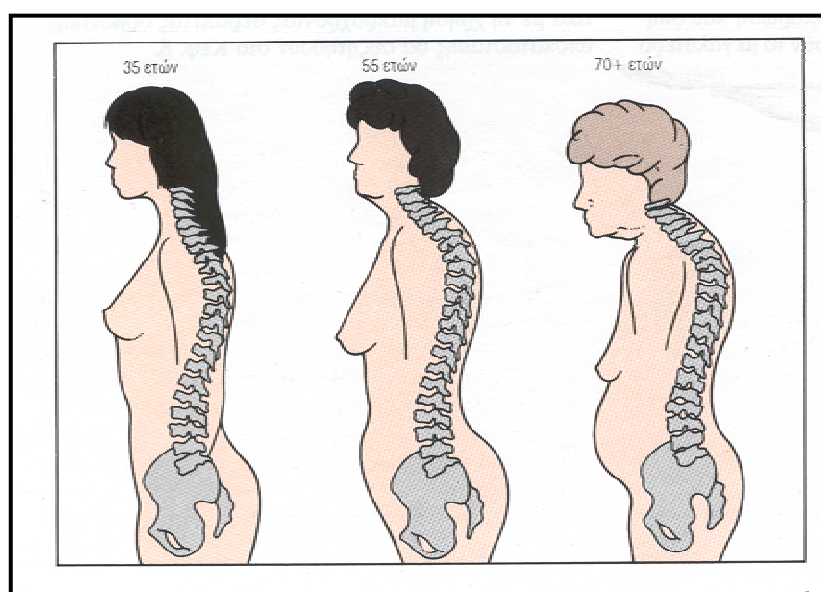


ΑΝΩΤΑΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ  
ΚΡΗΤΗΣ  
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ, ΣΗΤΕΙΑ

Θ Ε Μ Α

*“Η διαιτητική και φαρμακευτική αντιμετώπιση της  
εμμηνόπαυσης : Διερεύνηση στις στάσεις των ειδικών”*



Υπεύθυνος Καθηγητής  
κα Μαρκάκη Αναστασία

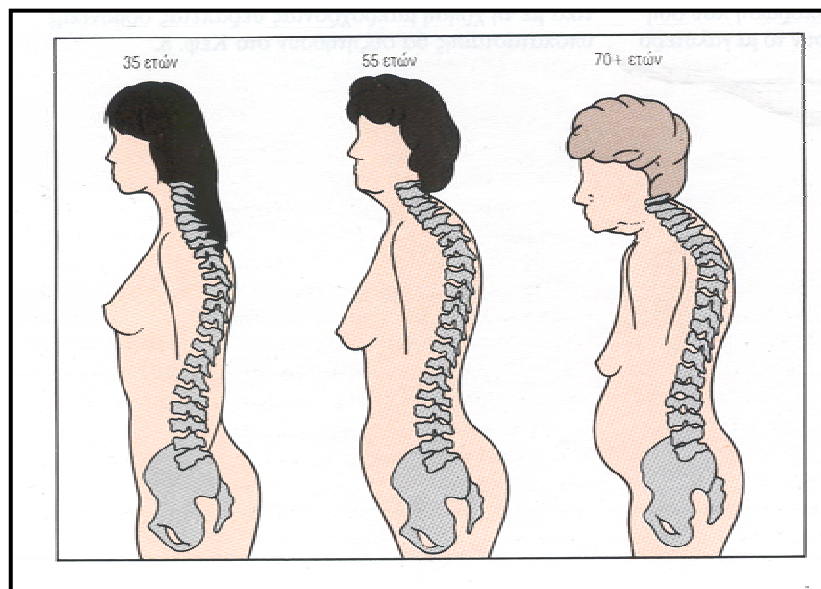
Επιμέλεια  
Κάπαρη Νικολέττα  
Χατζή Βασιλική

ΣΗΤΕΙΑ 2008

**TECHNOLOGICAL EDUCATIONAL INSTITUTE OF CRETE  
DEPARTMENT OF NUTRITION AND DIETETICS, SITIA**

**SUBJECT:**

***“Dietary and pharmaceutical treatment of menopause: an investigation on experts’ tendencies”***



Supervising Professor  
Mrs Markaki Anastasia

Administration  
Kapari Nikoleta  
Chatzi Vasiliki

SITIA 2008

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η οστική απώλεια, σα συνέπεια της μειωμένης ωοθηκικής λειτουργίας, κατέχει εξέχουσα θέση στην εμμηνόπαυσιακή συμπτωματολογία. Στόχος της παρούσας μελέτης υπήρξε η προσπάθεια διερεύνησης του βαθμού συνεργασίας μεταξύ ιατρών και διαιτολόγων.

### **ΜΕΘΟΔΟΣ**

Για το σκοπό αυτό δόθηκε αυτοσχέδιο ερωτηματολόγιο σε 130 ιδιώτες και νοσοκομειακούς ιατρούς 4 ειδικοτήτων (γυναικολόγους, ορθοπαιδικούς, ενδοκρινολόγους και ρευματολόγους), σε Αθήνα και Θεσσαλονίκη. Το τελικό δείγμα αντιστοιχούσε στο 64% της αρχικής διανομής.

### **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

- 71.1% των ερωτηθέντων ιατρών δε φαίνεται να συνιστά προληπτική θεραπεία σε υγιείς εμμηνόπαυσιακές γυναίκες.
- 78.3% του δείγματος φαίνεται να συγχωρηγεί διαιτητική σε συνδυασμό με τη θεραπευτική αγωγή.
- 44.6% των ιατρών φαίνεται να αναθέτει σε ανεξάρτητο διαιτολόγο τη χορήγηση διαιτητικών οδηγιών, ενώ το 37.3% αναλαμβάνει εξολοκλήρου τη διαιτητική αγωγή, χορηγώντας κυρίως απλές διαιτητικές συστάσεις (73.5%).
- Σε συνδυασμό με τα διατροφικά σκευάσματα, 66,3% των ιατρών φαίνεται να ενθαρρύνει την αύξηση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών, τη στιγμή που το 41% αυτών κατά μέσο όρο, φαίνεται να συστήνει αύξηση λαχανικών, φρούτων, οσπρίων και ψαριών, ενώ αντίστοιχα το 37.4% μείωση της πρόσληψης κρέατος, ψωμιού και δημητριακών.
- 94.4% των ερωτηθέντων φαίνεται να υποστηρίζει ότι μόνο σε συνεργασία με το γιατρό μπορεί ένας διαιτολόγος να συνεισφέρει στην εμμηνόπαυση.

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ**

Με εξαίρεση την ομάδα των γαλακτοκομικών, όπου συστήνεται αύξηση, η επικρατούσα τάση από την πλευρά των ιατρών φαίνεται να συμπίπτει με την τήρησης ενός υγιούς και ισορροπημένου διαιτολογίου, χωρίς ωστόσο να δίνεται ιδιαίτερη βαρύτητα στους διατροφικούς παράγοντες που σχετίζονται με την οστική απώλεια. Ωστόσο, σε γενικές γραμμές παρατηρείται η προσπάθεια προαγωγής της συνεργασίας μεταξύ των ερωτηθέντων ιατρικών ειδικοτήτων και των διαιτολόγων, που αφορά όμως περισσότερο τη θεραπεία και λιγότερο την πρόληψη της εμμηνόπαυσιακής συμπτωματολογίας.

**Λέξεις-Κλειδιά:** εμμηνόπαυση, ασβέστιο, βιταμίνη D, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, οστική πυκνότητα, οστεοπόρωση.

## **ABSTRACT**

### **INTRODUCTION**

Bone density loss, as a consequence of the decreased estrogens production, holds a prominent place among the menopausal symptoms.

### **AIM**

Our aim was to study the collaboration degree between medical doctors (MD) and dieticians in the prevention and treatment of menopausal osteoporosis.

### **METHODOLOGY**

An extemporary questionnaire was handed out to 130 private and hospital doctors of 4 specialties (gynecologists, orthopedists, endocrinologists, and rheumatologists), in the two most high-populated cities of Greece (Athens and Thessaloniki).

### **RESULTS**

- The 71.1% of the MD does not seem to recommend any preventive treatment to healthy menopausal women.
- The 78.3% of the MD reported that provides a diet along with the therapeutic treatment.
- The body weight of menopausal women was found to be the last factor taken into consideration regarding the treatment selection.
- The 44.6% of the MD reported that they assign to an independent dietician the dietary treatment, whereas 37.3% provides only simple dietary recommendations.
- In conjunction with calcium and Vitamin D supplements, 66.3% of the MD sample seems to encourage an increase in the consumption of milk and dairy products, whereas 41%, on average, seem to recommend increased vegetable, fruit and fish consumption, and 37.4% decreased meat, bread, and cereal consumption.
- 94.4% of the MD reported that only in collaboration with doctors a dietician could contribute to the treatment of menopause.

### **CONCLUSION**

Excluding the dairy group, for which increased consumption is recommended, the tendencies of the doctors' advice, regarding the dietary treatment seem to agree with that of a healthy balanced diet, without emphasizing specifically on all the nutritional factors, which might improve bone density or reduce its rate loss. However, it is generally observed a good will for collaboration between doctors and dieticians, which mainly concerns the therapeutic rather than the preventive treatment of menopausal symptomatology.

**Key Words:** menopausal osteoporosis, nutrition, dietitians, doctors

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ:**

- Ιδιαίτερα θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε την **κα. Αναστασία Μαρκάκη**, καθηγήτρια και εισηγήτρια της πτυχιακής εργασίας μας για την βοήθειά της και τις κατευθυντήριες οδηγίες που μας έδωσε.

Ευχαριστούμε επίσης:

- Την κλινική διαιτολόγο του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών Κ.Α.Τ, **κα Αμαλία Τσαγκάρη**, για την πολύτιμη βοήθεια της στη συλλογή βιβλιογραφικών πηγών.
- Τον κ. **Πέτρο Δημητροπουλάκη**, για τη βοήθεια που μας προσέφερε ως προς την επεξεργασία και τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.
- Όλους τους **γιατρούς** που δέχθηκαν να απαντήσουν στο ερωτηματολόγιο, με σκοπό τη διεξαγωγή της έρευνας.
- Τη **φαρμακευτική εταιρεία “Lilly”** για το πολύτιμο βιβλιογραφικό υλικό που μας παρείχε.
- Τον κ. **Μιχάλη Ποτούπη**, ιατρό- ορθοπαιδικό, για τη συμβολή του στη δημιουργία του ερωτηματολογίου.
- Όλους τους **καθηγητές** μας για τις πολλές και ανεκτίμητες γνώσεις που μας προσέφεραν.
- **Τέλος, ευχαριστούμε τους γονείς μας, τους φίλους μας και όλους όσους στάθηκαν δίπλα μας σε αυτή μας την προσπάθεια.**

Αφιερωμένη σε εμάς  
και τα  
φοιτητικά μας χρόνια...

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### **ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup> – ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

1.1	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ.....	8
1.2	ΚΛΙΜΑΚΤΗΡΙΟΣ – ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ.....	14
	1.2.1 Στάδια εμμηνόπαυσης.....	16
	1.2.2 Ορμονικές αλλαγές στην κλιμακτήριο – εμμηνόπαυση.....	17
1.3	ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ.....	21

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup> – Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

2.1	ΠΕΨΗ.....	35
2.2	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ.....	36
	2.2.1 Παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση του ασβεστίου....	38
2.3	ΜΕΤΑΦΟΡΑ.....	42
2.4	ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΩΝ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ.....	43
	2.4.1 Παραθορμόνη.....	43
	2.4.2 Καλσιτονίνη.....	46
	2.4.3 Καλσιτριόλη.....	47
2.5	ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ.....	49

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup> – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΑΓΩΓΕΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΗΣ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΗΣ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

3.1	ΑΝΤΙΑΠΟΡΡΟΦΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	52
	3.1.1 Παραθορμόνη.....	52
	3.1.2 Διφωσφορικά.....	54
3.2	ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΑΣΒΕΣΤΙΟ.....	58
	3.2.1 Βιταμίνη D.....	58
	3.2.2 Ασβέστιο.....	61
3.3	ΑΝΤΙΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	65
	3.3.1 Καλσιτονίνη.....	65
3.4	ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ.....	70
	3.4.1 Επιλεκτικοί Τροποποιητές της Δράσης των Οιστρογονικών Υποδοχέων (Selective Estrogen Receptors' Modulators – SERMs).....	70
	3.4.2 Τιβολόνη.....	75
	3.4.3 Ορμόνες του Φύλου.....	76

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup> – ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ ΣΤΗΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

4.1	Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΜΑΖΑ.....	91
4.2	ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΗ ΜΑΖΑ.....	98
4.3	ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ.....	100
4.4	ΤΡΟΦΕΣ ΥΨΗΛΗΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΣΒΕΣΤΙΟ.....	101
	4.4.1 Σημαντικές πηγές ασβεστίου ανά ομάδα τροφίμων.....	101
	4.4.2 Η βιοδιαθεσιμότητα των τροφών σε ασβέστιο.....	102

<b>4.5</b>	ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ ΠΛΟΥΣΙΑ ΣΕ ΑΣΒΕΣΤΙΟ ΓΙΑ ΚΑΛΥΤΕΡΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΤΟΥ.....	104
<b>4.6</b>	Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ.....	108
<b>4.7</b>	Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΗΣ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ, ΩΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΣΩΣΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΝΕΑΝΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ.....	110
<b>4.8</b>	ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ.....	115

## **ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	116
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	119
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	149

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ**

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ.....	155
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	160
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	161



## **ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1. Η ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ ΚΑΙ Η ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ**

Ο όρος κλιμακτήριος αναφέρεται στην περίοδο που μεσολαβεί ανάμεσα στην αναπαραγωγική φάση της ζωής της γυναίκας και στη μη αναπαραγωγική (1,5). Πιο συγκεκριμένα, η κλιμακτήριος ορίζεται ως το ενδιάμεσο διάστημα, προς το τέλος της 4<sup>ης</sup> δεκαετίας της ζωής, μεταξύ ακόμα διφασικής λειτουργίας ωοθηκών και μη αναστρέψιμης διακοπής της έκκρισης οιστραδιόλης, μέχρι και την 6<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής (11). Στην ουσία δηλαδή αποτελεί το τέλος της αναπαραγωγικής ηλικίας, που σηματοδοτείται από το σταμάτημα της εμμηνορρυσίας. Δεν πρόκειται για πάθηση, αλλά για μία φυσιολογική μη αναστρέψιμη φάση της ζωής της γυναίκας (3). Η περίοδος αυτή διαρκεί συνήθως 1 με 5 χρόνια και χαρακτηρίζεται από τη βαθμιαία ελάττωση και τελικά απουσία των θηλυκών ορμονών, δηλαδή των οιστρογόνων, κυρίως οιστραδιόλης και προγεστερόνης, με τις οποίες η φύση προίκισε τις γυναίκες, ώστε να εξασφαλίζουν την καλή λειτουργία του σώματός τους και την αναπαραγωγή απογόνων.

Ένας συνδυασμός ορμονικών και ψυχολογικών αλλαγών παρατηρείται κατά τη διάρκεια της κλιμακτηρίου – εμμηνόπαυσης. Οι αλλαγές αυτές είναι δυνατό να οφείλονται στη φυσιολογική γήρανση του οργανισμού, στην ανεπάρκεια των οιστρογόνων, καθώς και στην ψυχική επιβάρυνση από τις αυξημένες υποχρεώσεις που συνοδεύουν αυτήν την ηλικία (1). Στα πλαίσια αυτά, η κλιμακτήριος συνδέεται σε πολλές περιπτώσεις με συγκεκριμένη συμπτωματολογία, που επιτρέπει τη χρησιμοποίηση του όρου σύνδρομο κλιμακτηρίου (5).

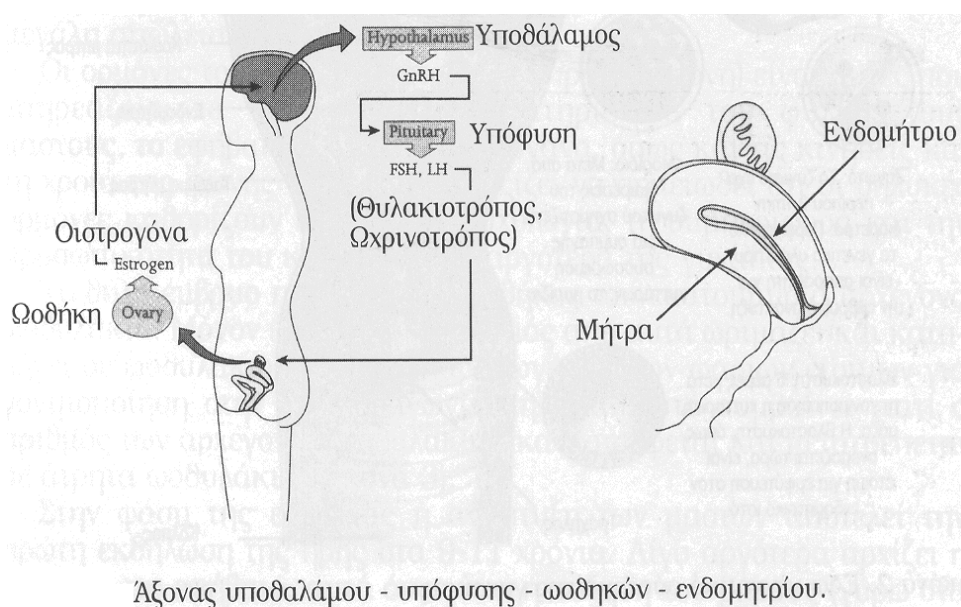
#### **1.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ**

Η εφηβεία παρουσιάζει ουσιώδη ομοιότητα με την εμμηνόπαυση, αν και υπάρχει μεγάλη χρονική απόσταση μεταξύ τους, καθώς και στις δύο φάσεις της ζωής της γυναίκας παρατηρούνται αλλαγές στο σώμα της, κυρίως λόγω ορμονικών αλλαγών και διαταραχών αντίστοιχα (1).

Από τη γέννησή του ο οργανισμός της γυναίκας προετοιμάζεται για τη σύλληψη, την κυοφορία ενός εμβρύου και τον πολλαπλασιασμό του ανθρώπου. Το πιο σημαντικό γνώρισμα του αναπαραγωγικού ενδοκρινικού άξονα της γυναίκας είναι

το γεγονός ότι η λειτουργικότητά του παρουσιάζει μηνιαία περίπου διακύμανση, γνωστή ως μηνιαίος κύκλος (13).

Η προετοιμασία για τη συμπλήρωση του κύκλου της ζωής γίνεται με σταδιακή αύξηση παραγωγής ορμονών από τις ωοθήκες, με την καθοδήγηση του υποθαλάμου και της υπόφυσης του εγκεφάλου, με σκοπό την επίτευξη καλής συνεργασίας για αλληλορύθμιση και ισορροπία. Ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες είναι υπεύθυνος για λειτουργίες, όπως τη λειτουργία των γεννητικών οργάνων και τη σεξουαλικότητα. Η ύπαρξη φυσιολογικών κύκλων προϋποθέτει ακέραιο υποθάλαμο-υπόφυσιικό σύστημα, φυσιολογική ωοθήκη με υγιή ωοθυλάκια και φυσιολογικό ενδομήτριο, που να είναι ικανό να ανταποκρίνεται στα ωοθηκικά στεροειδή (1).



Στη διαδικασία της παραγωγής ορμονών των ωοθηκών (οιστρογόνων-προγεστερόνης) ο πρόσθιος λοβός της υπόφυσης διαδραματίζει ρυθμιστικό ρόλο με την παραγωγή των ορμονών FSH (Follicle Stimulating Hormone, θυλακιοτρόπος), LH (Luteotrophic Hormone, ωχρινοτρόπος), PRL (Prolactin, προλακτίνη) καθώς και άλλων ορμονών. Η έκκριση των FSH και LH από την υπόφυση διεγείρεται από την υποθαλαμική απελευθερωτική ορμόνη των γοναδοτροπινών, της GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) (2). Η GnRH εκκρίνεται κατά ώσεις από τον υποθάλαμο προς την πυλαία κυκλοφορία της υπόφυσης. Στην πρόσθια υπόφυση, η GnRH διεγείρει τα γοναδοτρόφα κύτταρα, τα οποία απαντούν στην GnRH εκκρίνοντας τις δύο πολυπεπτιδικές ορμόνες (γοναδοτροπίνες), LH και FSH. Ιστοί-

στόχοι της LH και της FSH είναι οι ωοθήκες, που αντιδρούν στη διέγερση με τους ακόλουθους δύο τρόπους.

Η μία ωοθηκική απάντηση στις γοναδοτροπίνες -και ιδιαίτερα στην FSH- αφορά την ωρίμανση των ωοθυλακίων. Υπό την επίδραση της FSH, μία ομάδα ωοθυλακίων αρχίζει να ωριμάζει. Φυσιολογικά, μόνο ένα ωοθυλάκιο της ομάδας αυτής θα επιβιώσει, προκειμένου να ολοκληρωθεί η διαδικασία και να απελευθερωθεί ένα ώριο έτοιμο για γονιμοποίηση (ωορρηξία). Τα υπόλοιπα ενεργοποιημένα ωοθυλάκια υφίστανται μια διαδικασία εκφύλισης και θανάτου, γνωστή ως ατρησία, που συμβαίνει παράλληλα με τη διαδικασία της ωρίμανσης (13).

Η δεύτερη ωοθηκική απάντηση στην LH και την FSH αφορά την παραγωγή, την τροποποίηση και την έκκριση των στεροειδικών ορμονών. Η παραγωγή των στεροειδικών ορμονών από τις ωοθήκες γίνεται σε δύο φάσεις. Τα κυριότερα στεροειδή που εκκρίνονται κατά την αρχική φάση κάθε ωοθηκικού κύκλου είναι τα ανδρογόνα και τα οιστρογόνα. Τα ανδρογόνα παράγονται από τα κύτταρα της θήκης και διαχέονται προς τα ωοθυλάκια, όπου θα μετατραπούν σε οιστρογόνα. Η μετατροπή αυτή πραγματοποιείται στα κοκκιώδη κύτταρα μέσω μιας ενζυμικής αντίδρασης, γνωστής ως αρωματοποίηση. Με αυτόν τον τρόπο, κατά το πρώτο ήμισυ του κύκλου, που ονομάζεται θυλακιώδης φάση, τα επίπεδα των οιστρογόνων αυξάνονται. Η LH διεγείρει την παραγωγή των ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης, ενώ η FSH διεγείρει τη δράση της αρωματάσης στα κοκκιώδη κύτταρα. Τόσο τα οιστρογόνα, όσο και η FSH επάγουν την εμφάνιση των υποδοχέων της LH στην επιφάνεια των κοκκιωδών κυττάρων. Η διέγερση των υποδοχέων αυτών από την LH κατά το τέλος της θυλακιώδους φάσης, ενεργοποιεί τη σύνθεση της προγεστερόνης. Η θυλακιώδης φάση διαρκεί συνήθως 12-18 μέρες. Ως επακόλουθο του υψηλού επιπέδου των οιστρογόνων, κατά το μέσο του κύκλου παρατηρείται μια απότομη αύξηση της FSH και της LH, που ακολουθείται από την ωορρηξία και σηματοδοτεί το τέλος της θυλακιώδους φάσης. Κατά την ωορρηξία, το ώριμο ωοθυλάκιο ρήγνυται διαμέσου του τοιχώματος της ωοθήκης, με αποτέλεσμα την εκτόξευση του ωαρίου, το οποίο εισέρχεται σε μία από τις δύο σάλπιγγες και προωθείται προς το ενδομήτριο (2, 13).

Η έκκριση της GnRH από τον υποθάλαμο και των γοναδοτροπινών FSH και LH από την υπόφυση ρυθμίζεται από τα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, που επιδρούν σε αυτά τα κέντρα. Ο μηχανισμός της παλίνδρομης αλληλορύθμισης στον άξονα υποθάλαμο-υπόφυση-ωοθήκες επηρεάζεται από τις

στεροειδείς ορμόνες της ωοθήκης, δηλαδή της οιστραδιόλης, που παράγεται από το ωοθυλάκιο, της προγεστερόνης, που παράγεται στο ωχρό σωματίο, και της ανδροστενδιόνης, που παράγεται στο ωοθηκικό στρώμα (2).

Επίδραση στον άξονα αυτό δημιουργούν προβλήματα που σχετίζονται με το βάρος, τη λήψη ορμονών και την άσκηση, με αποτέλεσμα να δημιουργούν ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους. Επίσης, μετά από έντονο ψυχικό πόνο ή αγχώδη αντίδραση παρατηρείται αμηνόρροια, όπως και μετά από μεγάλη απώλεια σωματικού βάρους.

Το θήλυ έμβρυο περιέχει στις ωοθήκες του εκατομμύρια αρχέγονα ωοθυλάκια. Από αυτά μόνο ένας μικρός αριθμός ωριμάζει και καταλήγει σε ωοθυλακιορρηξία με παραγωγή ώριμων ωαρίων έτοιμων για γονιμοποίηση στην αναπαραγωγική ηλικία. Αυτό συμβαίνει, καθώς ο αριθμός των αρχέγονων ωοθυλακίων καταστρέφεται και μετατρέπεται σε άτρητα ωοθυλάκια (1).

Τα κοκκιοκύτταρα των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων εκκρίνουν στεροειδείς οιστρογόνες ορμόνες ή ωοθυλακίνες, όπως η οιστραδιόλη, η οιστρόνη, η οιστριόλη και η ωοθυλακίνη, οι οποίες κάτω από τον έλεγχο της υπόφυσης, προκαλούν όλα τα φαινόμενα του ωοθηκικού κύκλου. Επίσης, προετοιμάζουν και διατηρούν τα χαρακτηριστικά της μήτρας κατά την κύηση και επιφέρουν (κυρίως η οιστραδιόλη) την ανάπτυξη των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου. Αμέσως μετά την ωορρηξία, το θυλάκιο μετασχηματίζεται σε προσωρινό ενδοκρινικό ιστό, που εκκρίνει προγεστερόνη ή ωχρίνη, μία άλλη ορμόνη, η οποία προάγει την εμφύτευση του ζυγωτή, τροποποιώντας τη δομή του ενδομητρίου και καθορίζει τις αλλαγές των μαστικών αδένων, ώστε να είναι δυνατή η έκκριση γάλακτος (12). Επιπλέον, τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη επηρεάζουν εκτός από τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου, τις κινήσεις και τη χροιά της φωνής της κοπέλας. Ακόμη, οι θηλυκές ορμόνες καθορίζουν την ψυχολογία, τη συμπεριφορά και την προσωπικότητα του κοριτσιού και αργότερα της γυναίκας.

Εκτός από την τοπική τους δράση στην ωοθήκη, τα οιστρογόνα έχουν και κεντρική δράση στην υπόφυση. Συγκεκριμένα, τα οιστρογόνα σε συνεργασία με την ινχιπίνη, μία μη στεροειδή ουσία που παράγεται στα κοκκιώδη κύτταρα των ωοθυλακίων, ασκούν αρνητική παλίνδρομη δράση στην έκκριση της FSH από την υπόφυση, προκαλώντας έτσι την ελάττωσή της. Έτσι, το ωοθυλάκιο, που στην αρχή του κύκλου είναι περισσότερο ώριμο βιοχημικά και παράγει μεγαλύτερα ποσά οιστρογόνων, αφενός μεν αυξάνει τη δεσμευτική του ικανότητα για την FSH, ώστε να

μπορέσει να αναπτυχθεί και να προκύψει το επικρατούν ωοθυλάκιο, αφετέρου δε μέσω της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης στην υπόφυση, προκαλεί την ελάττωση της παραγόμενης FSH. Με την ελάττωση της FSH σταματά η υποστήριξη της στα λιγότερο ανεπτυγμένα ωοθυλάκια, διακόπτεται η παραγωγή οιστρογόνων σε αυτά και παύει τόσο ο πολλαπλασιασμός των κοκκιωδών κυττάρων, όσο και η λειτουργία τους. Το αποτέλεσμα όλων αυτών είναι να οδηγούνται τα ωοθυλάκια σε ατρησία και εκφύλιση (2).

Τα στάδια του εμμηνορρυσιακού κύκλου είναι η παραγωγική ή θυλακιώδης φάση, που αναφέρθηκε παραπάνω, και η εκκριτική φάση του ενδομητρίου. Η εκκριτική ή ωχρινική φάση αρχίζει από την ωοθυλακιόρρηξια, οπότε παράγεται προγεστερόνη από το ωχρό σωματίο και φθάνει μέχρι τη νέα εμμηνορρυσία, εάν δεν επέλθει γονιμοποίηση του απελευθερωμένου ωαρίου (1). Κατά την ωχρινική φάση, τα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης αυξάνουν θεαματικά. Τα υψηλά επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης προάγουν την ωρίμανση του ενδομητρίου, το οποίο κατά τη θυλακιώδη φάση είχε υπερπλασθεί με σύγχρονο ευθυσιασμό των αδένων του και παραγωγή λεπτόρρευστου εκκρίματος. Υπό την επίδραση της προγεστερόνης που παράγεται από το ωχρό σωματίο, οι αδένες του ενδομητρίου γίνονται ελικοειδείς με συσσώρευση παχύρρευστων εκκριμάτων (13). Αυτό συμβαίνει έτσι ώστε το ενδομήτριο να είναι έτοιμο να υποδεχθεί το γονιμοποιημένο ωάριο. Το ωχρό σωματίο μπορεί να διατηρήσει σταθερή την παραγωγή της προγεστερόνης, αλλά μόνο για ένα περιορισμένο χρονικό διάστημα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η έκκριση της LH, από την οποία εξαρτάται η επιβίωση του ωχρού σωματίου, αναστέλλεται ταχέως από τα υψηλά επίπεδα των οιστρογόνων και πιθανώς και της προγεστερόνης. Η φάση του ωχρού σωματίου διαρκεί 14 ημέρες (2).

Όταν γίνεται ωοθυλακιόρρηξια και παράγεται ωάριο και προγεστερόνη από το ωχρό σωματίο, ο εμμηνορρυσιακός κύκλος λέγεται διφασικός. Όταν δε γίνεται ωοθυλακιόρρηξια και δεν παράγεται ωχρό σωματίο, το ενδομήτριο μένει αμετάβλητο στην παραγωγική φάση μέχρι την εμμηνορρυσία. Ο κύκλος αυτός λέγεται μονοφασικός.

Στο διφασικό κύκλο μετά την ωοθυλακιόρρηξια και την έξοδο του ωαρίου το εναπομείναν τμήμα του ωοθυλακίου παράγει οιστρογόνα και ωχρίνη (προγεστερόνη), γι' αυτό και λέγεται ωχρό σωματίο. Το ωχρό σωματίο είναι χρήσιμο σε περίπτωση

γονιμοποίησης του ωαρίου, για την ανάπτυξη του γονιμοποιημένου ωαρίου σε έμβρυο (1).

Εάν το ωάριο γονιμοποιηθεί και εμφυτευθεί, ο αναπτυσσόμενος πλακούντας παράγει μια ορμόνη που μοιάζει με τη LH και ονομάζεται ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (human chorionic gonadotropin, hCG). Αντίθετα με την έκκριση της LH από τα γοναδοτρόφα του προσθίου λοβού της υπόφυσης, η έκκριση της hCG από τον πλακούντα, δεν αναστέλλεται από τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης. Η hCG συντηρεί το ωχρό σωματίο για ένα διάστημα 8-10 εβδομάδων, δηλαδή μέχρι να αναπτυχθεί πλήρως η ικανότητα του πλακούντα παραγωγής προγεστερόνης. Τότε πλέον, τα επίπεδα της hCG πέφτουν και ο πλακούντας αναλαμβάνει το ρόλο της κύριας θέσης παραγωγής προγεστερόνης, γεγονός που εκφράζει την κοινή προσπάθεια του εμβρύου και της μητέρας να διατηρήσουν την εγκυμοσύνη (13).

Σε περίπτωση όμως μη ανάπτυξης εγκυμοσύνης, το ωχρό σωματίο νεκρώνεται και η όλη διαδικασία της προετοιμασίας του ενδομητρίου αποτυγχάνει, γεγονός που εκδηλώνεται με την ελάττωση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης του αίματος και την απόπτωση του ενδομητρίου, δηλαδή με την αποβολή του με τη μορφή εμμηνορρυσίας. Ο κύριος ρόλος της προγεστερόνης είναι να ελέγχει και να ρυθμίζει το αποτέλεσμα της επίδρασης των οιστρογόνων, ώστε το ενδομήτριο να μην αναπτύσσεται γρήγορα και άσκοπα. Αυτό θα συνέβαινε αν εξακολουθούσε μέχρι το τέλος του κύκλου η επίδραση των οιστρογόνων χωρίς προγεστερόνη. Η φύση όμως φαίνεται να κάνει σχετική οικονομία, όπως άλλωστε συμβαίνει και όταν η γυναίκα εξέρχεται από την αναπαραγωγική ηλικία, με τη μείωση των θηλυκών ορμονών, που δεν είναι πλέον απαραίτητες για κάτι λειτουργικά χρήσιμο (1).

Η έναρξη της εμμηνορρυσίας σηματοδοτεί το ναδίρ των επιπέδων των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, το τέλος του προηγούμενου κύκλου και την έναρξη της ωρίμανσης μιας νέας ομάδας ωοθυλακίων για τον επόμενο μηνιαίο κύκλο (13). Εμφανίζεται σε τακτά χρονικά διαστήματα, συνήθως κάθε μήνα μετά την ωρίμανση των κοριτσιών στην εφηβεία σε ηλικία 12-15 ετών. Σπανιότερα εμφανίζεται πρώιμα στην ηλικία των 10 ετών ή καθυστερημένα μετά την ηλικία των 16 ετών (1).

## 1.2 ΚΛΙΜΑΚΤΗΡΙΟΣ – ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

Η μεταβατική περίοδος της κλιμακτηρίου, στο τέλος της 4<sup>ης</sup> δεκαετίας της ζωής της γυναίκας, κλείνει την περίοδο της δυνητικά αναπαραγωγικής περιόδου και ξεκινά τη φάση της μη πλέον αναστρέψιμης διακοπής της ωρίμανσης των ωοθυλακίων, της ωορρηξίας και της δημιουργίας του ωχρού σωματίου (11). Συγκεκριμένα, στην κλιμακτήριο οι ωοθήκες της γυναίκας περιέχουν μόνο περί τα 8000 ωοθυλάκια, σε σύγκριση με τα εκατομμύρια που είχε στην αρχή της ζωής της. Από τα εναπομείναντα ωοθυλάκια ελάχιστα ωριμάζουν και καταλήγουν σε ωοθυλακιορρηξία με απελευθέρωση ώριμου ωαρίου ικανού για γονιμοποίηση. Επομένως, οι περισσότεροι εμμηνορρυσιακοί κύκλοι είναι ανωορρηκτικοί και μονοφασικοί, λόγω της μη παραγωγής προγεστερόνης. Αυτό είναι ο λόγος που οι ορμόνες της υπόφυσης παράγονται σε μεγαλύτερες ποσότητες, στην προσπάθειά τους να ερεθίσουν τα ωοθυλάκια των ωοθηκών. Ωστόσο, η ωοθυλακιορρηξία δε γίνεται σε κάθε καταμήνιο κύκλο και η εμμηνορρυσία δεν εμφανίζεται σταδιακά.

Ο ορμονικός προσδιορισμός των ορμονών της υπόφυσης και γενικότερα όλων των ορμονών που εμπλέκονται στον εμμηνορρυσιακό κύκλο, συμβάλλει στη διαπίστωση ότι μία γυναίκα βρίσκεται στην κλιμακτήριο και οδηγείται στην εμμηνόπαυση. Η ορμόνη που αυξάνεται χαρακτηριστικά στην εμμηνόπαυση είναι η FSH (θυλακιοτρόπος). Η ορμόνη αυτή ανέρχεται σε επίπεδο >40 U/ml και αποτελεί εξέταση που θέτει τη διάγνωση της εμμηνόπαυσης (1).

Ετυμολογικά, η λέξη «εμμηνόπαυση» σημαίνει το σταμάτημα της εμμηνορρυσίας και αναφέρεται στην τελευταία εμμηνορρυσία που επήλθε τουλάχιστον πριν από ένα έτος, για την οποία δε συνέτρεχε καμία παθολογική ή άλλη φυσιολογική αιτία (5). Η ηλικία που θα επέλθει η εμμηνόπαυση πιστεύεται ότι είναι γενετικά προκαθορισμένη σε αντίθεση με την εμμηναρχή, η οποία σχετίζεται με το σωματικό βάρος και την οστική μάζα (6, 8). Η εμμηνόπαυση υπό φυσιολογικές συνθήκες εμφανίζεται ανάμεσα στις ηλικίες 38 και 57 ετών, με μεγαλύτερη συχνότητα την ηλικία των 50 ετών (kalantaridou et al., 2002)(3). Μόνο το 5% των γυναικών έχει εμμηνόπαυση πριν την ηλικία των 40 ετών (1). Για τις γυναίκες του Δυτικού κόσμου, η μέση ηλικία που επέρχεται η πλήρης και οριστική διακοπή της εμμήνου ρύσεως είναι τα 51 χρόνια, με φυσιολογική διασπορά και 95% περιθώρια αξιοπιστίας τα 45-55 χρόνια (8). Κατά μέσο όρο οι γυναίκες με εμμηνορρυσιακό κύκλο μικρότερο των 26 ημερών εμφανίζουν εμμηνόπαυση στα 49 τους χρόνια, ενώ

οι γυναίκες με εμμηνορρυσιακό κύκλο άνω των 33 ημερών στα 51,4 χρόνια. Οι πολύτοκες γυναίκες φαίνεται να παρουσιάζουν την εμμηνόπαυση 1 περίπου χρόνο αργότερα από τις άτοκες (1). Παρόλα αυτά, υπάρχουν και βιβλιογραφικές πηγές που αναφέρουν ότι η ηλικία της εμμηνόπαυσης δε σχετίζεται και δεν επηρεάζεται από τις εγκυμοσύνες, όπως επίσης και από το θηλασμό, την αναστολή της ωοθυλακιωρρηξίας με αντισυλληπτικά δισκία, το βάρος, την ηλικία της εμμηναρχής ή την ηλικία της τελευταίας εγκυμοσύνης. Επηρεάζεται όμως αρνητικά από την υπερβολική χρήση καπνού (6, 8). Οι γυναίκες που καπνίζουν μπορεί να έχουν εμμηνόπαυση 1-2 χρόνια νωρίτερα, επειδή προκαλείται καταστροφή των ωοθυλακίων, εξαιτίας της αρνητικής επίδρασης του καπνού στις ωοθήκες. Επιπρόσθετα, η κληρονομικότητα φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση της εμμηνόπαυσης. Σύμφωνα με αυτό, οι κόρες εμφανίζουν εμμηνόπαυση συνήθως λίγο αργότερα από τις μητέρες τους. Από την άλλη πλευρά, η εμφάνιση της ήβης γίνεται πιο πρόωμα (1).

Η εμμηνόπαυση διακρίνεται σε φυσιολογική, όταν επέρχεται φυσιολογικά, και σε τεχνητή, όταν οφείλεται είτε σε χειρουργική αφαίρεση των ωοθηκών, είτε σε ιατρογενετική αφαίρεση της ωοθηκικής λειτουργίας (π.χ. χημειοθεραπεία ή ραδιοθεραπεία). Ωστόσο, υπεισέρχονται και άλλοι παράγοντες, όπως οικογενείς, φυλετικοί και γενετικοί, που μπορούν να επηρεάσουν το χρόνο εμφάνισής της (5).

Πρόωρη θεωρείται η εμμηνόπαυση που εμφανίζεται όταν η εμμηνορρυσία σταματήσει πριν από την ηλικία των 45 ετών (1). Μερικοί επιστήμονες όμως, προσδιορίζουν την ηλικία των 40 ετών ως οριοθέτηση (5). Συχνά, για την ίδια κατάσταση χρησιμοποιείται και ο όρος πρόωρη ωοθηκική βλάβη, με σκοπό την αποφυγή της επιβάρυνσης στην ψυχολογία της γυναίκας (6). Ως παράγοντες για την εμφάνιση πρόωρης εμμηνόπαυσης θεωρούνται:

- Η χειρουργική αφαίρεση των ωοθηκών.
- Η ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία για καρκίνο.
- Οι σοβαρές λοιμώξεις που καταστρέφουν τις ωοθήκες.
- Η αυτοάνοση νόσος που καταστρέφει τις ωοθήκες (1).

Έχει βρεθεί ότι εκτός από τις γυναίκες που καπνίζουν, η εμμηνόπαυση επέρχεται γρηγορότερα και σε γυναίκες με σύνδρομο Down (5). Επιπλέον, οι γυναίκες που έχουν χαμηλό σωματικό βάρος έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν πρόωρη εμμηνόπαυση. Ακόμη, η ψυχογενής ανορεξία μπορεί να προκαλέσει δευτεροπαθή αμηνόρροια. Στις παχύσαρκες όμως γυναίκες, συνήθως καθυστερεί η εμφάνιση της εμμηνόπαυσης, διότι τα λιπώδη κύτταρα



αρωματοποιούνται και παράγονται περισσότερα οιστρογόνα, με αποτέλεσμα οι υπέρβαρες γυναίκες να βιώνουν λιγότερα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα (1). Ενδεικτικά αναφέρεται ότι ενώ σε μία αδύνατη μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα το ποσοστό της ανδροστενδιόνης που μετατρέπεται σε οιστρόνη ανέρχεται στο 1,5% της παραγωγής, με συνέπεια την παραγωγή 40μg περίπου οιστρόνης ημερησίως, στην περίπτωση μίας παχύσαρκης το αντίστοιχο ποσοστό είναι 7%, με αποτέλεσμα να παράγονται περίπου 200μg οιστρόνης (Rannevik et al, 1995) (6). Βέβαια, η ευεργετική επίδραση του μεγαλύτερου σωματικού βάρους αντισταθμίζεται από τις επιπτώσεις της παχυσαρκίας, που είναι στην πλειοψηφία τους πιο επιβαρυντικές από τα συμπτώματα της έλλειψης οιστρογόνων (1).

### **1.2.1 ΣΤΑΔΙΑ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ**

Η εμμηνόπαυση διακρίνεται στα εξής στάδια:

- A. Προεμμηνόπαυση
- B. Περιεμμηνόπαυση
- Γ. Μετεμμηνόπαυση

Η προεμμηνόπαυση αρχίζει αρκετά χρόνια πριν από την εμμηνόπαυση και διαρκεί μέχρι την εμμηνόπαυση. Η φάση αυτή μπορεί να είναι ασυμπτωματική. Συνήθως όμως παρατηρούνται ενδοκρινικές διαταραχές με ανωμαλίες της εμμηνορρυσίας (ακανόνιστος κύκλος), εξάψεις, νυκτερινές εφιδρώσεις και αλλαγές της ψυχικής διάθεσης, κυρίως εκνευρισμός και στενοχώρια (1, 11).

Η περιεμμηνόπαυση αποτελεί τη μεταβατική περίοδο που μεσολαβεί μεταξύ προ- και μετεμμηνόπαυσης (11). Αρχίζει με την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων της κλιμακτηρίου και διαρκεί μέχρι και ένα χρόνο μετά την τελευταία εμμηνορρυσία της γυναίκας. Στη διάρκεια αυτού του χρόνου η εμμηνορρυσία γίνεται σποραδική και ανώμαλη (μικρότερη ροή και διάρκεια) μέχρι να σταματήσει τελείως. Βέβαια, έχει βρεθεί ότι ένα μικρό ποσοστό γυναικών, που ανέρχεται περίπου στο 10%, συνεχίζει να έχει φυσιολογικούς κύκλους μέχρι να επέλθει η παύση της εμμηνορρυσίας (Muster et al, 1992)(6). Μετά την πάροδο ενός έτους από τη μη εμφάνιση των καταμήνιων κύκλων, η κατάσταση χαρακτηρίζεται ως εμμηνόπαυση και σηματοδοτείται από τη σημαντική μείωση της παραγωγής οιστρογόνων, την ωθηκική ανεπάρκεια και την εμφάνιση κάποιων συμπτωμάτων, όπως ανησυχία, αϋπνία, ξηρότητα και ατροφία του

κολπικού επιθηλίου, διαταραχές από το ουροποιητικό, λέπτυνση και εκφύλιση του δέρματος (1).

Η μετεμμηνόπαυση αρχίζει από την εμμηνόπαυση και διαρκεί μέχρι το 65ο έτος της ηλικίας. Εκδηλώνεται με συμπτώματα διαφορετικής έντασης, όπως εξάψεις, εφιδρώσεις, ταχυκαρδία, υψηλή αρτηριακή πίεση, αύξηση βάρους, καθώς και οστεοπόρωση, η οποία αναπτύσσεται σταδιακά και συνήθως αρκετά χρόνια αργότερα (5).

Έχει παρατηρηθεί ότι στο 85% των εμμηνοπαυσιακών γυναικών εκδηλώνονται συμπτώματα, που οφείλονται στην έλλειψη οιστρογόνων. Το υπόλοιπο 15% δεν προσβάλλεται από κανένα σύμπτωμα, είτε εξαιτίας μειωμένης οιστρογονοευαισθησίας, είτε λόγω παραγωγής οιστρογόνων από αρωματοποίηση ανδρογόνων, που παράγονται από τις ωοθήκες ή τα επινεφρίδια, με εξαίρεση τη διακοπή της εμμηνορρυσίας. Η εμφάνιση της συμπτωματολογίας της εμμηνόπαυσης είναι πολυπαραγοντικό φαινόμενο και φαίνεται να σχετίζεται και με τη μόρφωση, τη συμμετοχή σε πολλαπλές δραστηριότητες, την εργασία έξω από το σπίτι, καθώς και με το ψυχικό σθένος της γυναίκας (1, 6).

### **1.2.2 ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΜΑΚΤΗΡΙΟ-ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ**

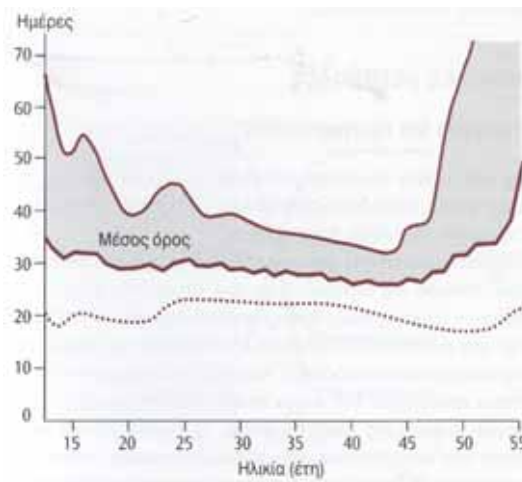
Η γήρανση των ωοθηκών οδηγεί σε σταδιακή μείωση της ανταπόκρισης των ωοθυλακίων στην FSH και η έκκριση οιστρογόνων μειώνεται. Καθώς τα επίπεδα των οιστρογόνων συνεχίζουν να μειώνονται, η ανασταλτική δράση επί της υπόφυσης μειώνεται, με αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής της FSH κατά την κλιμακτήριο. Επίσης, η μη ανάπτυξη των ωοθυλακίων οδηγεί στη μη παραγωγή της ανασταλτίνης (ινχιμπίνης) από τα κοκκώδη κύτταρα, με αποτέλεσμα η έκκριση της LH στην κυκλοφορία να αυξάνεται και η αιχμή της στο μέσο του κύκλου να εξαφανίζεται, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ανωορρηκτικών κύκλων. Καθώς η ωοθηκική λειτουργία φθίνει, η ωορρηξία παύει εντελώς. Η απουσία ωχρών σωματίων οδηγεί σε μείωση της έκκρισης προγεστερόνης και τελικά τα επίπεδα των οιστρογόνων μειώνονται τόσο, ώστε η εμμηνορρυσία γίνεται ακανόνιστη και τελικά σταματά (4).

Αρχικά αυξάνονται τα επίπεδα της FSH και στη συνέχεια η LH, με τις μεγαλύτερες δυνατές τιμές να παρατηρούνται 3 χρόνια από την έναρξη της

εμμηνόπαυσης, τα οποία όμως στη συνέχεια παρουσιάζουν βαθμιαία μείωση. Σε μία εμμηνοπαυσιακή γυναίκα τα επίπεδα της FSH φθάνουν να είναι μεγαλύτερα από 40 U/ml, με τη φυσιολογική διακύμανση να είναι από 16 μέχρι 40 U/ml, ενώ η LH είναι δυνατό να παραμείνει και στα ίδια επίπεδα και ο λόγος FSH/LH να είναι μεγαλύτερος από τη μονάδα (1). Η έκκριση της FSH ελέγχεται κυρίως από την ινχιμπίνη, της οποίας τα επίπεδα μειώνονται δραστικά μετά την εμμηνόπαυση, από τη στιγμή που η ινχιμπίνη παράγεται από τα κοκκιώδη κύτταρα, με σκοπό τη δημιουργία ωοθυλακίων κατά την παραγωγική φάση του κύκλου. Αξίζει να αναφερθεί ότι η αρχική πτώση των επιπέδων της ινχιμπίνης αποτελεί το πρώτο σημάδι για τη μείωση της ωοθηκικής λειτουργίας. Όσο αφορά την LH, ο λόγος που μπορεί να παραμείνει αμετάβλητη είναι διότι τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη είναι αρκετά για να διατηρήσουν την παλίνδρομη αλληλορυθμισμό της LH (6).

Στην προεμμηνόπαυση παρατηρείται αυξημένος ρυθμός απώλειας ωοθυλακίων μέχρι την τελική εξαφάνισή τους. Το φαινόμενο αυτό ξεκινά όταν ο συνολικός αριθμός ωοθυλακίων είναι γύρω στις 25.000 στην ηλικία των 38 ετών. Τα ωοθυλάκια σε αυτήν την ηλικία υστερούν σε ποιότητα και εκκριτική ικανότητα της ανασταλτίνης από τα κοκκιώδη κύτταρα.

Ο εμμηνορρυσιακός κύκλος, η μεταβολή του οποίου σε σχέση με την ηλικία (κατά Vollmann) παρουσιάζεται στο παρακάτω διάγραμμα, στη φάση της προεμμηνόπαυσης, αυξάνει σε διάρκεια λόγω επιμήκυνσης της παραγωγικής φάσης. Από την άλλη πλευρά, η εμμηνορρυσία συχνά εμφανίζει μεγαλύτερη ροή και διάρκεια. Παράλληλα, ολοένα και περισσότεροι κύκλοι γίνονται ανωοθυλακιόρρηκτικοί. Έχει βρεθεί από έρευνες ότι μεταξύ 26<sup>ου</sup> και 40<sup>ου</sup> έτους της ηλικίας, 3-7% των κύκλων είναι ανωορρηκτικοί και μεταξύ 41<sup>ου</sup> και 50<sup>ου</sup> έτους, το ποσοστό αυξάνεται στο 12-15% των κύκλων (11). Αυτή η κατάσταση στο σύνολό της οδηγεί σε διαταραχές της εμμηνορρυσίας, που προοδευτικά επιδεινώνονται με την αύξηση της ηλικίας. Γενικά, η μείωση του αριθμού των ωοθυλακίων και η απώλεια ανταπόκρισης των ωοθηκών στις γοναδοτροπίνες (FSH και LH) είναι ο κύριος λόγος παύσης της ωοθηκικής λειτουργίας και εμφάνισης της εμμηνόπαυσης.



Τα οιστρογόνα που παράγονται στην εμμηνόπαυσιακή γυναίκα είναι ελάχιστα και γι' αυτό ακόμα και με την αφαίρεση των ωοθηκών δε διαπιστώνεται μεγαλύτερη πτώση των οιστρογόνων, αλλά ούτε υπάρχει και έντονη συμπτωματολογία λόγω στέρησης των οιστρογόνων (9).

Η εμμηνόπαυσιακή γυναίκα παράγει οιστρογόνα από μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα, που είναι κυρίως η οιστρόνη (30-70 pg/ml) και η οιστραδιόλη (10-15 pg/ml). Το στρώμα των ωοθηκών και τα κύτταρα της πύλης αποτελούν πηγές για τη σύνθεση των ανδρογόνων και της ανδροστενδιόνης. Η σχετικά όμως μικρή ποσότητα ανδροστενδιόνης που παράγεται κατά την αναπαραγωγική φάση από τις ωοθήκες, μετεμμηνόπαυσιακά μειώνεται περαιτέρω κατά 40%. Επίσης, ανδρογόνα παράγονται και στα επινεφρίδια και ιδιαίτερα σε καταστάσεις stress.

Η εκτός των ωοθηκών παραγωγή οιστρόνης από την ανδροστενδιόνη (συντίθεται κυρίως στα επινεφρίδια), της οποίας η σύνθεση ανέρχεται στο μισό των προεμμηνόπαυσιακών τιμών, αποτελεί το αποφασιστικό και ποσοτικά σημαντικότερο μεταβολικό προϊόν για την ενδογενή μετεμμηνόπαυσιακή τροφοδοσία με οιστρογόνα. Η αρωματοποίηση γίνεται στον υποδόριο λιπώδη ιστό με τη δράση της αρωματάσης των δικτυοκυττάρων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η οιστρόνη να βρίσκεται σε πιο αυξημένα επίπεδα από την 17β-οιστραδιόλη, που είναι και το κατ' εξοχή δραστικό οιστρογόνο, στο οποίο τελικά μετατρέπεται και η οιστρόνη προκειμένου να δράσει. Στη συνέχεια, η 17β-οιστραδιόλη μετατρέπεται και πάλι σε οιστρόνη. Συνεπώς, η οιστρόνη αποτελεί το κυριότερο μετεμμηνόπαυσιακό οιστρογόνο (6, 11).

Γενικά η πτώση των οιστρογόνων, όπως ήδη αναφέρθηκε, οδηγεί στη συμπτωματολογία της κλιμακτηρίου και της εμμηνόπαυσης. Στην εκδήλωση των εμμηνόπαυσιακών συμπτωμάτων συμβάλλει η αύξηση της έκκρισης της FSH, καθώς

φαίνεται να συνδέεται με την αύξηση της έκκρισης ορισμένων από τις υποφυσιοτρόπες ορμόνες. Σε αυτές περιλαμβάνονται η αυξητική ορμόνη, η θυροειδοτρόπος ορμόνη (TSH) και η φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (ACTH). Έχει βρεθεί ότι αύξηση των επιπέδων της αυξητικής ορμόνης μετά την εμμηνόπαυση μπορεί ενδεχομένως, να οδηγήσει σε παχυσαρκία και μεγαλακρία. Επίσης, μπορεί να προκληθεί αύξηση της αθηρωμάτωσης του αρτηριακού συστήματος, η οποία και συνεπάγεται αύξηση της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου και άλλων αγγειακών νόσων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η αύξηση της TSH σε συνδυασμό με τη διαταραγμένη ισορροπία οιστρογόνων – γοναδοτροπινών, συχνά προκαλεί εξάψεις και έντονη εφίδρωση λόγω αγγειοκινητικής αστάθειας. Επιπλέον, η συναισθηματική αστάθεια μπορεί επίσης να σχετίζεται με την επίδραση της TSH στα όργανα στόχους της. Η αύξηση της ACTH τέλος, οδηγεί σε υπερέκκριση φλοιοεπινεφριδιακών ανδρογόνων, τα οποία φαίνεται να ευθύνονται για την πρόκληση υπερτρίχωσης, κυρίως του προσώπου (4).

Παρά την πτώση των οιστρογόνων, η εμμηνόπαυσιακή γυναίκα προσπαθεί να διατηρήσει τα γεννητικά όργανα και τα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά του φύλου της σε καλή κατάσταση με τη συμβολή στην παραγωγή οιστρογόνων από τα επινεφρίδια και το λιπώδη ιστό του οργανισμού της. Τόσο το στρώμα, όσο και τα κύτταρα της πύλης της ωοθήκης με την πάροδο του χρόνου εξαντλούνται και παρά τη μεγάλη αύξηση των γοναδοτροπινών (FSH, LH) δεν παράγονται πλέον οιστρογόνα. Με την αύξηση της ηλικίας, ακόμα και η παραγωγή οιστρογόνων από τα επινεφρίδια γίνεται ελάχιστη, με αποτέλεσμα να είναι πλέον δύσκολη η διατήρηση των λειτουργιών, όπως και των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου.

Η εμφάνιση επομένως, των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης σχετίζεται με το ηλικιακό ανδρογόνα/οιστρογόνα, το οποίο αυξάνεται αναλογικά με την ηλικία. Οι ορμονικές μεταβολές είναι περισσότερο έκδηλες στην περίπτωση της χειρουργικής αφαίρεσης των εν λειτουργία ωοθηκών, όπου η απότομη μείωση των οιστρογόνων και των ανδρογόνων οδηγεί σε χειρουργική πρόωρη εμμηνόπαυση (11). Συνεπώς, για την αντιμετώπιση τέτοιων σοβαρών καταστάσεων, αλλά και σε κάποιες άλλες περιπτώσεις, επιλέγεται η θεραπεία ορμονικής αποκατάστασης, στην οποία θα αναφερθούμε εκτενέστερα σε επόμενο κεφάλαιο (1).

### 1.3 ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, πολλοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η εμμηνόπαυση αποτελεί σύνθετη ενδοκρινοπάθεια, στην οποία τα συμπτώματα είναι επακόλουθα της υποθαλαμο-υποφυσιο-ωοθηκικής διαταραχής και διακρίνονται σε ορμονοεξαρτώμενα και μη. Στα πλαίσια αυτά, ορμονοεξαρτώμενα συμπτώματα θεωρούνται η ατροφία του ουρογεννητικού συστήματος-δέρματος, οι διαταραχές της εμμηνορρυσίας, οι αγγειοκινητικές διαταραχές και η οστεοπόρωση. Ως πιθανά ορμονοεξαρτώμενα αναφέρονται η καρδιαγγειακή νόσος και τα ψυχογενή – ψυχοσωματικά συμπτώματα, ενώ η οστεοαρθρίτιδα – οστεοαρθροπάθεια και οι ψυχοσεξουαλικές διαταραχές δε φαίνεται να σχετίζονται με τις ορμονικές αλλαγές (1,4). Με άλλα λόγια, οι κλινικές εκδηλώσεις της εμμηνόπαυσης μπορούν να συνοψισθούν σε τρεις κατηγορίες με βάση την αιτιολογία τους: σε υποθαλαμικής, ψυχογενούς και μεταβολικής αιτιολογίας. Η ηλικία έναρξης και η ένταση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης δεν είναι ταυτόσημη σε όλες τις γυναίκες, καθώς σε άλλες η διακοπή της παραγωγής οιστρογόνων συμβαίνει απότομα, ενώ σε άλλες σταδιακά. Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι σε κάποιες περιπτώσεις είναι δυνατό σε αυτήν την περίοδο να εμφανίζεται συμπτωματολογία που αποδίδεται στην εμμηνόπαυση, τα οποία συμπτώματα όμως να μην έχουν άμεση συσχέτιση με αυτή (8).

