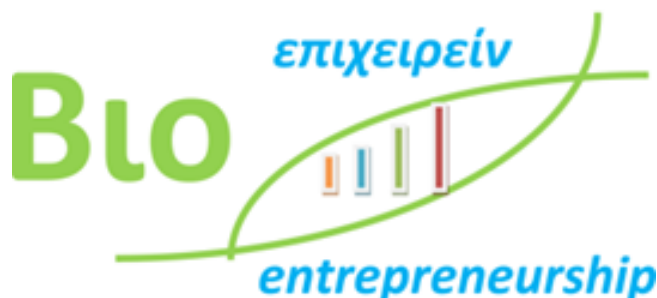




ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

**ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Συμπληρώματα Διατροφής για Μυοσκελετικές
Παθήσεις. Ανασκόπηση Βιοδραστικών Συστατικών**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΖΟΥΜΠΟΥΛΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ
ΤΕΧΝΙΚΟΣ ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ: ΜΠΑΡΔΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ, CEO LIFE NLB Ltd**

ΣΑΡΗΣΧΟΛΗΣ ΣΤΡΑΤΟΣ
A.M. 00056
ΑΘΗΝΑ 2021



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY

NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION
INSTITUTE OF CHEMICAL BIOLOGY

INTERSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES
IN
BIOENTREPRENEURSHIP



MASTER THESIS

**Dietary Supplements Related to Musculoskeletal Diseases. A
review of bioactive components**

SUPERVISOR: ASSOCIATE PROFESSOR ZOUMPOULAKIS PANAGIOTIS

TECHNICAL ADVISOR: BARDAKIS NIKOLAOS, CEO LIFE NLB Ltd

SARISCHOLIS STRATOS

A.M. 00056

ATHENS 2021

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στο

ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ

που απονέμει το Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, σε συνεργασία με το Ινστιτούτο Χημικής Βιολογίας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών.

Εγκρίθηκε την από την τριμελή

εξεταστική επιτροπή:

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
ΖΟΥΜΠΟΥΛΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
ΖΩΓΡΑΦΟΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ	ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΕΡΕΥΝΩΝ	
ΚΑΤΣΙΛΑ ΘΕΟΔΩΡΑ	ΕΝΤΕΤΑΛΜΕΝΗ ΕΡΕΥΝΗΤΡΙΑ	

Περιεχόμενα

Έρευνα Αγοράς για τα Συμπληρώματα Διατροφής που Αφορούν τις Παθήσεις του Μυοσκελετικού Συστήματος	1
Market Research for Dietary Supplements Related to Musculoskeletal Diseases ..	2
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ.....	5
ABSTRACT	7
KEYWORDS.....	7
ΣΚΟΠΟΣ	8
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1.1 Γενικά για τα Συμπληρώματα Διατροφής.....	11
1.2 Σημασία της Έρευνας για τα Συμπληρώματα Διατροφής	12
1.2.1 Ποιότητα	12
1.2.2 Ασφάλεια	13
1.2.3 Αποτελεσματικότητα	14
2. Μυοσκελετικές Παθήσεις.....	15
2.1 Αξιολογήσεις των Μυοσκελετικών Παθήσεων και των Συμπληρωμάτων Διατροφής.....	16
2.2 Ασβέστιο και Υγεία των Οστών	18
2.3 Βιταμίνη D και Μυοσκελετικό Σύστημα	21
2.4 Μελέτες με άλλα Συμπληρώματα Διατροφής.....	24
3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ	31
ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ	34
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	35

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στόχος: Ο στόχος παρούσας έρευνας ήταν να συνοψίσει τις επιστημονικές πληροφορίες από κλινικές μελέτες σχετικά με τη χρήση και επίδραση μικροθρεπτικών συστατικών σε μυοσκελετικές παθήσεις: οστά, σκελετικός μυς αλλά και γνωσιακή λειτουργία.

Αποτελέσματα: Στη βιβλιογραφία βρέθηκαν και επιλέχθηκαν 12 σχετικές θετικές μελέτες (1 διεθνών οδηγιών / συστάσεων, 1 συστηματική ανασκόπηση, 7 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και 3 προοπτικές μελέτες κοόρτης). Αυτές οι μελέτες κατέληξαν σε κατάλληλες επιστημονικές αποδείξεις μόνο για 12 μικροθρεπτικά συστατικά, όσον αφορά τη βελτίωση της μυοσκελετικής υγείας και / ή της γνωσιακής λειτουργίας σε ηλικιωμένους: ασβέστιο, μαγνήσιο, ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, κάλιο, βιταμίνη Β6, βιταμίνη Β9, βιταμίνη Β12, βιταμίνη C, βιταμίνη D, βιταμίνη E, βιταμίνη Κ2 και ψευδάργυρος.

Συμπέρασμα: Επιλεγμένα μικροθρεπτικά συστατικά σε επαρκείς δόσεις μπορεί να έχουν βοηθητικό ρόλο στη μυοσκελετική υγεία και τις γνωσιακές λειτουργίες σε άτομα με μυοσκελετικές παθήσεις.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Συμπληρώματα διατροφής, διατροφικά φαρμακευτικά προϊόντα, γήρανση, μυοσκελετικές παθήσεις, γνωστική λειτουργία.

ABSTRACT

Objective: The aim of the present study was to summarize the scientific information from clinical studies on the use and effect of micronutrients in musculoskeletal disorders: bones, skeletal muscle and cognitive function.

Results: 12 relevant positive studies were selected from the literature (1 international guidelines / recommendations community, 1 systematic review, 7 randomized controlled trials and 3 prospective cohort studies). It was shown that only 12 micronutrients have resulted in adequate scientific evidence for improving musculoskeletal health and / or cognitive function in the elderly: calcium, magnesium, omega-3 fatty acids, potassium, vitamin B6, vitamin B9, vitamin B12, vitamin C, vitamin D, vitamin E, vitamin K2 and zinc.

Conclusion: Specific micronutrients in adequate doses may play a supportive role in musculoskeletal health and cognitive functions in people with musculoskeletal disorders.

KEYWORDS

Nutritional supplements, nutritional medicines, aging, musculoskeletal disorders, cognitive function.

ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι μία ανασκόπηση των βιοδραστικών συστατικών που ενυπάρχουν σε συμπληρώματα διατροφής, και τα οποία δρουν βελτιωτικά σε ασθενείς που υποφέρουν από μυοσκελετικές παθήσεις.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στις αρχές του εικοστού αιώνα, το επίπεδο της γνώσης σχετικά με ασθένειες που συνήθως οφείλονταν σε διατροφική ανεπάρκεια οδήγησε στην υπόθεση ότι υπήρχαν συστατικά (που δεν είχαν ακόμη ανακαλυφθεί) τα οποία πιθανότατα περιλαμβάνονταν στη διατροφή, σε μικρές ποσότητες απαραίτητες για τη διατήρηση της βέλτιστης κατάστασης της υγείας των ζώων εκτροφής και των ανθρώπων (Dagogo-Jack S.1957). Το 1911, ο Casimir Funk, Πολωνός βιοχημικός, επιβεβαίωσε ότι αυτά τα μικροθρεπτικά συστατικά είχαν αμινικό χαρακτήρα και τα ονόμασαν ζωτικές αμίνες (Funk C 1911). Στη συνέχεια, ο καθηγητής Elmer McCollum πραγματοποίησε μελέτη σε ποντίκια που τρέφονταν επιπλέον της συνηθισμένης τροφής, με βούτυρο και λάδι. Αυτό οδήγησε σε βελτίωση της υγείας τους, υποδηλώνοντας ότι το συμπλήρωμα περιείχε ουσιαστικούς παράγοντες για την πρόληψη ξηροφθαλμίας και για την ανάπτυξή τους (McCollum EV, 1913). Με βάση την προηγούμενη εργασία του Funk, ο McCollum πρότεινε αυτά τα συστατικά να οριστούν ως βιταμίνες (McCollum EV 1916). Σήμερα, είναι γνωστό ότι οι βιταμίνες παίζουν βασικό ρόλο στη φυσιολογική ρύθμιση του οργανισμού. Ωστόσο, και άλλα μικροθρεπτικά συστατικά θα πρέπει απαραίτητα να συμπεριλαμβάνονται στη διατροφή, ιδίως σε ηλικιωμένους. Ως εκ τούτου, το αυξανόμενο ενδιαφέρον για την πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών οδήγησε σε αυξανόμενη ανάγκη για διατροφικά συμπληρώματα. Το 1994, ο αμερικανικός οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων (FDA) εισήγαγε το νόμο για τα συμπληρώματα διατροφής και υγείας DSHEA (Dietary Supplement Health and Education Act) σύμφωνα με τον οποίο, τα συμπληρώματα διατροφής ορίζονται ως προϊόντα - όχι συμβατικά τρόφιμα - που περιέχουν βιταμίνες, μέταλλα, αμινοξέα, που προορίζονται να συμπληρώσουν τη διατροφή αυξάνοντας τη συνολική ημερήσια πρόσληψη αυτών των συστατικών (FDA/CFSAN 2016). Προηγουμένως, ο Stephen De Felice είχε ήδη εισαγάγει τον όρο «nutraceutical» για να ορίσει τα τρόφιμα (ή μέρη ενός τροφίμου) που παρέχουν οφέλη για την υγεία, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης ή/και της θεραπείας μιας ασθένειας. Επινόησε αυτόν τον όρο από τη σύντηξη των λέξεων διατροφή (nutrition) και φάρμακα (pharmaceuticals), που χρησιμοποιούνται συνήθως στο μάρκετινγκ χωρίς ρυθμιστικό ορισμό (DeFelice S, 1989). Πιο πρόσφατα, τα προϊόντα nutraceuticals ορίστηκαν ως προϊόντα που περιλαμβάνουν μια συμπυκνωμένη μορφή μιας βιοδραστικής ουσίας, η οποία προήλθε αρχικά από ένα τρόφιμο, αλλά υπάρχει σε ένα υπόστρωμα εκτός τροφής, και χρησιμοποιείται για τη

