

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
“ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ”**

Τίτλος

**«Διερεύνηση της Δράσης Βιταμίνης D και Μεταβολισμού
Γλυκόζης στην Οστική Πυκνότητα σε Προεμμηνοπαυσιακές
Γυναίκες»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
Σαχινίδου Αναστασία - Διπλωματούχος Νοσηλεύτρια

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Καλλιόπη Κώτσα
Επίκουρος Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2014

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
“ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ”**

Τίτλος

**«Διερεύνηση της Δράσης Βιταμίνης D και Μεταβολισμού
Γλυκόζης στην Οστική Πυκνότητα σε Προεμμηνοπαυσιακές
Γυναίκες»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Σαχινίδου Αναστασία - Διπλωματούχος Νοσηλεύτρια

Τριμελής Επιτροπή Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας:

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: Καλλιόπη Κώτσα, Επίκουρος Καθηγήτρια Ιατρικής
Σχολής ΑΠΘ

Μέλος: Καζάκος Κυριάκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Τμήματος
Νοσηλευτικής ΑΤΕΙΘ

Μέλος: Τσακλής Παναγιώτης, Καθηγητής Τμήματος Φυσικοθεραπείας
ΑΤΕΘ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2014

ΣΕΛΙΔΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
“ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ”

Εγκρίθηκε την

ΒΑΘΜΟΣ: ΑΡΙΣΤΗ:

ΠΟΛΥ ΚΑΛΗ:

ΚΑΛΗ:

ΑΠΟΛΕΚΤΗ:

Εξεταστική επιτροπή:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Αφιέρωση

Στη μνήμη της μητέρας μου
Σαχινίδου Μαριάνθης

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια μου κ. Κώτσα για τα κίνητρα και τη στήριξη που μου παρείχε, καθώς και για την πολύτιμη καθοδήγησή της, εκφράζοντας πάντα τη διάθεση να βοηθήσει κατά τη διάρκεια της έρευνας. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές κους Καζάκο Κυριάκο και Τσακλή Παναγιώτη για τη συμμετοχή τους στην ολοκλήρωση της προσπάθειάς μου.

Ευχαριστώ τον πατέρα μου, την αδελφή μου και τα παιδιά μου, η βοήθεια και η συμπαράσταση των οποίων ήταν ουσιαστική για την ολοκλήρωση του παρόντος πονήματος.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κατάλογος πινάκων.....	i
Κατάλογος σχημάτων και εικόνων.....	ii
Συνοπτομογραφίες.....	iii
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	1
ABSTRACT.....	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	3
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	4
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ.....	6
1.1 Διάρθρωση και Σύνθεση του Οστού.....	6
1.2 Μικροκατασκευή των Οστών.....	7

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Ανατομική των Οστών.....	9
2.1 Ο Οστεοβλάστης.....	9
2.2 Η Οστεοκλάστη.....	10
2.3 Τα Οστεοκύτταρα.....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Οστική παραγωγή και ρύθμισή της.....	12
3.1 Οστική Ανακατασκευή.....	12
3.2 Δράση στον οστικό μεταβολισμό σε προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες.....	14
3.3 Βιταμίνη D και μεταβολισμός γλυκόζης.....	16
3.3.1 Πιθανοί Μηχανισμοί επίδρασης της Βιταμίνης D στον μεταβολισμό της γλυκόζης.....	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Κλινική εκτίμηση του οστικού μεταβολισμού.....	19
4.1 Οστική πυκνομετρία (DEXA).....	19
4.2 Βιοχημικοί δείκτες οστικής εναλλαγής.....	20
4.2.1 Βιοχημικοί δείκτες οστικής παραγωγής.....	20
4.2.2 Βιοχημικοί δείκτες οστικής απορρόφησης.....	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Παράγοντες που επιδρούν στον οστικό μεταβολισμό - μέγιστη οστική μάζα - οστική απώλεια.....	21
5.1 Κορυφαία οστική μάζα.....	21
5.1.1 Τοπικοί παράγοντες.....	22

5.1.2 Διαφορετικοί παράγοντες.....	23
5.1.2.1 Ασβέστιο.....	23
5.1.2.2 Παραθορμόνη.....	24
5.1.2.3 Άσκηση.....	24
5.1.2.4 Γλυκοκορτικοειδή.....	24
5.1.2.5 Κάπνισμα.....	25
5.1.3 Ορμονικοί παράγοντες.....	25
5.1.3.1 Οιστρογόνα.....	25
5.1.3.2 Η παραθορμόνη.....	27
5.1.3.3 Οι θυρεοειδικές ορμόνες.....	28
5.1.3.4 Η Βιταμίνη D.....	29
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΚΟΠΟΣ.....	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	32
7.1 Δείγμα.....	32
7.2 Μέθοδοι.....	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	33

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9. Συζήτηση.....	46
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10. Συμπεράσματα.....	47
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	48
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	58
Παράρτημα Α. Φόρμα συγκατάθεσης στην έρευνα.....	59
Παράρτημα Β. Ερωτηματολόγιο για την αξιολόγηση της βιταμίνης D και της φυσικής δραστηριότητας.....	60

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Συντελεστής συσχέτισης r του Pearson για την επίδραση της βιταμίνης D, της παραθορμόνης , της οστεοκαλσίνης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στη Μ.Ο.Π. (αυχένα μηραίου)	34
Πίνακας 2. Μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.....	35
Πίνακας 3. Συντελεστής συσχέτισης r του Pearson για την επίδραση της βιταμίνης D, της παραθορμόνης , της οστεοκαλσίνης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στη Μ.Ο.Π. (Ο2-Ο4).....	36
Πίνακας 4. Μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.....	37
Πίνακας 5. Συντελεστής συσχέτισης r του Pearson για την επίδραση της βιταμίνης D, της παραθορμόνης , της οστεοκαλσίνης και του T-score στην γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.....	38
Πίνακας 6. Μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.....	39
Πίνακας 7. Συντελεστής συσχέτισης r του Pearson για την επίδραση των σωματομετρικών , των λιπιδίων, του ουρικού οξέως και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στην οστεοκαλσίνη.....	40
Πίνακας 8. Μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή την οστεοκαλσίνη.....	41
Πίνακας 9. Μέση τιμή, τυπική απόκλιση και σημαντικότητα ελέγχου t-test ανά περίπτωση για την ποσότητα της βιταμίνης D.....	42
Πίνακας 10. Μέση τιμή, τυπική απόκλιση και σημαντικότητα της ανάλυσης διακύμανσης(ANOVA).....	43

Πίνακας 11. Μέση τιμή, τυπική απόκλιση και σημαντικότητα ελέγχου t-test ανά περίπτωση το ποσοστό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.....44

Πίνακας 12. Μέση τιμή, τυπική απόκλιση και σημαντικότητα της ανάλυσης διακύμανσης(ANOVA).....45

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1. Κολλαγονικές Πρωτεΐνες.....	7
Εικόνα 1.2. Μικροκατασκευή Οστών.....	8
Εικόνα 3.1. Οστικός Μεταβολισμός.....	13
Εικόνα 3.2. Οστική Ανακατασκευή.....	14

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

M.O.Π.	μάζα οστικής πυκνότητας
BAP	οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης
BMI	περίμετρος μέσης
CTX– C	τελοπεπτίδιο κολλαγόνου τύπου 1
BGP	οστεοκαλσίνη
BSU	BASIC STRUCTURAL UNITS
BMD	Bone Mineral Density
BMU	μεταβολική μονάδα του οστού
BSU	μικροκατασκευαστική μονάδα του οστού
DEXA	DUAL ENERGY X-Ray ABSORPTIOMETRY
NTX– N	τελοπεπτίδιο κολλαγόνου τύπου 1
PICP	τελικό προπεπτίδιο προκολλαγόνου τύπου 1
PINP	οστεοκαλσίνη και το αμινοτελικό και καρβοξυτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου 1
SAP	ολική αλκαλική φωσφατάση
TSH	θυρεοειδοτρόπος ορμόνη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Να διερευνηθεί ο βαθμός συσχέτισης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης με την βιταμίνη D, την παραθορμόνη, την οστεοκαλσίνη και το T-score από τις μετρήσεις της οστικής πυκνότητας. Επίσης, να εξεταστεί η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της οστεοκαλσίνης με το βάρος και το ύψος του ατόμου, το ουρικό οξύ και τα λιπίδια, καθώς και αν τα επίπεδα βιταμίνης D και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης διαφοροποιούνται με την άσκηση.

Μέθοδος: Πρόκειται για αναλυτική περιγραφή των μέσων, βασισμένη σε ερωτηματολόγιο. Στη μελέτη πήραν μέρος 48 προεμμηνοπαυσιακές υγιείς γυναίκες. Το ερωτηματολόγιο περιείχε ερωτήσεις οι οποίες αφορούσαν το ύψος, το βάρος και την περίμετρο της μέσης. Επίσης, ένα δεύτερο ερωτηματολόγιο εξέταζε τον τρόπο ζωής και το ιστορικό της εμμηνορρυσίας.

Αποτελέσματα: Παρατηρήθηκε ότι το T-score και η παραθορμόνη επιδρούν σε σημαντικό βαθμό στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη η οποία δρα σημαντικά στη Μ.Ο.Π. μηριαίου οστού. Επίσης, το ύψος, το βάρος, τα λιπίδια και το ουρικό οξύ δεν επηρεάζουν την ποσότητα οστεοκαλσίνης. Από την ανάλυση ένα ακόμα αποτέλεσμα που προέκυψε είναι ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ποσότητας της βιταμίνης D σε σχέση με το αν υπάρχει συστηματική ενασχόληση με κάποιο άθλημα, με το αν κάνουν ασκήσεις γυμναστικής, με το αν ασκούν κάποιες βαριές σωματικές δραστηριότητες και με το αν καπνίζουν.

Συμπεράσματα: Από την παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι σε μη διαβητικές προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η οστική μάζα εμφανίζει θετική συσχέτιση με την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Είναι πιθανό αυτή η συσχέτιση να οφείλεται στη σχέση που έχει η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναίμια σε αυτή την ομάδα των γυναικών.

Λέξεις - κλειδιά: προεμμηνόπαυση, οστική μάζα, μεταβολισμός γλυκόζης, δράση βιταμίνης D, οστική απώλεια.

ABSTRACT

Goal: Study the degree of the relationship between glycated hemoglobin and vitamin D, the PTH, osteocalcin and the T-score from ratings of BMD. Moreover, find out if there is a connection between osteocalcin and weight and height of a person, uric acid, lipids and if the level of vitamin D and glycated hemoglobin variate by exercise.

Methodology: It is an analytical description of the means, based on questionnaires. 48 premenopausal healthy women participated in the study. The questionnaire was composed of questions that had to do with height, weight and the perimeter of the waistline. Moreover, another questionnaire examined the lifestyle and the menstruation history.

Results: It was observed, that T-score and parathormoni affect glycated hemoglobin to a significant extent. Glycated hemoglobin also affect BMD of femur. Moreover, height, weight, lipids and uric acid do not affect the amount of osteocalcin. One more result that came up from the analysis was that there is no statistical significant difference between the amount of vitamin D in correlation to systematic exercise, sports, smoking and heavy physical activities.

Conclusions: Findings of the current study indicate that there is a positive correlation between glycosylated hemoglobin and bone density in nondiabetic premenopausal women.

Keywords: Pre-menopausal, bone mass, glucose metabolism, action of vitamin D, bone loss.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Καθημερινά στα νοσοκομεία και στα ιατρικά κέντρα διενεργούνται διάφορες εξετάσεις, οι οποίες μετρούν την πυκνότητα των οστών τόσο σε γυναίκες οι οποίες έχουν ήδη εμφανίσει κάποια συμπτώματα όσο και σε άλλες οι οποίες προληπτικά θέλουν να εξεταστούν. Οι εξετάσεις αυτές χρησιμεύουν επίσης για την πρόβλεψη των πιθανοτήτων να εμφανίσει μια γυναίκα μικρή οστική πυκνότητα, αργότερα στη ζωή της. Συχνές ενημερώσεις αναφέρουν την αναγκαιότητα της αύξησης της πρόσληψης ασβεστίου και βιταμίνης D, αλλά και την τακτική άσκηση και την ωφέλεια της οιστρογονοθεραπείας.

Όλα τα παραπάνω οδηγούν στη μελέτη της συσχέτισης των διατροφικών συνηθειών, των επιπέδων βιταμίνης D και του μεταβολισμού γλυκόζης και οστικής μάζας, σε υγιείς προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες ζουν σε μεσογειακές χώρες.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατά τη διάρκεια της ζωής, η πυκνότητα των οστών ρυθμίζεται από έναν πολύπλοκο μηχανισμό, που βασίζεται σε ορισμένες ορμόνες και ορισμένους παράγοντες ανάπτυξης. Ο μηχανισμός αυτός ισορροπεί τον βαθμό σχηματισμού και καταστροφής των οστών. Όταν ο βαθμός σχηματισμού είναι μεγαλύτερος από τον βαθμό καταστροφής, η πυκνότητα των οστών αυξάνεται. Όταν είναι μικρότερος, η πυκνότητά τους μειώνεται. Το ποσοστό του ασβεστίου έχει μεγάλη σημασία για το ποιος μηχανισμός θα επικρατήσει τελικά. Εάν δεν υπάρχει αρκετό ασβέστιο στην κυκλοφορία του αίματος για να εξυπηρετήσει τις ανάγκες των ζωτικών οργάνων του σώματος, ορισμένα κύτταρα αρχίζουν να απελευθερώνουν ασβέστιο από τα οστά, μειώνοντας έτσι την πυκνότητα των τελευταίων.

Στην παιδική και την εφηβική ηλικία τα οστά αυξάνονται σε μάζα παρότι σταματούν να μεγαλώνουν σε μήκος κατά την εφηβεία, η δύναμη και η πυκνότητά τους εξακολουθούν να αυξάνονται. Προς το τέλος της τρίτης δεκαετίας της ζωής τους, οι περισσότερες γυναίκες έχουν φθάσει στο ανώτατο σημείο οστικής μάζας.

Όταν η οστική μάζα φτάσει στο ανώτατο σημείο της, ακολουθούν μερικά χρόνια κατά τη διάρκεια των οποίων παρουσιάζεται η ίδια αναλογία σχηματισμού και καταστροφής τους. Στην αρχή της πέμπτης δεκαετίας της ζωής ο βαθμός καταστροφής φαίνεται ότι αρχίζει να επιταχύνεται, οπότε ξεκινάει παράλληλα και ο εκφυλισμός των οστών. Ενώ όσο πλησιάζει η εμμηνόπαυση οι γυναίκες παρουσιάζουν απώλεια οστικής μάζας μικρού ποσοστού κάθε χρόνο.

Η απώλεια οστικής μάζας στις γυναίκες είναι αποτέλεσμα διαφόρων παραγόντων. Οι γυναίκες έχουν εξ αρχής μικρότερη οστική μάζα και δυνατότητα αποθήκευσης μετάλλων από ότι οι άντρες. Επίσης, η διατροφή πολλών γυναικών περιλαμβάνει περιορισμένη πρόσληψη ασβεστίου και άλλων σημαντικών μεταλλικών στοιχείων, ενώ η απώλεια των οιστρογόνων κατά την εμμηνόπαυση επηρεάζει αρνητικά την ικανότητα του γυναικείου οργανισμού να απορροφά ασβέστιο μέσω της διατροφής και να το ενσωματώνει στα οστά.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

1.1 Διάρθρωση και Σύνθεση του Οστού

Οι λειτουργίες του σκελετού είναι οι εξής: Στηρίζει το σώμα, δέχεται την κινητικότητα του σπονδυλωτού ζώου και αποτελεί ασπίδα για τα ευάλωτα όργανα του οργανισμού. Σε αυτά τα όργανα περιλαμβάνονται ο εγκέφαλος και τα σπλάχνα. Ακόμη συμμετέχει στη διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου (Cohen, 2006).

Τα μεταβολικά ενεργά κύτταρα που είναι αφομοιωμένα σε ένα δύσκαμπτο πλέγμα διατηρούν το οστό σε έναν δυναμικό ζωντανό ιστό. Μία οργανική θεμέλια ουσία και ένα σύνθετο κρυσταλλικό άλας αποτελούν τα κύρια συστατικά του οστού (David, 2011).

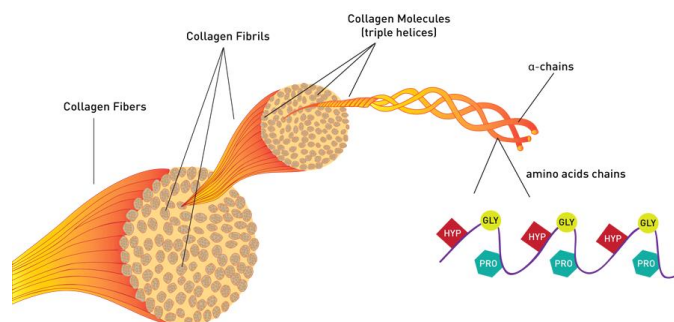
Η θεμέλια ουσία αποτελείται από κολλαγονικές και μη κολλαγονικές πρωτεΐνες (Turner, 2006).

Οι κολλαγονικές πρωτεΐνες είναι ασύμμετρες και αποτελούν το 95% της θεμέλιας ουσίας (εικόνα 1.1). Το κολλαγόνο παίζει σημαντικό ρόλο στην αντοχή των οστών και στη σωστή λειτουργία του (Biochemical markers of bone turnover, 2009).

Εμφανίζει δομή περιστρεφόμενη τριών πολυπεπτιδικών αλυσίδων. Η κάθε αλυσίδα περιέχει περίπου 1000 αμινοξέα και αποτελείται από αλληλοδιαδοχή τριών κυρίως αμινοξέων Gly-είναι η γλυκίνη, X- είναι η προλίνη ή υδροξυπρολίνη, Y- είναι η λυσίνη. Η δομή και λειτουργία του μορίου του κολλαγόνου καθορίζεται από την τριάδα Gly+X+Y (Patino et al, 2002).