Πιο συγκεκριμένα, σχετικά με τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης αναφέρονται τα παρακάτω:

#### **Διαταραχές εμμηνορρυσίας**

Στην κλιμακτήριο παρατηρούνται ανωμαλίες στον εμμηνορρυσιακό κύκλο, που περιλαμβάνουν αρχικά συνήθως τη βράχυνση αυτού, λόγω σμίκρυνσης της χρονικής διάρκειας της παραγωγικής φάσης. Είναι όμως δυνατό να εμφανίζονται ανωμαλίες και στη διάρκεια της εμμηνορρυσίας, ώστε να εμφανίζεται καθυστερημένα με συχνότητα κάθε 6 εβδομάδες σε πρώτο στάδιο ή κάθε 3 έως 6 μήνες στο τέλος, ή μπορεί να εκδηλώνεται με ολιγομηνόρροια, αραιομηνόρροια και τελικά αμηνόρροια. Έχουν καταγραφεί όμως και περιπτώσεις, όπου η εμμηνορρυσία συνεχίζεται κανονικά μέχρι να εγκατασταθεί η εμμηνόπαυση χωρίς καμία προειδοποίηση. Οι διαταραχές αυτές της εμμηνορρυσίας ως προς τη διάρκεια, την

ποσότητα και το χρόνο επανεμφάνισης είναι σκόπιμο να λαμβάνονται υπόψη και να ελέγχονται (1,6).

Παλαιότερα, η θεραπευτική αντιμετώπιση της σοβαρής αιμορραγίας ήταν η υστερεκτομή. Σήμερα όμως, στις περιπτώσεις όπου έχει ελεγχθεί και αποκλειστεί το ενδεχόμενο ύπαρξης καρκίνου, μπορεί να γίνει αναστολή της εμμηνορρυσίας για μεγάλο χρονικό διάστημα (3-6 μήνες) με τη χορήγηση προγεστερόνης, νταναζόλης ή ανάλογα της GnRH, που μπορούν να μειώσουν την αιμορραγία ή να τη σταματήσουν. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθούν στεροειδείς ορμόνες με τη μορφή αντισυλληπτικού δισκίου για τη θεραπευτική αντιμετώπιση σοβαρών αιμορραγιών.

Η αύξηση της ποσότητας ή της διάρκειας της εμμηνορρυσίας στην περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο αποτελεί απόλυτη ένδειξη για λεπτομερειακή έρευνα, καθώς υπάρχει ενδεχόμενο να υποκρύπτει λανθάνουσες καταστάσεις, που πιθανόν υποδηλώνουν κακοήθεια.

Για τον έλεγχο όλων αυτών των ανωμαλιών, όσο αφορά την εμμηνορρυσία, πραγματοποιείται στις μέρες μας διακολπική υπερηχογραφία και άλλες μέθοδοι, όπως ορμονικός και λοιπός εργαστηριακός έλεγχος, προκειμένου να ελεγχθεί το ενδομήτριο για την ύπαρξη κάποιας υπερπλασίας ή ακόμη και καρκίνου εντοπισμένου στο ενδομήτριο ή στον τράχηλο. Φυσικά, δε θα πρέπει να παραλείπονται η εξέταση κατά Παπανικολάου, καθώς και ο έλεγχος για εγκυμοσύνη (1).

Από την άλλη πλευρά, μεγάλης διάρκειας αμηνόρροιες μπορεί να συμβούν εξαιτίας υπερβολικής απώλειας βάρους, νευρογενούς ανορεξίας, υπερθυρεοειδισμού και άλλων καταστάσεων, που δεν έχουν σχέση με τη εμμηνόπαυση και τη συμπτωματολογία αυτής (6).

### **Αγγειοκινητικές διαταραχές**

Αποτελούν το πλέον συχνό και χαρακτηριστικό σύμπτωμα της εμμηνόπαυσης (8). Οι εξάψεις, οι νυχτερινές εφιδρώσεις και η ταχυπαλμία αποτελούν ξαφνικές επεισοδιακές αγγειοκινητικές διαταραχές με αγγειοδιαστολή. Πρόκειται για όρους, που κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί και αποδίδουν την ίδια οντότητα. Ως έξαψη ορίζεται μία υποκειμενική επαναλαμβανόμενη παροδική κατάσταση με αίσθημα θερμότητας και εφίδρωση, που συχνά συνοδεύεται από αίσθηση παλμών, άγχος και μερικές φορές ρίγος (7). Τα αγγειοκινητικά αυτά φαινόμενα ξεκινούν από το κεφάλι

και διαχέονται σε όλο το σώμα. Η ταχυπαλμία και το αίσθημα παλμών συνδέονται με αυξημένη αδρεναλίνη, ενώ οι εξάψεις με αυξημένα επίπεδα νοραδρεναλίνης (1).

Η διάρκεια μιας έξαψης ποικίλλει από μερικά δευτερόλεπτα έως μερικά λεπτά (1 - 4 λεπτά), ενώ σπανίως μπορεί να διαρκέσει περισσότερο από μία ώρα (7). Συνήθως, οι εξάψεις είναι μικρής διάρκειας στην περίοδο πριν από την εμμηνόπαυση, ενώ μετά την εμμηνόπαυση αυξάνουν σε διάρκεια και ένταση (1). Περισσότερο από το 75 – 80% των γυναικών θα υποστούν τη δοκιμασία των εξάψεων για διάστημα μεγαλύτερο του έτους, ενώ το 45% των γυναικών θα συνεχίσει να υποφέρει για πέντε έως δέκα χρόνια (Merzow et al, 1993, Hurd W., 1996, Sperrof et al, 1994) (7). Η συχνότητα εμφάνισής τους κυμαίνεται από μία φορά την ημέρα μέχρι και τρεις φορές την ώρα. Παρόλα αυτά, οι εξάψεις δεν είναι βλαβερές, μπορεί να παρουσιάζονται ακανόνιστα ή με περιοδικότητα και σταδιακά εξαφανίζονται (11).

Οι εξάψεις οφείλονται, κατά μία θεωρία σε χημικές ουσίες, όπως οι προσταγλανδίνες και οι κατεχολαμίνες, που απελευθερώνονται και κυκλοφορούν στο αίμα προκαλώντας αγγειοδιαστολή και αίσθημα θερμότητας. Άλλοι επιστήμονες συσχετίζουν τις εξάψεις με την πτώση των οιστρογόνων. Σύμφωνα με αυτό, η ελάττωση των οιστρογόνων οδηγεί στην αύξηση της νορεπινεφρίνης και της GnRH. Τα επίπεδα των κυκλοφορούντων ορμονών οιστρώνης και οιστραδιόλης δε διαφοροποιούνται πριν και μετά την έξαψη. Στην έξαψη επέρχεται για ένα λεπτό περιφερική αγγειοδιαστολή και εφίδρωση, λόγω της ενεργοποίησης του θερμορυθμιστικού κέντρου και της παροδικής αύξησης του συμπαθητικού τόνου (1).

Οι πλέον σοβαρές εξάψεις εμφανίζονται με τη συνύπαρξη έντονου άγχους, ενώ είναι συχνότερες κατά τη διάρκεια της νύχτας, οπότε και χαρακτηρίζονται ως νυκτερινές εφιδρώσεις, με αποτέλεσμα να δυσκολεύουν τον ύπνο. Η πλειοψηφία των γυναικών έχουν εξάψεις, όταν βρίσκονται σε κατάσταση υπερέντασης, καθώς και μετά από μεγάλη κατανάλωση – κατάχρηση καφέ, τσάι, αλκοόλ (7).

### **Ατροφίες γεννητικού συστήματος και δέρματος**

Στην εμμηνόπαυση επέρχεται εκφύλιση και ατροφία του δέρματος και των βλεννογόνων των ουρογεννητικών οργάνων, που οδηγεί σε ατροφία του κολπικού επιθηλίου. Στο πρόσωπο και το σώμα, η ατροφία του δέρματος εκδηλώνεται με την παρουσία ρυτίδων. Στα πλαίσια αυτά, το δέρμα λεπτύνεται, ξεραίνεται, ατροφεί και παρουσιάζει ρυτίδες, ενώ οι υποδόριοι αδένες παράγουν λιγότερα λιπαντικά έλαια και



η σύνθεση του κολλαγόνου και της ελαστίνης γίνεται με βραδύτερο ρυθμό. Επίσης, τα μελανοκύτταρα σταματούν να παράγουν προστατευτικές ουσίες για το δέρμα. Η «γήρανση» αυτή του δέρματος, που γίνεται περισσότερο έκδηλη με την αύξηση της ηλικίας, δεν είναι μόνο επακόλουθη της μείωσης των θηλυκών ορμονών, αλλά και των περιβαλλοντικών τοξικών παραγόντων, της μολυσμένης ατμόσφαιρας, όπως και της υπερβολικής έκθεσης στον ήλιο (1, 5).

Η συνεχής παραγωγή ανδρογόνων από τις ωοθήκες έχει ως συνέπεια την εμφάνιση υπερτρίχωσης του άνω χείλους, των παρειών, καθώς και αραίωση των τριχών του εφηβαίου και της κεφαλής. Ακόμη, η μήτρα ατροφεί και οι σύνδεσμοι με τους μυς του περίνεου χαλαρώνουν, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε πρόπτωση της μήτρας (1).

Επιπλέον, η εκφύλιση και η ατροφία του δέρματος και των βλεννογόνων του ουρογεννητικού συστήματος προκαλεί ατροφία του κοιλιακού επιθηλίου, της ουρήθρας και της ουροδόχου κύστης. Αποτέλεσμα αυτών είναι η εκδήλωση κολπίτιδων, κυστίτιδων, ουρολοιμώξεων, δυσπαρέννοιας, αισθήματος καύσου κατά την ούρηση, συχνουρίας, ακράτειας ούρων και κυστεοουρηθρίτιδας. Έρευνες αναφέρουν ότι περισσότερο από το 50% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών πάσχουν από αυτού του είδους τα συμπτώματα (Milson & Molander 1998, Schaffer & Fantl 1996) (5).

Θα πρέπει τέλος, να σημειωθεί ότι μετά την εμμηνόπαυση, οι εκκρίσεις του κόλπου είναι περιορισμένες. Η ξηρότητα του κόλπου είναι εντονότερη σε ολική υστερεκτομή, λόγω του ότι δεν υπάρχουν εκκρίσεις από τον τράχηλο και τη μήτρα. Εξαιτίας της ελλιπούς λίπανσης, παρατηρούνται μείωση του πάχους και λέπτυνση του επιθηλίου του κόλπου (1). Επίσης, παρατηρούνται και αλλαγές στη βακτηριακή αποίκιση του κόλπου. Συγκεκριμένα, μετά την εμμηνόπαυση ο κόλπος αποικείται κυρίως από κοπρανώδη μικροχλωρίδα, σε αντίθεση με την πριν από την εμμηνόπαυση μικροχλωρίδα, που αποτελείται κυρίως από λακτοβάκιλλους, η παρουσία των οποίων στον κόλπο έχει βρεθεί ότι συμβάλλει στην προστασία έναντι κυστίτιδας και ουρηθρίτιδας (5).

### **Καρδιαγγειακά νοσήματα**

Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα, η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου ανάμεσα στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (1). Η ενδογενής

παραγωγή οιστρογόνων παρέχει προστασία έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, προφανώς εμποδίζοντας την πρόκληση αγγειακών βλαβών (10). Επιπλέον, τα οιστρογόνα έχουν αγγειοδιασταλτική δράση στα αιμοφόρα αγγεία (1).

Η μείωση της παραγωγής οιστρογόνων, που ακολουθεί τόσο τη φυσιολογική όσο και την τεχνητή εμμηνόπαυση, συνδέεται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Το ποσοστό εμφάνισης καρδιαγγειακών προβλημάτων στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι χαμηλό, εκτός από τις περιπτώσεις όπου συνυπάρχουν πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου (10). Στις γυναίκες, σε σύγκριση με τους άνδρες, ο θάνατος από καρδιαγγειακή νόσο καθυστερεί κατά 10 χρόνια, ενώ ο αιφνίδιος θάνατος και το έμφραγμα κατά 20 χρόνια (1). Κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης, τα επίπεδα της ολικής χολοστερόλης, της LDL χολοστερόλης και των τριγλυκεριδίων αυξάνονται, ενώ ταυτόχρονα μειώνονται τα επίπεδα της HDL χολοστερόλης, ιδιαίτερα στις γυναίκες που ανακτούν βάρος (Krummel 1996). Σύμφωνα με μία μακροχρόνια μελέτη σε γυναίκες στο στάδιο της εμμηνόπαυσης, τα επίπεδα της χολοστερόλης του ορού αυξήθηκαν κατά 19% κατά μέσο όρο στη διάρκεια της περιεμμηνόπαυσης (van Beresteijn et al, 1993). Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης χρησιμοποιείται συνήθως, για να αντισταθμίσει τις αρνητικές επιπτώσεις στους λιπιδαιμικούς δείκτες. Βελτίωση όμως στο λιπιδαιμικό προφίλ παρατηρείται, όταν η θεραπεία συνδυάζεται με τη συστηματική άσκηση (Stefanick et al, 1998) (10, 14).

Στα ίδια πλαίσια με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η υπέρταση είναι συχνότερη στους άνδρες ηλικίας 20-50 ετών από ό,τι στις γυναίκες στις ίδιες ηλικίες. Αντίθετα, στην ηλικία των 50-60 ετών, η συχνότητα γίνεται η ίδια και στα δύο φύλα. Η εξισορρόπηση αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι στις γυναίκες, η αθηρωμάτωση των αγγείων συμβαίνει σε μεγαλύτερο βαθμό μετά την εμμηνόπαυση, λόγω της κατακόρυφης πτώσης των οιστρογόνων. Εάν δεν αντιμετωπιστεί θεραπευτικά, η υπέρταση οδηγεί σε καρδιακή ανεπάρκεια, σε νεφρικές νόσους και σε εγκεφαλικά επεισόδια. Οι εμμηνόπαυσιακές γυναίκες παρότι δεν έχουν το ίδιο ποσοστό θανάτων από στεφανιαία νόσο, ωστόσο πάσχουν με την ίδια συχνότητα με τους άνδρες από εγκεφαλικά αγγειακά επεισόδια (1, 5).

## Αύξηση βάρους στην εμμηνόπαυση

Σε πολύ πρώιμα στάδια της κλιμακτηρίου έχει βρεθεί ότι η μία στις δύο γυναίκες παχαίνει απότομα, γεγονός που συνδέεται με το ότι σχεδόν 1 στις 2 γυναίκες στην μετεμμηνόπαυση είναι συνήθως υπέρβαρες (11). Η διαταραχή της ισορροπίας της προγεστερόνης και της οιστραδιόλης φαίνεται να αυξάνει τη λιπογένεση. Η οιστραδιόλη, το κύριο οιστρογόνο του οργανισμού της γυναίκας, διευκολύνει τη δημιουργία λιπώδους ιστού. Στη φάση όμως της κλιμακτηρίου και πολύ περισσότερο στην εμμηνόπαυση, όταν μειώνεται η οιστραδιόλη, ο γυναικείος οργανισμός αρχίζει να χρησιμοποιεί το λιπώδη ιστό για το σχηματισμό οιστρογόνων και το λίπος δεν μπορεί πλέον να χρησιμοποιηθεί για τη θρέψη του οργανισμού. Αυτό μπορεί να συμβάλλει στην αύξηση της αίσθησης της πείνας. Ακόμα και με τη μείωση της κατανάλωσης τροφής, δεν παρατηρείται απώλεια βάρους, αλλά αντίθετα πρόσληψη, καθώς η μείωση της προγεστερόνης, που δρα σαν αντιοιστρογόνο, ευνοεί την εναπόθεση λίπους στον υποδόριο ιστό (1).

Η ελάττωση των οιστρογόνων στην εμμηνόπαυση προκαλεί διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, μείωση της HDL χοληστερόλης, αύξηση των τριγλυκεριδίων και πιθανώς, συνοδό υπέρταση. Επίσης, αυξάνεται η δραστηριότητα της μονοαμινοξειδάσης (MAO), η βιοδιαθεσιμότητα των κατεχολαμινών, της σεροτονίνης και η δράση της β-ενδορφίνης. Η ελάττωση της σεροτονίνης και η αύξηση της β-ενδορφίνης στέλνει μήνυμα στον υποθάλαμο για πρόσληψη τροφής (11).

Η αυξημένη πρόσληψη της τροφής έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του σωματικού λίπους των εμμηνόπαυσιακών γυναικών, το οποίο κατανέμεται κυρίως στην κοιλιακή χώρα και στο στομάχι (ανδροειδής κατανομή) (1). Η κυρίως στην κοιλιακή χώρα εμφανιζόμενη παχυσαρκία με κατανομή τύπου άρρενος, συνδυάζεται με υπερινσουλιναίμια, παθολογική ανοχή γλυκόζης και σακχαρώδη διαβήτη (11).

Η αύξηση του σωματικού λίπους οφείλεται επίσης, στο γεγονός ότι με την αύξηση της ηλικίας μειώνεται ο βασικός μεταβολισμός. Επομένως, ο λιγότερο ενεργητικός ρυθμός ζωής και η ίδια ή μεγαλύτερη πρόσληψη τροφής έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του βάρους. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι οι θεραπείες με συνδυασμένες ορμόνες, με προγεστερόνη ή στεροειδή αναβολικά, μπορούν να προκαλέσουν αύξηση του σωματικού βάρους (1).

## **Οιδήματα**

Οι εμμηνοπαυσιακές γυναίκες συχνά εμφανίζουν οιδήματα, που η έντασή τους αυξάνεται το βράδυ. Ο αυξημένος λιπώδης ιστός στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες προκαλεί κατακράτηση υγρών. Επίσης, η οιστραδιόλη που αυξάνει τη διαπερατότητα των αγγείων των μαστών και της μήτρας αυξάνει την κατακράτηση νερού από τον οργανισμό. Όταν η δράση της οιστραδιόλης δεν αντirroπίζεται από επαρκή ποσότητα προγεστερόνης, τότε συμβαίνει ό,τι γίνεται πριν την εμμηνορρυσία, δηλαδή αύξηση ενός έως δύο κιλών, λόγω κατακράτησης υγρών. Η έλλειψη της προγεστερόνης στην εμμηνόπαυση είναι περισσότερο έκδηλη από το γεγονός ότι δεν περιορίζει την αλδοστερόνη, την κύρια ορμόνη για την κατακράτηση νερού και αλάτων στον οργανισμό.

Τα οιδήματα έχουν ως αιτία: α) τη διάταση των εντέρων από αέρια, β) την αλλαγή στην ισορροπία των ορμονών, γ) τη διαταραχή στην κυκλοφορία των υγρών του σώματος (1).

## **Σύνδρομο εμμηνόπαυσης**

Πρόκειται για ένα ψυχοσωματικό σύνδρομο που εμφανίζεται με συμπτώματα κόπωσης, ευερεθιστότητας, κατάπτωσης, μείωσης της μνήμης, αϋπνίας, που οφείλεται σε εξάψεις ή οστικούς πόνους κ.ά. Οι γυναίκες που έχουν αυξημένο σωματικό βάρος και πολύ υποδόριο λίπος δεν παρουσιάζουν το σύνδρομο αυτό, λόγω εξωαδενικής παραγωγής οιστρογόνων. Στις γυναίκες όμως αυτές είναι συχνές οι μητρορραγίες μετά την εμμηνόπαυση, η αδενωματώδης υπερπλασία και ο καρκίνος του ενδομητρίου, που οφείλονται στην αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων από τα λιπώδη κύτταρα, τα οποία δρουν μιτωτικά στα κύτταρα, χωρίς να υπάρχει ταυτόχρονα η αντιμιτωτική ανασταλτική δράση της προγεστερόνης (1, 6).

## **Ψυχογενή – ψυχοσωματικά συμπτώματα**

Εκτός των άλλων επιπτώσεων, η μείωση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης στην κλιμακτήριο – εμμηνόπαυση μπορεί να προκαλέσει διαταραχή του νευρικού συστήματος και της ψυχικής ισορροπίας (5). Έρευνες έχουν δείξει ότι για το 31,37% των γυναικών η κλιμακτήριος αποτελεί μία φάση ιδιαίτερης ψυχοσωματικής έντασης, ενώ το 68,61% δεν παρουσιάζει διαταραχές από την ψυχική

σφαίρα. Το 12,74% από το 31,37% αυτών των γυναικών παρουσιάζει έντονες ψυχολογικές αντιδράσεις και το 10% διατηρεί τις ψυχικές διαταραχές για το υπόλοιπο της ζωής, εάν δε δεχθεί τη βοήθεια ειδικών (Brockie, 1999) (1,9). Βέβαια, έχει βρεθεί ότι οι εμμηνόπαυσιακές γυναίκες που είναι πιο ευάλωτες ως προς την εκδήλωση αγχώδους ή καταθλιπτικής διαταραχής, είναι είτε αυτές που έχουν κληρονομική προδιάθεση, είτε αυτές που παρουσιάζουν ευάλωτη συμπεριφορά και προσωπικότητα (1).

Σύμφωνα με έρευνες του American College of Obstetricians and Gynecologists, η μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων μπορεί να πυροδοτήσει βιοχημικές αλλαγές στον εγκέφαλο και να επηρεάσει το μεταβολισμό των νευροδιαβιβαστών (ινδολαμίνης, τρυπτοφάνης, σεροτονίνης και μελατονίνης) αφενός και των κατεχολαμινών, ντοπαμίνης και νοραδρεναλίνης, αφετέρου. Έτσι, η διαταραχή των επιπέδων των οιστρογόνων και της προγεστερόνης προάγει το άγχος και καθιστά τον οργανισμό ευάλωτο ως προς την εκδήλωση κατάθλιψης (Seeman, 1997) (9, 11).

Η αλήθεια είναι ότι κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης η γυναίκα βιώνει ως ένα βαθμό απώλεια του μητρικού της ρόλου, εξαιτίας κυρίως της παύσης της αναπαραγωγικής της ικανότητας, με αποτέλεσμα να καταλαμβάνεται από αισθήματα αναξιοσύνης και ανεπάρκειας. Επιπλέον, σε αυτή την περίοδο, στα πλαίσια της λεγόμενης κρίσης της μεσήλικης ζωής, την οποία βιώνουν άνδρες και γυναίκες που βρίσκονται κοντά στην ηλικία των 50 ετών, λαμβάνει χώρα η επανεκτίμηση της ζωής της γυναίκας (9). Στην εμφάνιση της κρίσης συμβάλλουν παράγοντες όπως οι απώλειες στις διαπροσωπικές σχέσεις, η εμφάνιση εκδηλώσεων της γήρανσης, όπως για παράδειγμα ρυτίδες, η αποχώρηση των παιδιών από το σπίτι, καθώς και η αποσταθεροποίηση στο χώρο της δουλειάς. Όλα αυτά δημιουργούν ένα νέο πλαίσιο ζωής, που συχνά είναι προβληματικό και χρειάζεται μεγάλη προσαρμοστικότητα και ψυχική ηρεμία, για να μη δημιουργήσει χρόνια προβλήματα (1).

Τα συνήθη ψυχικά προβλήματα που παρατηρούνται στις γυναίκες αυτής της περιόδου είναι: η συναισθηματική ευμεταβλητότητα, η ευερεθιστότητα, η υπερένταση, η ανασφάλεια, η ζάλη, η κούραση, οι δυσκολίες στη συγκέντρωση και οι διαταραχές του ύπνου. Το άγχος αποτελεί μία κατάσταση που εκδηλώνεται με συμπτώματα ανησυχίας για μελλοντικές ατυχίες, μυική αδυναμία ή τρόμο, αδυναμία χαλάρωσης, κεφαλαλγίες, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, ιδρωμένες παλάμες, εξάψεις, διάρροια, συχνοουρία και δυσκολία στον ύπνο (5, 9).

Η πλειοψηφία αυτών των συμπτωμάτων προκαλούνται από αύξηση της αδρεναλίνης, που εκκρίνεται από τα επινεφρίδια. Τα αυξημένα επίπεδα αδρεναλίνης του αίματος συνοδεύονται από αύξηση των καρδιακών παλμών και άγχος. Στο φαιοχρωμοκύτωμα, που εντοπίζεται στη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων, παρατηρείται υπερέκκριση κατεχολαμινών, με συνέπεια την πρόκληση άγχους, ταχυκαρδίας και τρόμου. Από την άλλη πλευρά, το άγχος επαυξάνει την έκκριση κατεχολαμινών, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός φαύλου κύκλου. Η συναισθηματική φόρτιση που προκαλείται μπροστά σε έναν κίνδυνο κινητοποιεί το δρεπανοειδές, που από τη μεριά του αποτελεί το βασικό τμήμα του εγκεφάλου που συμμετέχει στην εκδήλωση του άγχους και το οποίο δραστηριοποιεί, μέσω του υποθαλάμου, την υπόφυση και κατ'επέκταση τα επινεφρίδια, το θυρεοειδή και τον υπόλοιπο οργανισμό. Αυτός είναι και ο λόγος που παρουσιάζεται ποικίλη συμπτωματολογία (1, 11).

Σε αντίθεση με τις αρνητικές ψυχολογικές επιπτώσεις που επιφέρει στη ζωή της γυναίκας η απώλεια του μητρικού της ρόλου, υπάρχουν και κάποιες κοινωνίες, όπου από τη στιγμή που η γυναίκα απαλλάσσεται από την «ακαθαρσία» της εμμηνορρυσίας γίνεται ιερή και αξιοσέβαστη. Επίσης, στην Παλαιστίνη όταν η γυναίκα είναι στην εμμηνόπαυση μπορεί να συμμετέχει στα συμβούλια των ανδρών, ενώ προηγούμενα δεν ήταν αποδεκτή. Επομένως, σε πολιτισμούς όπου εκτιμάται η εμπειρία και η σοφία που είναι απότοκη της ηλικίας, ασφαλώς η ψυχική διάθεση των γυναικών δεν είναι αρνητική στην εμμηνόπαυση (9).

## **Οστεοπόρωση**

Η οστεοπόρωση έχει καθορισθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως η ασθένεια που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική πυκνότητα και μικροαρχιτεκτονική μεταβολή του οστίτη ιστού, η οποία οδηγεί σε αυξημένη πιθανότητα και συχνότητα καταγμάτων των οστών (5). Στην πράξη, όταν η οστική μάζα μειώνεται έως 30% ή περισσότερο, κάτω της μέσης οστικής μάζας ενός υγιούς ατόμου 30 ετών, η κατάσταση καλείται οστεοπόρωση (15). Αποτελεί χρόνια νόσο και έχει άμεση σχέση με την έλλειψη των οιστρογόνων (1).

Με την αύξηση του μέσου όρου ηλικίας, η οποία πιστεύεται ότι θα αγγίξει τα 73 έτη, έχοντας βελτιωθεί κατά 50% σε σχέση με το 1955, που ο μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 48 χρόνια, αναμένεται ο αριθμός των ανθρώπων, που έχουν ηλικία πάνω από

τα 65 έτη, να αποτελεί το 10% του παγκόσμιου πληθυσμού. Επομένως, αναμένεται ο αριθμός των μηριαίων καταγμάτων λόγω οστεοπόρωσης να τριπλασιαστεί στο μέσο του αιώνα, από τα 1,7 εκατομμύρια που ήταν το 1990, στα 6,3 εκατομμύρια το 2050 (5). Έχει παρατηρηθεί ότι η οστεοπόρωση και τα κατάγματα είναι συχνότερα στις Δυτικές χώρες και στις λευκές γυναίκες. Η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων στις εμμηνόπαυσιακές γυναίκες ανέρχεται σε ποσοστό 30%. Στην Ελλάδα, η συχνότητα των καταγμάτων στις εμμηνόπαυσιακές γυναίκες ηλικίας άνω των 55 ετών ανέρχεται μόνο σε 20%. Το 75% των καταγμάτων του ισχίου συμβαίνουν στις γυναίκες και το 50% αυτών σε ηλικίες 80 ετών και άνω. Επειδή οι γυναίκες παρουσιάζουν μικρότερη κορυφαία οστική μάζα από τους άνδρες, γι' αυτό και σε αυτές παρατηρείται περισσότερο οστεοπόρωση (1).

Υπάρχουν δύο τύποι φυσιολογικής οστεοπόρωσης. Η τύπου I είναι η μετεμμηνόπαυσιακή και η τύπου II είναι η γεροντική οστεοπόρωση. Η οστεοπόρωση τύπου II εξελίσσεται με αργό ρυθμό. Έχει βρεθεί ότι το 4% των ηλικιωμένων πάνω από 85 ετών, υφίσταται κάθε χρόνο ένα σοβαρό κάταγμα που σχετίζεται με οστεοπόρωση. Τα συμπτώματα και οι ενδείξεις της γεροντικής οστεοπόρωσης ποικίλλουν από ασυμπτωματικές καταστάσεις, μέχρι σοβαρά άλγη στη σπονδυλική στήλη (16). Η μετεμμηνόπαυσιακή οστεοπόρωση είναι μακράν η συχνότερη και επιτείνεται από τη μείωση των σωματικών πρωτεϊνών και των αλάτων του φωσφορικού ασβεστίου (11, 17).

Αν και η αύξηση του σκελετού σταματά σχετικά νωρίτερα, η οστική πυκνότητα εξακολουθεί να αυξάνεται μέχρι την ηλικία των 30-35 χρόνων, οπότε αναπτύσσεται και η κορυφαία οστική μάζα. Αργότερα, αρχίζει η αποδόμηση του οστού (1, 15). Έχει βρεθεί ότι την εμμηνόπαυση στις γυναίκες ακολουθεί μία περίοδος επιταχυνόμενης οστικής απώλειας, η οποία διαρκεί για 6-10 χρόνια (5). Σύμφωνα με άλλη βιβλιογραφική πηγή, ο αυξανόμενος ρυθμός απώλειας διαρκεί για 2-5 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση και ακολουθεί μία συνεχής μείωση, σε βραδύτερους όμως ρυθμούς (15). Ωστόσο, κατά τα 3 πρώτα χρόνια της εμμηνόπαυσης δεν εκδηλώνεται οστεοπόρωση, γεγονός που οφείλεται στη δράση των επινεφριδίων που αναπληρώνουν τις ωοθήκες και παράγουν ανδροστενδιόνη, η οποία κυκλοφορεί στο αίμα του λιπώδους ιστού, όπου μετατρέπεται σε οιστρογόνα. Ο αυξανόμενος ρυθμός οστικής απώλειας αποτελεί αποκλειστικά γυναικείο φαινόμενο, καθώς δεν παρατηρείται στους άνδρες. Επομένως, η πρόοδος της οστεοπόρωσης

εξαρτάται τόσο από τη μέγιστη οστική πυκνότητα, όσο και από την επερχόμενη οστική απώλεια (5).

Η απώλεια της οστικής μάζας προκύπτει από την ανισορροπία μεταξύ απορρόφησης και σχηματισμού οστικής μάζας, που είναι αποτέλεσμα των αλλαγών στην ανάκτηση, στην ενεργητικότητα και στη διάρκεια ζωής των οστεοκλαστών και οστεοβλαστών (17). Η απώλεια του οστίτη ιστού, συνέπεια της οστεόλυσης, προκαλεί οστεοπενία, που μεταπίπτει σε οστεοπόρωση (1). Οι γυναίκες μπορούν να χάσουν 3% με 5% ανά χρόνο, έως συνολικά 30% με 50% της οστικής μάζας κατά τη διάρκεια της ζωής τους (15). Οι οστεοπορωτικές αλλοιώσεις στο σκελετό γίνονται αντιληπτές στη μεσήλικη ζωή και προσβάλλουν νωρίτερα τα οστά με αυξημένο σπογγώδη οστίτη, όπως τους σπονδύλους, αργότερα τα μετακάρπια και τέλος τον αυχένα του μηριαίου οστού. Έχει βρεθεί ότι, όταν αρχίζει η ελάττωση του οστίτη ιστού στα οστά της σιαγόνας προκαλείται χαλαρότητα και πτώση των δοντιών (11).

Η ομοιοστασία του οστίτη ιστού εξαρτάται από την παραθορμόνη, την καλσιτονίνη, τη βιταμίνη D και τα οιστρογόνα. Τα οιστρογόνα μειώνουν την έκκριση παραθορμόνης, ενώ αυξάνουν την έκκριση καλσιτονίνης. Επομένως, η απουσία οιστρογόνων οδηγεί σταδιακά στην απώλεια του οστίτη ιστού και στην αύξηση του κινδύνου για οστεοπόρωση (1).

Στα πρώτα στάδια της οστεοπόρωσης τα οστά διατηρούν το σχήμα τους, αλλά γίνονται πιο ελαφρά, πιο λεπτά και πιο εύθραυστα. Η συμπαγής μοίρα λεπταίνει και η σπογγώδης αραιώνει, με αποτέλεσμα τη μείωση της ανθεκτικότητας των οστών. Η απώλεια του οστίτη ιστού προκαλεί τις οστεοπορωτικές αλλοιώσεις που γίνονται αντιληπτές 3-5 χρόνια μετά από την εμμηνόπαυση. Αυτός είναι και ο λόγος που η οστεοπόρωση ονομάζεται και σιωπηλή νόσος. Στη συνέχεια, εξαιτίας της καθίζησης των σπονδύλων και της κάμψης της σπονδυλικής στήλης, παρατηρείται σταδιακή μείωση του ύψους και ήπια κύρτωση. Σε μεγαλύτερη ηλικία επισυμβαίνουν κατάγματα των μετακαρπίων, της κεφαλής του μηριαίου οστού, των σπονδύλων και των οστών και των πλευρών (15).

Οι γυναίκες με χαμηλό σωματικό βάρος είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση οστεοπόρωσης, σε αντίθεση με αυτές με αυξημένο σωματικό βάρος, που δεν εμφανίζουν σοβαρή οστεοπόρωση. Ο λόγος είναι διότι, όπως και στα άλλα μετεμμηνοπαυσιακά συμπτώματα, οι υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες έχουν αυξημένο υποδόριο λίπος, που διευκολύνει τη μετατροπή της ανδροστενδιόνης σε οιστρόνη και στη συνέχεια σε 17β- οιστραδιόλη (1).



Υπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στην πρόκληση ή την πρόοδο της οστεοπόρωσης και περιλαμβάνουν την έλλειψη κινητικότητας, όπως στην περίπτωση της χρόνιας ακινησίας, διατροφικούς παράγοντες, καθώς και τη λήψη φαρμάκων. Επιπλέον επιβάρυνση παρατηρείται σε περιπτώσεις οικογενούς συσσώρευσης περιπτώσεων οστεοπόρωσης, όπως και σε ενδοκρινικές παθήσεις, που περιλαμβάνουν τον υπογοναδισμό, τη μεγάλη διάρκεια πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς αμηνόρροιας, το σύνδρομο Cushing, τον υπερθυρεοειδισμό και άλλες. Ακόμα και γαστρεντερικές παθήσεις, όπως μερική αφαίρεση στομάχου, κίρρωση ήπατος και νόσος του Crohn, είναι δυνατό να προάγουν την οστεοπορωτική διαδικασία (11).

Η διάγνωση της οστεοπόρωσης γίνεται με τη λήψη ιστορικού, την κλινική εικόνα, τις ακτινογραφίες, τους υπερήχους, την ποσοτική υπολογιστική τομογραφία και τη μέτρηση της οστικής μάζας με τη φωτονιακή απορρόφηση και την οστική πυκνομετρία κατά DEXA. Ο ρυθμός απώλειας του οστίτη ιστού της γυναίκας δίνεται από τις βιοχημικές εξετάσεις. Η απώλεια συμβαίνει με ταχύτερο ρυθμό σε γυναίκες, από τις οποίες αφαιρέθηκαν οι ωοθήκες. Άλλωστε, η ωοθηκεκτομή οδηγεί στην τεχνητή εμμηνόπαυση και στη γρήγορη επέλευση της οστεοπόρωσης (16).

Δεν υπάρχει θεραπεία που να μπορεί να αντικαταστήσει την απώλεια της οστικής μάζας που έχει ήδη προκληθεί. Για το λόγο αυτό, η καλύτερη λύση είναι να προληφθεί η οστεοπόρωση, γεγονός που μπορεί να επιτευχθεί καταρχήν με την οικοδόμηση γερών οστών από τα πρώτα χρόνια της ζωής και στη συνέχεια μειώνοντας την απώλεια της οστικής μάζας (15).

Προτού όμως γίνει αναφορά στη φαρμακευτική και διαιτητική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, καθώς και της λοιπής εμμηνόπαυσιακής συμπτωματολογίας, ιδιαίτερο ενδιαφέρον από διαιτητικής άποψης στην οστεοπορωτική διαδικασία παρουσιάζει το ασβέστιο. Η κυριότερη αιτία της μετεμμηνόπαυσιακής οστεοπόρωσης, η πτώση των οιστρογόνων, διακόπτει το σχηματισμό οστίτη ιστού και παρεμποδίζει το μεταβολισμό του ασβεστίου που είναι απαραίτητο συστατικό των οστών. Συνεπώς, κρίνεται απαραίτητο στο σημείο αυτό να γίνει εκτενέστερη αναφορά στο μεταβολισμό του ασβεστίου, έτσι ώστε να γίνει καλύτερα κατανοητός αυτός ο μηχανισμός.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Σαλμανίδης Α.Σ., Γραμμένα Π.Δ. (2001). *Η γυναίκα μετά τα σαράντα. Προσαρμογή στην κλιμακτήριο και εμμηνόπαυση για βελτίωση της ζωής της*. Αθήνα: Η. Κάκας Medical Publications
2. Μπόντης Ι.Ν. (2007). *Βασικές γνώσεις μαιευτικής και γυναικολογίας*. Θεσσαλονίκη: University Studio Press.
3. Καλανταρίδου Σ. (2003). Πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια ή πρόωρη εμμηνόπαυση; Ελληνικό Περιοδικό Γυναικολογίας και Μαιευτικής, 2, 2: 121-124.
4. Tindall, V.R. (1996). *Εικονογραφημένη Γυναικολογία*. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου.
5. Rees M. (2003). The Menopause. In: *Gynecology* (3<sup>rd</sup> Edition). Edited by Show RW, Soutter WP, Stanton SL. London: Churchill Livingstone.
6. Stenchever, Droegemueller, Herbst, Mishell (2001). *Comprehensive Gynecology*. (4<sup>th</sup> Edition) Missouri: Mosby.
7. Τζανάκης Χ.Ε., Λίωση Α.Ι. (2000). Οι εξάψεις της κλιμακτηρίου. Παθογένεια και διαφορική διάγνωση. *Εφηβική Γυναικολογία Αναπαραγωγή και Εμμηνόπαυση*, 12(2): 110-119.
8. Τζιγγούνης Β.Α. (2002). Εμμηνόπαυση και ποιότητα ζωής. *Θέματα Μαιευτικής – Γυναικολογίας*, τόμος ΙΣΤ, τ-3:171-172.
9. Σαλμανίδης Α., Γραμμένα Π. (2003). Άγχος και κατάθλιψη στην κλιμακτήριο – εμμηνόπαυση. *Θέματα Μαιευτικής – Γυναικολογίας*, τόμος ΙΖ, τ-4:382-384.
10. Krummel D.A. (2004). Medical Nutrition Therapy in Cardiovascular Disease. In: Mahan LK, Escott-Stump S. *Food Nutrition & Diet Therapy* (11<sup>th</sup> Edition). Philadelphia: Saunders.
11. Doeren M. (2002). *Ορμονική υποκατάσταση σε Κλιμακτήριο και Εμμηνόπαυση, προτάσεις εξατομικευμένης θεραπείας*. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου.
12. Δρεπανιά Λ. (2000). *Ανατομία*. Αθήνα: Susaeta Εκδοτική Α.Ε.
13. McPhee S. (2000). *Παθολογική Φυσιολογία*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας.
14. Κανέλλου Α. (2003). Η Διατροφή των Ενηλίκων. Σε: *Η διατροφή στα στάδια της ζωής*, Ζαμπέλας Α. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
15. Χρυσοχόου Χ.Α., Ζαμπέλας Α., Δοντάς Α.Σ. (2003). Η Διατροφή στην Τρίτη Ηλικία. Σε: *Η διατροφή στα στάδια της ζωής*, Ζαμπέλας Α. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
16. Escott-Stump S. (2002). *Nutrition and Diagnosis – Related Care* (5<sup>th</sup> Edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
17. Pettifor J.M., Prentice A., Cleaton-Jones P. (2008). Το σκελετικό σύστημα. Σε: *Διατροφή και Μεταβολισμός*, Gibney M.J., Macdonald I.A., Roche H.M. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.

## 2. Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Το ασβέστιο και η βιταμίνη D συνιστούν τα θεμέλια στοιχεία για κάθε προληπτικό ή θεραπευτικό σχήμα ενάντια στην οστεοπόρωση. Αυτό συμβαίνει επειδή τα οστά αποτελούνται κατά 50% κατά όγκο από μεταλλικά στοιχεία, καθώς και επειδή η διατήρηση ή η αύξηση της οστικής μάζας απαιτεί επαρκή πρόσληψη ασβεστίου, με σκοπό την αντιστάθμιση των ημερήσιων απωλειών και την προαγωγή της αύξησης των οστών (1).

Το ασβέστιο είναι το πλέον διαδεδομένο στοιχείο στον οργανισμό, αποτελώντας περίπου το 1,5-2% του σωματικού βάρους και το 39% των ανόργανων στοιχείων του σώματος. Οι φυσιολογικοί (υγιείς) ενήλικες άνδρες περιέχουν περίπου 1300 γραμμάρια ιόντων  $Ca^{2+}$ , ενώ οι γυναίκες 1000 γραμμάρια (2). Περίπου το 99% του ασβεστίου που περιέχεται στον οργανισμό, βρίσκεται στο σκελετό και στα δόντια (4). Το υπόλοιπο 1% βρίσκεται στο πλάσμα, στο εξωκυττάριο υγρό και μέσα στα κύτταρα όλων των ιστών, όπου ρυθμίζει πολλές και σημαντικές μεταβολικές λειτουργίες.

Το ασβέστιο των δοντιών δεν μπορεί να μεταφερθεί πίσω στο αίμα, γιατί τα μεταλλικά στοιχεία των δοντιών από τη στιγμή που αποτεθούν, παραμένουν εκεί για όλη τη διάρκεια της ζωής. Σε αντίθεση με τα δόντια, ο σκελετός δεν είναι απλώς αποθήκη ασβεστίου και άλλων μετάλλων, αλλά αποτελεί ένα δυναμικό ιστό, ο οποίος προσφέρει ασβέστιο και άλλα μέταλλα στο αίμα και το εξωκυττάριο υγρό όταν υπάρχει ανάγκη, ενώ επίσης είναι σε θέση να δεσμεύει τις ουσίες αυτές από το αίμα όταν καταναλώνονται, δηλαδή κατά τη μεταγενεατική περίοδο (2). Ωστόσο, το περισσότερο ασβέστιο που βρίσκεται στο σκελετό είναι μεταβολικά ανενεργό και κινητοποιείται πολύ αργά, από και προς τα οστά. Μικρό μέρος του σκελετικού ασβεστίου και το μεγαλύτερο μέρος του ασβεστίου των υγρών του σώματος, συμπεριλαμβανομένου και του εξωκυττάριου και του ενδοκυττάριου χώρου, είναι μεταβολικά ενεργό και ανταλλάσσεται ταχύτατα.

Με βάση τα παραπάνω, το ασβέστιο του οργανισμού διακρίνεται σε ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο, που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης σε ποικίλες λειτουργίες. Το ενδοκυττάριο ασβέστιο συνιστά μόλις το 1% του συνολικού ασβεστίου του σώματος και συμμετέχει στη μυϊκή συστολή, την έκκριση ορισμένων ορμονών, το μεταβολισμό του γλυκογόνου και τη διαίρεση των κυττάρων. Το εξωκυττάριο ασβέστιο διακρίνεται στο διαλυτό ή εξωκυττάριο

ελεύθερο  $\text{Ca}^{2+}$ , που συνιστά το 0,1% του συνόλου, και το αδιάλυτο, που βρίσκεται υπό τη μορφή του άλατος υδροξυαπατίτη στα οστά και τα δόντια. Το διαλυτό ασβέστιο είναι το πιο σημαντικό μέρος του ασβεστίου, καθώς διατηρεί την ακεραιότητα των κυτταρικών μεμβρανών, συμμετέχει στην πήξη του αίματος και διακινείται συνεχώς κατά μήκος των κυτταρικών μεμβρανών, για την εξασφάλιση των ενδοκυττάρων λειτουργιών. Τέλος, η μεγαλύτερη ποσότητα ασβεστίου, που βρίσκεται στα οστά και δόντια, εξασφαλίζει την κίνηση και τη στήριξη του σκελετού, ενώ παράλληλα, όπως ήδη αναφέρθηκε, αποτελεί μία ανεξάντλητη αποθήκη ασβεστίου (5, 15).

Το ασβέστιο του οργανισμού προέρχεται από δύο πηγές: την πρόσληψή του από τις τροφές και την απελευθέρωσή του από το σκελετό κατά την ανακατασκευή των οστών. Η ποσότητα του ασβεστίου που προσλαμβάνεται από τις τροφές είναι ο κυριότερος παράγοντας διατήρησης σταθερής της στάθμης του ασβεστίου στο αίμα, καθώς και του ρυθμού ανακατασκευής των οστών, διότι ρυθμίζει την έκκριση της παραθορμόνης και της καλσιτονίνης, στις οποίες θα αναφερθούμε παρακάτω (6).

Σε μία διατροφή δυτικού τύπου, περίπου το ένα τρίτου του διαιτητικού ασβεστίου απορροφάται και το υπόλοιπο αποβάλλεται από το σώμα, μέσω νεφρικής απέκκρισης, καθώς και μέσω διαδερμικών και γαστρεντερικών απεκκρίσεων (3). Πιο συγκεκριμένα, για τον τρόπο με τον οποίο ο οργανισμός χειρίζεται το προσλαμβανόμενο ασβέστιο, αναφέρονται τα παρακάτω.

## 2.1 ΠΕΨΗ

Το ασβέστιο απαντάται στα τρόφιμα και στα διαιτητικά συμπληρώματα με τη μορφή σχετικά αδιάλυτου άλατος. Επειδή όμως απορροφάται μόνο ως ιόν ( $\text{Ca}^{2+}$ ), πρέπει πρώτα να ελευθερωθεί από τα άλατα. Αυτό επιτυγχάνεται με διαλυτοποίηση, η οποία πραγματοποιείται σε περίπου μία ώρα σε ελαφρά όξινο pH. Η διαλυτοποίηση, ωστόσο, δεν εξασφαλίζει απαραίτητα την καλύτερη απορρόφηση, επειδή στο πιο αλκαλικό pH του λεπτού εντέρου, το ασβέστιο μπορεί να δημιουργήσει σύμπλοκα με άλλα διαιτητικά συστατικά. Ο σχηματισμός τέτοιων συμπλόκων στο λεπτό έντερο μπορεί να περιορίσει τη βιοδιαθεσιμότητα του ασβεστίου. (8)

Επειδή το ασβέστιο απορροφάται καλύτερα σε όξινο περιβάλλον ( $\text{pH}<7$ ), το υδροχλωρικό οξύ που παράγεται στο στομάχι, κατά τη διάρκεια του γεύματος, αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου, μειώνοντας το pH στην αρχή του

δωδεκαδαχτύλου. Αυτό επίσης φαίνεται να ισχύει και στην περίπτωση των διατροφικών συμπληρωμάτων. Επομένως, όταν το συμπλήρωμα ασβεστίου λαμβάνεται κατά τη διάρκεια του γεύματος, είναι δυνατό να βελτιώνεται η απορρόφησή του (2).

## 2.2 ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Η απορρόφηση του ασβεστίου των τροφών πραγματοποιείται κατά μήκος του λεπτού εντέρου, αλλά η ταχύτερη απορρόφηση μετά από ένα γεύμα λαμβάνει χώρα στο δωδεκαδάκτυλο, όπου επικρατεί όξινο περιβάλλον ( $\text{pH} < 7$ ) (2). Έχει βρεθεί ότι στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα πραγματοποιείται απορρόφηση του 40% του προσλαμβανόμενου ασβεστίου. Είναι απαραίτητο για τη φυσιολογική σκελετική ανάπτυξη να διατηρείται σταθερό θετικό ισοζύγιο, δηλαδή πρέπει να απορροφώνται καθημερινά περίπου 300mg Ca από το έντερο, εφόσον οι ημερήσιες απώλειες του Ca μέσω των ούρων, των κοπράνων και του ιδρώτα είναι και αυτές περίπου 300mg. Η εντερική απορρόφηση του ασβεστίου ποικίλλει από άτομο σε άτομο, εξαρτάται από το είδος της τροφής στην οποία περιέχεται, όπως και από τη λειτουργικότητα του εντέρου, και είναι απαραίτητη η παρουσία της βιταμίνης D, για να επιτευχθεί η μεγαλύτερη απορρόφησή του (8).

Υπάρχουν δύο κύριοι μηχανισμοί μεταφοράς, που είναι υπεύθυνοι για την απορρόφηση του ασβεστίου, η οποία πραγματοποιείται κατά μήκος του λεπτού εντέρου, και κυρίως στον ειλεό, όπου η τροφή παραμένει για περισσότερο χρόνο και επομένως εκεί παρατηρείται απορρόφηση της μεγαλύτερης ποσότητας ασβεστίου.

Ο πρώτος από αυτούς τους μηχανισμούς μεταφοράς, ο οποίος λαμβάνει χώρα κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο και στο εγγύς τμήμα της νήστιδος, απαιτεί ενέργεια, περιλαμβάνει μια πρωτεΐνη σύνδεσης του ασβεστίου (CBP ή καλβιδίνη) και ρυθμίζεται από την καλσιτριόλη ( $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ ). Το σύστημα αυτό μεταφοράς του ασβεστίου ενεργοποιείται από δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο, κυρίως με επίπεδα  $< 400$  mg, όπως επίσης και κατά την ανάπτυξη, την εγκυμοσύνη και το θηλασμό, όπου οι απαιτήσεις σε ασβέστιο είναι αυξημένες. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι τα παιδιά στην περίοδο της ανάπτυξης απορροφούν μέχρι και το 75% του διαιτητικού ασβεστίου, σε αντίθεση με τους ενήλικες, οι οποίοι απορροφούν κατά μέσο όρο περίπου το 30% (7). Ο μηχανισμός δηλαδή αυτός φαίνεται να είναι περισσότερο σημαντικός όταν οι προσλήψεις του ασβεστίου είναι μικρές, τη στιγμή

που οι απαιτήσεις του οργανισμού είναι μεγαλύτερες, με αποτέλεσμα να μην καλύπτονται οι ανάγκες του οργανισμού σε ασβέστιο (2).

Η απορρόφηση του ασβεστίου με την ενεργητική αυτή διαδικασία περιλαμβάνει τρία διαδοχικά βήματα, όλα ελεγχόμενα από τη βιταμίνη D:

- (1) είσοδο του ασβεστίου στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου από την ψηκτροειδή παρυφή,
- (2) ενδοκυττάρια μετακίνηση και
- (3) εξώθηση στη βασικοπλευρική μεμβράνη.

Η καλσιτριόλη διεγείρεται και απελευθερώνεται, λόγω της αύξησης της έκκρισης της παραθορμόνης (PTH), η οποία με τη σειρά της προκαλείται από την αύξηση των επιπέδων των ιόντων ασβεστίου στο πλάσμα. Η μεταφορά του ασβεστίου διαμέσου του εντεροκυττάρου μπορεί να γίνει είτε με διάχυση είτε μέσω της καλβιδίνης. Η καλβιδίνη λειτουργεί ως μεταφορική πρωτεΐνη, υπεύθυνη για τη μεταφορά του ασβεστίου διαμέσου του κυτταροπλάσματος του εντεροκυττάρου προς τη βασική μεμβράνη, όπου πραγματοποιείται το τελευταίο στάδιο της απορρόφησης. Η καλβιδίνη μπορεί να συνδέσει δύο ή περισσότερα ιόντα ασβεστίου ανά μόριο. Η εξώθηση του ασβεστίου από το εντεροκύτταρο στο εξωκυττάριο υγρό απαιτεί ενέργεια (ATP) και μία  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Mg}^{2+}$  ATP-άση, η οποία εξαρτάται από τη βιταμίνη D. Πρόκειται για ένα ένζυμο που υδρολύει ATP και απελευθερώνει ενέργεια για τη μεταφορά ιόντων  $\text{Ca}^{2+}$  έξω από τα κύτταρα, καθώς ιόντα  $\text{Mg}^{2+}$  μεταφέρονται μέσα. Ένα ακόμη στοιχείο, που ανταλλάσσεται με το  $\text{Ca}^{2+}$  στη διαδικασία εξόδου του τελευταίου από τη βασικοπλευρική μεμβράνη, είναι το νάτριο (2, 7). Έχει βρεθεί από έρευνα ότι με το πέρασμα της ηλικίας, ο μηχανισμός απορρόφησης του ασβεστίου εξασθενίζει, λόγω μείωσης της ικανότητας των νεφρών να παράγουν καλσιτριόλη ως απάντηση στην PTH (Silverberg et al, 1989). Επίσης, η ανεπάρκεια οιστρογόνων στην εμμηνόπαυση είναι ένας ακόμη λόγος για τη μείωση της απορρόφησης του ασβεστίου μέσω του μηχανισμού αυτού. (7)

Ο δεύτερος μηχανισμός απορρόφησης του ασβεστίου λαμβάνει χώρα σε όλο το μήκος του λεπτού εντέρου, κυρίως όμως στη νήστιδα και τον ειλέο. Ο μηχανισμός αυτός δεν υφίσταται κορεσμό, δηλαδή δεν έχει όρια, είναι παθητικός και φαίνεται να γίνεται παρακυτταρικά, γεγονός που σημαίνει ότι η απορρόφηση γίνεται μεταξύ των κυττάρων και όχι διαμέσου τους. Η ποσότητα του ασβεστίου που απορροφάται με το μηχανισμό αυτό εξαρτάται από την παροχή ασβεστίου στον εντερικό αυλό, αλλά μέχρι ένα μέγιστο επίπεδο. Όταν προσλαμβάνεται μεγάλη ποσότητα ασβεστίου κατά

τη διάρκεια ενός μόνο γεύματος, η απορρόφηση του ασβεστίου πραγματοποιείται κυρίως μέσω της παθητικής αυτής πορείας (2). Η συνολική απορρόφηση ασβεστίου και από τις δύο οδούς ανέρχεται στο 25% με 40% (7, 9). Η ενδοκυττάρια μεταφορά του ασβεστίου και η έξοδός τους από το εντεροκύτταρο στο εξωκυττάριο υγρό διαμέσου της βασικοπλευρικής μεμβράνης γίνεται όπως στην ενεργητική μεταφορά.

Επίσης, στην απορρόφηση του ασβεστίου συμβάλλει το παχύ έντερο και ιδιαίτερα το κόλον. Τα βακτήρια του παχέος εντέρου μπορούν να απελευθερώνουν ασβέστιο, το οποίο είναι προσδεμένο σε κάποιες φυτικές ίνες, οι οποίες μπορούν να υποστούν ζύμωση, όπως οι πηκτίνες. Μέχρι και το 4% του διαιτητικού ασβεστίου (ή περίπου 8 mg) απορροφάται ημερησίως από το παχύ έντερο. Η ποσότητα αυτή μπορεί να είναι υψηλότερη σε άτομα που απορροφούν λιγότερο ασβέστιο από το λεπτό έντερο. (2, 7).

Ωστόσο, αρκετοί φαίνεται να είναι οι παράγοντες που επιδρούν στην απορρόφηση του ασβεστίου και αναφέρονται παρακάτω.

### **2.2.1 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ**

#### **Βιταμίνη D**

Η βιταμίνη D, όπως ήδη αναφέρθηκε, βελτιώνει την απορρόφηση του ασβεστίου. Έχει βρεθεί ότι πολυμορφισμοί του γονιδίου του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR) μπορούν να επηρεάσουν, σε μικρό βαθμό, την απορρόφηση ασβεστίου (Wishart et al, 1997) (7). Μεγαλύτερη αναφορά ως προς την επίδραση της βιταμίνης D στο μεταβολισμό του ασβεστίου γίνεται παρακάτω στο υποκεφάλαιο της ρύθμισης των συγκεντρώσεων ασβεστίου.

#### **Φυτικές ίνες**

Οι φυτικές ίνες μπορούν να μειώσουν την απορρόφηση και κατακράτηση του ασβεστίου. Πρόκειται για φυτικές ίνες που δε μπορούν να υποστούν ζύμωση από τα βακτήρια του παχέος εντέρου, όπως η κυτταρίνη ή αυτές που βρίσκονται στο πίτουρο σιταριού. Αυτές μπορούν να αυξήσουν τον όγκο του εντερικού περιεχομένου και να μειώσουν το χρόνο διέλευσης του πεπτικού χυμού από το έντερο, μειώνοντας επομένως και το διαθέσιμο χρόνο για την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου.

Επιπλέον, οι ίνες αυτές ή αυτές που υφίστανται ζύμωση σε αργό ρυθμό, όπως κάποιες από τις ημικυτταρίνες, διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό κάποιων μικροβίων, τα οποία δεσμεύουν ανόργανα συστατικά, όπως το ασβέστιο, καθιστώντας τα μη διαθέσιμα για απορρόφηση (7).

Βέβαια, έχει βρεθεί ότι η αναστολή της απορρόφησης του ασβεστίου από τις φυτικές ίνες παρατηρείται έντονα σε περιπτώσεις όπου πραγματοποιείται υπερκατανάλωση φυτικών ινών (>30γρ./μέρα). Η κατανάλωση μικρής ποσότητας ινών ωστόσο, έχει δείξει ότι έχει μικρή επίδραση στο διαθέσιμο στο βλεννογόνο του εντέρου ασβέστιο, οπότε και στην απορρόφηση του ασβεστίου (2).

