jankowski CM, Schwartz RS, Kohrt WM. Protection of bone mass by estrogens and raloxifene during exercise-induced weight Loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):52–9.

135. Stewart KJ, Bacher AC, Hees PS, Tayback M, Ouyang P, Jan de Beur S. Exercise effects on bone mineral density relationships to changes in fitness and fatness. *Am J Prev Med* 2005;28(5):453–60.
136. Hunter GR, Byrne NM, Sirikul B, Fernandez GR, Zuckerman PA, Darnell BE, et al. Resistance training conserves fat free mass and resting energy expenditure following weight loss. *Obesity* 2008;16(5):1045–1051.
137. Asikainen TM, Kukkonen-Harjula K, Miilunpalo S. Exercise for Health for Early Postmenopausal Women. A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Sports Med* 2004; 34 (11): 753-778.
138. Rubin CT, Lanyon LE. Regulation of bone mass by mechanical strain magnitude. *Calcif Tissue Int* 1985;37(4):411–417.
139. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72(3):690–693.
140. Warming L, Ravn P, Christiansen C. Visceral fat is more important than peripheral fat for endometrial thickness and bone mass in healthy postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(2):349–353.
141. Andersen T, McNair P, Hyldstrup L, Fogh-Andersen N, Nielsen TT, Astrup A, Transbol I. Secondary hyperparathyroidism of morbid obesity regresses during weight reduction. *Metabolism* 1988;37(5):425–428.
142. Riedt CS, Cifuentes M, Stahl T, Chowdhury HA, Schlusser Y, Shapses SA. Overweight postmenopausal women lose bone with moderate weight reduction and 1 g/day calcium intake. *J Bone Miner Res* 2005;20(3):455–463.
143. Takeda S. Central control of bone remodeling. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;328:697–9.



144. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999;140(4):1630–1638.
145. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, Myers DE, Hodge JM, Malakellis M, Gough TJ, Collier GR, Nicholson GC. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 2002;17:200–209.
146. Elefteriou F, Ahn JD, Takeda S, Starbuck M, Yang X, Liu X, Kondo H, Richards WG, Bannan TW, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature* 2005;434(7032):514–20.
147. Jen KL, Buisson A, Darga L, Nelson D. The relationship between blood leptin level and bone density is specific to ethnicity and menopausal status. *J Lab Clin Med.* 2005;146(1):18–24.
148. Esposito K, Pontillo A, Di PC, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003;289(14):1799–804.
149. Oshima K, Nampei A, Matsuda M, Iwaki M, Fukuhara A, Hashimoto J, Yoshikawa H, Shimomura I. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 331(2):520–526.
150. Kim SW, Her SJ, Park SJ, Kim D, Park KS, Lee HK, Han BH, Kim MS, Shin CS, Kim SY. Ghrelin stimulates proliferation and differentiation and inhibits apoptosis in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Bone* 2005;37(3):359–69.

151. Hanusch-Enserer U, Brabant G, Roden M. Ghrelin concentrations in morbidly obese patients after adjustable gastric banding. *N Engl J Med* 2003;348(21):2159–2160.
152. Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, Vilsboll T, Hartmann B, Henriksen EE, Byrjalsen I, Krarup T, Holst JJ, Christiansen C. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2003;18(12):2180–219.
153. Ammann P, Bourrin S, Bonjour JP, Meyer JM, Rizzoli R. Protein undernutrition-induced bone loss is associated with decreased IGF-I levels and estrogen deficiency. *J Bone Miner Res* 2000;15(4):683–690.
154. Bergendahl M, Iranmanesh A, Mulligan T, Veldhuis JD. Impact of age on cortisol secretory dynamics basally and as driven by nutrient-withdrawal stress. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(6):2203–14.
155. Arnaud SB, Navidi M, Deftos L, Thierry-Palmer M, Dotsenko R, Bigbee A, Grindeland RE. The calcium endocrine system of adolescent rhesus monkeys and controls before and after spaceflight. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282(3):E514–21.
156. Heaney RP. Excess dietary protein may not adversely affect bone. *J Nutr* 1998;128(6):1054–1057.
157. Heaney RP. Age considerations in nutrient needs for bone health: older adults. *J Am Coll Nutr* 1996;15(6):575–578.
158. Bonjour JP, Schurch MA, Rizzoli R (1997). Proteins and bone health. *Pathol Biol (Paris)* 1997;45(1):57–59.