διατήρηση ή τη βελτίωση της κατάστασης της υγείας σε δόσεις που υπερβαίνουν αυτές που λαμβάνονται από τα συμβατικά τρόφιμα (Zeisel SH, 1999). Στην ελληνική ορολογία τα nutraceuticals ονομάζονται διατροφοδραστικά συστατικά ή διατροφοφάρμακα ωστόσο στη γενικότερη θεώρησή τους συγκαταλέγονται στα συμπληρώματα διατροφής. Ωστόσο, δεν υπάρχει κοινή συμφωνία σχετικά με τη χρήση του όρου nutraceutical ή του συμπληρώματος διατροφής, όπως προκύπτει αναζητώντας τον όρο Συμπληρώματα διατροφής στο PubMed (χρησιμοποιώντας τη λειτουργία MeSH). Υποτίθεται ότι τα περισσότερα από τα διατροφοδραστικά προϊόντα έχουν πολλαπλές φυσιολογικές ευεργετικές επιδράσεις (Rajasekaran A, 2008), καθώς εμπλέκονται σε διάφορες βιολογικές οδούς για τη διατήρηση της καλής κατάστασης της υγείας. Ωστόσο, δεν υπάρχει κοινή συμφωνία για τη χρήση αυτών των συστατικών, ιδίως όσον αφορά την επαρκή ποσότητα και ασφάλεια. Η σύγχρονη διατροφή στις Δυτικές χώρες δεν φαίνεται να οδηγεί σε επαρκή πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών, όπως φαίνεται από τα πρόσφατα στοιχεία των Κέντρων Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ για την Εθνική Έρευνα για την Υγεία και τη Διατροφή (NHANES) που επιβεβαιώνουν ότι πάνω από το 25% του πληθυσμού των ΗΠΑ είχε ανεπαρκή πρόσληψη βιταμινών A, C, D και E, ασβεστίου, μαγνησίου και καλίου στη διατροφή τους (Fulgoni VL 2011). Ως εκ τούτου, η αγορά συμπληρωμάτων διατροφής έχει εξαπλωθεί σε όλο τον κόσμο, όπως φαίνεται από τα δεδομένα των ΗΠΑ, με μια αγορά εκτιμώμενη σε περίπου \$ 68 δισεκατομμύρια (Moyer MW, 2014). Επίσης, η ιταλική εταιρεία Nutraceutical (SINut) σημείωσε αύξηση 15-20% ετησίως στις πωλήσεις στην Ιταλία (SINut 2012). Αυτή η συνεχής ανάπτυξη στην αγορά μπορεί να οφείλεται στην πρόοδο της τεχνολογίας τροφίμων και της διατροφής (Prabu SL 2012) και στην προτίμηση για παραγωγή διατροφικών φαρμάκων έναντι φαρμάκων σε φαρμακευτικές και βιοτεχνολογικές εταιρείες (Kalra EK 2003). Η ενεργός γήρανση είναι ένας από τους κύριους στόχους συμπληρωμάτων διατροφής, όπως φαίνεται από τις αυξανόμενες πωλήσεις πολυβιταμινών, μετάλλων και βιταμινών του συμπλέγματος B που στοχεύουν σε αυτόν τον συγκεκριμένο πληθυσμό (Schmidt C 2014). Επιπλέον, η γήρανση θα αποτελέσει σημαντικό ζήτημα για τα συστήματα δημόσιας υγείας τα επόμενα χρόνια, επειδή ο ηλικιωμένος πληθυσμός αυξάνεται συνεχώς, όπως φαίνεται από τα δημογραφικά δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), επιβεβαιώνοντας ότι τα άτομα ηλικίας ≥ 60 ετών θα είναι τριπλάσια έτος το 2050, με τον υποπληθυσμό ηλικίας άνω των 85 ετών να αυξάνεται ταχύτερα από όλους τους άλλους (WHO 2015). Σήμερα, στην Ιταλία, άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών αντιπροσωπεύουν περισσότερο από το 20% του συνολικού πληθυσμού και αναμένεται να υπερβούν το 32% έως τα επόμενα 30 χρόνια (ISTAT 2011).

Η γήρανση σχετίζεται με μια μεταβολή πολλών φυσιολογικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένης της μυοσκελετικής απόδοσης, της γνωσιακής λειτουργίας και της οστικής απώλειας. Είναι γνωστό ότι η οστική απώλεια που συνδέεται με την ηλικία σχετίζεται με ανεπάρκεια βιταμίνης D (Eastell R, 1991), αν και έχει φανεί πως και άλλες βιταμίνες και ανόργανα άλατα ενδέχεται να εμπλέκονται στη διατήρηση της υγείας των οστών (Dai Z, 2013) σε αντίθεση με την προοδευτική φθορά μυϊκής μάζας και δύναμης στους ηλικιωμένους (Syed FA 2010). Επιπλέον, σημαντικό ρόλο στην προοδευτική ατροφία του εγκεφάλου (Resnick SM 2003), ιδίως στην ήπια γνωσιακή εξασθένηση (MCI) (Jack CR Jr 2005, Ries ML, 2008), διαδραμάτισε η ανεπαρκής διατροφική πρόσληψη βιταμινών του συμπλέγματος B, γεγονός που υποδηλώνει ότι η πρόσληψη αυτών των στοιχείων μπορεί να έχει ευεργετικές επιδράσεις στη γνωσιακή λειτουργία σε αυτόν τον πληθυσμό (Smith AD 2010). Ο κύριος στόχος αυτής της εργασίας ήταν να συνοψίσει την κατάσταση της τεχνολογίας σχετικά με το ρόλο των μικροθρεπτικών συστατικών, που διατίθενται επί του παρόντος στο εμπόριο, επισημαίνοντας ποια από αυτά, υποστηριζόμενα από το Evidence-Based Medicine (EBM), μπορούν να βελτιώσουν αποτελεσματικά τα βιολογικά και λειτουργικά συστήματα των ηλικιωμένων ατόμων όπως τα οστά, το σκελετικό μυ και το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ).

1.1 Γενικά για τα Συμπληρώματα Διατροφής

Το πρόβλημα που υπάρχει όσον αφορά τα συμπληρώματα διατροφής, είναι ότι δεν υπάρχει διεθνής συμφωνία για το πώς ορίζεται η κατηγορία προϊόντων που είναι γνωστά ως συμπληρώματα διατροφής ή φυσικά προϊόντα υγείας (NHP). Για παράδειγμα, ένα προϊόν που θεωρείται συμπλήρωμα διατροφής και ορίζεται ως τροφή στις ΗΠΑ, σε άλλο κράτος μπορεί να θεωρηθεί συμπλήρωμα διατροφής ή θεραπευτικό προϊόν (συνταγογραφούμενο φάρμακο) (Kantor E.D 2016). Η κατάσταση είναι ακόμη πιο περίπλοκη σε χώρες όπως η Κίνα ή η Ινδία που έχουν ένα υφιστάμενο κανονιστικό πλαίσιο για την παραδοσιακή ιατρική που περιλαμβάνει ακόμα και τη χρήση μη κατεργασμένων βοτάνων στο πλαίσιο θεραπευτικών προσεγγίσεων (Marik P.E 2012).

Μια άλλη πρόκληση είναι ότι ενώ η επιστημονική κοινότητα επιδιώκει μεταξύ άλλων την προστασία των καταναλωτών, οι καταναλωτές έχουν τη δυνατότητα να επιλέξουν ελεύθερα μέσα από μία μεγάλη ποικιλία προϊόντων που κυκλοφορούν στην αγορά με ό,τι συνεπάγεται αυτό για την υγεία τους. Επιπροσθέτως, ακόμη και σε χώρες με παρόμοιες κουλτούρες, νομικά συστήματα και επίπεδα οικονομικής ανάπτυξης, οι

κανονισμοί που ισχύουν για τα συμπληρώματα διατροφής διαφέρουν σημαντικά (Manson J.E., 2016).

Μία άλλη πτυχή του ζητήματος αφορά το εύρος των απόψεων που επικρατούν σε σχέση με τα συμπληρώματα διατροφής. Ενώ ορισμένες εποπτικές αρχές μπορεί να υποστηρίζουν ότι αυτά τα προϊόντα πρέπει να εξεταστούν με παρόμοιο τρόπο με τα συμβατικά φάρμακα και τρόφιμα, άλλες πιστεύουν ότι απαιτείται μια πιο προσεκτική προσέγγιση δεδομένου ότι συχνά υπάρχει μια παραδοσιακή ή ιστορική βάση για τα προϊόντα αυτά. Η κατάσταση έχει γίνει ακόμη πιο περίπλοκη λόγω των αυξημένων κερδών από τις πωλήσεις συμπληρωμάτων διατροφής παγκοσμίως, της αυξημένης συμμετοχής ενός αναπτυσσόμενου βιομηχανικού κλάδου που τα παράγει και της εισαγωγής πολλών νέων και καινοτόμων προϊόντων στην αγορά (Balentine D.A 2015).

1.2 Σημασία της Έρευνας για τα Συμπληρώματα Διατροφής

Μέχρι πρόσφατα, τα επιστημονικά στοιχεία που αφορούσαν τα συμπληρώματα διατροφής ήταν πολύ περιορισμένα (Kantor E.D 2016). Ωστόσο, η ζήτηση έχει αυξηθεί δραματικά τα τελευταία 20 χρόνια (Marik P.E 2012), ως επακόλουθο της αύξησης του ενδιαφέροντος των καταναλωτών (Manson J.E 2016). Ταυτόχρονα, η εφαρμογή πολλών επιστημονικών μεθόδων που αφορούν τη βελτιωτική δράση των συμπληρωμάτων διατροφής έχει εξελιχθεί ραγδαία. Η αγορά των συμπληρωμάτων διατροφής γίνεται όλο και περισσότερο γνωστή διεθνώς, καθιστώντας απαραίτητη τη συνεργασία των ρυθμιστικών αρχών, καθώς οι αποφάσεις που λαμβάνει η κάθε χώρα, επηρεάζουν όλα τα κράτη. Δεδομένου ότι τα προϊόντα καταναλώνονται παγκοσμίως, ήδη διατυπώνονται προτάσεις για διεθνή πρότυπα ποιότητας.

1.2.1 Ποιότητα

Η προμήθεια πρώτων υλών που χρησιμοποιούνται στα συμπληρώματα διατροφής υπερέβαινε τη διαθεσιμότητα του εκπαιδευμένου προσωπικού για την ανάλυσή τους (Betz J.M 2017). Για παράδειγμα, το 1994, ο νόμος για τα συμπληρώματα διατροφής και την υγεία (DSHEA) έγινε για πρώτη φορά νόμος στις ΗΠΑ. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα, περίπου 600 κατασκευαστές συμπληρωμάτων διατροφής στην Αμερική να παράγουν περίπου 4000 προϊόντα. Μέχρι το 2000, περισσότερα από 29.000 συμπληρώματα διατροφής διακινούνταν στην αγορά των ΗΠΑ, αλλά λίγα από αυτά που κυκλοφορούσαν στο εμπόριο είχαν πιστοποιηθεί. Η εξάπλωση του εμπορίου των

συμπληρωμάτων διατροφής ήταν πλέον εμφανής σε διεθνές επίπεδο. Για παράδειγμα, υπάρχουν αναφορές ότι πάνω από 100.000 αιτήσεις που αφορούσαν άδειες παρασκευής συμπληρωμάτων διατροφής έχουν εγκριθεί στον Καναδά από το 2005. Η ανάγκη για ύπαρξη πρωτοκόλλων διασφάλισης της ποιότητας εξακολουθεί να υπάρχει μέχρι σήμερα, καθώς αυτή τη στιγμή εκτιμάται ότι περισσότερα από 85.000 προϊόντα συμπληρωμάτων διατροφής διατίθενται στην αγορά των ΗΠΑ (Mudge E.M 2016, Orhan I.E.,2016).