### **Φυτικό οξύ**

Το φυτικό οξύ (εξαφωσφορική μυοϊνσιτόλη) είναι μία φωσφορική ένωση, που βρίσκεται σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης, τα οποία περιέχουν και φυτικές ίνες (π.χ. όσπρια, ξηροί καρποί, δημητριακά) (7). Η περιεκτικότητα των τροφών σε φυτικό εξαρτάται από την περιεκτικότητα του εδάφους, όπου αναπτύσσονται τα φυτά, σε φώσφορο και στη συνέχεια επηρεάζει την απορρόφηση του ασβεστίου (15). Το φυτικό οξύ είναι δυνατό να συνδέεται με το ασβέστιο, με συνέπεια τη δημιουργία ενός συμπλέγματος, του φυτικού ασβεστίου, που είναι αδιάλυτο και επομένως μη απορροφήσιμο, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του ασβεστίου. Μοριακός λόγος φυτικού: ασβεστίου > 0.2 φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για έλλειψη ασβεστίου (2, 7).

### **Οξαλικό οξύ**

Η εντερική απορρόφηση του ασβεστίου μπορεί επιπλέον να ανασταλεί από την παρουσία οξαλικού, το οποίο σχηματίζει χηλική ένωση με το ασβέστιο, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η απέκκριση του σχηματιζόμενου συμπλόκου στα κόπρανα. Το οξαλικό βρίσκεται σε μια ποικιλία λαχανικών (π.χ. σπανάκι, παντζάρια, σέλινο, μελιτζάνες, χορταρικά, μπάμιες, κολοκύθα), ξηρούς καρπούς (π.χ. καρύδια, φιστίκια), αφηνήματα (τσάι, κακάο) και άλλα τρόφιμα. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι μόνο το 5% από το σπανάκι απορροφάται, σε αντίθεση με το γάλα, όπου η απορρόφηση αγγίζει το 27% (2, 7, 15).



Εκτός από τις παραπάνω ενώσεις, υπάρχουν κάποια δισθενή κατιόντα, καθώς και άλλα ανόργανα συστατικά, που ανταγωνίζονται το ασβέστιο κατά την εντερική απορρόφηση (7). Ανάμεσα σε αυτά, αξίζει να αναφέρουμε τα εξής:

### **Μαγνήσιο**

Σε γενικές γραμμές, η εντερική απορρόφηση του μαγνησίου ανταγωνίζεται την απορρόφηση του ασβεστίου, γεγονός που παρατηρείται όταν υπάρχει πλεόνασμα κάποιου εκ των δύο, επειδή και τα δύο είναι δισθενή κατιόντα (7).

Το μαγνήσιο εμπλέκεται στην οστική και στη μεταλλική ομοιόσταση και είναι σημαντικό στην ανάπτυξη και στη σταθεροποίηση των οστικών κρυστάλλων. Σε έναν περιορισμένο αριθμό μελετών, η πρόσληψη μαγνησίου έχει βρεθεί να είναι θετικά σχετιζόμενη με την πυκνότητα οστικών μετάλλων και την απέκκριση των δεικτών οστικής αναρρόφησης σε μεσήλικες γυναίκες. Ωστόσο, η επίδραση που μπορεί να έχει η διατροφική πρόσληψη μαγνησίου, μέσα στα φυσιολογικά παραδοσιακά μέτρα, στη μακροχρόνια οστική υγεία, είναι άγνωστη (3).

### **Φώσφορος**

Ο φώσφορος είναι ένα απαραίτητο στοιχείο για το σχηματισμό των οστών και συνεπώς η επαρκής παροχή φωσφόρου στα οστά είναι απαραίτητη σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Το ασβέστιο και ο φώσφορος χρειάζονται για την κατάλληλη ασβεστοποίηση του σκελετού και η εξάντληση του φωσφόρου στον ορό καταλήγει στη διατάραξη της ασβεστοποίησης των οστών και στη μείωση της λειτουργίας των οστεοβλαστών.

Εντούτοις, υπάρχουν λίγα στοιχεία που υποστηρίζουν ότι στα υγιή άτομα η διαιτητική πρόσληψη φωσφόρου επηρεάζει την καλή σκελετική υγεία, εκτός από την ειδική περίπτωση των βρεφών με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης. Αν και στα οστά υπάρχει μία σταθερή αναλογία ασβεστίου και φωσφόρου (Ca:P=10:6), ο λόγος ασβεστίου: φωσφόρου στη διατροφή μπορεί να μεταβάλλεται σε μεγάλο βαθμό, χωρίς να υπάρχουν ανιχνεύσιμες επιδράσεις στην απορρόφηση και στην κατακράτηση κανενός από τα δύο αυτά στοιχεία (3). Στα πλαίσια αυτά, δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε φώσφορο σε σχέση με το ασβέστιο, μέσα στα πλαίσια που ορίζουν οι συστάσεις διαιτητικής πρόσληψης, δε φαίνεται να διαταράσσουν την ισορροπία του ασβεστίου (Arnaud et al, 1990). Ωστόσο, σύμφωνα με το Συμβούλιο

Τροφίμων και Διατροφής, ο λόγος του διαιτητικού ασβεστίου: φωσφόρου συστήνεται πως θα πρέπει να είναι 1:1 (national research Council, 1989).

Έχει βρεθεί σύμφωνα με έρευνες, ότι διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου και φωσφόρου σε αναλογία 1:4 μπορεί να προκαλέσει δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό σε νεαρές ενήλικες γυναίκες (Calvo et al 1988, 1990). Οι μεταβολές στις συγκεντρώσεις της παραθορμόνης είναι δυνατό μακροπρόθεσμα να επηρεάσουν αρνητικά την οστική μάζα. (7). Παρόλα αυτά, σύμφωνα με το σύνολο των ερευνών, δε φαίνεται πιθανό η υψηλή πρόσληψη φωσφόρου να έχει επιπτώσεις στη μακροχρόνια οστική υγεία (3).

### **Ψευδάργυρος**

Έρευνες έχουν δείξει ότι δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο (230mg) που συνδυάζονται με συμπληρώματα ψευδαργύρου, μπορεί να διαταράξουν την απορρόφηση του ασβεστίου. Αυτό συμβαίνει, καθώς και ο ψευδάργυρος είναι δισθενές κατιόν (7).

### **Διαιτητικά λιπαρά οξέα**

Η απορρόφηση του ασβεστίου μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά από την ύπαρξη σημαντικών ποσοτήτων διαιτητικών λιπαρών οξέων στο γαστρεντερικό σωλήνα σε καταστάσεις που παρατηρείται δυσαπορρόφηση του λίπους, όπως σε στεατόρροια (>7γρ. λίπους στα κόπρανα ημερησίως). Αυτό συμβαίνει λόγω σχηματισμού αδιάλυτων σαπώνων ασβεστίου (σύμπλοκα ασβεστίου – λιπαρών οξέων) στον αυλό του λεπτού εντέρου, οι οποίοι δεν μπορούν να απορροφηθούν και αποβάλλονται με τα κόπρανα (2,7).

### **Άλλοι παράγοντες**

Η απορρόφηση του ασβεστίου εκτός από τους παράγοντες που αναφέρθηκαν φαίνεται να ποικίλει και από άτομο σε άτομο. Η απορρόφηση στους ενήλικες είναι περίπου 30% σε διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου της τάξης των 200mg. Σύμφωνα με άλλες έρευνες, η απορρόφηση του ασβεστίου βρέθηκε να κυμαίνεται σε ποσοστό 20% έως 50% (Spenser 1986, Weaver 1990) (7). Με την αύξηση της ηλικίας έχει παρατηρηθεί ότι μειώνεται η απορρόφηση του ασβεστίου, γεγονός που πιθανώς να

οφείλεται αφενός στη μειωμένη έκκριση γαστρικού υγρού και αφετέρου σε εξασθενημένη προσαρμοστική ικανότητα της βιταμίνης D στη μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου.

Γενικά, όσο μεγαλύτερη είναι η ανάγκη σε ασβέστιο και μικρότερη η διαιτητική του προμήθεια, τόσο πιο αποτελεσματική φαίνεται να είναι η απορρόφηση του ασβεστίου από τον οργανισμό. Στα πλαίσια αυτά, η απορρόφηση αυξάνεται σε περιόδους ανάπτυξης, εγκυμοσύνης, γαλακτοπαραγωγής, σε περιόδους αυξημένης απώλειας ασβεστίου, καθώς επίσης και σε περιπτώσεις άσκησης που οδηγούν σε αύξηση της πυκνότητας των οστών (2).

Στη νεογνική ηλικία η απορροφούμενη ποσότητα Ca με το θηλασμό κυμαίνεται από 55 – 60%, ενώ μικρότερη απορρόφηση 40% περίπου παρατηρείται στα νεογνά που διατρέφονται μόνο με γάλα αγελάδας. Επιπλέον, τα ελλιποβαρή κατά τη γέννησή τους βρέφη παρουσιάζουν αυξημένες ανάγκες σε Ca. Στα πλαίσια αυτά, σε ορισμένες μελέτες βρέθηκε ότι ο θηλασμός (συχνότητα – διάρκεια) αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ελάττωση της οστικής μάζας στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση (9).

Επιπλέον, η πρόσληψη λακτόζης παράλληλα με την πηγή ασβεστίου φαίνεται να βελτιώνει τη συνολική απορρόφηση του ασβεστίου, πιθανότατα βελτιώνοντας τη διαλυτότητά του. Άλλα σάκχαρα, υδατανθρακικές αλκοόλες και πρωτεΐνες έχουν πιθανότατα την ίδια ευεργετική επίδραση στην απορρόφηση του ασβεστίου (Wishart et al. 1997, Schaafsma 1998). Η ξυλιτόλη, όταν προσελήφθηκε με ανθρακικό ασβέστιο, βελτίωσε τη βιοδιαθεσιμότητα του ασβεστίου από το ανθρακικό ασβέστιο (Hamalainen, 1994) (7).

## **2.3 ΜΕΤΑΦΟΡΑ**

Το ασβέστιο μεταφέρεται στο αίμα στις ακόλουθες μορφές:

- α. μη διαχύσιμη μορφή, συνδεδεμένο με πρωτεΐνες
- β. διαχύσιμη, ελεύθερη μορφή (ιόντα) και
- γ. διαχύσιμη μορφή, συμμετέχοντας σε οργανικά σύμπλοκα (2).

Συγκεκριμένα, το 45-50% του ασβεστίου του αίματος είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες, κυρίως με λευκωματίνη (αλβουμίνη) και λιγότερο με σφαιρίνες. Ανάλογο ποσοστό βρίσκεται ελεύθερο υπό τη μορφή ιόντων. Το ασβέστιο που απομένει

σχηματίζει συμπλέγματα με οργανικά ιόντα, όπως είναι τα κιτρικά, τα φωσφορικά και τα διττανθρακικά.

Η σύνδεση του ασβεστίου με τη λευκοματίνη καθορίζεται από το pH του περιβάλλοντος: αυξάνεται με την αλκάλωση και μειώνεται με την οξέωση. Επομένως, εάν η συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου είναι χαμηλή, η παρουσία οξέωσης προστατεύει τον οργανισμό από την εμφάνιση συμπτωμάτων υπασβεστιαϊμίας. Ωστόσο, σε φυσιολογικές συνθήκες, το ασβέστιο του αίματος, τόσο το ολικό όσο και το ιονισμένο δεν παρουσιάζουν μεταβολές στο αίμα κατά τη διάρκεια του 24ώρου, παρά τις μεταβαλλόμενες ποσότητες, που απορροφώνται από το γαστρεντερικό σωλήνα κατά τη λήψη των γευμάτων. Η εντυπωσιακή αυτή σταθερότητα εξασφαλίζεται από τη συγχρονισμένη δράση τριών ορμονών πάνω στα τρία όργανα, δηλαδή το έντερο, τους νεφρούς και τα οστά, και περιγράφεται στη συνέχεια (4, 5).

## **2.4 ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΩΝ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ**

Η συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό (εξωκυττάριο υγρό) ρυθμίζεται έτσι, ώστε η συγκέντρωσή του να παραμένει σε στενά φυσιολογικά όρια. Αυτό επιτυγχάνεται με ρύθμιση της ροής του μέσα και έξω από τα οστά, με αύξηση ή ελάττωση της απορρόφησής του από το έντερο και με μεταβολή της επαναρρόφησής του από το νεφρικό διήθημα. Η ρύθμιση αυτή επιτελείται από διάφορους ρυθμιστικούς-ομοιοστατικούς παράγοντες, οι πιο σημαντικοί από τους οποίους είναι: η παραθορμόνη (PTH), η καλσιτριόλη [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] και η καλσιτονίνη. (5)

### **2.4.1 ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ**

Η παραθορμόνη είναι μία πολυπεπτιδική ορμόνη, που αποτελείται από μία μονή αλυσίδα με 84 αμινοξέα και παράγεται από τα κύτταρα των παραθυρεοειδών αδένων (6, 11). Η χημική δομή της παραθορμόνης (PTH) του ανθρώπου φέρει στο ένα άκρο αμινική ομάδα ( $-\text{NH}_2$ ) και στο άλλο καρβοξυλική ( $-\text{COOH}$ ). Όλες οι βιολογικές δράσεις της παραθορμόνης εμπεριέχονται στα πρώτα 1-34 αμινοξέα του αμινοτελικού άκρου. (6)

Η παραθορμόνη συντίθεται μέσα στα κύτταρα των παραθυρεοειδών από ένα αρχικό πολυπεπτίδιο που ονομάζεται πριν-προ παραθορμόνη (pre-proPTH), το οποίο

μετατρέπεται ενδοκυτταρικά με τη δράση των κλιπασών στο ενδιάμεσο πολυπεπτίδιο προPTH και τελικά στην PTH. Το τελευταίο στάδιο μετατροπής της παραθορμόνης πραγματοποιείται στο ενδοκυτταρικό σύστημα Golgi (6, 11).

Ο κύριος ρυθμιστής της έκκρισης της παραθορμόνης είναι η συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου στο εξωκυττάριο υγρό (11). Σε αντίθεση όμως, με αυτό που φαινόταν να ισχύει στο παρελθόν, η έκκριση της PTH δε ρυθμίζεται αποκλειστικά από το ιονισμένο ασβέστιο του αίματος. Ο ρυθμιστικός ρόλος του ασβεστίου δεν αποτελεί απλή γραμμική αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση, αλλά μεταξύ στάθμης ασβεστίου και παραθορμόνης υπάρχει μία σχέση σιγμοειδής, με αποτέλεσμα οι μεταβολές του ασβεστίου, όταν γίνονται μέσα στα φυσιολογικά και ελαφρώς υπασβεσταιμικά ή υπερασβεσταιμικά όρια (7.5-10.5 mg/100 ml) να έχουν μεγάλη επίδραση στην έκκριση της PTH, ενώ οι αυξομειώσεις του ασβεστίου έξω από τα όρια αυτά να έχουν μικρό αντίκτυπο στην PTH. Με άλλα λόγια, η ευαισθησία της παραθορμόνης σε μεταβολές του ασβεστίου μέσα στα ακραία φυσιολογικά όρια και ιδίως κοντά στην υπασβεσταιμική περιοχή είναι απότομη και η μέγιστη, γεγονός που εξυπηρετεί την ομοιοστασία του ασβεστίου, ενώ βαριά υπασβεσταιμία ή υπερασβεσταιμία δεν επιφέρουν ανάλογη επίδραση στην έκκριση της παραθορμόνης.

Η επίδραση των μεταβολών του ασβεστίου στην έκκριση της PTH είναι ταχύτερη. Μέσα σε λίγα λεπτά η ελάττωση του ασβεστίου επιφέρει απελευθέρωση παραθορμόνης στο αίμα (4, 6). Η μεταβολή αυτή ανιχνεύεται από έναν ειδικό υποδοχέα – αισθητήρα ασβεστίου ή ασβεστιοστάτη (calcium-sensing receptor CaSR), που εκφράζεται κυρίως στη μεμβράνη των παραθυροειδών κυττάρων, αλλά και σε μικρότερο βαθμό στους νεφρούς, στο μυελό των οστών, στους οστεοκλάστες, στους μαστούς, στα κύτταρα C του θυρεοειδή, σε κύτταρα του στομάχου που εκκρίνουν γαστρίνη, όπως και στον εγκέφαλο (11).

Ο φώσφορος δεν αποτελεί άμεσο ερέθισμα για την έκκριση PTH, αλλά δρα έμμεσα λόγω των αυξομειώσεων του ασβεστίου που προκαλεί. Επίσης, το μαγνήσιο έχει ανάλογη δράση με το ασβέστιο, αλλά ασθενέστερη, όταν τα δύο αυτά συγκριθούν σε ισομοριακές συγκεντρώσεις. Επειδή η συγκέντρωση του μαγνησίου στο αίμα είναι μικρότερη του ασβεστίου, η επίδραση του μαγνησίου γίνεται ακόμη ασθενέστερη. Στην περίπτωση όμως της χρόνιας υπομαγνησιαιμίας παρατηρείται χαμηλή έκκριση παραθορμόνης.

Η δραστική μορφή της βιταμίνης D ή 1,25(OH)<sub>2</sub>D, έχει άμεση και έμμεση ανασταλτική δράση στην έκκριση της παραθορμόνης. Άμεσα, δρα κατευθείαν στα

κύτταρα των παραθυρεοειδών και αναστέλλει την έκκριση της PTH, η οποία έχει διεγερτική δράση στην παραγωγή της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  στο νεφρό. Έμμεσα, η  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  δρα ανασταλτικά στην PTH, με την αύξηση της απορρόφησης του ασβεστίου που προκαλεί από το έντερο. Έτσι, μεταξύ της παραθορμόνης και της βιταμίνης D υπάρχει παλίνδρομη αρνητική ρύθμιση.

Όσο αφορά την κυκλοφορία της, η παραθορμόνη εκκρίνεται κατά σποραδικές εκκριτικές ώσεις και έχει βραχύ χρόνο ημιζωής (2-3 λεπτά), με αποτέλεσμα να εξαφανίζεται γρήγορα από το αίμα (6). Η ακέραια PTH απομακρύνεται ταχύτατα από την κυκλοφορία, διότι διασπάται στο ήπαρ (κατά τα 2/3) και στους νεφρούς σε βιολογικώς ενεργά αμινοτελικά τμήματα, καθώς και σε ανενεργά καρβοξυτελικά τμήματα, τα οποία στερούνται τα απαραίτητα αμινοξέα (4, 11).

Η βιολογική δράση της παραθορμόνης ασκείται κυρίως στα νεφρά και το σκελετό και συνοψίζεται στα εξής:

1. Αναστολή επαναπορρόφησης του φωσφόρου στους νεφρούς. Η PTH εμποδίζει την επαναπορρόφηση του φωσφόρου και του νατρίου, των διττανθρακικών και του ασβεστίου στα εγγύς σωληνάρια του νεφρού. Το νάτριο και το ασβέστιο επαναπορροφούνται στα άπω σωληνάρια, ενώ ο φώσφορος και τα διττανθρακικά αποβάλλονται με τα ούρα.
2. Διέγερση της επαναπορρόφησης του ασβεστίου στους νεφρούς. Παράλληλα με την ανασταλτική δράση της PTH στην επαναπορρόφηση του ασβεστίου στα εγγύς σωληνάρια, η PTH ασκεί εντονότερη διεγερτική δράση της επαναρρόφησης του ασβεστίου στα άπω σωληνάρια η οποία υπερτερεί της πρώτης. Έτσι, η συνισταμένη της δράσης της PTH στους νεφρούς συνίσταται στην αύξηση της επαναρρόφησης του ασβεστίου με αποτέλεσμα την αύξηση της στάθμης του στο αίμα.
3. Διέγερση της απορρόφησης του ασβεστίου στο έντερο. Η PTH διεγείρει κατά έμμεσο τρόπο την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο, με την αύξηση της παραγωγής της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  που προκαλεί στους νεφρούς.
4. Δράση στα οστά. Η PTH ασκεί δράση σε όλα τα κύτταρα του οστίτη ιστού και κατά συνεπεία διεγείρει τη δράση των οστεοκλαστών αλλά και των οστεοβλαστών. Στις φυσιολογικές συγκεντρώσεις η δράση πάνω στους οστεοβλάστες υπερτερεί, με αποτέλεσμα η PTH να εμφανίζει αναβολική ενέργεια και να διεγείρει τη σύνθεση νέου οστού. Σε παθολογικές καταστάσεις υπερέκκρισης της PTH, κυριαρχεί η δράση της στους οστεοκλάστες και

παρατηρείται καταστροφή του οστού με απελευθέρωση αλάτων ασβεστίου και φωσφόρου από τους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη που διαλύονται (6, 13).

Στα ηλικιωμένα άτομα παρατηρείται διαταραχή του φυσιολογικού ρυθμού έκκρισης της PTH, με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσής της στην κυκλοφορία (9).

#### **2.4.2 ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ**

Η καλσιτονίνη παράγεται από τα παραθηλακιώδη κύτταρα (κύτταρα C) του θυρεοειδούς. Η καλσιτονίνη του ανθρώπου αποτελείται από μία αλυσίδα από 32 αμινοξέα, η οποία στην αρχή της σχηματίζει δακτύλιο από 7 αμινοξέα λόγω της ύπαρξης διθειϊκού δεσμού. (6, 12).

Το κυριότερο ερέθισμα για την έκκρισή της είναι το ασβέστιο του αίματος. Τα κύτταρα C διαθέτουν τον ίδιο ευαίσθητο υποδοχέα ασβεστίου με την PTH στην κυτταρική τους μεμβράνη. Η συγκέντρωση του ασβεστίου στο αίμα έχει αντίθετη δράση στην απελευθέρωση της καλσιτονίνης, από ό,τι στην παραθορμόνη, δηλαδή η αύξηση του ασβεστίου αποτελεί ερέθισμα για έκκριση καλσιτονίνης, ενώ η ελάττωση του ασβεστίου δρα κατά αντίστροφο τρόπο. Η επίδραση όμως, που έχουν οι μικρές μεταβολές του ασβεστίου μέσα στα φυσιολογικά όρια, πάνω στην έκκριση της καλσιτονίνης, παραμένει άγνωστη. (12, 5) Επίσης, υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις από διάφορες μελέτες, που αναφέρουν ότι η καλσιτριόλη και τα οιστρογόνα, παίζουν σημαντικό ρόλο στην έκκριση της καλσιτονίνης (12).

Οι γαστρεντερικές ορμόνες και κυρίως η γαστρίνη, διεγείρουν την έκκριση της καλσιτονίνης. Το γεγονός αυτό συνδέει την έκκριση της καλσιτονίνης με τη λειτουργία του γαστρεντερικού σωλήνα και τη λήψη της τροφής. Επίσης, διέγερση στην έκκριση καλσιτονίνης προκαλείται από το συμπαθητικό σύστημα, με δράση που ασκείται μέσω των β-υποδοχέων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα οιστρογόνα ασκούν διεγερτική και τα ανδρογόνα ανασταλτική δράση στην έκκριση της καλσιτονίνης. (6)

Ο κυριότερος φυσιολογικός ρόλος της καλσιτονίνης είναι να προστατεύσει το σκελετό κατά τη διάρκεια καταστάσεων, όπου οι ανάγκες του ασβεστίου είναι αυξημένες (12). Έτσι, η κύρια δράση της καλσιτονίνης είναι η μείωση της συγκέντρωσης του ασβεστίου στον ορό. Πράγματι, ο ρυθμός έκκρισης της ορμόνης αυξάνεται ταχέως σε περίπτωση υπερασβεστιαϊμίας. Η καλσιτονίνη αναστέλλει την επαναρρόφηση οστού από τους οστεοκλάστες, ενώ προκαλεί και άμεση καταστολή

της απελευθέρωσης ασβεστίου και φωσφόρου από τα οστά, με αποτέλεσμα τελικά τη μείωση της συγκέντρωσής τους στον ορό (4).

Η σημασία της καλσιτονίνης στη φυσιολογία του ανθρώπου παραμένει άγνωστη. Περιέργως, η ορμόνη αυτή, η οποία φαίνεται να ασκεί σημαντική λειτουργία στο μεταβολισμό του ασβεστίου στα ζώα, δε φαίνεται να έχει σημαντική συμμετοχή στην ομοιοστασία του ασβεστίου στον άνθρωπο. Τόσο οι μικρές αυξομειώσεις, όσο και οι ακραίες μεταβολές δεν φαίνεται να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στο ασβέστιο του αίματος.

Παρόλα αυτά, η καλσιτονίνη είναι χρήσιμη στην κλινική πράξη για δύο λόγους. Πρώτον διότι αποτελεί άριστο δείκτη της παρουσίας μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδή και δεύτερον, διότι χρησιμοποιείται στη θεραπευτική για τη θεραπεία της νόσου του Paget και την αντιμετώπιση ορισμένων μορφών οστεοπόρωσης. (6, 12)

Τα επίπεδα της καλσιτονίνης κυμαίνονται συνήθως κάτω από 100 pg/ml, ενώ ο ενδογενής ρυθμός έκκρισής της είναι 100-200 μg/μέρα. Τα επίπεδά της έκκρισής της με την αύξηση της ηλικίας μειώνονται και στα δύο φύλα (12).

#### **2.4.3 ΚΑΛΣΙΤΡΙΟΛΗ [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]**

Η βιταμίνη D είναι ένα στεροειδές, που παράγεται στο δέρμα, με τη δράση της ηλιακής ακτινοβολίας και είναι βιολογικά ανενεργής. Στην πραγματικότητα, αποτελείται από μίγμα αντιραχητικών ουσιών, οι οποίες χημικά μοιάζουν με τη χοληστερόλη. Από τις αντιραχητικές ουσίες οι κυριότερες είναι δύο:

α. Η βιταμίνη D<sub>2</sub> ή εργοκαλσιφερόλη (ή καλσιφερόλη), η οποία παρασκευάστηκε με ακτινοβόληση της εργοστερόλης, που βρίσκεται σε αφθονία στη φύση.

β. Η βιταμίνη D<sub>3</sub> ή χοληκαλσιφερόλη, η οποία σχηματίζεται στο δέρμα του ανθρώπου, ύστερα από μετατροπή της πρόδρομης ουσίας 7-δεϋδροχοληστερόλης από τις υπεριώδεις ακτίνες του ηλίου. (6)

Και στις δύο περιπτώσεις η δραστηριότητα της βιταμίνης είναι μικρή. Επιπλέον, είτε η βιταμίνη D παράγεται στο δέρμα, είτε λαμβάνεται με την τροφή, για να αποκτήσει πλήρη δραστηριότητα, πρέπει να υποστεί δυο ενζυμικές τροποποιήσεις. Αρχικά, υδροξυλιώνεται στο ήπαρ στη θέση 25 του μορίου της (δηλαδή προστίθεται στο μόριο της βιταμίνης μια ομάδα υδροξυλίου) και σχηματίζεται η 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη (καλσιδιόλη). Στη συνέχεια υδροξυλιώνεται και στους



νεφρούς στη θέση 1, αφού πρώτα αποθηκευτεί προσωρινά στο λιπώδη ιστό, οπότε σχηματίζεται η 1,25-διυδροξυχοληκαλσιφερόλη (καλσιτριόλη). Η καλσιτριόλη είναι η ενεργός μορφή της βιταμίνης. Η καλσιδιόλη αποτελεί το μεγαλύτερο απόθεμα της βιταμίνης-ορμόνης D και η μέτρησή της στο αίμα είναι ο καλύτερος δείκτης υπό- ή αβιταμίνωσης D. Σε περιπτώσεις έλλειψης της βιταμίνης διεγείρεται η σύνθεση του ενζύμου 1α-υδροξυλάση, προκειμένου να παραχθεί καλσιτριόλη. Σε περιπτώσεις υπερεπάρκειας της βιταμίνης, διεγείρεται η σύνθεση του ενζύμου 24-υδροξυλάση και παράγεται ως τελικό προϊόν η 24,25-διυδροξυχοληκαλσιφερόλη που είναι λιγότερο δραστική. Με τον τρόπο αυτό επιδιώκεται να διατηρηθεί περίπου σταθερή η δραστηριότητα της βιταμίνης, παρά τις φυσιολογικές μεταβολές της ημερήσιας πρόσληψής της (1, 10).

Η τελευταία φάση του σχηματισμού της βιταμίνης-ορμόνης D στα νεφρά ρυθμίζεται από πολλούς παράγοντες, που υπογραμμίζουν τη σημασία της ορμόνης. Η παραθορμόνη διεγείρει τη δράση της 1α-υδροξυλάσης και αυξάνει την παραγωγή της καλσιτριόλης και με τον τρόπο αυτό αυξάνει κατά έμμεσο τρόπο την απορρόφηση του ασβεστίου από το γαστρεντερικό σωλήνα. Το ασβέστιο και ορισμένες ορμόνες όπως η αυξητική, η προλακτίνη και η κορτιζόνη ασκούν επίσης επίδραση στη δράση της 1α-υδροξυλάσης. Η δραστηριότητα του ενζύμου, επηρεάζεται ακόμη, με μηχανισμό παλινδρόμησης αλληλορύθμισης, από το ποσό της βιταμίνης που παράγεται. Ο φώσφορος έχει ισχυρή ανασταλτική δράση στην παραγωγή της καλσιτριόλης.

Η καλσιτριόλη μεταβολίζεται γρήγορα. Ο χρόνος ημιζωής στην κυκλοφορία υπολογίζεται σε 5 ώρες. Το κυριότερο γνωστό μεταβολικό προϊόν της είναι η 24,25(OH)<sub>2</sub>D, που έχει μικρή βιολογική δράση αλλά κυκλοφορεί στο αίμα σε συγκέντρωση 100 φορές μεγαλύτερη από την καλσιτριόλη (2-5 mg/ml). Η 1,25(OH)<sub>2</sub>D και οι μεταβολίτες της κυκλοφορούν στο αίμα μεταφερόμενοι πάνω σε ειδικά λευκώματα. (14)

Η βιταμίνη D ασκεί τη βιολογική της δράση συνδεδεμένη με ενδοκυτταρικό υποδοχέα, ο οποίος ανήκει στην κατηγορία των στερεοειδικών υποδοχέων. Η κυριότερη δράση της βιταμίνης D ασκείται στο έντερο, τα οστά και τους νεφρούς, ως εξής:

α. Δράση στο έντερο. Η σημαντικότερη δράση της βιταμίνης D, μέσω της οποίας ρυθμίζει το μεταβολισμό του ασβεστίου, ασκείται στον εντερικό σωλήνα. Η βιταμίνη D διευκολύνει τη πρόσληψη του ασβεστίου από την επιφάνεια των εντερικών

λαχνών, με τη βοήθεια δύο μεταφορικών πρωτεϊνών την παραγωγή των οποίων διεγείρει στα εντερικά κύτταρα. Οι πρωτεΐνες αυτές δεσμεύουν το ασβέστιο από τη μια πλευρά του κυττάρου, που επικοινωνεί με τον αυλό του εντέρου και το μεταφέρουν στην άλλη πλευρά, από όπου αποβάλλεται στον περικυττάριο χώρο και την κυκλοφορία. Η αποβολή του ασβεστίου υποβοηθάται από κυτταρικούς μηχανισμούς που ανταλλάσσουν ασβέστιο και νάτριο.

β. Δράση στα οστά. Ο κύριος στόχος δράση της βιταμίνης D στα οστά είναι οι οστεοβλάστες, οι οποίοι έχουν υποδοχείς για τη βιταμίνη-ορμόνη. Η βιταμίνη D διεγείρει την έκφραση της οστεοκαλσίνης και άλλων πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας, όπως και της αλκαλικής φωσφατάσης. Έλλειψη βιταμίνης D προκαλεί ατελή ασβέστωση των οστών, καθώς και τη μεταβολική νόσο της οστεομαλακίας. Ωστόσο, η βιταμίνη D έχει και έμμεση δράση στους οστεοκλάστες, διότι διεγείρει τη μετατροπή των προδρόμων κυττάρων σε οστεοκλάστες.

γ. Δράση στους νεφρούς. Η βιταμίνη D στους νεφρούς αυξάνει την απορρόφηση του φωσφόρου, έχει δηλαδή αντίθετη δράση από την παραθορμόνη και ευνοεί επίσης, την επαναρρόφηση του ασβεστίου.

δ. Άλλες δράσεις. Υποδοχείς της βιταμίνης D υπάρχουν σε πολλούς ιστούς, γεγονός που προδικάζει δράση της στους ιστούς αυτούς. Υποδοχείς υπάρχουν στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, στα κύτταρα της επιδερμίδας και αλλού. (6, 13)

Η ποσότητα βιταμίνης D που παράγεται διαδερμικά είναι πολύ μικρότερη στους υπερήλικες σε σχέση με τα νεαρά άτομα (2).

## 2.5 ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ

Το ασβέστιο απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα και στα κόπρανα. Ωστόσο, ποσότητες μέχρι και 182mg (60mg κατά μέσο όρο) μπορεί να χάνονται καθημερινά από το δέρμα, κυρίως κατά την έντονη εφίδρωση (Allen et al. 1994, Peacock 1991, Charles et al. 1991) (7). Σύμφωνα με άλλη βιβλιογραφική πηγή, η ποσότητα του ασβεστίου που χάνεται μέσω του ιδρώτα καθημερινά είναι 15 mg/day. Ωστόσο, έντονη φυσική δραστηριότητα, με ταυτόχρονη έκκριση ιδρώτα, αυξάνει την απώλεια ασβεστίου ακόμα και σε άτομα με χαμηλή πρόσληψη (2).

Όσο αφορά τα νεφρά, το περισσότερο ασβέστιο διηθείται και επαναρροφάται από τους νεφρούς, έτσι ώστε οι απώλειες ασβεστίου στα ούρα, όπου παρατηρούνται

50% ουσίες ασβεστίου και 50% θειικά, φωσφορικά, κιτρικά και οξαλικά σύμπλοκα ασβεστίου, να κυμαίνονται από 100 έως 240 mg ημερησίως, με μέσο όρο περίπου τα 70mg (Allen et. 1994). Η απέκκριση ασβεστίου στα ούρα ωστόσο, μειώνεται με το φώσφορο, το κάλιο, το μαγνήσιο και το βόριο, ενώ αυξάνεται με το νάτριο, τις πρωτεΐνες, το βόριο σε συνδυασμό με μαγνήσιο και την καφεΐνη. Οι απώλειες στα κόπρανα από ενδογενείς και εξωγενείς πηγές κυμαίνεται από 45 έως 100 mg ημερησίως (Allen et al. 1994). Οι απώλειες αυτές είναι δυνατό να αυξηθούν με αύξηση της κατανάλωσης φυτικών ινών, φυτικού και οξαλικού, μαγνησίου σε υπερβολικές ποσότητες, καθώς και σε ανθρώπους με σύνδρομο δυσαπορρόφησης λίπους (7).

Σε φυσιολογικές καταστάσεις, κατά τη λήψη τροφής και την αυξημένη απορρόφηση από το έντερο υπάρχει αυξημένη είσοδος ασβεστίου στα οστά και απέκκριση στα ούρα, που εξουδετερώνουν την αύξηση του ασβεστίου του ορού (5).

Η απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα ποικίλει ανάλογα με την ηλικία και περιγράφεται ως χαμηλή σε περιόδους που έχουμε μεγάλη σκελετική ανάπτυξη. Κατά την εμμηνόπαυση, η απέκκριση του ασβεστίου αυξάνει δραματικά, αλλά έχει βρεθεί ότι στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν οιστρογόνα, η απέκκριση του ασβεστίου είναι μικρότερη. Μετά τα 65 έτη περίπου, η απέκκριση του ασβεστίου μειώνεται, ενδεχομένως λόγω ταυτόχρονης μείωσης της εντερικής του απορρόφησης (2).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Heaney R.P., Weaver C.M. (2003). Calcium and vitamin D. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 32: 181-194.
2. Anderson J.B. (2004). Minerals. In: Mahan L.K., Escott-Stump S., *Food Nutrition & Diet Therapy* (11<sup>th</sup> Edition). Philadelphia: Saunders.
3. Pettifor J.M., Prentice A., Cleaton-Jones P. (2008). Το σκελετικό σύστημα. Σε: *Διατροφή και Μεταβολισμός*, Gibney M.J., Macdonald I.A., Roche H.M. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
4. Shoback D.M., Strewler G.J. (2000). Οι διαταραχές των Παραθυρεοειδών Αδένων και ο Μεταβολισμός του Ασβεστίου. Σε: *Παθολογική Φυσιολογία*, McPhee S. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας.
5. Χαρσούλης Φ. (1998). *Κλινική Ενδοκρινολογία*. Θεσσαλονίκη: University Studio Press.

6. Μπατρίνος Μ (1999). *Σύγχρονη Ενδοκρινολογία*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
7. Gropper S., Smith J., Groff J (2007). *Διατροφή και μεταβολισμός*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
8. Πλευράκη Ε., Αβραμίδης Α. (2003). Γήρας και οστά. Σε: *Ενδοκρινολογία* (τόμος Β). *Παραθυρεοειδείς – Μεταβολικά νοσήματα των οστών*. Θεσσαλονίκη: Studio Press.
9. Παπαδοπούλου Ε., Αβραμίδης Α. (2003). Διαιτητικοί παράγοντες στην σκελετική ανάπτυξη. Σε: *Ενδοκρινολογία* (τόμος Β). *Παραθυρεοειδείς – Μεταβολικά νοσήματα των οστών*. Θεσσαλονίκη: Studio Press.
10. Lips P. (2006). Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, 92: 4-8.
11. Δελαρούδης Σ., Αβραμίδης Α. (2003). Παραθορμόνη. Σε: *Ενδοκρινολογία* (τόμος Β). *Παραθυρεοειδείς – Μεταβολικά νοσήματα των οστών*. Θεσσαλονίκη: Studio Press.
12. Κήτα Μ., Αβραμίδης Α. (2003). Καλσιτονίνη. Σε: *Ενδοκρινολογία* (τόμος Β). *Παραθυρεοειδείς – Μεταβολικά νοσήματα των οστών*. Θεσσαλονίκη: Studio Press.
13. Θεοχαρίδης Θ.Κ., Sawin C.T., Τόλης Γ.Ι. (2001). Ορμόνες και παράγοντες που επηρεάζουν την ενδοκρινική λειτουργία και ομοιόσταση. Σε: *Φαρμακολογία, Βασικές έννοιες στην κλινική πράξη*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας.
14. Σώμαλη Μ., Τζοϊτή Μ., Γουλής Δ.Γ., Αβραμίδης Α. (2003). Βιταμίνη D και μεταβολίτες. Σε: *Ενδοκρινολογία* (τόμος Β). *Παραθυρεοειδείς – Μεταβολικά νοσήματα των οστών*. Θεσσαλονίκη: Studio Press.
15. Shills M.E., Olson J.A., Shike M., Roos A.C. (1999). *Modern Nutrition in Health and Disease* (9<sup>th</sup> Edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

### **3. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΑΓΩΓΕΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΗΣ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΗΣ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ**

Οι γυναίκες έχουν μικρότερη οστική μάζα ή αλλιώς έχουν μικρότερη ποσότητα ασβεστίου στο σώμα τους απ' ό,τι οι άνδρες σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Κατά τη διάρκεια της ζωής τους οι γυναίκες χάνουν περίπου το 40% του ασβεστίου των οστών τους, από το οποίο το μισό περίπου χάνεται στα πρώτα πέντε χρόνια μετά την εμμηνόπαυση και το υπόλοιπο έκτοτε αποβάλλεται από τον οργανισμό με έναν πιο αργό ρυθμό (4). Οι υπάρχουσες φαρμακευτικές παρεμβάσεις, για την πρόληψη των καταγμάτων σε οστεοπορωτικούς ασθενείς, έχουν σαν στόχο κυρίως τη μείωση της οστικής απορρόφησης και ταυτόχρονα τη διέγερση της παραγωγής νέου οστού. Ταυτόχρονα, οι ίδιες ομάδες φαρμάκων χρησιμοποιούνται και για την αντιμετώπιση της διαγνωσμένης οστεοπόρωσης (2).

Γενικά, τα θεραπευτικά σχήματα για την οστεοπόρωση στοχεύουν είτε στην πρόληψη είτε στη θεραπεία. Κάποιες θεραπείες έχουν σκοπό την αναστολή της οστικής απώλειας, άλλες την αύξηση της οστικής μάζας και άλλες το συνδυασμό αυτών των δυο στόχων. Σε κάθε περίπτωση, ο απώτερος σκοπός κάθε θεραπευτικής παρέμβασης είναι η αποφυγή του κατάγματος (3).

#### **3.1 ΑΝΤΙΑΠΟΡΡΟΦΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

##### **3.1.1 ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ**

Η συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου στο εξωκυττάριο υγρό ρυθμίζεται κατά πρώτον, με τη βιολογική δράση της παραθορμόνης άμεσα στα οστά και τους νεφρούς και κατά δεύτερον, με τη δράση της βιταμίνης D έμμεσα στο έντερο. Στους νεφρούς, όπως ήδη αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, η παραθορμόνη έχει 3 δράσεις:

1. Αυξάνει τη σωληναριακή επαναρρόφηση του ασβεστίου.
2. Αυξάνει την αποβολή μέσω των ούρων του φωσφόρου, όπως και των διττανθρακικών, του καλίου, του νατρίου και των αμινοξέων.
3. Αυξάνει τη δράση του ενζύμου 1α-υδροξυλάση και ως εκ τούτου, διεγείρει τη μετατροπή της 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλης [25(OH)D<sub>3</sub>] στην πλήρως δραστική

μορφή της βιταμίνης D, την 1.25-διυδροξυκαλσιφερόλη [1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]. Η δράση της παραθορμόνης στο έντερο έγκειται στην απορρόφηση του ασβεστίου που λαμβάνεται από τις τροφές, με τη βοήθεια της βιταμίνης D (2).

Στα οστά, η παραθορμόνη αυξάνει την οστική απορρόφηση, διεγείροντας τη λειτουργία τόσο των οστεοβλαστών, όσο και των οστεοκλαστών (2). Από τα μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενα αντιαπορροφητικά φάρμακα, η παραθορμόνη φαίνεται να έχει διαφορετική επίδραση στα οστικά κύτταρα δεδομένου ότι, προκαλεί μεγάλη αύξηση κυρίως στη σπογγοειδή οστική μάζα, διεγείροντας εκ νέου τους οστεοβλάστες, βελτιώνει τις γεωμετρικές παραμέτρους και τη μικροαρχιτεκτονική του οστού, καθώς και, όπως τελευταίες μελέτες έδειξαν, μειώνει σημαντικά τα σπονδυλικά και μη σπονδυλικά κατάγματα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (2). Συγκεκριμένα, σύμφωνα με πρόσφατη έρευνα σε 238 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η θεραπεία με παραθορμόνη οδήγησε σε αύξηση της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη και ταυτόχρονα βρέθηκε να προκαλεί διπλάσια αύξηση στην οστική πυκνότητα των σπονδύλων, συγκριτικά με άλλη φαρμακευτική αγωγή. Επίσης, βρέθηκε ότι επιδρά θετικά και στην οστική ανακατασκευή, αυξάνοντας έτσι την οστική πυκνότητα και μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο κατάγματος (Black et al, 2003) (23).

Συνθετικά σκευάσματα με τμήμα από το μόριο της ανθρώπινης παραθορμόνης έχουν χρησιμοποιηθεί πρόσφατα και σε ασθενείς με διαγνωσμένη οστεοπόρωση. Σε μεγάλες σειρές διπλών-τυφλών μελετών παρατηρήθηκε αύξηση της πυκνότητας της σπονδυλικής στήλης κατά 5-8% μέσα στους πρώτους 12 μήνες της θεραπείας, ενώ η ανταπόκριση στην περιοχή του ισχίου ήταν φτωχότερη. Διαπιστώθηκε επίσης, σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων (της τάξης του 65%) και των μη σπονδυλικών καταγμάτων (μείωση κατά 53%) σε σχέση με την ομάδα placebo (Neer et al, 2001). Επιπρόσθετα, μία άλλη μελέτη που περιελάμβανε οστικές βιοψίες και τρισδιάστατη αξονική τομογραφία έδειξε ότι η καθημερινή θεραπεία με παραθορμόνη έχει αναβολική δράση στο φλοιώδες οστόν και βελτιώνει τη μικροαρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού (Dempster et al, 2001) (3).

Ωστόσο, παρόλη την από πολλές μελέτες αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητά της, πολλά αναπάντητα ερωτήματα παραμένουν, όσο αφορά τη μακροχρόνια ασφάλεια της χορήγησης παραθορμόνης και τη χρησιμοποίησή της ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιαπορροφητικά φάρμακα. Ενδιαφέρουσα παρατήρηση

αποτελεί η μη ανταπόκριση στην παραθορμόνη, ασθενών που προσελάμβαναν προηγούμενα διφωσφορικά (2), καθώς η χρήση διφωσφορικών και πιο συγκεκριμένα της αλενδρονάτης, φαίνεται να μειώνει την αναβολική επίδραση της παραθορμόνης στα οστά (23). Σε αντίθεση με την αλενδρονάτη, ο συνδυασμός θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης και παραθορμόνης φαίνεται να δρα συνεργικά και να μη μειώνει τις ευεργετικές επιδράσεις της παραθορμόνης στην οστική ανακατασκευή (24,25). Ακόμη, έχει βρεθεί πως με το συνδυασμό οιστρογονικής θεραπείας και παραθορμόνης επιτυγχάνονται παρόμοια αποτελέσματα ως προς την αύξηση της, με αυτά που έχουν παρατηρηθεί κατά τη χρήση της παραθορμόνης, ως μονοθεραπεία (23).

Οι κύριες παρενέργειες που παρατηρούνται στη θεραπεία με παραθορμόνη είναι η ναυτία και οι αρθραλγίες. Επίσης, η μακροχρόνια χορήγηση παραθορμόνης ως θεραπευτικό μέσο, μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαμία.

Από τα μέχρι τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα, ως καλύτερο θεραπευτικό σχήμα φαίνεται να προτείνεται η χορήγηση παραθορμόνης 1-34 για βραχύ χρονικό διάστημα (18 μήνες) και στη συνέχεια της θεραπείας, συντήρηση του ευεργετικού αποτελέσματός της, με ένα άλλο αντιοστεοκλαστικό φάρμακο (3).

### **3.1.2 ΔΙΦΩΣΦΟΡΙΚΑ**

Πολλές κατηγορίες διφωσφορικών φαρμάκων χρησιμοποιούνται σήμερα για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης (2), και εξίσου πολλά έχουν χρησιμοποιηθεί και κατά τη διάρκεια των δύο προηγούμενων δεκαετιών, για τη θεραπεία παθήσεων των οστών. Πολύχρονες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η συγκεκριμένη ομάδα φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει σε προοδευτική αύξηση της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη και στο ισχίο και να μειώσει την ύπαρξη των σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων. Επιπρόσθετα, ανάμεσα στα πλεονεκτήματα των συγκεκριμένων φαρμάκων είναι ότι έχουν σχετικά χαμηλό κόστος και λίγες αναφερθείσες παρενέργειες (4).

Υπάρχουν πολλά διφωσφορικά που κυκλοφορούν στην αγορά, αλλά μόνο για τρία από αυτά έχουν διεξαχθεί μελέτες: την ετιδρονάτη, την αλενδρονάτη και τη ριζενδρονάτη (2).

Ειδικότερα, η θεραπεία με αλενδρονάτη αποτελεί την πρώτη μη-ορμονική θεραπεία που έχει εγκριθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Τροφίμων και Ποτών

(FDA) και εφαρμόζεται σε εμμηνόπαυσιες γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση (4).

Σε γενικές γραμμές, τα διφωσφορικά αποτελούν μία αποτελεσματική εναλλακτική θεραπεία της ορμονικής υποκατάστασης, με σκοπό την αντιμετώπιση της μετεμμηνόπαυσιες οστεοπόρωσης και έχουν αρχίσει να χρησιμοποιούνται ευρέως ως φάρμακα πρώτης εκλογής, κυρίως σε γυναίκες που δε δέχονται να λάβουν ή στις οποίες αντενδείκνυται η χορήγηση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης. Επιπλέον, υπάρχουν και περιπτώσεις γυναικών που εμφανίζουν αυξημένη οστική απώλεια, παρά τη χορήγηση ορμονικής υποκατάστασης. Κατά συνέπεια, ο συνδυασμός της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης με ένα διφωσφορικό μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση και την προστασία των οστών από τα κατάγματα (20).

Σύμφωνα με έρευνα που έγινε με σκοπό τη σύγκριση ανάμεσα σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, αλενδρονάτη και συνδυασμό των δύο ως προς την αύξηση της οστικής πυκνότητας, παρατηρήθηκε ότι αν και υπήρξε ανάλογη αύξηση οστικής πυκνότητας και στις τρεις ομάδες, η συνδυασμένη θεραπεία αλενδρονάτης και ορμονικής υποκατάστασης οδήγησε κατά πολύ σε μείωση του δείκτη οστικής απορρόφησης, σε αντίθεση με τη χρήση μονοθεραπείας με μια από τις δυο ουσίες (Greenspan et al, 2005) (32).

Σε άλλη μελέτη σύγκρισης μεταξύ θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης και της συνδυασμένης θεραπείας ριζενδρονάτης με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σε 524 μετεμμηνόπαυσιες γυναίκες, βρέθηκε ότι ο συνδυασμός ριζενδρονάτης με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης είναι καλά ανεκτός και δεν προκαλεί παρενέργειες στο σκελετό, αυξάνοντας την οστική πυκνότητα σε όλες τις θέσεις του. Κατά τη συνδυασμένη θεραπεία, οι αυξήσεις αυτές ήταν παρόμοιες στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και ελαφρώς, αλλά σημαντικά μεγαλύτερες, στον αυχένα του μηριαίου και στο μέσο τριτημόριο της διάφυσης της κερκίδας, συγκριτικά με τις γυναίκες που λάμβαναν μόνο θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (Harris et al, 2002) (20).

Κύριος μηχανισμός δράσης των διφωσφορικών είναι η αδρανοποίηση των οστεοκλαστών, που όπως ήδη αναφέρθηκε, είναι υπεύθυνοι για την οστική απορρόφηση. Τα διφωσφορικά απορροφώνται στις επιφάνειες των οστών και ιδιαίτερα στις περιοχές που υπόκεινται σε οστική ανακατασκευή. Οι οστεοκλάστες συρρέουν στην υπό ανακατασκευή περιοχή και απομονώνουν το επικείμενο οστόν.



Μετά την αγκίστρωση του οστεοκλάστη στο οστόν, τα διφωσφορικά απελευθερώνονται στο τοπικό όξινο περιβάλλον που δημιουργείται, με αποτέλεσμα την καταστροφή του οστεοκλάστη.

Η φαρμακοκινητική των διφωσφορικών είναι ιδιαίτερη. Η απορρόφηση τους μετά από *per os* χορήγηση είναι πολύ μικρή, συνήθως κάτω του 5%, ποικίλλουσα ανάλογα με τη δόση από 1 έως 10%. Επιπλέον, η απορρόφηση μειώνεται σημαντικά όταν το φάρμακο λαμβάνεται με τροφή, ιδιαίτερα αν περιέχεται σε αυτή ασβέστιο ή φώσφορος και γι' αυτό θα πρέπει να χορηγείται σε κενό στομάχι και μισή έως 2 ώρες πριν το γεύμα μόνο με νερό.

Επειδή ο χρόνος της ημιζωής των διφωσφορικών στα οστά είναι πολύ μεγάλος και παραμένουν εκεί δεσμευμένα για χρόνια, δημιουργούνται ερωτηματικά όσο αφορά τις μακροχρόνιες πιθανές συνέπειες τους στα οστά. Στα πλαίσια αυτά, ως κατάλληλη δόση, η ετιδρονάτη χορηγείται σε διακοπτόμενο κυκλικό σχήμα στη δόση των 400mg/ημέρα επί 2 εβδομάδες και διακοπή για 10-11 εβδομάδες με επαναχορήγηση κατά τον ίδιο τρόπο. Συνάμα, μελέτες έδειξαν ότι αυτό το θεραπευτικό σχήμα είναι αποτελεσματικό στην πρόληψη νέων σπονδυλικών καταγμάτων όταν χορηγηθεί σε γυναίκες με οστεοπορωτικά σπονδυλικά κατάγματα. Αναφέρεται επίσης και μείωση της επίπτωσης μη σπονδυλικών καταγμάτων, συμπεριλαμβανομένων και αυτών του ισχίου.

Αντίθετα με την ετιδρονάτη, η αλενδρονάτη χορηγείται συνεχώς σε δόση 10mg/ημέρα (2). Με αυτόν τον τρόπο, επιβραδύνει την οστική απώλεια, όπως και τα οιστρογόνα, αλλά συμπληρωματικά αντιστρέφει την οστική απώλεια χτίζοντας νέα, υγιή οστά (4).

Την αποτελεσματικότητα της αλενδρονάτης εξέτασε η μελέτη FIT (Black et al, 2000). Η FIT είναι διπλή τυφλή μελέτη για την αποτελεσματικότητα της αλενδρονάτης στη συχνότητα των καταγμάτων σε μη ή σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα. Στο πρώτο σκέλος 2027 γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα μηρού έλαβαν 5mg/ placebo για 24 μήνες αρχικά και στη συνέχεια 10mg για το υπόλοιπο διάστημα. Η αλενδρονάτη σχετίστηκε με μείωση κατά 55% των κλινικών σπονδυλικών καταγμάτων, 51% των μηριαίων και 48% της λεκάνης. Όσο αφορά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε συμπτωματικά κατάγματα, παρατηρήθηκε ανάλογη ελάττωση της συχνότητας τους, με τον απόλυτο κίνδυνο να είναι μικρότερος, εξαιτίας της μικρότερης συχνότητας των συμπτωματικών καταγμάτων (5% στην ομάδα ελέγχου και 2,3% στην ομάδα θεραπείας) (35).

Η μεγάλη αύξηση της οστικής πυκνότητας που παρατηρείται με την αλενδρονάτη οφείλεται στην αυξημένη δευτερογενή επιμετάλλωση του παραγόμενου οστεοειδούς, που έχει ως συνέπεια τη μείωση της φυσιολογικής ελαστικότητας του οστού και παράλληλη αύξηση της σκληρότητας του, με αποτέλεσμα την αύξηση της ευθραυστότητας των οστών. Αυτό αποτελεί και την πιθανότερη ερμηνεία της αύξησης των καταγμάτων σε μακροχρόνια (7-10 έτη) χορήγηση της αλενδρονάτης.

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες της αλενδρονάτης συγκαταλέγεται ο ερεθισμός των βλεννογόνων του οισοφάγου και του στομάχου, με συχνότερη την πρόκληση οισοφαγίτιδας.

Όπως προαναφέρθηκε, εκτός από την αλενδρονάτη και την ετιδρονάτη, και η ριζενδρονάτη χορηγείται σα θεραπευτικό μέσο για την πρόληψη της οστεοπόρωσης σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τα τελευταία χρόνια δημοσιεύθηκαν δυο μεγάλες μελέτες, στις οποίες εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της χορήγησης 5mg/ημέρα ριζενδρονάτης στην επίπτωση νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε γυναίκες, με τουλάχιστον ένα σπονδυλικό κάταγμα πριν την έναρξη της μελέτης. Η θεραπεία με ριζενδρονάτη μείωσε κατά 61-65% το σχετικό κίνδυνο νέων σπονδυλικών καταγμάτων τον πρώτο χρόνο χορήγησης της και κατά 41-49% κατά τον τρίτο χρόνο διεξαγωγής της μελέτης (2). Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών επιβεβαιώνουν ραβδογράμματα σπονδυλικής στήλης, τα οποία έδειξαν ότι γυναίκες που ακολουθούσαν θεραπεία με ριζενδρονάτη εμφάνισαν σημαντική μείωση του κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος συγκρινόμενες με την ομάδα placebo, από τον πρώτο χρόνο της θεραπείας (Harris et al, 1999, Reginster et al, 2000) (19). Σε μία ανασκόπηση των διαφόρων μελετών, αναφέρεται ότι η θεραπεία με ριζενδρονάτη φαίνεται να μειώνει σημαντικά και τον κίνδυνο εμφάνισης νέων σπονδυλικών καταγμάτων στους 6, 9 και 12 μήνες θεραπείας συγκριτικά με την ομάδα placebo (Roux et al, 2004) (19).

Εκτός από τη μείωση εμφάνισης καταγμάτων στη σπονδυλική στήλη, μέσω άλλης έρευνας παρατηρήθηκε μείωση του συνολικού κινδύνου κατάγματος του ισχίου κατά 30%. Πιο συγκεκριμένα, ο κίνδυνος κατάγματος μειώθηκε κατά 40% στις γυναίκες που είχαν οστεοπόρωση και κατά 60% στις γυναίκες που είχαν οστεοπόρωση και ένα σπονδυλικό κάταγμα. Αντίθετα, δεν υπήρξε σημαντική μείωση του κινδύνου πρόκλησης κατάγματος του ισχίου στην ομάδα των ηλικιωμένων γυναικών (με μέση ηλικία τα 83 έτη), που ταξινομήθηκαν με βάση τους κλινικούς παράγοντες κινδύνου. Εκτός από τη θετική επίδραση της ριζενδρονάτης στην πρόληψη των καταγμάτων, μελέτες έδειξαν ότι η ριζενδρονάτη μπορεί να αυξήσει

την οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης κατά 4.3-5.9% και του αυχένα του μηριαίου κατά 2.8-3.1% σε σύγκριση με την ομάδα placebo. Οι πιο συχνές παρενέργειες που αναφέρθηκαν στις παραπάνω μελέτες, αφορούσαν το γαστρεντερικό σύστημα, αν και το πρωτόκολλο των μελετών δεν προέβλεπε αποκλεισμό των γυναικών που είχαν ιστορικό πεπτικού έλκους ή δυσπεψίας (2).

#### Σκευάσματα:

1. Ετιδρονάτη: Ostopor 200 και 400mg
2. Αλενδρονάτη: Fosamax 10mg (1x1) και 70mg (1/ εβδομάδα)
3. Ριζενδρονάτη: Actonel 5mg(1x1) και 35mg (1/εβδομάδα) (3).