Οι μη κολλαγονικές πρωτεΐνες αποτελούν το 5% της θεμέλιας ουσίας και σχηματίζονται από τους οστεοβλάστες. Διακρίνονται τέσσερις ομάδες: Στην πρώτη ομάδα περιλαμβάνονται η οστεοποντίνη, η θρομβοσποντίνη, η οστική σιαλοπρωτεΐνη και η φμπρονεκτίνη. Η οστεοποντίνη συμβάλλει στην επούλωση των τραυμάτων, στην επιβίωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και την αγγειογένεση (Stephanie et al., 2004). Αυτές οι ουσίες ενισχύουν την προσκόλληση των οστεοβλαστών στη θεμέλια ουσία των οστών. Στη δεύτερη ομάδα ανήκουν οι πρωτογλυκάνες. Στην Τρίτη ομάδα ανήκουν η γ-καρβοξυλιωμένη πρωτεΐνη που είναι γνωστή ως οστεοκαλσίνη. Η παραγωγή της οστεοκαλσίνης ρυθμίζεται από την 1.25 διυδροξυ-βιταμίνη D3. Στην τέταρτη ομάδα ανήκει η οστεονεκτίνη, που παίζει σημαντικό ρόλο στη μετάλλωση του οστεοειδούς. Το ασβέστιο όπως και η αλκαλική φωσφατάση συμβάλλουν στη μετάλλωση του οστού (Cohen, 2006).

Η ελαστικότητα και η αντοχή στα φορτία δημιουργείται από τη συσχέτιση του μαλακού κολλαγόνου με τα σκληρά μεταλλικά στοιχεία (David, 2011).



Εικόνα 1.1. Κολλαγονικές Πρωτεΐνες

Οι τύποι των οστών στον σκελετό ενός ενήλικα είναι δύο: Το φλοιώδες (συμπαγές) και το δοκιώδες (σπογγώδες) οστό. Το φλοιώδες οστό αποτελεί το 80% του ανθρώπινου σκελετού και συστήνει το πυκνό εξωτερικό κέλυφος του οστού (David, 2011). Το σπογγώδες οστό βρίσκεται κυρίως κάτω από τις αρθρικές επιφάνειες των οστών.

1.2 Μικροκατασκευή των Οστών

Οι βιολογικές λειτουργίες του οστίτη ιστού εξαρτώνται από τη λειτουργία των επιμέρους στοιχειωδών μικρομονάδων τους ή αλλιώς βασική μικροκατασκευαστική μονάδα του οστού (BASIC STRUCTURAL UNITS – BSU). Η BSU εντοπίζεται στον οστεώνα που απαρτίζεται από έναν κεντρικό σωλήνα, το σωλήνα του Havers, και κυκλικά από αυτόν ομόκεντρα διατεταγμένα πετάλια αποτιτανωμένης θεμέλιας ουσίας.

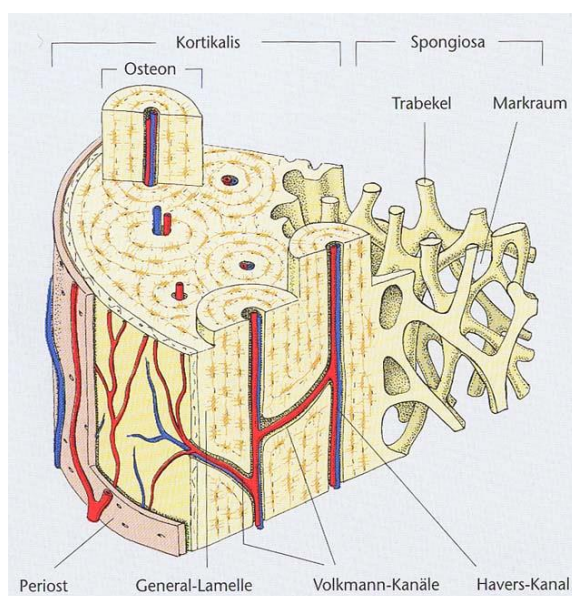
Τα αγγεία των φλοιωδών οστών βρίσκονται επιμήκως μέσα στους σωλήνες του Havers και εγκάρσια στους σωλήνες του Volkmann. Η γραμμή τσιμέντου (cement line) περιβάλλει κάθε αβέρσιο σύστημα με συμπυκνωμένη θεμέλια ουσία έως την οστική ανακατασκευή. Τα οστεοκύτταρα (osteocytes) είναι μέσα στους κόλπους (lacunae) των πεταλίων της θεμέλιας ουσίας παγιδευμένα και συναντιούνται με τις αποφύαδες του κυτταροπλάσματος μέσω μικροσωληνίσκων (canaliculli). Στις επιφάνειες των σωληνών του Volkmann και Havers και στις

ελεύθερες οστικές επιφάνειες υπάρχουν μεγάλα επενδυματικά κύτταρα (lining cells), τα οποία προέρχονται από παλαιότερα μεσεγχυματικά κύτταρα και τα οποία προηγήθηκαν ως κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς. Οι μικροσωληνίσκοι προωθούν μια λειτουργική επικοινωνία των οστεοκυττάρων και των επενδυματικών κυττάρων, ενώ συγχρόνως διευκολύνονται και οι διατροφικές ανάγκες του οστεώνα (Λυρίτης, 2007).

Το δοκιδώδες ή σπογγώδες οστό που συγκροτεί το εσωτερικό των οστών έχει πορώδη δομή και καταλαμβάνει το 20% του σκελετού. Οι επιφύσεις συγκροτούν τη μείζονα περιοχή των σπονδυλικών σωμάτων και τα άκρα των μακρών οστών (David, 2011).

Οι διαφύσεις βρίσκονται ανάμεσα στις επιφύσεις και καταλαμβάνουν το κεντρικό τμήμα των μακρών οστών. Οι μηχανικές καταπονήσεις που δρουν πάνω στο οστό επηρεάζουν το σχήμα και τη διαμόρφωση των πεταλίων των μικροκατασκευαστικών μονάδων των σπογγωδών οστών. Η συνήθης τους μορφή μοιάζει με φολίδες ή πετάλια. Η ελεύθερη μεριά των BSU των σπογγωδών οστών επικαλύπτεται από επενδυματικά κύτταρα, ενώ τα πεδία της BSU που δεν έχουν ελεύθερες επιφάνειες επικαλύπτονται με πυκνή αδιαπέραστη θεμέλια ουσία που αποκόβει τελείως τη μικροκατασκευαστική μονάδα από τις πλαϊνές (Λυρίτης, 2007).

Η επιφάνεια του σπογγώδους οστού είναι μεγαλύτερη. Τέλος, το δοκιδώδες οστό είναι πιο ευάλωτο στην απώλεια οστικής μάζας από το φλοιώδες οστό και ανακατασκευάζεται γρηγορότερα (Λυρίτης, 2007).



Εικόνα 1.2. Μικροκατασκευή Οστών

Στο οστό γίνεται μια συνεχής ανακατασκευή. Σε όλη τη διάρκεια ζωής ενός ατόμου τα οστικά κύτταρα κατασκευάζονται ή / και ανακατασκευάζονται, έτσι ο σκελετός προσαρμόζεται στις υπάρχουσες συνθήκες (Lawrence et al., 1999).

Το οστό αποτελεί αποθήκη ασβεστίου, φωσφόρου, μαγνησίου, νατρίου και άλλων ιόντων. Τα προαναφερθέντα στοιχεία είναι απαραίτητα για τις διάφορες αιμοστατικές λειτουργίες του οργανισμού (Harrison, 2005).

Στην εφηβική και παιδική ηλικία η αύξηση της οστικής μάζας είναι περιορισμένη και ολοκληρώνεται στην ηλικία 20-30ετών (Arno Helmborg Knochenstoffwechsel, 2009 – 2010).

Κατά την παιδική ηλικία κατασκευάζεται το οστό σχηματίζοντας νέο οστό, αφήνοντας να αλλάξει το σχήμα και η αντοχή του σκελετού. Στην ανακατασκευή διαφυλάσσεται και επανέρχεται το οστό. Στον ενήλικα ελέγχεται η αποδόμηση και ο σχηματισμός του οστού. Στην ανακατασκευή τροποποιείται η αρχιτεκτονική του οστίτη ιστού χωρίς να αλλάξει το συνολικό μέγεθος του σκελετού. Η διαδικασία της ανακατασκευής συμβαίνει στο δοκιδώδες οστό με ποσοστό 80%. Στην οστική ανακατασκευή συμμετέχουν τρεις τύποι κυττάρων, οι οστεοβλάστες τα οστεοκύτταρα και οι οστεοκλάστες (David, 2011).

2.1 Ο Οστεοβλάστης

Οι οστεοβλάστες προκύπτουν από πολυδύναμα ανώριμα μεσεγχυματικά κύτταρα του οστού και του μυελού των οστών (Martin, NG, 1994).

Τα μεσεγχυματικά κύτταρα του οστού μετατρέπονται σε προστεοβλάστες και μετέπειτα σε ώριμους οστεοβλάστες με δράση κυτοκινών. Οι οστεοβλάστες (osteoblast) παράγουν οστεοκύτταρα, ουσιαστικά παράγουν τις πρώτες ύλες των οστών. Αυτές οι πρώτες ύλες είναι το κολλαγόνο, οι πρωτογλυκάνες και οι γλυκοπρωτεΐνες. Οι μη κολλαγονικές πρωτεΐνες βγαίνουν από τους οστεοβλάστες. Οι ώριμοι οστεοβλάστες δημιουργούνται με τη δράση κυτοκινών πρώτα σε προστεοβλάστες. Μελέτες έχουν δείξει ότι η έκθεση στην ακτινοβολία έχει αρνητική επίδραση στον σχηματισμό των προστεοβλαστών με αποτέλεσμα την μη καλή ανάπτυξη των οστών.

Οι μη κολλαγονικές πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας αργινίνη, γλυκίνη ασπαραγίνη, που ανήκουν στη σειρά των αμινοξέων, δρύνε σαν ειδικό ειδοποιητήριο για την επιστράτευση των οστεοβλαστών (Adele et al., 2013).

Οι ώριμοι οστεοβλάστες φέρουν σχήμα κύβου. Έχουν ζωηρό βασεόφιλο κυτταρόπλασμα και έντονο δίκτυο Golgi. Στην κυτταρική τους μεμβράνη περιέχεται πυροφωσφορική υδρολάση και αλκαλική φωσφατάση και υποδοχείς για άλλες ορμόνες και κυτοκίνες (παραθορμόνη, οιστρογόνα, 1,25 διυδροξυ-βιταμίνη D3. Οι οστεοβλάστες παράγουν τον τύπο 1 του κολλαγόνου (Mizuno et al., 2006).

Η μετάλλωση του κολλαγόνου τύπου 1 δεν γίνεται άμεσα. Πρέπει να μεσολαβήσουν 5-10 ημέρες για την έναρξη αυτής της διαδικασίας. Αυτό το στάδιο ωρίμανσης του κολλαγόνου τύπου 1 βοηθά τον οστεοβλάστη να μην παγιδευτεί στο παραγόμενο αυτό οστό, πριν ξεκινήσει τη διαδικασία παραγωγής οστού. Κατά την διάρκεια της μετάλλωσης, μερικοί οστεοβλάστες παγιδεύονται και γίνονται ξανά οστεοκύτταρα. Όταν τελειώσουν οι οστεοβλάστες τη παραγωγή του οστού πέφτουν σε κατάσταση ηρεμίας ως αποπλατυσμένα επενδυματικά κύτταρα (Aubin, 2001).

2.2 Η Οστεοκλάστη

Οι οστεοκλάστες είναι μονοκύτταρα / μακροφάγα και περιέχουν πολλούς πυρήνες (Hiroshi et al, 2002).

Οι οστεοκλάστες απορροφούν τη θεμέλια ουσία. Προκύπτουν από τα ανώριμα κύτταρα της αιμοποιητικής σειράς των μονοκυττάρων και μακροφάγων (Martin, NG, 1994).

Η γένεση της οστεοκλάστης ξεκινά με τον πολλαπλασιασμό και τη συλλογή μονόβλαστων ή προμονοκυττάρων. Στο επόμενο στάδιο μεταβάλλονται σε μονοπύρηνες προστεοκλάστες, που στην πρώτη φάση είναι αρνητικές για την ανθεκτική στο άλας του τρυγικού οξέος, όξινη φωσφατάση (tartrate-resistant-acid phosphatase, TRAP) και αργότερα γίνονται θετικές.

Η ενεργοποιημένη οστεοκλάστη εκκρίνει πρωτεολυτικά ένζυμα, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που συμβάλλουν στη αποδόμηση του οστού (Datnaet al., 2012).

Στις προστεοκλάστες υπάρχει μεγάλος αριθμός υποδοχέων για την καλσιτονίνη. Η καλσιτονίνη δεσμεύεται στον υποδοχέα της στο κάτω μέρος της

επιφάνειας των οστεοκλαστών αναστέλλοντας άμεσα την λειτουργία τους. Οι ώριμες οστεοκλάστες εκφράζουν TRAP και έχουν άφθονο αριθμό υποδοχέων καλσιτονίνης στην κυτταρική μεμβράνη. Η επόμενη διαδικασία είναι η συγχώνευση των μονοπύρηνων προοστεοκλαστών σε πολυπύρηνες οστεοκλάστες (Martin, 2002).

Η διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών οφείλεται σε μία διαδικασία που περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις κύτταρο προς κύτταρο, όπου ο προσδέτης του RANK συνδέεται με τον υποδοχέα RANK στους προγόνους των οστεοκλαστών (Wayne et. al., 2009).

Τέλος, η παραθορμόνη και η 1,25 διυδροξυ-βιταμίνη D3 προάγουν έμμεσα την οστεοκλαστική απορρόφηση (Kenneth et al., 2005).

2.3 Τα Οστεοκύτταρα

Τα οστεοκύτταρα είναι μέσα σε κόλπους ή κυψελίδες των πεταλίων του οστού, έχοντας παγιδευτεί όταν επιμεταλλώθηκε το παραγόμενο οστό. Τα οστεοκύτταρα προέρχονται από τους οστεοβλάστες και συμμετέχουν όπως και οι οστεοβλάστες στην παραγωγή θεμέλιας ουσίας. Φέρουν έντονο δίκτυο Golgi. Όταν τα ολοκληρωμένα οστεοκύτταρα παγιδευτούν στην επιμεταλλωμένη θεμέλια ουσία εκκρίνουν τη πρωτεΐνη σκληροστίνη. Αυτή η πρωτεΐνη αναστέλλει την παραγωγή οστού από τους οστεοβλάστες. Τα οστεοκύτταρα έχουν σχήμα αστεροειδή με διακλαδώσεις του πρωτοπλάσματός τους. Με τα λεπτά ψευδοπόδια μέσα από σωληνίσκους επικοινωνούν με τα γειτονικά οστεοκύτταρα και με τα επενδυματικά κύτταρα που βρίσκονται στην επιφάνεια των οστών. Τα οστεοκύτταρα προσεγγίζουν τα ανόργανα στοιχεία της θεμέλιας ουσίας. Ακόμη, αντιλαμβάνονται μηχανικές φορτίσεις και ενεργοποιούνται από τις πιέσεις του υγρού των μικροσωληνίσκων με αποτέλεσμα να τις μεταφράζουν σε βιοχημικά σήματα. Τα οστεοκύτταρα συμμετέχουν ενεργά στον οστικό μεταβολισμό. Αυτό οφείλεται στη μεγάλη επιφάνεια των κυψελίδων και των σωληνίσκων. Επίσης, τα οστεοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομοίωση του ασβεστίου. Πριν τον θάνατο των οστεοκυττάρων αφαιρούνται από τις οστεοκλάστες κατά την οστική απορρόφηση (Bonewald, 2006).

3. Οστική παραγωγή και ρύθμισή της

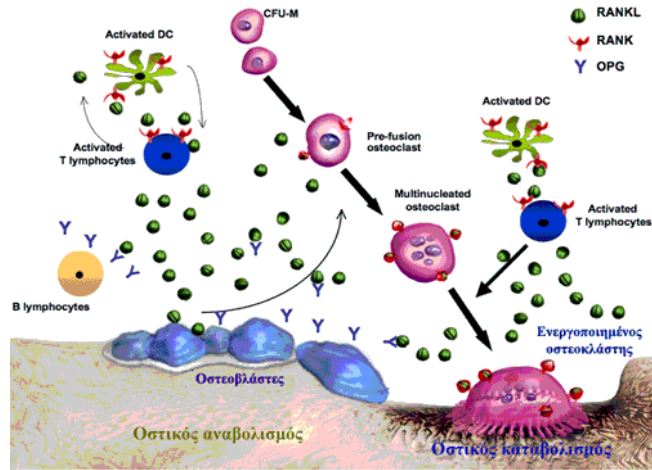
3.1 Οστική Ανακατασκευή

Σε όλη τη διάρκεια της ζωής ο σκελετός υποβάλλεται σε μία συνεχή ανακατασκευή. Η αναδιαμόρφωση είναι απαραίτητη για τη δομική ακεραιότητα του σκελετού και τις μεταβολικές λειτουργίες του ασβεστίου και του φωσφόρου. Στον ενήλικα σκελετό, 5-10% του οστίτη ιστού ανακατασκευάζεται ετησίως. Στην οστική ανακατασκευή ανανεώνονται οι μικρομονάδες των οστών χωρίς να μεταβάλλεται το συνολικό μέγεθος του σκελετού, αυτό γίνεται με τους οστεοβλάστες και τις οστεοκλάστες.

Σκοπός της οστικής ανακατασκευής είναι η ανανέωση του σκελετού, η επιδιόρθωση των μικροφθορών των μικρομονάδων αυτού, η διατήρηση του ασβεστίου στο πλάσμα και η προσαρμογή της ποσότητας του οστού ανάλογα με τις μηχανικές ανάγκες της μικροκατασκευαστικής μονάδας του οστού (BSU) σε μεταβολική μονάδα του οστού (BMU). Η οστική ανακατασκευή δεν γίνεται ομοιόμορφα σε ολόκληρο τον σκελετό, επηρεάζεται από το διαφορετικό περιβάλλον. Το 80% της ανακατασκευής γίνεται στο δοκιδώδες οστό. Τα κύτταρα του σπογγώδους οστού βρίσκονται σε στενή επαφή με τα κύτταρα του μυελού των οστών και τις οστεοτρόπες κυτοκίνες σε μεγάλη επιφανειακή έκταση, με αποτέλεσμα την επίδραση αυτών στον οστικό μεταβολισμό (Dimitrios et al., 2007).

Τα οστεοκύτταρα στο σπογγώδες οστό προάγουν την οστική απορρόφηση μέσω των πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας ενεργοποιώντας την οστεοκλαστογένεση, όταν υπάρχει αλλαγή στη μηχανική φόρτιση. Εδώ η οστική ανακατασκευή διαρκεί 3-4 μήνες.