Το πρώτο βήμα είναι ο προσδιορισμός των συστατικών (AOAC 2012). Η ταυτοποίηση των φυτών που χρησιμοποιούνται αποτελεί μια ιδιαίτερη πρόκληση. Ακόμα και όταν χρησιμοποιούνται ολόκληρα φυτά ή συγκεκριμένα μέρη φυτών, και η ακριβής διαδικασία παρασκευής είναι γνωστή, η ποιότητα των εκχυλισμάτων και των μειγμάτων είναι δύσκολο να εξακριβωθεί. Οι υπάρχουσες αναλυτικές μέθοδοι που αφορούν τη διερεύνηση των βιοδραστικών συστατικών στα συμπληρώματα διατροφής είναι χρήσιμες, αλλά πρέπει να αναπτυχθούν συγκεκριμένες μέθοδοι αναλυτικής χημείας (Dwyer J.T 2007). Τα βιοδραστικά συστατικά στα συμπληρώματα διατροφής διαφέρουν από αυτές των τροφίμων, καθώς οι μορφές, οι συνδυασμοί, οι δόσεις στις οποίες καταναλώνονται, καθώς και οι συνθήκες υπό τις οποίες χρησιμοποιούνται, ενδέχεται να διαφέρουν. Οι αναλυτικές τεχνικές για άλλα βιοδραστικά συστατικά που περιέχονται στα συμπληρώματα διατροφής είναι ακόμη πιο περίπλοκες, επειδή η δραστική ένωση (εις) είναι συχνά άγνωστη/ες. Ακόμη και όταν η σύσταση είναι γνωστή, ενδέχεται να μην υπάρχουν έγκυρες αναλυτικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό του περιεχομένου της. Τα υλικά αναφοράς συχνά δεν είναι διαθέσιμα έτσι ώστε να γίνει σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων, για ερευνητικούς σκοπούς και για παρακολούθηση των δεδομένων που αφορούν τη διασφάλιση της ποιότητας.

1.2.2. Ασφάλεια

Ήδη στις ΗΠΑ και τον Καναδά, υπάρχουν δείκτες όπως οι EAR (Estimated Average Requirement), RDA (Recommended Dietary Allowance), UL (Tolerable Upper Intake Level) και AI (Adequate Intake) μέσω των οποίων διασφαλίζεται πως δεν γίνεται υπέρβαση των ανώτερων επιπέδων πρόσληψης θρεπτικών συστατικών. (Dwyer J.T 2007).

1.2.3. Αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων διατροφής προκύπτει από μια σειρά ερευνητικών προσεγγίσεων, οι οποίες κυμαίνονται από τη βασική *in-vitro* έρευνα σχετικά με τους μηχανισμούς δράσης των βιοδραστικών συστατικών, έως τις μελέτες που πραγματοποιούνται σε ζώα και ανθρώπους. Για παράδειγμα, στο παρελθόν, έγιναν πολλές και δαπανηρές κλινικές δοκιμές φυτικών συμπληρωμάτων διατροφής για τα οποία δεν ήταν κατανοητοί οι μηχανισμοί δράσης, οδηγώντας σε αποτελέσματα που ήταν ασαφή και μη παραγωγικά (Swanson C.A 2002, Wolsko P.M 2005, Gagnier J.J 2006). Αυτό οδήγησε τόσο τους ερευνητές όσο και τους χρηματοδότες να απαιτήσουν καλύτερο προσδιορισμό των προϊόντων. Απαιτούνται επίσης περισσότερες κλινικές μελέτες αναφορικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων διατροφής. Απαιτείται να υπάρχουν σαφή αποτελέσματα που αφορούν αλλαγές σε δείκτες για την απόδοση, τις λειτουργίες, τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα ασθενών ή υγείων καταναλωτών. Το πρόβλημα της ύπαρξης επαρκών αποδεικτικών στοιχείων για παραδοσιακές μορφές θεραπείας όπως η Παραδοσιακή Κινέζικη Ιατρική (TCM) καθιστά το ζήτημα της αποτελεσματικότητας πιο περίπλοκο (Dwyer J., 2017).

2. Μυοσκελετικές Παθήσεις

Οι μυοσκελετικές παθήσεις περιλαμβάνουν περισσότερες από 150 καταστάσεις που επηρεάζουν το κινητήριο σύστημα των ανθρώπων. Κυμαίνονται από αυτές που προκύπτουν ξαφνικά και είναι βραχύβιες, όπως κάταγμα ή διάστρεμμα, έως τις διαβίου καταστάσεις που σχετίζονται με περιορισμένη λειτουργία και αναπηρία (Cieza, A.,2020).

Οι μυοσκελετικές παθήσεις χαρακτηρίζονται συνήθως από πόνο (συχνά επίμονο) και περιορισμούς στην κίνηση και την επιδεξιότητα, μειώνοντας έτσι την ικανότητα των ανθρώπων να εργάζονται. Οι μυοσκελετικές παθήσεις σύμφωνα τη μελέτη του (Hartvigsen J, 2018) περιλαμβάνουν καταστάσεις που επηρεάζουν:

- ✚ αρθρώσεις, όπως οστεοαρθρίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, ουρική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.
- ✚ οστά, όπως οστεοπόρωση, οστεοπενία και συναφή κατάγματα ευθραυστότητας και τραυματικά κατάγματα.
- ✚ μύες, όπως η σαρκοπενία
- ✚ τη σπονδυλική στήλη.
- ✚ πολλαπλές περιοχές σώματος ή συστήματα, όπως περιφερειακές διαταραχές πόνου, φλεγμονώδεις ασθένειες, ασθένειες του συνδετικού ιστού και αγγειίτιδα, οι οποίες που έχουν μυοσκελετικές εκδηλώσεις, όπως για παράδειγμα συστηματικό ερυθηματώδη λύκο.

Οι μυοσκελετικές παθήσεις παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη ανάγκη για θεραπεία παγκοσμίως. Βρίσκονται στην κορυφή μεταξύ των παθήσεων που χρειάζονται θεραπεία όσον αφορά τα παιδιά, ενώ περίπου τα δύο τρίτα όλων των ενηλίκων υποφέρουν από αυτές. (Cieza, A.,2020).

Μια πρόσφατη ανάλυση των δεδομένων του επιπολασμού της νόσου (GBD), έδειξε ότι περίπου 1,71 δισεκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως, νοσούν από μυοσκελετικές παθήσεις (Cieza, A.,2020). Ενώ ο επιπολασμός των μυοσκελετικών παθήσεων ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και τη διάγνωση, επηρεάζονται άτομα όλων των ηλικιών σε όλο τον κόσμο. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), οι χώρες με υψηλό εισόδημα πλήττονται περισσότερο όσον αφορά τον αριθμό των ανθρώπων που ανέρχεται σε 441 εκατομμύρια, ακολουθούμενες από τις χώρες στην

περιοχή του Δυτικού Ειρηνικού με 427 εκατομμύρια και στην περιοχή της Νοτιοανατολικής Ασίας με 369 εκατομμύρια. Οι μυοσκελετικές παθήσεις ευθύνονται σε μεγαλύτερο ποσοστό για τη χρόνια αναπηρία (YLDs) με περίπου 149 εκατομμύρια YLDS, αντιπροσωπεύοντας το 17% όλων των YLDs παγκοσμίως.

Ο πόνος στην πλάτη είναι το κυριότερο σύμπτωμα στο σύνολο των μυοσκελετικών παθήσεων. Άλλοι παράγοντες, περιλαμβάνουν κατάγματα σε 436 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, οστεοαρθρίτιδα (343 εκατομμύρια), άλλους τραυματισμούς (305 εκατομμύρια), πόνο στον αυχένα (222 εκατομμύρια), ακρωτηριασμούς (175 εκατομμύρια) και ρευματοειδή αρθρίτιδα (14 εκατομμύρια) (Cieza, A.,2020).

Ενώ ο επιπολασμός των μυοσκελετικών παθήσεων αυξάνεται με την ηλικία, οι νεότεροι άνθρωποι επηρεάζονται επίσης, συχνά με το πέρασμα των χρόνων και το φόρτο εργασίας. Ο πόνος στην πλάτη, για παράδειγμα, αποτελεί τον κύριο λόγο για πρόωρη διακοπή του εργασιακού βίου. Ο κοινωνικός αντίκτυπος της πρόωρης συνταξιοδότησης όσον αφορά το άμεσο κόστος της υγειονομικής περίθαλψης και το έμμεσο κόστος (δηλαδή, την απουσία εργασίας ή την απώλεια παραγωγικότητας) είναι τεράστιο. Οι μυοσκελετικές παθήσεις συνδέονται επίσης με τη σημαντική μείωση της ψυχικής υγείας και τη χειροτέρευση της κινητικής λειτουργίας. Οι προβλέψεις δείχνουν ότι ο αριθμός των ατόμων με πόνο στην πλάτη θα αυξηθεί στο μέλλον και ακόμη πιο γρήγορα στις χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα (Hartvigsen J, 2018).

2.1 Αξιολογήσεις των συστατικών που περιέχονται σε συμπληρώματα διατροφής για μυοσκελετικές παθήσεις

Σε όλο τον κόσμο, ο επιπολασμός των μυοσκελετικών διαταραχών αυξάνεται ανισόμετρα μεταξύ των χωρών, γεγονός που καθιστά δύσκολο για τους υπεύθυνους να παρέχουν πόρους και να κάνουν επαρκείς παρεμβάσεις προκειμένου να εξασφαλίσουν την κατάλληλη διαχείρισή τους (Safiri, S.; 2017). Έτσι, οι μυοσκελετικές διαταραχές παραμένουν ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας με αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισής (Jin, Z.; 2020).