## **3.2. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΑΣΒΕΣΤΙΟ**

### **3.2.1 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D**

Αναφερόμενοι στη βιταμίνη D, είναι πιο σωστό να λαμβάνεται υπόψη ως προορμόνη (ή βιταμίνη-ορμόνη), παρά ως απλή βιταμίνη. Η παραγωγή της γίνεται μέσω του δέρματος, ως απάντηση στην υπέρυθη (ηλιακή) ακτινοβολία και στη συνέχεια μετατρέπεται σε ενεργό μορφή στο σώμα μέσω ενζυμικών αντιδράσεων. Η βιταμίνη D [ $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] αυξάνει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου (2).

Η ανεπαρκής πρόσληψη βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια οστικής πυκνότητας αυξάνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο οστεοπόρωσης. Πολλοί είναι οι παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά τα επίπεδα αυτού του μεταβολίτη, όπως η αύξηση της ηλικίας, η μειωμένη πρόσληψη, η μειωμένη έκθεση στον ήλιο, με πιο σημαντικό τη μειωμένη σύνθεση βιταμίνης D στο σώμα (4).

Η καλσιτριόλη, όπως ήδη αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, είναι ο δραστικός μεταβολίτης της βιταμίνης D, ενώ η αλφακαλσιδιόλη είναι ένα ανάλογο της καλσιτριόλης, που για να γίνει δραστικό πρέπει πρώτα να υποστεί στον οργανισμό υδροξυλίωση στη θέση 25. Οι μεταβολίτες αυτοί αυξάνουν την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και προάγουν την επιμετάλλωση των οστών. Πιθανότατα έχουν και άμεση δράση στα κύτταρα του οστικού μεταβολισμού, αφού υπάρχουν υποδοχείς της βιταμίνης D στους οστεοβλάστες. Από μια πρόσφατη μεταανάλυση

διαφόρων ερευνών, διαπιστώθηκε ότι, παρά την ετερογένεια μεταξύ των μελετών, η χορήγηση μεταβολιτών της βιταμίνης D μειώνει σημαντικά τα σπονδυλικά κατάγματα και εμφανίζει μια τάση μείωσης των μη σπονδυλικών καταγμάτων (2).

Κατά τη θεραπεία ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας με χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης D μέσω της τροφής (λιγότερο από 220 IU/ημέρα) και ταυτόχρονη λήψη 400IU βιταμίνης D μέσω συμπληρώματος, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της οστικής απώλειας στη σπονδυλική στήλη κατά τη διάρκεια του χειμώνα, από τη στιγμή που η μείωση της οστικής πυκνότητας συμβαίνει αναπόφευκτα (4).

Ανάμεσα στις παρενέργειες που έχουν αναφερθεί, οι δραστικοί μεταβολίτες της βιταμίνης D μπορούν να προκαλέσουν υπερασβεστιουρία, ιδίως όταν χορηγούνται μαζί με τα συμπληρώματα ασβεστίου (2).

Ακολουθούν ενδείξεις και περιπτώσεις αντενδείξεων χορήγησης της βιταμίνης D, όπως και πληροφορίες σχετικά με την προτεινόμενη δοσολογία.

Ενδείξεις χορήγησης βιταμίνης D: οστεοπόρωση, οστεομαλακία, ραχιτισμός, υποκλινική ανεπάρκεια βιταμίνης D. Η υποβιταμίνωση D είναι συνηθισμένη στους ηλικιωμένους και επίπεδα 25(OH)D χαμηλότερα των 50nmol/l συνδέονται με αυξημένη ταλάντωση σώματος, ενώ επίπεδα χαμηλότερα των 30nmol/l συνδέονται με μειωμένη μυϊκή ισχύ. Μεταβολές στη βάδιση, δυσκολία στην έγερση από την καρέκλα, αδυναμία στο ανέβασμα σκάλας και διάχυτα μυϊκά άλγη αποτελούν τα κύρια συμπτώματα της μυοπάθειας της οφειλόμενης σε οστεομαλακία.

Περιορισμοί: υπερβιταμίνωση, υπερασβεστιαμία, υπερασβεστιουρία. Αντένδειξη χορήγησης σε κοκκιωματώδη νοσήματα (π.χ. σαρκοείδωση), στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, σε νεφρολιθίαση, σε υπερασβεστιουρία και υπερασβεστιαμία διάφορης αιτιολογίας.

Δοσολογία: ο πλέον φυσιολογικός τρόπος αποκατάστασης των επιπέδων της βιταμίνης D στους ηλικιωμένους είναι η έκθεση στο ηλιακό φως, τουλάχιστον για 30min/ημέρα και διατροφή με μαργαρίνες εμπλουτισμένες με βιταμίνη D. Χορήγηση βιταμίνης D κρίνεται απαραίτητη όταν τα επίπεδα της κυκλοφορούσας 25(OH)D στον ορό είναι μικρότερα των 20ng/ml. Η δόση της βιταμίνης D εξατομικεύεται ανάλογα με τη διάγνωση και την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία. Συνήθως ρυθμίζεται με εξετάσεις ασβεστίου ούρων 24ώρου και ασβεστίου αίματος. Καλό

είναι, οι αρχικές δόσεις να είναι σχετικά μικρές π.χ 400-800 IU βιταμίνης D και να αυξάνονται προοδευτικά ανάλογα με την τιμή του ασβεστίου των ούρων του 24ώρου, που καλό είναι να ελέγχεται ανά τρίμηνο. Δόσεις ανερχόμενες σε 10.000 IU/ ημέρα είναι ασφαλείς σε άτομα χωρίς καταστάσεις προδιαθέτουσες υπερασβεστιαμία, ενώ πλήρως τεκμηριωμένες περιπτώσεις τοξικότητας έχουν παρατηρηθεί μόνο σε λήψη 40.000 IU/ημέρα ή περισσότερο. Η μεγάλη διάρκεια της υπερασβεστιαμίας, λόγω τοξικότητας της βιταμίνης D, υποδηλώνει τη χαμηλότερη ασφάλεια των υψηλών δόσεων αυτής, σε σύγκριση με τους περισσότερο δραστικούς και με μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής μεταβολίτες της, αλφακαλσιδόλη και καλσιτριόλη.

Σκευάσματα: Sterogyl (σταγόνες εργοκαλσιφερόλης) (3).

### **Μεταβολίτες της βιταμίνης D.**

Ενδείξεις: οστεοπόρωση, οστεομαλακία, ραχιτισμός, υποκλινική ανεπάρκεια βιταμίνης D, μειωμένη εντερική απορρόφηση του ασβεστίου, υποπαραθυρεοειδισμός (ιδιοπαθής ή μετεγχειρητικός), υποφωσφαταιμία, νεφρική οστεοδυστροφία, μειωμένη οστεοβλαστική δραστηριότητα. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση των μεταβολιτών της βιταμίνης D στην πρόληψη της οστικής απώλειας σε φυσιολογικές εμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Όσο αφορά τις οστεοπορωτικές γυναίκες, τα αποτελέσματα των μελετών ποικίλουν. Ωστόσο, σε πρόσφατη μετά-ανάλυση αναφέρεται ότι οι μεταβολίτες της βιταμίνης D έχουν θετική επίδραση στην BMD, καθώς επίσης και ότι υπάρχουν ενδείξεις για αντικαταγματική δράση αυτών.

Περιορισμοί: κίνδυνος υπερβιταμίνωσης, υπερασβεστιαμία, υπερασβεστιουρία. Αντένδειξη χορήγησης σε κοκκιωματώδη νοσήματα (π.χ. σαρκοείδωση), στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, σε νεφρολιθίαση, σε υπερασβεστιουρία και υπερασβεστιαμία διάφορης αιτιολογίας.

Δοσολογία: η δόση των μεταβολιτών της βιταμίνης D εξατομικεύεται ανάλογα με τη διάγνωση και την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία. Χαμηλή δόση αλφακαλσιδόλης (0.5μg/ημέρα) ή καλσιτριόλης (0.25μg/ημέρα), μερικές φορές μαζί με ασβέστιο, έχει αντιαπορροφητικό αποτέλεσμα, μέσω της αύξησης της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου και της επακόλουθης μείωσης της απορροφητικής

δράσης της παραθορμόνης στα οστά. Υψηλότερες δόσεις αλφακαλσιδόλης (4μg/ημέρα) ή καλσιτριόλης (2μg/ημέρα) αυξάνουν την οστική απορρόφηση αντανακλώντας την άμεση απορροφητική επίδρασή τους στα οστά. Η αλφακαλσιδόλη υδροξυλιώνεται άμεσα στο ήπαρ στη θέση 25, μετατρέπόμενη έτσι σε καλσιτριόλη. Η δόση συνήθως ρυθμίζεται με εξετάσεις ασβεστίου ούρων 24ώρου και ασβεστίου αίματος. Προτείνεται οι αρχικές δόσεις να είναι σχετικά μικρές, όπως για παράδειγμα 0.5μg για την 1α-(OH)D<sub>3</sub>, 0.25μg για τη 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, και να αυξάνονται προοδευτικά ανάλογα με την τιμή του ασβεστίου των ούρων του 24ώρου που επαναλαμβάνεται ανά τρίμηνο.

Σκευάσματα: Alpha D<sub>3</sub>(1α-υδροξύ-βιταμίνη D<sub>3</sub>, κάψουλες των 0,25μgκαι του 1μg), One-Alpha(1α-υδροξύ-βιταμίνη D<sub>3</sub>, κάψουλες των 0,25μgκαι του 1μg, σταγόνες των 2μg/ml και ενδοφλέβιες ενέσεις των 1μg και 2μg), Calcitriol(1,25 διυδροξύ-βιταμίνη D<sub>3</sub>, κάψουλες των 0,25μg και 0,5μg), Dedrogyl(25 υδροξύ-βιταμίνη D<sub>3</sub>,σταγόνες των 1,5μg) (3).

### 3.2.2 ΑΣΒΕΣΤΙΟ

Το ασβέστιο φαίνεται να έχει μια μικρή ωφέλιμη επίδραση στην πρόληψη της οστικής απώλειας. Η λήψη ασβεστίου, είτε μέσω της τροφής είτε με τη χρήση συμπληρωμάτων, είναι ασφαλής και ανέξοδη, και προτείνεται να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς, με σκοπό την πρόληψη της οστεοπόρωσης και την επιβράδυνση της οστικής απώλειας (22) .

Όσο αφορά τις ανάγκες σε ασβέστιο, πρέπει να επισημανθεί ότι δεν είναι πάντα οι ίδιες, αλλά είναι ανάλογες και εξαρτώνται από τα επίπεδα και άλλων συστατικών. Κατά συνέπεια, μια δυτικού τύπου διατροφή, η οποία είναι πλούσια σε νάτριο και πρωτεΐνες, εμφανώς αυξάνει την απώλεια ασβεστίου μέσω των ούρων και επίσης, πιθανώς επιδρά αρνητικά στη διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου και επομένως της οστικής πυκνότητας, ειδικότερα σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας. Σε αντίθεση με τους δυτικούς λαούς, τα ποσοστά εμφάνισης οστεοπόρωσης είναι κατά πολύ χαμηλότερα στις ανατολικές κοινωνίες και γενικά στη μεσογειακού τύπου διατροφή, και αυτό έχει αποδοθεί στην πολύ χαμηλή περιεκτικότητά της σε πρωτεΐνη και νάτριο, παρόλο που είναι εμφανής η απουσία γαλακτοκομικών προϊόντων στην

ενήλικη ζωή (4). Μεγαλύτερη αναφορά όμως, στην πρόσληψη ασβεστίου με την τροφή γίνεται στο επόμενο κεφάλαιο.

Κατά τη θεραπευτική προσέγγιση, τα συμπληρώματα ασβεστίου ή γενικότερα η πρόσληψη αυτού, πρέπει να είναι σε ημερήσια βάση. Όσο αφορά την προέλευση της στοιχειακής μορφής του ασβεστίου, η απορρόφησή του είναι η ίδια, ανεξάρτητα αν χορηγείται υπό τη μορφή συμπληρώματος (δισκία) ή τροφών πλούσιων σε ασβέστιο. Σε αντίθεση με την προέλευση του, το ασβέστιο δεν είναι απορροφήσιμο σε όλες του τις μορφές. Η μορφή του ασβεστίου που απορροφάται από τον οργανισμό είναι μόνο το στοιχειακό ασβέστιο και όχι άλλες, όπως το ανθρακικό, το κιτρικό, το φωσφορικό, το γαλακτικό ή το γλυκονικό, που περιέχουν μικρότερες ποσότητες στοιχειακού ασβεστίου (2). Συγκεκριμένα, σύμφωνα με αποτελέσματα μελέτης, η απορρόφηση του ασβεστίου κυμαίνεται μεταξύ 36-41% προερχόμενο από το ανθρακικό ασβέστιο, 28-36% από το γαλακτικό ασβέστιο, 24-30% από το γλυκονικό ασβέστιο και 27-33% από το κιτρικό ασβέστιο (Sheikh et al, 1987) (38).

Η λήψη ασβεστίου πρέπει να είναι επαρκής καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Συγκεκριμένα, μετά από την εμμηνόπαυση, η απώλεια οστικής μάζας μπορεί να επιβραδυνθεί από την ικανοποιητική πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D, τα οποία μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων στις γυναίκες. Ωστόσο, με το πέρασμα μερικών χρόνων και την ταυτόχρονη διακοπή της λειτουργίας των ωοθηκών, τα υποκατάστατα ασβεστίου δεν προλαμβάνουν ικανοποιητικά την απώλεια οστικής πυκνότητας. Γενικά, οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ωφελούνται από τα συμπληρώματα ασβεστίου μόνο σε συγκεκριμένα σημεία όπως η σπονδυλική στήλη, ο αυχέννας και το ισχίο (4).

Μετά από έρευνα των Dawson-Hughes αποδείχτηκε ότι, ο συνδυασμός ασβεστίου (500mg) και βιταμίνης D (700 IU), σε μορφή συμπληρώματος καθημερινής λήψης για 3 χρόνια, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση κατά 60% του κινδύνου για οστεοπόρωση σε γυναίκες, αλλά και σε άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας. Επίσης, παρατηρήθηκαν μικρές βελτιώσεις στην οστική πυκνότητα, αλλά ακόμη δεν είναι απόλυτα σαφές αν είναι ικανοποιητικά τα μεγέθη για να μειωθεί ο κίνδυνος καταγμάτων (4). Ωστόσο στο σημείο αυτό, αξίζει να αναφερθεί ότι σύμφωνα με έρευνα, η χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου υπήρξε αποτελεσματική στη μείωση της οστικής απώλειας, μόνο κατά τη διάρκεια της λήψης του σκευάσματος, ενώ η ευεργετική αυτή επίδραση δε συνεχίστηκε μετά τη διακοπή του (Wu et al, 2002) (6).

Ενδείξεις χορήγησης συμπληρωμάτων ασβεστίου: ασθενείς με δυσανεξία στα γαλακτοκομικά (π.χ υπολακταζαιμία) ή αντένδειξη για λήψη γαλακτοκομικών προϊόντων. Επίσης άτομα που περιοδικά έχουν αυξημένες ανάγκες σε ασβέστιο, π.χ. κατά την ταχεία σκελετική ανάπτυξη, την κύηση και τη γαλουχία.

Περιορισμοί: δυσανεξία στο φαρμακευτικό ασβέστιο, νεφρολιθίαση, υπερασβεστιουρία.

Δοσολογία: η δόση του συμπληρωματικού φαρμακευτικού ασβεστίου υπολογίζεται ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και την ημερήσια πρόσληψη του διαιτητικού ασβεστίου. Η δόση του χορηγούμενου φαρμακευτικού ασβεστίου υπολογίζεται συνήθως με τον ακόλουθο τρόπο: δόση φαρμακευτικού ασβεστίου = συνιστώμενη ημερήσια δόση ασβεστίου (RDA) – λαμβανόμενη ημερήσια δόση διατροφικού ασβεστίου. Σε άτομα με φυσιολογικές ανάγκες ασβεστίου, η εντερική απορρόφηση του ασβεστίου αυξάνεται ταχέως κατά τη χορήγηση των αρχικών 500mg, ενώ στη συνέχεια η απορρόφηση γίνεται περισσότερο βαθμιαία, καθώς συνεχίζεται η χορήγηση του ασβεστίου. Επομένως, η χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου ή τροφών πλούσιων σε ασβέστιο με περιεκτικότητα μικρότερη ή ίση των 500mg ανά δόση έχει σαν αποτέλεσμα τη μέγιστη χρησιμοποίηση του χορηγούμενου ασβεστίου από τον οργανισμό. Σε υγιή άτομα η απορρόφηση του ανθρακικού ασβεστίου είναι περισσότερο σταθερή όταν το συμπλήρωμα λαμβάνεται με το γεύμα και όχι πριν από αυτό. Η χρονική στιγμή λήψης του ανθρακικού ασβεστίου παίζει σημαντικό ρόλο για τα άτομα με μειωμένη έκκριση γαστρικού οξέος. Τα άτομα αυτά δεν απορροφούν επαρκώς το ανθρακικό ασβέστιο με κενό στομάχι, ενώ η απορρόφηση γίνεται φυσιολογική, όταν το λαμβάνουν κατά τη διάρκεια του γεύματος. Συμπλήρωμα ασβεστίου τουλάχιστον 500mg/ημέρα συνοδεύει πάντα την αντιοστεοπορωτική αγωγή, είτε αυτή αφορά αντιοστεοκλαστικό είτε οστεοπαραγωγικό φάρμακο.

Σκευάσματα: Mega-calcium (ανθρακικό και γαλακτογλυκονικό ασβέστιο, αναβράζοντα δισκία των 1000mg στοιχειακού ασβεστίου), Calcioral (ανθρακικό ασβέστιο, μασώμενα δισκία των 500mg), Alcamex (ανθρακικό ασβέστιο, μασώμενα δισκία των 500mg), Calciforte (μασώμενα δισκία των 500mg στοιχειακού ασβεστίου), Osteus (διαλυόμενη σκόνη 1.2g φωσφορικού ασβεστίου) (3).



### **Συνδυασμός βιταμίνης D ή μεταβολιτών της βιταμίνης D με ασβέστιο.**

Ενδείξεις: αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου, σύνδρομο δυσαπορρόφησης ασβεστίου, δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, οστεομαλακία, οστεοπόρωση τύπου II (γεροντική). Μελέτες υποδηλώνουν ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D και ο υπερπαραθυρεοειδισμός είναι συνήθη ευρήματα στους εύθραυστους ηλικιωμένους και συμβάλλουν στην προοδευτική μείωση της οστικής πυκνότητας που εμφανίζουν τα άτομα αυτά. Οι βιοχημικές αυτές ανωμαλίες είναι αναστρέψιμες με φυσιολογικές δόσεις βιταμίνης D και ασβεστίου και αυτό επιφέρει ευεργετική επίδραση στην οστική πυκνότητα και στο ρυθμό εμφάνισης των καταγμάτων, με αποτέλεσμα τη μειωμένη νοσηρότητα, αλλά και θνησιμότητα των ηλικιωμένων.

Περιορισμοί: κίνδυνος υπερβιταμίνωσης, υπερασβεστιαμία, υπερασβεστιουρία. Αντένδειξη χορήγησης σε κοκκιωματώδη νοσήματα (π.χ σαρκοείδωση), στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, σε νεφρολιθίαση, σε υπερασβεστιουρία και υπερασβεστιαμία διάφορης αιτιολογίας, δυσανεξία στο φαρμακευτικό ασβέστιο.

Δοσολογία: εξατομικεύεται ανάλογα με την ένδειξη. Η συνήθης δόση είναι 800 IU βιταμίνης D και 1000mg ασβεστίου ή 0,5μg 1α-(OH) D<sub>3</sub> και 1000mg στοιχειακού ασβεστίου. Ο συνδυασμός της βιταμίνης D ή των μεταβολιτών της και του ασβεστίου, στις δόσεις αυτές, μειώνει τη συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου και άλλων μη σπονδυλικών καταγμάτων. Γενικά, συνίσταται η χορήγηση τους σε άτομα με ανεπάρκεια βιταμίνης D και ασβεστίου.

Σκευάσματα: (εκτός από τα πολυβιταμινούχα σκευάσματα) Cascioral D<sub>3</sub> (μασώμενα δισκία των 400 IU βιταμίνης D<sub>3</sub> και 500mg στοιχειακού ασβεστίου), Frubiose Calcium (πόσιμες αμπούλες των 100 IU βιταμίνης D<sub>3</sub>, 500mg γλυκονικού και 350mg γαλακτικού ασβεστίου, περιέχει επίσης μικρή ποσότητα βιταμίνης C), Caltrate D<sub>3</sub> (δισκία των 400 IU βιταμίνης D<sub>3</sub> και 600mg στοιχειακού ασβεστίου), Calciofix+D (δισκία των 200 IU βιταμίνης D<sub>3</sub> και 600mg στοιχειακού ασβεστίου), Ideos (μασώμενα δισκία των 400 IU βιταμίνης D<sub>3</sub> και 400mg στοιχειακού ασβεστίου) (3).

### 3.3 ΑΝΤΙΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

#### 3.3.1 ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ

Τα αντιστεοκλαστικά φάρμακα αποτελούν το πιο σύγχρονο και σημαντικό θεραπευτικό μέσο για την αντιρρόπηση της οστικής απώλειας και έχουν ως κύριο εκπρόσωπό τους την καλσιτονίνη (3).

Η καλσιτονίνη, όπως ήδη αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, είναι ένα πολυπεπτίδιο που συντίθεται και εκκρίνεται από τα παραθυλακιώδη κύτταρα (ή κύτταρα-C) του θυρεοειδή αδένος (2), υπάρχει σε άνδρες και γυναίκες και προστατεύει τα οστά με την αναστολή της οστικής απορρόφησης. Οι γυναίκες έχουν χαμηλότερα επίπεδα καλσιτονίνης από τους άνδρες και αυτά τα επίπεδα μειώνονται περισσότερο με το πέρασμα της ηλικίας, ειδικότερα μετά την εμμηνόπαυση, προφανώς λόγω της μειωμένης έκκρισης ορμονών (4).

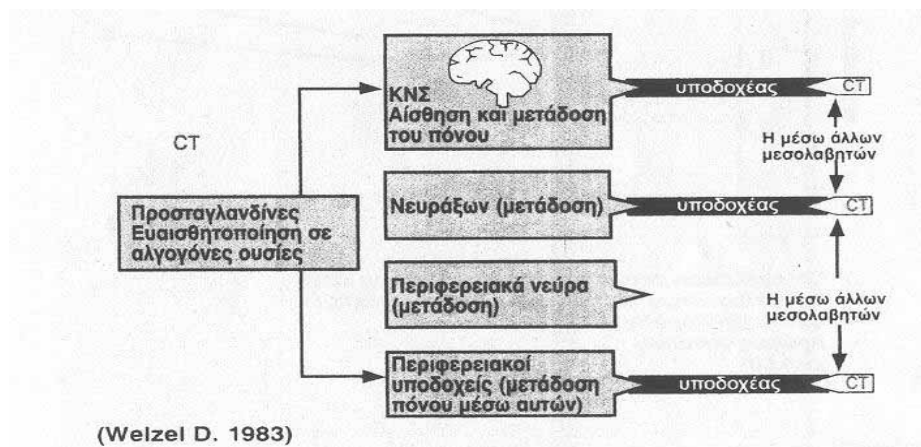
Η θεραπεία με καλσιτονίνη για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης είναι εγκεκριμένη από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Τροφίμων και Ποτών (FDA) και μπορεί να αυξήσει την οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή σπονδυλική στήλη, ειδικά όταν συνδυάζεται με συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D, συμβάλλοντας ταυτόχρονα στη μείωση των καταγμάτων και του πόνου (4). Κλινικές μελέτες με τυχαίο δείγμα απέδειξαν ότι η επίδραση της καλσιτονίνης στον πόνο οφείλεται στην άμεση αναλγητική της δράση, μέσω της παραγωγής β-ενδορφινών σε οστεοπορωτικούς ασθενείς με κατάγματα σπονδυλικής στήλης. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα σύνδρομα πόνου, στα οποία η καλσιτονίνη έχει αναλγητική δράση.

#### ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΠΟΝΟΥ ΣΤΑ ΟΠΟΙΑ Η ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ ΕΧΕΙ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

<i>Μη σκελετικά</i>	<i>Σκελετικά</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Κεφαλαλγία τύπου ημικρανίας</li><li>▪ Σκέλος φάντασμα</li><li>▪ Μετεγχειρητικός πόνος</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Αλγοδυστροφία (Sudeck)</li><li>▪ Νόσος Paget</li><li>▪ Μεταστατική οστική νόσος</li><li>▪ Οστεοπόρωση</li></ul>

Η αντιμετώπιση του μυοσκελετικού πόνου με τη χορήγηση καλσιτονίνης στους ασθενείς με τα παραπάνω σύνδρομα, συνδυάζει την αντιστεοκλαστική δράση της καλσιτονίνης με την αναλγησία, βελτιώνοντας έτσι τη συμμόρφωση των ασθενών στη μακροχρόνια θεραπεία. Ο μηχανισμός της αναλγητικής δράσης της καλσιτονίνης

δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί. Στο Σχήμα 1 παρουσιάζονται οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης της καλσιτονίνης ενάντια στον πόνο (2).



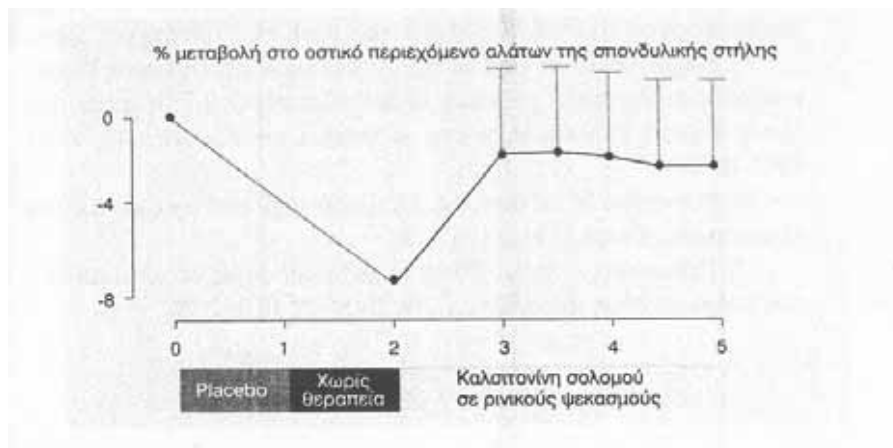
**ΣΧΗΜΑ 1**

Σχηματική παράσταση πιθανών μηχανισμών για την αναλγητική δράση 1 καλσιτονίνης.

Η βασική θεραπευτική δράση της καλσιτονίνης, και γενικότερα όλων των αντιοστεοκλαστικών φαρμάκων, έγκειται στην αναστολή της ταχείας οστικής απώλειας και επομένως στην ευχέρεια του οστεοπορωτικού οστού να επιδιορθώσει τις μικροφθορές, που επισυσσωρευόμενες οδηγούν στη μηχανική έκπτωση και την εμφάνιση αναίτιων καταγμάτων (3).

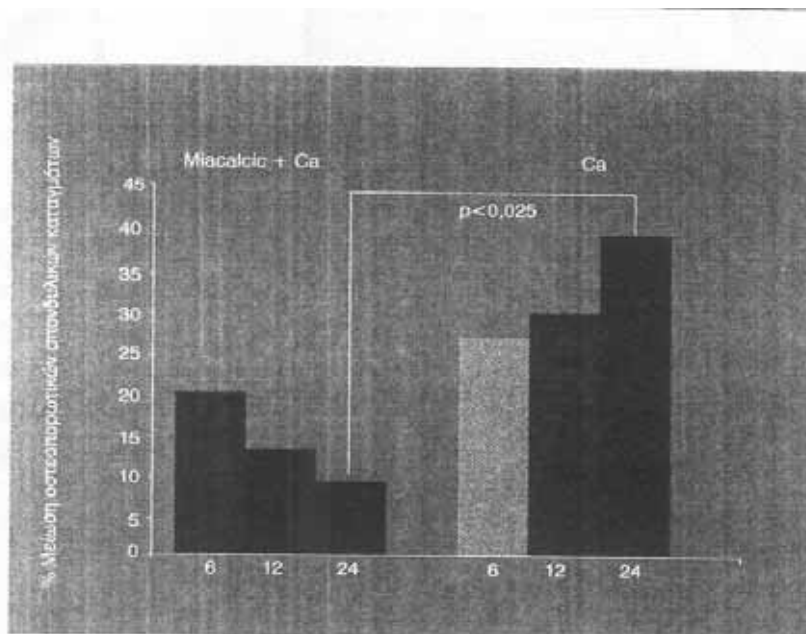
Η κύρια δράση της καλσιτονίνης είναι η καταστολή των οστεοκλαστών, δηλαδή δρα ως “φρένο” στην απορρόφηση του οστίτη ιστού. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων καλσιτονίνης οδηγεί στην παραγωγή “σημάτων”, τα οποία μειώνουν την οστεοκλαστική οστική απορρόφηση και αυξάνουν την κάθαρση του ασβεστίου και φωσφόρου από τους νεφρούς. Η χρησιμότητα της ως θεραπευτικό μέσο είναι μεγάλη, όταν απαιτείται η καταστολή της δραστηριότητας των οστεοκλαστών και η διαφύλαξη της οστικής μάζας σε άτομα που παρουσιάζουν υψηλές απώλειες (2). Επίσης, η επιδιόρθωση των μικροφθορών δίνει την ευκαιρία στο οστό, με το μηχανισμό της οστικής ανακατασκευής, αλλά και της οστικής κατασκευής, να ανασυντάξει τις μεταβολικές μονάδες του και επομένως να αυξήσει την αντοχή, παρά τη μικρή ή και καθόλου αύξηση της οστικής πυκνότητας. Με τον τρόπο αυτό, μπορεί να εξηγηθεί η δυσανάλογα μεγάλη μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων σε σχέση με τη μικρή αναλογικά αύξηση της οστικής μάζας, που επιφέρουν τα αντιοστεοκλαστικά φάρμακα (3).

Κύρια πηγή καλσιτονίνης θεωρείται η καλσιτονίνη των ιχθύων, διότι είναι πιο ισχυρή από την ανθρώπινη (22). Η καλσιτονίνη του σολομού, κυρίως η χορηγούμενη ενδορρινικά, είναι γνωστή για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης εδώ και περίπου 20 χρόνια. Ένας μεγάλος αριθμός μελετών έδειξε ότι η ενέσιμη ή η ενδορρινική χορήγηση καλσιτονίνης σολομού προλαμβάνει τη μετεμμηνοπαυσιακή, όπως άλλωστε και τη γεροντική, οστική απώλεια. Η πρόληψη αυτή αφορά τη σπονδυλική στήλη, το αντιβράχιο και το ισχίο.



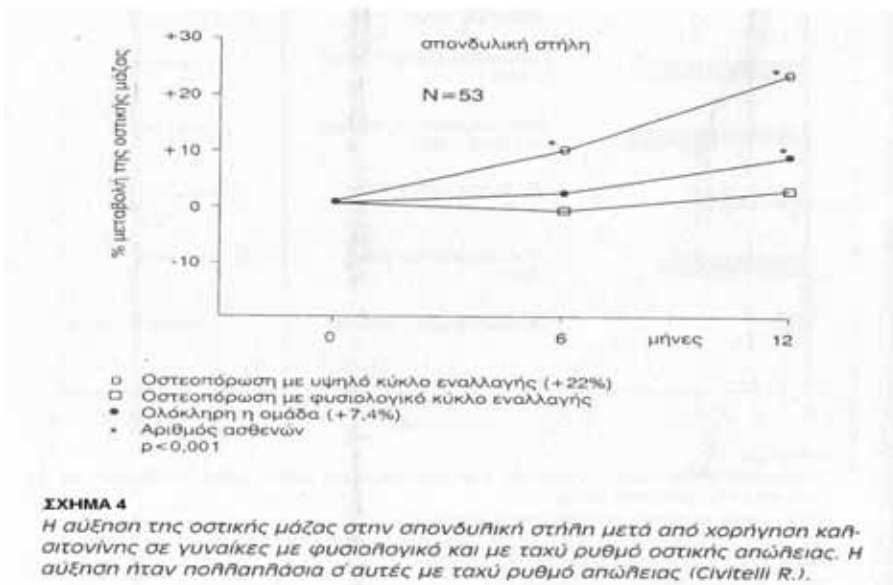
**ΣΧΗΜΑ 2**

Αύξηση της ποσότητας της οστικής μάζας στη σπονδυλική στήλη μετά από χορήγηση καλσιτονίνης σολομού για 5 έτη (Overgaard K.).



**ΣΧΗΜΑ 3**

Μείωση του ρυθμού των σπονδυλικών καταγμάτων μετά από χορήγηση καλσιτονίνης σολομού και ασβέστιο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση (Rico H.).



(2)

Τη δράση της καλσιτονίνης στα κατάγματα εδραίωσε η μελέτη PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures). Πρόκειται για μία πενταετή διπλή τυφλή μελέτη, κατά την οποία επιλέχθηκαν τυχαία 1255 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση για να λάβουν ή όχι καλσιτονίνη ενδορρινική σε δόσεις (100/200/400 IU/d). Επιπλέον, συγχορηγήθηκε ασβέστιο και βιταμίνη D. Η ενδορρινική χορήγηση καλσιτονίνης σολομού (200IU ημερησίως), μείωσε τον κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος κατά 36% σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ένα προϋπάρχον κάταγμα, ενώ η αντίστοιχη αύξηση στην οστική μάζα της σπονδυλικής στήλης ήταν μόνο 1.0-1.5%, τη στιγμή που η χορήγηση δόσεων 100 και 400IU δεν είχε καθόλου αποτελέσματα ή δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά (26).

Πιθανή εξήγηση για την παρατηρούμενη διαφορά μεταξύ της αύξησης της οστικής μάζας και της μείωσης των καταγμάτων, είναι η δράση των χορηγούμενων φαρμάκων σε παράγοντες που δε συνδέονται με την οστική μάζα και συνθέτουν την έννοια της ποιότητας του οστού. Ο όρος 'ποιότητα του οστού' περιλαμβάνει -εκτός της οστικής μάζας- το ρυθμό ανακατασκευής, την επιμετάλλωση του οστού, τη μικροαρχιτεκτονική και γεωμετρία του οστού, τη συσσώρευση των μικροκακώσεων, καθώς και την κυτταρική απόπτωση (2).

Απάντηση για την επίδραση της καλσιτονίνης στις περισσότερες από τις παραπάνω παραμέτρους δόθηκε από τη μελέτη QUEST, η οποία μελέτησε την επίδραση της ενδορρινικής χορήγησης καλσιτονίνης σολομού στην ποιότητα του οστού. Πρόκειται για μία πρωτοποριακή μελέτη, από τις λίγες, αν όχι η μόνη, που

παρέχει πληροφορίες για τη μικροαρχιτεκτονική του οστού και την επίδραση μιας θεραπευτικής αγωγής σε αυτή (2). Συνοπτικά, εκτός από μετρήσεις οστικής μάζας με DEXA και υπέρηχους, έγιναν μετρήσεις των νεότερων οστικών βιοχημικών δεικτών (C-τελοπεπτίδιο κολλαγόνου τύπου-I στον ορό, N-τελοπεπτίδιο κολλαγόνου τύπου-I στον ορό και στα ούρα και το οστικό ισοένζυμο της αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό), βιοψίες οστού και ιστομορφομετρία, micro CT και υψηλής ευκρίνειας μαγνητική τομογραφία σε 91 οστεοπορωτικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μέση ηλικία τα 67 έτη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η ενδορρινική χορήγηση 200IU καλσιτονίνης σολομού ημερησίως για 2 χρόνια διατήρησε και βελτίωσε τη μικροαρχιτεκτονική του οστού.

Ένα ακόμη ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης QUEST είναι ότι υπήρχαν περιπτώσεις ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, στις οποίες παρατηρήθηκε αύξηση της οστικής πυκνότητας, αλλά ταυτόχρονα μείωση της οστικής αντοχής. Επομένως συμπερασματικά, η καλσιτονίνη φαίνεται να μειώνει τα κατάγματα, μειώνοντας το ρυθμό της οστικής ανακατασκευής, ενώ ταυτόχρονα βελτιώνει τη μικροαρχιτεκτονική και την επιμετάλλωση του οστού (25).

Επιπρόσθετα, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι όσο υψηλότερος είναι ο βασικός ρυθμός της οστικής ανακατασκευής, τόσο καλύτερη είναι η ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία με καλσιτονίνη (η καλσιτονίνη δρα όπου και όσο χρειάζεται). Αυτό είναι απόρροια της βιολογικής δράσης της καλσιτονίνης, η οποία δρα μέσω υποδοχέων στην επιφάνεια των οστεοκλαστών. Αυξημένη οστική απώλεια συνδέεται με αυξημένο αριθμό οστεοκλαστών, άρα και αυξημένο αριθμό υποδοχέων καλσιτονίνης στην επιφάνεια των οστεοκλαστών, όπου και εξασκείται η δράση της καλσιτονίνης.

Επιπλέον σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η καλσιτονίνη σολομού φαίνεται να μειώνει την απόπτωση των οστεοκυττάρων, μηχανισμός που θα μπορούσε να συμβάλλει στη βελτίωση της αντοχής του οστού (2).

Η μακροχρόνια χορήγηση καλσιτονίνης σολομού έχει αποδειχθεί εξαιρετικά ασφαλές φάρμακο, το οποίο προσφέρεται σε ενέσιμη μορφή και σε μορφή ρινικών σπρέι (4). Η καθημερινή ενδορρινική χορήγηση 200IU καλσιτονίνης σολομού έχει ισοδύναμη δράση με 100IU ενέσιμης καλσιτονίνης (2).

Οι παρενέργειες της χρήσης της καλσιτονίνης είναι σχετικά ασήμαντες. Συγκεκριμένα εντοπίζονται στα ρινικά σπρέι και περιλαμβάνουν κυρίως ναυτία, εμετό, κοιλιακούς πόνους, διάρροια, κοκκίνισμα του προσώπου, τρέμουλο στα χέρια

(4). Άλλες ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες της ενδορρινική χορήγησης είναι το «φτάρνισμα», το αίσθημα κνησμού, η ρινόρροια, το ερύθημα του ρινικού βλεννογόνου και σπάνια, αιμόσταξη. Οι συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες, με πιο συχνές την ερυθρότητα του προσώπου ή χεριών, τη ναυτία, τη ζάλη, και οι οποίες αφορούν πιο πολύ στην παρεντερική χορήγηση της καλσιτονίνης (2). Επίσης, ως θεραπεία έχει μεγαλύτερο κόστος συγκριτικά με τις υπόλοιπες (4).

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα θεραπευτικά σχήματα με καλσιτονίνη και γενικότερα τα αντιοστεοκλαστικά φάρμακα πρέπει να συνδυάζονται με επιδιόρθωση του ισοζυγίου του ασβεστίου. Σε υπερήλικα άτομα, που η δυσαπορρόφηση του ασβεστίου είναι συχνή, καλό είναι τα αντιοστεοκλαστικά φάρμακα να χορηγούνται μετά την αποκατάσταση του ισοζυγίου του ασβεστίου (3).

Σκευάσματα: Calsynar (ενδορρινική χορήγηση), Latonina (ενδορρινική χορήγηση), Miacalcic (ενδορρινική και παρεντερική χορήγηση), Tendolon (ενδορρινική χορήγηση), Tosicalcin (ενδορρινική χορήγηση) (3).

## **3.4 ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ**

### **3.4.1 ΕΠΙΛΕΚΤΙΚΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΕΣ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ (SERMs)**

Τα SERMs (Selective Estrogen Receptors' Modulators) είναι μια ομάδα ενώσεων που έχουν ως κύριο εκπρόσωπό τους τη ραλοξιφαίνη. Η ραλοξιφαίνη είναι ένα φάρμακο, που χωρίς να είναι οιστρογόνο, ασκεί τη θετική επίδραση των οιστρογόνων στα οστά, στη χοληστερόλη του αίματος και στο καρδιαγγειακό σύστημα, χωρίς ταυτόχρονα να παρουσιάζει τις αρνητικές τους επιπτώσεις στο μαστό και τη μήτρα (2,4).

Είναι γνωστό ότι υπάρχουν δύο διαφορετικοί υποδοχείς οιστρογόνων, ο υποδοχέας τύπου α και ο υποδοχέας τύπου β. Τα διάφορα όργανα στο σώμα του ανθρώπου φέρουν αντίστοιχους υποδοχείς. Έτσι, υποδοχείς αποκλειστικά τύπου α έχουν ο μαστός, το ήπαρ και η μήτρα. Αποκλειστικά υποδοχείς τύπου β έχουν τα αιματικά αγγεία, τα οστά, οι πνεύμονες και το ουροποιητικό σύστημα, ενώ

υπάρχουν και όργανα που φέρουν υποδοχείς και των δύο τύπων, όπως το κεντρικό νευρικό σύστημα και οι ωοθήκες.

Η δράση της ραλοξιφαίνης ασκείται μέσω των υποδοχέων των οιστρογόνων στα διάφορα κύτταρα. Σε άλλα κύτταρα έχει δράση οιστρογονική, δηλ. συναγωνιστού των οιστρογόνων, ενώ σε άλλα αντιοιστρογονική, δηλ. ανταγωνίζεται τα οιστρογόνα. Στα οστά η ραλοξιφαίνη δρα συνδεδεμένη με τους υποδοχείς τύπου β που υπάρχουν στον πυρήνα του οστεοβλάστη, όπως και τα οιστρογόνα. Το αποτέλεσμα της σύνδεσης είναι αφενός η μείωση της ιντερλευκίνης-6, η οποία είναι γνωστό ότι διεγείρει την οστική απορρόφηση, και αφετέρου η αύξηση του TGF-β, του παράγοντα ανάπτυξης που αναστέλλει την οστική απορρόφηση και ξεκινά την οστεοπαραγωγή στη διαδικασία της οστικής αναδόμησης (2).

Σύμφωνα μελέτη MORE, μια μεγάλη τετραετής μελέτη, χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο και ραλοξιφαίνη 60mg ή/και 120mg σε 7705 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 30-80 ετών. Η οστική μάζα στην περιοχή της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης αυξήθηκε κατά 2.6% στις γυναίκες με δόση 60mg ραλοξιφαίνης και 2.5% στις γυναίκες με δόση 120mg. Επίσης, η αύξηση της οστικής μάζας του αυχένα ήταν εξίσου αξιοσημείωτη και ανερχόταν στο 2.1% για τις γυναίκες με ημερήσια δόση 60mg ραλοξιφαίνης και 2.3% αντίστοιχα για αυτές που λάμβαναν 120mg, πάντα σε σύγκριση με την ομάδα placebo. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφερθεί ότι η σημαντική διαφορά στην οστική μάζα παρατηρήθηκε κατά το 2-3 έτος της έρευνας, ενώ κατά το 3-4 έτος οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Ακόμη, μείωση του κινδύνου εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων σημειώθηκε και με τις δύο δόσεις ραλοξιφαίνης σε γυναίκες με ή χωρίς ιστορικό σπονδυλικών καταγμάτων (14,27).

Στη συνέχεια, σε μία μεταανάλυση της μελέτης MORE βρέθηκε ότι μείωση του κινδύνου εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων παρατηρείται από τους 6 πρώτους μήνες χορήγησης ραλοξιφαίνης 60mg/ ημέρα και 120mg/ ημέρα (19).

Εκτός από τα οστά, η δράση της ραλοξιφαίνης είναι το ίδιο πολύπλοκη και σε ιστούς που υπάρχουν υποδοχείς τύπου α, δηλαδή στο μαστό και τη μήτρα. Στα σημεία αυτά, το φάρμακο ανταγωνίζεται τα οιστρογόνα για τη σύνδεση με τον κατάλληλο υποδοχέα, εμποδίζοντας με αυτόν τον τρόπο την πρόσδεση τους σε αυτόν, με αποτέλεσμα την αναστολή τη δράση τους. Κατά συνέπεια, καταργείται η δράση των οιστρογόνων στο μαστό (2).



Σε πολλές μελέτες που έχουν διεξαχθεί έχει βρεθεί η θετική επίδραση της ραλοξιφαίνης στον μαστό. Η μελέτη MORE έδειξε ότι η χορήγηση ραλοξιφαίνης 60mg/ημέρα, μετά από 4 χρόνια μελέτης, μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά 62% συγκρινόμενη με την ομάδα placebo και κατά 71% τον κίνδυνο μεταστατικού καρκίνου του μαστού. Η μελέτη CORE, που αποτελεί συνέχεια της μελέτης MORE, έδειξε επίσης μείωση, της ίδιας περίπου τάξης (56%), εμφάνισης καρκίνου του μαστού και μεταστατικού καρκίνου του μαστού (63%) (15).

Επίσης, οι ερευνητές παρατήρησαν ότι οι θετικές επιδράσεις της ραλοξιφαίνης δεν επηρεάστηκαν από τα επίπεδα των οιστρογόνων στο αίμα των γυναικών που συμμετείχαν στις έρευνες. Η ραλοξιφαίνη μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με υψηλά, αλλά και με χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων στο αίμα τους (16).

Μια άλλη σημαντική ανακάλυψη που προέκυψε από άλλη έρευνα ήταν ότι η ραλοξιφαίνη μείωσε τον κίνδυνο ανάπτυξης θετικών, σε καρκίνο του μαστού, οιστρογονικών υποδοχέων, ενώ δεν επηρέασε καθόλου την ανάπτυξη αρνητικών οιστρογονικών υποδοχέων (18).

Επιπλέον, η χορήγηση της ραλοξιφαίνης φαίνεται να έχει ευεργετικές επιδράσεις και στο καρδιαγγειακό σύστημα και ιδιαίτερα στα επίπεδα χοληστερόλης. Μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση ραλοξιφαίνης μειώνει τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, της απολιποπρωτεΐνης B, της λιποπρωτεΐνης (a) και του ινωδογόνου, ενώ δεν επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης (αν και αυξάνει τα επίπεδα του καρδιοπροστατευτικού κλάσματος της HDL) (Cosman et al, 1999) (12).

Σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 10.000 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η ομάδα των γυναικών που προσελάμβανε δόση ραλοξιφαίνης παρουσίασε μείωση 4.4% των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης, σε αντίθεση με αντίστοιχη ομάδα εικονικού φαρμάκου, που από τον πρώτο χρόνο παρουσίασε αύξηση 3.6% στα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης. Όσο αφορά την HDL-χοληστερόλη, στην ομάδα placebo παρατηρήθηκε αύξησή της σε ποσοστό 0.9%, ενώ η αντίστοιχη αύξηση ήταν 2.3% στην ομάδα της ραλοξιφαίνης (Barrett-Connor et al, 2006)(13).

Τέλος, η ραλοξιφαίνη δε φαίνεται να σχετίζεται με ενδεχόμενα προβλήματα αιμορραγιών του ενδομητρίου, που παρατηρούνται μετά από χορήγηση οιστρογόνων ή οιστρογόνων-προγεστερόνης και είναι ιδιαίτερα συχνά και ενοχλητικά για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Μελέτες που έγιναν με ραλοξιφαίνη απέδειξαν ότι το

φάρμακο δε σχετίζεται με αιμορραγίες του ενδομητρίου, ενώ οι υπερπλαστικές αλλοιώσεις είναι λιγότερες έως ανύπαρκτες.

Η συνήθης παρενέργεια της ραλοξιφαίνης είναι οι εξάψεις, που παρουσιάζονται στις έρευνες σε ποσοστό υψηλότερο από το εικονικό φάρμακο. Είναι περισσότερο συχνές στις άμεσα μετά την εμμηνόπαυση γυναίκες, ενώ συνήθως δεν αποτελούν πρόβλημα 3-4 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση. Για το λόγο αυτό, η ραλοξιφαίνη δε συνίσταται στις γυναίκες που πρόσφατα πέρασαν στο στάδιο της εμμηνόπαυσης, όπου το πρόβλημα των εξάψεων είναι ήδη έντονο (2). Ήπιες παρενέργειες, όπως κράμπες στα πόδια, έχουν παρατηρηθεί σπάνια σε κάποιες περιπτώσεις (4).

Μια άλλη παρενέργεια της ραλοξιφαίνης είναι η εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Η παρουσία θρομβοεμβολικού επεισοδίου στο ιστορικό της ασθενούς αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγηση ραλοξιφαίνης. Αντενδείξεις για τη χορήγηση ραλοξιφαίνης αποτελούν επίσης, η ύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας, χολόστασης, καθώς και η μη αποδιδόμενη σε γνωστά αίτια κολπική αιμορραγία (2).

Στη συνέχεια, ακολουθεί πίνακας που περιλαμβάνει τις παρενέργειες που καταγράφηκαν κατά τη μελέτη MORE.

<b>Number of women (%)</b>				
	<b>Placebo (n _ 2576)</b>	<b>Raloxifene 60 mg/d (n _ 2557)</b>	<b>Raloxifene 120 mg/d (n _ 2572)</b>	<b>P value<sup>a</sup></b>
<b><u>Higher incidence with raloxifene</u></b>				
<i>Flu syndrome</i>	360 (14.0%)	415 (16.2%) <sup>b</sup>	429 (16.7%) <sup>b</sup>	0.005
<i>Vasodilatation b</i>	183 (7.1%)	272 (10.6%) <sup>c</sup>	319 (12.4%) <sup>c,d</sup>	<0.001
<i>Leg cramps</i>	154 (6.0%)	234 (9.2%) <sup>c</sup>	218 (8.5%) <sup>c</sup>	<0.001
<i>Endometrial cavity fluide</i>	76 (9.6%)	99 (12.7%)	111 (14.0%)	0.009
<i>Peripheral edema</i>	158 (6.1%)	182 (7.1%)	203 (7.9%) <sup>b</sup>	0.026
<i>Diabetes</i>	17 (0.7%)	38 (1.5%) <sup>f</sup>	36 (1.4%) <sup>b</sup>	0.003
<b><u>Lower incidence with raloxifene</u></b>				
<i>Hypertension</i>	289 (11.2%)	231 (9.0%) <sup>f</sup>	264 (10.3%)	0.032
<i>Hypercholesterolemia</i>	147 (5.7%)	82 (3.2%) <sup>c</sup>	76 (3.0%) <sup>c</sup>	<0.001
<i>Hematuria</i>	70 (2.7%)	50 (2.0%)	43 (1.7%)	0.009
<i>Bradycardia</i>	44 (1.7%)	20 (0.8%) <sup>f</sup>	29 (1.1%)	0.004
<i>All breast cancer</i>	44 (1.7%)	16 (0.6%) <sup>c</sup>	17 (0.7%) <sup>c</sup>	<0.001
<b><u>Rare but serious adverse events occurring more frequently with raloxifene</u></b>				
<b><u>Venous thromboembolism</u></b>				
<i>Deep vein thrombosis</i>	8 (0.3%)	20 (0.8%) <sup>b</sup>	24 (0.9%) <sup>f</sup>	0.006
<i>Pulmonary embolism</i>	4 (0.2%)	11 (0.4%) <sup>f</sup>	11 (0.4%)	0.051
<i>Retinal vein thrombosis</i>	5 (0.2%)	2 (0.1%)	3 (0.1%)	0.318

<sup>a</sup> Between placebo and pooled raloxifene groups.

<sup>b</sup> P \_ 0.05 compared with placebo.

<sup>c</sup> P \_ 0.001 compared with placebo.

<sup>d</sup> P \_ 0.05 compared with raloxifene 60 mg/d.

<sup>e</sup> Based on a total of 2363 women who had transvaginal ultrasounds at any time after baseline, with 782 and 791 women in the raloxifene 60 mg/d and 120 mg/d groups, respectively.

<sup>f</sup> P \_ 0.01 compared with placebo. (14)

Σκευάσματα: Nolvadex 10 και 20mg, Terimon, Kessar, Zymoplex, Evista 60mg (3).

### 3.4.2 ΤΙΒΟΛΟΝΗ

Η τιβολόνη, ένα παράγωγο της νορτεστοστερόνης με ήπιες οιστρογονικές, προγεσταγονικές και ανδρογονικές δράσεις (1). Σύμφωνα με αυτό, η τιβολόνη εκτός από την οιστρογονική, έχει και ήπια αναβολική δράση (2). Ταυτόχρονα, αποτελεί μία εναλλακτική λύση υποκατάστασης για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που επιθυμούν υποκατάσταση χωρίς έμμηνο ρύση (1).

Η επίδραση της τιβολόνης στο σκελετό μοιάζει πολύ με αυτή των οιστρογόνων, αν και δεν είναι ακόμη σαφές αν η επίδραση αυτή πραγματοποιείται μέσω του οιστρογονικού υποδοχέα (3).

Η τιβολόνη χορηγούμενη σε συνεχές σχήμα και σε δόση 2.5mg ημερησίως φαίνεται να καταπολεμά τις μετεμμηνοπαυσιακές διαταραχές και να αναστέλλει τη μετεμμηνοπαυσιακή οστική απώλεια. Ακόμη και σε περίπτωση πρόσφατης ωοθηκεκτομής, η τιβολόνη μπορεί να προστατεύσει από την οστική απώλεια (2). Σε αντίστοιχη 5ετή έρευνα σε 83 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες βρέθηκε ότι κατά τη διάρκεια των 3-4 πρώτων μηνών της χορήγησης τιβολόνης οι εξάψεις εξαφανίσθηκαν τελείως και από τον 5<sup>ο</sup> μήνα εξαλείφθηκε η κολπική ξηρότητα και στενότητα, καθώς και ο κνησμός. Επίσης, υπήρξε και αύξηση της libido των συγκεκριμένων γυναικών, όπως και βελτίωση οποιασδήποτε ψυχικής καταστολής. Η τιβολόνη προλαμβάνει την οστική απώλεια στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εμποδίζοντας τη δραστηριοποίηση οστεοκλαστών και αυξάνοντας τη σπογγώδη και μυελώδη οστική μάζα (Gallagher et al., 2001). Στη συγκεκριμένη μελέτη η χορήγηση τιβολόνης έδειξε στατιστικώς σημαντική αύξηση της τάξης του 6.8% στην οστική πυκνότητα (Reginster et al., 1999, Gallagher et al., 2001) (34).

Παρόλα αυτά, η δράση της τιβολόνης στο καρδιαγγειακό σύστημα αμφισβητείται σοβαρά. Από διάφορες μελέτες έχει αποδειχτεί ότι η λιπιδαιμία εξελίσσεται λιγότερο ικανοποιητικά με τη χρήση της τιβολόνης σε θεραπευτικό μέσο συγκριτικά με τη χρήση της οιστραδιόλης. Η LDL-χοληστερόλη και η ολική χοληστερόλη παραμένουν σταθερές, τα τριγλυκερίδια και η λιποπρωτεΐνη α (Lpα) μειώνονται, αλλά η HDL-χοληστερόλη μειώνεται συστηματικά (28,29). Μία τέτοιου είδους επίδραση στα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών δεν είναι επιθυμητή, διότι ο κίνδυνος καρδιαγγειακών νόσων στις γυναίκες είναι περισσότερο συνδεδεμένος με τις τιμές της HDL χοληστερόλης, παρά με τις τιμές της LDL- χοληστερόλης (30,31). Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα επιβεβαιώθηκε η αρνητική επίδραση

της τιβολόνης στο λιπιδαιμικό προφίλ μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Πράγματι, στον πληθυσμό της έρευνας παρατηρήθηκε μείωση της HDL χοληστερόλης και ταυτόχρονη αύξηση του αθηρογενετικού δείκτη CHOL/HDL, ειδικότερα σε καπνίστριες και παχύσαρκες γυναίκες, στις οποίες οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια είναι αυξημένοι (31).

Σκευάσματα: Livial 2,5mg (1x1) (3).

### 3.4.3 ΟΡΜΟΝΕΣ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ

Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης είναι φαρμακευτική θεραπεία με ορμόνες ανάλογες με εκείνες που παράγει ο οργανισμός πριν από την εμμηνόπαυση, δηλαδή συνίσταται στη χορήγηση οιστρογόνων ή στο συνδυασμό οιστρογόνων με προγεσταγόνα. Η αγωγή αποβλέπει στη μείωση και την καθυστέρηση των ανεπιθύμητων συμπτωμάτων και επιπτώσεων της εμμηνόπαυσης. Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης εφοδιάζει τον οργανισμό της γυναίκας με ορμόνες του φύλου της, τις οποίες ο οργανισμός δεν παράγει πια, και αποκαθιστά τα επίπεδα τους σε αυτά που βρίσκονταν πριν από την εμμηνόπαυση, ανακουφίζοντας τόσο από τα οργανικά όσο και από τα ψυχικά συμπτώματα που σχετίζονται με αυτή (21).

Η χορήγηση ορμονικών σκευασμάτων στην εμμηνόπαυση συστήνεται για την πρόληψη ή και τη διόρθωση διαφόρων καταστάσεων. Κύριοι λόγοι για ορμονική υποκατάσταση είναι η χαμηλή οστική πυκνότητα, ο ιδιαίτερα αυξημένος ρυθμός οστικής απώλειας και οι διαταραχές των λιπιδίων του αίματος (υπερχοληστερηλαιμία). Δευτερευούσης σημασίας κρίνονται άλλες ενδείξεις, όπως για παράδειγμα μετεμμηνοπαυσιακά συμπτώματα, ουρογεννητικές διαταραχές, κατάθλιψη κ.ά. (3).

Σε γενικές γραμμές, η οιστρογονική υποκατάσταση:

- Αποκαθιστά τον αυξημένο οστικό μεταβολισμό
- Μειώνει την οστεοκλαστική δραστηριότητα
- Αυξάνει την απελευθέρωση καλσιτονίνης
- Τροποποιεί τη δράση της παραθορμόνης
- Αυξάνει την εντερική απορρόφηση ασβεστίου (1).

Ο γεννητικές ορμόνες, δηλαδή περισσότερο τα οιστρογόνα, αλλά και τα ανδρογόνα έχουν σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη και ωρίμανση του σκελετού, γι' αυτό και κατά την εμμηνόπαυση, όπου παρατηρείται ελάττωση των οιστρογόνων, υπάρχει και ταυτόχρονη μείωση της οστικής μάζας. (11). Αναφερόμενοι απλά στα ανδρογόνα, σε έρευνα που διεξήχθη με σκοπό τη μελέτη της επίδραση της τεστοστερόνης στο ιξώδες του πλάσματος μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών, βρέθηκε ότι ο συνδυασμός οιστρογόνων με μικρή ποσότητα μεθυλο- τεστοστερόνης μειώνει τα επίπεδα της LDL- και ολικής χοληστερόλης και επομένως τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων. Όσο αφορά την HDL- χοληστερόλη, δε βρέθηκε καμία επίδραση, ούτε θετική αλλά ούτε και αρνητική (Basaria et al, 2002) (17).