Στο φλοιώδες οστό ο οστικός μεταβολισμός γίνεται με τη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής στο περιόστεο, στους σωλήνες του Havers και στο ενδοστέο και επηρεάζεται κυρίως από την παραθορμόνη και τη 1,25 διυδροξυ – βιταμίνη D. Τα οστεοκύτταρα διεγείρουν την οστεοβλαστογένεση όταν υπάρχει αυξημένη φόρτιση, ενώ η αποφόρτιση οδηγεί σε οστεοκλαστογένεση (Martin, Natalie, 2005) (εικόνα 1). Αυτή η διαδικασία διαρκεί 3-4 μήνες.



Εικόνα 3.1. Οστικός Μεταβολισμός

Η οστική ανακατασκευή χωρίζεται σε πέντε στάδια: (εικόνα 2)

1^ο στάδιο: ΦΑΣΗ ΗΡΕΜΙΑΣ

Τα κύτταρα παραμένουν ανενεργά.

2^ο στάδιο: ΦΑΣΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ

Ενεργοποιούνται οι οστεοκλάστες με την επίδραση πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας. Ακόμη ενεργοποιούνται οι οστεοβλάστες με την επίδραση των κυτοκινών. Αυτή η διαδικασία διαρκεί 5-7 ημέρες.

3^ο στάδιο: ΦΑΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ

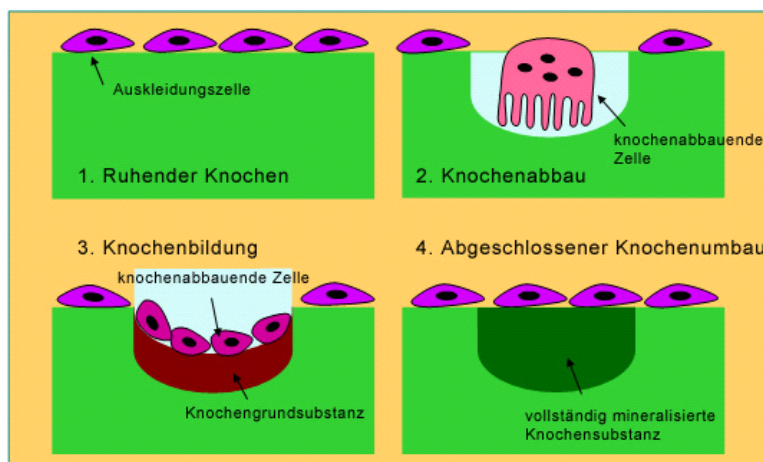
Στο σπογγώδες οστό οι οστεοκλάστες απορροφούν αργά την αποτιτανωμένη θεμέλια ουσία, αδειάζοντας το περιεχόμενο της μεταβολικής μονάδας. Στο φλοιώδες οστό οι οστεοκλάστες δημιουργούν ένα κενό το οποίο συμπληρώνεται πρώτα με οστεκλάστες, ακολουθούν οι οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα. Αυτή η διαδικασία διαρκεί αντίστοιχα στο σπογγώδες οστό 3-4 εβδομάδες και στο φλοιώδες οστό 6-10 εβδομάδες. Η φάση της οστικής απορρόφησης ολοκληρώνεται με την απόπτωση των οστεοκλαστών.

4^ο στάδιο: ΦΑΣΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ

Διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμός των οστεοκλαστών, ενώ οι οστεοβλάστες εξαφανίζονται. Η κυτταρική αναστροφή διαρκεί λίγες μόνο ημέρες.

5^ο στάδιο: ΦΑΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Οστεοβλάστες παράγουν οστό το οποίο επιμεταλλώνεται σε 2-3 μήνες στο σπογγώδες και στο φλοιώδες οστό (Dimitrios et al., 2007).



Εικόνα 3.2. Οστική Ανακατασκευή

3.2 Δράση στον οστικό μεταβολισμό σε προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες

Στον νέο υγιή πληθυσμό, το 15% των γυναικών έχει T-score λιγότερο από -1 και έτσι έχουν χαμηλή οστική μάζα. Περίπου το 0.5% των γυναικών έχει T-score -2,5 ή λιγότερο. Το ποσοστό των γυναικών που πλήττονται από την οστεοπόρωση σε οποιαδήποτε ανατομική θέση αυξάνει με την ηλικία, αυξάνοντας παράλληλα τον κίνδυνο κατάγματος (Kanis et al., 1994).

Η πλειοψηφία των μελετών που αξιολογούν την οστική πυκνότητα πριν από την έναρξη της εμμηνόπαυσης υποδηλώνει ότι ελάχιστη απώλεια οστού σημειώνεται στην προεμμηνόπαυσιακή περίοδο. Το μέγεθος της προεμμηνόπαυσιακής οστικής απώλειας, ωστόσο, είναι αμφιλεγόμενο και μπορεί να είναι τοπο-εξαρτώμενο (Slemenda et al., 1996). Οι διαφορές στα δεδομένα μπορεί να εξηγηθούν από μεθοδολογικά ζητήματα. Τα ποσοστά απώλειας οστού ή διαταραχής στον μεταβολισμό είναι δύσκολο να προσδιοριστούν από συγχρονικές μελέτες. Ο οστικός μεταβολισμός μπορεί να επηρεάζεται από την ηλικία (Jergas et al. 1995). Με την ηλικία, αυξάνει το πλάτος του οστού με αποτελέσματα να αυξάνεται ψευδώς η

πυκνότητα του οστού. Η ηλικία συνδέεται με αυξημένο σχηματισμό περιостικού οστού και αυτό μπορεί να βοηθήσει την αντιστάθμιση των ενδοστικών απωλειών. Ο σχηματισμός περιостικού οστού είναι μεγαλύτερος στους άνδρες από ότι στις γυναίκες (Duan et al., 2001). Αυτό οδηγεί σε μικρότερη φλοιώδη οστική απώλεια με τη γήρανση στους άνδρες παρά στις γυναίκες, όπως γίνεται και με τον βαθμό της ενδοφλοιώδους επαναρρόφησης του οστού (Kalender et al., 1989).

Μία προοπτική μελέτη διερεύνησε τον οστικό μεταβολισμό στο αντιβράχιο, το ισχίο, τη σπονδυλική στήλη και στο σώμα συνολικά σε 199 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και 222 άνδρες για πάνω από 2 έτη. Οι γυναίκες ηλικίας 20-49 ετών είχαν σταθερό οστικό μεταβολισμό στην κερκίδα και στο σώμα συνολικά. Μια μικρή αλλά σημαντική πτώση της τάξης του 0.4% ετησίως σημειώθηκε στο ισχίο και στην οσφυϊκή μοίρα. Η οστική απώλεια επιταχύνθηκε τρεις φορές αμέσως μετά την εμμηνόπαυση και παρατηρήθηκε απώλεια σε όλες τις περιοχές στις ηλικίες των 50-59 ετών. Μετά από αυτή την ηλικία (>60 ετών) ο οστικός μεταβολισμός επέστρεψε στα χαμηλά ποσοστά όπως ήταν στη προεμμηνοπαυσιακή περίοδο (Warming et al., 2002). Παρόμοια ευρήματα σημειώθηκαν από τους Sowers et al., στη Μελέτη Υγείας των Οστών του Michigan (Sowers et al., 1998). Η συγκεκριμένη μελέτη συμπεριέλαβε γυναίκες ηλικίας 25 και 45 ετών και διήρκησε πάνω από 3 έτη. Συνολικά, 481 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ([FSH] <20 mIU / L) παρακολούθηθηκαν, 45 περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (FSH>από 20 mIU / L) και 57 γυναίκες που είχαν διακυμάνσεις (FSH όχι σταθερή ή λιγότερο από 20 mIU / L). Παρατηρήθηκε σταθερός οστικός μεταβολισμός στον αυχένα του μηριαίου οστού με μικρές αυξήσεις στο συνολικό οστικό μεταβολισμό του σώματος στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ωστόσο, σημαντική οστική απώλεια σημειώθηκε στον αυχένα του μηριαίου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε εκείνες τις γυναίκες που εμφάνισαν διακυμάνσεις. Ο συνολικός οστικός μεταβολισμός του σώματος ήταν σταθερός (Sowers et al., 1998).

Η διαταραχή του οστικού μεταβολισμού έχει αξιολογηθεί στην προεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Μία ομάδα από 272 προ και περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 31 και 59 ετών παρακολούθηθηκαν για 3 έτη (Charurlat et al., 2000). Οι βιοδείκτες και ο οστικός μεταβολισμός αξιολογήθηκε σε διάφορα σημεία του σκελετού με τη μέθοδο DXA σε χρονικά διαστήματα 1 και 3 έτη. Στις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αυξημένη FSH, τα υψηλότερα επίπεδα αλκαλικής

φωσφατάσης και οστεοκαλσίνης συνδέθηκαν με τα μεγαλύτερα ποσοστά ελάττωσης του οστικού μεταβολισμού στον αυχένα του μηριαίου. Οι μειώσεις οιστραδιόλης στον ορό κατά τη διάρκεια των 3 ετών συσχετίστηκαν στενά με τη μείωση του οστικού μεταβολισμού στον τροχαντήρα και στο άνω μέρος της σπονδυλικής στήλης (Charurlat et al., 2000). Στις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, δεν υπήρξε καμία ένδειξη μείωσης του οστικού μεταβολισμού. Μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση στον ρυθμό του οστικού μεταβολισμού παρατηρήθηκε στο ισχίο, στον τροχαντήρα, στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και στην κερκίδα.

Η μείωση του ρυθμού του οστικού μεταβολισμού που συμβαίνει σημαντικά περισσότερο κατά τη μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο έχει αναφερθεί και από άλλους ερευνητές (Pouilles et al., 1993). Μια προοπτική αξιολόγηση 75 γυναικών ηλικίας άνω των 46 ετών με 9.5 έτη παρακολούθησης έδειξε ότι η εμμηνόπαυση σχετίζεται με την αρχή της μείωσης του οστικού μεταβολισμού. Συγκεκριμένα, ξεκίνησε περίπου 2-3 έτη πριν από τη τελευταία έμμηνο ρύση. Ο επιταχυνόμενος μεταβολικός ρυθμός των οστών έληξε περίπου 3-4 έτη μετά την τελευταία έμμηνο ρύση (Recker et al., 2000). Τα τρέχοντα δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο οστικός μεταβολισμός αυξάνεται αμέσως μετά την έμμηνο ρύση και συνεχίζει 3-4 έτη μετά την τελευταία έμμηνο ρύση. Είναι γνωστό ότι τα επίπεδα της FSH αυξάνονται πριν την εμμηνόπαυση (Li et al., 1988).

3.4 Βιταμίνη D και μεταβολισμός γλυκόζης

Την τελευταία δεκαετία, έχουν αναφερθεί πολλές συσχετίσεις μη σκελετικών νόσων με ανεπάρκεια της βιταμίνης D, περιλαμβανομένου του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι συγκεντρώσεις 25-υδροξυβιταμίνης D (25 (OH) D) που κυκλοφορούν στο αίμα είναι ένας δείκτης της κατάστασης της βιταμίνης D (Holick, 2007). Σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, οι ασθενείς με ΣΔ2 έχουν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις 25 (OH) D στο αίμα (Scragg, 2004). Ίσως όχι συμπτωματικά, τόσο η ανεπάρκεια βιταμίνης D όσο και ο ΣΔ2 έχουν τους ίδιους παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων διαφόρων φυλών, όπως Αφροαμερικανών, Ασιατών ή ισπανόφωνων, την αυξημένη παχυσαρκία, την ηλικία και την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας (που μπορεί να μεταφραστεί σε μειωμένο χρόνο που δαπανάται σε εξωτερικούς χώρους ή μειωμένη έκθεση στον ήλιο) (Saintonge et al., 2009). Έχουν

αναφερθεί εποχιακές διακυμάνσεις στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης (de Souza, Meier, 1987) και σχετίζονται με τις εποχικές διακυμάνσεις στις συγκεντρώσεις 25-(OH) D (Pittas et al., 2007). Η βιταμίνη D έχει επίσης ενοχοποιηθεί στην ανάπτυξη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 λόγω της διαμόρφωσης του ανοσοποιητικού συστήματος (Hypponen, 2001). Ο ΣΔ2 θεωρείται μια κατάσταση ανοχής στην ινσουλίνη και ινσουλινοπενία (αντιρρόπηση των β-κυττάρων) και χαρακτηρίζεται από προοδευτική επιδείνωση της λειτουργίας των β-κυττάρων και ενδεχόμενη απώλεια της μάζας των βήτα κυττάρων (Prentki, Nolan, 2006). Ο μηχανισμός με τον οποίο σχετίζεται η έλλειψη βιταμίνης D με το ΣΔ2 δεν είναι ακόμη γνωστός.

3.4.1 Πιθανοί Μηχανισμοί επίδρασης της Βιταμίνης D στον μεταβολισμό της γλυκόζης

Οι Pittas et al. (2007) υποστήριξαν ότι υπάρχει πιθανή επίδραση της βιταμίνης D στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Τα συμπεράσματα για τους πολυσχιδείς ρόλους της βιταμίνης D περιλαμβάνουν την παρουσία ειδικών υποδοχέων βιταμίνης D (VDR) σχετικά με τα παγκρεατικά β-κύτταρα (Johnson et al., 1994), την έκφραση του ενζύμου της 1-α- υδροξυλάσης στα παγκρεατικά β-κύτταρα η οποία καταλύει τη μετατροπή του 25 (OH) D σε 1, 25-διυδροξυβιταμίνη D (1, 25 (OH) 2D) (Bland et al., 2004), την απόκριση της βιταμίνης D στην έκφραση του γονιδίου της ινσουλίνης (Maestro et al., 2003) και στην παρουσία του VDR στον σκελετικό μυ (Simpson et al., 1985). Επιπλέον, η 1,25 (OH) 2D ενεργοποιεί άμεσα τη μεταγραφή του υποδοχέα του ανθρώπινου γονιδίου της ινσουλίνης (Maestro et al., 2002), ενεργοποιεί τον πολλαπλασιασμό των υποδοχέων των ενεργοποιητών των υπεροξεισωμάτων-δ (Dunlop et al., 2005), διεγείρει την έκφραση του υποδοχέα της ινσουλίνης και ενισχύει τη μεταφορά της γλυκόζης *in vitro* με τη βοήθεια μεσολαβητών (Maestro et al., 2000).

Μελέτες σε ζώα και *in vitro* παρέχουν πειστικές αποδείξεις ότι η βιταμίνη D μπορεί να παίζει έναν λειτουργικό ρόλο στη διατήρηση ανοχής της γλυκόζης μέσω της επίδρασής της στην έκκριση ινσουλίνης και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Κουνέλια και ποντίκια με ανεπάρκεια βιταμίνης D έχουν εξασθενημένη έκκριση ινσουλίνης, ενώ η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D διορθώνει το έλλειμμα (Nyomba et al., 1984). Ποντίκια με μεταλλάξεις στο VDR έχουν μειωμένη έκκριση

ινσουλίνης και μικρότερη ανοχή γλυκόζης από εκείνα με λειτουργικούς υποδοχείς (Zeitz et al., 2003). In vitro, η 1,25 (OH) 2D επάγει τη βιοσύνθεση της ινσουλίνης σε αρουραίους στα παγκρεατικά κύτταρα νησιδίων (Bourlon et al., 1999), ενώ σε μία άλλη μελέτη, η αντίσταση στην ινσουλίνη ανέστειλε το ελεύθερο λιπαρό οξύ που προκαλείται (δηλαδή, βελτιωμένη πρόσληψη γλυκόζης) σε καλλιεργημένα μυοκύτταρα με ένα δοσο-εξαρτώμενο τρόπο. Τα ευαίσθητα στην ινσουλίνη αποτελέσματα προκλήθηκαν από μείωση στην ενεργοποίηση JNK (Zhou et al., 2008).

Αν και οι σκελετικές επιδράσεις της βιταμίνης D συμβαίνουν μέσω ενός ενδοκρινικού μηχανισμού, μπορεί να υπάρχει ένας αυτοκρινής / παρακρινής ρόλος της βιταμίνης D επί της ινσουλίνης στους ιστούς στόχους. Τα παγκρεατικά β-κύτταρα εκφράζουν τον υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR), καθώς και το κεντρικό ένζυμο της 1α-υδροξυλάσης (Bland et al., 2004). Η VDR εκφράζεται επίσης τόσο από τους ανθρώπινους σκελετικούς μύες όσο και από τον λιπώδη ιστό (Norman, 2006), οι οποίοι είναι οι κύριοι προσδιοριστικοί παράγοντες της ευαισθησίας της ινσουλίνης. Αυτοί οι ιστοί δείχθηκαν να εκφράζουν το γονίδιο της 1α-υδροξυλάσης σε αρσενικούς αρουραίους Wistar (Li et al., 2008). Κυρίως, η έκφραση του VDR στους σκελετικούς μύες μειώνεται με την ηλικία (Bischoff-Ferrari et al., 2004), όπως επίσης και η ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D μπορεί να επηρεάσει την έκκριση και ευαισθησία της ινσουλίνης μέσω των επιπτώσεών της στη συγκέντρωση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου (Pittas, 2007). Το αυξημένα ενδοκυτταρικό ασβέστιο μειώνει τη δεσμευτική δράση του υποδοχέα της ινσουλίνης, όπως η αποφωσφορυλίωση της συνθάσης του γλυκογόνου και του μεταφορέα της γλυκόζης που ρυθμίζει την ινσουλίνη (GLUT-4) (Reusch, 1991). Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη συγκέντρωση της παραθυρεοειδής ορμόνης (PTH), (Holick, 2007), η οποία με τη σειρά της είναι γνωστό ότι αυξάνει τη συγκέντρωση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου (Reusch, 1991). Παρατεταμένες αυξήσεις της συγκέντρωσης του ενδοκυτταρικού ασβεστίου μπορεί να αναστείλουν την αίσθηση ροής της ινσουλίνης στα κύτταρα-στόχος που είναι απαραίτητη για τη δράση της ινσουλίνης, όπως η μεταφορά της γλυκόζης (Worrall et al., 2002). Τα παγκρεατικά β-κύτταρα εξαρτώνται επίσης από την οξεία αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου για την έκκριση ινσουλίνης (Wollheim, Sharp, 1981), η οποία μπορεί επίσης να ελαττωθεί με τα αυξημένα επίπεδα κυτοσολικού ασβεστίου (Bjorklund et al., 2000).