Τα θεραπευτικά συστατικά παίζουν βασικό ρόλο στην πρόγνωση, τη διάγνωση και την κατάσταση της υγείας των ασθενών που πάσχουν από μυοσκελετικές παθήσεις, ενώ αποτελούν τους κύριους δείκτες για την κατανόηση των βιολογικών διαδικασιών καθώς και την εξατομίκευση των θεραπευτικών παρεμβάσεων και των διατροφικών προγραμμάτων σε ασθενείς με μυοσκελετικές διαταραχές (Collino, S.;2013).

Έτσι, ο σκοπός της εργασίας ήταν να παράσχει μια ενημέρωση για τις νέες πληροφορίες και παρεμβάσεις, που σχετίζονται με το ρόλο των θρεπτικών συστατικών σε ασθενείς που πάσχουν από μυοσκελετικές παθήσεις.

Μεταξύ των δημοσιεύσεων που εξετάστηκαν, δύο άρθρα αφορούσαν έρευνες που παρείχαν στοιχεία σχετικά με την επίδραση των θρεπτικών συστατικών στην πρόληψη της οστεοπόρωσης σε ασθενείς που πάσχουν από φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (Ratajczak, A.E 2020), καθώς και τη σχέση των θρεπτικών συστατικών και του μεταβολισμού σε ασθενείς με μυϊκή ατροφία της σπονδυλικής στήλης (Li, Y.-J.; 2020).

Συγκεκριμένα ο Ratajczak εξέτασε την επίδραση των θρεπτικών συστατικών σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn. Η βιταμίνη D και το ασβέστιο ήταν τα πιο συχνά μελετημένα θρεπτικά συστατικά για την οστική πυκνότητα. Επιπλέον, βιταμίνες όπως A, B12, C και K, ασβέστιο, φολικό οξύ, μαγνήσιο, φώσφορος, ψευδάργυρος, νάτριο, σελήνιο και χαλκός εμπλέκονται στο σχηματισμό της οστικής μάζας. Αυτοί οι ασθενείς φάνηκαν να καταναλώνουν συνήθως ανεπαρκείς ποσότητες αυτών των βιταμινών και μετάλλων, μειώνοντας την απορρόφηση και την διαταραχή της διατροφικής κατάστασης με αύξηση του κινδύνου στένωσης. Ως εκ τούτου, οι συγγραφείς διατύπωσαν την ανάγκη να αναπτυχθούν εξατομικευμένα προγράμματα διατροφής για ασθενείς που πάσχουν από φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου για την πρόληψη της οστεοπόρωσης (Ratajczak, A.E 2020).

Στην δεύτερη έρευνα παρατηρήθηκε πως οι δυσλειτουργίες στο μεταβολισμό λιπιδίων, αποτελούν το κυριότερο διατροφικό πρόβλημα σε ασθενείς με μυϊκή ατροφία της σπονδυλικής στήλης. Επίσης διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης, έχει παρατηρηθεί ότι επιδεινώνουν την πορεία της ασθένειας. Ακόμη, ανεπαρκής πρόσληψη φολικού οξέος και βιταμίνης B12, οδηγεί σε υπομεθυλίωση των πρωτεϊνών η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη σοβαρή επιδείνωση της μυϊκής ατροφίας της σπονδυλικής στήλης. Επομένως, αφενός απαιτείται ένα εξατομικευμένο πρόγραμμα διατροφής και αφετέρου μία τακτική παρακολούθηση του μεταβολισμού των ασθενών με μυϊκή ατροφία σπονδυλικής στήλης (Li, Y.-J.; 2020).

Οι δυτικές κοινωνίες αντιμετωπίζουν σαφές πρόβλημα παχυσαρκίας του πληθυσμού τους, γεγονός που ευθύνεται για το μυοσκελετικό πόνο. Ορισμένες από τις ουσίες ανευρίσκονται στα σημεία ενεργοποίησης (MTrPs) του συνδρόμου του μυοφασικού πόνου (ασθένεια που χαρακτηρίζεται από επίμονο μυϊκό πόνο, μυϊκό σπασμό, συμπτώματα και αδυναμία των μυών και μερικές φορές δυσλειτουργία). Ουσίες όπως οι κυτοκίνες, ανευρίσκονται και στο σκελετικό μυ ατόμων με παχυσαρκία. Επιπλέον,

υψηλά επίπεδα νευρομυϊκών νευροδιαβιβαστών έχουν συσχετιστεί με τα σημεία MTrPs. Μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2020, είχε ως στόχο να εκτιμήσει εάν η παχυσαρκία ή το υπερβολικό βάρος μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη του συνδρόμου του μυοφασικού πόνου. Τα πειράματα έγιναν σε αρσενικούς μύες τύπου Swiss. Στη μία ομάδα δόθηκε μια τυπική διαίτα «καφετέριας» (“cafeteria” diet) και στην άλλη διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά για έξι εβδομάδες. Η ομάδα που τράφηκε με τη διαίτα «καφετέριας» παρουσίασε περισσότερα λιποκύτταρα στο μυϊκό ιστό, σε σύγκριση με την ομάδα που τράφηκε με τη διαίτα υψηλή σε λιπαρά. Παρόλα αυτά και στις δυο ομάδες παρατηρήθηκαν υψηλά ποσοστά νευρομυϊκών νευροδιαβιβαστών γεγονός που όπως περιγράφηκε παραπάνω έχει σχετιστεί με την ενεργοποίηση των MTrPs. Συμπερασματικά, οι ερευνητές κατέληξαν στο ότι μία διαίτα υψηλών θερμίδων μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη του συνδρόμου του μυοφασικού πόνου (Gimenez-Donoso 2020).

2.2 Ασβέστιο και Υγεία των Οστών

Η οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική μάζα και επιδείνωση της μικροαρχιτεκτονικής των οστών, οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (Rachner TD 2011). Αν και η ασθένεια αυτή διαγιγνώσκεται κυρίως στους ηλικιωμένους, η πρόληψη της οστεοπόρωσης πρέπει να ξεκινά στην παιδική ηλικία και στην εφηβεία μέσω της υιοθέτησης συμπεριφορών που στοχεύουν στην απόκτηση της μέγιστης οστικής μάζας και στην πρόληψη της απώλειας της, όπως η συμμετοχή σε σωματική δραστηριότητα, η αποφυγή του καπνίσματος και κατανάλωσης αλκοόλ, αυξημένη έκθεση στον ήλιο και η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε ασβέστιο (Heaney RP 2002).

Έχουν διεξαχθεί μελέτες που έχουν αξιολογήσει τις επιδράσεις της κατανάλωσης τροφών πλούσιων σε ασβέστιο κατά την παιδική ηλικία και την εφηβεία στην υγεία των οστών. Μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (RCT) αξιολόγησε 220 εφήβους μετά από δύο χρόνια πρόσληψης ενισχυμένου γάλακτος με χαμηλή, μέση ή υψηλή περιεκτικότητα σε ασβέστιο. Διαπιστώθηκε αύξηση της οστικής μάζας των γυναικών εφήβων που καταναλώναν περισσότερο ασβέστιο (Zhang ZQ 2014). Οι γυναίκες που καταναλώνουν λιγότερο γάλα κατά την παιδική ηλικία και την εφηβεία παρουσιάζουν χαμηλότερη οστική μάζα και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος ως ενήλικες (Kalkwarf HJ, 2003).

Η πρόσληψη ασβεστίου και η σχέση του με την οστική πυκνότητα (BMD) και τα κατάγματα σε ενήλικες, έχουν επίσης αξιολογηθεί. Πρόσφατα, αξιολογήθηκαν 7.260 άνδρες και γυναίκες ηλικίας ≥ 50 ετών και διαπιστώθηκε ότι η πρόσληψη ασβεστίου σε ποσότητα <400 mg / ημέρα συσχετίστηκε με χαμηλότερη οστική πυκνότητα (BMD) στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, και χαμηλότερη οστική πυκνότητα (BMD) στον μηριαίο αυχένα (μόνο στις γυναίκες). Αντίθετα, η πρόσληψη ασβεστίου σε ποσότητες μεγαλύτερες από 1.200 mg / ημέρα συσχετίστηκε θετικά με την οστική πυκνότητα (BMD) στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και στον μηριαίο αυχένα (μόνο στους άνδρες) (Kim KM,2014). Ηλικιωμένα άτομα με υψηλότερη πρόσληψη γάλακτος και γιαουρτιού βρέθηκε να έχουν χαμηλότερο κίνδυνο κατάγματος του ισχίου κατά την αξιολόγησή τους 10 χρόνια αργότερα (Sahni S 2014). Μειωμένος κίνδυνος καταγμάτων (30%) παρατηρήθηκε σε άτομα με υψηλότερη διατροφική πρόσληψη ασβεστίου από τους Khan και Cols. (2011). Επιπλέον, οι Key και Cols. (2007) ανέφεραν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος σε γυναίκες με ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου μικρότερη από 525 mg / ημέρα.

Η αποτελεσματικότητα του συμπληρώματος ασβεστίου στην πρόληψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων παραμένει αμφιλεγόμενη. Σε μία ανάλυση στην οποία συμμετείχαν 170.991 γυναίκες και 68.606 άνδρες διαπιστώθηκε ότι η πρόσληψη συμπληρώματος ασβεστίου δεν συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο κατάγματος (Bischoff-Ferrari HA 2007). Οι Shea και Cols. (2002) αξιολόγησαν τα αποτελέσματα από 1.806 συμμετέχοντες και διαπίστωσαν ότι παρά την αύξηση της οστικής πυκνότητας (BMD), το συμπλήρωμα ασβεστίου δεν μείωσε τον κίνδυνο των σπονδυλικών καταγμάτων. Ομοίως, σε άλλη μελέτη αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων διατροφής με ασβέστιο, βιταμίνη D ή συνδυασμό αυτών σε ηλικιωμένους για δευτερογενή πρόληψη καταγμάτων χαμηλού αντίκτυπου και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι καμία από αυτές τις μεθόδους δεν ήταν αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου (Grant AM 2005). Ωστόσο, ο Tang και ο Eslick. (2007) δημοσίευσαν μια ανάλυση που περιλάμβανε 29 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCT) και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συνδυασμένη πρόσληψη συμπληρωμάτων διατροφής είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου καταγμάτων σε ασθενείς ηλικίας 50 ετών και άνω. Μια άλλη μελέτη ανέφερε μειωμένο κίνδυνο καταγμάτων λόγω οστεοπόρωσης και βελτιώσεις στις παραμέτρους που σχετίζονται με την οστική πυκνότητα σε γυναίκες που καταλάωναν περισσότερο από το 80% των συμπληρωμάτων ασβεστίου ανά έτος για πέντε χρόνια, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τήρηση της θεραπείας είναι κρίσιμη για την αποτελεσματικότητά της. Η χαμηλή συμμόρφωση του ασθενούς λόγω της κακής τήρησης της θεραπείας ή των

γαστρεντερικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με τα συμπληρώματα ασβεστίου μπορεί να αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες αυτών των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων (Shea B, 2002, Tang BMP, 2007).