Όσο αφορά τη συμπτωματολογία της εμμηνόπαυσης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι περίπου το ¼ όλων των γυναικών στην κλιμακτήριο δεν αναφέρει καθόλου ή αναφέρει ήπια κλιμακτηρικά ενοχλήματα, τα οποία εκτιμούνται ως μη επιβαρυντικά, και για το λόγο αυτό οι γυναίκες δεν επιθυμούν ορμονική υποκατάσταση από την αρχή (1). Οδηγός για την έναρξη οιστρογονικής θεραπείας υποκατάστασης είναι οι πληροφορίες από το ιστορικό των ασθενών για μεταβολές του κύκλου, εφόσον δεν έχει διενεργηθεί υστερεκτομή, καθώς και η εμφάνιση αγγειοκινητικών συμπτωμάτων. Η συλλογή συμπληρωματικών πληροφοριών με σκοπό την επιλογή θεραπείας προσαρμοσμένης στα προσωπικά ενοχλήματα, μπορεί να γίνει με τη βοήθεια ενός ερωτηματολογίου αυτοαξιολόγησης.

Όλα τα per os και διαδερμικά οιστρογόνα μπορούν να αντιμετωπίσουν κλιμακτηριακά ενοχλήματα (1). Παρόλα αυτά όμως, η οδός χορήγησης των οιστρογόνων καθορίζει σε μεγάλο βαθμό την επίδρασή τους στο λιπιδαιμικό προφίλ. Μελέτες έδειξαν ότι η διαδερμική χορήγηση οιστρογόνων δεν επηρεάζει τις λιπιδαιμικές παραμέτρους, πιθανώς εξαιτίας της αποφυγής του φαινομένου πρώτης διόδου από το ήπαρ (Walsh et al, 1991) (12).

Όσο αφορά τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, ουσιαστική είναι η βιοδιαθεσιμότητα των ιδιοσκευασμάτων στα όργανα στόχους και όχι η απορρόφηση οιστρογόνων από το ΓΕΣ ή το δέρμα (1).

Τα οιστρογόνα διατίθενται κυρίως στις εξής μορφές:

- Από το στόμα (per os)
- Διαδερμικά
- Ενδοκολπικά

- Ενδομυικά

Επιπλέον υπάρχει η δυνατότητα υπογλώσσιας και ενδορρινικής χορήγησης, καθώς και η υποδόρια εμφύτευση ενός συστήματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης οιστραδιόλης (Depot) (1).

Η διαδερμική χορήγηση ορμονών διαφέρει από την από του στόματος χορήγηση, γιατί παρακάμπτει το μεταβολισμό της 1<sup>ης</sup> δίοδου, με συνέπεια το φάρμακο να διοχετεύεται απευθείας μέσω του δέρματος στην κυκλοφορία του αίματος, αποφεύγοντας το πεπτικό σύστημα και το ήπαρ. Η συνολική ημερήσια δόση των ορμονών που χορηγείται με τη διαδερμική θεραπεία είναι πολύ χαμηλότερη από την αντίστοιχη του στόματος, γιατί παρακάμπτει το μηχανισμό της 1<sup>ης</sup> δίοδου και η 17β-οιστραδιόλη είναι φυσική, δηλαδή το ίδιο φυσιολογικό οιστρογόνο, που το γυναικείο σώμα παράγει φυσικά. Τα διαδερμικά έμπλαστρα, χορηγώντας σταθερά επίπεδα ορμονών μέσω του δέρματος στην κυκλοφορία του αίματος, αποφεύγουν τις ακραίες αυξομειώσεις στο αίμα, που συνήθως συνδέονται με την από του στόματος θεραπεία. Ακόμη, η διαδερμική θεραπεία μπορεί να έχει πολλά πλεονεκτήματα όταν εφαρμόζεται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σύνοδες καταστάσεις, όπως η ημικρανία, το κάπνισμα και η υπέρταση. Επιπλέον, διευκολύνει τη συμμόρφωση, γιατί η δοσολογία είναι μόνο 2 διαδερμικά αυτοκόλλητα την εβδομάδα, δηλαδή 1 διαδερμικό αυτοκόλλητο κάθε 3-4 ημέρες (2).

Ανεξάρτητα από την επιλογή οιστρογονικής θεραπείας, η δυνατότητα προφύλαξης από την οστεοπόρωση συνδέεται με την εφαρμογή ορισμένων οριακών δόσεων. Θα πρέπει ωστόσο να ληφθεί υπόψη ότι αυτό δεν ισχύει για όλες τις ουσίες, όπως για παράδειγμα η οιστριόλη, η οποία χρησιμοποιείται σε συμπτώματα του ουρογεννητικού συστήματος, αλλά δεν είναι αποτελεσματική για την πρόληψη της οστεοπόρωσης. Η per os και η διαδερμική χορήγηση οιστραδιόλης, βαλεριανικής οιστραδιόλης και συζευγμένων οιστρογόνων έχουν την ίδια αποτελεσματική δράση στο σκελετό. Η επιλογή μέσων αποτελεσματικών δόσεων μπορεί να οδηγήσει σε θεραπευτικά ασφαλείς ζώνες σε σχέση με την πρόληψη της οστεοπόρωσης (1).

Όσο αφορά το μηχανισμό δράσης τους, τα οιστρογόνα εμπλέκονται στην ομοιοστασία του ασβεστίου μέσω της αναστολής της δράσης των οστεοκλαστών και εμποδίζουν την οστική αποδόμηση, ενώ ταυτόχρονα βοηθούν στην οστική παραγωγή μέσω της διέγερσης των οστεοβλαστών. Έχει αποδειχθεί ότι υποδοχείς οιστρογόνων υπάρχουν στους οστεοβλάστες, καθώς και σε άλλα κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος

των οστών. Παρόλα αυτά, ο ακριβής μηχανισμός δράσης τους παραμένει άγνωστος (2).

Έρευνες υποστηρίζουν ότι η αντιαπορροφητική δράση των οιστρογόνων στα οστά πραγματοποιείται μέσω του ελέγχου έκκρισης της καλσιτονίνης. Πρόκειται δηλαδή για μία έμμεση δράση των οιστρογόνων μέσω του συστήματος καλσιτονίνης- παραθορμόνης- βιταμίνης D (11). Ακόμη, τα οιστρογόνα βοηθούν στην απορρόφηση ασβεστίου και επομένως στη διατήρηση της οστικής πυκνότητας, προστατεύοντας έτσι τα οστά από την επίδραση της παραθυρεοειδούς ορμόνης κατά την οστική επαναρρόφηση (4).

Σύμφωνα με έρευνα, που πραγματοποιήθηκε σε 104 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και περιελάμβανε 10ετή επανέλεγχο, βρέθηκε ότι οι γυναίκες που ακολουθούσαν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης εμφάνισαν βελτίωση της οστικής τους πυκνότητας και μείωση της συχνότητας σπονδυλικών καταγμάτων σε βάθος χρόνου. Κατά τη διάρκεια του επανέλεγχου, οι γυναίκες που ακολουθούσαν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης παρουσίασαν αυξημένη οστική πυκνότητα σε όλα τα σημεία με εξαίρεση τον αυχένα, σε αντίθεση με εκείνες που δεν ακολουθούσαν και στις οποίες μειώθηκε η οστική πυκνότητα σε όλα τα σημεία εκτός από τη σπονδυλική στήλη (Wu et al, 2002) (6).

Εκτός από τα παραπάνω, η αποτελεσματική δράση των οιστρογόνων ως προς την πρόληψη της οστεοπόρωσης έχει μελετηθεί ικανοποιητικά με εκτενή κλινικά και επιδημιολογικά στοιχεία. Αναδρομικές, προοπτικές και μελέτες σύγκρισης με placebo, κυρίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά και σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε αμφοτερόπλευρη ωθηκεκτομή, υποδεικνύουν τη σημασία της προληπτικής χρήσης των οιστρογόνων, με σκοπό τη διατήρηση της οστικής μάζας που υπήρχε κατά τη εμμηνόπαυση (1).

Έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε χειρουργημένες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξε ότι αυτές που αθλούνταν με ταυτόχρονη λήψη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης παρουσίασαν αύξηση της οστικής τους πυκνότητας σε διάφορα μέρη του σώματός τους, ενώ εκείνες που δεν αθλούνταν, αλλά ακολουθούσαν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, διατήρησαν την οστική τους πυκνότητα. Η παρούσα έρευνα παρουσιάζει τα πλεονεκτήματα που μπορεί να έχει η φυσική δραστηριότητα στο σκελετό και υποδεικνύει τη μεγάλη σημασία που έχει για τις γυναίκες, στις οποίες χορηγείται θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, έτσι ώστε να καταφέρουν να βελτιώσουν την οστική τους πυκνότητα (4).



Μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα προσφέρει η παρέμβαση στις αρχικές φάσεις της πάθησης του μεταβολισμού του σκελετού, πριν δηλαδή το στάδιο των καταγμάτων. Το καλύτερο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται στη σπονδυλική στήλη, ενώ ο αυχένας του μηριαίου και το αντιβράχιο ανταποκρίνονται λιγότερο στη θεραπεία, όπως εκτιμάται με μέτρηση της οστικής πυκνότητας. Μετά από 2 χρόνια ορμονικής θεραπείας επιτυγχάνεται αύξηση της οστικής πυκνότητας κατά 10% (DEXA) στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, μέχρι 4% στον αυχένα του μηριαίου και λιγότερο από 1% στο αντιβραχιόνιο.

Η περιοχή του αυχένα του μηριαίου, η οποία είναι ευάλωτη σε κατάγματα, αποκτά ιδιαίτερα μεγάλη σημασία για τα ηλικιωμένα άτομα. Η ορμονική υποκατάσταση μπορεί να οδηγήσει, όταν εφαρμόζεται μακροχρόνια, σε διαφορά οστικής πυκνότητας που ανέρχεται στο +10%, συγκριτικά με γυναίκες που δε λαμβάνουν θεραπεία, χωρίς όμως να επιτυγχάνονται εξίσου τα θεραπευτικά αποτελέσματα στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης (1).

Σε γενικές γραμμές, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί η κατάλληλη διάρκεια θεραπείας. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), προτείνεται η διάρκεια της θεραπείας να είναι 3-10 έτη, ενώ το παγκόσμιο συνέδριο οστεοπόρωσης συνιστά 5-10 έτη. Ακόμη και 7 χρόνια μετά τη διακοπή της υποκατάστασης διαπιστώνεται συγκριτικά μεγαλύτερη οστική πυκνότητα (3).

Πολλές μεγάλες μελέτες παρατήρησης υποστηρίζουν την αποτελεσματική δράση των οιστρογόνων στην πρόληψη εμφάνισης καταγμάτων. Σε μια τέτοια μελέτη, ένας μικρός αριθμός μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση (75 στον αριθμό) υποβλήθηκε σε αγωγή με διαδερμική χορήγηση 17β –οιστραδιόλης ή placebo για ένα χρόνο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η χορήγηση αγωγής μείωσε σημαντικά την εμφάνιση νέων σπονδυλικών καταγμάτων, όταν εκφράσθηκε ως κάταγμα ανά ασθενή ανά χρόνο, όχι όμως όταν τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως αριθμός νέων ασθενών με νέα κατάγματα (2).

Ταυτόχρονα όμως, έχει βρεθεί από άλλες επιδημιολογικές μελέτες με τυχαίο δείγμα ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μειώνει τον κίνδυνο ισχιακών και σπονδυλικών καταγμάτων στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, σε αντίθεση με αυτές που δεν ανέφεραν στο ιστορικό τους υποβολή σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (4).

Επιπλέον, δεδομένα από 10ετή προοπτική μελέτη, καθώς και από μία αναδρομική μελέτη που διήρκησε 22 χρόνια, υποδεικνύουν με σαφήνεια τη δραστική μείωση καταγμάτων σπονδυλικής στήλης και περιφερικών καταγμάτων, μετά από

μακροχρόνια λήψη οιστρογόνων (Lafferty & Fiske, 1994, Nahtigal et al, 1979) (1). Παρόλα αυτά, δεν έχει ακόμη αποδειχθεί εάν η χρήση των οιστρογόνων σε αρκετά ηλικιωμένους μπορεί να επιδράσει θετικά στην πρόληψη των καταγμάτων (4).

Εκτός από τις ευεργετικές επιδράσεις στα οστά, θετική έχει αποδειχθεί και η επίδραση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στο λιπιδαιμικό προφίλ μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Σύμφωνα με μελέτη, η χορήγηση ποικίλων δόσεων οιστραδιόλης διαδερμικά για σχετικά μεγάλο χρονικό διάστημα είχε ως αποτέλεσμα δοσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων της ολικής και της LDL χοληστερόλης μετά από δυο χρόνια θεραπείας (Ory et al, 1998) (12). Τα οιστρογόνα με την επενέργειά τους στο ήπαρ προκαλούν μείωση της LDL- χοληστερόλης και αύξηση της προστατευτικής HDL- χοληστερόλης (Steinberg et al, 1989). Στην κυκλοφορία του αίματος διευκολύνουν την οξειδωση παραγόντων που προάγουν την αθηρωμάτωση των αρτηριών, το σχηματισμό δηλαδή πλακών από λιπίδια και ασβέστιο που στενεύουν τον αυλό των αγγείων (Windler, 1996, Joswig, 2000). Στη συνέχεια, προκαλούν αγγειοδιαστολή και ανταγωνίζονται τις ιδιότητες του ασβεστίου που επικάθεται στα τοιχώματα των αγγείων και δημιουργεί αθηρωματικές πλάκες (Steinberg et al, 1989). Προς την ίδια κατεύθυνση κινείται και η ανασταλτική δράση τους στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο των αγγείων (37).

Στη μελέτη σταθμό PEPI (Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions trial) η χορήγηση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης σε 875 γυναίκες [συζευγμένα οιστρογόνα 0.625mg/ημέρα σε μονοθεραπεία, ή σε συνδυασμό με συνεχή χορήγηση μεδροξυπρογεστερόνης ή κυκλική χορήγηση προγεστερόνης (200mg/ημέρα για 12 ημέρες κάθε μήνα)] είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της HDL- χοληστερόλης και τη μείωση των επιπέδων της LDL- χοληστερόλης. Ωστόσο, η ευεργετική επίδραση στις συγκεντρώσεις της HDL ήταν μικρότερη με την προσθήκη προγεστερόνης. Συγκεκριμένα, με τη χορήγηση οιστρογόνων ως μονοθεραπεία αυξήθηκαν τα επίπεδα της HDL- χοληστερόλης κατά 5,6mg/dL, ενώ αντίθετα στις γυναίκες, στις οποίες συγχρηγήθηκε μεδροξυπρογεστερόνη, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων HDL- χοληστερόλης μόνο κατά 1,2-1,6 mg/dL. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι στις γυναίκες, στις οποίες συγχρηγήθηκε προγεστερόνη, η μέση αύξηση της HDL- χοληστερόλης ήταν 4,1mg/dL (The Writing Group for the PEPI Trial, 1995) (12).

Σαν αποτέλεσμα των ευνοϊκών επιδράσεων που έχει στα λιπίδια του αίματος, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δρα εξίσου προστατευτικά έναντι των

καρδιαγγειακών νοσημάτων. Στατιστικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι γυναίκες μέχρι την εμμηνόπαυση παρουσιάζουν χαμηλότερο ποσοστό νοσημάτων του κυκλοφορικού συστήματος απ' ό,τι οι άνδρες στις αντίστοιχες ηλικίες, ιδιαίτερα όσο αφορά τα εμφράγματα και τα καρδιαγγειακά επεισόδια (Coldotz et al, 1987). Η άρση της λειτουργίας των ωοθηκών στην εμμηνόπαυση συνοδεύεται από διπλασιασμό της συχνότητας των εμφραγμάτων (v.Holst, 1998). Αυτές οι στατιστικές παρατηρήσεις συνηγορούν υπέρ της προστατευτικής δράσης των οιστρογόνων απέναντι στις καρδιαγγειακές νόσους. Ομοίως, παλαιότερες πειραματικές αλλά και κλινικές έρευνες έδειξαν ότι τα οιστρογόνα μπορούν να περιορίζουν τη συχνότητα εμφάνισης τόσο της αρτηριοσκλήρυνσης όσο και της στεφανιαίας νόσου, αλλά και της υπέρτασης (Collins, 1994, Birkhauser et al, 2000) (37).

Επίσης, θετική συσχέτιση έχει βρεθεί ανάμεσα στη χορήγηση οιστραδιόλης σε γυναίκες με διαβήτη τύπου II και στην παρεμπόδιση εμφάνισης καρδιαγγειακών προβλημάτων (Martina et al 2002) (5).

Ακόμα, από διάφορες έρευνες έχει προκύψει ότι η υπάρχει σαφής προστατευτική δράση των οιστρογόνων έναντι του κινδύνου εμφάνισης της νόσου Alzheimer, σε ποσοστό τουλάχιστον 35% του συνόλου των γυναικών που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα. Αυτό συμβαίνει λόγω της θετικής επίδρασης των οιστρογόνων στον εγκεφαλικό ιστό (Henderson et al, 1995, Paganini-Hill, 1996, Paganini-Hill, 1997) και συγκεκριμένα:

- Επηρεάζουν την εμβρυογένεση του κεντρικού νευρικού συστήματος.
- Επηρεάζουν αρκετά συστήματα νευροδιαβιβαστών, όπως εκείνα που χρησιμοποιούν ακετυλοχολίνη, νοραδρεναλίνη και σεροτονίνη.
- Διεγείρουν την έκφραση των νευροτροφικών παραγόντων και των υποδοχέων τους στους χολινεργικούς νευρώνες.
- Αυξάνουν τη ροή αίματος στον εγκέφαλο.
- Αυξάνουν τη μεταφορά και το μεταβολισμό της γλυκόζης στον εγκέφαλο.
- Μειώνουν το ρυθμό παραγωγής και αυξάνουν τον καταβολισμό της απολιποπρωτεΐνης E.
- Αυξάνουν τη διάσπαση της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς.
- Αμβλύνουν τη βλαπτική επίδραση της αύξησης των γλυκοκορτικοειδών, που προκαλείται από το stress της εμμηνόπαυσης.
- Ασκούν αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις.
- Βελτιώνουν την ικανότητα για μάθηση, τη ψυχική διάθεση και τη μνήμη.

Ωστόσο, σε αντίθεση με τα παραπάνω, τα οιστρογόνα δε βρέθηκαν να έχουν ευεργετική επίδραση σε ασθενείς με βαρεία άνοια, εξαιτίας της νόσου Alzheimer. Συμπερασματικά επομένως, προκύπτει ότι η χορήγηση οιστρογόνων έχει θέση στην πρόληψη της νόσου Alzheimer, όχι όμως και στη θεραπευτική αντιμετώπιση της βαρείας άνοιας που προκαλεί η νόσος (36).

Μία ακόμη θετική επίδραση της λήψης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης παρουσιάστηκε σε γυναίκες που κάπνιζαν και αφορά τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνων που συνδέονται με το κάπνισμα, όπως είναι του φάρυγγα, του οισοφάγου, του λάρυγγα, των πνευμόνων κ.α. Αυτό συνέβαινε ανεξάρτητα από το είδος της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης και τον αριθμό των τσιγάρων. Ως πιθανή εξήγηση παρουσιάζεται η προστατευτική δράση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στο πάχος και την ακεραιότητα του επιθηλίου, που βρίσκεται σε κίνδυνο καρκινογένεσης από τα προϊόντα καπνού (Olsson et al, 2003) (10).

Εκτός από τα οιστρογόνα, ως θεραπευτικό σχήμα προτείνεται και η προγεστερόνη, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με αντενδείξεις στη χορήγηση οιστρογόνων, όπως για παράδειγμα σε καρκίνο του ενδομητρίου. Η χορήγηση προγεστερόνης σε δόσεις που είναι κατάλληλες για εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του άγχους και στη δημιουργία αισθήματος ευεξίας. Επιπλέον, η οξική μεδροξυπρογεστερόνη σε δόση 5-10 mg/ημέρα φαίνεται καταστέλλει αποτελεσματικά τις εξάψεις στις περισσότερες περιπτώσεις (33).

Η φυσική προγεστερόνη, όπως και τα προγεσταγόνα, χρησιμοποιούνται κυρίως στις εξής μορφές:

- Από το στόμα
- Διαδερμικά
- Ενδοκολπικά

Οι κύριες κλινικές δράσεις των προγεσταγόνων εντοπίζονται στο ενδομήτριο αναστέλλοντας την ανάπτυξη και τη μεταβολή του ενδομητρίου (1). Συγκεκριμένα, η προγεστερόνη συμβάλλει στην πρόληψη και επειδή δρα αντιμιτωτικά, προστατεύει το ενδομήτριο από την υπερδιέγερση. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιείται και θεραπευτικά για την αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομητρίου (21). Ωστόσο, αυτές οι αντιοιστρογονικές δράσεις δεν ισχύουν όσο αφορά το μεταβολισμό του ασβεστίου. Για την (οξική) νορεθιστερόνη έχει τεκμηριωθεί κλινικά μία

περισσότερο συνεργική δράση, σχετικά με τη διατήρηση της οστικής μάζας, με βάση τη μερικώς ανδρογονική της δράση, σε συνδυασμό με τα οιστρογόνα ή και μόνη της (1).

Μία μεμονωμένη μακροχρόνια έρευνα αξιολόγησης οξεικής νορεθιστερόνης (ως αντιπροσώπου των παραγώγων νορεθιστερόνης) έδειξε ότι μετά από 5ετή θεραπεία δε σημειώθηκε καμία μείωση της συγκέντρωσης της HDL. Πρόκειται δηλαδή για παρατήρηση, που βρίσκεται σε σχετική αντίθεση με την από άλλες έρευνες παρουσιαζόμενη αντιαθηρωματική ικανότητα της οξεικής νορεθιστερόνης, οι οποίες όμως αφορούσαν χορήγηση οιστρογονικής υποκατάστασης για μερικούς μόνο μήνες (1). Έρευνες μάλιστα έχουν δείξει ότι η δυσμενής επίδραση των προγεσταγόνων στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης εξαρτάται από το είδος του προγεσταγόνου. Έτσι, η φυσική προγεστερόνη δεν φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης, ενώ τη δυσμενέστερη επίδραση σε αυτήν ασκούν τα προγεσταγόνα με ανδρογονική δράση (The Writing Group for the PEPI Trial, 1995, Ottosson et al, 1985) (12).

Ως ανεπιθύμητες ενέργειες από τη λήψη προγεσταγόνων αναφέρονται η ξηρότητα του κόλπου και η μαστοδυνία, ενώ συμπτώματα παρόμοια με αυτά του προεμμηνορρυσιακού συνδρόμου ή μείωσης της libido μπορούν να εμφανιστούν στο πλαίσιο οιστρογονικής- προγεστερονικής θεραπείας, όπως και στο πλαίσιο κλιμακτηριακού συνδρόμου άνευ υποκατάστασης. Η δόση της προγεστερόνης που θα επιλέγεται θα πρέπει να είναι η χαμηλότερη δυνατή (1).

Βασικό μειονέκτημα της χρήσης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης είτε με οιστρογόνα είτε σε συνδυασμό τους με προγεσταγόνα, είναι η φτωχή συμμόρφωση στην αγωγή που αποτελεί ταυτόχρονα και σύννηθες σοβαρό πρόβλημα (2).

Επίσης, στις παρενέργειες της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης περιλαμβάνονται η αιμορραγία και η θρομβοεμβολική νόσος, ιδιαίτερα στις γυναίκες που υποβάλλονται σε μακροχρόνια αγωγή (3). Επιπρόσθετα, κεφαλαλγία αλλά και οιδήματα μπορεί να εμφανιστούν σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, αλλά και σε έλλειψη οιστρογόνων στο κενό διάστημα μεταξύ των προσλήψεων. Μαστοδυνία με ευαισθησία επαφής, ιδιαίτερα των θηλών, καθώς και, σε μεμονωμένες περιπτώσεις, ερυθρότητα γύρω από τις θηλές μπορεί να εμφανιστούν σε μεγάλες δόσεις, αλλά αυτό άπτεται της ιδιοσυγκρασίας των συγκεκριμένων ατόμων. Αξίζει να σημειωθεί ότι θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η πρόκληση συμπτωμάτων εξαιτίας

αλληλεπιδράσεων μεταξύ υπό- και υπερδοσολογίας και ταυτόχρονης λήψη άλλων φαρμάκων (1), όπως αυτές παρουσιάζονται στον επόμενο πίνακα.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα – μια επιλογή  
(κατά Ammon)

Συχνή συνοδός φαρμακοθεραπεία	Αλλαγή της δράσης τους	Αλλαγή της δράσης οιστρογόνων
Αντιδιαβητικά	↓	
Θυροξίνη	↓	
Κορτικοειδή	↓	
Βαρβιτουρικά	↓	
Κουμαρινικά αντιπηκτικά		
Κεφαλοσπορίνες		↓
Αντιεπιληπτικά		↓
Βιταμίνη C		↑
Παρακεταμόλη		↑

Ακόμη, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου (Kelsey et al, 1994), όπως και να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού (Lancet, 1997). Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού βρέθηκε να σχετίζεται με μακροχρόνια θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, μετά από 4 ή περισσότερα χρόνια. Η αύξηση του κινδύνου φάνηκε να περιορίζεται μέσα στα 5 χρόνια μετά τη διακοπή της θεραπείας (Olson et al, 2001) (7,8,9).

Γνωστή είναι επίσης η τάση αύξησης του σωματικού βάρους, που αφορά ποσοστό περισσότερο του 50% των γυναικών στην προ- και μετεμμηνοπαυση, ανεξάρτητα από την εκάστοτε ορμονική υποκατάσταση. Σε συνδυασμό με την αναμενόμενη αύξηση του βάρους λόγω της εμμηνόπαυσης, θα πρέπει να αναμένεται αύξηση περίπου 1-2 κιλών, λόγω επιθυμητής επανενυδάτωσης του συνδετικού ιστού (1).

Όλες οι προαναφερθείσες παρενέργειες πρέπει να σταθμίζονται έναντι των ευνοϊκών δράσεων της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης και στην οστική απώλεια. Μέχρι πρόσφατα, υπήρξαν πολλές ενδείξεις για καρδιοπροστασία των οιστρογόνων αλλά δυστυχώς μία προσπάθεια παροχής αποδείξεων απέτυχε με τη διακοπή σε πρώιμο στάδιο μίας μεγάλης μελέτης του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των Η.Π.Α, γνωστή ως μελέτη WHI (Women's Health Initiative). Η μελέτη διεκόπη, διότι διαπιστώθηκε ότι σε σύγκριση με την ομάδα placebo, οι γυναίκες που έλαβαν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης εμφάνισαν περισσότερα καρδιακά, εγκεφαλικά και θρομβοεμβολικά επεισόδια, καθώς επίσης και

μικρή αύξηση του καρκίνου του μαστού. Αν και οι γυναίκες που έλαβαν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης παρουσίασαν μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του παχέως εντέρου και καταγμάτων, οι ερευνητές θεώρησαν ότι οι κίνδυνοι ξεπερνούσαν τα οφέλη (McDonough, 2002) (3).

## ΣΥΝΟΔΑ ΜΕΤΡΑ

Επιθυμητή και επιδιωκόμενη είναι η διατροφική λήψη ασβεστίου, 1000-1500mg/ημέρα. Φαρμακευτική αγωγή ενδείκνυται εφόσον δεν υπάρχει η δυνατότητα να καλύπτονται οι ανάγκες σε ασβέστιο με κατάλληλη διατροφή. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η επαρκής λήψη ασβεστίου μπορεί να μειώσει τη δοσολογία οιστρογόνων, χωρίς ωστόσο να μειωθεί το αποτέλεσμα. Σε περίπτωση κανονικής μικτής διατροφής δεν απαιτείται συμπλήρωση με βιταμίνη D (1).

### **Ορμονική Υποκατάσταση (HRT-ERT).**

Ενδείξεις: μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση (οστεοπόρωση τύπου I) οφειλόμενη σε φυσιολογική ή χειρουργική εμμηνόπαυση, ταχεία μετεμμηνοπαυσιακή οστική απώλεια σε γυναίκες με φυσιολογική οστική πυκνότητα, οστεοπόρωση από κορτικοειδή.

Περιορισμοί: γνωστή ή ύποπτη οιστρογόνο-εξαρτώμενη κακοήθης νεοπλασία, βέβαιος ή ύποπτος καρκίνος, αιμορραγία γεννητικών οργάνων άγνωστης αιτιολογίας, θρομβοεμβολική νόσος, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, υπερευαισθησία στα οιστρογόνα, ενδομητρίωση, ηπατοπάθεια κ.λπ., δυσανεξία στη λήψη ορμονικών σκευασμάτων, όπως για παράδειγμα ναυτία, κεφαλαλγία, υπέρταση, μαστοδυνία, δυσκολία στη συμμόρφωση για συστηματική θεραπεία.

Δοσολογία: η δόση των φαρμάκων για την ορμονική θεραπεία υποκατάστασης που ενδείκνυται για την αναστολή της μετεμμηνοπαυσιακής οστικής απώλειας είναι 0.625mg συζευγμένων οιστρογόνων από το στόμα καθημερινά. Η θεραπεία με οιστρογόνα σε περίπτωση ακέραιου ενδομήτριου διαρκεί περίπου 20 μέρες και την τελευταία εβδομάδα συνοδεύεται από προγεσταγόνα. Συνήθως επακολουθεί αιμόρροια διάρκειας λίγων ημερών. Η αντίστοιχη δόση διαδερμικά χορηγούμενης

οιστραδιόλης είναι 50mg καθημερινά αν και σχετικά πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι και χαμηλότερες δόσεις είναι αποτελεσματικές σε κάποια άτομα (Weiss et al, 1999). Χαμηλές δόσεις οιστρογόνων μπορούν να χρησιμοποιηθούν επίσης σε ηλικιωμένες γυναίκες με πολλά χρόνια εμμηνόπαυσης (Recker et al, 1999). Κατ' αυτόν τον τρόπο αποφεύγεται η μαστοδυνία, η οποία συνοδεύει τις πλήρεις αντιοστεοπορωτικές δόσεις των οιστρογόνων, όταν χορηγούνται σε ηλικιωμένες γυναίκες. Επίσης, με χαμηλές δόσεις οιστρογόνων αποφεύγεται ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά τον πρώτο χρόνο χρήσης από ηλικιωμένες γυναίκες (Hulley et al, 1998).

#### Σκευάσματα:

1. *Οιστρογόνα*: Estraderm TTS, Dermestril, Premarin (δισκία των 0.625mg), Estropause, Estring, Ovestin, Progynon, System, Gracial, Gynera, Marvelon, Mercilon, Microgynon 30, Minulet, Neogynon, Nordette, Nordiol 21, Ovral, Trinordiol, Triquilar, Cyclacur.
2. *Προγεσταγόνα και οιστρογόνα διαδοχικών σειρών*: Kliogest, Triminulet, Trigynera, Trisequens, Divina, Femaston, Premelle 2.5, Premelle Cycle 10, Premelle Cycle 5.
3. *Προγεστερόνη*: Provera, Duphaston, Medichrol (3).

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Doeren M. (2002). *Ορμονική Υποκατάσταση Σε Κλιμακτήριο Και Εμμηνόπαυση προτάσεις εξατομικευμένης θεραπείας*, Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου.
2. Δρ. Καλδρυμίδης Φ., δρ. Τρόβας Γ., δρ. Γώγου Λ., δρ. Σκαραντάβος Γ. (2004). *Οστεοπόρωση*, Αθήνα: Μονογραφίες ΕΛ.Ι.ΟΣ.
3. Λυρίτης Γ.Π. (2003). *Διαφορική διάγνωση και θεραπευτικά σχήματα στην οστεοπόρωση*. Αθήνα: Μονογραφίες ΕΛ.Ι.ΟΣ.
4. Fiatarone M., 2000, *Exercise, Nutrition and the Older Woman, Wellness for Women over Fifty*. New York: CRS PRESS.
5. Martina V, Bruno A., Origlia C., Gaia D., Truccot F., Pescarmonat G. (2002). Transdermal oestradiol replacement therapy enhances platelet constitutive nitric oxide synthase activity in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology*, 57: 371-375.
6. Wu F., Ames R., Judy Clearwater J., Evans M.C., Gamble G. and Reid I.R. (2002). Prospective 10-year study of the determinants of bone density and bone



- loss in normal postmenopausal women, including the effect of hormone replacement therapy. *Clinical Endocrinology*, 56: 703-711.
7. Kelsey JL, Whittemore AS (1994). Epidemiology and primary prevention of cancers of the breast, endometrium, and ovary. A brief overview. *Ann Epidemiol*, 4: 89-95.
  8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative re-analysis of data from 49 epidemiological studies involving 51,977 women with breast cancer and 107,283 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
  9. Olson H., Bladstroem A., Ingvar C., Moeller T. (2001). A population based cohort study of HRT use and breast cancer in southern Sweden. *British Journal of Cancer*; 85, 674-7.
  10. Olsson H., Bladstroem A., Ingvar C. (2003). Are Smoking-Associated Cancers Presented or Postponed in Women Using Hormone Replacement Therapy? *Obstetrics and Gynecology*, 102: 3, 565-570.
  11. Ιατράκης Γ., Μαυρίκιος Γ., Σακελλαρόπουλος Γ., Διακάκης Ι., Κουρούνης Γ., Γιαννίκος Α., Σαβιολάκης Α., Γερολυμάτος Α., Τορνιβούκας Γ., Τρούλος Μ., (1997). Πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης . Συγκριτική μελέτη μεταξύ διαιτητικής και φαρμακευτικής αντιμετώπισης. *Διατροφή και Διαιτολογία*, Περίοδος Β1 (1-2): 34-36.
  12. Μηλιώνης Χ., Κιόρτσης Δ., Ελισαφ Φ., (2003). Ο ρόλος της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στην καρδιαγγειακή νόσο. Ερωτήματα και απαντήσεις. *Αρχεία ελληνικής ιατρικής*, 20(6): 574-582.
  13. Barrett-Connor E, M.D., Mosca L., M.D., Ph.D., M.P.H., Collins P. , M.D., Geiger M.J., M.D., Ph.D., Grady D., M.D., M.P.H., Kornitzer M., M.D., McNabb M., M.S., and Wenger N., M.D., (2006). Effects of Raloxifene on Cardiovascular Events and Breast Cancer in Postmenopausal Women. *The new England journal of medicine*, 355(2): 125-137.
  14. Delmas P., Ensrud K., Adachi J., Harper K., Sarkar S., Gennari C., Reginster J-Y., Polsh., Recker R., Harris S., Wu W., Genant H., Black D., AND Eastell R., for the multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) investigators (2002). Efficacy of Raloxifene on Vertebral Fracture Risk Reduction in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Four-Year Results from a Randomized Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87(8): 3609–3617.
  15. Siris ES., Harris ST., Eastell R., Zanchetta JR., Goemaere S., Diez- Perez A., Stock JL., Song J., Qu Y., Kulkarni PM., Siddhanti SR., Wong M., Cummings SR., (2005). Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for bone and mineral research*, 20(9): 1514-24.
  16. Martino S., et al (2004). Raloxifene lowers breast cancer risk after menopause, study 1. *San Antonio breast cancer symposium*, abstract #22.
  17. Basaria S., Nguyen T., Rosenson R., Dobs A. (2002) Effect of methyl testosterone administration on plasma viscosity in postmenopausal women. *Clinical Endocrinology*, 57: 209-214.

18. Cummings SR., Esckert S., Krueger KA., Grady D., Powles TJ., Cauley JA., Norton L., Nickelsen T., Bjarnason NH., Morrow M., Lippman ME., Black D., Glusman JE., Costa A., Jordan VC (1999). The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. *Jama*, 281: 2189- 219.
19. Qu Y., Wong M., Thiebaud D., Stock J.(2005). The effect of raloxifene therapy on the risk of new clinical vertebral fractures at three and six months: a secondary analysis of the MORE trial. *Current Medical Research and Opinion*, 21(12): 1955-1959.
20. Harris S., Eriksen E., Davinson M., Ettinger M., Moffett A., Baylink D., Crusan C., Chines A. (2002). Επίδραση συνδυασμού θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης και ριζενδρονάτης στην οστική πυκνότητα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. *Θέματα μαιευτικής – γυναικολογίας*, 2: 152-155.
21. Σαλμανίδης Α., Γραμμένα Π. (2001), *Η γυναίκα μετά τα σαράντα - Προσαρμογή στην κλιμακτήριο και εμμηνόπαυση για βελτίωση της ζωής της* . Αθήνα: Εκδόσεις Η. Καυκάς Medical Publications.
22. Page- Curtis- Sutter- Walker- Hoffman, Επιστημονική επιμέλεια ελληνικής έκδοσης: Γαλανοπούλου- Κούβαρη Π., Λιάπη Χ., (2000), *Φαρμακολογία*, 287-304, 337-352. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης.
23. Black D., Ph.D., Greenspan S., M.D, Ensryd K., M.D., M.P.H., Palermo L., M.A., McGowan J., Ph.D., Lang T., Ph.D., Garnero P., Ph.D., Bouxsein M., Ph.D., Bilezikian J., M.D., Rosen C., M.D., for the PaTH Study Investigators. (2003). The Effects of Parathyroid Hormone and Alendronate Alone or in Combination in Postmenopausal Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 349(13):1207-1215
24. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. (1998). Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Investigation* 102:1627-1633.
25. Chesnut C., Majumdar S., Shields A., Newitt D., Laschansky E., Kriegman A., Olson M., Hornig F., Azrla M., Richardson P., Mindeholm L (2003). Salmon CalcitoninNasal Spray (CT-NS) May Reserve/ Improve Trabecular Microarchitecture (TMA) in The Distal Radius through 2 Years in Postmenopausal Osteoporotic Women (PM-OP) High Resolution MRI (HR-MRI) Results from the QUEST Study. *Journal of bone and mineral research*, 18(2): SI-5463.
26. Chesnut CH., Silverman S., Andriano K., Genant H., Gimona A., Harris S., Kiel D., Leboff M., Maricic M., Miller P., Moniz C., Peacock M., Richardson P., Watts N., Baylink D. (2000). A Randomized Trial of Nasal Spray Salmon Calcitonin in Postmenopausal Women with Established Osteoporosis: The PROOF Study. *American Journal of Medicine*: 267-276.
27. Siris E., Harris S., Eastell R., Zanchetta J., Goemaere S., Diez-Perez A., Stock J., Song J., Qu Y., Kulkarni P., Siddhanti S., Wong M., and Cummings S., for the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators (2005). Skeletal Effects of Raloxifene After 8 Years: Results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 20(9):1-11.

28. Hanggi W., Lippuner K., et al. (1997). Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein (a): a randomized study. *British journal of Obstetrics and Gynecology*. 104:708-717.
29. Doren M., Rubig A., Coelingh B., Herjan JT., Hoizgreve W., (2000). Resistance of pelvic arteries and plasma lipids in postmenopausal women: competitive study of tibolone and continuous combined estradiol and norethidrone acetate replacement therapy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 183(3): 575-582.
30. Jacobs DR., Mebane IL., Bangdiwala SL., Criqui MH., Tyroler HA. (1990). High Density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *American Journal of Epidemiology*. 131: 32-47.
31. Σύριος ΚΔ (2002). Εκτίμηση της ορμονικής υποκατάστασης στην Ελλάδα, συμμόρφωση και εξέλιξη της λιπιδαιμίας υπό οιστρο(προγεστα)γόνα και τιβολόνη . *Θέματα Μαιευτικής και Γυναικολογίας*, 266-271.
32. Greenspan S., Resnick N., Parker R. (2005). Early Changes in Biochemical Markers of Bone Turnover Are Associated with Long-term Changes in Bone Mineral Density in Elderly Women on Alendronate, Hormone Replacement Therapy, or Combination Therapy: a Three-Year, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 90(5):2762-2767.
33. Tindall V.R. (1991). Εικονογραφημένη Γυναικολογία. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνος.
34. Καλογερόπουλος Γ., Πετρογιαννόπουλος Κ., Καλογερόπουλος Σ., Καμπάς Ν., Γκάγκος Σ., Πολενάκης Ρ. (2004). Τα αποτελέσματα 5ετούς χορήγησης Τιβολόνης στις εμμηνόπαυσιακές γυναίκες. *Ελληνικό περιοδικό Γυναικολογίας& Μαιευτικής*. 3(1): 59-68.
35. Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C., et al (FIT Research Group) (2000). Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 85: 4118-4124.
36. Πανίδης Δ., Μακέδου Κ., Κούρτης Α.(2001). Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης στο κατώφλι του 21<sup>ου</sup> αιώνα. *Εφηβική γυναικολογία αναπαραγωγή και εμμηνόπαυση*. 13(1): 25-40.
37. Γεωργακόπουλος Π. (2003). Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης: Ένας ακόμα θεσμός κλονίζεται. *Θέματα μαιευτικής – γυναικολογίας*. 3: 261-265.
38. Gropper S., Smith J., Groff J. (2007). Διατροφή και μεταβολισμός. Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης

## 4. ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ ΣΤΗΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

### 4.1. Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΜΑΖΑ

Η διατροφή αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει από τη βρεφική ηλικία τη σκελετική ανάπτυξη και συνεχίζει να ασκεί θετικό ρόλο στην υγεία των οστών σε όλη τη διάρκεια της ζωής (1). Σε γενικές γραμμές έχει βρεθεί ότι η διατήρηση κανονικού σωματικού βάρους και η καλή κατάσταση της υγείας συμβάλλουν στη μείωση της οστικής απώλειας, που παρατηρείται μετά την εμμηνόπαυση στις γυναίκες (2).

Το σωματικό βάρος αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει το οστικό περιεχόμενο και την οστική πυκνότητα. Έχει αποδειχθεί ότι όσο μεγαλύτερη είναι η σωματική μάζα, τόσο μεγαλύτερη είναι η οστική πυκνότητα. Ομοίως, φαίνεται και το αντίστροφο να είναι αληθές: όσο μικρότερη είναι η σωματική μάζα τόσο μικρότερη είναι και η οστική πυκνότητα. Για παράδειγμα, νεαρά κορίτσια που τυπικά βρίσκονται πριν την εμμηναρχή, είναι δυνατό να υφίστανται κατάγματα με ελάχιστο τραύμα (Goulding et al, 1998, 2000), εν μέρει λόγω του χαμηλού οστικού περιεχομένου και της χαμηλής οστικής μάζας, τα οποία σχετίζονται με τη γρήγορη ανάπτυξη (ύψος), η οποία δε συνοδεύεται από ανάλογη αύξηση του βάρους. Επίσης, έχει βρεθεί ότι η απώλεια βάρους σε άτομα που ακολουθούν κάποια δίαιτα, τυπικά σχετίζεται με οστική απώλεια (Fogelholm et al, 2001, Pluijm et al, 2001). Ο λόγος για τη μεγαλύτερη οστική πυκνότητα στα βαρύτερα ενήλικα άτομα σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με το φορτίο (βάρος) που φέρουν στις διαφορετικές θέσεις του σκελετού (3).

Επίσης, υπάρχουν και έρευνες που υποστηρίζουν ότι η παχυσαρκία μπορεί να ασκήσει και κάποια προστατευτική δράση έναντι της οστικής απώλειας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σύμφωνα με αυτές, η παχυσαρκία φαίνεται να σχετίζεται με την ύπαρξη μειωμένων επιπέδων ορμονών του φύλου, που βρίσκονται συνδεδεμένες με γλοβουλίνη, και κατά συνέπεια με αυξημένες συγκεντρώσεις ελεύθερων ορμονών του φύλου. Επιπρόσθετα, η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης και λεπτίνης. Πρόκειται δηλαδή για ορμονικούς παράγοντες που έχουν αναβολική επίδραση στα οστά, συνεισφέροντας έτσι στη μειωμένη οστική απώλεια και στην αυξημένη οστική πυκνότητα. Όσο αφορά την ελεύθερη λίπους μάζα σώματος, αυτή δε βρέθηκε να σχετίζεται με τα ποσοστά μεταβολής της οστικής

πυκνότητας σε καμία περίπτωση (Reid et al., 1992, 1993b; Cornish et al., 1998, 2001; Goulding and Taylor et al., 1998) (2).

Οι κυριότεροι διατροφικοί παράγοντες που συμμετέχουν στη σύνθεση κολλαγόνου και πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας των οστών είναι το ασβέστιο, η βιταμίνη D και ο φώσφορος. Εκτός από αυτά, υπάρχουν και άλλα διατροφικά στοιχεία που ασκούν λιγότερο γνωστή θετική δράση στα οστά, όπως οι βιταμίνες K και C, το μαγγάνιο, ο ψευδάργυρος και ο χαλκός (1).

Μεταξύ των άλλων διατροφικών παραγόντων, η οστική πυκνότητα σχετίζεται άμεσα με την πρόσληψη ασβεστίου (Ca) σε όλη τη διάρκεια της ζωής, αλλά ιδιαίτερα στα 30 πρώτα έτη, όπου και αναπτύσσεται η μέγιστη οστική μάζα (4). Επομένως, για τη διαμόρφωση της μέγιστης κορυφαίας οστικής πυκνότητας κάθε ατόμου απαιτείται επαρκής πρόσληψη Ca. Η θετική όμως συσχέτιση του Ca με την οστική μάζα φαίνεται να είναι εξίσου σημαντική και στη γεροντική ηλικία, όπου η ανάγκη του οργανισμού σε Ca αυξάνεται, ενώ ταυτόχρονα μειώνεται η πρόσληψή του. Οι διατροφικές ανάγκες σε Ca διαφέρουν από χώρα σε χώρα (1). Η επαρκής πρόσληψη Ca έχει θετική επίδραση τόσο στη διαμόρφωση της κορυφαίας οστικής μάζας, όσο και στο ρυθμό της οστικής απώλειας ανάλογα με την ηλικία (NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake) και παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα (4).

<u>Άριστη (επαρκής) πρόσληψη ασβεστίου</u>	
<u>Ηλικιακή ομάδα</u>	<u>Άριστη πρόσληψη ασβεστίου (mg)</u>
<b>Βρέφη</b>	
0-6 μηνών	400
6 μηνών-1 χρόνου	600
<b>Παιδιά</b>	
1-5 χρονών	800
6-10 χρονών	800-1200
<b>Έφηβοι/Νεαροί Ενήλικες</b>	
11-24 χρονών	1200-1500
<b>Άνδρες</b>	
25-65 χρονών	1000
>65 χρονών	1500
<b>Γυναίκες</b>	
25-50 χρονών	1000
>50 χρονών (μετεμνηνοπαυσιακές)	
Λαμβάνουσες οιστρογονική θεραπεία	1000
Μη λαμβάνουσες οιστρογονική θεραπεία	1500
>65 χρονών	1500
Εγκυμοσύνη ή θηλασμός	1200-1500

Για την επίτευξη της μέγιστης οστικής μάζας κρίνεται απαραίτητη όχι μόνο η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου, αλλά και η πρόσληψη ή η ενδογενής παραγωγή βιταμίνης D, στην παιδική ηλικία και στην πρώιμη ενηλικίωση. Δεδομένου ότι οι φυσικές πηγές βιταμίνης D στη διατροφή είναι λίγες, ο εμπλουτισμός των κοινών τροφίμων (π.χ. γάλα) είναι συχνά απαραίτητος. Σε ορισμένες περιπτώσεις κρατών, όπου η εθνική νομοθεσία απαγορεύει τον εμπλουτισμό των τροφίμων κατά αυτόν τον τρόπο, η ανεπάρκεια βιταμίνης D στον πληθυσμό μπορεί να είναι αρκετά διαδεδομένη, ιδιαίτερα στα βόρεια γεωγραφικά πλάτη, όπου η έκθεση στο ηλιακό φως είναι περιορισμένη για μεγάλο διάστημα του έτους, με αποτέλεσμα η σύνθεση της βιταμίνης D από το δέρμα να είναι ιδιαίτερα ανεπαρκής (5). Στους ηλικιωμένους, η ανεπάρκεια βιταμίνης D οφείλεται όχι μόνο στην ελαττωμένη πρόσληψη, αλλά και σε μειωμένη εντερική απορρόφηση του Ca, αφού με την ηλικία ελαττώνεται η 1-α υδροξυλίωση της 25(OH)D και υπάρχει μειωμένη απάντηση του εντερικού βλεννογόνου στην 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Για το λόγο αυτό, συστήνεται η συμπληρωματική χορήγηση της βιταμίνης D στους ηλικιωμένους, η οποία ελαττώνει την πρόκληση καταγμάτων όλων των τύπων. Επομένως, η per os (από το στόμα) αναγκαία πρόσληψη βιταμίνης D ανάλογα με την ηλικία είναι:

>50 ετών	200 IU
>70	400 IU
>75	600-800 IU (1)

Θα πρέπει επιπλέον να αναφερθεί, ότι ενώ πραγματοποιείται στις μέρες μας εμπλουτισμός κάποιων μη γαλακτοκομικών προϊόντων με συμπληρώματα ασβεστίου, όπως για παράδειγμα ψωμί, χυμός, δημητριακά, με σκοπό την αύξηση της πρόσληψης ασβεστίου από τον πληθυσμό, η προσθήκη βιταμίνης D πραγματοποιείται πρώτιστα μόνο στα γαλακτοκομικά τρόφιμα (5). Η επαρκής πρόσληψη βιταμίνης D μειώνει τον κίνδυνο των μη σπονδυλικών καταγμάτων και τον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου κατά 37-57% (1).

Μία λογική προσέγγιση για την επίτευξη της επαρκούς πρόσληψης ασβεστίου είναι η μεγιστοποίηση της χρήσης των διαιτητικών πηγών σε συνδυασμό με τη λήψη συμπληρωμάτων, εάν κρίνεται απαραίτητο. Από την άλλη πλευρά, επειδή η υγεία των οστών επηρεάζεται και από την πρόσληψη άλλων θρεπτικών ουσιών, όπως για παράδειγμα η πρωτεΐνη και το νάτριο, μια σωστή και ισορροπημένη διατροφή αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης (4). Στα πλαίσια αυτά, τα γαλακτοκομικά προϊόντα (γιαούρτι, τυρί), ο

κονσερβοποιημένος σολομός ή τα μικρά ψάρια (π.χ. σαρδέλα) με τα κόκαλα, τα πράσινα λαχανικά, το σπανάκι, το μπρόκολο, τα βερίκοκα, τα σύκα, τα αμύγδαλα, και τα μαγειρεμένα ξηρά φασόλια, αποτελούν τρόφιμα που συνεισφέρουν σε μεγάλο βαθμό στη διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου, καθώς αποτελούν πλούσιες πηγές (6,4). Όσο αφορά την κατανάλωση των γαλακτοκομικών, συστήνεται η πρόσληψη αυτών που έχουν χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται η λήψη του κορεσμένου λίπους. Από την άλλη πλευρά, άτομα με δυσανεξία στη λακτόζη μπορούν να χρησιμοποιούν προϊόντα που έχουν χαμηλή περιεκτικότητα λακτόζης, με σκοπό την εξασφάλιση επαρκούς ποσότητας ασβεστίου. Επιπλέον, τα εμπλουτισμένα με ασβέστιο προϊόντα, όπως φρουτοχυμοί, ψωμί, γιαούρτι και ρύζι, μπορούν επίσης να συμβάλλουν στη διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου (1,4).

Όσο αφορά άλλα μικροθρεπτικά συστατικά, υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν αύξηση του κινδύνου καταγμάτων στους ηλικιωμένους σε ανεπάρκεια της βιταμίνης Κ. Επίσης, γνωστή είναι η συμμετοχή της βιταμίνης C στη σύνθεση του κολλαγόνου, αλλά ακόμη δεν είναι γνωστός ο ρόλος της στην οστεοπόρωση. Επιπλέον, από πειραματόζωα γνωρίζουμε τις δράσεις που ασκούν στα οστά κάποια ιχνοστοιχεία, όπως είναι το μαγγάνιο, ο χαλκός και ο ψευδάργυρος. Έχουν περιγραφεί λυτικές βλάβες στα οστά παρόμοιες με αυτές που εμφανίζονται στην οστεοπόρωση. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμη πληθυσμιακά δεδομένα, για να ισχυριστούμε ότι σε έλλειψη των ιχνοστοιχείων αυτών μπορεί να εμφανισθεί οστεοπόρωση και στους ανθρώπους.

Εκτός από τους διατροφικούς παράγοντες που έχουν θετική επίδραση στα οστά, υπάρχουν και άλλοι που δρουν αρνητικά, όπως η υπερκατανάλωση τροφών με χλωριούχο νάτριο, πρωτεΐνες, η κατάχρηση αλκοόλ και καφέ, καθώς και η κατανάλωση τροφών με υψηλές ποσότητες οξαλικού Ca και φυτικών (σπανάκι, σιτηρά, φιστίκια), τα οποία όπως ήδη αναφέρθηκε στο κεφάλαιο του μεταβολισμού του ασβεστίου, εμποδίζουν την εντερική απορρόφηση του Ca (1).

Η υπερκατανάλωση πρωτεΐνης έχει βρεθεί ότι ενισχύει την έκκριση ασβεστίου στα ούρα και επομένως μεταβάλλει αρνητικά το ισοζύγιο του ασβεστίου. Η δυτικού τύπου διατροφή, που έχει ως χαρακτηριστικό της τη μεγάλη κατανάλωση κρέατος, οδηγεί στη διπλάσια από τα κανονικά επίπεδα κατανάλωση πρωτεΐνης, γεγονός που μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη οστεοπόρωσης (4). Ωστόσο, προτείνεται η διαιτητική πρόσληψη πρωτεΐνης που καλύπτει τις ανάγκες ανάλογα με την ηλικία, στα πλαίσια ενός ισορροπημένου διαιτολογίου, καθώς η πρωτεΐνη

αποτελεί βασικό μακροθρεπτικό συστατικό της διατροφής, με κύρια λειτουργία τη συμβολή της στην ανάπτυξη των φθαρμένων ιστών (7).

Η υπερκατανάλωση νατρίου, που αποτελεί κοινή συνήθεια στη δυτική διατροφή, μπορεί να οδηγήσει σε αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου, αυξάνοντας την αποβολή του ασβεστίου μέσω των ούρων, γεγονός που συνδέεται με αυξημένη οστική απώλεια (4). Συγκεκριμένα, για κάθε 100 mmol νατρίου που προσλαμβάνεται, περίπου 0.5 με 1.5 mmol ασβεστίου αποβάλλεται με τα ούρα (8). Επίσης, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η μείωση του διαιτητικού νατρίου μπορεί να μειώσει την ανάγκη για μια υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο δίαιτα, η οποία αντιμετωπίζει δυσκολία στην εφαρμογή της, ιδιαίτερα από άτομα με δυσανεξία στη λακτόζη (4).

Ακόμη, έχει βρεθεί ότι και η αυξημένη κατανάλωση καφεΐνης μπορεί να έχει δυσμενείς επιδράσεις στο ισοζύγιο του ασβεστίου (4). Η σχέση μεταξύ της μέτριας κατανάλωσης καφεΐνης και της οστεοπόρωσης δεν έχει ακόμη καθορισθεί με ακρίβεια, αλλά μελέτες αναφέρουν ότι η υπερβολική πρόσληψη καφεΐνης πιθανόν να έχει βλαβερή επίδραση στην οστική πυκνότητα των γυναικών, ακόμη και όταν καταναλώνουν επαρκείς ποσότητες ασβεστίου (Massey and Whiting, 1993). Στις ηλικιωμένες γυναίκες, που δεν αντισταθμίζουν με επαρκή πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων τη λιγότερο αποτελεσματική εντερική απορρόφηση του ασβεστίου, η καφεΐνη μπορεί να έχει ανεπιθύμητη επίδραση στην ισορροπία του ασβεστίου (Harris and Dawson- Hughes, 1994). Παρόλα αυτά, σύμφωνα με άλλη μελέτη, η οστική πυκνότητα δεν επηρεάστηκε από τη δια βίου πρόσληψη καφεΐνης, από τη στιγμή που τα άτομα έπιναν 1 ποτήρι γάλα καθημερινά κατά την ενήλικη ζωή (Barret- Connor, 1994) (3).

Ομοίως, η κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα φαίνεται να έχουν δυσμενή επίδραση στην οστική πυκνότητα, όπως επίσης και ο καθιστικός τρόπος ζωής (4). Αρκετές είναι οι εκθέσεις που έχουν ενοχοποιήσει το αλκοόλ, ως ένα σημαντικό παράγοντα οστικής απώλειας (Moniz, 1994) (3). Εντούτοις, σύμφωνα με έρευνες έχει βρεθεί ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να έχει ουδέτερη ή γενικά θετική επίδραση, ιδιαίτερα στις μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες. Υπάρχουν δύο πιθανές εξηγήσεις για το λόγο που το αλκοόλ μπορεί να επιφέρει αυτές τις ευεργετικές επιπτώσεις. Το αλκοόλ μπορεί ενδεχομένως να ενισχύει τα οιστρογονικά αποτελέσματα, μέσω της αύξησης των επιπέδων κυκλοφορούμενης ορμόνης ή μέσω της αύξησης του αριθμού των οιστρογονικών υποδοχέων στα οστεοκύτταρα. Εναλλακτικά, το αλκοόλ μπορεί να δρα απευθείας πάνω στα οστεοκύτταρα, με σκοπό



να αναστείλει την έναρξη της οστικής ανακατασκευής, μειώνοντας με τον τρόπο αυτό το συνολικό αριθμό των «αδύναμων συνδέσμων» του σκελετού. Βέβαια, η υπερκατανάλωση αλκοόλ δε συστήνεται σε καμία περίπτωση, καθώς φαίνεται να προκαλεί ανισορροπία μεταξύ οστικής διαμόρφωσης και οστικής επαναρρόφησης (9). Επιπλέον, έρευνες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση αλκοόλ σε καθημερινή βάση προκαλεί εθισμό, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει κατάθλιψη, η οποία συναντάται συχνά σε εμμηνόπαυσιες γυναίκες. Εκτός όμως από την ωφέλιμη επίδραση των μικρών ποσοτήτων αλκοόλ στα οστά, η μέτρια κατανάλωσή του (1 ποτήρι την ημέρα) μειώνει τον κίνδυνο καρδιακής νόσου και βοηθά στη χαλάρωση (6).