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι ότι τα αυξημένα επίπεδα ενδοκυττάρου ασβεστίου ενισχύουν τη δέσμευση ασβεστοδουλίνης στο υπόστρωμα-1 του υποδοχέα ινσουλίνης (IRS-1), ο οποίος παρεμβαίνει με την ινσουλινο-διεγερόμενη φωσφορυλίωση της τυροσίνης και την ενεργοποίηση της PI3-κινάσης (Li et al., 2000). Πράγματι, η PTH φαίνεται να σχετίζεται αντίστροφα με την ευαισθησία στην ινσουλίνη (McCarty, Thomas, 2003). Από την άλλη πλευρά, οι Kamysheva et al., δεν βρήκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της έκκρισης της ινσουλίνης και του μεταβολισμού της γλυκόζης σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, έναντι της ομάδας ελέγχου. Παρ'όλα αυτά, η διχοτόμηση με βάση τις συγκεντρώσεις της 25(OH) D στον ορό φάνηκε να προσδιορίζουν τις διαφορές στην ευαισθησία στην ινσουλίνη (Kamysheva et al., 2007). Θα μπορούσαμε να πούμε ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη που παρουσιάζεται σε ανθρώπους με ανεπάρκεια βιταμίνης D δεν εξηγείται πλήρως από τους προαναφερθέντες μοριακούς μηχανισμούς και μόνο.

4. Κλινική εκτίμηση του οστικού μεταβολισμού

4.1 Οστική πυκνομετρία (DEXA)

Η οστική πυκνότητα είναι μια σημαντική παράμετρος εκτίμησης της οστικής αντοχής. Η μείωση της οστικής αντοχής οφείλεται στη μείωση της οστικής πυκνότητας με την ηλικία (Kenneth et al., 1993).

Η πιο συνηθισμένη αναίμακτη εξέταση είναι η DEXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry) απορροφισιομετρία διπλής ενεργειακής δέσμης φωτονίων – X. Στην εξέταση DEXA συνδυάζονται ανιχνευτές με γεωμετρία τύπου βεντάλιας (Fan Bearn). Στη DEXA εφαρμόζονται πολλές μικρές διατομές και παράγονται ακτίνες – x από λυχνίες δεσμών φωτονίων (Fan Bearn Geometry). Ο χρόνος σάρωσης είναι μειωμένος, όπως και η έκθεση του ασθενή στην ακτινοβολία. Αυτό οφείλεται στη χρήση λεπτής δέσμης ακτίνων-X σε μορφή βεντάλιας και στην αναβάθμιση του συστήματος ανίχνευσης με πολλαπλούς κρυστάλλους στερεάς κατάστασης.

Με αυτό τον τρόπο γίνονται οι διαγνώσεις του οστού με μεγάλη ακρίβεια, οι μετρήσεις μπορούν να επαναλαμβάνονται και η εξέταση γίνεται σε μικρό χρονικό διάστημα. Η μέθοδος DEXA εκτιμά την οστική μάζα τόσο σε σημεία του κεντρικού

όσο και του περιφερικού σκελετού. Τα συστήματα DEXA εκτιμούνε το συνολικό ασβέστιο του σκελετού σε g (Λυρίτης, 2007).

Η περιοχή προτίμησης για την πραγματοποίηση DEXA για διαγνωστικούς σκοπούς είναι το ισχίο (σε ηλικιωμένους), λόγω της υψηλής προγνωστικής αξίας της για τον κίνδυνο καταγμάτων. Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη είναι αντιπροσωπευτικότερη του σπογγώδες οστού. Η εκτίμηση του οστικού μεταβολισμού γίνεται με τον προσδιορισμό της ποσοτικής μάζας (g) ή της οστικής πυκνότητας BMD (Bone Mineral Density) σε g/cm² (Prof John Kanis, 2002).

Η οστική πυκνότητα μπορεί να μετρηθεί σε απόλυτους όρους (g/cm²). Περισσότερο νόημα έχουν τα αποτελέσματα όταν δίνονται σε σχετικούς όρους. Το T-score είναι ο αριθμός των SDs πάνω ή και κάτω από την τιμή αναφοράς για νεαρούς ενήλικες του ίδιου φύλου. Το Z-score είναι η BMD του ασθενούς σε σχέση με τον μέσο όρο της BMD ενός υγιούς ατόμου της ίδιας ηλικίας του ίδιου φύλου και της ίδιας εθνικής καταγωγής. Για τις μετρήσεις ισχίου τα T-score και τα Z-score βασίζονται σε προδιαγραφές της National Health and Nutrition Examination Survey) NHANES III (Λυρίτης, 2007).

4.2 Βιοχημικοί δείκτες οστικής εναλλαγής

4.2.1 Βιοχημικοί δείκτες οστικής παραγωγής

Οι βιοχημικοί δείκτες διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: εκείνοι για τη μέτρηση του οστικού σχηματισμού και εκείνοι για τη μέτρηση της οστικής απορρόφησης. Οι δείκτες του οστικού σχηματισμού ανιχνεύουν προϊόντα των ενεργών οστεοβλαστών. Οι δείκτες οστικής παραγωγής στο αίμα είναι, η ολική αλκαλική φωσφατάση (SAP), το οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης (BAP), η οστεοκαλσίνη και το αμινοτελικό και καρβοξυτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου 1 (PINP) και το C – τελικό προπεπτίδιο προκολλαγόνου τύπου 1 (PICP) τα οποία είναι κατά τη διάρκεια του οστικού σχηματισμού και την αύξηση των οστών αυξημένα (Swamaminathan et al., 2001).

Η αλκαλική φωσφατάση υπάρχει στον ανθρώπινο ορό με μορφή διαφόρων ισοενζύμων. Τα δύο κύρια ισοένζυμα διαφέρουν κατά τη μεταφραστική γλυκοζυλίωση. Η ποσοτική μέτρηση της SAP και BAP αποτελούν ένδειξη της

οστικής δραστηριότητας. Αυξημένη BAP στον ορό οφείλεται σε διαταραχή του μεταβολισμού των οστών (Gomez et al., 1995).

Η οστεοκαλσίνη (BGP) είναι μία πρωτεΐνη που μας δείχνει το μέγεθος της οστικής εναλλαγής όπως και τα N-τελικό προπεπίδιο προκολλαγόνου τύπου 1 (PINP), C-τελικό προπεπίδιο προκολλαγόνου τύπου 1 (PICP). Το PINP και το PICP απομακρύνονται όταν το προκολλαγόνο μετατρέπεται σε κολλαγόνο και μπορούν να αποτελέσουν δείκτες για τον οστικό μεταβολισμό (Hannon et al, 1998).

4.2.2 Βιοχημικοί δείκτες οστικής απορρόφησης

Οι δείκτες οστικής απορρόφησης στο αίμα είναι το N-τελοπεπίδιο κολλαγόνου τύπου 1 (NTX) και το C-τελοπεπίδιο κολλαγόνου τύπου 1 (CTX) που είναι αξιόπιστοι δείκτες οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Είναι προϊόντα του κολλαγόνου τύπου 1. Ο ποσοτικός προσδιορισμός μπορεί να γίνει τόσο στον ορό, όσο και στα ούρα (Charurlat et al., 2000).

Οι δείκτες οστικής απορρόφησης στα ούρα είναι ο λόγος ασβέστιο/κρεατινίνη (Ca/Cr). Η πρόσληψη ασβεστίου με τις τροφές επηρεάζει σημαντικά το ασβέστιο των ούρων. Τα πρωινά ούρα νηστείας είναι πιο αξιόπιστα στον οστικό μεταβολισμό και βοηθούν στον διαχωρισμό φυσιολογικών προεμμηνοπαυσιακών γυναικών και οστεοπορωτικών γυναικών (Evans, Chughtai, 1997).

Υδροξυπρολίνη/Κρεατινίνη (OHP/Cr) περιέχεται στο κολλαγόνο και αποβάλλεται από τα ούρα. Αυτή η εξέταση δεν είναι ειδική για τα οστά. Πυριδινολίνη και δεοξυπυριδινολίνη ούρων αποβάλλονται από τα ούρα εφόσον διαλυθεί η θεμέλια ουσία από τους οστεοκλάστες. Άρα αυτές οι δύο ουσίες είναι δείκτες οστικής απορρόφησης (Robins et al., 1996).

5. Παράγοντες που επιδρούν στον οστικό μεταβολισμό - μέγιστη οστική μάζα - οστική απώλεια

5.1 Κορυφαία οστική μάζα

Κατά την παιδική ηλικία και την εφηβεία αυξάνεται η οστική μάζα και ολοκληρώνεται κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής. Ο όρος κορυφαία οστική μάζα (peak bone mass) ανταποκρίνεται στην ποσότητα του οστίτη ιστού που έχει αποκτηθεί μετά τη σκελετική ωρίμανση (Λυρίτης, 2007).

Η ηλικία που επιτυγχάνεται η κορυφαία μάζα διαφέρει με τη σκελετική θέση και τον τρόπο μέτρησης. Από την ηλικία των 30 ετών περίπου η οστική μάζα ελαττώνεται. Η βιταμίνη D είναι απαραίτητη για τη διατήρηση ενός υγιή σκελετού καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής μας. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D σε ηλικιωμένα άτομα οδηγεί σε οστική απώλεια και κατάγματα. Οι εποχιακές αλλαγές, η ώρα της ημέρας, το γεωγραφικό πλάτος, η γήρανση, η χρήση αντηλιακού και η μελανίνη επηρεάζουν σημαντικά την παραγωγή της βιταμίνης D (Holick, 1994).

Η απορροφητική δραστηριότητα των οστεοκλαστών αυξάνεται σε σχέση με τη δραστηριότητα οστικής σύνθεσης των οστεοβλαστών. Όταν η οστική μάζα μειώνεται, το πάχος του φλοιώδους οστού γίνεται λεπτότερο, ενώ το εσωτερικό μέρος του σπογγώδους οστού γίνεται λιγότερο πυκνό. Αυτό οφείλεται στη λέπτυνση των οστικών δοκίδων και την απώλεια της συνεκτικότητας αυτών (Bart, 2008).

Στους άνδρες τα οστά είναι μεγαλύτερα και έχουν πυκνότερη φλοιώδης στρωμάτωση από τις γυναίκες. Η οστική πυκνομετρία είναι το ίδιο αξιόπιστη στα δύο φύλα. Οι παράγοντες που ρυθμίζουν την κορυφαία οστική μάζα και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους είναι γενετικοί, ορμονικοί, διατροφικοί, μηχανικοί και διάφοροι άλλοι παράγοντες κινδύνου (David, 2011).

5.1.1 Τοπικοί παράγοντες

Οι τοπικοί παράγοντες που δρουν πάνω στον οστικό μεταβολισμό είναι αυξητικοί παράγοντες που έχουν άμεση σχέση με την ενδοκρινική λειτουργία και μεταβολίζουν τα μηνύματα από τις ασβεστιοτρόπες ορμόνες. Οι αυξητικοί παράγοντες είναι αποθηκευμένοι στη θεμέλια ουσία, προάγουν την παραγωγή

οστεοβλαστών και δεσμεύονται με μια πρωτεΐνη. Όταν ξεκινήσει η διαδικασία της οστικής ανακατασκευής απελευθερώνεται ο αυξητικός παράγοντας ο οποίος έχει αδρανοποιηθεί από τη δεσμευτική πρωτεΐνη. Οι αυξητικοί παράγοντες αποκαθιστούν ισόποσα την οστική απώλεια που προκλήθηκε από τους οστεοκλάστες, διεγείροντας προοστεοβλάστες για να ωριμάσουν σε οστεοβλάστες.

Οι κυριότεροι αυξητικοί παράγοντες είναι ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας (IGF-1) και (TGF-β1, TGF-β2) και η ομάδα των οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών 2-7 (BMPs) (Thirunavukkarasu, et al., 2001).

Σε υγιείς ανθρώπους οι κυτοκίνες δρουν κυρίως στα προγονικά κύτταρα από τα οποία προέρχονται οι οστεοβλάστες και οστεοκλάστες. Ακόμη, ελέγχουν την ισορροπία των οστεοκλαστικών και οστεοβλαστικών πληθυσμών. Ταυτόχρονα ενεργοποιούν, καταστέλλουν ή επιστρατεύουν ώριμα κύτταρα σε οστικές επιφάνειες. Οι πρωτεΐνες μέσα στις οποίες είναι αποθηκευμένες οι κυτοκίνες επηρεάζουν τη δράση των κυτοκινών. Η παραγωγή και η απορρόφηση των πρωτεϊνών ρυθμίζονται από τις κυτοκίνες. Τέλος, οι κυτοκίνες, έχουν σχέση με τα ορμονικά συστήματα που ρυθμίζουν τον οστικό μεταβολισμό (Blair, Athanasou, 2004).

Ακόμη, αλληλεπιδρούν στον υποθάλαμο – υπόφυση και στις γενετικές ορμόνες και στη βιταμίνη D (Gurlek et al., 2002).

5.1.2 Διαφορετικοί παράγοντες

5.1.2.1 Ασβέστιο

Ο οργανισμός του ενήλικα περιέχει περίπου 1000gr ασβέστιο. Το 99% βρίσκεται στον σκελετό με τη μορφή υδροξυαπατίτη. Το εξωκυττάριο υγρό συμμετέχει στη μετάλλωση του οστού. Θεωρείται ότι το ασβέστιο απελευθερώνεται από τα μιτοχονδριακά κοκκία στον εξωκυττάριο χώρο και δημιουργείται ένα σταθερό διάλυμα σε ασβέστιο με συνέπεια την καθίζηση του ασβεστίου και τη δημιουργία του πρώτου πυρήνα ασβεστίου (Gregory, Mundy and Theresa1999).

Το ισοζύγιο των ιόντων ασβεστίου σε έναν ενήλικα επιτυγχάνεται ως ακολούθως. Σε μηδενικό ισοζύγιο, 500 mg ασβεστίου αφαιρούνται και τοποθετούνται στα οστά, ενώ 175 mg απορροφώνται καθημερινά από το έντερο και

αποβάλλονται από τα ούρα. Η έλλειψη ασβεστίου οδηγεί σε χαμηλή κορυφαία μάζα. Η οστική μάζα διακυμαίνεται ανάλογα με την πρόσληψη ασβεστίου.

Οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί σε φυσιολογικές συνθήκες διατηρούν σταθερή τη συγκέντρωση ιονισμένου ασβεστίου στον ορό. Αυτό διαταράσσεται σε περίπτωση πρόσληψης μεγάλων ποσοτήτων ασβεστίου ή όταν υπάρχει βλάβη στα εμπλεκόμενα ορμονικά συστήματα ή όργανα. Έτσι όταν η δράση του γαστρικού συστήματος ενεργού μεταφοράς που εξαρτάται από τη βιταμίνη D είναι μέγιστη, η σταθερή πρόσληψη ασβεστίου σε ποσότητες $<5\text{mmol/d}$ ($<200\text{mg/d}$) δεν μπορεί να καλύψει την υποχρεωτική απώλεια ασβεστίου, στην περίπτωση αυτή τα αυξημένα επίπεδα PTH και $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ στο αίμα, ενεργοποιούν την επαναρρόφηση οστεοκλάστων, αυτό οδηγεί σε σταδιακή απώλεια οστικής μάζας (Λυρίτης, 2007).

5.1.2.2 Παραθορμόνη

Η PTH δρα στους οστεοβλάστες. Αυξάνει τη δραστηριότητα των οστεοκλάστων μέσω της ιντερλευκίνης η οποία απελευθερώνεται από τους οστεοβλάστες. Όταν η έκκριση της PTH είναι συνεχής και μακρόχρονη, αυξάνεται ο ρυθμός οστικής ανακατασκευής, με αποτέλεσμα την οστική απώλεια. Ακόμη αυξάνει την δραστηριότητα στους οστεοβλάστες, κυρίως στο σπογγώδες οστό (Rodan, Martin, 1981).

5.1.2.3 Άσκηση

Η άσκηση σε νεαρά άτομα αυξάνει την πιθανότητα να επιτύχουν τη μέγιστη γενετικά καθορισμένη κορυφαία μάζα. Η σωματική δραστηριότητα παίζει σημαντικό ρόλο στον οστικό μεταβολισμό. Η αδράνεια προκαλεί σημαντική οστική απώλεια. Τα παιδιά αυξάνουν την οστική μάζα περισσότερο από τους ενήλικες. Υποστηρίζεται ότι η χρόνια αυξημένη σωματική δραστηριότητα δρα θετικά στην οστική μάζα. Όταν η άσκηση ξεκινά κατά την διάρκεια της ενήλικης ζωής τότε η αύξηση της οστικής μάζας είναι μικρή 1-2% (Bonaiuti et al, 2011).

5.1.2.4 Γλυκοκορτικοειδή

Οστική απώλεια προκαλούν και τα γλυκοκορτικοειδή. Η αυξημένη δόση θυρεοειδικής ορμόνης επιταχύνει την οστική απώλεια. Ασθενείς που κάνουν μεταμόσχευση παρουσιάζουν οστική απώλεια (Λυρίτης, 2007).

Τα γλυκοκορτικοειδή προκαλούν απώλεια οστικής μάζας. Είναι η πιο κοινή αιτία της δευτερογενούς οστεοπόρωσης. Η παθογένεια τους είναι αμφιλεγόμενη. Τα γλυκοκορτικοειδή καταστέλλουν σαφώς των σχηματισμό των οστών in vivo (Hyun-juet al., 2007).

5.1.2.5 Κάπνισμα

Το κάπνισμα επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό. Προκαλεί οστική απώλεια επειδή οι τοξικές ουσίες επιδρούν στους οστεοβλάστες ή έμμεσα τροποποιούν τον μεταβολισμό οιστρογόνων (Bolin et al., 1993).

5.1.3 Ορμονικοί παράγοντες

5.1.3.1 Οιστρογόνα

Τα οιστρογόνα είναι αλκοολικά παράγωγα αρωματικών υδατανθράκων και περιέχουν αρωματικό δακτύλιο (Καλογερόπουλος Αχιλλέας, Γυναικολογία 2004). Η βιοσυνθετική οδός των οιστρογόνων είναι ίδια με εκείνη των C19 μέχρι την παραγωγή της ανδροστενδιόνης και της τεστοστερόνης. Στη συνέχεια με τη δράση της 19-υδροξυλάσης και μετέπειτα της κυττοχρωματικής (LH) αρωμάτωσης ολοκληρώνεται η βιοσυνθετική οδός που οδηγεί στην παραγωγή των οιστρογόνων (Γκίμπα-Τζιαμπίρη, 2001).

Η FSH και η LH γοναδοτροπίνες είναι γλυκοπρωτείνες που παράγονται από γοναδοτροπίνια κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης. Στις γυναίκες η FSH ρυθμίζει την ανάπτυξη των ωοθυλάκιων και διεγείρει την παραγωγή ωοθυλάκιων. Η LH διαμεσολαβεί την ωοθηλακιορρηξία και τη διατήρηση του ωχρού σωματίου (Iman et al, 2009).