Ένας άλλος παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι ότι η πρόσληψη τροφών πλούσιων σε ασβέστιο δεν επαρκεί για την κάλυψη της συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης (RDA) για το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού. Μια χρόνια αρνητική ισορροπία του ασβεστίου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη διέγερση της απομετάλλωσης των οστών και να επηρεάσει αρνητικά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Οι Heaney και Cols. (2005) ανέλυσαν έξι μεγάλες μελέτες και διαπίστωσαν ότι η πρόσληψη ασβεστίου του 85% των συμμετεχόντων ήταν κάτω από την συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη (RDA). Στη Βραζιλία, οι Pinheiro και Cols. (2009) ανέφεραν το ίδιο πρόβλημα και τόνισαν ότι οι συμμετέχοντες κατανάλωναν κατά μέσο όρο μόνο το ένα τρίτο της συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης ασβεστίου.

Συνδυασμένη δράση συμπληρώματος ασβεστίου και βιταμίνης D συνιστάται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την οστική μάζα οδηγώντας σε μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου και ενδεχομένη υπερέκκριση της παραθορμόνης (PTH) (Boonen S, 2007). Η ικανότητα αύξησης της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου προστατεύει τόσο τα νεαρά άτομα όσο και τους ενήλικες από την απομετάλλωση των οστών. Ωστόσο, αυτή η ικανότητα περιορίζεται στους ηλικιωμένους οι οποίοι χρειάζονται το ασβέστιο του σώματός τους για να διατηρήσουν την ομοιόσταση, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο οστεοπόρωσης (Heaney RP 2002, Nordin C, 2004). Επιπλέον, τα ηλικιωμένα άτομα έχουν χαμηλότερα επίπεδα 7-αφυδροχοληστερόλης στο δέρμα τους και ως εκ τούτου είναι λιγότερο ικανά να συνθέσουν βιταμίνη D από την έκθεση στον ήλιο, γεγονός που μπορεί να επιδεινώσει την ανισορροπία ασβεστίου και να οδηγήσει σε δευτερογενή υπερπαραθυρεοειδισμό (Binkley N 2007). Έτσι, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D μπορεί να επιδεινώσει τις επιβλαβείς επιδράσεις της χαμηλής πρόσληψης ασβεστίου. Επομένως η βιταμίνη D, είναι απαραίτητη για την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου σε επαρκές επίπεδο για την αναδιαμόρφωση των οστών (Boonen S 2007).

Οι Kim και Cols. (Kim KM 2014) παρατήρησαν συσχέτιση μεταξύ της χαμηλής πρόσληψης ασβεστίου και της μειωμένης οστικής πυκνότητας (BMD) σε μια υποομάδα ασθενών με ταυτόχρονη ανεπάρκεια βιταμίνης D, γεγονός που ενισχύει τη σημασία της βιταμίνης D όσον αφορά το όφελος του ασβεστίου στα οστά. Επιπλέον, η πρόσληψη βιταμίνης D οδηγεί σε βελτιωμένη μυϊκή δύναμη, ειδικά στους ηλικιωμένους (Beaudart C 2014), και μειώνει τον κίνδυνο πτώσεων, ο οποίος αποτελεί έναν

επιπλέον παράγοντα στην πρόληψη των καταγμάτων εξαιτίας της οστεοπόρωσης (Pfeifer M 2009). Πράγματι, σε μελέτες που έχουν αναλύσει τη συνδυαστική δράση συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D έχει παρατηρηθεί διατήρηση της οστικής πυκνότητας (BMD), μείωση της παραθορμόνης (PTH) στον ορό και τους δείκτες επαναρόφησης των οστών (Zhu K 2008), καθώς και μείωση του κινδύνου καταγμάτων (Tang BMP 2007, Chapuy MC 1992).

Δεν πρέπει να συναχθεί το συμπέρασμα πως τα συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D έχουν γενικευμένη δράση, επειδή πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα άτομα με χαμηλό κίνδυνο κατάγματος. Μελέτες που έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ασβέστιο και βιταμίνη D απέτυχαν να παρατηρήσουν τα οφέλη σχετικά με τον κίνδυνο καταγμάτων, επειδή τα άτομα που περιλαμβάνονταν σε αυτές τις μελέτες παρουσίαζαν πολύ χαμηλό κίνδυνο καταγμάτων και συνεπώς δεν επωφελήθηκαν από τα συγκεκριμένα συμπληρώματα διατροφής (Rachner TD 2011). Κατά συνέπεια, οι συγγραφείς μιας επισκόπησης στη βρετανική βάση δεδομένων Cochrane, διαπίστωσαν ότι παρά τις μικρές αυξήσεις στην οστική πυκνότητα (BMD) των υγιών παιδιών, το συμπλήρωμα ασβεστίου δεν μπόρεσε να μειώσει τον κίνδυνο καταγμάτων. Έτσι οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν πρέπει να αποτελεί σύσταση η γενικευμένη χρήση των συμπληρωμάτων διατροφής (Winzenberg TM 2006). Οι Verbrugge και Cols. (2010) υποστήριξαν την ευεργετική δράση συμπληρωμάτων διατροφής ασβεστίου και βιταμίνης D μόνο για ασθενείς με τεκμηριωμένους κινδύνους κατάγματος, όπως ηλικιωμένοι ασθενείς, ασθενείς με διαγνώσεις οστεοπόρωσης και χρόνιοι χρήστες γλυκοκορτικοειδών. Επιπλέον, θα πρέπει να αποφεύγεται η υπερβολική πρόσληψη συμπληρωμάτων διατροφής πάνω από τη συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη (RDA) (International Osteoporosis Foundation. 2014), διότι αυξάνει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών χωρίς να συνοδεύεται από επιπλέον όφελος (Rachner TD, 2011).

2.3 Βιταμίνη D και Μυοσκελετικό Σύστημα

Οι πιο γνωστές δράσεις της βιταμίνης D, σχετίζονται με την εντερική απορρόφηση ασβεστίου, την ομοιοστάση ασβεστίου και φωσφορικού ορού και τις διαδικασίες σχηματισμού / απορρόφησης των οστών. Η βιολογική σχέση μεταξύ οστών και μυϊκών ιστών έχει αναφερθεί ήδη από το 1990 (Frost HM 1990). Υποστηρίχθηκε ότι η αντοχή των οστών διαμορφώνεται από μυϊκές συσπάσεις με τέτοιο τρόπο ώστε να επιτευχθεί ένας βαθμός μηχανικής ομοιοστάσης αποφεύγοντας τα αυθόρμητα περιστατικά κατάγματος (Frost HM 1997). Υποστηρίχθηκε ότι η αύξηση της μυϊκής δύναμης οδηγεί

στην αύξηση της αντοχής των οστών (Frost HM 2000). Η λειτουργική σχέση μεταξύ των ιστών των οστών και των μυών φαίνεται να διαμορφώνεται έντονα από ορμόνες, συμπεριλαμβανομένων των GH-IGF-Iaxis, των ορμονών του φύλου, καθώς και της βιταμίνης D. Εάν η μυϊκή μάζα (δύναμη) είναι μειωμένη, η οστική μάζα (BMD) αναμένεται να εφαρμόζει φορτίο στα οστά. Έτσι αυξάνεται ο κίνδυνος κατάγματος, ο οποίος μπορεί να είναι, τουλάχιστον εν μέρει, συνέπεια της σαρκοπενίας, μια κατάσταση που σχετίζεται με προβλήματα βάρδισης, ισορροπίας και μυϊκή αδυναμία (Mithal A 2012). Αυτές οι λειτουργικές διαταραχές αυξάνουν την τάση πτώσης, η οποία, μαζί με τη μειωμένη οστική μάζα αποτελούν τους κύριους παράγοντες κινδύνου για κάταγμα (Gielen E 2012).

Αρκετές τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCT) και αναλύσεις των RCT διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης βιταμίνης D με τη λειτουργία των μυών, τη φυσική απόδοση, τον κίνδυνο πτώσης και τον κίνδυνο κατάγματος. Σε μια πρόσφατη ανάλυση τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών (RCTs), αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα της πρόσληψης βιταμίνης D σε 16 μελέτες RCTs που περιλάμβαναν 35.283 άτομα (Rejnmark L 2011). Από αυτές, στις 15 RCTs συμμετείχαν ενήλικα άτομα ηλικίας 50 ετών και άνω, ενώ σε μία RCT συμμετείχαν κορίτσια ηλικίας 10-17 ετών από το Λίβανο. Οι δόσεις βιταμίνης D καθώς επίσης και η διάρκεια της θεραπείας ποικίλλει. Στις 11 μελέτες RCT, η βιταμίνη D3 χορηγήθηκε από το στόμα σε μέσες δόσεις 400-3700 IU / ημέρα, μήνα, εβδομαδιαία ή καθημερινά. Στις υπόλοιπες 5, η βιταμίνη D2 χορηγήθηκε σε μία μόνο ενδομυϊκή ένεση (έως 600.000 IU) από το στόμα. Ευεργετικές επιδράσεις της βιταμίνης D στη μυϊκή δύναμη, στην ταλάντωση του σώματος ή στη σωματική απόδοση παρατηρήθηκαν μόνο σε επτά από τις 16 μελέτες (Brunner RL 2008). Παρόλο που δεν παρατηρήθηκαν θετικές επιδράσεις στη λειτουργία των μυών, διαπιστώθηκε βελτιωμένο μήκος των μυών (Sato Y 2005, Pfeifer M, 2009), βελτίωση της μυϊκής ικανότητας (Bischoff HA 2003, Dhesis JK 2004), βελτίωση της ορθοστατικής σταθερότητας (Bischoff HA 2003, Bunout D 2006, Dhesis JK 2004, Pfeifer M 2000) και αυξημένη ταχύτητα βάρδισης διάρκειας 12 λεπτών η οποία προήλθε μετά τη χορήγηση βιταμίνης D (Bunout D 2006).