Το κάπνισμα θεωρείται σε όλες τις περιπτώσεις επιβλαβές για την υγεία (6). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι καπνίστριες εμφανίζουν εντονότερα τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν καπνίζουν (15). Επίσης, οι ορμονικές μεταβολές που λαμβάνουν χώρα κατά την εμμηνόπαυση διπλασιάζουν τον κίνδυνο καρδιακής προσβολής. Εάν στον κίνδυνο αυτό προστεθεί το κάπνισμα 40 τσιγάρων την ημέρα, τότε ο κίνδυνος αυτός τετραπλασιάζεται. Ακόμη, η μεγάλη συχνότητα καπνίσματος επηρεάζει δυσμενώς την υπόφυση, με αποτέλεσμα την πρόωμη εμμηνόπαυση και την πρόωμη γήρανση. Επειδή όμως, οι γυναίκες κατά την εμμηνόπαυση έχουν την τάση να προσλαμβάνουν βάρος, για το λόγο αυτό προτιμούν να μη διακόψουν το κάπνισμα, με τη δικαιολογία της αποφυγής λήψης περιττών κιλών. Οι ειδικοί όμως θα πρέπει να προτείνουν την άμεση διακοπή του καπνίσματος, καθώς και την ταυτόχρονη αντικατάσταση αυτής της βλαβερής συνήθειας με μία πιο ωφέλιμη, όπως για παράδειγμα την έναρξη κάποιας σωματικής άσκησης (6).

Ο παρακάτω πίνακας συγκεντρώνει τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου που επιδρούν αρνητικά στην οστική πυκνότητα (4).

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΧΑΜΗΛΗ ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ

---

<b>Παράγοντες κινδύνου</b>	<b>Σχετιζόμενοι κίνδυνοι</b>
<b>Διατροφή και τρόπος ζωής</b>	Χαμηλή διαιτητική πρόσληψη Ca ή/και βιταμίνης D Υψηλή πρόσληψη πρωτεΐνης και διαιτητικού Na Υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ ή καφεΐνης Μειωμένη φυσική δραστηριότητα Υπερβολική σωματική άσκηση που προκαλεί αμηνόρροια Κάπνισμα
<b>Γενετικοί παράγοντες</b>	Δυσανεξία στη λακτόζη Ασθενική (μικρή, αδύνατη) σωματική κράση Οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης Λευκή ή Ασιατική φυλή
<b>Ορμόνες και κύκλος ζωής</b>	Προχωρημένη ηλικία Πρόωρη εμμηνόπαυση (χειρουργική ή από φυσικά αίτια) Μετεμμηνόπαυσιακή οιστρογονική ανεπάρκεια (έλλειψη αποκατάστασης) Καθυστερημένη εμμηναρχή, ατοκία Υπογοναδισμός (χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης στους άνδρες)
<b>Σύνοδα νοσήματα</b>	Γαστρική ή εντερική εκτομή, δυσαπορρόφηση Μακροχρόνια παρεντερική σίτιση Διατροφικές διαταραχές Νεφρική ανεπάρκεια, διαπίδυση Καρδιοπνευμονική ή νεφρική μεταμόσχευση Σύνδρομο Cushing Σακχαρώδης Διαβήτης Προλακτίνωμα Υπερπαραθυρεοειδισμός Υπερθυρεοειδισμός Ρευματοειδή αρθρίτιδα
<b>Φαρμακευτική θεραπεία</b>	Κορτικοστεροειδή, Κυκλοσπορίνη A Σπασμολυτικά Αντιόξινα συνδεδεμένα με φώσφορο Εντατική θυρεοειδική θεραπεία υποκατάστασης Αγωνιστές ή ανταγωνιστές της GnRH (Gonadotropin-releasing hormone) Ηπαρίνη Μεθοτρεξάτη Εκτεταμένη χρήση τετρακυκλίνης

---

## 4.2 ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΗ ΜΑΖΑ

Εκτός από τη διατροφή και τον τρόπο ζωής, έρευνες έχουν δείξει ότι και κάποια φάρμακα επηρεάζουν την απορρόφηση του ασβεστίου και τις βιταμίνες D. Από τα πιο συνηθισμένα φάρμακα που συνταγογραφούνται είναι τα γλυκοκορτικοειδή, τα οποία θεωρείται ότι ευνοούν τον κίνδυνο ανάπτυξης οστεοπόρωσης. Τα γλυκοκορτικοειδή επηρεάζουν άμεσα τα οστά αυξάνοντας τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών, που είναι υπεύθυνοι για την οστική απορρόφηση, ενώ ταυτόχρονα μειώνουν τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών, που διαμορφώνουν τα οστά (5). Επίσης, τα φάρμακα αυτά παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό του ασβεστίου και της βιταμίνης D, με αποτέλεσμα τη μείωση της απορρόφησής τους από τον οργανισμό και επιπλέον την αύξηση της απώλειας του ασβεστίου μέσω των ούρων (16). Τα αποτελέσματα αυτά εξηγούν με πολλούς τρόπους τις μεγάλες και γρήγορες απώλειες οστικής πυκνότητας που παρατηρούνται με τη χορήγηση υψηλών δόσεων αυτών των φαρμάκων. Παραδείγματα άλλων ουσιών της ίδιας κατηγορίας είναι η κορτιζόνη, υδροκορτιζόνη, πρεδνιζόνη, πρεδνιζολόνη, τριαμσικολόνη, μεθυλοπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη, β-μεθαζόνη, διπροπιονική βεκλομεθαζόνη. Πρέπει ακόμη να σημειωθεί ότι σε αντίθεση με τη χρόνια και συστηματική χορήγηση, οι μικρές δόσεις γλυκοκορτικοειδών δεν προκαλούν βλάβες στα οστά. Ένας ακόμη κίνδυνος της χρόνιας χορήγησης γλυκοκορτικοειδών είναι και η προσβολή των μυών, οι οποίοι γίνονται αδύναμοι και ατροφούν, ειδικότερα των μηρών και των ισχίων. Τέτοια αδυναμία μπορεί να θέσει σε κίνδυνο άτομα με οστεοπενία, διότι αυξάνει αρκετά την πιθανότητα του κατάγματος σε περίπτωση πτώσης (5).

Άλλα φάρμακα και ουσίες που έχουν συνδεθεί με την οστική απώλεια, όπως και η πάθηση για την οποία χρησιμοποιούνται, παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

<b>ΦΑΡΜΑΚΑ</b>	<b>ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΠΟΥ ΕΠΙΛΕΓΟΝΤΑΙ</b>
<i>Γλυκοκορτικοειδή</i>	Ρευματοειδής αρθρίτιδα, οστεοαρθρίτιδα, άσθμα, λύκος, σκλήρυνση κατά πλάκας, ηπατίτιδα, γλαύκωμα, ασθένεια του Crohn, αλλεργίες
<i>Ορμόνες του θυρεοειδούς</i>	Υποθυρεοειδισμός
<i>Φενυτοΐνη και βαρβιτουρικά σπασμολυτικά</i>	Επιληψία, κρανιακά κατάγματα, καρδιακές αρρυθμίες
<i>Αντιόξινα με περιεκτικότητα σε άργιλο</i>	Ναυτία, καούρα
<i>Μεθοτρεξάτη</i>	Καρκίνος, ψωρίαση, αρθρίτιδα
<i>Κοκλοσπορίνη Α</i>	Μεταμοσχεύσεις οργάνων, ασθένειες του ανοσοποιητικού συστήματος
<i>Ανάλογα της GnRH (Gonadotropin-releasing hormone)</i>	Ενδομητρίωση
<i>Ηπαρίνη</i>	Καρδιακές ασθένειες, κατά αιματικών θρόμβων
<i>Χολεσθηραμίνη</i>	Υψηλή χοληστερόλη
<i>Φουροσεμίδη</i>	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Εκτός από τα προαναφερθέντα φάρμακα, έχει βρεθεί ότι η εκτεταμένη χρήση καθαρτικών που περιέχουν φαινολοφθαλεΐνη ελαττώνει την απορρόφηση του ασβεστίου και της βιταμίνης D, κυρίως λόγω της γρήγορης διέλευσης των θεραπευτικών συστατικών από το έντερο (16). Επίσης το παραφινέλαιο, λειτουργώντας ως φυσικός φραγμός και ως διαλύτης για τις λιποδιαλυτές βιταμίνες οδηγεί σε δυσαπορρόφηση του καροτένιου, των βιταμινών A,D,E,K, του ασβεστίου και του φωσφόρου.

Βέβαια, δεν έχουν όλα τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στις προαναφερθείσες καταστάσεις, αρνητικές επιπτώσεις στην οστική πυκνότητα και οι αντικαταστάσεις που επιλέγονται και είναι λιγότερο τοξικές ή οι ρυθμίσεις της δόσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις όπου καμία θεραπευτική εναλλακτική λύση δεν είναι διαθέσιμη. Το γενικό γνωμικό της χρήσης της χαμηλότερης πιθανής δόσης για τη μικρότερη χρονική περίοδο θα βοηθήσει στην ελαχιστοποίηση των δυσμενών επιδράσεων στα οστά. Τα συμπληρώματα του ασβεστίου και της βιταμίνης D σε επίπεδα που υπερβαίνουν το RDA θα πρέπει να οριστούν, για να προσπαθήσουν να αντισταθμίσουν το φάρμακο με τις αλληλεπιδράσεις στα οστά, αλλά μπορεί να μην είναι απολύτως αποτελεσματικές (5).

Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν και φάρμακα τα οποία μπορεί μεν να μην επηρεάζουν τα οστά, αλλά την ίδια στιγμή είναι δυνατό να αυξάνουν τον κίνδυνο πτώσεων, οπότε σχετίζονται με τα οστεοπορωτικά κατάγματα. Τα γρήγορα ηρεμιστικά - υπνωτικά χάπια, τα αντικαταθλιπτικά, οι μυοχαλαρωτικές ουσίες, και κάποιο αντιυπερτασικό και αγχολυτικό φάρμακο μπορούν να προκαλέσουν ορθοστατική υπόταση, νευρομυϊκές δυσκολίες συντονισμού ή διανοητικές αλλαγές θέσης, που μπορούν να συμβάλουν στην απώλεια ισορροπίας και να αυξήσουν τον

κίνδυνο πτώσεων. Επίσης, ο συνδυασμός αλκοόλ, αφυδάτωσης και κάποιας οξείας πυρετώδους ασθένειας με αυτού του τύπου τα φάρμακα και τις ουσίες, μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα επικίνδυνος για τις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας (5).

### **4.3 ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ**

Πρόσφατες επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες αναφέρουν ότι δίαιτες πλούσιες σε φυτοοιστρογόνα μπορεί να έχουν προστατευτική δράση σε οιστρογονοεξαρτώμενες καταστάσεις, όπως εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα και οιστρογονοεξαρτώμενες ασθένειες, όπως ο καρκίνος του μαστού, η οστεοπόρωση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα (10). Σύμφωνα με προηγούμενες έρευνες, οι γυναίκες της Ασιατικής φυλής σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80%, ουδέποτε θα εμφανίσουν εξάψεις, φαινόμενο που εξηγείται με την υψηλή περιεκτικότητα της διατροφής τους σε φυτικής προέλευσης οιστρογόνα (Alderkrentz et al, 1992, Freedman et al, 1998) (11).

Τα ισοφλαβονοειδή είναι η περισσότερο μελετημένη ομάδα από τα φυτοοιστρογόνα. Η σόγια περιέχει κυρίως ισοφλαβονοειδή, τα οποία είναι ουσίες που παρουσιάζουν δομικές ομοιότητες με τα οιστρογόνα. Συγκεκριμένα, τα φυτοοιστρογόνα είναι πολύ συναφή με τη 17β-οιστραδιόλη και μπορεί να παρουσιάζουν δράση επιλεκτικού τροποποιητικού οιστρογονικού υποδοχέα. Οι μέχρι σήμερα δημοσιευμένες μελέτες δεν μπορούν ούτε να υποστηρίξουν, ούτε να απορρίψουν τη χορήγηση συμπληρωμάτων με ισοφλαβόνες ή την κατανάλωση τροφών που περιέχουν σόγια. Σε ό,τι αφορά τη χρήση τους σε εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα, οι περισσότεροι ερευνητές τείνουν να συμφωνήσουν πως η χρήση ουσιών, όπως τα φυτοοιστρογόνα σόγιας, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως πρώτη γραμμή αντιμετώπισης ήπιων συμπτωμάτων (10).

Επίσης, για την αποφυγή των εξάψεων συστήνεται η αποφυγή του καφέ, του τσαγιού και άλλων θερμών ροφημάτων, των πικάντικων φαγητών και του υπερβολικού αλκοόλ (6). Το φαγητό είναι δυνατό να οδηγήσει σε έξαψη με διάφορους μηχανισμούς. Για παράδειγμα, ζεστά ροφήματα μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στο θερμορυθμιστικό κέντρο του πρόσθιου υποθαλάμου. Ομοίως, τροφές

που περιέχουν νιτρώδη ή θειούχα, καθώς και φαγητά που περιέχουν κόκκινο πιπέρι ή καψαϊσίνη, είναι δυνατό να προκαλέσουν σοβαρές εξάψεις με κεφαλαλγίες και δύσπνοια σε ευαίσθητα άτομα (11).

Ακόμη, με την κατάλληλη διατροφική αγωγή μπορεί να επέλθει μείωση του σωματικού βάρους, καθώς και αντιμετώπιση των κατακρατήσεων που παρατηρούνται στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Επιπλέον, για την αντιμετώπιση των οιδημάτων, συνίσταται και η αποφυγή τροφίμων που προκαλούν αέρια, όπως για παράδειγμα τα όσπρια (6).

## 4.4 ΤΡΟΦΕΣ ΥΨΗΛΗΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΣΒΕΣΤΙΟ

### 4.4.1 ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΑΝΑ ΟΜΑΔΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

#### ▪ ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΑ

Ψωμί μαύρο, 2 φέτες	70mg ασβεστίου
Ψωμί λευκό, 2 φέτες	70mg ασβεστίου
Ψωμί ολικής αλέσεως, 2 φέτες	35mg ασβεστίου

#### ▪ ΓΑΛΑ ΚΑΙ ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

<b>280ml γάλα πλήρες, ημίπαχο, άπαχο</b>	<b>350mg ασβεστίου</b>
280ml γάλα σόγιας	50mg ασβεστίου
150γρ πλήρες γιαούρτι	300mg ασβεστίου
150γρ πλήρες γιαούρτι με φρούτα	250mg ασβεστίου
Τυρί Brie, 50γρ	270mg ασβεστίου
Τυρί Camembert, 50γρ	175mg ασβεστίου
Τυρί Cottage, 100γρ	73mg ασβεστίου
Τυρί κρέμα, 30γρ	35mg ασβεστίου
<b>Τυρί Cheddar, 50γρ</b>	<b>360mg ασβεστίου</b>
<b>Τυρί Cheddar μειωμένων λιπαρών, 50γρ</b>	<b>420mg ασβεστίου</b>
<b>Τυρί Edam, 50γρ</b>	<b>350mg ασβεστίου</b>
Τυρί Φέτα, 50γρ	180mg ασβεστίου
Τυρί Fromage frais, 100γρ	85mg ασβεστίου
Τυρί Άσπρο, 50γρ	280mg ασβεστίου
1 αυγό, 60γρ	35mg ασβεστίου

#### ▪ ΨΑΡΙΑ

Γαρίδες, 80γρ	120mg ασβεστίου
Σολομός κονσέρβα, 115γρ	100mg ασβεστίου
<b>Σαρδέλες κονσέρβα, 70γρ</b>	<b>350mg ασβεστίου</b>
Καλαμάρι, 80γρ	100mg ασβεστίου
<b>Μαρίδα, 100γρ</b>	<b>860mg ασβεστίου</b>

#### ▪ ΛΑΧΑΝΙΚΑ

Μπρόκολο, 100γρ	40mg ασβεστίου
Σπανάκι, 100γρ	150mg ασβεστίου
Αρακάς, 100γρ	75mg ασβεστίου
Φασόλια, 200γρ	106mg ασβεστίου
Ρεβύθια, 150γρ	100mg ασβεστίου
Φακές, Φασόλια, 105γρ	40-70mg ασβεστίου
Φασόλια σόγιας μαγειρεμένα, 100γρ	85mg ασβεστίου
<i>Τυρί σόγιας Tofu, 60γρ</i>	<i>300mg ασβεστίου</i>

#### ▪ ΦΡΟΥΤΑ

1 μεγάλο πορτοκάλι	70mg ασβεστίου
--------------------	----------------

#### ▪ ΚΑΡΠΟΙ

20 αμύγδαλα	50mg ασβεστίου
1κ.γ σουσάμι, 20γρ	140mg ασβεστίου
Πάστα από ταχίνι σε μια φέτα ψωμί, 10γρ	70 mg ασβεστίου (με το ψωμί)
Σοκολάτα γάλακτος, 100γρ	240mg ασβεστίου

\* Εξαιρετικές πηγές (**έντονα γράμματα**), πολύ καλές πηγές (*πλάγια γράμματα*)

#### 4.4.2 Η ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΤΡΟΦΩΝ ΣΕ ΑΣΒΕΣΤΙΟ

Για κάποια φυτά, τα οποία είναι πλούσια σε ασβέστιο, (όπως το γένος *Brassica*, που περιλαμβάνει το μπρόκολο, το λάχανο, τα γογγύλια), η βιοδιαθεσιμότητα του ασβεστίου βρέθηκε να είναι εξίσου καλή, όπως και αυτή που συναντάμε στο γάλα (8). Εντούτοις, έχει βρεθεί ότι παρόλο που ορισμένα λαχανικά, όπως είναι το σπανάκι, αποτελούν πλούσια πηγή Ca, η βιοδιαθεσιμότητά του είναι

χαμηλή (1). Εκτενέστερη αναφορά στους παράγοντες που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα του ασβεστίου έγινε ήδη σε προηγούμενο κεφάλαιο. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τρόφιμα που θεωρούνται πλούσιας περιεκτικότητας σε Ca, καθώς επίσης και το ποσοστό απορρόφησης του περιεχόμενου Ca από τον οργανισμό (8).

<i>Τροφές Μερίδες που ισοδυναμούν σε 1 ποτήρι γάλα</i>	<i>Μερίδες gr</i>	<i>Περιεκτικότητα σε ασβέστιο mg</i>	<i>Απορρόφηση %</i>	<i>Απορρόφηση Ca ανά μερίδα mg</i>
<i>Γάλα 1.0</i>	<i>240</i>	<i>300</i>	<i>32.1</i>	<i>96.3</i>
<i>Γιαούρτι 1.0</i>	<i>240</i>	<i>300</i>	<i>32.1</i>	<i>96.3</i>
<i>42gr. τυρί τσένταρ 1.0</i>	<i>240</i>	<i>300</i>	<i>32.1</i>	<i>96.3</i>
<i>Ξερά φασόλια</i>	<i>177</i>	<i>50</i>	<i>15.6</i>	
<i>Μπρόκολο 4.5</i>	<i>71</i>	<i>35</i>	<i>61.3</i>	<i>21.5</i>
<i>Λάχανο 2.3</i>	<i>85</i>	<i>79</i>	<i>52.7</i>	<i>41.6</i>
<i>Λάχανο (Kale) 3.5</i>	<i>65</i>	<i>47</i>	<i>58.8</i>	<i>27.6</i>
<i>Σπανάκι 15.5</i>	<i>90</i>	<i>122</i>	<i>5.1</i>	<i>6.2</i>
<i>Τυρί σόγιας (tofu) 1.2</i>	<i>126</i>	<i>258</i>	<i>31.0</i>	<i>80.0</i>



## 4.5 ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ ΠΛΟΥΣΙΑ ΣΕ ΑΣΒΕΣΤΙΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΛΥΤΕΡΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΤΟΥ

### 1. ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΟ 1600 kcal:

#### Πρωινό:

Ένα φλιτζάνι γάλα 1% (εμπλουτισμένο με Ca, Mg και βιταμίνη D) + δύο φρυγανιές λευκές με 1κ.γ. μαργαρίνη και 1κ.γ. μέλι

#### Δεκατιανό:

1 φλιτζάνι χυμό πορτοκάλι και 1 σταφιδόψωμο (60γρ.)

#### Μεσημεριανό:

90 γρ. σαρδέλα ψητή με 2 μικρές πατάτες βραστές (180 γρ.) φλιτζάνι ρύζι + 1 φλιτζάνι μπρόκολο με 1κ.σ. ελαιόλαδο

#### Απογευματινό:

1 κεσεδάκι γιαούρτι 2% λιπαρά εμπλουτισμένο με βιταμίνη D, A και Ca + 3 δαμάσκηνα

#### Βραδινό:

1 μπολ σαλάτα(1 φλιτζ. λάχανο+ 1 φλιτζ. μαρούλι) με 30γρ κίτρινο τυρί με χαμηλά λιπαρά + ½ φλιτζ. καλαμπόκι +1κ.σ. ελαιόλαδο + 1 φέτα λευκό ψωμί

*\*Έχει υπολογιστεί 1κ.σ. ελαιόλαδο στο μεσημεριανό φαγητό, και γενικότερα μέτρια κατανάλωση αλατιού*

Με τη χρήση μιας γνωστής βάσης δεδομένων προκύπτει η παρακάτω ανάλυση θρεπτικών συστατικών:

50% υδατάνθρακες = 200γρ.

18% πρωτεΐνες = 72γρ.

32% λίπος = 57γρ., εκ των οποίων:

18% κορεσμένα λιπαρά οξέα

61% μονοακόρεστα λιπαρά οξέα

21% πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

	ΠΡΟΣΛΗΨΗ	DRIs 2005*
Ασβέστιο (Ca)	1986mg	1200mg
Φώσφορος (P)	1323mg	700mg
Βιταμίνη C	395.1mg	75mg
Βιταμίνη D	381.8 IU	400IU

\*Copyright 2004 by the National Academy of Sciences

## 2. ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΟ 1800 kcal:

### Πρωινό:

Ένα φλιτζάνι γάλα 1% εμπλουτισμένο με Ca, Mg, βιταμίνη D + μια φέτα λευκό ψωμί με 30γρ. κίτρινο τυρί

### Δεκατιανό:

1 ποτήρι χυμό πορτοκάλι με 2 φρυγανιές

### Μεσημεριανό:

100γρ κοτόπουλο με μια μέτρια πατάτα (135γρ) και σαλάτα (1 φλιτζ. λάχανο με ½ φλιτζ. καλαμπόκι) με 1κ.σ. ελαιόλαδο

### Απογευματινό:

Μια φρουτοσαλάτα [1μήλο + 2 δαμάσκηνα (κατά προτίμηση ώριμα)+2 βερίκοκα] με 1κ.γ. μέλι και 5 αμύγδαλα+ 2 καρύδια

### Βραδινό:

Ένα φλιτζ. ρύζι με 1 γιαούρτι 2% εμπλουτισμένο με Ca, βιτ.D, βιτ. A και 1 φλιτζ. σαλάτα μπρόκολο με 1,5 κ.σ. ελαιόλαδο

*\*Έχει υπολογιστεί 1κ.σ. ελαιόλαδο στο μεσημεριανό φαγητό, και γενικότερα μέτρια κατανάλωση αλατιού*

Με τη χρήση μιας γνωστής βάσης δεδομένων προκύπτει η παρακάτω ανάλυση θρεπτικών συστατικών:

52% υδατάνθρακες = 234γρ.

18% πρωτεΐνες = 81γρ.

30% λίπος = 60γρ., εκ των οποίων:

14% κορεσμένα λιπαρά οξέα

72% μονοακόρεστα λιπαρά οξέα

14% πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

	ΠΡΟΣΛΗΨΗ	DRIs 2005*
Ασβέστιο (Ca)	1852mg	1200mg
Φώσφορος (P)	1177mg	700mg
Βιταμίνη C	450.3mg	75mg
Βιταμίνη D	122 IU	400IU

\*Copyright 2004 by the National Academy of Sciences.

### 3. ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΟ 2000 kcal - Χορτοφαγικό ή νηστείας :

#### Πρωινό:

Ένα φλιτζάνι χυμό πορτοκάλι με 2 φρυγανιές με 2κ.γ. ταχίνι

#### Δεκατιανό:

2 κράκερ με 5 ξερά δαμάσκηνα

#### Μεσημεριανό:

2 φλιτζ. φασόλια ξερά με ½ φλιτζ. ρύζι και 2.5 φλιτζ. μπρόκολο σαλάτα με 30γρ tofu (τυρί σόγιας)

#### Απογευματινό:

1 φρουτοσαλάτα (2 βερίκοκα και 2 δαμάσκηνα ) + 1 καρύδι + 5 αμύγδαλα + 1κ.γ. ταχίνι

#### Βραδινό:

Μια σαλάτα (1 φλιτζ. λάχανο + 1 φλιτζ. σπόρους σόγιας + ½ φλιτζ. καρότο) με 30γρ. Tofu και 15γρ. (περίπου 1κ.σ.) σουσάμι

*\*Έχει υπολογιστεί 1κ.σ. ελαιόλαδο στο μεσημεριανό φαγητό, και γενικότερα μέτρια κατανάλωση αλατιού*

Με τη χρήση μιας γνωστής βάσης δεδομένων προκύπτει η παρακάτω ανάλυση θρεπτικών συστατικών:

51% υδατάνθρακες = 255γρ.

19% πρωτεΐνες = 95γρ.

30% λίπος = 67γρ., εκ των οποίων:

15% κορεσμένα λιπαρά οξέα

37% μονοακόρεστα λιπαρά οξέα

48% πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

	ΠΡΟΣΛΗΨΗ	DRIs 2005*
Ασβέστιο (Ca)	1237mg	1200mg
Φώσφορος (P)	2111mg	700mg
Βιταμίνη C	529.9mg	75mg
Βιταμίνη D	0 IU	400IU

\*Copyright 2004 by the National Academy of Sciences

### Σχολιασμός Των Διαιτολογίων :

Τα παραπάνω διαιτολόγια είναι ισορροπημένα και καλύπτουν τις ανάγκες σε θρεπτικά συστατικά και έχουν υπολογιστεί έτσι ώστε να περιέχουν ποσοστιαία αναλογία σε μακροθρεπτικά συστατικά σύμφωνα με τις αρχές σύνταξης ενός υγιούς και ισορροπημένου διαιτολογίου. Ο σχεδιασμός τους έγινε με τυχαία σωματομετρικά χαρακτηριστικά και αναφέρονται σε γυναίκα στην εμμηνόπαυση με κανονικό βάρος.

Οι επιλογές των τροφίμων έγιναν με τέτοιο τρόπο ώστε να προάγεται η απορρόφηση του ασβεστίου, πράγμα το οποίο στην παρούσα κατάσταση της εμμηνόπαυσης είναι ιδιαίτερης σημασίας.

- Τα γαλακτοκομικά προϊόντα που επιλέχθηκαν είναι εμπλουτισμένα με Ca για να εξασφαλιστεί υψηλότερη πρόσληψη ασβεστίου, αλλά και με βιτ. D για την καλύτερη απορρόφηση του. Επίσης ο εμπλουτισμός του γάλακτος με Mg ευνοεί το μεταβολισμό του ασβεστίου.
- Τα γαλακτοκομικά προϊόντα συνδυάστηκαν με τρόφιμα που δεν επηρεάζουν αρνητικά την απορρόφηση του ασβεστίου όπως τρόφιμα πλούσια σε διαιτητικές ίνες, πρωτεΐνη ή νάτριο. Για παράδειγμα στα κυρίως γεύματα, που ήταν κατά κύριο λόγο πρωτεϊνικά δεν επιλέχθηκε κάποια πλούσια πηγή ασβεστίου, γιατί ενδεχομένως η αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης να οδηγήσει σε μεγαλύτερη αποβολή ασβεστίου.
- Γενικότερα τα τρόφιμα που επιλέχθηκαν, πέραν των γαλακτοκομικών προϊόντων, έχουν αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα ασβεστίου αλλά ταυτόχρονα το ασβέστιο αυτό είναι και σε απορροφήσιμη μορφή. Τέτοια τρόφιμα είναι το λάχανο, το μπρόκολο, τα ώριμα δαμάσκηνα, τα αμύγδαλα και τα καρύδια.
- Θα πρέπει να αναφερθεί ότι η συνεισφορά της διαιτητικής βιταμίνης D δεν έχει τόσο μεγάλη σημασία για τις Ελληνίδες, καθώς η επαρκής ηλιοφάνεια, που προσφέρεται καθ' όλη τη διάρκεια του έτους, έχει σαν αποτέλεσμα τη διαδερμική σύνθεσή της. Ακόμη, όσο αφορά το αυστηρά χορτοφαγικό διαιτολόγιο, όπου δεν υπάρχουν καθόλου πηγές βιταμίνης D, πρέπει να αναφερθεί ότι σε πολλά φυτικά τρόφιμα όπως ψωμί, χυμοί, δημητριακά κ.ά., γίνεται εμπλουτισμός με βιταμίνη D, με σκοπό την αύξηση της πρόσληψής της (5).
- Τέλος, σε καταστάσεις συνήθους πρόσληψης ασβεστίου, η προσλαμβανόμενη ποσότητα φωσφόρου δεν έχει σημαντική επίδραση στην απορρόφηση του ασβεστίου και διατήρησή του από τον οργανισμό, εκτός και αν ο φώσφορος παρουσιάζεται ειδικά με τη μορφή του φυτικού, το οποίο δεσμεύει ισχυρά το

ασβέστιο, αναστέλλοντας την απορρόφησή του. Υπερβολικά υψηλή πρόσληψη φωσφόρου που ανέρχεται στο 1.0 – 1.5 γρ./ημέρα (30 – 50 mmol/ημέρα) με αντίστοιχα χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, έτσι ώστε η αναλογία Ca:P να διαμορφώνεται σε 1:3, μπορεί να επιδράσει δυσμενώς το μεταβολισμό του ασβεστίου, προκαλώντας υπασβεστιαμία και δευτερογενή υπερπαραθυρεοειδισμό (17). Σε γενικές γραμμές, η αναλογία πρόσληψης Ca:P συστήνεται να είναι 1:1 (σε mmol/ημέρα) για τους ενήλικες αλλά σχέσεις όπως 1:2 θεωρούνται επίσης ικανοποιητικές (18, 19).

#### **4.6 Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ**

Η σωματική δραστηριότητα διαδραματίζει έναν ουσιαστικό ρόλο στην ανάπτυξη της οστικής μάζας κατά τη διάρκεια της εφηβείας και μπορεί να βοηθήσει να διατηρήσει τη δομή και τη λειτουργική δύναμη του οστού καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής (Patrick and Spear, 2002; Sallis and Patrick, 1994) (12). Αναμφισβήτητα, η άσκηση καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, και ειδικότερα η στατική (άσκηση με βάρη), βοηθά στη διατήρηση ενός υγιούς σκελετού. Όμως όσο αφορά τις γυναίκες, η υπερβολική άσκηση, που είναι δυνατό να προκαλέσει αμμηνόρροια, μπορεί να αποβεί καταστρεπτική για τη σκελετική υγεία. Ωστόσο, ακόμη και για τα άτομα με ήδη εγκατεστημένη οστεοπόρωση, η άσκηση έχει σημαντική επιρροή, μειώνοντας τον κίνδυνο καταγμάτων, αρκεί βέβαια να αποφεύγονται οι πτώσεις (4).

Με την άσκηση μεταφέρονται φορτία στο σκελετό με τουλάχιστον 2 μηχανισμούς: άμεση επίδραση εξαιτίας της άσκησης με βάρη και έμμεση με τη μυϊκή σύσπαση (14). Οι πιέσεις από τη σύσπαση των μυών και η διατήρηση του σώματος σε μια σωστή στάση ενάντια στην έλξη της βαρύτητας, διεγείρει τη λειτουργία των οστεοβλαστών. Οστά που δεν υπόκεινται σε φυσιολογική χρήση πολύ γρήγορα χάνουν μάζα. Συνήθως επηρεάζονται ασθενείς που βρίσκονται περιορισμένοι στο κρεβάτι ή άτομα με αδυναμία να κινηθούν ελεύθερα (3). Η πλήρης ακινητοποίηση σχετίζεται με απώλεια έως και 40% της οστικής μάζας. Οι ασκήσεις με βάρη κατά την παιδική και εφηβική ηλικία σχετίζονται θετικά με την κορυφαία οστική μάζα. Τα οφέλη στην οστική μάζα διατηρούνται μόνο όσο συνεχίζεται η άσκηση (14).

Η έλλειψη άσκησης και ο καθιστικός τρόπος ζωής επίσης συνεισφέρουν στην απώλεια οστών, αν και η πιο σημαντική τους επίδραση είναι πιθανόν στην ανεπαρκή συσσώρευση οστικής μάζας. Για παράδειγμα, οι Ασιάτισσες που μεταναστεύουν στην ύπαιθρο κι αλλάζουν τρόπο ζωής από πιο αγροτικό σε λιγότερο δραστήριο έχουν αυξημένο κίνδυνο για κατάγματα στο ισχίο (Lau et al, 2001) (3). Δεν υπάρχουν πολλές έρευνες που να αποδεικνύουν ότι η άσκηση μπορεί να αποτρέψει την απώλεια του οστού κατά την εμμηνόπαυση ή τα οστεοπορωτικά κατάγματα αργότερα, κατά τη διάρκεια της ζωής. Από την άλλη πλευρά, η άσκηση μπορεί να έχει σημαντικά αποτελέσματα στην πρόληψη των πτώσεων, που αποτελούν μείζονα παράγοντα κινδύνου για κάταγμα. Εξαιτίας της σημασίας των πτώσεων στην παθογένεια των οστεοπορωτικών καταγμάτων, η σωματική άσκηση είναι πιθανό να έχει στους ηλικιωμένους μεγαλύτερη επίδραση στην οστεοπόρωση, μέσω της επίδρασής της στις πτώσεις, παρά στην οστική μάζα. Επιπλέον, τα ειδικά σχεδιασμένα προγράμματα άσκησης έχουν σημασία για την αποκατάσταση των ατόμων με εγκατεστημένη οστεοπόρωση (14).

Η φυσική δραστηριότητα, ιδιαίτερα οι δραστηριότητες στο πάνω μέρος του σώματος, πιθανόν επίσης να συνεισφέρουν στην αύξηση της οστικής μάζας ή πυκνότητας, αν και όπως προαναφέρθηκε οι αποδείξεις για οφέλη στο σκελετό είναι περιορισμένες (Karlson et al, 2001). Μερικές μελέτες σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση έδειξαν ότι, η αλλαγή από τη σχετική έλλειψη φυσικής δραστηριότητας σε υψηλή δραστηριότητα, μπορεί να αυξήσει τις μετρήσεις των οστών κατά ένα σημαντικό ποσό είτε λαμβάνει είτε όχι η γυναίκα θεραπεία υποκατάστασης με ένζυμα (Kort et al, 1995) (3).

#### **4.7 Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΗΣ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ ΩΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΤΗΣ ΣΩΣΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΝΕΑΝΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ.**

Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου κατά τη διάρκεια της παιδικής και εφηβικής ηλικίας, έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μεγαλύτερης οστικής μάζας (κορυφαία οστική μάζα) και αυτό γιατί στα παιδιά, λόγω της σκελετικής ανάπτυξης, η απορρόφηση του προσλαμβανόμενου ασβεστίου αγγίζει το 75%, σε αντίθεση με τους ενήλικες που το αντίστοιχο ποσοστό είναι 30-35% (14). Επίσης, στην προεφηβική περίοδο η εναποθήκευση του Ca στο σκελετό κυμαίνεται από 140 – 165 mgr/ 24ώρο, ενώ στην εφηβική περίοδο είναι πολύ μεγαλύτερη (400 – 500 mgr) (1). Η κορυφαία οστική μάζα αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα πρόληψης της οστεοπόρωσης, σε συνδυασμό με τη σωματική άσκηση, καθώς συνεπάγεται μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης της πάθησης κατά τη διάρκεια της ζωής (14).

Επομένως, η πρόληψη της οστεοπόρωσης ξεκινάει στην παιδική ηλικία. Με αυτό τον τρόπο μεγιστοποιείται η συγκράτηση του ασβεστίου από τα οστά και η οστική πυκνότητα κατά την αύξηση της ηλικίας (13). Έχει βρεθεί ότι η χαμηλή διατροφική πρόσληψη Ca στην παιδική και εφηβική ηλικία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων στην ενήλικη ζωή (1). Η πρόληψη της οστεοπόρωσης είναι αποτελεσματικότερη, όταν συμβαίνει κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και της εφηβείας, καθώς τότε παρατηρείται γρήγορη ανάπτυξη των οστών και τα παιδιά είναι πιο ευαίσθητα στις περιβαλλοντικές επιρροές, όπως είναι η διατροφή και η σωματική δραστηριότητα (Leonard και Zemel, 2002). Μελέτες σε κορίτσια στην εφηβεία προτείνουν ότι για να αποκτήσουν τη μέγιστη ισορροπία ασβεστίου, οι νέες έφηβες πρέπει να καταναλώσουν περισσότερο από τις συνιστώμενες ποσότητες ασβεστίου (Matkovich και Heany, 1992). Εντούτοις, μόνο περίπου 10% των κοριτσιών και 25% των αγοριών τηρούν το τρέχον DRI για το ασβέστιο, το οποίο κυμαίνεται στα 1300 mg/ημέρα για τα παιδιά και τους εφήβους 9 έως 18 ετών (12). Σήμερα στις βιομηχανικές χώρες παρατηρείται περιορισμένη πρόσληψη Ca, διότι πολύ μικρός αριθμός εφήβων καταναλώνει γαλακτοκομικά προϊόντα. Όταν η πρόσληψη Ca στις ηλικίες αυτές είναι από 1200 – 1500 mgr/ 24ώρο, επιτυγχάνεται η διαμόρφωση της μέγιστης κορυφαίας οστικής μάζας (1). Όσο αφορά δε τα συμπληρώματα ασβεστίου, αν και η χορήγησή τους συνδέθηκε στις

έρευνες με μια μέση τιμή στη διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου, στα παιδιά προεφηβικής ηλικίας βρέθηκε μεν ότι αυξάνει την οστική πυκνότητα σημαντικά, αλλά δεν είναι τεκμηριωμένο εάν αυτό το πλεονέκτημα είναι μόνιμο (Slemenda et al, 1997) (12).

Σε ελαττωμένη πρόσληψη Ca, αλλά και στην ελαττωμένη απορρόφησή του οφείλεται η ραχίτιδα. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η ραχίτιδα που αναπτύσσονται πρόωρα βρέφη οφείλεται περισσότερο στην έλλειψη Ca ή P και λιγότερο στην έλλειψη της βιταμίνης D. Αναφέρονται τέτοια περιστατικά σε πληθυσμούς της Βόρειας Αφρικής, όπου η κατανάλωση γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων ήταν περιορισμένη (πρόσληψη Ca 125 mg, ενώ του P ήταν επαρκής). Στη βιοχημική και ακτινολογική μελέτη των παιδιών αυτών διαπιστώθηκαν ευρήματα ραχίτιδας, τα οποία υποστράφηκαν με την ενίσχυση της διατροφής τους σε Ca και τη χορήγηση σκευασμάτων Ca. Η ραχίτιδα εμφανίζεται επίσης συχνά σε πρόωρα βρέφη, που διατρέφονται με παρεντερικά διαλύματα, η οποία είναι όμως αναστρέψιμη με την πρόσληψη Ca. Παρόμοιες οστικές βλάβες εμφανίζονται και σε μη εμπλουτισμό των παρεντερικών διαλυμάτων σε φώσφορο. Έλλειψη βιταμίνης D δεν εμφανίζουν μόνο τα νεογνά και τα βρέφη που διατρέφονται με παρεντερικά διαλύματα, αλλά και τα βρέφη που θηλάζουν μητρικό γάλα, καθώς είναι γνωστό ότι περιέχει χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D. Μέχρι σήμερα δεν είναι γνωστό, αν μόνο η απουσία της βιταμίνης D μπορεί να προκαλέσει οστικές βλάβες (1).

Τα στοιχεία από τις δοκιμές, στις οποίες η πρόσληψη ασβεστίου ήταν η ανεξάρτητη μεταβλητή, αποκαλύπτουν τα σταθερά αποτελέσματα των υψηλών προσλήψεων ασβεστίου στο χαμηλότερο σωματικό λίπος, στο χαμηλότερο σωματικό βάρος, ή και στα δύο, και τη μικρότερη αύξηση βάρους κατά τη διάρκεια της μεσήλικης ζωής (Heaney και λοιποί, 2002). Κάθε αύξηση 300mg στην προτεινόμενη πρόσληψη ασβεστίου έχει συνδεθεί με περίπου 1 Kg λιγότερο στο σωματικό λίπος παιδιών και 2,5 έως 3 Kg σωματικού βάρους λιγότερα στους ενήλικες. Έρευνες έχουν δείξει ότι αυξάνοντας την ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου κατά δύο μερίδες γαλακτοκομικών πάνω από το κανονικό είναι πιθανό να μειωθεί ο κίνδυνος αύξησης βάρους πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα, ενδεχομένως έως 70% (Heaney et al, 2002). Επειδή οι πρόσφατες έρευνες κατανάλωσης τροφίμων παρουσιάζουν τα παιδιά να πίνουν περισσότερα μη αλκοολούχα ποτά και χυμούς και λιγότερο γάλα, απαιτείται εκπαίδευση, έτσι ώστε να ενθαρρύνει τους νέους να καταναλώσουν την απαραίτητη ποσότητα ασβεστίου από τις πηγές τροφίμων (Lytle et al, 2002) (12).



Λόγω της επιταχυνόμενης μυϊκής, σκελετικής και ενδοκρινικής ανάπτυξης, οι ανάγκες ασβεστίου είναι μεγαλύτερες κατά τη διάρκεια της εφηβείας απ' ό,τι κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας ή της ενήλικης ζωής. Στην κορύφωση της ανάπτυξης, η καθημερινή εναπόθεση του ασβεστίου μπορεί να είναι διπλάσια από τη μέση αποθήκευση κατά την υπόλοιπη διάρκεια της εφηβείας. Στην πραγματικότητα, το 45% της σκελετικής μάζας προστίθεται κατά τη διάρκεια της εφηβείας (Lytte, 2002). Το DRI για το ασβέστιο είναι 1300mg για όλους τους εφήβους (National Academy of Sciences, 2004), όπου οι απαιτήσεις ασβεστίου εκφράζονται ως επαρκείς προσλήψεις (AIs). Τα εθνικά ιδρύματα δήλωσης διασκέψεων ανάπτυξης και συναίνεσης υγείας (NIH) για τη βέλτιστη πρόσληψη ασβεστίου (NIH, 1994) συνέστησαν πρόσληψη 1200 έως 1500mg ασβεστίου ανά ημέρα για τους εφήβους 11 έως 24 ετών. Στη δήλωσή τους, η επιτροπή αναγνώρισε ότι ένα ορισμένο επίπεδο κατώτατων ορίων διαιτητικού ασβεστίου είναι απαραίτητο για να επιτρέψει τους εφήβους να επιτύχουν τη γενετικά προκαθορισμένη μέγιστη μάζα των οστών τους. Τα διαιτητικά στοιχεία ερευνών δείχνουν ότι οι έφηβοι, ιδιαίτερα τα κορίτσια, διατρέχουν το μέγιστο κίνδυνο για ανεπαρκή πρόσληψη ασβεστίου (Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής [AAP], 1999; Alaimo et al, 1994; Harnack, Stang, και Story, 1999; Johnson, Panely, και WANG, 1998). Η πρόσληψη ασβεστίου τείνει να μειωθεί μεταξύ των κοριτσιών 10 έως 17 ετών. Οι έρευνες που μελετούν την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και γενικά ασβεστίου παρουσιάζουν ως μέση πρόσληψη ασβεστίου τα 780 έως 820mg/ημέρα για τα κορίτσια και για τα αγόρια από 800 έως 920mg/ημέρα. Η Εθνική Έρευνα Εξέτασης Υγείας και Διατροφής III (NHANES III, 1988-1991) παρατήρησε επίσης, μείωση στις διαιτητικές προσλήψεις ασβεστίου των εφήβων σε σχέση με παλαιότερή τους ερευνά (NHANES II - 1976-1980) (Allbertson, 1997), όπως φαίνεται και στο ακόλουθο διάγραμμα:

Age	NHANES II (1976-1980)	NHANES III (1988-1991)
age 6-11	1209	867
age 12-15	854	796
age 16-19	725	822

Επιπλέον, από τα στοιχεία προκύπτει ότι η μεγάλη κατανάλωση μη αλκοολούχων ποτών από τον εφηβικό πληθυσμό συμβάλλει στη χαμηλή πρόσληψη

ασβεστίου, λόγω της αυξημένης πιθανότητας που υπάρχει τα αναψυκτικά να αντικαθιστούν το γάλα. Υπολογίζεται ότι 9% της συνολικής θερμιδικής πρόσληψης των αγοριών στην εφηβεία και 8% της συνολικής θερμιδικής πρόσληψης των κοριτσιών στην εφηβεία μπορούν να αποδοθούν στην κατανάλωση μη αλκοολούχων ποτών (Golden 2000, Jacobson 1998). Οι έφηβοι υπολογίζεται ότι κατά μέσο όρο καταναλώνουν 2½ μερίδες μη αλκοολούχων ποτών ανά ημέρα και μόνο 1 φλιτζάνι γάλα ανά ημέρα, ενώ οι έφηβες υπολογίζεται ότι κατά μέσο όρο καταναλώνουν 2 μερίδες μη αλκοολούχων ποτών ανά ημέρα και λιγότερο από 1 φλιτζάνι γάλα ανά ημέρα. Δεδομένου ότι οι έφηβοι έχουν αρχίσει το διπλασιασμό και τον τριπλασιασμό της κατανάλωσης μη αλκοολούχων ποτών, έχουν μειώσει την κατανάλωση γάλακτος περισσότερο από 40% (12).

Ο κίνδυνος για οστεοπόρωση εξαρτάται κατά ένα βαθμό από την ποσότητα της οστικής μάζας που χτίζεται νωρίς στη ζωή. Τα κορίτσια χτίζουν το 92% της οστικής μάζας τους μέχρι την ηλικία των 18 ετών (IOM, 1997 Golden, 2000), αλλά η ανεπαρκής πρόσληψη ασβεστίου μπορεί να περιορίσει την τελική οστική ανάπτυξη. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο η επιτροπή IOM συστήνει υψηλότερα επίπεδα ασβεστίου σε ηλικίες μεταξύ 9 – 18, απ' ό,τι σε ηλικίες 19 έως 50 ετών (12). Επίσης, ενώ η εμφάνιση καταγμάτων πριν από την εφηβεία και κατά τα πρώτα χρόνια της εφηβείας ήταν σπάνια τα προηγούμενα χρόνια, σήμερα παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα, λόγω της μείωσης του χρόνου του παιχνιδιού και της αύξησης του χρόνου μπροστά στην τηλεόραση ή στον υπολογιστή (3). Αν και η οστεοπόρωση χρειάζεται κάποιες δεκαετίες για να αναπτυχθεί και δεν αναπτύσσεται αμέσως, η προκαταρκτική έρευνα συστήνει ότι η κατανάλωση μη αλκοολούχων ποτών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καταγμάτων στα παιδιά. Ο Wyshak διαπίστωσε ότι οι ενεργοί έφηβοι που πίνουν αναψυκτικά είναι πιο πιθανό να σπάσουν κάποιο οστό, από τους ενεργούς εφήβους που δεν πίνουν αναψυκτικά (Wyshak, 2000). Ο Wyshak δηλώνει ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ανθρώπων που υπέστησαν κατάγματα στην ενήλικη ζωή, είναι στενά συνδεδεμένο με χαμηλότερη οστική ανάπτυξη κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Όσο λιγότερο είναι το ποσοστό οστικής ανάπτυξης στην εφηβεία, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος για οστεοπόρωση στην μετέπειτα ζωή (12).

## 4.8 ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Συμπερασματικά, με σκοπό την πρόληψη της οστεοπόρωσης προτείνονται τα παρακάτω:

- Η κατανάλωση επαρκούς ποσότητας διαιτητικού ασβεστίου, στα πλαίσια πάντα ενός ισορροπημένου διαιτολογίου.
- Η αποφυγή της υπερβολικής πρόσληψης τροφίμων που περιέχουν πρωτεΐνη και νάτριο.
- Η λήψη κάποιου συμπληρώματος ασβεστίου, στην περίπτωση που κριθεί απαραίτητο.
- Η κατανάλωση επαρκούς ποσότητα διαιτητικής βιταμίνης D, καθώς επίσης και η έκθεση στον ήλιο, σε φυσιολογικά πάντα πλαίσια.
- Η συμμετοχή σε αθλητικές δραστηριότητες και ασκήσεις.
- Η αποφυγή και διακοπή του καπνίσματος.
- Η διατήρηση υγιούς (φυσιολογικού) σωματικού βάρους.
- Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (4).

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Παπαδοπούλου Ε., Αβραμίδης Α. (2003). Διαιτητικοί παράγοντες στη σκελετική ανάπτυξη. Σε: *Ενδοκρινολογία* (τόμος Β). *Παραθυρεοειδείς – Μεταβολικά νοσήματα των οστών*. Θεσσαλονίκη: Studio Press.
2. Wu F., Ames R., Judy Clearwater J., Evans M.C., Gamble G. and Reid I.R. (2002). Prospective 10-year study of the determinants of bone density and bone loss in normal postmenopausal women, including the effect of hormone replacement therapy. *Clinical Endocrinology*, 56, 703-711. (7)
3. Anderson J.J. (2004). Minerals. In: Mahan LK, Escott-Stump S(eds) *Food Nutrition & Diet Therapy*, ed 11. Philadelphia: Saunders (23)
4. Heimburger D.C., Weinsier R.L. (1997). *Handbook of Clinical Nutrition (3<sup>rd</sup> Edition)*, St. Louis: Mosby (25)
5. Λυρίτης Γ.Π, (2003). *Διαφορική διάγνωση και θεραπευτικά σχήματα στη οστεοπόρωση*, Αθήνα: Μονογραφίες ΕΛ.Ι.ΟΣ (4)
6. Σαλμανίδης Α., Γραμμένα Π. (2001), *Η γυναίκα μετά τα σαράντα - Προσαρμογή στην κλιμακτήριο και εμμηνόπαυση για βελτίωση της ζωής της*. Αθήνα : Εκδόσεις Η. Καυκάς Medical Publications (22)

7. Reimer R.A., Debert C.T., House J.L., Poulin M.J. (2005) Dietary and metabolic differences in pre- versus postmenopausal women taking or not taking hormone replacement therapy. *Physiology & Behavior*, 84, 303-312
8. Shills M.E., Olson J.A., Shike M., Roos A.C. (1999). *Modern Nutrition in Health and Disease* (9<sup>th</sup> Edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
9. Turner R.T., Sibonga J.D. (2001). Effects of alcohol use and estrogen on bone. *Alcohol research and health*, 25: 4, 276-281. (5)
10. Κελλαρτζής Δ., Χατζηγεωργίου Κ., Τσολακίδης Δ., Παπαδόπουλος Ν., Μπόντης Ι.Ν. (2006). Φυτοοιστρογόνα: μεταβολισμός και πεδία εφαρμογών. *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία*, 18(1):56-60.
11. Τζανάκης Χ.Ε., Λιόση Α.Ι. (2000). Οι εξάψεις της κλιμακτηρίου. Παθογένεια και διαφορική διάγνωση. *Εφηβική Γυναικολογία Αναπαραγωγή και Εμμηνόπαυση*, 12(2): 110-119.
12. Spear B.A. (2004). Nutrition in Adolescence. In: Mahan LK, Escott-Stump S(eds) *Food Nutrition & Diet Therapy*, ed 11. Philadelphia: Saunders.
13. Lucas B.L. (2004). Nutrition in Childhood. In: Mahan LK, Escott-Stump S(eds) *Food Nutrition & Diet Therapy*, ed 11. Philadelphia: Saunders.
14. Δρ. Καλδρυμίδης Φ., δρ. Τρόβας Γ., δρ. Γώγου Λ., δρ. Σκαραντάβος Γ., (2004) . *Οστεοπόρωση* , Αθήνα, Μονογραφίες ΕΛ.Ι.ΟΣ (2)
15. Τζιγγούνης Β.Α. (2002). Εμμηνόπαυση και ποιότητα ζωής. *Θέματα Μαιευτικής – Γυναικολογίας*, τόμος ΙΣΤ, τ-3: 171-172.
16. Σκουρολιάκου Μ., Πανίδης Δ. (2007). Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων- Τροφών. Σε: *Κλινική Διαιτολογία και Διατροφή με στοιχεία παθολογίας*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης.
17. Committee on Medical Aspects of Food Policy (1991). 41 Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients for the United Kingdom. Belfast: TSO.
18. Παπανικολάου Γ. (2002). Σύγχρονη διατροφή και διαιτολογία. Δίαιτες για όλες τις παθήσεις 5<sup>η</sup> έκδοση . Αθήνα: εκδόσεις Θυμάρι.
19. Sharp P. (2005). Minerals ad trace elements. In: Geissler C, Power H *Human Nutrition*, ed 11. Hungary: Churchill Livingstone Elsevier.

## **ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1. ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπό της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η διερεύνηση των στάσεων που επικρατούν και των πρακτικών που εφαρμόζουν οι Έλληνες γιατροί στην αντιμετώπιση των εμμηνοπαυσιακών γυναικών. Ο χειρισμός των εμμηνοπαυσιακών περιστατικών αφορά τη χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D, την εφαρμογή θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης ή άλλων θεραπευτικών παρεμβάσεων, και αυτά σε συνδυασμό ή όχι με τη χορήγηση ισορροπημένου διαιτολογίου. Στα πλαίσια αυτά, πρωταρχικής σημασίας στόχος υπήρξε η προσπάθεια προσέγγισης του βαθμού συνεργασίας μεταξύ των γιατρών των σχετιζόμενων με την εμμηνόπαυση ειδικοτήτων και των διαιτολόγων ως προς την αντιμετώπιση των εμμηνοπαυσιακών περιστατικών. Συγκεκριμένα, προσπάθεια έγινε να διευκρινισθεί εάν στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες συγχορηγούνται διαιτητικές οδηγίες είτε από τους ίδιους τους ειδικούς είτε από ανεξάρτητους διαιτολόγους. Επιπλέον, ιδιαίτερη αναφορά έγινε όσο αφορά τη διαιτητική υποστήριξη και για περιπτώσεις περιστατικών που αντιμετωπίζουν είτε παρενέργειες από τη λήψη της χορηγούμενης θεραπείας είτε παθήσεις που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Ακόμη, αντικείμενο της έρευνας αποτέλεσαν τα κριτήρια επιλογής και οι προτεραιότητες που τηρούνται από τους ειδικούς στη χορήγηση εμμηνοπαυσιακής θεραπείας ανάλογα με το περιστατικό, δίνοντας ιδιαίτερο ενδιαφέρον στη χορήγηση των σκευασμάτων του Ca.

### **2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

Όσο αφορά τη μεθοδολογία της παρούσας έρευνας, πρόκειται για μία επιστημονική μελέτη περισσότερο ποσοτικής και λιγότερο ποιοτικής ερευνητικής προσέγγισης.

Η ποσοτική ερευνητική προσέγγιση είναι η αυτή που χρησιμοποιείται κυρίως σε επιστημονική έρευνα. Τα χαρακτηριστικά της ποσοτικής έρευνας που την ξεχωρίζουν από τα άλλα είδη είναι τα εξής:

- Είναι συμπερασματική.
- Επιχειρεί να εξηγήσει αιτιολογικές σχέσεις μεταξύ των μεταβλητών στοιχείων.
- Συνήθως χρησιμοποιεί ποσοτικά δεδομένα.
- Χρησιμοποιεί ελέγχους που επιτρέπουν την εξέταση των υποθέσεων.
- Χρησιμοποιεί μια υψηλών προδιαγραφών μεθοδολογία για να διευκολύνει τις απαντήσεις στις ερωτήσεις.

Από την άλλη πλευρά, η ποιοτική ερευνητική προσέγγιση χαρακτηρίζεται από το γεγονός πως τα πεδία έρευνας σχετίζονται με κοινωνικά φαινόμενα, μια προσπάθεια του ερευνητή να καταλάβει «τι» συμβαίνει και «γιατί». Αυτός ο ερευνητικός τύπος απαιτεί ένα μικρό αριθμό συμμετεχόντων - δείγματος - , σε αντίθεση με την ποσοτική έρευνα που απαιτεί κυρίως μεγάλο δείγμα. Βέβαια, τόσο η ποσοτική όσο και η ποιοτική προσέγγιση, στην καθαρή τους μορφή, είναι δυο ακραίες περιπτώσεις και έτσι η εφαρμογή τους δεν συνηθίζεται. Για το λόγο αυτό, χρησιμοποιείται συνήθως μια ενδιάμεση μορφή που συνδυάζει και τους δύο τύπους (1).

Με σκοπό τη διεξαγωγή της έρευνας, συντάχθηκε και χρησιμοποιήθηκε ένα ερωτηματολόγιο. Το ερωτηματολόγιο ήταν αυτοσχέδιο, καθώς για τις ανάγκες της έρευνας δε βρέθηκε κάποιο αντίστοιχο σταθμισμένο ερωτηματολόγιο. Το ερωτηματολόγιο ως τεχνική συλλογής δεδομένων αποτελεί αξιόπιστη πηγή και χρησιμοποιείται ευρέως σε διατροφικές επιστημονικές έρευνες. Ως μέθοδος, το ερωτηματολόγιο παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα, αλλά και σημαντικά μειονεκτήματα.

Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου με ερωτηματολόγιο περιλαμβάνουν τα εξής:

- Μπορεί να δοθεί σε μεγάλο αριθμό ερωτηθέντων, ιδιαίτερα αν σταλεί ταχυδρομικά.
- Μπορεί να συμπληρωθεί στον ελεύθερο χρόνο των ερωτηθέντων.
- Εξοικονομεί χρόνο και χρήμα, ενώ συλλέγεται μεγάλος αριθμός δεδομένων.
- Ενισχύει τη διάθεση των ερωτηθέντων να απαντήσουν ειλικρινά στις ερωτήσεις, από τη στιγμή που ο ερευνητής δεν είναι παρών στις περισσότερες περιπτώσεις.