Τα οιστρογόνα παράγονται κυρίως από τα ωοθυλάκια και τα ωχρά σωματίδια, δηλαδή σε όλη τη διάρκεια του ωοθηκικού κύκλου, το επίπεδο των οιστρογόνων όμως στο αίμα δεν είναι σταθερό. Κατά την ωοθηλακιορρηξία η έκκριση είναι υψηλότερη και μικρής διάρκειας. Κατά τον ωοθηκικό κύκλο η έκκριση είναι μεγαλύτερης διάρκειας. Ένα μέρος των οιστρογόνων συνδέεται με τις λευκοματίνες και με τη β-σφαιρίνη (Γκίμπα-Τζιαμπίρη, 2001).

Η χοληστερόλη που βρίσκεται στα κύτταρα της έσω θήκης του ωοθυλακίου μετατρέπεται με την καταλυτική δράση της LH σε πρεγνενολόνη και προγεστερόνη. Η πρεγνενολόνη και η προγεστερόνη παράγουν αντίστοιχα τη 17-OH-πρεγνενολόνη και τη 17-OH-προγεστερόνη και μετατρέπονται σε δεϋδροεπιανδροστερόνη και Δ4-ανδροστενδιόνη. Τα ανδρογόνα αυτά μετατρέπονται σε Δ5-ανδροστενδιόλη και τεστοστερόνη και με τη δράση της FSH σε οιστριόλη και οιστραδιόλη αντίστοιχα (Καλογερόπουλος, 2004).

Τα κυριότερα από τα οιστρογόνα έχουν ως εξής :

Η οιστροδιόλη αποτελεί το σημαντικότερο οιστρογόνο. Τα επίπεδά της αυξάνονται μια εβδομάδα πριν από την ωοθυλακιορρηξία μαζί με το μέγεθος του ωοθυλακίου. Μετά την ωοθυλακιορρηξία η οιστραδιόλη μειώνεται. Αυξάνεται πάλι όταν παράγεται η οιστραδιόλη από το ωχρό σωματίδιο (Nippoldt et al., 1989). Οι διακυμάνσεις της οιστρόνης είναι ίδιες με την οιστροδιόλη. Η οιστραδιόλη αποτελεί κύρια μεταβλητή των οιστρογόνων.

Τα οιστρογόνα δρουν σημαντικά στη σκελετική ανάπτυξη και ωρίμανση. Ακόμη ευθύνονται για τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του γυναικείου φύλου, την ειδική κατανομή και την αυξημένη ποσότητα λίπους στη γυναίκα, την περιορισμένη ανάπτυξη του μυϊκού ιστού, τους στενούς ώμους, την ευρεία λεκάνη και την ειδική διαμόρφωση του λάρυγγα. Ακόμη τα οιστρογόνα ελέγχουν τις κυτοκίνες, οι οποίες προσπαθούν να ισορροπήσουν την οστική παραγωγή και την οστική απορρόφηση. Τα οιστρογόνα παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ισορροπίας OPG/RANKL. Σε περίπτωση ανατροπής της ισορροπίας αυξάνεται η οστική απώλεια (Eghbali – Fatourechhi et al, 2003).

Οι χαμηλές συγκεντρώσεις οιστρογόνων κατά την ήβη διεγείρουν τη σκελετική αύξηση. Αυτό οφείλεται στην αυξημένη έκκριση αυξητικής ορμόνης (GH) από την υπόφυση και τη σύνθεση του IGF-1. Ο IGF-1 αποτελεί ρυθμιστής της ομοιόστασης του ασβεστίου και του φωσφόρου (Λυρίτης, 2007). Στο τέλος της εφηβείας οι αυξημένες συγκεντρώσεις οιστρογόνων προκαλούν σύγκλιση των

επιφύσεων και μείωση της αύξηση των οστών (Καλογερόπουλος, 2004). Τα οιστρογόνα εμποδίζουν την περιοστική εναπόθεση στις γυναίκες. Φαίνεται ότι τα οιστρογόνα επηρεάζουν την ευαισθησία σε μηχανικά ερεθίσματα μέσω του IFG-I (Μεταβολικά νοσήματα Λυρίτης σελ.189).

Η ανεπάρκεια οιστρογόνων προκαλεί αύξηση της έκλυσης TNF από τα μονοκύτταρα και τα οστεοβλαστικά κύτταρα τα οποία γίνονται πιο ευάλωτα στην IL-1. Η έκκριση διάφορων παραγόντων όπως M-CSF, IL-11, GM-CSF, TCFb και RANKL γίνεται από τα στρωματικά κύτταρα και τους προ-οστεοβλάστες. Η αύξηση της οστικής ανακατασκευής, οφείλεται στην επίδραση των οιστρογόνων στα οστικά κύτταρα, τα οποία ευθύνονται για την ομοιόσταση του ασβεστίου, με αποτέλεσμα τη μείωση του εξωκυττάριου ασβεστίου (Bart et al., 2010).

5.1.3.2 Η παραθορμόνη

Η παραθορμόνη εκκρίνεται από τους τέσσερις παραθυροειδείς αδένες που εντοπίζονται πίσω από τον θυροειδή αδένα (Harrison, 2005). Η αρχική πρωτεΐνη έχει 115 αμινοξέα (προ-προπαραθορμόνη /pre-proPTH) και αποτελεί πρόδρομη μορφή της PTH. Η προ-προπαραθορμόνη μετά την απόσπαση 25 αμινοξέων μειώνεται σε 90 αμινοξέα και μεταφέρεται στη συσκευή Golgi (Harrison, 2005).

Η PTH παράγεται με πρωτεολυτική διάσπαση της προπαραθορμόνης μέσα στη συσκευή Golgi. Από τη συσκευή Golgi μεταφέρεται και αποθηκεύεται στα παραθυροειδικά κύτταρα και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία με την εξωκυττάρωση (Η φυσιολογία του ανθρώπου Ολυμπία Γκίμπα – Τζιαμπίρη, 2001). Η παραθορμόνη ρυθμίζει την ομοιόσταση του ασβεστίου του εξωκυττάριου υγρού και την οστική ανακατασκευή (Kronenberg et al, 1998).

Ο εξωκυττάριος υποδοχέας του ασβεστίου λειτουργεί ως αισθητήρας και βρίσκεται στην επιφάνεια των παραθυροειδικών κυττάρων και στα κύτταρα του θυροειδή που εκκρίνουν καλσιτονίνη (κύτταρα C) που είναι ανταγωνιστής της παραθορμόνης, καθώς και σε άλλα σημεία όπως ο εγκέφαλος και στα νεφρά. Ο εξωκυττάριος υποδοχέας για τον οποίο τα ιόντα Ca^{2+} δρουν ως προσδέτης συνδέεται με την πρωτεΐνη G (GPCR). Η έκκριση της καλσιτονίνης μειώνει τα επίπεδα του ασβεστίου. Η παραθορμόνη δρα άμεσα στο οστό και στο νεφρό και έμμεσα στο έντερο με το σύστημα της παλίνδρομης ρύθμισης (Theman, Collins, 2009).

Το σύστημα της παλίνδρομης ρύθμισης προκύπτει όταν για παράδειγμα παρουσιάζεται υπασβεστιαμία από την ανεπαρκή πρόσληψη ασβεστίου, τότε αυξάνεται η έκκριση της PTH. Η PTH τότε αυξάνει τον ρυθμό διάλυσης των οστικών αλάτων, αυξάνοντας τη ροή του ασβεστίου από τα οστά στο αίμα, μειώνει τη νεφρική κάθαρση του ασβεστίου στο σπείραμα μέσω του εξωκυττάριου υγρού με αποτέλεσμα την καλύτερη απορρόφηση του ασβεστίου στο έντερο, προκαλώντας την παραγωγή της 1,25 (OH) 2 D (Harrison, 2005).

Η αυτόνομη και συνεχής έκκριση PTH από αδένωμα, καρκίνωμα ή διάχυτη υπερπλασία των παραθυρεοειδών αδένων έχει καταβολική δράση στα οστά (Wysolmerski, 1998). Η απελευθέρωση του ασβεστίου οφείλεται στη διέγερση των οστεοβλαστών. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα υπερασβεστιαμία, υπερασβεστιουρία, ελάττωση της οστικής μάζας και της αντοχής και αύξηση κινδύνου καταγμάτων.

Παράγοντες που ρυθμίζουν την έκκριση της παραθορμόνης είναι η 1,25 (OH)2 D και διάφορες άλλες ορμόνες όπως είναι η καλσιτονίνη, η κορτιζόνη, το γλυκαγόνο, αλλά και άλλες ουσίες, όπως οι κατεχολαμίνες, το μαγνήσιο, το λίθιο και το αργίλιο (Λυρίτης, 2007).

Η παραθορμόνη δρα άμεσα και έμμεσα στα οστά. Η απελευθέρωση ασβεστίου από τα οστά λόγω της επίδρασης της παραθορμόνης μπορεί να γίνει μέσα σε λίγα λεπτά.

Η προλακτίνη που σχετίζεται με την PTH αυξάνει τον αριθμό των οστεοκλαστών των οστών και οστεοβλαστών (Kannikar et al., 2011). Ακόμη έχει οστεολυτική δράση, αυτό οφείλεται στη συνεχή συζημένη έκθεση της PTH. Τα αυξημένα επίπεδα PTH προκαλούν απορρόφηση οστεοκλαστών. Η PTH εμποδίζει τη σύνθεση κολλαγόνου.

5.1.3.3 Οι θυρεοειδικές ορμόνες

Ο θυρεοειδής αδένας βρίσκεται στο κατώτερο μέρος του τραχήλου και ζυγίζει περίπου 20 γρ. Ο θυρεοειδής αδένας αποτελείται από πολυάριθμα θυλάκια που περιέχουν μια διαυγή κολλοειδή ουσία, τη θυρεοσφαιρίνη. Η θυρεοσφαιρίνη είναι ένα πρωτεϊνούχο υγρό μέσα στο οποίο αποθηκεύονται οι θυρεοειδικές ουσίες (Michele et al, 2000).

Η επίδραση των θυρεοειδικών ορμονών στον οστικό μεταβολισμό αποτελούν σημαντικό παράγοντα και πρέπει να τονίσουμε ιδιαίτερα τη σημασία του. Αρχικά η τριιωδοθυρονίνη (T3) αποτελεί τον μέγιστο εκφραστή στις θυρεοειδικές ορμόνες. Στη συνέχεια, αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι στην ανάπτυξη, στην συντήρηση και τέλος στην αναδιαμόρφωση του ανθρώπινου σκελετού. Έπειτα, οι θυρεοειδικές ορμόνες και οι υπότυποι TRα1, TRα 2, TRβ 1 επιταχύνουν την οστεοβλαστική δραστηριότητα με πολλαπλούς μηχανισμούς. Αναλυτικότερα, ο μηχανισμός της αποιωδινάσης 2, η οποία μετατρέπει τη θυροξίνη (T4) στους οστεοβλάστες. Αντιθέτως, για να πραγματοποιηθεί η έμμεση επίδραση των θυρεοειδικών ορμονών (TRα2, TRβ1) και στους οστεοκλάστες αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση η ύπαρξη οστεοκλαστικής διαμεσολάβησης μέσω της ιντερλευκίνης -6 , προσταγλανδινών και RANK-ligand (Abu et al, 1997).

Σε τελευταίες έρευνες έχει παρατηρηθεί εκτός από την έμμεση και η άμεση δράση της θυρεοειδοτροπικής ορμόνης (TSH) στα κύτταρα του σκελετού. Έπειτα, ενδέχεται υποδοχείς της TSH να βρίσκονται στα κύτταρα των οστεοβλαστών και οστεοκλαστών (Abe et al, 2003). Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι σε παθολογικές καταστάσεις η TSH βρίσκεται εκτός των φυσιολογικών ορίων. Αυτό έχει σαν συνέπεια την αλλαγή της ποιότητας του οστικού μεταβολισμού συνεπώς, και της οστικής πυκνότητας (Andersen,2002).

5.1.3.4 Η Βιταμίνη D

Τα τελευταία χρόνια οι γνώσεις μας για τον μεταβολισμό της βιταμίνης D έχει εξελιχθεί σημαντικά. Η βιταμίνη D 3 παράγεται από το δέρμα, απορροφάται στο έντερο και μετατρέπεται διαδοχικά σε 25- υδροξυβιταμίνη D 3 από το ήπαρ και σε διυδροξυβιταμίνη D 3 (1,25 –(OH) 2D3) στους νεφρούς. Ο δραστικός μεταβολισμός γίνεται στο έντερο, στα οστά και τα νεφρά. Η αυξημένη απορρόφηση του ασβεστίου στο έντερο ρυθμίζεται από την πρόσληψη της βιταμίνης D. Αυτό εξαρτάται κυρίως από τη νεφρική υδροξυλίωση (Monnier et al., 1980).

Πρόσφατες έρευνες υποδεικνύουν ότι η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D (1,25 (OH) 2 D ρυθμίζει την ομοίωση του ασβεστίου και την εξέλιξη του καρκίνου, την σκλήρυνση κατά πλάκας, τις καρδιαγγειακές παθήσεις και άλλες παθήσεις. Στους παχύσαρκους και υπέρβαρους ασθενείς παρατηρείται μειωμένη συγκέντρωση 1,25

(OH) 2D. Η συγκέντρωση της 1,25 (OH) 2D ρυθμίζεται από τους παραθυρεοειδείς αδένες και τις ποσότητες ασβεστίου στον ορό και το φώσφορο (Lee et al., 1994).

Η βιταμίνη D, δηλαδή ο μεταβολίτης 1,25(OH) 2D, αποτελεί μία από τις ασβεστιοτρόπες ορμόνες. Η βιταμίνη D διατηρεί το ασβέστιο του ορού σε φυσιολογικά επίπεδα με την αυξημένη εντερική απορρόφηση του ασβεστίου των τροφών και με την οστεοκλαστογένεση (Paulet al, 2006).

Όταν το επίπεδο του ασβεστίου μειώνεται στον ορό κάτω από 2,2mmol/l (8,8mg/dl) προκαλεί ανάλογη αύξηση της PTH και έτσι μεταφέρεται παραπάνω ασβέστιο στο οστό. Η παραθορμόνη συμβάλλει στη σύνθεση της 1,25 (OH) 2 D στον νεφρό και στη συνέχεια κινητοποιείται το ασβέστιο από το οστό και το έντερο και ρυθμίζει τη σύνθεση της PTH με αρνητική παλίνδρομη δράση (Harrison, 2005).

Η D3 που περιέχεται σε ζωικά λίπη όπως ο σολομός, οι σαρδέλες, κ.α., απορροφάται από το άνω τμήμα του λεπτού εντέρου και με την υποστηρίξη των χολικών αλάτων μεταφέρεται μέσω της λεμφικής οδού στην κυκλοφορία, όπου συνδέεται με μια α-σφαιρίνη. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα περιέχουν μικρές ποσότητες βιταμίνης D και δεν επαρκούν για να καλύψουν τις ανάγκες του οργανισμού. Με τη δράση της ηλιακής ακτινοβολίας και με θερμική αντίδραση η 7-δεϋδροχοληστερόλη μετατρέπεται σε προβιταμίνη D3 και η προβιταμίνη D3 σε βιταμίνη D3 στο δέρμα. Κατά την διάρκεια του καλοκαιριού σχηματίζεται περισσότερη βιταμίνη D3. Αυτό οφείλεται στα υψηλότερα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D3 στο αίμα. Η υδροξυ-19-υδροξυλάση είναι απαραίτητη για τη σύνθεση της 1,25υδροξυ-βιταμίνης. Η 1,25(OH)2D αποτελεί ενεργό μεταβολίτη της βιταμίνης D που δρα στο έντερο και στα οστά. Ο υποδοχέας της βιταμίνης D, VDR, συμβάλλει στη ρύθμιση της ομοιόστασης των μεταβολικών ιόντων (Lips, 2006).

Η 1,25(OH)2D συνδέεται με έναν πυρηνικό υποδοχέα VDR που εμφανίζεται σε πολλά κύτταρα και ιστούς. Πολυμορφισμοί του γονιδίου του VDR παίζουν σημαντικό ρόλο στην κορυφαία οστική μάζα (Christakos et al, 2003).

Ο VDR ενεργοποιεί την καλβιδίνη 9K (calbindin 9k) που είναι μια πρωτεΐνη που δεσμεύει το ασβέστιο, εκφράζεται στο έντερο και θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργό μεταφορά του ασβεστίου μέσα στα εντεροκύτταρα. Αποτέλεσμα αυτής της διεργασίας είναι η αυξημένη απορρόφηση του ασβεστίου στο έντερο μέσα από ένα επιθηλιακό διάυλο ασβεστίου (epithelial calcium channel ECaC) (Harrison, 2005).

Η 1,25(OH)₂D και η παραθορμόνη μέσω του RANK προάγουν την ανάπτυξη οστεοβλαστών Η 1,25 (OH)₂D που είναι απαραίτητοι για τη διατήρηση των επιπέδων του ασβεστίου και του φωσφόρου σε φυσιολογικά επίπεδα ώστε να γίνει επιμετάλλωση του οστεοειδούς (Λυρίτης, 2007).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

6. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της έρευνας ήταν η διερεύνηση του βαθμού συσχέτισης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης με τη βιταμίνη D, την παραθορμόνη, την οστεοκαλσίνη και το T-score από τις μετρήσεις της οστικής πυκνότητας. Επίσης, διερευνήθηκε η ύπαρξη πιθανής συσχέτισης της οστεοκαλσίνης με τα σωματομετρικά (BMI, ύψος και βάρος), τα λιπίδια και το ουρικό οξύ. Τέλος, διερευνήθηκε αν η φυσική δραστηριότητα επιδρά στα επίπεδα της βιταμίνης D και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.

7. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

7.1 Δείγμα

Στην έρευνα συμμετείχαν 48 προεμμηνόπαυσιακές υγιείς γυναίκες οι οποίες συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια. Στο ερωτηματολόγιο γίνεται καταγραφή των σωματομετρικών χαρακτηριστικών (μέτρηση ύψους, βάρους περίμετρο μέσης, BMI), επίσης, έχει συμπληρωθεί ειδικό ερωτηματολόγιο που αφορά τον τρόπο ζωής (διατροφή, άσκηση) και ιστορικό της εμμηνόρρυσιας. Ακόμη, οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε εργαστηριακό έλεγχο για τον προσδιορισμό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c, βιταμίνης D, παραθορμόνης, οστεοκαλσίνης, λιπιδίων, ουρικού οξέος. Όλα αυτά συνοδεύονταν με έντυπο συγκατάθεσης με προηγούμενη προφορική ενημέρωση. Επίσης, έγινε εξέταση DEXA αριστερού ισχίου και σπονδυλικής στήλης. Η επιλογή των γυναικών ήταν σκόπιμη κι αυτό επειδή αφορά μια συγκεκριμένη ομάδα με κριτήρια.