Αναμφισβήτητα, η βιταμίνη D έχει άμεση επίδραση στα μυϊκά κύτταρα μέσω του υποδοχέα βιταμίνης D (VDR) στους πυρήνες των κυττάρων. Φαίνεται λοιπόν ότι η βιταμίνη D έχει διπλή επίδραση στο μυοσκελετικό σύστημα: στο επίπεδο της πυκνότητας / ποιότητας της οστικής μάζας και στο επίπεδο της δύναμης / λειτουργίας της μυϊκής μάζας. Επιπλέον, η επαρκής πρόσληψη βιταμίνης D μειώνει τον κίνδυνο πτώσης σε ηλικιωμένα άτομα, πιθανότατα λόγω της βελτίωσης των λειτουργιών του νευρικού συστήματος.

Για να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων διατροφής βιταμίνης D σε άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω, ο Bischoff-Ferrari και οι συνεργάτες του (2009) πραγματοποίησαν μια ανάλυση, συμπεριλαμβανομένων 8 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών (RCTs) που περιλάμβαναν 2426 άτομα. Η βιταμίνη D2 ή D3 χορηγήθηκε ημερησίως σε δόσεις που κυμαίνονται από 200 IU έως 1000 IU. Η διάρκεια της θεραπείας κυμαινόταν από 2 μήνες έως 36 μήνες. Το αποτέλεσμα ήταν η μείωση κατά 13% του κινδύνου πτώσης σε άτομα που έλαβαν τη βιταμίνη D σε σύγκριση με αυτά που έλαβαν ασβέστιο ή εικονικό φάρμακο (placebo). Και πάλι, παρατηρήθηκε σημαντική ετερογένεια σε σχέση με την προσληφθείσα δόση. Οι ασθενείς που έλαβαν δόσεις 700-1000 IU / ημέρα παρουσίασαν μειωμένο κίνδυνο πτώσης κατά 19%, ενώ αυτοί που έλαβαν δόσεις χαμηλότερες από 700 IU / ημέρα δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές. Το έτος 2009, ο Bischoff-Ferrari και οι συνάδελφοί του δημοσίευσαν τα αποτελέσματα ανάλυσης 12 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών (RCTs) για μη σπονδυλικά κατάγματα, στις οποίες συμμετείχαν 42.279 άτομα και 8 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών (RCTs) για κατάγματα ισχίου, στις οποίες συμμετείχαν 40.886 άτομα. Ο σχετικός κίνδυνος (RR) για την πρόληψη μη σπονδυλικών καταγμάτων και καταγμάτων ισχίου ήταν 0,86 και 0,91 αντίστοιχα. Ωστόσο, όταν εξετάστηκαν άτομα που έλαβαν δόσεις 482-770 IU / ημέρα βιταμίνης D (31.872 άτομα), ο κίνδυνος για μη σπονδυλικά κατάγματα και κατάγματα ισχίου μειώθηκε κατά 20% και κατά 18%, αντίστοιχα. Φάνηκε ότι η βιταμίνη D σε δόσεις 400 IU / ημέρα και χαμηλότερες δεν έδειξαν καμία επίδραση και μείωση του κατάγματος (Bischoff-Ferrari, 2009). Ωστόσο, άλλες μελέτες, έδειξαν ότι η βιταμίνη D μπορεί να μην είχε επίδραση στο συνολικό κίνδυνο καταγμάτων (Boonen S 2007), αλλά συνέβαλε στη μείωση του κινδύνου καταγμάτων του ισχίου κατά 7 έως 16%, σε συνδυασμό με την πρόσληψη συμπληρώματος ασβεστίου, ανεξάρτητα από τη δόση της βιταμίνης D (Tang BM 2007). Για να αντιμετωπιστούν αυτές οι διαφορές, συγκεντρώθηκαν δεδομένα από 11 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs) που αφορούσαν την από του στόματος πρόσληψη συμπληρώματος βιταμίνης D (καθημερινά, εβδομαδιαία και κάθε 4 μήνες), με ή χωρίς την πρόσληψη ασβεστίου, σε σύγκριση με ομάδα ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω τα οποία έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η από του στόματος πρόσληψη βιταμίνης D σε ποσότητες από 700 έως 800 IU/d μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου ή μη σπονδυλικού κατάγματος περίπου κατά 25%. Η επίδραση της πρόσθετης πρόσληψης ασβεστίου συνδυαστικά με τις παραπάνω ποσότητες της βιταμίνης D δεν έχει καθοριστεί, παρόλα αυτά η πρόσληψη διαιτητικού ασβεστίου σε ποσότητες μεγαλύτερες από 700 mg/d, είναι απαραίτητη για την πρόληψη μη σπονδυλικών καταγμάτων (Bischoff-Ferrari HA 2005).

2.4 Μελέτες κύριων Συστατικών Συμπληρωμάτων Διατροφής για Μυοσκελετικές Παθήσεις

Βήτα-αλανίνη

Είναι γνωστό ότι η πρόσληψη β-αλανίνης μπορεί να αυξήσει κατά 60-80% την περιεκτικότητα των μυών σε καρνοσίνη σε υγιείς νεαρούς ενήλικες, (Harris RC 2006, Kendrick IP, 2009). Μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (RCT) διερεύνησε τις επιδράσεις της πρόσληψης β-αλανίνης στην ικανότητα απόδοσης κατά την άσκηση και στην περιεκτικότητα σε μυϊκή καρνοσίνη σε ηλικιωμένους, συμπεριλαμβανομένων 18 ατόμων, ηλικίας 60-80 ετών, που δεν είχαν συμμετάσχει σε κανένα πρόγραμμα άσκησης για τουλάχιστον 1 έτος. Η ομάδα μελέτης, που έλαβε 3,2 g β-αλανίνης ανά ημέρα για 12 εβδομάδες, είχε σημαντική βελτίωση στο όριο αντοχής (TLIM) κατά τη δοκιμασία «χρόνου έως την εξάντληση». από $5,2 \pm 1,9$ λεπτά έως $6,6 \pm 1,7$ λεπτά, ($p = 0,05$), καταδεικνύοντας ότι η πρόσληψη βήτα-αλανίνης μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία των σκελετικών μυών σε ηλικιωμένα άτομα (del Favero S 2012).

Φθόριο

Το φθόριο παίζει βασικό ρόλο στη σύνθεση και το σχηματισμό των οστών και είναι απαραίτητο σε ηλικιωμένους καθώς τα φθορίδια αυξάνουν το δοκιδωτό οστό με αποτέλεσμα την αρνητική επίδραση στο φλοιώδες οστό, οδηγώντας έτσι σε βλάβες στην επιμετάλλωση των οστών (Lundy MW, 1995, Vestergaard P 2008).

Πρόσφατα, πραγματοποιήθηκε μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη, κατά την οποία 180 οστεοπενικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες λάμβαναν καθημερινά δισκίο που περιέχει 2,5 mg, 5 mg ή 10 mg φθορίου. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν μια μεταβολή στο προκολλαγόνο προπεπτιδίου τύπου 1 N (P1NP) σημαντικά μεγαλύτερη τόσο στις γυναίκες που λάμβαναν δισκίο φθορίου 5 mg όσο και στις γυναίκες που λάμβαναν δισκίο φθορίου 10 mg. ($P < 0,04$ και $0,005$, αντίστοιχα). Στο τέλος της μελέτης, το P1NP αυξήθηκε κατά 7,5% στις γυναίκες που λάμβαναν δισκίο των 5 mg φθορίου και 14,8% στις γυναίκες που λάμβαναν δισκίο των 10 mg φθορίου, με αποτέλεσμα τη διέγερση σχηματισμού του οστού, αν και όχι υψηλή (Grey A. 2013).

Λευκίνη

Η λευκίνη είναι ένα αμινοξύ που έχει επίδραση στη σύνθεση των πρωτεϊνών των μυών (Penning B, 2012). Μια πρόσφατη ανάλυση, που πραγματοποιήθηκε από τον Komar, απέδειξε ότι η πρόσληψη λευκίνης είχε ευεργετικά αποτελέσματα στο σωματικό βάρος, στον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και στη μυϊκή μάζα σώματος ηλικιωμένων, ιδίως σε άτομα με προδιάθεση για σαρκοπενία (Tucker KL 1999).

Ο ευρωπαϊκός οργανισμός για τις κλινικές και οικονομικές πτυχές της οστεοπόρωσης και της οστεοαρθρίτιδας (ESCEO) συνιστά ημερήσια πρόσληψη 2,0-2,5 g λευκίνης, η οποία είναι ευεργετική για τη διέγερση της πρωτεϊνικής σύνθεσης των μυών, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες (Rizzoli R, 2014, Wall BT 2013, Yang Y, 2012).

Μαγνήσιο

Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η χαμηλή πρόσληψη μαγνησίου συσχετίζεται με ταχύτερη απώλεια οστού ή χαμηλότερη οστική πυκνότητα (BMD) (Tucker KL 1999, New SA 2000).

Τα δεδομένα μιας πρόσφατης προοπτικής μελέτης κοορτής, συμπεριλαμβανομένων 73.684 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, έδειξαν ότι οι γυναίκες που προσελάμβαναν ποσότητες > 422,5 mg Mg / ημέρα είχαν 3% υψηλότερες τιμές οστικής πυκνότητας (BMD) στο ισχίο ($p < 0,001$) και 2% υψηλότερες τιμές οστικής πυκνότητας (BMD) σε ολόκληρο το σώματος ($p < 0,001$) από τις γυναίκες που προσελάμβαναν ποσότητες <206,5 mg Mg / ημέρα (Orchard TS 2014).

Κάλιο

Το κάλιο μπορεί να έχει ευεργετικό ρόλο στον ιστό των οστών μέσω των ανιόντων που παρέχονται από τα άλατά του και μέσω της επίδρασής του στην απέκκριση του ασβεστίου και του μεταβολισμού των οστών (Bushinsky DA 1997). Μια προοπτική μελέτη κοορτής πραγματοποιήθηκε σε 266 ηλικιωμένες γυναίκες, με μέση πρόσληψη καλίου $3 \pm 0,89$ mg / ημέρα. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η ημερήσια πρόσληψη καλίου σε ποσότητες μεγαλύτερες από 3,6 mg, λαμβάνοντας υπόψιν το ποσοστό αυτού που απεκκρίνεται μέσω της ούρησης, έχει θετική επίδραση στην οστική πυκνότητα ηλικιωμένων γυναικών, και ίσως διαδραματίζει ρόλο στην πρόληψη της οστεοπόρωσης (Zhu K 2009).