Από την άλλη πλευρά, τα μειονεκτήματα αυτής της τεχνικής είναι τα εξής:

- Δεν επιτρέπει την προσωπική επαφή του ερευνητή με τους ερωτηθέντες.
- Δεν είναι δυνατό οι ερωτηθέντες να λάβουν διευκρινίσεις σε ερωτήσεις που δεν κατανοούν.

- Δεν υπάρχει δυνατότητα να επιβεβαιωθεί εάν οι ερωτήσεις απαντήθηκαν με ειλικρίνεια.
- Τα ερωτηματολόγια δεν μπορούν να σχεδιαστούν, ώστε να εμφανιστούν οι αιτίες των απόψεων των ερωτώμενων.
- Είναι δυνατό οι ερωτηθέντες να αντιμετωπίζουν με αρνητική ή μειωμένη διάθεση το ερωτηματολόγιο ή και να αισθάνονται ότι προσβάλλονται από αυτό.
- Έρευνες έχουν δείξει ότι οι ερωτηθέντες που έχουν άποψη για το θέμα της έρευνας, είναι πιο πιθανό να απαντήσουν, σε σχέση με άλλους που δεν είναι γνώστες. Αυτό σε πολλές περιπτώσεις οδηγεί στην έλλειψη αντιπροσωπευτικών απαντήσεων (2).

Αξίζει να αναφερθεί ότι στην έρευνα που περιγράφεται κατά τη συμπλήρωση της πλειοψηφίας των ερωτηματολογίων, οι ερευνητές ήταν παρόντες, έτσι ώστε να δοθούν διευκρινήσεις στους ερωτηθέντες, όπου κρινόταν αναγκαίο. Επίσης, όλα τα ερωτηματολόγια μοιράστηκαν από τους ερευνητές αυτοπροσώπως και κανένα δεν εστάλη ταχυδρομικά. Βέβαια, δόθηκε σε πολλές περιπτώσεις χρόνος πολλών ημερών για να συμπληρωθούν τα ερωτηματολόγια, όπου οι ερωτηθέντες δεν ήταν σε θέση να τα συμπληρώσουν άμεσα.

Επιπλέον, για την τελική διαμόρφωση του ερωτηματολογίου, διεξήχθησαν και 2 συνεντεύξεις με ένα γιατρό, έτσι ώστε το ερωτηματολόγιο να είναι πιο σαφές και προσιτό στους ειδικούς. Αυτό έγινε με σκοπό την αύξηση της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων, όπως επίσης και για να μειωθεί ο χρόνος συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου, έτσι ώστε να περιλαμβάνει μόνο εξαιρετικής σημασίας ερωτήσεις, άξιες επεξεργασίας.

Συνολικά δόθηκαν περισσότερα από 130 ερωτηματολόγια σε γιατρούς 4 ειδικοτήτων, που περιλάμβαναν γυναικολόγους, ορθοπεδικούς, ενδοκρινολόγους και ρευματολόγους. Τα ερωτηματολόγια μοιράστηκαν στο χώρο εργασίας των ειδικών, δηλαδή σε νοσοκομεία και σε ιδιωτικά ιατρεία, ενώ ο τόπος επαγγελματικής δραστηριότητας των ερωτηθέντων υπήρξε η Αθήνα και η Θεσσαλονίκη. Ως μέθοδος δειγματοληψίας χρησιμοποιήθηκε απλό τυχαίο δείγμα, το οποίο θεωρείται ότι προσφέρει ίσες πιθανότητες σε όλα τα μέλη του πληθυσμού να επιλεγούν στο δείγμα, κυρίως όταν ο πληθυσμός είναι ομοιογενής και με την προϋπόθεση ότι η κάθε επιλογή είναι ανεξάρτητη από την επόμενη (2). Η χρονική περίοδος διανομής, συμπλήρωσης και παραλαβής των ερωτηματολογίων διήρκεσε 8 μήνες, από το Φεβρουάριο έως τον Οκτώβριο του 2006.

Όσο αφορά τη δομή του ερωτηματολογίου, συμπεριλήφθησαν σε αυτό κυρίως ερωτήσεις κλειστού τύπου, καθώς και δομημένες ή προκατασκευασμένες ερωτήσεις. Στις ερωτήσεις κλειστού τύπου οι επιλογές απάντησης είναι περιορισμένες, καθώς ο τύπος της ερώτησης είναι προκαθορισμένος από το ερωτηματολόγιο, στις οποίες συνήθως ο ερωτηθείς μπορεί να απαντήσει με ένα ΝΑΙ ή ΟΧΙ. Οι δομημένες ερωτήσεις αποτελούν μια ενδιάμεση λύση ανάμεσα σε κλειστές και ανοιχτές ερωτήσεις. Ο λόγος που επιλέχθηκαν ερωτήσεις των προαναφερθέντων τύπων είναι γιατί παρέχουν τη δυνατότητα εύκολης απάντησης, καταγραφής και ανάλυσης. Το ερωτηματολόγιο δεν περιείχε πραγματικές ερωτήσεις, που να εκθέτουν τα ατομικά στοιχεία του ερωτηθέντος, όπως ονοματεπώνυμο, διεύθυνση, εκτός από αυτές που αναφέρονται στο επάγγελμά τους, όπως διάρκεια άσκησης επαγγέλματος, ειδικότητα, καθώς και αν εργάζονται στο δημόσιο ή ιδιωτικό τομέα.

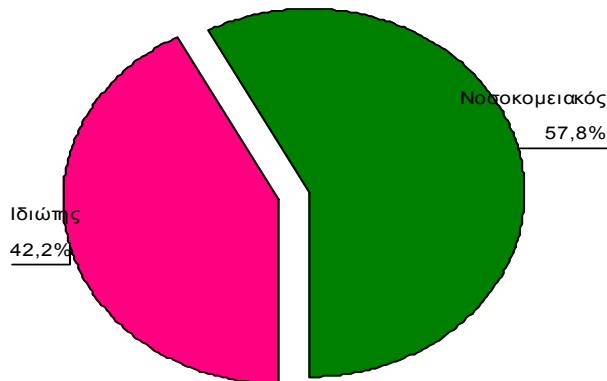
Τελικά, προέκυψε δείγμα 83 ερωτηματολογίων, το οποίο αντιστοιχεί περίπου στο 64% της αρχικής διανομής. Το γεγονός αυτό αποτέλεσε και τη μεγαλύτερη πηγή σφάλματος στην έρευνα, καθώς το τελικό δείγμα δεν ήταν αρκετά μεγάλο, έτσι ώστε να αυξάνει την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Επίσης, το γεγονός ότι το δείγμα δεν ήταν μοιρασμένο ανάμεσα στις ειδικότητες, είναι δυνατό να οδηγήσει σε μη ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων ανά ειδικότητα, κυρίως επειδή η ειδικότητα των ρευματολόγων αντιπροσωπεύεται από ένα πολύ μικρό ποσοστό στο δείγμα. Παρόλα αυτά, σε δύο ερωτήσεις προέκυψε ισχυρή στατιστική συσχέτιση με την ειδικότητα. Μετά τη λήψη του δείγματος ακολούθησε στατιστική ανάλυση και επεξεργασία με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS.

### **3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Οι τρεις πρώτες ερωτήσεις αποτελούν τις πραγματικές ερωτήσεις, που αφορούν την επαγγελματική δραστηριότητα των ερωτηθέντων.



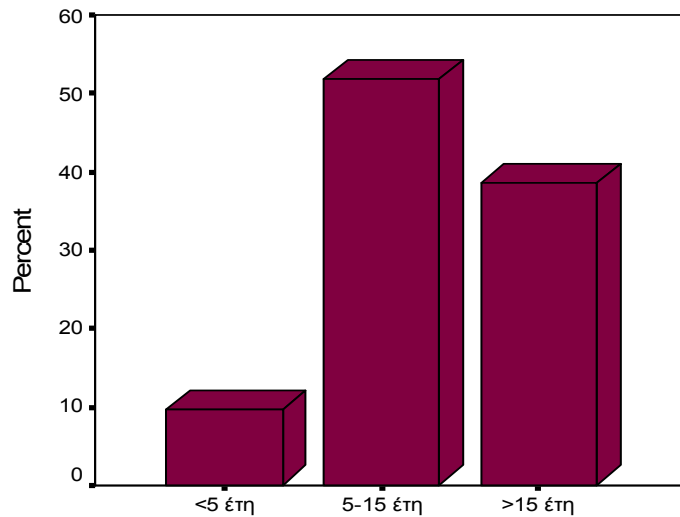
### Ασκείτε την ιατρική ως:



### Ασκείτε την ιατρική ως:

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Ιδιώτης	35	42,2	42,2	42,2
Νοσοκομειακός γιατρός	48	57,8	57,8	100,0
Total	83	100,0	100,0	

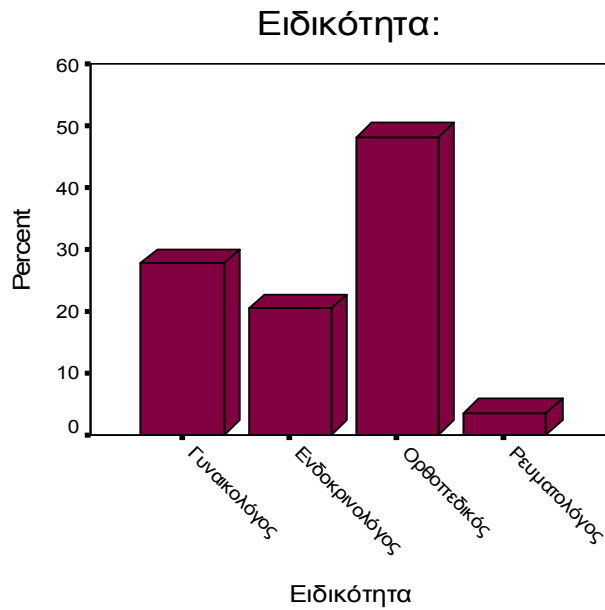
### Έτη που Ασκείτε την Ιατρική:



### Έτη που Ασκείτε την Ιατρική:

#### Ετη που Ασκείτε την Ιατρική:

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid <5 έτη	8	9,6	9,6	9,6
5-15 έτη	43	51,8	51,8	61,4
>15 έτη	32	38,6	38,6	100,0
Total	83	100,0	100,0	



**Ειδικότητα:**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Γυναικολόγος	23	27,7	27,7	27,7
Ενδοκρινολόγος	17	20,5	20,5	48,2
Ορθοπαιδικός	40	48,2	48,2	96,4
Ρευματολόγος	3	3,6	3,6	100,0
Total	83	100,0	100,0	

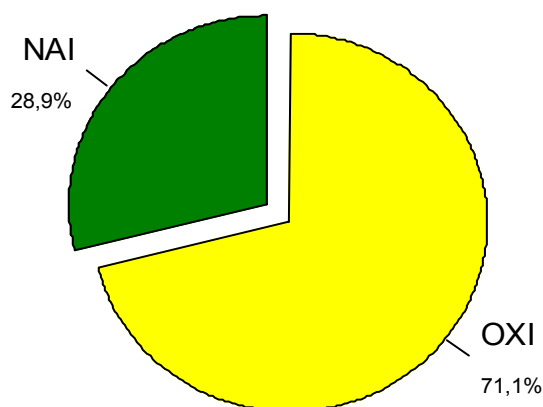
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ :

Σύμφωνα με τα παραπάνω διαγράμματα:

- το 42.2% των ερωτηθέντων είναι ιδιώτες γιατροί, ενώ το 57.8% νοσοκομειακοί.
- Το μεγαλύτερο δείγμα (51.8%) των ερωτηθέντων γιατρών ασκεί την ιατρική 5-15 χρόνια, ενώ εξίσου σημαντικό είναι και το ποσοστό των ιατρών που ασκεί την ιατρική περισσότερα από 15 χρόνια (38.6%). Το μικρότερο ποσοστό (9.6%) αντιστοιχεί σε γιατρούς, που η επαγγελματική τους δραστηριότητα διαρκεί λιγότερο από 5 χρόνια.
- Όσο αφορά την ιατρική ειδικότητα των ερωτηθέντων, το 48.2% είναι ορθοπαιδικοί, το 27.7% γυναικολόγοι, το 20.5% ενδοκρινολόγοι, ενώ ένα πολύ μικρό ποσοστό (3.6%) είναι ρευματολόγοι.

## ΕΡΩΤΗΣΗ 1

1Α.Προληπτική θεραπεία σε  
υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες



1Α.Προληπτική θεραπεία σε Υ.Μ.Γ.

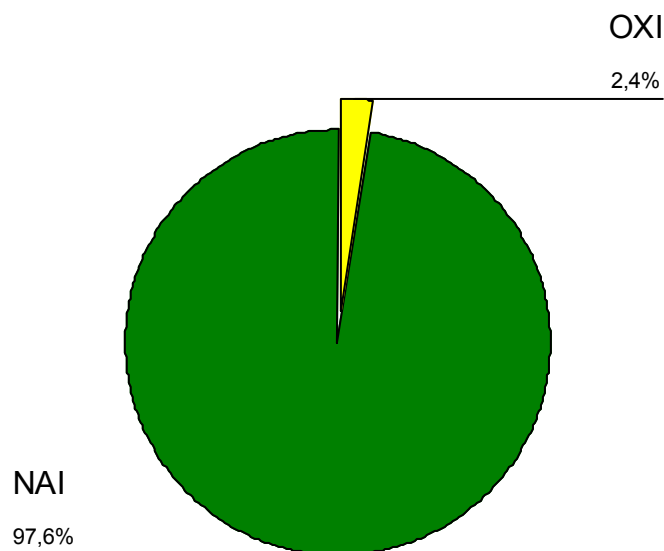
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	OXI	59	71,1	71,1	71,1
	ΝΑΙ	24	28,9	28,9	100,0
	Total	83	100,0	100,0	

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ :

Σύμφωνα με το παραπάνω διάγραμμα, το μεγαλύτερο ποσοστό (71.1%) των ερωτηθέντων ιατρών δε φαίνεται να συνιστά προληπτική θεραπεία σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ μόνο το 28.9% φαίνεται να θεωρεί απαραίτητη τη χορήγηση προληπτικής αγωγής.

## ΕΡΩΤΗΣΗ 2

2. Αν λαμβάνεται υπόψη το  
ιατρικό ιστορικό



**2Α.Λαμβάνετε υπόψη σας το ιατρικό ιστορικό;**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid ΟΧΙ	2	2,4	2,4	2,4
ΝΑΙ	81	97,6	97,6	100,0
Total	83	100,0	100,0	

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, σχεδόν όλοι οι ερωτηθέντες γιατροί (97.6%) φαίνεται να λαμβάνουν υπόψη το ιατρικό ιστορικό της γυναίκας, με σκοπό τη χορήγηση μετεμμηνοπαυσιακής θεραπείας, ενώ βρέθηκε και ένα ιδιαίτερα μικρό ποσοστό (2.4%) που δε φαίνεται να θεωρεί σημαντικό το ιατρικό ιστορικό.

### ΕΡΩΤΗΣΗ 3



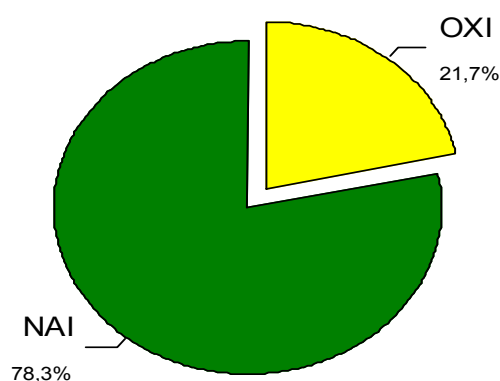
### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Όσο αφορά τους παράγοντες που εξετάζονται πριν από τη χορήγηση θεραπείας σε εμμηνόπαυσιακές γυναίκες, βρέθηκε ότι:

- Το ιατρικό ιστορικό αποτελεί τον πρώτο παράγοντα που λαμβάνεται υπόψη.
- Στη σειρά σημαντικότητας, ως δεύτερος παράγοντας, βρέθηκε να είναι η ηλικία.
- Αμέσως μετά την ηλικία, οι ερωτηθέντες φαίνεται να λαμβάνουν υπόψη τους την ύπαρξη δευτερογενών παραγόντων οστικής απώλειας, που συνήθως περιλαμβάνουν τη μακροχρόνια θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή και την παραγωγή κυτοκινών, σε φλεγμονώδεις κυρίως παθήσεις, όπως για παράδειγμα σε ρευματοειδή αρθρίτιδα.
- Όπως προκύπτει από το παραπάνω διάγραμμα, λιγότερο σημαντικοί παράγοντες για τη χορήγηση θεραπείας αποτελούν ο μηχανισμός δράσης και οι παρενέργειες που μπορεί να προκαλέσουν τα χορηγούμενα φάρμακα.
- Τέλος, το σωματικό βάρος των εμμηνόπαυσιακών γυναικών βρίσκεται στην τελευταία θέση στη σειρά προτεραιότητας για τη χορήγηση θεραπείας.
- Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα ποσοστά στο παραπάνω διάγραμμα είναι ενδεικτικά και δεν αποτελούν στατιστικά αξιοποιήσιμο εύρημα, αλλά χρησιμοποιήθηκαν για να γίνουν περισσότερο εμφανή τα αποτελέσματα.

## ΕΡΩΤΗΣΗ 4Α

4Α. Εάν συγχρησιμοποιείται δίαιτα  
μαζί με τη θεραπεία



4Α. Συγχρησιμοποιείτε δίαιτα με τη θεραπεία;

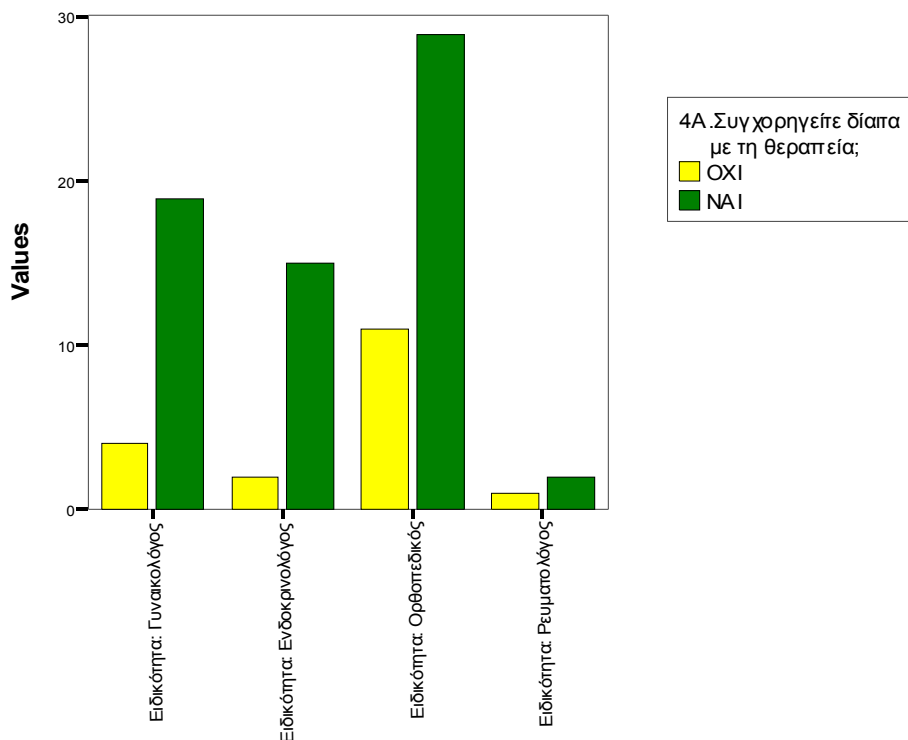
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid OXI	18	21,7	21,7	21,7
Valid ΝΑΙ	65	78,3	78,3	100,0
Total	83	100,0	100,0	

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

- Με βάση το παραπάνω διάγραμμα προκύπτει ότι το μεγαλύτερο ποσοστό (78.3%) των ερωτηθέντων ιατρών συγχρησιμοποιεί δίαιτα, σε συνδυασμό με τη θεραπευτική αγωγή που συστήνει ανάλογα με την περίπτωση, σε εμμηνόπαυσιακές γυναίκες, ενώ βρέθηκε και ένα ποσοστό 21.7% που δε συγχρησιμοποιεί διατροφική αγωγή.
- Επίσης, όπως προκύπτει από την έρευνα, δε φαίνεται να γίνεται διάκριση ανάμεσα στα είδη της θεραπείας που χορηγούνται, ως προς τη χορήγηση διατροφικών οδηγιών και συμβουλών. Οι κατηγορίες θεραπείας που αναφέρονταν στο ερωτηματολόγιο περιελάμβαναν τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα και προγεσταγόνα, τα σκευάσματα αλάτων ασβεστίου και βιταμίνης D, καθώς και τη δυνατότητα συμπλήρωσης άλλης θεραπείας.

4Α. Συσχέτιση μεταξύ της ειδικότητας και της επιλογής ή όχι συγχορήγησης διαίτας με τη θεραπεία.  
 (\* Ειδικότητα: Crosstabulation)

Statistics : Count



4Α. Συγχορηγείτε διαίτα με τη θεραπεία; \* Ειδικότητα: Crosstabulation

Count		Ειδικότητα:			
		Γυναικολόγος	Ενδοκρινολόγος	Ορθοπαιδικός	Ρευματολόγος
4Α. Συγχορηγείτε διαίτα με τη θεραπεία;	OXI	4	2	11	1
	NAI	19	15	29	2

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όπως προκύπτει από το παραπάνω διάγραμμα και τον πίνακα:

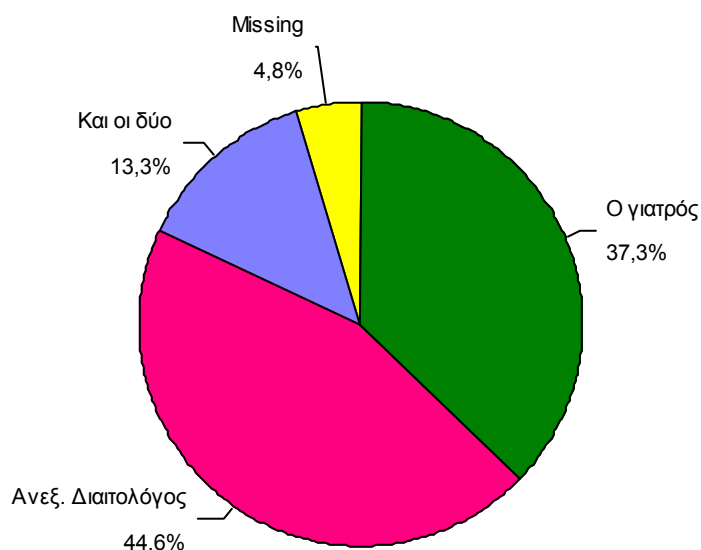
- Το 82.6% των γυναικολόγων φαίνεται να συγχορηγεί διαίτα σε συνδυασμό με τη θεραπεία, ενώ το 17.4% δε χορηγεί.
- Όσο αφορά τους ενδοκρινολόγους, το 88.2% συστήνει διαιτητική αγωγή μαζί με τη θεραπεία, ενώ το 11.8% όχι.
- Από τους ορθοπαιδικούς, το 72.5% φαίνεται να συγχορηγεί διαίτα, ενώ το 27.5% όχι.

- Το 66.7% του μικρού δείγματος των ρευματολόγων φαίνεται να χορηγεί διαιτητικές οδηγίες, ενώ το 33.3% όχι.
- Δηλαδή, συγκρίνοντας τις ειδικότητες, οι ενδοκρινολόγοι φαίνεται σε μεγαλύτερο ποσοστό (88.2%) να προτείνουν τη χορήγηση διαιτητικής αγωγής, τη στιγμή που το μεγαλύτερο ποσοστό ανά ειδικότητα, που δε συνηθίζει να συγχορηγεί δίαιτα σε συνδυασμό με τη θεραπεία, ανήκει στους ρευματολόγους (33.3%).



## ΕΡΩΤΗΣΗ 4B

### 4B.Ποιος συστήνει τη δίαιτα;



4B Ποιος συστήνει τη δίαιτα;

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid				
Ο γιατρός	31	37,3	39,2	39,2
Ανεξάρτητος διαπολόγος	37	44,6	46,8	86,1
και οι δύο	11	13,3	13,9	100,0
Total	79	95,2	100,0	
Missing				
System	4	4,8		
Total	83	100,0		

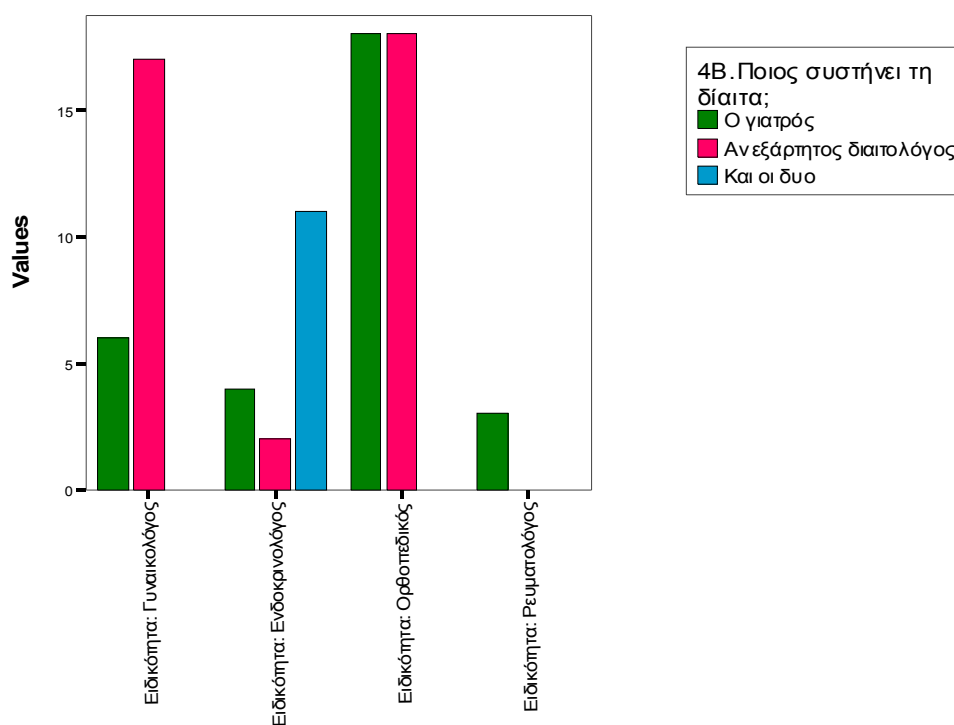
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Σύμφωνα με το παραπάνω διάγραμμα φαίνεται ότι

- το 44.6% των ιατρών συνεργάζονται με ανεξάρτητο διαιτολόγο, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη χορήγηση διαιτητικών συμβουλών.
- Το 37.3% των ιατρών που ρωτήθηκαν, φαίνεται να συστήνουν οι ίδιοι τη δίαιτα στους ασθενείς τους.
- Το 13.3% των ιατρών απάντησαν ότι η δίαιτα που χορηγείται είναι αποτέλεσμα συνεργασίας του γιατρού με ανεξάρτητο διαιτολόγο.
- Εντούτοις, βρέθηκε και ένα μικρό ποσοστό του δείγματος (4.8%) που δεν απάντησε στη συγκεκριμένη ερώτηση.

4B.Συσχέτιση μεταξύ της ειδικότητας και της συχορήγησης δίαιτας με τη θεραπεία.  
(\* Ειδικότητα: Crosstabulation)

Statistics : Count



4B.Ποιος συστήνει τη δίαιτα; \* Ειδικότητα: Crosstabulation

Count		Ειδικότητα:			
		Γυναικολόγος	Ενδοκρινολόγος	Ορθοπαιδικός	Ρευματολόγος
4B.Ποιος συστήνει τη δίαιτα;	Ο γιατρός	6	4	18	3
	Ανεξάρτητος διαιτολόγος	17	2	18	
	Και οι δυο		11		

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

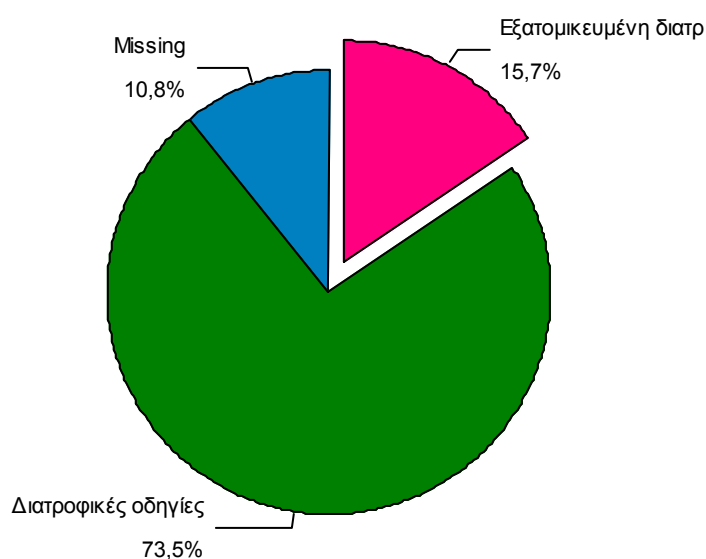
Μία ακόμη ισχυρή συσχέτιση παρατηρείται μεταξύ της ειδικότητας και του προσώπου που επιλέγεται να χορηγήσει τη δίαιτα. Σύμφωνα με τα παραπάνω:

- Οι γυναικολόγοι φαίνεται να επιλέγουν σε ποσοστό 73.9% την παραπομπή των ασθενών τους σε ανεξάρτητο διαιτολόγο, προκειμένου να τους χορηγηθεί δίαιτα, σε αντίθεση με το 26.1%, που επιλέγουν να χορηγήσουν οι ίδιοι τη δίαιτα.

- Οι ενδοκρινολόγοι φαίνεται να προτιμούν κατά κύριο λόγο τη συνεργασία ανάμεσα σε γιατρό και διαιτολόγο, με σκοπό τη χορήγηση διαιτητικής αγωγής στους ασθενείς τους, σε ποσοστό 64,7%. Λίγοι είναι αυτοί που φαίνεται να χορηγούν οι ίδιοι δίαιτα, σε ποσοστό 23,5%, και ακόμη λιγότεροι αυτοί που εμπιστεύονται ανεξάρτητο διαιτολόγο (11,8%).
- Από τους ορθοπεδικούς που απάντησαν στη συγκεκριμένη ερώτηση, σε ίσο ποσοστό βρέθηκε να είναι τόσο η παραπομπή σε ανεξάρτητο διαιτολόγο (45%), όσο και η χορήγηση δίαιτας από τον ίδιο το γιατρό (45%). Υπήρξε και ένα 10% των ορθοπεδικών που δεν απάντησαν στην ερώτηση.
- Τέλος, όσο αφορά το μικρό δείγμα των ερωτηθέντων ρευματολόγων, από το παραπάνω πίνακα προκύπτει ότι το 100% επιλέγει να χορηγεί τη δίαιτα αυτόνομα, χωρίς τη συνεργασία κάποιου διαιτολόγου.

## ΕΡΩΤΗΣΗ 4Γ

4Γ.Τι είδους δίαιτα συστήνεται;



4Γ.Τι είδους δίαιτα συστήνεται;

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Εξατομικευμένη διατροφή	13	15,7	17,6	17,6
	Διατροφικές οδηγίες	61	73,5	82,4	100,0
	Total	74	89,2	100,0	
Missing	System	9	10,8		
Total		83	100,0		

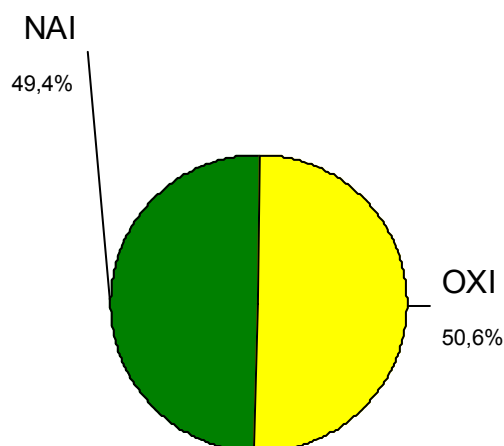
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Όσο αφορά το είδος της δίαιτας που συστήνεται από τους ίδιους τους γιατρούς,

- Το 73.5%, όπως προκύπτει, παρέχει απλά γενικές διατροφικές οδηγίες στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.
- το 15.7% των ερωτηθέντων φαίνεται να χορηγεί εξατομικευμένη διατροφή, που είναι προσαρμοσμένη στις ανάγκες του εκάστοτε ασθενή.
- Και σε αυτή την ερώτηση βρέθηκε ένα ποσοστό (10,8%) των συμπληρωμένων ερωτηματολογίων χωρίς απάντηση.

## ΕΡΩΤΗΣΗ 5Α

5Α.Εάν θα παραπέμπονταν σε διατολόγο  
γυναίκες με ασβεστιουρία



5Α.Θα παραπέμπατε σε διαιτολόγο γυναίκες με προβλήματα  
ασβεστιουρίας;

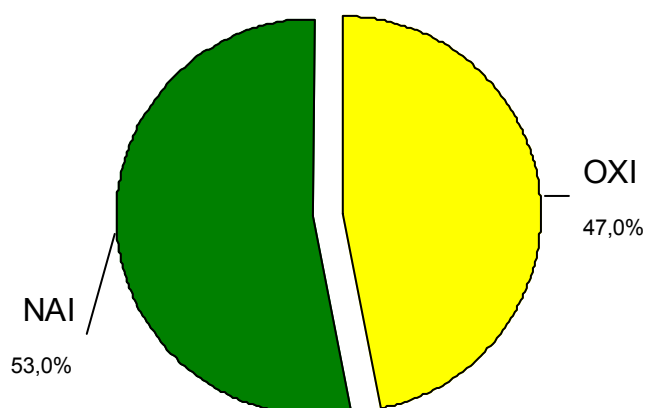
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	ΟΧΙ	42	50,6	50,6	50,6
	ΝΑΙ	41	49,4	49,4	100,0
	Total	83	100,0	100,0	

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Σύμφωνα με το παραπάνω διάγραμμα, το ποσοστό των ερωτηθέντων που θα παρέπεμπαν σε διαιτολόγο εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προβλήματα ασβεστιουρίας είναι σχεδόν ίσο με το ποσοστό αυτών που πιστεύουν ότι ο διαιτολόγος δεν είναι σε θέση να βοηθήσει στην αντιμετώπιση περιστατικών αυτού του είδους. Τα ποσοστά των ερωτηθέντων ανέρχονται στο 49.4% και 50.6% αντίστοιχα.

## ΕΡΩΤΗΣΗ 5B

5B. Παραπομπή σε διαιτολόγο γυναικών με δυσφορία από τη λήψη σκευάσματος.



**5B.Θα παραπέμπατε σε διαιτολόγο αν υπάρχει πρόβλημα δυσφορίας από τη λήψη του σκευάσματος;**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid OXI	39	47,0	47,0	47,0
Valid NAI	44	53,0	53,0	100,0
Total	83	100,0	100,0	

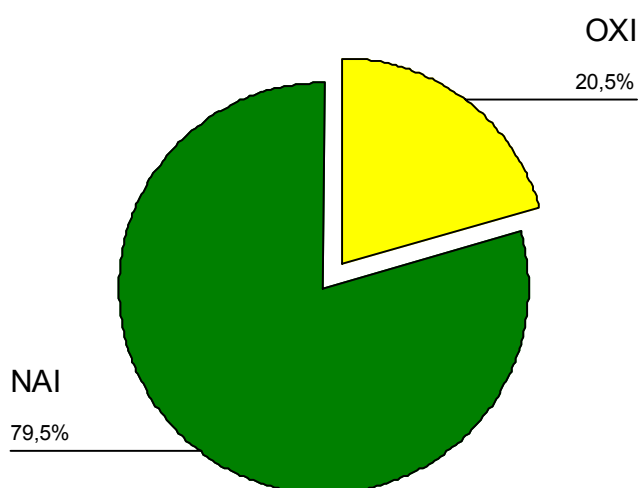
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Σύμφωνα με τις απαντήσεις που δόθηκαν,

- το 53% των ιατρών πιστεύει ότι ο διαιτολόγος θα μπορούσε να βοηθήσει σε περιπτώσεις όπου οι γυναίκες αντιμετωπίζουν προβλήματα δυσφορίας, που οφείλονται στη λήψη σκευάσματος που τους έχει χορηγηθεί,
- ενώ το 47% των ιατρών δε θα παρέπεμπε σε διαιτολόγο εμμηνοπαυσιακές γυναίκες που αντιμετωπίζουν τέτοιου είδους πρόβλημα.

## **ΕΡΩΤΗΣΗ 5Γ**

5Γ. Παραπομπή σε διαιτολόγο  
γυναικών με δυσανοχή στη λακτόζη.



5Γ.Θα παραπέμπατε σε διαιτολόγο γυναίκες με πρόβλημα δυσανοχής  
στη λακτόζη;

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid OXI	17	20,5	20,5	20,5
Valid NAI	66	79,5	79,5	100,0
Total	83	100,0	100,0	

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:**

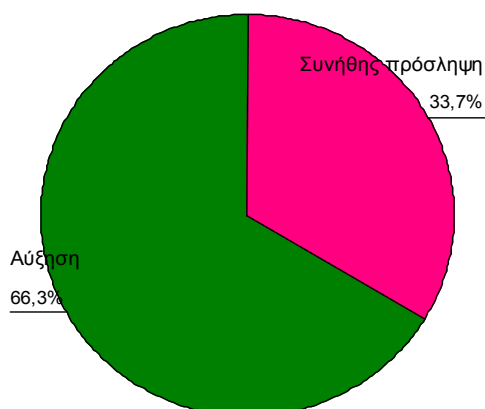
Το μεγαλύτερο ποσοστό (79.5%) των ερωτηθέντων ιατρών θα παρέπεμπε, σύμφωνα με το παραπάνω διάγραμμα, σε διαιτολόγο γυναίκες με δυσανεξία στη λακτόζη, ενώ μόνο ένα μικρό ποσοστό (20.5%) δεν πιστεύει ότι ο διαιτολόγος μπορεί να βοηθήσει εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με δυσανεξία στη λακτόζη.

## **ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ 6 Α,Β**

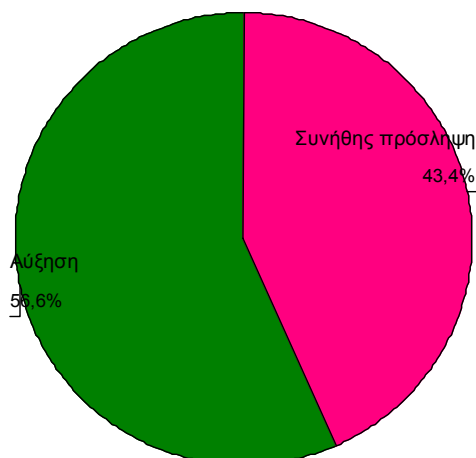
Οι ερωτήσεις που ακολουθούν συσχετίζουν την πρόσληψη τροφών, κατηγοριοποιημένες σε ομάδες τροφίμων, με ταυτόχρονη λήψη σκευασμάτων Ca και βιταμίνης D ή με ταυτόχρονη εφαρμογή θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

## Ερώτηση 6A1 και 6B1

6A1.Γαλακτοκομικά προϊόντα  
με σκευάσματα Ca και βιτ. D



6B1. Γαλακτοκομικά προϊόντα με Θ.Ο.Υ.



**6A1.Τι πιστεύουν οι γιατροί ότι θα πρέπει να ακολουθήσουν οι γυναίκες που λαμβάνουν συμπληρωματικά σκευάσματα διατροφής (Ca,βιτ.D) σε σχέση με τη διατροφή τους Γαλακτοκομικά προϊόντα με σκευάσματα διατροφής**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Συνήθης πρόσληψη	28	33,7	33,7	33,7
Αύξηση	55	66,3	66,3	100,0
Total	83	100,0	100,0	

**6B1.Τι πιστεύουν οι γιατροί ότι θα πρέπει να ακολουθήσουν οι γυναίκες που ακολουθούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) σε σχέση με τη διατροφή τους. Γαλακτοκομικά προϊόντα με λήψη Θ.Ο.Υ.**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Συνήθης πρόσληψη	36	43,4	43,4	43,4
Αύξηση	47	56,6	56,6	100,0
Total	83	100,0	100,0	

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

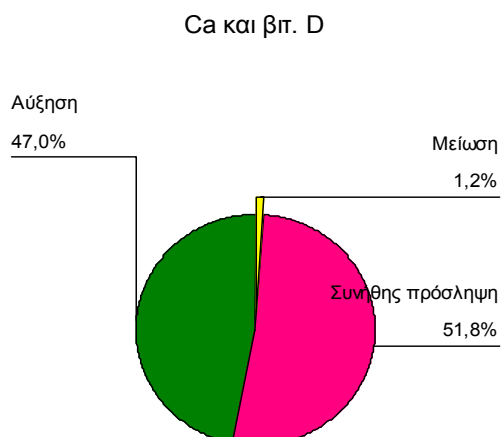
Σύμφωνα με τα παραπάνω δύο διαγράμματα:

- Το μεγαλύτερο ποσοστό (66.3%) των ερωτηθέντων ιατρών φαίνεται να προτείνει αύξηση των γαλακτοκομικών προϊόντων σε γυναίκες που λαμβάνουν σκευασμάτων Ca και βιτ. D, γεγονός που φαίνεται να ισχύει και στην περίπτωση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, αλλά σε διαφορετικό ποσοστό (56.6%).
- Από την άλλη πλευρά, το 33.7% των γιατρών επιλέγει να συστήσει συνήθη πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων μαζί με τη λήψη σκευασμάτων Ca και βιταμίνης D, ενώ αντίστοιχα σε συνδυασμό με τη Θ.Ο.Υ., συνήθη πρόσληψη φαίνεται να συστήνει το 43.4%.

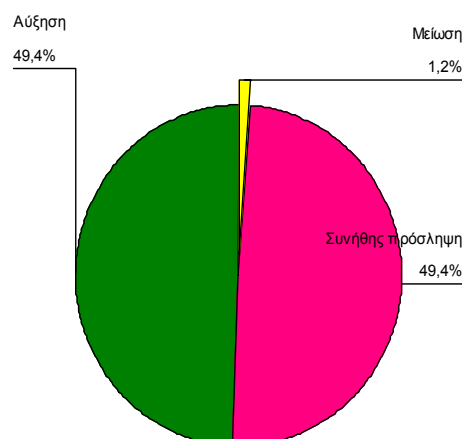


## Ερώτηση 6A2 και 6B2

6A2. Λαχανικά με σκευάσματα



6B2. Λαχανικά με λήψη Θ.Ο.Υ.



**6A2.Τι πιστεύουν οι γιατροί ότι θα πρέπει να ακολουθήσουν οι γυναίκες που λαμβάνουν συμπληρωματικά σκευάσματα διατροφής (Ca,βιτ. D) σε σχέση με τη διατροφή τους Λαχανικά με σκευάσματα διατροφής**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Συνήθης πρόσληψη	43	51,8	51,8	51,8
Μείωση	1	1,2	1,2	53,0
Αύξηση	39	47,0	47,0	100,0
Total	83	100,0	100,0	

**6B2.Τι πιστεύουν οι γιατροί ότι θα πρέπει να ακολουθήσουν οι γυναίκες που ακολουθούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) σε σχέση με τη διατροφή τους. Λαχανικά με λήψη Θ.Ο.Υ.**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Συνήθης πρόσληψη	41	49,4	49,4	49,4
Μείωση	1	1,2	1,2	50,6
Αύξηση	41	49,4	49,4	100,0
Total	83	100,0	100,0	

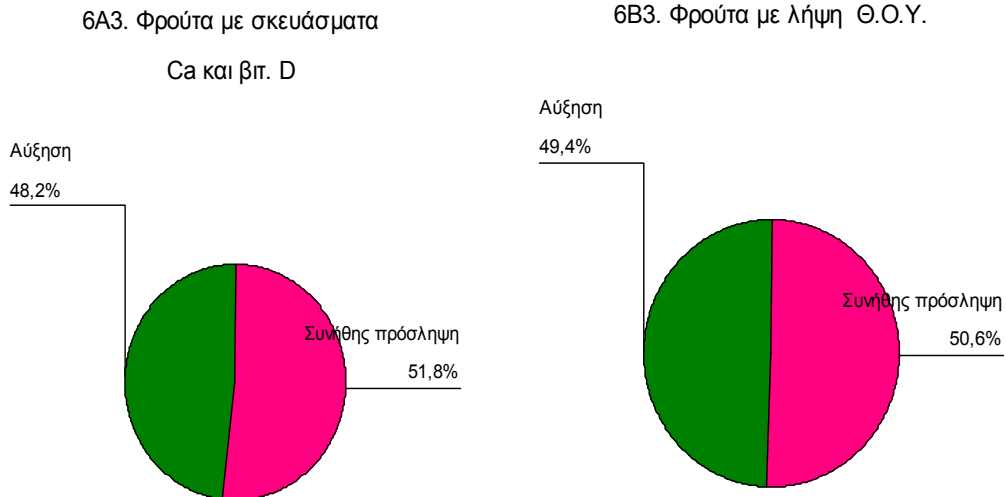
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Με βάση τα δύο παραπάνω διαγράμματα, παρατηρείται ότι:

- Οι ερωτηθέντες ιατροί φαίνεται να προτείνουν συνήθη πρόσληψη ως προς τη πρόσληψη λαχανικών, σε ποσοστό 51.8%, και αύξηση της κατανάλωσης τους σε ποσοστό 47%, όταν υπάρχει ταυτόχρονη λήψη σκευασμάτων διατροφής,
- Ομοίως, όσο αφορά γυναίκες που εφαρμόζουν Θ.Ο.Υ, φαίνεται να συστήνεται από τους γιατρούς τόσο αύξηση όσο και συνήθη πρόσληψη λαχανικών, στο ίδιο ποσοστό (49.4%).

- Ταυτόχρονα, βρέθηκε και μία μικρή μειοψηφία των ερωτηθέντων που πρότεινε τη μείωση της κατανάλωσης λαχανικών και στις δύο περιπτώσεις και αντιστοιχεί στο 1.2% του συνόλου του δείγματος.

### **Ερωτήσεις 6Α3 και 6Β3**



**6Α3.Τι πιστεύουν οι γιατροί ότι θα πρέπει να ακολουθήσουν οι γυναίκες που λαμβάνουν συμπληρωματικά σκευάσματα διατροφής (Ca,βιτ.D) σε σχέση με τη διατροφή τους Φρούτα με σκευάσματα διατροφής**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Συνήθης πρόσληψη	43	51,8	51,8	51,8
Αύξηση	40	48,2	48,2	100,0
Total	83	100,0	100,0	

**6Β3.Τι πιστεύουν οι γιατροί ότι θα πρέπει να ακολουθήσουν οι γυναίκες που ακολουθούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) σε σχέση με τη διατροφή τους. Φρούτα με λήψη Θ.Ο.Υ.**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Συνήθης πρόσληψη	42	50,6	50,6	50,6
Αύξηση	41	49,4	49,4	100,0
Total	83	100,0	100,0	

### **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:**

Σύμφωνα με τα δύο παραπάνω διαγράμματα,

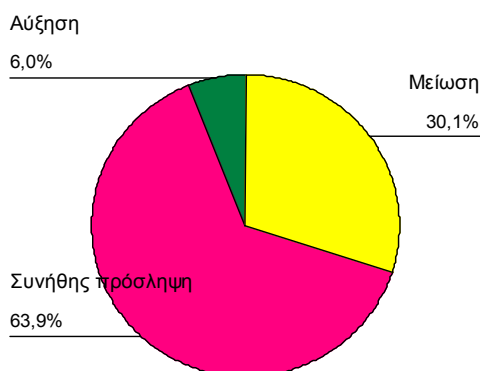
- οι ερωτηθέντες ιατροί φαίνεται να προτείνουν συνήθη πρόσληψη ως προς την κατανάλωση φρούτων, τόσο σε συνδυασμό με συμπληρωματικά σκευάσματα

διατροφής όσο και με λήψη Θ.Ο.Υ., σε παραπλήσιο ποσοστό (51.8% και 50.6% για σκευάσματα και Θ.Ο.Υ αντίστοιχα).

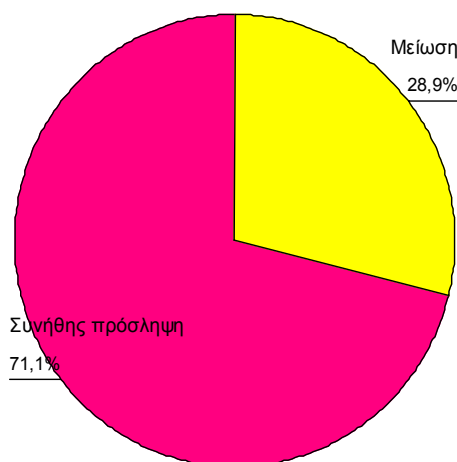
- Λίγο χαμηλότερα αλλά και πάλι περίπου όμοια μεταξύ τους είναι τα ποσοστά των ιατρών που φαίνεται να συστήνουν αύξηση της πρόσληψης φρούτων σε συνδυασμό είτε με συμπληρώματα Ca και βιτ. D είτε με Θ.Ο.Υ (48.2% για Ca και βιτ. D και 49.4% για Θ.Ο.Υ.).

### Ερωτήσεις 6A4 και 6B4

6A4. Ψωμί, δημητριακά με σκευάσματα Ca και βιτ. D



6B4. Ψωμί, δημητριακά με λήψη Θ.Ο.Υ.



**6A4.Τι πιστεύουν οι γιατροί ότι θα πρέπει να ακολουθήσουν οι γυναίκες που λαμβάνουν συμπληρωματικά σκευάσματα διατροφής (Ca,βιτ.D) σε σχέση με τη διατροφή τους Ψωμί, δημητριακά με σκευάσματα διατροφής**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Συνήθης πρόσληψη	53	63,9	63,9	63,9
Μείωση	25	30,1	30,1	94,0
Αύξηση	5	6,0	6,0	100,0
Total	83	100,0	100,0	

**6B4.Τι πιστεύουν οι γιατροί ότι θα πρέπει να ακολουθήσουν οι γυναίκες που ακολουθούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) σε σχέση με τη διατροφή τους. Ψωμί, δημητριακά με λήψη Θ.Ο.Υ.**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Συνήθης πρόσληψη	59	71,1	71,1	71,1
Μείωση	24	28,9	28,9	100,0
Total	83	100,0	100,0	

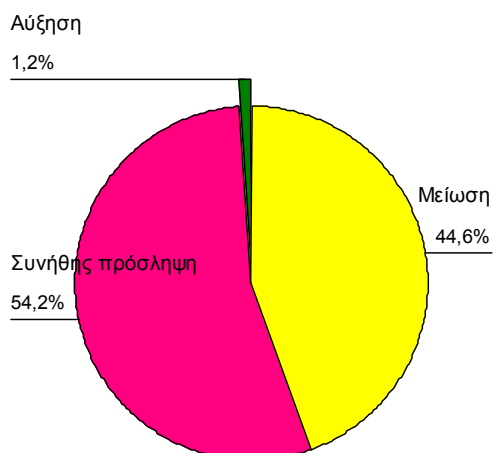
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Από τα δύο παραπάνω διαγράμματα προκύπτει ότι:

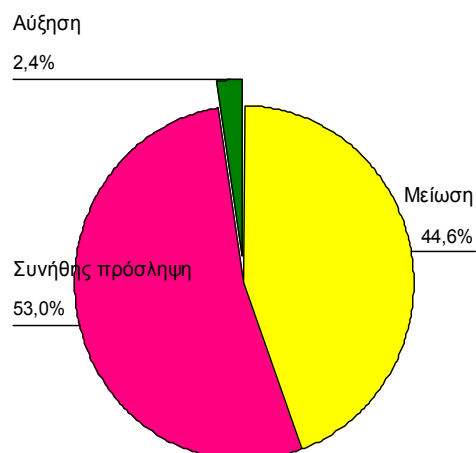
- Συνήθη πρόσληψη ως προς την ομάδα του ψωμιού και των δημητριακών, συστήνεται από τους γιατρούς τόσο σε συνδυασμό με σκευάσματα Ca και βιτ. D, σε ποσοστό που αντιστοιχεί στο 63.9% των ερωτηθέντων, όσο και σε συνδυασμό με Θ.Ο.Υ., σε ποσοστό 71.1%.
- Σχεδόν παρόμοιο ποσοστό ιατρών φαίνεται να συστήνει μείωση της κατανάλωσης ψωμιού και δημητριακών είτε μαζί με σκευάσματα Ca και βιταμίνης D (30.1%) είτε σε συνδυασμό με τη χορήγηση Θ.Ο.Υ. (28.9%).
- Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ένα μικρό ποσοστό, της τάξης του 6% του συνόλου των ερωτηθέντων, φαίνεται να συστήνει αύξηση της κατανάλωσης ψωμιού και δημητριακών, αλλά μόνο όταν αυτή συνδυάζεται με τη λήψη των διατροφικών συμπληρωμάτων.

## Ερωτήσεις 6A5 και 6B5

6A5.Κρέας με σκευάσματα Ca και βιτ. D



6B5. Κρέας με λήψη Θ.Ο.Υ.



**6A5.Τι πιστεύουν οι γιατροί ότι θα πρέπει να ακολουθήσουν οι γυναίκες που λαμβάνουν συμπληρωματικά σκευάσματα διατροφής (Ca,βιτ.D) σε σχέση με τη διατροφή τους Κρέας με σκευάσματα διατροφής**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Συνήθης πρόσληψη	45	54,2	54,2	54,2
Μείωση	37	44,6	44,6	98,8
Αύξηση	1	1,2	1,2	100,0
Total	83	100,0	100,0	

**6B5.Τι πιστεύουν οι γιατροί ότι θα πρέπει να ακολουθήσουν οι γυναίκες που ακολουθούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) σε σχέση με τη διατροφή τους. Κρέας με λήψη Θ.Ο.Υ.**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Συνήθης πρόσληψη	44	53,0	53,0	53,0
Μείωση	37	44,6	44,6	97,6
Αύξηση	2	2,4	2,4	100,0
Total	83	100,0	100,0	

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

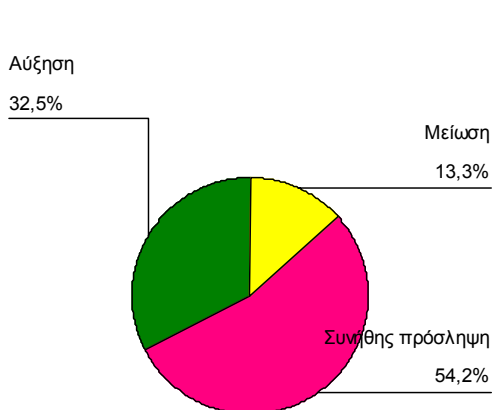
Συγκρίνοντας τα δύο παραπάνω διαγράμματα προκύπτει ότι:

- Παραπλήσιο ποσοστό των ερωτηθέντων ιατρών, που αποτελεί και την πλειοψηφία, φαίνεται να προτείνει συνήθη πρόσληψη κρέατος σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τόσο στην περίπτωση λήψης διατροφικών συμπληρωμάτων (54.2%), όσο και στην περίπτωση εφαρμογής Θ.Ο.Υ. (53%).
- Εξίσου σημαντικό είναι και το ποσοστό των ιατρών που επιλέγουν μείωση της κατανάλωσης κρέατος και στις δυο περιπτώσεις (44.6%).

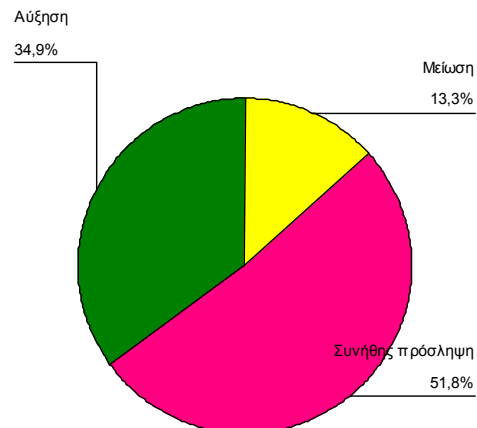
- Τέλος, παρατηρείται και ένα πολύ μικρό ποσοστό που συστήνει αύξηση της πρόσληψης κρέατος, που αντιστοιχεί σε 1.2% και 2.4%, σε ταυτόχρονη λήψη σκευασμάτων και Θ.Ο.Υ. αντίστοιχα.

### Ερωτήσεις 6Α6 και 6Β6

6Α6.Θαλασσινά, ψάρια με σκευάσματα Ca και βιτ. D



6Β6. Θαλασσινά, ψάρια με λήψη Θ.Ο.Υ.



**6Α6.Τι πιστεύουν οι γιατροί ότι θα πρέπει να ακολουθήσουν οι γυναίκες που λαμβάνουν συμπληρωματικά σκευάσματα διατροφής (Ca,βιτ.D) σε σχέση με τη διατροφή τους Θαλασσινά, ψάρια με σκευάσματα διατροφής**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Συνήθης πρόσληψη	45	54,2	54,2	54,2
Μείωση	11	13,3	13,3	67,5
Αύξηση	27	32,5	32,5	100,0
Total	83	100,0	100,0	

**6Β6.Τι πιστεύουν οι γιατροί ότι θα πρέπει να ακολουθήσουν οι γυναίκες που ακολουθούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) σε σχέση με τη διατροφή τους. Θαλασσινά, ψάρια με λήψη Θ.Ο.Υ.**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Συνήθης πρόσληψη	43	51,8	51,8	51,8
Μείωση	11	13,3	13,3	65,1
Αύξηση	29	34,9	34,9	100,0
Total	83	100,0	100,0	

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Σύμφωνα με τα δύο παραπάνω διαγράμματα,

- το μεγαλύτερο ποσοστό των ερωτηθέντων φαίνεται να επιλέγει τη συνήθη πρόσληψη ως προς την ομάδα των ψαριών και των θαλασσινών και στις δύο

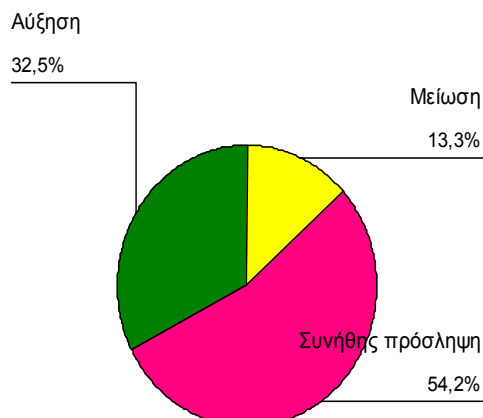
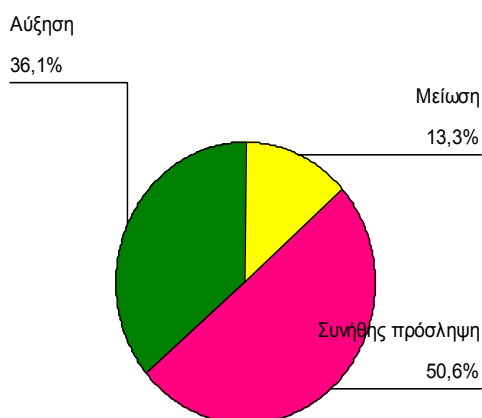
συγκρινόμενες καταστάσεις (54.2% για τη λήψη σκευασμάτων και 51,8% ταυτόχρονα με την εφαρμογή Θ.Ο.Υ.)