7.2 Μέθοδοι

Για την πραγματοποίηση της έρευνας έγινε χρήση ερωτηματολογίου, έπειτα από κατάλληλη επιλογή του, ώστε να καλύπτονται οι ανάγκες της έρευνας. Το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε προέρχεται από το κέντρο αθλητισμού και έρευνας της Γερμανίας (Karlsruhe - Karlsruher Institut fuer Sport und Sportwissenschaft) και η χρήση του έγινε μετά από ηλεκτρονική έγκριση από το εν

λόγω κέντρο. Οι ερωτήσεις του είναι πολλαπλής επιλογής όσον αφορά το ιστορικό της εμμηνόρρυσης, τη διατροφή, τη σωματική άσκηση και το κάπνισμα. Υπάρχουν ωστόσο και κάποιες ερωτήσεις ελεύθερης ανάπτυξης, οι οποίες εξετάζουν το ιστορικό της εμμηνόρρυσης, τη σωματική δραστηριότητα και το κάπνισμα.

Τα ερωτηματολόγια αυτά μοιράστηκαν σε γυναίκες, οι οποίες ήταν υγιείς προεμμηνοπαυσιακές. Η διάρκεια συμπλήρωσής τους ήταν μικρή, ενώ οι ερωτηθέμενες δεν αντιμετώπισαν κάποιο πρόβλημα κατά τη συμπλήρωσή του. Να σημειωθεί ότι η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων πραγματοποιήθηκε σε κατάλληλο ιδιωτικό χώρο, ενώ υπήρχε και βοήθεια από την ίδια την ερευνήτρια.

8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν η διερεύνηση του βαθμού συσχέτισης της Μάζας Οστικής Πυκνότητας (Μ.Ο.Π.) με την βιταμίνη D, την παραθορμόνη, την οστεοκαλσίνη και την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, καθώς και το T-score. Η ανάλυση έγινε τόσο για τις μετρήσεις του μηνιαίου όσο και για τις μετρήσεις 02-04. Επίσης, διερευνήθηκε η ύπαρξη πιθανής συσχέτισης της οστεοκαλσίνης με τα σωματομετρικά (BMI, ύψος και βάρος), τα λιπίδια, το ουρικό οξύ, το σάκχαρο και την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Τέλος, αν η φυσική δραστηριότητα επιδρά στα επίπεδα της βιταμίνης D και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.

Για να διερευνηθεί ο βαθμός και το είδος συσχέτισης της Μ.Ο.Π. με την βιταμίνη D, την παραθορμόνη, την οστεοκαλσίνη και την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και το T-score χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson. Επίσης, ο ίδιος δείκτης χρησιμοποιήθηκε για να διερευνηθεί το είδος και ο βαθμός συσχέτισης της οστεοκαλσίνης με τα σωματομετρικά, τα λιπίδια, το ουρικό οξύ, το σάκχαρο και την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Επιπρόσθετα, και στις δύο παραπάνω περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης (multiple linear regression) για να διαπιστωθεί ποιες μεταβλητές επηρεάζουν περισσότερο την Μ.Ο.Π. και την οστεοκαλσίνη.

Τέλος, για να διαπιστωθεί αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της βιταμίνης D και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ως προς τη φυσική δραστηριότητα χρησιμοποιήθηκε ο στατιστικός έλεγχος t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα και η ανάλυση διακύμανσης ενός παράγοντα (one way ANOVA) για περισσότερα από δύο ανεξάρτητα δείγματα.

1. Επίδραση της βιταμίνης D, της παραθορμόνης, της οστεοκαλσίνης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στο Μ.Ο.Π. του αυχένα μηριαίου και του Μ.Ο.Π 02-04.

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από τον συντελεστή συσχέτισης r του Pearson για την επίδραση της βιταμίνης D, της παραθορμόνης, της οστεοκαλσίνης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στην Μ.Ο.Π του αυχένα μηριαίου. Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του Μ.Ο.Π. αυχένα μηριαίου, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ($r=0.343$, $p<0.05$). Ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και της βιταμίνης D ($r=-0,016$, $p>0.05$), της οστεοκαλσίνης ($r=-0.108$, $p>0.05$) και της παραθορμόνης ($r=-0,057$, $p>0.05$).

Οπότε μπορούμε να συμπεράνουμε ότι από τις υπό εξέταση 4 μεταβλητές μόνο η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη επιδρά στο Μ.Ο.Π. του αυχένα μηριαίου.

Πίνακας 1. Συντελεστής συσχέτισης και σημαντικότητα

		<i>Μ.Ο.Π (αυχένα μηριαίου)</i>
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη	Συντελεστής συσχέτισης	0,343
	Sig.	0,020*
Βιταμίνη D	Συντελεστής συσχέτισης	-0,016
	Sig.	0,915
Παραθορμόνη	Συντελεστής συσχέτισης	-0,057
	Sig.	0,708
Οστεοκαλσίνη	Συντελεστής συσχέτισης	-0,108
	Sig.	0,506

* Στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις

Στη συνέχεια, εφαρμόστηκε η μέθοδος της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι με χρήση των 4 ανεξάρτητων μεταβλητών το μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης δεν είναι στατιστικά σημαντικό ($F=4.618$, $p=0.204>0.05$) με το $R^2=0,395$. Έτσι, μπορούμε να ισχυρισθούμε ότι με χρήση των 4 ανεξάρτητων μεταβλητών δεν μπορούμε να ερμηνεύσουμε τη μεταβλητότητα του Μ.Ο.Π. αυχένα μηριαίου. Από τους συντελεστές του μοντέλου προκύπτει ότι στατιστικά σημαντική είναι μόνο η μεταβλητή γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ($B=0.185$, $p=0.021<0.05$). Και μπορούμε να πούμε ότι η αύξηση κατά 1 μονάδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης συμβάλλει στην αύξηση του Μ.Ο.Π. αυχένα μηριαίου κατά 0,185.

Πίνακας 2. Μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

<i>Ανεξάρτητες μεταβλητές</i>	<i>B</i>	<i>Τυπικό σφάλμα του B</i>	<i>β</i>	<i>Sig.</i>
<i>Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη</i>	0,185	0,076	0,412	0,021*
<i>Βιταμίνη D</i>	-0,001	0,003	-0,037	0,818
<i>Παραθορμόνη</i>	-0,001	0,006	-0,057	0,343
<i>Οστεοκαλσίνη</i>	-0,002	0,001	-0,163	0,7321

$R^2=0.395$, $F=1.572$, $Sig.=0.204>0.05$

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από τον συντελεστή συσχέτισης r του Pearson για την επίδραση της βιταμίνης D, της παραθορμόνης, της οστεοκαλσίνης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στην Μ.Ο.Π 02-04. Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι δεν υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του Μ.Ο.Π. 02-04 και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ($r=-0,071$, $p>0.05$), της βιταμίνης D ($r=-0,081$, $p>0.05$), της οστεοκαλσίνης ($r=-0,077$, $p>0.05$) και της παραθορμόνης ($r=0,050$, $p>0.05$).

Πίνακας 3. Συντελεστής συσχέτισης και σημαντικότητα

		<i>M.O.Π (αυχένα μηριαίου)</i>
Γλυκοζυλιωμέ- νη αιμοσφαιρίνη	Συντελεστής συσχέτισης	-0,071
	Sig.	0,639
Βιταμίνη D	Συντελεστής συσχέτισης	-0,081
	Sig.	0,598
Παραθορμόνη	Συντελεστής συσχέτισης	0,050
	Sig.	0,740
Οστεοκαλσίνη	Συντελεστής συσχέτισης	-0,077
	Sig.	0,637

* Στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις

Στη συνέχεια, εφαρμόσθηκε η μέθοδος της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι με χρήση των 4 ανεξάρτητων μεταβλητών το μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης δεν είναι στατιστικά σημαντικό ($F=0.244$, $p=0.911 > 0.05$) με το $R^2=0,167$. Έτσι, μπορούμε να ισχυρισθούμε ότι με χρήση των 4 ανεξάρτητων μεταβλητών δεν μπορούμε να ερμηνεύσουμε τη μεταβλητότητα του Μ.Ο.Π. αυχένα μηριαίου. Από τους συντελεστές του μοντέλου προκύπτει ότι καμία μεταβλητή δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$).

Πίνακας 4. Μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

<i>Ανεξάρτητες μεταβλητές</i>	<i>B</i>	<i>Τυπικό σφάλμα του B</i>	<i>β</i>	<i>Sig.</i>
<i>Γλυκοζυλιωμέ -νη αιμοσφαιρίνη</i>	-0,094	0,164	-0,104	0,569
<i>Βιταμίνη D</i>	-0,002	0,06	-0,056	0,749
<i>Παραθορμόνη</i>	0,001	0,002	0,117	0,525
<i>Οστεοκαλσίνη</i>	-0,006	0,012	-0,081	0,638

$R^2=0.167$, $F=0.244$, $Sig.=0.911>0.05$

2. Επίδραση της βιταμίνης D, της παραθορμόνης, της οστεοκαλσίνης και του T-score από τις μετρήσεις της οστικής πυκνότητας στην γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από τον συντελεστή συσχέτισης r του Pearson για την επίδραση της βιταμίνης D, της παραθορμόνης, της οστεοκαλσίνης και του T-score από τις μετρήσεις της οστικής πυκνότητας στην γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του T-score και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ($r=0.346$, $p<0.05$) όπως επίσης και μεταξύ της παραθορμόνης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ($r=0.298$, $p<0.05$). Ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, της βιταμίνης D ($r=0.034$, $p>0.05$) και της οστεοκαλσίνης ($r=-0.199$, $p>0.05$).

Οπότε μπορούμε να συμπεράνουμε ότι από τις υπό εξέταση 4 μεταβλητές μόνο το T-score και η παραθορμόνη επιδρούν σε σημαντικό βαθμό στην γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

Πίνακας 5. Συντελεστής συσχέτισης και σημαντικότητα

		<i>Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη</i>
T-score	Συντελεστής συσχέτισης	0,346
	Sig.	0,019*
Βιταμίνη D	Συντελεστής συσχέτισης	0,034
	Sig.	0,823
Παραθορμόνη	Συντελεστής συσχέτισης	0,298
	Sig.	0,042*
Οστεοκαλσίνη	Συντελεστής συσχέτισης	-0,199
	Sig.	0,212

* Στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις

Στη συνέχεια, εφαρμόστηκε η μέθοδος της απλής γραμμικής παλινδρόμησης και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι με χρήση των 4 ανεξάρτητων μεταβλητών το μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης είναι στατιστικά σημαντικό ($F=3.035$, $p=0.031<0.05$) με το $R^2=0,263$. Έτσι, μπορούμε να ισχυρισθούμε ότι με χρήση των 4 ανεξάρτητων μεταβλητών ερμηνεύουμε το 26,3% της μεταβλητότητας της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Από τους συντελεστές του μοντέλου προκύπτει ότι στατιστικά σημαντικές είναι οι μεταβλητές T-score ($B=0.097$, $p=0.021<0.05$) και παραθορμόνη ($B=0.005$, $p=0.022<0.05$). Και μπορούμε να πούμε ότι η αύξηση κατά 1 μονάδα του T-score συμβάλλει στην αύξηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά 0,097%.

Ενώ αύξηση της παραθορμόνης κατά 1pg/ml συμβάλλει στην αύξηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά 0,005%.

Πίνακας 6. Μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

<i>Ανεξάρτητες μεταβλητές</i>	<i>B</i>	<i>Τυπικό σφάλμα του B</i>	<i>β</i>	<i>Sig.</i>
<i>T-score</i>	0,097	0,040	0,359	0,021*
<i>Βιταμίνη D</i>	0,005	0,006	0,136	0,366
<i>Παραθορμόνη</i>	0,005	0,002	0,356	0,022*
<i>Οστεοκαλσίνη</i>	-0,004	0,012	-0,050	0,738

$R^2=0.263$, $F=3.035$, $Sig.=0.031<0.05$

3. Επίδραση των σωματομετρικών, των λιπιδίων, του ουρικού οξέος, της γλυκοζυλιωμένης και της αιμοσφαιρίνης στην οστεοκαλσίνη.

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από τον συντελεστή συσχέτισης r του Pearson για την επίδραση των σωματομετρικών, των λιπιδίων, του ουρικού οξέος και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στην οστεοκαλσίνη. Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της οστεοκαλσίνης και του BMI ($r= -0.064$, $p=0.693>0.05$), του ύψους ($r=0.044$, $p=0.786>0.05$), του βάρους ($r=-0.047$, $p=0.770>0.05$), των λιπιδίων ($r=-0.203$, $p=0.215>0.05$) του ουρικού οξέος ($r=-0.071$, $p=0.666>0.05$) και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ($r=-0.199$, $p>0.05$).

Οπότε μπορούμε να συμπεράνουμε ότι οι υπό εξέταση μεταβλητές δεν επηρεάζουν την ποσότητα οστεοκαλσίνης.

Πίνακας 7. Συντελεστής συσχέτισης και σημαντικότητα

Οστεοκαλσίνη		
BMI	Συντελεστής συσχέτισης	-0.064
	Sig.	0,693
Ύψος	Συντελεστής συσχέτισης	0.044
	Sig.	0,786
Βάρος	Συντελεστής συσχέτισης	-0.047
	Sig.	0.770
Λιπίδια	Συντελεστής συσχέτισης	-0,203
	Sig.	0,215
Ουρικό οξύ	Συντελεστής συσχέτισης	-0,071
	Sig.	0,666
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη	Συντελεστής συσχέτισης	-0,199
	Sig.	0,212

* Στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις

Στη συνέχεια, εφαρμόσθηκε η μέθοδος της απλής γραμμικής παλινδρόμησης και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι με χρήση των ανεξάρτητων μεταβλητών το μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης δεν είναι στατιστικά σημαντικό ($F=0.760$, $p=0.607>0.05$) με το $R^2=0,358$. Από τους συντελεστές του μοντέλου προκύπτει ότι καμία από τις μεταβλητές δεν είναι στατιστικά σημαντικές ($p>0.05$ σε όλες τις περιπτώσεις).

Πίνακας 8. Μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή την οστεοκαλσίνη.

<i>Ανεξάρτητες μεταβλητές</i>	<i>B</i>	<i>Τυπικό σφάλμα του B</i>	<i>β</i>	<i>Sig.</i>
<i>BMI</i>	0,922	0.871	1,918	0.298
<i>Ύψος</i>	30,878	29.904	0.704	0.310
<i>Βάρος</i>	-0.305	0.328	-1.689	0.358
<i>Ουρικό οξύ</i>	-0.052	0,517	-0,022	0,920
<i>Λιπίδια</i>	-0.006	0.004	-0.273	0.164
<i>Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη</i>	-1,035	1,846	-0,117	0,579

R²=0.358,
F=0.760,
Sig.=0.607
>0.05

4. Διαφοροποίηση της βιταμίνης D σε σχέση με τη φυσική δραστηριότητα.

Στον Πίνακα 9 παρουσιάζονται η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση και τα αποτελέσματα του ελέγχου t-test για την ποσότητα της βιταμίνης D σε σχέση με το αν υπάρχει συστηματική ενασχόληση με κάποιο άθλημα, με το αν κάνουν ασκήσεις γυμναστικής ή κάποιο άλλο είδος γυμναστικής, με το αν ασκούν κάποιες βαριές σωματικές δραστηριότητες και με το αν καπνίζουν.

Πίνακας 9. Μέση τιμή, τυπική απόκλιση και σημαντικότητα ελέγχου t-test ανά περίπτωση

		Μέση τιμή (τ.α.)	Sig.
Κάνετε συστηματικά κάποιο άθλημα	Ναι	23,58 (8,11)	0,071
	Όχι	17,26 (7,75)	
Κάνετε ασκήσεις Γυμναστικής ή άλλο είδος Γυμναστικής	Ναι	18,34 (12,76)	0,686
	Όχι	16,79 (6,95)	
Ασκείτε άλλες βαριές σωματικές δραστηριότητες	Ναι	16,95 (7,60)	0,297
	Όχι	19,53 (8,57)	
Καπνίζετε	Ναι	18,19 (7,92)	0,848
	Όχι	17,72 (8,39)	

Από τα αποτελέσματα της ανάλυσης δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά του επιπέδου βιταμίνης D σε σχέση με το αν κάνουν κάποιο άθλημα ($p=0.071>0.05$), σε σχέση με το αν κάνουν ασκήσεις Γυμναστικής ($p=0.686>0.05$), σε σχέση με το αν κάνουν άλλες βαριές σωματικές δραστηριότητες ($p=0.297>0.05$) και σε σχέση με το αν καπνίζουν ($p=0.848>0.05$).

Στον Πίνακα 10 παρουσιάζονται η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση και τα αποτελέσματα της ανάλυσης διακύμανσης για την ποσότητα της βιταμίνης D σε σχέση με το πόσο έντονη είναι η σωματική δραστηριότητα που κάνουν, με το πόσες φορές γυμνάζονται την εβδομάδα, με τη διάρκεια των ασκήσεων και σε σχέση με το καθημερινό τους περπάτημα. Από την ανάλυση προέκυψε ότι και στις 4 περιπτώσεις δεν υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ($p>0.05$).

Πίνακας 10. Μέση τιμή, τυπική απόκλιση και σημαντικότητα της ανάλυσης διακύμανσης (ANOVA)

		Μέση τιμή (τ.α.)	Sig.
Πόσο εντατική είναι η σωματική δραστηριότητα	Χαλαρής-Μικρής	18,89 (7,68)	0,777
	Μέτριας	19,04 (9,64)	
	Σκληρή και παρατεταμένη	15,19 (7,82)	
Πόσες φορές γυμνάζεστε	<1 φορά /εβδομάδα	15,81 (6,68)	0,072
	1 φορά/ εβδομάδα	20,79 (6,36)	
	2 φορές/ εβδομάδα	24,93 (13,68)	
	3 φορές/ εβδομάδα	13,22 (6,44)	
	>3 φορές/ εβδομάδα	24,08 (10,24)	
Διάρκεια ασκήσεων	<20 λεπτά	16,64 (7,61)	0,475
	20-40 λεπτά	19,22 (9,63)	
	>40 λεπτά	21,56 (10,14)	
Καθημερινό περπάτημα	Καθόλου	14,41 (4,09)	0,594
	<1km/ μέρα	21,48 (11,12)	
	1-2km/ μέρα	18,34 (7,79)	
	3-5km/ μέρα	17,92 (8,01)	
	6-9km/ μέρα	8,86 (-)	

5. Διαφοροποίησης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε σχέση με τη φυσική δραστηριότητα.