Βιταμίνη B6 (5'-φωσφορική πυριδοξάλη)

Τα τελευταία χρόνια, διερευνήθηκε ο ρόλος των βιταμινών του συμπλέγματος Β στη διατήρηση της υγείας των οστών και στην πρόληψη των καταγμάτων. Συγκεκριμένα, μια πρόσφατη προοπτική μελέτη κοορτής, που διεξήχθη σε 63.257 συμμετέχοντες, έδειξε μια στατιστικά σημαντική αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης βιταμίνης Β6 και του κινδύνου κατάγματος των ισχίων μεταξύ των γυναικών που συμμετείχαν ($p = 0,002$). Οι γυναίκες με την υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης Β6 ($0,78-1,76 \text{ mg} / 1.000 \text{ kcal} / \text{ημέρα}$) παρουσίασαν μείωση του κινδύνου κατάγματος ισχίου κατά 22% (Dai Z, 2013). Επιπλέον, μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (RCT) (που περιγράφεται λεπτομερέστερα στην επόμενη παράγραφο) κατέδειξε το ρόλο των βιταμινών του συμπλέγματος Β στη διατήρηση επαρκούς γνωσιακής κατάστασης (Smith AD, 2010).

Βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) και βιταμίνη E (άλφα-τοκοφερόλη)

Πρόσφατα, διαπιστώθηκε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της οστικής πυκνότητας και του οξειδωτικού στρες (Strassheim D, 2004). Λαμβάνοντας υπόψη τον γνωστό ρόλο των βιταμινών C και E ως αντιοξειδωτικών (Stahl W, 1997), πραγματοποιήθηκε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη RCT σε 90 ηλικιωμένα άτομα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα η οποία έλαβε 1.000 mg ασκορβικού οξέος και 400 IU άλφα-τοκοφερόλης για χρονικό διάστημα 12 μηνών παρουσίασε σημαντικά χαμηλότερη μείωση των λιποϋπεροξειδίων (LPO) ($p < 0,05$), τα οποία συνδέονται με την απώλεια οστικής πυκνότητας στο ισχίο, σε σχέση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (Ruiz-Ramos M, 2010).

Βιταμίνη D3

Η βιταμίνη D3 (25-dihydroxy-vitamin D3) παρουσιάζει σημαντική δράση στον μυϊκό ιστό, προκαλώντας αυξημένη σύνθεση μυοσίνης και πρωτεϊνών που δεσμεύουν το ασβέστιο (Boland RL 2005). Επίσης δρα ως στεροειδής ορμόνη μέσω δύο διαφορετικών μηχανισμών. Πέρα από την άμεση έκφρασή της στα γονίδια μέσω του υποδοχέα της (VDR), προκαλεί τη διέγερση δευτερογενών διαμεμβρανικών συστημάτων όπως π.χ. του ενδοκυτταρικού ασβεστίου και του μονοπατιού MAPK. Η βιταμίνη D3 παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοίωση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου και την ανάπτυξη του σκελετικού μυ, όσον αφορά τη μυογένεση και τη συστατικότητα του. (Boland RL 2011, Dirks-Naylor AJ, 2011), καθώς επίσης και στην ανάπτυξη των ινών των σκελετικών μυών (μακροχρόνια απόκριση) (Pfeifer M, 2002, Sanders KM 2014).

Αρκετές μελέτες έδειξαν τη σχέση μεταξύ των επιπέδων του ορού 25-υδροξυβιταμίνης D3 [25 (OH) D3] και της μυϊκής δύναμης (Zamboni M, 2002, Iolascon G, 2015), αν και δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς αυτό τη σχέση στη διεθνή βιβλιογραφία (Civelek GM, 2014). Πρόσφατα, ο ευρωπαϊκός οργανισμός για τις κλινικές και οικονομικές πτυχές της οστεοπόρωσης και της οστεοαρθρίτιδας (ESCEO) πρότεινε πως η συνιστώμενη πρόσληψη ασβεστίου είναι 1.000 mg / ημέρα, η πρόσληψη βιταμίνης D είναι 800 IU / ημέρα και η πρόσληψη πρωτεϊνών είναι 1.0–1.2 g / kg BW / ημέρα. Αυτό σε συνδυασμό με τακτική σωματική άσκηση (3-5 φορές την εβδομάδα), είναι απαραίτητο για τη διατήρηση της μυοσκελετικής υγείας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Rizzoli R. 2014).

Βιταμίνη K2 (menaquinone-7, MK7)

Η ανεπάρκεια βιταμίνης K θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη οστεοπόρωσης και άλλων παθήσεων που σχετίζονται με την ηλικία. Μετά από διάστημα 3 ετών, η πρόσληψη MK-7 βελτίωσε σημαντικά την υγεία των οστών στην ομάδα μελέτης σε σύγκριση με τη λήψη placebo. Επιπλέον, κατά την προσαρμογή για την ηλικία, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο στον δείκτη αντοχής πρόσκρουσης (ISI) ($p < 0,05$) όσο και στον δείκτη ισχύος συμπίεσης (CSI) ($p = 0,022$ μετά από 2 χρόνια και $p = 0,075$ μετά από 3 χρόνια) (Knapen MH, 2013) .

Ψευδάργυρος

Ο ρόλος του ψευδαργύρου στην υγεία των οστών δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Πρόσφατα, διενεργήθηκε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (RCT) σε 224 γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση με παρόμοιες βαθμολογίες σε T μηριαίο αυχένα (FN) και ΔΜΣ, οι οποίες χωρίστηκαν τυχαία σε 2 ομάδες των 112 ατόμων. Η μία ομάδα λαμβάνανε καθημερινά για 2 χρόνια 600 mg Ca και επιπλέον εικονικό φάρμακο με άμυλο αραβοσίτου, ενώ η άλλη λάμβανε 600 mg Ca συν 2 mg Cu και 12 mg Zn. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πρόσληψη Zn μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην υγεία των οστών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε ημερήσιες ποσότητες < 8 mg / ημέρα αλλά όχι σε γυναίκες που καταναλώνουν επαρκείς ποσότητες αυτής της ουσίας (Nielsen FH 2011).

Γλυκοζαμίνη και Χονδροϊτίνη

Η γλυκοζαμίνη και η χονδροϊτίνη, οι οποίες χορηγούνται ως φάρμακα βραδείας δράσης σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (SYSADOAs), είναι φυσικές ενώσεις στο σώμα που λειτουργούν ως τα κύρια υποστρώματα στη σύνθεση της πρωτεογλυκάνης (Persiani S 2007). Η γλυκοζαμίνη και η χονδροϊτίνη απορροφώνται εν μέρει και στη συνέχεια

φτάνουν στις αρθρώσεις, ασκώντας πίεση στην άρθρωση και επιβραδύνοντας το ρυθμό βλάβης των αρθρώσεων και απώλειας χόνδρου. Είναι δύο κατηγορίες παραγόντων που δρουν δυνητικά ως χονδροπροστατευτικοί παράγοντες (Persiani S 2007, Verbruggen G,1998). Τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης (RCT) που δημοσιεύθηκε το 2013, έδειξαν ότι η κατανάλωση χονδροϊτίνης σε συγκεκριμένες δοσολογίες έχει θετική επίδραση στην ανακούφιση του πόνου και στη βελτίωση της κινητικής λειτουργίας (Zegels B 2013). Πρόσφατα, μια ελεγχόμενη δοκιμή (CT) που πραγματοποιήθηκε το 2017 κατέδειξε την έλλειψη υπεροχής της συνδυασμένης θεραπείας χονδροϊτίνης και γλυκοζαμίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου (Roman-Blas JA 2017). Παρόλο που σε πολλές μελέτες έχει παρατηρηθεί μια σημαντική θεραπευτική επίδραση των συστατικών αυτών, εξακολουθεί να υπάρχει διαμάχη σχετικά με την αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων που δρουν ως τροποποιητές της πορείας της οστεοαρθρίτιδας (DMOAD) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Zegels B,2013). Οι διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση της οστεοαρθρίτιδας (ΟΑ) περιλαμβάνουν μια διφορούμενη σύσταση για τη γλυκοζαμίνη και χονδροϊτίνη, ενώ τα συστατικά αυτά δεν συνιστώνται από τον οργανισμό Osteoarthritis Research Society International (OARSI) (McAlindon TE, 2014).

Μεθυλοσουλφονυλομεθάνιο (MSM)

Το MSM χορηγείται από το στόμα και τοπικά. Η διάρκεια θεραπείας με MSM σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα είναι τουλάχιστον τρεις μήνες. Η βέλτιστη δοσολογία δεν έχει καθοριστεί με σαφήνεια καθώς δεν έχει διεξαχθεί επαρκής αριθμός μελετών. Οι προτεινόμενες από του στόματος θεραπευτικές δόσεις είναι 4-6 g ημερησίως (Usha PR 2004, Kim LS 2006), αν και δόσεις έως 20 g/ημέρα έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί (Jacobs S,1999). Τα σκευάσματα χωρίς ιατρική συνταγή προτείνουν τη δοσολογία 1-5 g ημερησίως (Patent Storm, 2008). Υπάρχουν περιορισμένα επίσημα δεδομένα ασφαλείας και καμία μακροπρόθεσμη αξιολόγηση. Ωστόσο, το MSM αποβάλλεται ταχέως από το σώμα (Magnuson BA, 2007, Otsuki S, 2002) και οι μελέτες τοξικότητας του MSM σε ζώα έδειξαν μόνο μικρές ανεπιθύμητες παρενέργειες σε δόσεις 1,5 g/kg και 2,0 g/kg MSM για 90 ημέρες. Αυτό αντιπροσωπεύει μια δόση 105-140 g/ημέρα σε ανθρώπους, η οποία είναι 17-23 φορές περισσότερη από την προτεινόμενη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 6 g/ημέρα. (Horváth K, 2002). Μια περαιτέρω μελέτη επιβεβαίωσε ότι το MSM δεν είχε τοξικές επιδράσεις ούτε σε εγκύους αρουραίους ούτε στο έμβρυό τους (Magnuson BA 2007). Μικρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με τη χορήγηση MSM σε ανθρώπους και περιλαμβάνουν αλλεργία, διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος (GI) και δερματικά εξανθήματα (MSM Guide 2008).