- Αρκετά υψηλό όμως είναι και το ποσοστό του δείγματος που φαίνεται να συστήνει αύξηση στην κατανάλωση ψαριών και θαλασσινών, ταυτόχρονα με τη λήψη διατροφικών συμπληρωμάτων (32.5%), αλλά και τη λήψη Θ.Ο.Υ. (34.9%).
- Παρόλα αυτά βρέθηκε και ένα κοινό ποσοστό 13.3% των ειδικών, που προτείνει μείωση της κατανάλωσης ψαριών και θαλασσινών και για τις δύο θεραπευτικές παρεμβάσεις.

### **Ερωτήσεις 6A7 και 6B7**

6A7. Όσπρια με σκευάσματα Ca και βιτ. D

6B7. Όσπρια με λήψη Θ.Ο.Υ.



**6A7. Τι πιστεύουν οι γιατροί ότι θα πρέπει να ακολουθήσουν οι γυναίκες που λαμβάνουν συμπληρωματικά σκευάσματα διατροφής (Ca, βιτ. D) σε σχέση με τη διατροφή τους Όσπρια με σκευάσματα διατροφής**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Συνήθης πρόσληψη	42	50,6	50,6	50,6
Μείωση	11	13,3	13,3	63,9
Αύξηση	30	36,1	36,1	100,0
Total	83	100,0	100,0	

**6B7. Τι πιστεύουν οι γιατροί ότι θα πρέπει να ακολουθήσουν οι γυναίκες που ακολουθούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) σε σχέση με τη διατροφή τους. Όσπρια με λήψη Θ.Ο.Υ.**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Συνήθης πρόσληψη	45	54,2	54,2	54,2
Μείωση	11	13,3	13,3	67,5
Αύξηση	27	32,5	32,5	100,0
Total	83	100,0	100,0	

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

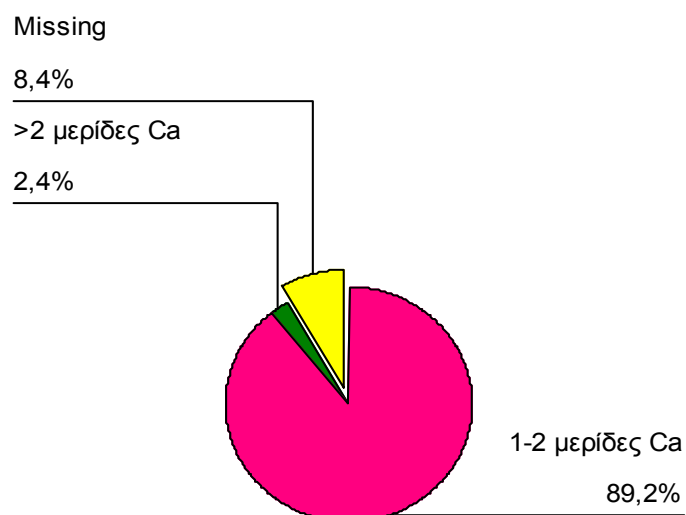
Παρατηρώντας τα δύο παραπάνω διαγράμματα, βλέπουμε ότι:

- Η πλειοψηφία των ιατρών φαίνεται να συστήνει συνήθη πρόσληψη για την ομάδα των οσπρίων, τόσο σε συνδυασμό με λήψη σκευασμάτων Ca και βιτ. D (σε ποσοστό 50.6%), όσο και σε συνδυασμό με τη λήψη Θ.Ο.Υ. (σε ποσοστό 54.2%).
- Το 36.1% των ειδικών φαίνεται να προτείνει αύξηση στην κατανάλωση οσπρίων σε συνδυασμό με τη λήψη συμπληρωμάτων Ca και βιτ. D, ενώ στην περίπτωση της Θ.Ο.Υ. το αντίστοιχο ποσοστό βρέθηκε να είναι 32.5%.
- Μικρότερο ποσοστό καταλαμβάνουν οι γιατροί που φαίνεται να υποστηρίζουν τη μείωση στην κατανάλωση οσπρίων από γυναίκες στην εμμηνόπαυση και στις δύο περιπτώσεις και μάλιστα στο ίδιο ποσοστό (13.3%).



## ΕΡΩΤΗΣΗ 7Α

### 7Α.Μερίδες ασβεστίου που λαμβάνονται συμπληρωματικά με Ca και βιτ. D



7Α.Πόσες μερίδες ασβεστίου όταν λαμβάνονται συμπληρωματικά σκευάσματα διατροφής;

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1-2 μερίδες ημερησίως	74	89,2	97,4	97,4
	Περισσότερες από 2 μερίδες ημερησίως	2	2,4	2,6	100,0
	Total	76	91,6	100,0	
Missing	System	7	8,4		
Total		83	100,0		

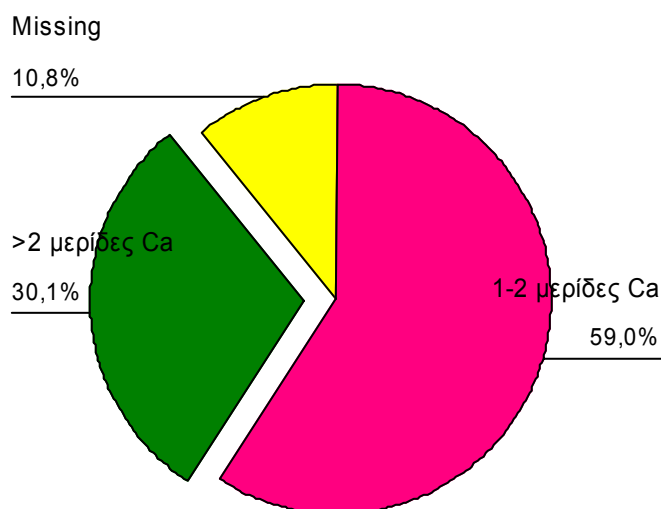
### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Σύμφωνα με τις απαντήσεις που δόθηκαν, προκύπτει ότι:

- Το 89.2% των ιατρών φαίνεται να συστήνει ημερήσια κατανάλωση 1-2 μερίδων ασβεστίου ημερησίως ταυτόχρονα με τη λήψη διατροφικών συμπληρωμάτων Ca και βιταμίνης D.
- Το 2.4% των ερωτηθέντων φαίνεται να πιστεύει ότι η ημερήσια διαιτητική λήψη ασβεστίου θα πρέπει να ξεπερνά τις δύο μερίδες.
- Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να σημειωθεί ότι με ο όρος μερίδα ασβεστίου, που αναφέρεται τόσο σε αυτήν όσο και στην επόμενη ερώτηση, αντιστοιχεί σε 1 ισοδύναμο τροφίμου πλούσιου σε Ca, όπως 1 κεσεδάκι γιαούρτι, 1 φλιτζάνι γάλα, 30γρ. τυρί και άλλα.
- Ωστόσο, παρατηρήθηκε και ένα μικρό ποσοστό 8.4% των ιατρών, που δεν απάντησε καθόλου.

## ΕΡΩΤΗΣΗ 7B

7B.Μερίδες ασβεστίου που λαμβάνονται  
χωρίς λήψη σκευασμάτων Ca και βιτ. D



7B.Πόσες μερίδες ασβεστίου όταν δε λαμβάνουν σκευάσματα διατροφής;

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1-2 μερίδες ημερησίως	49	59,0	66,2	66,2
	Περισσότερες από 2 μερίδες ημερησίως	25	30,1	33,8	100,0
	Total	74	89,2	100,0	
Missing	System	9	10,8		
Total		83	100,0		

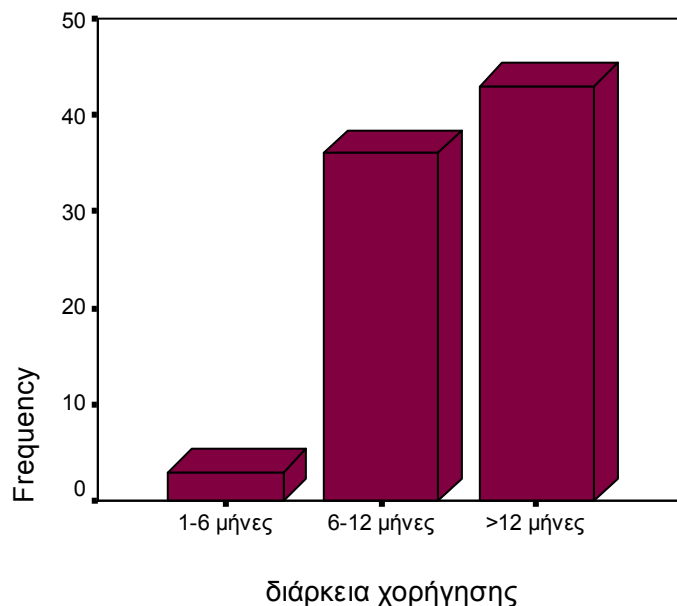
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Από το παραπάνω διάγραμμα προκύπτει ότι:

- Το 59% των ερωτηθέντων ιατρών θεωρεί ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δε λαμβάνουν σκευάσματα διατροφής καλύπτουν τις ανάγκες τους προσλαμβάνοντας 1-2 μερίδες ασβεστίου ημερησίως.
- Το 30.1% των ιατρών απάντησε ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες θα έπρεπε να λαμβάνουν περισσότερες από 2 μερίδες ασβεστίου την ημέρα.
- Το 10.8% του συνόλου των ερωτηθέντων δεν απάντησε στην ερώτηση.

## ΕΡΩΤΗΣΗ 8

8.Η διάρκεια χορήγησης των συμπληρωμάτων Ca και βιτ. D



8. Ποια είναι η διάρκεια χορήγησης των διατροφικών συμπληρωμάτων;

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid				
1-6 μήνες	3	3,6	3,7	3,7
6-12 μήνες	38	43,4	43,9	47,6
>12 μήνες	43	51,8	52,4	100,0
Total	82	98,8	100,0	
Missing				
System	1	1,2		
Total	83	100,0		

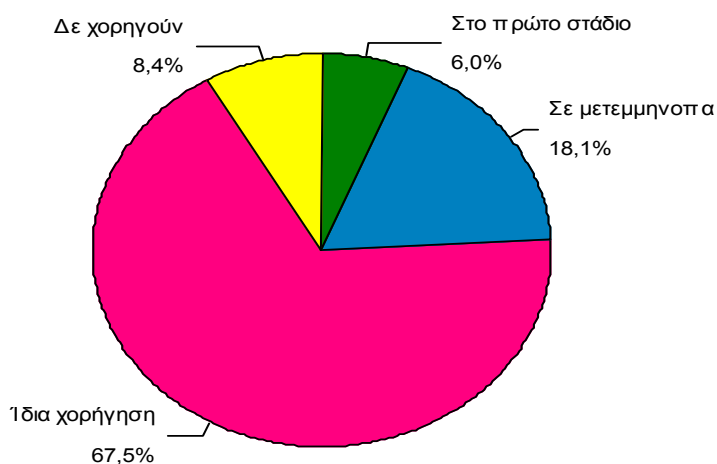
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Όσο αφορά τη χρονική διάρκεια λήψης σκευασμάτων Ca και βιταμίνης D από εμμηνόπαυσιες γυναίκες,

- το 51.8% των ερωτηθέντων ιατρών φαίνεται να συστήνει τη λήψη συμπληρωμάτων Ca και βιταμίνης D για διάστημα μεγαλύτερο των 12 μηνών.
- Ωστόσο, παρατηρήθηκε και ένα εξίσου σημαντικό ποσοστό (43.4), που χορηγεί τα σκευάσματα για 6 έως 12 μήνες.
- Τέλος, ένα πολύ μικρό ποσοστό ιατρών φαίνεται να χορηγούν τα σκευάσματα για 1 έως 6 μήνες.

## ΕΡΩΤΗΣΗ 9

### 9. Χορήγηση συμπληρωμάτων Ca και βιτ. D



9.Σε ποιους χορηγείτε περισσότερο διατροφικά συμπληρώματα;

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Δε χορηγείτε σκευάσματα	7	8,4	8,4	8,4
Σε γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση	5	6,0	6,0	14,5
Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες	15	18,1	18,1	32,5
1δια χορήγηση και στις δύο περιπτώσεις, ανάλογα με το περιστ	56	67,5	67,5	100,0
Total	83	100,0	100,0	

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Σύμφωνα με το παραπάνω διάγραμμα:

- Το μεγαλύτερο ποσοστό (67.5%) των ερωτηθέντων ιατρών δεν κάνει διάκριση ως προς το στάδιο της εμμηνόπαυσης που βρίσκονται οι γυναίκες, όσο αφορά τη χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D.
- Το 18.1% των ιατρών υποστηρίζουν ότι χορηγούν τα διατροφικά συμπληρώματα κυρίως κατά τη μετεμμηνόπαυση.
- Το 8.4% των ιατρών δε φαίνεται να χορηγεί καθόλου σκευάσματα ασβεστίου και βιταμίνης D,
- ενώ το 6% των ερωτηθέντων φαίνεται να χορηγεί περισσότερο διατροφικά συμπληρώματα σε γυναίκες στα πρώτα στάδια της εμμηνόπαυσης.

## ΕΡΩΤΗΣΗ 10

### 10. Αν ο διαιτολόγος μπορεί να βοηθήσει στην εμμηνόπαυση



#### 10.Θα μπορούσε να βοηθήσει ένας διαιτολόγος στην αντιμετώπιση των εμμηνοπαυσιακών προβλημάτων;

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid ΟΧΙ	4	4,8	4,8	4,8
Ενεργώντας αυτόνομα	1	1,2	1,2	6,0
Πάντα σε συνεργασία με το γιατρό	78	94,0	94,0	100,0
Total	83	100,0	100,0	

#### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Σύμφωνα με το τελευταίο διάγραμμα,

- η συντριπτική πλειοψηφία των ερωτηθέντων (σε ποσοστό 94%) υποστηρίζει ότι η βοήθεια που μπορεί να προσφέρει ένας διαιτολόγος στην αντιμετώπιση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, είναι αποδεκτή και χρήσιμη αλλά θα πρέπει να γίνεται πάντα σε συνεργασία με το γιατρό.
- Το 4.8% των ιατρών που ρωτήθηκαν πιστεύει ότι ένας διαιτολόγος δεν είναι σε θέση να βοηθήσει στην αντιμετώπιση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων
- και μόνο ένα ποσοστό 1.2% των ιατρών θεωρούν ότι ο διαιτολόγος ενεργώντας αυτόνομα θα μπορούσε να βοηθήσει γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση, κυρίως με σκοπό τη μείωση της οστικής απώλειας που παρατηρείται.

#### 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Κρίνοντας το σύνολο των αποτελεσμάτων, θα μπορούσαμε να αναφέρουμε ότι στην πλειοψηφία τους τα ευρήματα της έρευνας φαίνεται να συμφωνούν σε γενικές γραμμές με τη βιβλιογραφία, στις περιπτώσεις βέβαια, που βρέθηκαν αντίστοιχα δεδομένα για να συγκριθούν. Ωστόσο προέκυψαν και κάποια ανατρεπτικά ως ένα βαθμό αποτελέσματα, τα οποία όμως είναι δυνατό να έχουν κάποια λογική εξήγηση.

Καταρχήν, η χορήγηση προληπτικής θεραπείας σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες από τους γιατρούς, βρέθηκε να μην αποτελεί εδραιωμένη τακτική, από τη στιγμή που από τα ευρήματα προκύπτει ότι το μεγαλύτερο ποσοστό (71.1%) των ερωτηθέντων δεν τη χορηγεί. Παρόλα αυτά, βρέθηκε και ένα ποσοστό γιατρών (28.9%) το οποίο επιλέγει να χορηγήσει προληπτική αγωγή. Στα πλαίσια αυτά, αξίζει να αναφερθεί ότι η λήψη ασβεστίου είτε μέσω της τροφής, είτε με τη χρήση συμπληρωμάτων, είναι ασφαλής και ανέξοδη και μπορεί να χορηγηθεί σε όλους τους ασθενείς με σκοπό την πρόληψη της οστεοπόρωσης και την επιβράδυνση της οστικής απώλειας (3). Σε αυτό συνηγορούν και τα ευρήματα που προκύπτουν από τη χρονική διάρκεια που φαίνεται να συνίσταται η λήψη σκευασμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D, σύμφωνα με τα οποία το μεγαλύτερο ποσοστό των γιατρών (51.8%) τα χορηγεί για τουλάχιστον ένα χρόνο.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει το γεγονός ότι το ιατρικό ιστορικό αποτελεί τον πρώτο παράγοντα που εξετάζεται, προκειμένου να δοθεί θεραπεία σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ ταυτόχρονα το σωματικό βάρος αποτελεί τον τελευταίο παράγοντα στη σειρά προτεραιότητας που λαμβάνεται υπόψη. Η ύπαρξη ή όχι διαφόρων παθήσεων σε μια εμμηνοπαυσιακή γυναίκα, καθώς επίσης και η γενετική προδιάθεση, μπορούν να επηρεάσουν το είδος της θεραπείας που θα επιλεγεί. Από την άλλη πλευρά, το σωματικό βάρος σύμφωνα με τους γιατρούς, είναι δευτερεύουσας σημασίας για τη χορήγηση θεραπείας. Όπως ήδη αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, οι υπέρβαρες γυναίκες είναι δυνατό να εμφανίζουν ηπιότερα τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης εξαιτίας της αυξημένης αρωματοποίησης, που συμβαίνει στο λιπώδη ιστό. Στα πλαίσια αυτά και για ένα περιορισμένο χρονικό διάστημα, κατά τα πρώτα χρόνια της εμμηνόπαυσης, η ύπαρξη περιττών κιλών μπορεί να δράσει προστατευτικά, μειώνοντας το ρυθμό της οστικής απώλειας (4). Ακόμη, σε άλλη έρευνα έχει παρατηρηθεί μια θετική επίδραση του βάρους στο

οστικό περιεχόμενο και την οστική πυκνότητα. Συγκεκριμένα όσο μεγαλύτερη είναι η μάζα σώματος, τόσο μεγαλύτερη προκύπτει να είναι και η οστική πυκνότητα (8). Επιπλέον, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία δεν έχει βρεθεί συσχέτιση ανάμεσα στο σωματικό βάρος και στην επιλογή του θεραπευτικού σχήματος.

Όσον αφορά τη χορήγηση διαιτητικής αγωγής στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η πλειοψηφία των ιατρών (78.3%) βρέθηκε να τη θεωρεί σημαντική και για το λόγο αυτό να τη συστήνει. Βέβαια, οι περισσότεροι (73.5%) φαίνεται να αρκούνται στη χορήγηση γενικών διατροφικών οδηγιών, ενώ βρέθηκε και ένα ποσοστό (21.7%) το οποίο δεν συγχορηγεί δίαιτα. Το γεγονός αυτό ενδεχομένως, θα μπορούσε να δικαιολογήσει το αυξημένο ποσοστό των γιατρών (44.6%) που βρέθηκε να εμπιστεύεται σε ανεξάρτητο διαιτολόγο το κομμάτι της διαιτητικής αγωγής. Ωστόσο, όσο αφορά την αντιμετώπιση των εμμηνοπαυσιακών προβλημάτων, βρέθηκε ότι η συντριπτική πλειοψηφία των γιατρών (94%) πιστεύει πως οι διαιτολόγοι είναι σε θέση να βοηθήσουν, μόνο όταν υπάρχει συνεργασία ανάμεσα στις δύο ειδικότητες.

Αναφερόμενοι στα επιμέρους προβλήματα ασβεστιουρίας, δυσφορίας από τη λήψη σκευασμάτων, καθώς και σε περίπτωση δυσανεξίας στη λακτόζη, παρατηρούμε ότι ξεκάθαρη απάντηση για το αν γυναίκες με αυτά τα προβλήματα θα παραπέμπονταν σε διαιτολόγο για να τις βοηθήσει, λαμβάνεται μόνο στην περίπτωση της δυσανεξίας στη λακτόζη (79.5%). Είναι γνωστή και αποδεδειγμένη η βοήθεια που είναι δυνατό να παράσχει ένας διαιτολόγος σε αυτή την περίπτωση, ενώ στις άλλες περιπτώσεις η συμβολή του διαιτολόγου τίθεται υπό αμφισβήτηση.

Όσο αφορά τις αμιγώς διατροφικές παραμέτρους, σαν γενικό συμπέρασμα προκύπτει ότι οι ερωτηθέντες ιατροί φαίνεται να υποστηρίζουν την τήρηση των γενικών διαιτητικών οδηγιών που ισχύουν, με σκοπό την προαγωγή της υγείας. Ωστόσο, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρατηρήθηκε όσο αφορά την κάλυψη των διαιτητικών αναγκών σε ασβέστιο. Συγκεκριμένα, αναφερόμενοι στην ομάδα των γαλακτοκομικών η πλειοψηφία των γιατρών φαίνεται να συστήνει αύξηση της πρόσληψής τους, τόσο με ταυτόχρονη λήψη σκευασμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D (66.3%), όσο και με την εφαρμογή θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (56.6%). Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί ότι το ποσοστό των γιατρών που συστήνουν συνήθη πρόσληψη γαλακτοκομικών βρέθηκε να είναι μεγαλύτερο στην περίπτωση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (43.4%), σε σύγκριση με τις περιπτώσεις που λαμβάνονται σκευάσματα Ca και βιταμίνης D (33.7%). Η εξήγηση σε αυτό

μπορεί ενδεχομένως, να δοθεί με βάση τα ευρήματα μελέτης, στην οποία έλαβαν μέρος 38 γυναίκες και οι οποίες, αφού τους έγινε μέτρηση οστικής πυκνότητας, χωρίστηκαν σε δύο τυχαίες ομάδες. Στην πρώτη ομάδα συστήθηκε ικανοποιητική πρόσληψη ασβεστίου με συστηματική καθημερινή άσκηση και στην δεύτερη δόθηκε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης χωρίς περαιτέρω διαιτητική και συμβουλευτική αγωγή. Ένα χρόνο αργότερα έγινε εκ νέου μέτρηση οστικής πυκνότητας. Στην πρώτη ομάδα διαπιστώθηκε μικρή απώλεια της μέσης οστικής πυκνότητας (-0,2%), γεγονός που ενδεχομένως να συμβαίνει, γιατί γενικά φαίνεται οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες να ωφελούνται από τα συμπληρώματα ασβεστίου μόνο σε συγκεκριμένα σημεία, όπως η σπονδυλική στήλη, ο αυχένας και το ισχίο. Στη δεύτερη ομάδα παρατηρήθηκε μικρή αύξηση της οστικής πυκνότητας (+0,1%). Η διαφορά όμως αυτή, αν και μικρή, ήταν στατιστικά σημαντική (5,6).

Επίσης, η διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου φαίνεται να αποτελεί μια σχετικά σημαντική παράμετρο, καθώς στις περιπτώσεις όπου οι γυναίκες δεν λαμβάνουν σκευάσματα Ca και βιταμίνης D, το ποσοστό των ιατρών (30.1%) που επιλέγει να συστήσει περισσότερες από δύο μερίδες την ημέρα αυξάνεται σημαντικά, σε σύγκριση με το ποσοστό (2.4%) στην αντίστοιχη ερώτηση, που αφορά όμως την ταυτόχρονη λήψη σκευασμάτων Ca και βιταμίνης D. Βέβαια η σύσταση που υπερισχύει σε ποσοστό, όσο αφορά την πρόσληψη ασβεστίου, εξακολουθεί να είναι η κατανάλωση 1-2 μερίδων ασβεστίου ημερησίως ανεξάρτητα από τη λήψη σκευασμάτων (89.2% για την περίπτωση ταυτόχρονης λήψης σκευασμάτων και 59% χωρίς τη χορήγηση Ca και βιταμίνης D) και αυτό συνηγορεί στο γεγονός ότι μπορεί μεν οι γιατροί να είναι ευαισθητοποιημένοι ως προς την κάλυψη των αναγκών σε ασβέστιο, ωστόσο εξακολουθούν στην πλειοψηφία τους να προτείνουν μια μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών, στα πλαίσια ενός ισορροπημένου διατολογίου.

Όσο αφορά τις υπόλοιπες ομάδες τροφίμων, αξίζει να αναφερθεί ότι από την έρευνα προκύπτει πως οι γιατροί προτείνουν τόσο συνήθη πρόσληψη, όσο και μείωση στην κατανάλωση κρέατος, ανεξάρτητα εάν αυτό λαμβάνεται με σκευάσματα Ca και βιταμίνης D ή σε συνδυασμό με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Η συνήθης πρόσληψη, η οποία φαίνεται να υπερισχύει ελαφρώς σε ποσοστό (περίπου 54%) έναντι της μείωσης (44.6%), μπορεί ενδεχομένως να προτείνεται επειδή η κατανάλωση κρέατος δε σχετίζεται άμεσα με την οστική απώλεια ή με την πρόκληση άλλων συμπτωμάτων της οστεοπόρωσης. Ωστόσο, το ποσοστό που συστήνει μείωση (44.6%) είναι εξίσου σημαντικό, γιατί το κρέας αποτελεί τροφή υψηλής



περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη, η οποία αποτελεί καθοριστικό παράγοντα νεφρικής απέκκρισης ασβεστίου (7), αλλά και επειδή η αυξημένη κατανάλωσή του κρέατος σχετίζεται με πρόκληση καρδιαγγειακών νοσημάτων, λόγω της παρουσίας κορεσμένου λίπους και χοληστερόλης, που αποτελούν παράγοντες που επιδρούν αρνητικά στο λιπιδαιμικό προφίλ.

Προφανώς εξαιτίας της αυξημένης περιεκτικότητας τους σε πρωτεΐνη, ένα μικρό ποσοστό γιατρών (13.3%) φαίνεται να συστήνει μείωση και στην περίπτωση των ψαριών και θαλασσινών. Δευτερευόντως, είναι γνωστό ότι τα θαλασσινά, και ιδιαίτερα τα μαλάκια, περιέχουν χοληστερόλη, και επομένως η υπερβολική κατανάλωσή τους μπορεί να έχει δυσμενή επίπτωση στους λιπιδαιμικούς δείκτες. Βέβαια, παρατηρήθηκε ότι η μείωση που συστήνεται (13.3%), ως προς αυτή την κατηγορία τροφίμων, είναι μικρότερη σε σχέση με αυτή του κρέατος (44.6%), γεγονός που πιθανώς να συμβαίνει, λόγω της περιεκτικότητας της εδώδιμης σάρκας των ψαριών σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ( $\omega$ -3,  $\omega$ -6). Για το λόγο όμως αυτό, σημαντικό είναι και το ποσοστό (περίπου 34%) που συστήνει αύξηση, σε συνδυασμό και με την αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης D, που προκύπτει από την κατανάλωση ψαριών που χαρακτηρίζονται ως «παχιά» ή μικρών ψαριών που καταναλώνονται και τα κόκαλα. Επειδή λοιπόν, στην περίπτωση των ψαριών και των θαλασσινών, συνυπάρχουν τόσο ευεργετικοί, όσο και δυσμενείς παράγοντες, κυρίως όσο αφορά την οστική απώλεια, η πλειοψηφία των γιατρών (περίπου 53%) προτείνει συνήθη πρόσληψη.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, παρόμοια με αυτά των ψαριών και των θαλασσινών βρέθηκαν να είναι και τα ποσοστά που αφορούν τη σύσταση ως προς την πρόσληψη οσπρίων. Συγκεκριμένα, το μεγαλύτερο ποσοστό των ιατρών (περίπου 52%) συνιστά συνήθη πρόσληψη, καθώς τα όσπρια δεν φαίνεται επίσης να προκαλούν ουσιαστική επιβάρυνση στην οστική απώλεια. Αντίθετα, στα πλαίσια ενός ισορροπημένου διαιτολογίου συνίσταται από τους γιατρούς, σε ένα σημαντικό ποσοστό (περίπου 34%), η αύξηση της κατανάλωσής τους, προφανώς εξαιτίας της μεγάλης περιεκτικότητας τους σε διαιτητικές ίνες και της χαμηλής παρουσίας λίπους. Είναι γνωστό επίσης ότι με τους κατάλληλους συνδυασμούς αυξάνεται η βιολογική αξία των φυτικών πρωτεϊνών και γίνεται σχεδόν ισάξια με αυτή του κρέατος. Ταυτόχρονα όμως, η αυξημένη περιεκτικότητά τους κυρίως σε διαιτητικές ίνες και φυτικής προέλευσης πρωτεΐνες ίσως να αποτελεί το λόγο που ένα μικρό ποσοστό (13.3%) γιατρών συστήνει μείωση της κατανάλωσής τους. Έχει βρεθεί ότι, όπως και

στην περίπτωση των πρωτεϊνών, οι φυτικές ίνες αποτελούν ανασταλτικό παράγοντα της απορρόφησης του ασβεστίου από τον οργανισμό (7).

Περισσότερο ξεκάθαρη απάντηση φαίνεται να δίνεται όσο αφορά την κατανάλωση ψωμιού και δημητριακών, όπου η πλειοψηφία των ερωτηθέντων (περίπου 67.5%) προτείνει συνήθη πρόσληψη. Ωστόσο, παρατηρήθηκε και ένα ποσοστό (περίπου 29.5%) που συστήνει μείωση, γεγονός που μπορεί να συμβαίνει εξαιτίας των διαιτητικών ινών που περιέχονται και εδώ αλλά και εξαιτίας της υπερινσουλιναϊμίας που μπορεί να προκαλέσουν. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η έλλειψη των οιστρογόνων μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης και κατ' επέκταση η υπερκατανάλωση υδατανθρακούχων τροφών μπορεί να επιβαρύνει το ήδη υπάρχον πρόβλημα (4). Σε αντίθεση με τις προηγούμενες ομάδες τροφίμων, όπου δε φάνηκε να υπάρχει ουσιαστική διαφορά στα ποσοστά ανάλογα με το χορηγούμενο θεραπευτικό μέσο, στην ομάδα του ψωμιού και των δημητριακών συστήνεται αύξηση της κατανάλωσης τους από ένα μικρό αριθμό ερωτηθέντων (6%), όταν αυτά καταναλώνονται σε συνδυασμό με τα σκευάσματα ασβεστίου. Η μικρή αυτή αύξηση ενδεχομένως, να οφείλεται στην προσπάθεια βελτίωσης του λιπιδαιμικού προφίλ, μειώνοντας ταυτόχρονα την πρόσληψη λίπους.

Τέλος, εξαιτίας της αυξημένης περιεκτικότητάς τους σε φυτικές ίνες και της μειωμένης περιεκτικότητάς τους σε λίπος, στα πλαίσια ενός ισορροπημένου διαιτολογίου, φαίνεται να επιλέγεται από τους γιατρούς στο ίδιο περίπου ποσοστό, τόσο η αύξηση όσο και η συνήθη πρόσληψη ως προς την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών. Το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκε σύσταση για μείωση στην πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, παρόλο που περιέχουν διαιτητικές ίνες, ενδεχομένως να οφείλεται στο ότι η απορρόφηση του ασβεστίου φάνηκε να επηρεάζεται αρνητικά, μόνο όταν συνδυάζεται με υπερβολική κατανάλωση διαιτητικών ινών (>30gr ημερησίως).

Συμπερασματικά, αξίζει να αναφερθεί ότι όλα τα ευρήματα της έρευνας προέκυψαν από τη χρήση ενός αυτοσχέδιου ερωτηματολογίου και για το λόγο αυτό η παρούσα μελέτη θα μπορούσε να αποτελέσει μία πιλοτική προσπάθεια για περαιτέρω έρευνα. Για την καλύτερη αξιοπιστία των αποτελεσμάτων, θα πρέπει σε μία ενδεχόμενη μελλοντική προσπάθεια να χρησιμοποιηθεί ένα σταθμισμένο ερωτηματολόγιο. Επιπλέον, στους περιορισμούς της παρούσας μελέτης θα πρέπει να προστεθούν ο οικονομικός παράγοντας, όπως επίσης και το σχετικά μικρό δείγμα ερωτηθέντων, κυρίως όσο αφορά τις επιμέρους ειδικότητες. Είναι σχεδόν σίγουρο

πως μεγαλύτερο δείγμα θα μπορούσε να οδηγήσει στην εξαγωγή περισσότερο αξιόπιστων αποτελεσμάτων.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gill J., Johnson P. (1991). *Research methods for managers*. London: Paul Chapman.
2. Boynton P.M. (2004). Hands-on guide to questionnaire research. Administering, analyzing, and reporting your questionnaire. *BMJ*, 328:1372-1375.
3. Page- Curtis- Sutter- Walker- Hoffman, Επιστημονική επιμέλεια ελληνικής έκδοσης: Γαλανοπούλου- Κούβαρη Π., Λιάπη Χ. (2000), *Φαρμακολογία*, 287-304, 337-352. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
4. Σαλμανίδης Α.Σ., Γραμμένα Π.Δ. (2001). *Η γυναίκα μετά τα σαράντα. Προσαρμογή στην κλιμακτήριο και εμμηνόπαυση για βελτίωση της ζωής της*. Αθήνα: Η. Καύκας Medical Publications
5. Fiatarone M., 2000, *Exercise, Nutrition and the Older Woman, Wellness for Women over Fifty*. New York: CRS PRESS.
6. Ιατράκης Γ., Μαυρίκιος Γ., Σακελλαρόπουλος Γ., Διακάκης Ι., Κουρούνης Γ., Γιαννίκος Λ., Σαβιολάκης Α., Γερολυμάτος Α., Τορνιβούκας Γ., Τρούλος Μ., (1997). Πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης . Συγκριτική μελέτη μεταξύ διαιτητικής και φαρμακευτικής αντιμετώπισης. *Διατροφή και Διαιτολογία*, Περίοδος Β1 (1-2): 34-36.



2. **A ) Λαμβάνετε υπόψη σας το ιατρικό ιστορικό της εμμηνοπαυσιακής γυναίκας για να χορηγήσετε θεραπεία;**

ΝΑΙ

ΟΧΙ

**B ) Αν ναι, τι είδους θεραπεία χορηγείτε συνήθως σε γυναίκες με:**

Οστεοπενία; .....

Σύνδρομο δυσαπορρόφησης;.....

Υποθυρεοειδισμό;.....

Παχυσαρκία;.....

Οστεοπόρωση;.....

Σακχαρώδη διαβήτη;.....

Καρδιαγγειακά νοσήματα;.....

3. **Βάλτε σε σειρά προτεραιότητας, από το 1 – 6, τους παρακάτω παράγοντες που λαμβάνετε υπόψη πριν χορηγήσετε θεραπεία σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες;**

Ιατρικό ιστορικό

Ηλικία

Δευτερογενείς παράγοντες οστικής απώλειας

Βάρος

Παρενέργειες σκευασμάτων

Το μηχανισμό δράσης των ουσιών που χορηγείτε

4. **A ) Μαζί με τη θεραπεία που προτείνετε κάθε φορά, συγχρηγείτε δίαιτα;**

ΝΑΙ

ΟΧΙ

Σε ορισμένες περιπτώσεις, σε συνδυασμό με:

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (οιστρογόνα, προγεσταγόνα)

Σκευάσματα αλάτων ασβεστίου

- Σκευάσματα βιταμίνης D
- Σύμπλεγμα βιταμίνης D και ασβεστίου
- Άλλη θεραπεία:.....

**B ) Αν χορηγείτε δίαιτα, τη συστήνετε :**

- Εσείς
- Ανεξάρτητος διαιτολόγος

**Γ ) Στην περίπτωση που συστήνετε εσείς τη δίαιτα, τι είδους δίαιτα είναι;**

- Μία εξειδικευμένη διατροφή προσαρμοσμένη στις ανάγκες του ασθενή (όπως π.χ. δίαιτα 1500 θερμίδων)
- Γενικές διατροφικές οδηγίες, όπως π.χ. «αύξηση της πρόσληψης ασβεστίου»

**5. Θα παραπέμπате σε διαιτολόγο εμμηνοπαυσιακές γυναίκες:**

**A) Σε περίπτωση που αντιμετωπίζουν προβλήματα ασβεστιουρίας**

- ΝΑΙ
- ΟΧΙ

**B) Σε περίπτωση που αντιμετωπίζουν προβλήματα δυσφορίας από τη λήψη του σκευάσματος**

- ΝΑΙ
- ΟΧΙ

**Γ) Σε περίπτωση που αντιμετωπίζουν πρόβλημα δυσανοχής στη λακτόζη**

- ΝΑΙ
- ΟΧΙ

**6. Σύμφωνα με την άποψη σας, τι πιστεύετε πως θα πρέπει να ακολουθήσουν όσο αφορά τη διατροφή τους,**

**A ) γυναίκες που λαμβάνουν συμπληρωματικά σκευάσματα διατροφής (βιταμίνη D, ασβέστιο):**

	Αύξηση	Μείωση	Συνήθης πρόσληψη
Γαλακτοκομικά προϊόντα	.....	.....	.....
Λαχανικά	.....	.....	.....
Φρούτα	.....	.....	.....
Ψωμί, δημητριακά	.....	.....	.....
Κρέας	.....	.....	.....
Θαλασσινά, ψάρια	.....	.....	.....
Όσπρια	.....	.....	.....

**B) γυναίκες που ακολουθούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης:**

	Αύξηση	Μείωση	Συνήθης πρόσληψη
Γαλακτοκομικά προϊόντα	.....	.....	.....
Λαχανικά	.....	.....	.....
Φρούτα	.....	.....	.....
Ψωμί, δημητριακά	.....	.....	.....
Κρέας	.....	.....	.....
Θαλασσινά, ψάρια	.....	.....	.....
Οσπρια	.....	.....	.....

**7. Συγκεκριμένα όσο αφορά την ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου:**

A) Πόσες μερίδες ασβεστίου (ισοδύναμα γάλακτος) συστήνετε να προσλαμβάνουν με τη διατροφή τους γυναίκες που λαμβάνουν συμπληρωματικά σκευάσματα διατροφής (ασβέστιο, Βιταμίνη D):

- 1-2 μερίδες ασβεστίου ημερησίως
- Περισσότερες από 2 μερίδες ασβεστίου ημερησίως

B) Πόσες μερίδες ασβεστίου συστήνετε να προσλαμβάνουν με τη διατροφή τους εμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δε λαμβάνουν σκευάσματα:

- 1-2 μερίδες ασβεστίου ημερησίως
- Περισσότερες από 2 μερίδες ασβεστίου ημερησίως

**8. Όταν χορηγείτε διατροφικά συμπληρώματα (ασβέστιο και βιταμίνη D), τα χορηγείτε για:**

- 1 – 6 μήνες
- 6 – 12 μήνες
- μεγαλύτερο χρονικό διάστημα

**9. Χορηγείτε περισσότερο διατροφικά συμπληρώματα (ασβέστιο και βιταμίνη D):**

- Σε γυναίκες που βρίσκονται στο αρχικό στάδιο της εμμηνόπαυσης
- Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- Εξίσου ίδια χορήγηση και στις δύο περιπτώσεις, ανάλογα με το περιστατικό
- Δε χορηγείτε συμπληρώματα διατροφής

**10. Α) Πιστεύετε ότι ένας διαιτολόγος θα μπορούσε να βοηθήσει στην αντιμετώπιση των εμμηνοπαυσιακών προβλημάτων**

ΝΑΙ

ΟΧΙ

**Β) Αν ναι, πιστεύετε ότι μπορεί να βοηθήσει ενεργώντας:**

αυτόνομα

πάντα σε συνεργασία με το γιατρό



## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

---

FSH	Follicle Stimulating Hormone, θυλακιοτρόπος
LH	Luteotrophic Hormone, ωχρινοτρόπος
PRL	Prolactin, προλακτίνη
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
hCG	human chorionic gonadotropin
TSH	Θυροειδοτρόπος ορμόνη
ACTH	Φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη
F.D.A	Οργανισμός Τροφίμων και Ποτών
PROOF	Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
DRI	Dietary Reference Intakes
AAP	Αμερικανική ακαδημία της παιδιατρικής
NHANES	Εθνική έρευνα εξέτασης υγείας και διατροφής
AI	Επαρκείς προσλήψεις
NIH	Εθνικά ιδρύματα δήλωσης διασκέψεων ανάπτυξης και συναίνεσης υγείας
PTH	Παραθορμόνη

---

## ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### ΒΙΒΛΙΑ:

1. Anderson J.J. (2004). Minerals. In: Mahan LK, Escott-Stump S. *Food Nutrition & Diet Therapy* (11<sup>th</sup> Edition). Saunders, Philadelphia.
2. Committee on Medical Aspects of Food Policy (1991). 41 Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients for the United Kingdom. Belfast: TSO.
3. Doeren M. (2002). *Ορμονική υποκατάσταση σε Κλιμακτήριο και Εμμηνόπαυση, προτάσεις εξατομικευμένης θεραπείας*. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου.
4. Escott-Stump S. (2002). *Nutrition and Diagnosis – Related Care* (5<sup>th</sup> Edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
5. Fiatarone M., 2000, *Exercise, Nutrition and the Older Woman , Wellness for Women over Fifty*, New York, CRS PRESS
6. Gropper S., Smith J., Groff J (2007). *Διατροφή και μεταβολισμός*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
7. Heimburger D.C., Weinsier R.L. (1997). *Handbook of clinical nutrition* (3<sup>rd</sup> Edition). St. Louis: MOSBY.
8. Krummel D.A. (2004). Medical Nutrition Therapy in Cardiovascular Disease. In: Mahan LK, Escott-Stump S. *Food Nutrition & Diet Therapy*, (11<sup>th</sup> Edition). Philadelphia: Saunders.
9. Lucas B.L. (2004). Nutrition in Childhood. In: Mahan LK, Escott-Stump S. *Food Nutrition & Diet Therapy* (11<sup>th</sup> Edition). Philadelphia: Saunders.
10. McPhee S. (2000). *Παθολογική Φυσιολογία*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσα.
11. Page, Curtis, Sutter, Walker, Hoffman (2000). *Φαρμακολογία*, σελ. 287-304, 337-352. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης
12. Pettifor J.M., Prentice A., Cleaton-Jones P. (2008). Το σκελετικό σύστημα. Σε: *Διατροφή και Μεταβολισμός*, Gibney M.J., Macdonald I.A., Roche H.M. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
13. Rees M. (2003). The Menopause. In: *Gynecology* (3<sup>rd</sup> Edition). Edited by Show RW, Soutter WP, Stanton SL. London: Churchill Livingstone.
14. Sharp P. (2005). Minerals ad trace elements. In: Geissler C, Power H *Human Nutrition*, ed 11. Hungary: Churchill Livingstone Elsevier.
15. Shills M.E., Olson J.A., Shike M., Roos A.C. (1999). *Modern Nutrition in Health and Disease* (9<sup>th</sup> Edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
16. Shoback D.M, Strewler G.J. (2000). Οι διαταραχές των Παραθυρεοειδών Αδένων και ο Μεταβολισμός του Ασβεστίου. Σε: *Παθολογική Φυσιολογία*, McPhee S. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσα.
17. Spear B.A. (2004). Nutrition in Adolescence. In: Mahan LK, Escott-Stump S. *Food Nutrition & Diet Therapy* (11<sup>th</sup> Edition). Philadelphia: Saunders.
18. Stenchever, Droegemueller, Herbst, Mishell (2001). *Comprehensive Gynecology*. (4<sup>th</sup> Edition) Missouri: Mosby.

19. Tindall, V.R. (1996). *Εικονογραφημένη Γυναικολογία*. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου.
20. Δελαρουδής Σ., Αβραμίδης Α. (2003). Παραθορμόνη. Σε: *Ενδοκρινολογία* (τόμος Β). *Παραθυρεοειδείς – Μεταβολικά νοσήματα των οστών*. Θεσσαλονίκη: Studio Press.
21. Δρ. Καλδρυμίδης Φ., δρ. Τρόβας Γ., δρ. Γώγου Λ., δρ. Σκαραντάβος Γ., (2004). *Οστεοπόρωση*, Αθήνα, Μονογραφίες ΕΛ.Ι.ΟΣ
22. Δρεπανιά Λ. (2000). *Ανατομία*. Αθήνα: Susaeta Εκδοτική Α.Ε.
23. Θεοχαρίδης Θ.Κ, Sawin C.T., Τόλης Γ.Ι. (2001). Ορμόνες και παράγοντες που επηρεάζουν την ενδοκρινική λειτουργία και ομοιόσταση. Σε: *Φαρμακολογία, Βασικές έννοιες στην κλινική πράξη*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας.
24. Κανέλλου Α. (2003). Η Διατροφή των Ενηλίκων. Σε: *Η διατροφή στα στάδια της ζωής*, Ζαμπέλας Α. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
25. Κήτα Μ., Αβραμίδης Α. (2003). Καλσιτονίνη. Σε: *Ενδοκρινολογία* (τόμος Β). *Παραθυρεοειδείς – Μεταβολικά νοσήματα των οστών*. Θεσσαλονίκη: Studio Press.
26. Λυρίτης Γ.Π, (2003). *Διαφορική διάγνωση και θεραπευτικά σχήματα στη οστεοπόρωση*, Αθήνα, Μονογραφίες ΕΛ.Ι.ΟΣ
27. Μπατρίνος Μ (1999). *Σύγχρονη Ενδοκρινολογία*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
28. Μπόντης Ι.Ν. (2007). *Βασικές γνώσεις μαιευτικής και γυναικολογίας*. Θεσσαλονίκη: University Studio Press.
29. Παπαδοπούλου Ε., Αβραμίδης Α. (2003). Διαιτητικοί παράγοντες στη σκελετική ανάπτυξη. Σε: *Ενδοκρινολογία* (τόμος Β). *Παραθυρεοειδείς – Μεταβολικά νοσήματα των οστών*. Θεσσαλονίκη: Studio Press.
30. Πλευράκη Ε., Αβραμίδης Α. (2003). Γήρας και οστά. Σε: *Ενδοκρινολογία* (τόμος Β). *Παραθυρεοειδείς – Μεταβολικά νοσήματα των οστών*. Θεσσαλονίκη: Studio Press.
31. Σαλμανίδης Σ.Σ., Γραμμένα Π.Δ. (2001). *Η γυναίκα μετά τα σαράντα. Προσαρμογή στην κλιμακτήριο και εμμηνόπαυση για βελτίωση της ζωής της*. Αθήνα: Η. Καύκας Medical Publications
32. Σκουρολιάκου Μ., Πανίδης Δ. (2007). Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων- Τροφών. Σε: *Κλινική Διαιτολογία και Διατροφή με στοιχεία παθολογίας*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης.
33. Σώμαλη Μ., Τζοΐτη Μ., Γουλής Δ.Γ., Αβραμίδης Α. (2003). Βιταμίνη D και μεταβολίτες. Σε: *Ενδοκρινολογία* (τόμος Β). *Παραθυρεοειδείς – Μεταβολικά νοσήματα των οστών*. Θεσσαλονίκη: Studio Press.
34. Χαρσούλης Φ. (1998). *Κλινική Ενδοκρινολογία*. Θεσσαλονίκη: University Studio Press.
35. Χρυσόχου Χ.Α., Ζαμπέλας Α., Δοντάς Α.Σ. (2003). Η Διατροφή στην Τρίτη Ηλικία. Σε: *Η διατροφή στα στάδια της ζωής*, Ζαμπέλας Α. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
36. Παπανικολάου Γ. (2002). *Σύγχρονη διατροφή και διαιτολογία. Δίαιτες για όλες τις παθήσεις* 5<sup>η</sup> έκδοση . Αθήνα: εκδόσεις Θυμάρι.

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΑΡΘΡΑ:

37. Barrett-Connor E., Mosca L., Collins P., Geiger M.J., Grady D., Kornitzer M., McNabb M. and Wenger N. (2006). Effects of Raloxifene on Cardiovascular Events and Breast Cancer in Postmenopausal Women. *The new England journal of medicine*, 355(2): 125-137.
38. Basaria S., Nguyen T., Rosenson R., Dobs A. (2002) Effect of methyl testosterone administration on plasma viscosity in postmenopausal women. *Clinical Endocrinology* , 57: 209-214.
39. Black D., Greenspan S., Ensryd K., Palermo L., McGowan J., Lang T., Garner P., Bouxsein M., Bilezikian J., Rosen C., for the PaTH Study Investigators. (2003). The Effects of Parathyroid Hormone and Alendronate Alone or in Combination in Postmenopausal Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine* , 349(13):1207-1215.
40. Black DM., Thompson DE., Bauer DC, et al (FIT Research Group). (2000). Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 85: 4118-4124.
41. Chesnut C., Majumdar S., Shields A., Newitt D., Laschansky E., Kriegman A., Olson M., Hornig F., Azrla M., Richardson P., Mindeholm L (2003). Salmon Calcitonin Nasal Spray (CT-NS) May Reserve/ Improve Trabecular Microarchitecture (TMA) in The Distal Radius through 2 Years in Postmenopausal Osteoporotic Women (PM-OP) High Resolution MRI (HR-MRI) Results from the QUEST Study. *Journal of bone and mineral research*, 18(2):SI-5463.
42. Chesnut CH., Silverman S., Andriano K., Genant H., Gimona A., Harris S., Kiel D., Leboff M., Maricic M., Miller P., Moniz C., Peacock M., Richardson P., Watts N., Baylink D. (2000). A Randomized Trial of Nasal Spray Salmon Calcitonin in Postmenopausal Women with Established Osteoporosis: The PROOF Study. *American Journal of Medicine*: 267-276.
43. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative re-analysis of data from 49 epidemiological studies involving 51,977 women with breast cancer and 107,283 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
44. Cummings SR., Esckert S., Krueger KA., Grady D., Powles TJ., Cauley JA., Norton L., Nickelsen T., Bjarnason NH., Morrow M., Lippman ME., Black D., Glusman JE., Costa A., Jordan VC (1999). The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. *Jama*, 281: 2189- 219.
45. Delmas P., Ensrud K., Adachi J., Harper K., Sarkar S., Gennari C., Reginster J-Y. , Pols h., Recker R., Harris S., Wu W., Genant H., Black D. and Eastell R., for the multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) investigators (2002). Efficacy of Raloxifene on Vertebral Fracture Risk Reduction in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Four-Year Results from a Randomized Clinical Trial . *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87(8): 3609–3617.

46. Doren M., Rubig A., Coelingh B., Herjan JT., Hoizgreve W., (2000). Resistance of pelvic arteries and plasma lipids in postmenopausal women: competitive study of tibolone and continuous combined estradiol and norethidrone acetate replacement therapy. *American Journal of Obstetrics Gynecology*. 183(3): 575-582.
47. Greenspan S., Resnick N., Parker R. (2005). Early Changes in Biochemical Markers of Bone Turnover Are Associated with Long-term Changes in Bone Mineral Density in Elderly Women on Alendronate, Hormone Replacement Therapy, or Combination Therapy: a Three-Year, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 90(5):2762-2767.
48. Hanggi W., Lippuner K., et al. (1997). Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein (a): a randomized study. *British journal of Obstetrics and Gynecology*. 104:708-717.
49. Harris S., Eriksen E., Davinson M., Ettinger M., Moffett A., Baylink D., Crusan C., Chines A. (2002). Επίδραση συνδυασμού θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης και ριζενδρονάτης στην οστική πυκνότητα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. *Θέματα μαιευτικής – γυναικολογίας*, 2: 152-155.
50. Heaney R.P., Weaver C.M. (2003). Calcium and vitamin D. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 32: 181-194.
51. Jacobs DR., Mebane IL., Bangdiwala SL., Criqui MH., Tyroler HA. (1990). High Density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol*. 131: 32-47.
52. Kelsey JL, Whittemore AS (1994). Epidemiology and primary prevention of cancers of the breast, endometrium, and ovary. A brief overview. *Ann Epidemiol*, 4: 89-95.
53. Lane N.E., Sanchez S, Modin G.W., Genant H.K., Pierini E., Arnaud C.D. (1998). Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroidinduced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Investigation* 102:1627-1633.
54. Lindsay R, Nieves J, Formica C, et al. (1997). Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 350: 550-555.
55. Lips P. (2006). Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, 92: 4-8.
56. Martina V, Bruno A., Origlia C., Gaia D., Truccot F., Pescarmonat G. (2002). Transdermal oestradiol replacement therapy enhances platelet constitutive nitric oxide synthase activity in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology*, 57, 371-375.
57. Martino S., et al (2004). Raloxifene lowers breast cancer risk after menopause, study 1 , *San Antonio breast cancer symposium*, abstract #22

58. Olson H., Bladstroem A., Ingvar C., Moeller T. (2001). A population based cohort study of HRT use and breast cancer in southern Sweden. *British Journal of Cancer*; 85: 674-7.
59. Olsson H., Bladstroem A., Ingvar C. (2003). Are Smoking-Associated Cancers Presented or Postponed in Women Using Hormone Replacement Therapy? *Obstetrics and Gynecology*, 102 (3): 565-570.
60. Qu Y., Wong M., Thiebaud D., Stock J.(2005). The effect of raloxifene therapy on the risk of new clinical vertebral fractures at three and six months: a secondary analysis of the MORE trial. *Current Medical Research and opinion*, 21(12): 1955-1959.
61. Reimer R.A., Debert C.T., House J.L., Poulin M.J. (2005) Dietary and metabolic differences in pre- versus postmenopausal women taking or not taking hormone replacement therapy. *Physiology & Behavior*, 84, 303-312
62. Siris ES., Harris ST., Eastell R., Zanchetta JR., Goemaere S., Diez- Perez A., Stock JL., Song J., Qu Y., Kulkarni PM., Siddhanti SR., Wong M., Cummings SR., (2005). Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for bone and mineral research* , 20(9): 1514-24.
63. Turner R.T., Sibonga J.D. (2001). Effects of alcohol use and estrogen on bone. *Alcohol research and health* , 25: 4, 276-281.
64. Wu F., Ames R., Judy Clearwater J., Evans M.C., Gamble G. and Reid I.R. (2002). Prospective 10-year study of the determinants of bone density and bone loss in normal postmenopausal women, including the effect of hormone replacement therapy. *Clinical Endocrinology*, 56: 703-711.
65. Γεωργακόπουλος Π. (2003). Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης: Ένας ακόμα θεσμός κλονίζεται. *Θέματα μαιευτικής – γυναικολογίας*. 3: 261-265.
66. Ιατράκης Γ., Μαυρίκιος Γ., Σακελλαρόπουλος Γ., Διακάκης Ι., Κουρούνης Γ., Γιαννίκος Λ., Σαβιολάκης Α., Γερολυμάτος Α., Τορνιβούκας Γ., Τρούλος Μ., (1997). Πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης . Συγκριτική μελέτη μεταξύ διαιτητικής και φαρμακευτικής αντιμετώπισης. *Διατροφή και Διαιτολογία*, Περίοδος Β 1 (1-2): 34-36.
67. Καλανταρίδου Σ. (2003). Πρόωρη ωθηκική ανεπάρκεια ή πρόωρη εμμηνόπαυση; Ελληνικό Περιοδικό Γυναικολογίας και Μαιευτικής, 2, 2: 121-124.
68. Καλογερόπουλος Γ., Πετρογιαννόπουλος Κ., Καλογερόπουλος Σ., Καμπάς Ν., Γκάγκος Σ., Πολενάκης Ρ. (2004). Τα αποτελέσματα 5ετούς χορήγησης Τιβολόνης στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. *Ελληνικό περιοδικό Γυναικολογίας& Μαιευτικής*. 3(1): 59-68.
69. Κελλαρτζής Δ., Χατζηγεωργίου Κ., Τσολακίδης Δ., Παπαδόπουλος Ν., Μπόντης Ι.Ν. (2006). Φυτοιστρογόνα: μεταβολισμός και πεδία εφαρμογών. *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία*, 18(1):56-60.
70. Μηλιώνης Χ., Κιόρτσης Δ., Ελισαφ Φ., (2003). Ο ρόλος της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στην καρδιαγγειακή νόσο. Ερωτήματα και απαντήσεις. *Αρχεία ελληνικής ιατρικής*, 20(6): 574-582.

71. Πανίδης Δ., Μακέδου Κ., Κούρτης Α.(2001). Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης στο κατάφλι του 21<sup>ου</sup> αιώνα. *Εφηβική γυναικολογία αναπαραγωγή και εμμηνόπαυση*. 13(1): 25-40.
72. Σαλμανίδης Α., Γραμμενά Π. (2003). Άγχος και κατάθλιψη στην κλιμακτήριο – εμμηνόπαυση. *Θέματα Μαιευτικής – Γυναικολογίας*, τόμος ΙΖ, τ-4:382-384.
73. Σύριος ΚΔ (2002). Εκτίμηση της ορμονικής υποκατάστασης στην Ελλάδα, συμμόρφωση και εξέλιξη της λιπιδαιμίας υπό οιστρο(προγεστα)γόνα και τιβολόνη. *Θέματα Μαιευτικής και Γυναικολογίας* . 266-271.
74. Τζανάκης Χ.Ε., Λιόση Α.Ι. (2000). Οι εξάψεις της κλιμακτηρίου. Παθογένεια και διαφορική διάγνωση. *Εφηβική Γυναικολογία Αναπαραγωγή και Εμμηνόπαυση*, 12(2): 110-119.
75. Τζιγγούνης Β.Α. (2002). Εμμηνόπαυση και ποιότητα ζωής. *Θέματα Μαιευτικής – Γυναικολογίας*, τόμος ΙΣΤ, τ-3:171-172.