Στον Πίνακα 11 παρουσιάζονται η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση και τα αποτελέσματα του ελέγχου t-test για το ποσοστό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε σχέση με το αν υπάρχει συστηματική ενασχόληση με κάποιο άθλημα, με το αν κάνουν ασκήσεις γυμναστικής ή κάποιο άλλο είδος γυμναστικής, με το αν ασκούν κάποιες βαριές σωματικές δραστηριότητες και με το αν καπνίζουν.

Πίνακας 11. Μέση τιμή, τυπική απόκλιση και σημαντικότητα ελέγχου t-test ανά περίπτωση

		Μέση τιμή (τ.α.)	Sig.
Κάνετε συστηματικά κάποιο άθλημα	Ναι	5,3 (0,11)	0,804
	Όχι	5,33 (0,31)	
Κάνετε ασκήσεις Γυμναστικής ή άλλο είδος Γυμναστικής	Ναι	5,47 (0,48)	0,256
	Όχι	5,30 (0,29)	
Ασκείτε άλλες βαριές σωματικές δραστηριότητες	Ναι	5,23 (0,23)	0,067
	Όχι	5,39 (0,33)	
Καπνίζετε	Ναι	5,27 (0,22)	0,227
	Όχι	5,37 (0,35)	

Από τα αποτελέσματα της ανάλυσης δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά του επιπέδου της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε σχέση με το αν κάνουν κάποιο άθλημα ($p=0.804>0.05$), σε σχέση με το αν κάνουν ασκήσεις Γυμναστικής ($p=0.256>0.05$), σε σχέση με το αν κάνουν άλλες βαριές σωματικές δραστηριότητες ($p=0.067>0.05$) και σε σχέση με το αν καπνίζουν ($p=0.227>0.05$).

Στον Πίνακα 12 παρουσιάζονται η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση και τα αποτελέσματα της ανάλυσης διακύμανσης για την ποσότητα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε σχέση με το πόσο έντονη είναι η σωματική δραστηριότητα που κάνουν, με το πόσες φορές γυμνάζονται την εβδομάδα, με τη διάρκεια των ασκήσεων και σε σχέση με το καθημερινό τους περπάτημα. Από την ανάλυση προέκυψε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική επίδραση της διάρκειας των ασκήσεων στο ποσοστό

της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ($p=0.038<0.05$). Πιο συγκεκριμένα, προέκυψε ότι όσοι ασκούνται για περισσότερο από 40 λεπτά εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε σύγκριση με τους υπόλοιπους.

Πίνακας 12. Μέση τιμή, τυπική απόκλιση και σημαντικότητα της ανάλυσης διακύμανσης (ANOVA)

		Μέση τιμή (τ.α.)	Sig.
Πόσο εντατική είναι η σωματική δραστηριότητα	Χαλαρής-Μικρής	5,34 (0,31)	0,554
	Μέτριας	5,31 (0,29)	
	Σκληρή και παρατεταμένη	5,13 (0,15)	
Πόσες φορές γυμνάζεστε	<1 φορά /εβδομάδα	5,31 (0,32)	0,520
	1 φορά/ εβδομάδα	5,15 (0,17)	
	2 φορές/ εβδομάδα	5,30 (0,20)	
	3 φορές/ εβδομάδα	5,32 (0,27)	
	>3 φορές/ εβδομάδα	5,49 (0,38)	
Διάρκεια ασκήσεων	<20 λεπτά	5,18 (0,31)	0,038*
	20-40 λεπτά	5,12 (0,13)	
	>40 λεπτά	5,45 (0,33)	
Καθημερινό περπάτημα	Καθόλου	5,60 (0,20)	0,091
	<1km/ μέρα	5,26 (0,11)	
	1-2km/ μέρα	5,31 (0,24)	
	3-5km/ μέρα	5,23 (0,27)	
	6-9km/ μέρα	5,85 (-)	

6. Συσχέτιση παραθορμόνης-βιταμίνης D και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης-λιπιδίων.

Τέλος, ελέγχθηκε η πιθανή συσχέτιση της παραθορμόνης με τη βιταμίνη D και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης με τα λιπίδια. Από όπου και προέκυψε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της βιταμίνης D με την παραθορμόνη ($r=-0.200$, $p=0.183>0.05$) και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης με τα λιπίδια ($r=0.120$, $p=0.432>0.05$).

9. Συζήτηση

Η έρευνα αυτή πραγματοποιήθηκε ύστερα από τη συλλογή ερωτηματολογίων από 48 προεμμηνοπαυσιακές υγιείς γυναίκες, τα οποία κατέγραφαν το ύψος, το βάρος, την περίμετρο της μέσης, τον τρόπο ζωής και το ιστορικό της εμμηνορρυσίας. Εκτός αυτού, οι γυναίκες που πήραν μέρος στην έρευνα υποβλήθηκαν σε εργαστηριακό έλεγχο σχετικά με τον προσδιορισμό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c, της βιταμίνης D, της παραθορμόνης, της οστεοκαλσίνης, των λιπιδίων και του ουρικού οξέος.

Από έρευνα των Charurlat et al. (2000) παρατηρήθηκε ότι στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες έχουν υψηλά επίπεδα οστεοκαλσίνης και αλκαλικής φωσφατάσης είχαν ως αποτέλεσμα την ελάττωση κατά μεγάλο ποσοστού του οστικού μεταβολισμού στον αυχένα και το μηριαίο οστό. Από την έρευνά μας προέκυψε ότι το ύψος, το βάρος, τα λιπίδια και το ουρικό οξύ δεν επηρεάζουν την ποσότητα οστεοκαλσίνης, ωστόσο προέκυψε ότι η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη επιδρά στη Μ.Ο.Π του μηριαίου οστού.

Στη συνέχεια, όσον αφορά την ποσότητα της βιταμίνης D στον οργανισμό από την έρευνα των Saintonge et al. (2009) προέκυψε ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D συσχετίζεται με την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, την ηλικία, τη φυλή και την αυξημένη παχυσαρκία. Η παρούσα έρευνα δείχνει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της βιταμίνης D σε σχέση με το αν υπάρχει συστηματική ενασχόληση με κάποιο άθλημα, με το αν κάνουν ασκήσεις γυμναστικής, με το αν ασκούν κάποιες βαριές σωματικές δραστηριότητες και με το αν καπνίζουν. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι η γυναίκες που ασκούνται για >40 λεπτά την ημέρα έχουν αυξημένο ποσοστό γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Μια πιθανή εξήγηση θα αποτελούσε η πιθανότητα αυτές οι γυναίκες να έχουν

ιστορικό σακχαρώδη Διαβήτη ή άλλους παράγοντες κινδύνου εξαιτίας των οποίων αυξάνουν σημαντικά τη φυσική τους δραστηριότητα. Τέλος, οι απουσία συσχετίσεων μεταξύ παραμέτρων όπως η έκθεση στον ήλιο και τα επίπεδα της βιταμίνης Δ μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι σε όλο το δείγμα υπήρχε ανεπάρκεια βιταμίνης Δ αλλά και στον μικρό αριθμό του δείγματος.

10. Συμπεράσματα

Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες διαπιστώθηκε ότι η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη δρα στην Μ.Ο.Π αυχένα μηραίου. Αντίθετα η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη δεν δρα στην Μ.Ο.Π (Ο2-Ο4). Επίσης, το T-score επιδρά σημαντικά στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Τέλος, και η παραθορμόνη επιδρά στην γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ελληνική Βιβλιογραφία

1. Καλογερόπουλος Αχιλλέας , Γυναικολογία 2004
2. Λυρίτης Γ. Μεταβολικά Νοσήματα , Αθήνα: 2007
3. Ολυμπία Γκίμπα-Τζιαμπίρη, Η φυσιολογία του ανθρώπου 2001

Ξένη Βιβλιογραφία

1. Abe et al TSH is a negative Regulator of Skeletal Remodeling , 2003 Cell 115 : 151 – 162
2. Abu EO et al, The expression of thyroid hormone receptors in human bone , 1997 Bone 21 (2): 137 – 142
3. Adele L, Boskey and Pamela Gehoron Robey. Primer no the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Minerals Metabolism ; page 50 ; 2013
4. Andersen S ,Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: a clue of the understanding of subclinical thyroid disease , 2002 , J Clin Endocrinol Metab. 87: 1068 – 1072
5. Arno Helmborg Knochenstoffwechsel, 2009 – 2010
6. Aubin JE : Regulation of osteoblast formation and function. Rev Endocr Metab Disord 2001 ; 2:81-94
7. Bart Clark , Normal Bone Anatomy and Physiology , Division of Endocrinology, Diabetes Metabolism and Nutrition , November 2008 , vol 3 no Supplement 5131 – 5139
8. Bart I, Clarke, MD and Sundeep Khosla, MD Physiology of Bone Loss , Radiol Clin North Am . Am . May 2010 ; 48 (483 – 495
9. Biochemical markers of bone turnover. New aspect. Bone Collagen for estimation of bone quality; Clin Calcium 2009; 19 (8): 11107 doi: CliCa 090811101117
10. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. Journal of Bone and Mineral Research. 2004;19:265–269
11. Bjorklund A, Lansner A, Grill VE. Glucose-induced $[Ca^{2+}]_i$ abnormalities in human pancreatic islets: important role of overstimulation. Diabetes. 2000;49:1840–1848

12. Blair HC, Athanasou NA: Recent advances in osteoclast biology and pathological bone resorption. *Histo Histopathol* 2004; 19 (1): 189 – 199
13. Bland R, Markovic D, Hills CE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2004;89-90:121–125
14. Bolin A , Eklund G , Frithiof L , Lavstedt S, Department of Oral , Radiology , Karolinska Institute , Stockholm , Sweden , *Swedish Dental Journal* , 1993 , 17 (5) : 211 – 216
15. Bonaiuti D, Shea B et al, Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women, *Cochrane Database Syst Rev* . 2011; (7): CD 000333
16. Bonewald L: Osteocytes as multifunctional cells . *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; 6; 6;331-333
17. Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *Journal of Endocrinology*. 1999;160:87–95
18. Cai, D. et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B. *Nature Med*. 2005;11:183–190
19. Chapurlat RD, Garnero P et al: Serum type I collagen breakdown product (serum CTX) predicts hip fracture risk elderly women: The EPIDOS Study, *Bone* 2000; 283 – 286
20. Chapurlat RD, Garnero P, Sornay-Rendu E, Arlot ME, Claustrat B, Delmas PD. 2000 Longitudinal study of bone loss in pre- and perimenopausal women: evidence for bone loss in perimenopausal women. *Osteoporos Int* 11:493–498
21. Chapurlat RD, Garnero P, Sornay-Rendu E, Arlot ME, Claustrat B, Delmas PD. 2000 Longitudinal study of bone loss in pre- and perimenopausal women: evidence for bone loss in perimenopausal women. *Osteoporos Int* 11:493–498
22. Chen, M. & Robertson, R. P. Effects of prostaglandin synthesis inhibitors on human insulin secretion and carbohydrates tolerance. *Prostaglandins*. 1979;18:557–567
23. Chen, A. et al. Diet induction of monocyte chemoattractant protein-1 and its impact on obesity. *Obes. Res*. 2005;13:1311–1320
24. Christakos S et al, New insights into mechanisms of Vitamin D action , *Journal of Cellular Biochemistry*, Volume 88 , Issue 4 , pages 695 – 705 , 1 March 2003

25. Cohen MM: The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates. *Am J Med Genet A* 2006; 140:2646-2706
26. Colombo, C. et al. Transplantation of adipose tissue lacking leptin is unable to reverse the metabolic abnormalities associated with lipoatrophy. *Diabetes*.2002;51:2727–2733
27. Datna Geblinger et al ; Effects of surface microtopograrhy on assembly of osteoclast resorption apparatus. *J.R.Soc Interface*. Jul 7, 20120; 9 (72): 1599-1608
28. David M Reid , Copyright 2011).
29. de Souza CJ, Meier AH.Circadian and seasonal variations of plasma insulin and cortisol concentrations in the Syrian hamster, *Mesocricetus auratus*. *Chronobiology International*. 1987; 4:141–151
30. Dimitrios J Hadsjidakis, Ioannis I Androulakis, Bone Remodeling, *Annals of The New York Academy of Science*, Article first published online, 31 Jan 2007
31. Duan Y, Turner CH, Kim BT, et al. 2001 Sexual dimorphism in vertebral fragility is more the result of gender differences in age-related bone gain than bone loss. *J Bone Miner Res* 16:2267–2275.
32. Dunlop TW, Vaisanen S, Frank C, Molnar F, Sinkkonen L, Carlberg C, Karn J. The human peroxisome proliferator-activated receptor δ gene is a primary target of 1α , 25-dihydroxyvitamin D₃ and its nuclear receptor. *Journal ofMolecular Biology*. 2005;349:248–260
33. Ebihara, K. et al. Transgenic overexpression of leptin rescues insulin resistance and diabetes in a mouse model of lipoatrophic diabetes. *Diabetes*.2001;50:1440–1448
34. Eghbali – Fatourechchi et al , Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women . *J Clin Invest* 2003 Apr ; 11 (8n) : 1221 – 30
35. Evans CF , Chughtai AY , The effect of dietary sodium on cal;cium metabolism in premenopausal and postmenpausal women , *European Journal of Clinical Nutrition* 1997, 51 (6): 394 – 399
36. Felig, P., Wahren, J., Hendler, R. & Brundin, T. Splanchnic glucose and amino acid metabolism in obesity. *J. Clin. Invest.* 1974;53:582–590
37. Gao, Z. et al. Inactivation of PKC θ leads to increased susceptibility to obesity and dietary insulin resistance in mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007;292:E84–E91

38. Gomez BJr, et al, Monoclonal antibody assay for measuring bone – specific alkaline phosphate activity in serum. Clin Chem 1995 : 41 1560 -1566
39. Gregory R, Mundy and Theresa A. Guise, Clinical Chemistry 1999, v. 45, page 1347 -1352
40. Gurlek Alper, Mark R. Pittelkow, Rajiv Kumar, Modulation of Growth Factor / Cytocine Synthesis and Signaling by 1 α ,25 – Dihydroxyvitamin D3: Implication in Cell Crowth and Differentiation, Volume 23 Issue 6 – December 1, 2002
41. Hammond, L. E. et al. Mitochondrial glycerol-3-phosphate acyltransferase-1 is essential in liver for the metabolism of excess acyl-CoAs. J. Biol. Chem. 2005;280:25629–25636
42. Hannon R ,Blumsohn A et al , Response of biochemichal markers of bone turnover to hormone replacement therapy : impact of biological variability . J Bone Miner Res 1998; 13: 1124 – 1133
43. Harrison ,Εσωτερική Παθολογία , Copyright για την ελληνική έκδοση 2005
44. Hiroshi Takayanagi, et al, Rankl maintains bone homeostasia throufh c – Fos - dependent induction of interferon – β , Letters to Nature 416 , 744 – 749 , 18 April , 2002
45. Holick 1994, 60:619-30 Mc Collum Award Lecture 1994: Vitamin D –new horizons for the 21st century
46. Holick MF. Medical progress: vitamin D deficiency. The New England Journal of Medicine. 2007;357:266–281
47. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study,” The Lancet. 2001;358:1500–1503
48. Hyun-ju Kim et al publised online : 13 Dezember 2007
49. Iman , Aliza , Iqbal et al , Role of the pituary – bone axis in skeletal path physiology, Dezember 2009, volume 16, Issue 6 – page 423 – 429
50. Jeffrey S. et. al. Space Radiation and Bone Los Gravit Space Biol Bull 25 (1) ; 14-21
51. Jergas M, Breitenseher M, Gluer CC, Yu W, Genant HK. 1995 Estimates of volumetric bone density from projectional measurements improve the discriminatory capability of dual X-ray absorptiometry. J Bone Miner Res 10:1101–1110

52. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)₂D₃ receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *American Journal of Physiology*. 1994; 267:E356–E360
53. Kalender WA, Felsenberg D, Loius O, et al. 1989 Reference values for trabecular and cortical vertebral bone density in single and dual-energy quantitative computed tomography. *Eur J Radiol* 9:75–80
54. Kamycheva E, Jorde R, Figenschau Y, Haug E. Insulin sensitivity in subjects with secondary hyperparathyroidism and the effect of a low serum 25-hydroxyvitamin D level on insulin sensitivity. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2007;30:126–132
55. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. 1994 The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9:1137–1141
56. Kannikar Wongdee, Narattaphol Charoenphandhu, Osteoporosis in diabetes mellitus : possible cellular and molecular mechanism, *World J Diabetes*, March 15, 2011, 2 (3) : 41 – 48
57. Kenneth ES Poole , Jonathan Reeve : Parathyroid hormone – a bone anabolic and catabolic agent, *Current Opinion in Pharmacology* , Volume 5 , Issue 6 , Dezember 2005, Pagew 612-617
58. Kenneth G , Faulkner PhD et al , Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture : The Study of osteoporotic fractures, *Journal of Bone and Mineral Research* , Volume 8 , Issue 10 , pages 1211 – 1217 , October 1993
59. Kim, J. K. et al. Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. *J. Clin. Invest.* 2001;108: 437–446
60. Kim, J. K. et al. PKC- θ knockout mice are protected from fat-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2004;114:823–827
61. Kronenberg HM et al , Functional analysis of the PTH/PTHrP network of ligands and receptors, *Recent Progress in Hormone Research* 1998, 53: 283 -301
62. Lawrence G, Raisz , *Physiology and Path physiology of Bone* ; The American Association for Clinical Chemistry 1999
63. Lee S , Clark SA , Gill RK, Christakos S., 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and pancreatic beta-cell function Vitamin D receptors, gene expression and insulin secretion , *Endocrinology* 1994; 134: 1602-10

64. Li TC, Dockery P, Thomas P, Rogers AW, Lenton EA, Cooke ID. 1988 The effects of progesterone receptor blockage in the luteal phase of normal fertile women. *Fertil Steril* 50(5):732–742
65. Li J, Byrne ME, Chang E, et al. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2008;112:122–126
66. Li Z, Joyal JL, Sacks DB. Binding of IRS proteins to calmodulin is enhanced in insulin resistance. *Biochemistry*. 2000;39:5089–5096
67. Lips p, Vitamin D physiology, *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, Volume 92, Issue 1, September 2006, Pages 4 – 8
68. Maestro B, Davila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2003;84:223–230
69. Maestro B, Molero S, Bajo S, D'avila N, Calle S. Transcriptional activation of the human insulin receptorgene by $1,25$ -dihydroxyvitamin D₃. *Cell Biochemistry and Function*. 2002; 2:227–232
70. Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. Stimulation by $1,25$ -dihydroxyvitamin D₃ of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocrine Journal*. 2000;47:383–391
71. Mandelin J. , Hukkanen M. ,Li TF , et al: Human osteoblasts produce cathepsin K. B
72. Martin TJ : Paracrinic regulation of osteoclast formation and activity milestones in discovery. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2002; 4: 243-253
73. McCarty MF, Thomas CA. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Medical Hypotheses*. 2003;61:535–542
74. Michele Marino et al , Role of thyroglobulin endocytic pathways in the control of thyroid hormone release, *American Journal of Physiology – cell Physiology* Published 1 November, 2000 Vol 279, no c1295 – C1306
75. Mizuno M . Fujisawa R , Kuboki Y , The effect of arboxyl-terminal propeptide of type 1 collagen synthesis of preosteoblasts and osteoblasts . *Calcif Tissue Int* . 2006; 67 :391-9
76. Monnier L , Colette C , Mirouze J. Recent advanced on vitamin D. *Diabetes Metab*. 1980 Jun , 6 (2) :159-68

77. Nagle, C. A. et al. Hepatic overexpression of glycerol-sn-3-phosphate acyltransferase 1 in rats causes insulin resistance. *J. Biol. Chem.* 2007;282:14807–14815
78. Nippoldt TB et al . The roles of estradiol and progesterone in decreasing luteinizing hormone pulse frequency in the luteal phase of menstrual cycle . *J Clin Endocrinol Metab*, 1989 Jul; 69 (1): 67 – 76
79. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*. 2006;147:5542–5548
80. Nyomba BL, Bouillon R, De Moor P. Influence of vitamin D status on insulin secretion and glucose tolerance in the rabbit. *Endocrinology*. 1984;115:191–197
81. Oral, E. A. et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N. Engl. J. Med.* 2002;346:570–578
82. Ozcan, U. et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*. 2004;306:457–461
83. Ozcan, U. et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science*. 2006;313:1137–1140
84. Patino, Maria G, et al; Collagen An Overview; *Implant Dentistry*; September 2002-Volume 11- Issue
85. Paul A Baldock et al, Vitamin D Action and Regulation of Bone Remodeling: Suppression of Osteoclastogenesis by the Mature Osteoblast, Volume 21, Issue 10 , pages 1618 – 1626 , October 2006
86. Pelleymounter, M. A. et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*. 1995;269:540–543
87. Prentki M, Nolan CJ. Islet β cell failure in type 2 diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116:1802–1812
88. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92:2017–2029
89. Pouilles JM, Tremollieres F, Ribot C. 1993 The effects of menopause on longitudinal bone loss from the spine. *Calcif Tissue Int* 52:340–343
90. Prof John Kanis, *The Lancet*, Volume 359, Issue 9321, pages 1929 – 1936, 1 June 2002

91. Recker B, Lappe J, Davies K, Heaney R. 2000 Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res* 15:1965–1973
92. Reitman, M. L. & Gavrilova, O. A-ZIP/F-1 mice lacking white fat: a model for understanding lipotrophic diabetes. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000;24:(Suppl. 4), S11–S14
93. Reusch JEB, Begum N, Sussman KE, Draznin B. Regulation of GLUT-4 phosphorylation by intracellular calcium in adipocytes. *Endocrinology.* 1991;129:3269–3273
94. Robins SP , Duncan A , Wilson N , et al : Standardization of pyridinium crosslink, pyridinoline and deoxypyridinoline, for use as biochemical markers of collagen degradation. *Clin Chem* 1996: 42: 1621 – 1626
95. Rodan GA, Martin TJ: Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption: A hypothesis . *Calcif Tissue Int.* 1981; 33 : 349 – 351
96. Saintonge S, Bang H, Gerber LM. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial US adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics.* 2009;123:797–803
97. Samuel, V. T. et al. Inhibition of protein kinase C ϵ prevents hepatic insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Invest.* 2007;117:739–745
98. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. 2004;27:2813–2818
99. Sethi, J. K. & Vidal-Puig, A. J. Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J. Lipid Res.* 2007;48:1253–1262
100. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle. *The Journal of Biological Chemistry.* 1985;260:8882–8891
101. Slemenda C, Longcope C, Peacock M, Hui L, Johnston CC. 1996 Sex steroids, bone mass and bone loss: a prospective study of pre-, peri- and postmenopausal women. *J Clin Invest* 97:14–21
102. Sowers M, Crutchfield M, Bandekar R, et al. 1998 Bone mineral density and its change in pre- and perimenopausal white women: the Michigan Bone Health Study. *J Bone Miner Res* 13:1134–1140

103. Stephanie M, Martin JL, Schwartz, Cecillia M. Giachelli, Buddy D. Ratner; Enhancing the biological activity of immobilized osteopontin using atype – 1 collagen affinity coating; Volume 70A, Issue 1; 1 July 2004; pages 10-19
104. Swamaminathan R, Biochemical markers of bone turnover, Clinica Chimica Acta, Volume 313, Issues 1-2, November 2001, Pages 95 – 105
105. T. J. Martin and K W. NG Journal of Cellular Biochemistry, Volume 56, Issue 3, pages 357-366, November 1994
106. T. John Martin, Natalie A. Sims Volume 11, Issue 2, February 2005, Pages 76-81 Osteoclast – derived activity in the coupling of bone formation to resorption
107. Theman TA and Collins MT. The Role of the Calcium –Sensing Receptor in Bone Biology and Pathophysiology Curr Pharm Biotechnol, Apr 2009, 10 (3) 289 – 301
108. Thirunavukkarasu, KT, et al. Stimulation of osteoprotegerin (OPG) gene expression by transforming growth factor- β (TGF- β). J. Biol. Chem. 2001. 276:36241-36250
109. Turner, C.H. Bone strength: current concepts. Ann N.Y. Acad. Sci 2006; 1068; 429-446
110. Um, S. H., D'Alessio, D. & Thomas, G. Nutrient overload, insulin resistance, and ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1. Cell Metab. 2006;3:393–402
111. Warming L, Hassager C, Christiansen C. 2002 Changes in bone mineral density with age in men and women: a longitudinal study. Osteoporos Int 13:105–112
112. Wayne Balkan et. al. Identification of NFAT binding sites that mediate stimulation of cathepsin K promoter activity by RANK ligand. Gene Volume, Issue 2, 15 October 2009, Pages 90-98
113. Wellen, K. E. & Hotamisligil, G. S. Inflammation, stress, and diabetes. J. Clin. Invest. 2005;115:1111–1119
114. Wollheim CB, Sharp GW. Regulation of insulin release by calcium. Physiological Reviews. 1981;61:914–973
115. Worrall DS, Olefsky JM. The effects of intracellular calcium depletion on insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes. Molecular Endocrinology. 2002;16:378–389

116. Wysolmerski jj , Stewart A F , The physiology of parathyroid hormone – related protein, An Emerging Role as a Developmental Factor , vol 60 : 431 – 460 , MARCH 1998
117. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. The FASEB Journal. 2003;17:509–511
118. Zhou QG, Hou FF, Guo ZJ, Liang M, Wang GB, Zhang X. 1,25-dihydroxyvitamin D improved the free fatty-acid-induced insulin resistance in cultured C2C12 cells. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2008;24:459–464

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Παράρτημα Α. Φόρμα συγκατάθεσης στην έρευνα

ΕΝΤΥΠΟ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

Με το υπάρχον έντυπο καλείστε να συμμετάσχετε εθελοντικά στο ερευνητικό πρωτόκολλο με τίτλο: «_____» που διεξάγεται στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών του Α.Τ.Ε.Ι. Νοσηλευτικής Θεσ/νίκης. Η χρησιμότητα του εντύπου έγκειται στο να σας ενημερώσει για την εν λόγω μελέτη.

Στο ερευνητικό μας πρωτόκολλο θα μελετηθεί ικανός αριθμός προεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Απαιτείται μία αιμοληψία σε κάθε ασθενή καθώς και λήψη ατομικού και οικογενειακού ιστορικού. Επιπλέον, θα διεξαχθεί μέτρηση οστικής πυκνότητας, τα αποτελέσματα της οποίας θα χρησιμοποιηθούν στα πλαίσια της μελέτης. Προσωπικά δεδομένα και πληροφορίες του ιατρικού ιστορικού του ασθενούς θα παραμείνουν απόρρητα.

Διαβάζοντας και υπογράφοντας αυτό το έντυπο έχετε κατανοήσει τη συμμετοχή σας στη μελέτη και συμφωνείτε να συμμετάσχετε εθελοντικά σε αυτή.

Όνοματεπώνυμο:

Υπογραφή:

Ημερομηνία:

Παράρτημα Β.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

ΚΑΙ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

ΟΝΟΜ/ΝΥΜΟ	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ	ΤΗΛΕΦΩΝΟ

ΔΕΔΟΜΕΝΑ	
ΗΛΙΚΙΑ	ΥΨΟΣ
ΒΑΡΟΣ	BMI
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ	
ΠΑΙΡΝΕΤΕ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ;	ΝΑΙ μg (IU) Vitamin D..... ΟΧΙ
ΠΑΙΡΝΕΤΕ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D;	ΝΑΙ μg (IU) Vitamin D..... ΟΧΙ

**ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΕΣΩ
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

ΠΟΣΑ ΠΟΤΗΡΙΑ ΓΑΛΑ ΠΙΝΕΤΕ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ;	
ΚΑΤΑΝΑΛΩΝΕΤΕ ΜΟΥΡΟΥΝΕΛΑΙΟ Η ΨΑΡΙ ΟΠΩΣ ΣΟΛΟΜΟΣ, ΣΑΡΔΕΛΕΣ, ΣΚΟΥΜΠΡΙ;	ΝΑΙ ΜΕΡΙΔΕΣ/ΕΒΔΟΜΑΔΑ..... ΟΧΙ

ΕΧΕΤΕ ΣΥΧΝΟΥΣ ΜΥΙΚΟΥΣ ΠΟΝΟΥΣ;	ΝΑΙ ΟΧΙ
Σε ποια ηλικία εμφανίστηκε πρώτη φορά η περίοδος;	
Παρουσιάσατε τότε προβλήματα;	ΝΑΙ ΟΧΙ
Έχετε σταθερό κύκλο;	ΝΑΙ ΟΧΙ
Διάρκεια της περιόδου.	

ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

ΚΑΝΕΤΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΚΑΠΟΙΟ ΑΘΛΗΜΑ (ΒΟΛΕΙ, ΜΠΑΣΚΕΤ);	ΝΑΙ ΟΧΙ
ΕΑΝ ΔΕΝ ΑΘΛΕΙΣΤΕ, ΚΑΝΕΤΕ ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΓΥΜΝΑΣΤΙΚΗΣ Ή ΑΛΛΟ ΕΙΔΟΣ ΓΥΜΝΑΣΤΙΚΗΣ (FITNESS);	ΝΑΙ ΟΧΙ
ΠΟΣΟ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΕΙΝΑΙ Η ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ;	Α) ΧΑΛΑΡΗ ΚΑΙ ΜΙΚΡΗΣ ΕΝΤΑΣΗΣ (ΧΩΡΙΣ ΙΔΡΩΤΑ ΚΑΙ ΤΑΧΥΠΝΟΙΑ Ή ΔΥΣΠΝΟΙΑ) Β) ΜΕΤΡΙΑΣ ΕΝΤΑΣΗΣ (ΕΛΑΧΙΣΤΟΣ ΙΔΡΩΤΑΣ ΚΑΙ ΤΑΧΥΠΝΟΙΑ Ή ΔΥΣΠΝΟΙΑ) Γ) ΣΚΛΗΡΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗ (ΕΜΦΑΝΗΣ ΙΔΡΩΤΑΣ ΚΑΙ ΤΑΧΥΠΝΟΙΑ Ή ΔΥΣΠΝΟΙΑ)
ΠΟΣΕΣ ΦΟΡΕΣ ΓΥΜΝΑΖΕΣΤΕ;	Α) ΛΙΓΟΤΕΡΟ ΑΠΟ ΜΙΑ ΦΟΡΑ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ Β) 1 ΦΟΡΑ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ Γ) 2 ΦΟΡΕΣ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ Δ) 3 ΦΟΡΕΣ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ Ε) ΠΑΝΩ ΑΠΟ 3 ΦΟΡΕΣ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ
ΠΟΣΟ ΔΙΑΡΚΟΥΝ ΟΙ ΑΣΚΗΣΕΙΣ;	Α) ΚΑΤΩ ΑΠΟ 20 ΛΕΠΤΑ Β) ΑΠΟ 20 – 40 ΛΕΠΤΑ Γ) ΠΑΝΩ ΑΠΟ 40 ΛΕΠΤΑ

ΠΟΙΑ ΑΘΛΗΜΑΤΑ ΑΣΚΕΙΤΕ;

-	ΛΕΠΤΑ/ΕΒΔΟΜΑΔΑ	ΚΜ/ΕΒΔΟΜΑΔΑ	ΠΟΣΕΣ ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΤΟ ΧΡΟΝΟ ΚΑΝΕΤΕ ΑΥΤΑ ΤΑ ΑΘΛΗΜΑΤΑ
JOGGING	-	-	-
ΚΟΛΥΜΒΗΣΗ	-	-	-
ΠΟΔΗΛΑΣΙΑ			
ΠΕΡΙΠΑΤΗΜΑ			
ΑΛΛΑ ΕΙΔΟΣ ΓΥΜΝΑΣΤΙΚΗΣ			
ΓΥΜΝΑΣΤΙΚΗ			
TENNIS			
-	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-

ΠΟΥ ΔΙΕΞΑΓΟΝΤΑΙ ΟΙ ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ;	Α) ΣΥΛΛΟΓΟΥΣ Β) ΟΡΓΑΝΩΜΕΝΟ ΓΥΜΝΑΣΤΗΡΙΟ Γ) ΙΔΙΩΤΙΚΑ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ ΑΠΟ ΣΥΛΛΟΓΟΥΣ ΚΑΙ ΓΥΜΝΑΣΤΗΡΙΑ
--	---

ΣΤΑ ΜΑΘΗΤΙΚΑ ΣΑΣ ΧΡΟΝΙΑ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΠΟΙΗΘΗΚΑΤΕ ΣΩΜΑΤΙΚΑ Ή ΑΣΧΟΛΗΘΗΚΑΤΕ ΜΕ ΚΑΠΟΙΟ ΑΘΛΗΜΑ;	ΝΑΙ ΟΧΙ
ΠΟΣΟ ΜΕΓΑΛΗ ΕΙΝΑΙ Η ΑΠΟΣΤΑΣΗ, ΠΟΥ ΠΕΡΠΑΤΑΤΕ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΑ?	Α) ΔΕΝ ΠΕΡΠΑΤΑΩ ΣΧΕΔΟΝ ΠΟΤΕ Β) ΠΕΡΠΑΤΑΩ ΚΑΤΩ ΑΠΟ 1 ΚΜ/ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ (ΜΟΝΟ ΣΠΙΤΙ) Γ) 1-2 ΚΜ/ΗΜΕΡΑ (ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ ΚΑΙ ΜΙΚΡΕΣ ΑΠΟΣΤΑΣΕΙΣ) Δ) 3-5 ΚΜ/ΗΜΕΡΑ (ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΕΣ ΑΠΟΣΤΑΣΕΙΣ ΕΚΤΟΣ ΣΠΙΤΙΟΥ) Ε) 6-9ΚΜ/ΗΜΕΡΑ Ζ) 10ΚΜ/ΗΜΕΡΑ ΚΑΙ ΠΑΝΩ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΕ ΠΟΔΗΛΑΤΟ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΑ Ή ΣΧΕΔΟΝ ΚΑΘΕ ΗΜΕΡΑ;	ΝΑΙ ΟΧΙ
ΗΜΕΡΗΣΙΑ Χλμ ΜΕ ΤΟ ΠΟΔΗΛΑΤΟ	
ΠΟΣΟ ΧΡΟΝΟ? (ΕΚΤΟΣ ΓΥΜΝΑΣΤΙΚΗΣ) ΛΕΠΤΑ/ΕΒΔΟΜΑΔΑ?	
ΑΣΚΕΙΤΕ ΑΛΛΕΣ ΒΑΡΙΕΣ ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ; (ΚΗΠΟΥΡΙΚΗ)	ΝΑΙ ΟΧΙ
ΕΑΝ ΝΑΙ ΠΟΙΕΣ;	

--	--

ΚΑΠΝΙΖΕΤΕ;	ΝΑΙ ΟΧΙ
ΠΟΣΑ ΤΣΙΓΑΡΑ; ΠΟΣΑ ΧΡΟΝΙΑ;	



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΑΔΕΞΑΝΑΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

Ταχ. Δ/ση: Σίνδος Θεσ/νίκης Τ.Κ. 57 400 Τ.Θ. 141
Πληροφορίες: Γιοβαννούδη Θεοδ.
Τηλ.: 2310-013100
e-mail:diabetes@teithe.gr

Θεσσαλονίκη 23/10/2014

ΠΡΑΚΤΙΚΟ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Οι υπογεγραμμένοι

1. **Κώτσα Καλλιόπη**, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ Επιβλέπων
2. **Τσακλής Παναγιώτης**, Καθηγητής Τμήματος Φυσιοθεραπείας ΑΤΕΙΘ Μέλος
3. **Καζάκος Κυριάκος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Τμήματος Νοσηλευτικής ΑΤΕΙΘ Μέλος

Επιτροπή αξιολόγησης της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας της φοιτήτριας:
ΣΑΧΙΝΙΔΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ

Με θέμα : ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΣΕ ΠΡΟΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ .

Που συστήθηκε με την υπ' αριθ 2/ 26-02-2014 πράξη της ΓΣΕΣ.

Αφού εξέτασαν την μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία κατά τα ισχύοντα την κρίνουν ελλιπή ή επιτυχή ομόφωνα ή κατά πλειοψηφία και τη βαθμολογούν με

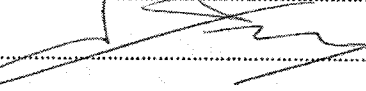
1. 8 (οκτώ)
2. 8 (οκτώ)
3. 8 (οκτώ) Αντίστοιχα (αριθμητικώς και ολογράφως)

Μέσος όρος.....

Η ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1.  (Υπογραφή)

2.  (Υπογραφή)

3.  (Υπογραφή)