Δύο συστηματικές ανασκοπήσεις έχουν επίσης πραγματοποιηθεί για αυτά τα συμπληρώματα. Οι Ameye και Chee (2006) πραγματοποίησαν μια συστηματική ανασκόπηση, κατά την οποία οι ερευνητές παρατήρησαν την επίδραση μίας σειράς θρεπτικών ενώσεων έναντι της οστεοαρθρίτιδας, μεταξύ των οποίων συμπεριέλαβαν και το MSM. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το MSM έδειξε «μέτρια» στοιχεία αποτελεσματικότητας. Ο Brien (2008) ανέφερε ότι με βάση τα τρέχοντα δεδομένα δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα οποιουδήποτε συμπληρώματος διατροφής MSM, αλλά συνέστησε περαιτέρω διερεύνηση, στο επίπεδο της μεθοδολογίας, συμπεριλαμβανομένης της βέλτιστης δοσολογίας και της διάρκειας της θεραπείας. Επομένως, μια ανάλυση για την ακριβέστερη εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των συμπληρωμάτων διατροφής MSM είναι απαραίτητη λόγω της συχνής χρήσης τους (Rao JK, 1999).

Μικροθρεπτικά συστατικά και υγιής γήρανση

Στην εργασία, παρουσιάστηκαν μόνο τα δεδομένα θετικών μελετών από τα 12 επιλεγμένα μικροθρεπτικά συστατικά. Ωστόσο, εξετάστηκε ο ρόλος άλλων 23 μικροθρεπτικών συστατικών που μπορεί να έχουν σχέση με μυοσκελετικές και γνωσιακές λειτουργίες σύμφωνα με το «Μητρώο ΕΕ ισχυρισμών διατροφής και υγείας που γίνονται στα τρόφιμα» (European Commission 2016). Ως παράδειγμα των συστατικών αυτών, παρουσιάζονται παρακάτω οι αρνητικές μελέτες σχετικά με τη βιταμίνη Α και το νάτριο. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε πρόσφατα, στην οποία συμμετείχαν 11 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, φάνηκε ότι η αποτελεσματικότητα της απορρόφησης ασβεστίου ήταν υψηλότερη μετά από μια περίοδο μέτριας / χαμηλής πρόσληψης ασβεστίου, αλλά δεν επηρεάστηκε από την πρόσληψη νατρίου, χαμηλής ή υψηλής. Παρόλα αυτά, υψηλή πρόσληψη νατρίου (αλατιού) σε μία διατροφή με υψηλή πρόσληψη ασβεστίου, οδήγησε σε μια σημαντική αλλαγή στην ισορροπία του ασβεστίου των οστών από θετικό σε αρνητικό. Έτσι παρατηρήθηκε πως η υψηλή πρόσληψη νατρίου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ισορροπία ασβεστίου στα οστά και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη οστεοπόρωσης. (Teucher B, 2008). Επιπλέον, δεν υπάρχει κοινή συμφωνία σχετικά με τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης βιταμίνης Α και του κινδύνου κατάγματος. Ωστόσο, μια πρόσφατη ανάλυση έδειξε ότι η υψηλή πρόσληψη βιταμίνης Α και ρετινόλης ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου. Για το λόγο αυτό, προτάθηκε η πρόσληψη β-καροτίνης (μια προβιταμίνη Α), η οποία θα μετατραπεί σε ρετινόλη στο αίμα, σε αντίθεση με την πρόσληψη ρετινόλης από κρέας, που απορροφάται απευθείας στο αίμα. (Wu AM, 2014). Αυτά είναι κάποια από τα δεδομένα που οδήγησαν στην εξαίρεση αυτών των συστατικών από την παρούσα διατριβή. Η επιλογή των συστατικών που

παρουσιάστηκαν παραπάνω, έγινε με βάση την ουσιαστική συμβολή τους στη βελτίωση της κατάστασης της υγείας σε άτομα με μυοσκελετικές παθήσεις. Στους ηλικιωμένους, δεν υπάρχει μόνο προοδευτική επιδείνωση του καρδιαγγειακού συστήματος, αλλά και γνωσιακές και μυοσκελετικές διαταραχές. Ενώ είναι γνωστή η αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής προσέγγισης των καρδιαγγειακών παθήσεων, τα φάρμακα για μυοσκελετικές και νευρολογικές διαταραχές φάνηκαν να έχουν περιορισμένα επιστημονικά δεδομένα. Επομένως, ο ρόλος μιας εναλλακτικής προσέγγισης μέσω των συμπληρωμάτων διατροφής μπορεί να είναι πολλά υποσχόμενος για τη διατήρηση της υγιούς γήρανσης (Wall BT, 2014).

3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Συμπλήρωμα διατροφής διαιτητικού ασβεστίου έναντι φαρμακευτικών συμπληρωμάτων ασβεστίου/ Συνδυαστική δράση συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D

Οι μελέτες που αξιολόγησαν τις επιδράσεις των συμπληρωμάτων ασβεστίου στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα έδωσαν αντιφατικά αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα που σχετίζονται με την πρόσληψη τροφών πλούσιων σε ασβέστιο (π.χ. γάλα, τυρί και γιαούρτι) έχουν δείξει μειωμένη θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακής νόσου (CVD), καθώς και μειωμένου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) και εγκεφαλικού επεισοδίου. Επίσης αυτές οι μελέτες έχουν δείξει ουδέτερα ή ευεργετικά αποτελέσματα για παράγοντες όπως η αθηροσκλήρωση, η αρτηριακή πίεση, η γλυκόζη στο πλάσμα και το σωματικό βάρος.

Επιπλέον, ο κίνδυνος νεφρολιθίασης, είναι γνωστό πως είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρώματα ασβεστίου. (Pfeifer M 2009). Ο κίνδυνος αυτός ελαχιστοποιείται σε ασθενείς που καταναλώνουν ασβέστιο μέσω διατροφικών πηγών (Rachner TD 2011) επειδή το διατροφικό ασβέστιο συνδέεται με το οξαλικό ασβέστιο μέσα στο πεπτικό σύστημα, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό συμπλέγματος, το οποίο μειώνει την υπεροξαλουρία (η οποία είναι υπεύθυνη για το σχηματισμό των περισσότερων λίθων των νεφρών). Αυτό το φαινόμενο δεν φαίνεται να λαμβάνει χώρα με τη χρήση συμπληρωμάτων ασβεστίου. Επιπροσθέτως, διατροφή χαμηλή σε ασβέστιο αυξάνει επίσης τον κίνδυνο νεφρολιθίασης επειδή διευκολύνει την εντερική απορρόφηση οξαλικού ασβεστίου και κατά συνέπεια μειώνει την νεφρική κάθαρση. Η αρνητική ισορροπία ασβεστίου οδηγεί σε έκκριση παραθορμόνης (PTH), η οποία αυξάνει το ασβέστιο των ούρων διεγείροντας την οστική απορρόφηση και μπορεί επομένως να είναι ένας επιπλέον παράγοντας που προκαλεί νεφρολιθίαση σε αυτούς τους ασθενείς. Ένα άλλο όφελος της διατροφικής έναντι της φαρμακευτικής πρόσληψης ασβεστίου, είναι η ελαχιστοποίηση της παροδικής υπερασβεστιαϊμίας που έχει περιγραφεί σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρώματα ασβεστίου και πιστεύεται ότι είναι η αιτία του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς (International Osteoporosis Foundation. 2014).

Ορισμένοι ερευνητές έχουν αξιολογήσει την αναλογία κινδύνου-οφέλους των συμπληρωμάτων ασβεστίου και προτείνουν μια πιθανή αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, η οποία έρχεται σε αντίθεση με άλλες μελέτες που έχουν περιγράψει

ουδέτερες ή ακόμη και προστατευτικές επιδράσεις σχετικά με τις καρδιαγγειακές επιπλοκές. Αυτές οι υποθέσεις δεν έχουν αποδειχθεί οριστικά, καθώς τα διαφορετικά σχέδια μελέτης και τα πρωτογενή αποτελέσματα δεν βοηθούν στην εξαγωγή ουσιαστικών συμπερασμάτων. Το συμπλήρωμα ασβεστίου έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλές όσον αφορά την αθηροσκλήρωση, την αρτηριακή πίεση, τον διαβήτη, το σωματικό βάρος και τη δυσλιπιδαιμία, παράγοντες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών. Ωστόσο, μελέτες που έχουν αξιολογήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο που σχετίζεται με τη διατροφική πρόσληψη τροφών πλούσιων σε ασβέστιο έχουν αποδείξει την ασφάλεια αυτής της προσέγγισης. Ως εκ τούτου, πρέπει να δοθεί προτεραιότητα στη διατροφική πρόσληψη ασβεστίου.

Για τον καθορισμό της πραγματικής σχέσης του ασβεστίου με τα καρδιαγγειακά νοσήματα απαιτούνται περαιτέρω μελέτες που θα στοχεύουν στην εκτίμηση της αναλογίας κινδύνου-οφέλους των συμπληρωμάτων ασβεστίου σε διαφορετικούς πληθυσμούς.

Όπως είδαμε παραπάνω, η συνδυασμένη δράση συμπληρώματος ασβεστίου και βιταμίνης D συνιστάται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την οστική μάζα οδηγώντας σε μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου και ενδεχομένη υπερέκκριση της παραθορμόνης (PTH). Η αύξηση της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου προστατεύει τόσο τους νεότερους όσο και τους ηλικιωμένους από την απομετάλλωση των οστών. Συνεπώς, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D μπορεί να επιδεινώσει τις επιβλαβείς επιδράσεις της χαμηλής πρόσληψης ασβεστίου. Επομένως η βιταμίνη D, είναι απαραίτητη για την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου. Ακόμη, έρευνες έδειξαν πως η πρόσληψη βιταμίνης D οδηγεί σε βελτιωμένη μυϊκή δύναμη, ειδικά σε ηλικιωμένους, και μειώνει τον κίνδυνο πτώσεων, ο οποίος αποτελεί έναν επιπλέον παράγοντα στην πρόληψη των καταγμάτων εξαιτίας της οστεοπόρωσης. Μελέτες στις οποίες έχει αναλυθεί η συνδυαστική δράση συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D, παρατηρήθηκε διατήρηση της οστικής πυκνότητας (BMD), μείωση της παραθορμόνης (PTH) στον ορό, καθώς και μείωση του κινδύνου καταγμάτων.

Συμπερασματικά, αρκετές μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα του συμπληρώματος ασβεστίου μόνο του ή σε συνδυασμό με τη πρόσληψη βιταμίνης D στην ανάπτυξη και διατήρηση της οστικής μάζας, στη θεραπεία της οστεοπόρωσης και στη μείωση του κινδύνου των καταγμάτων. Η πρόσληψη τροφών πλούσιων σε ασβέστιο είναι σημαντική, διότι αποφέρει οφέλη όσον αφορά την υγεία των οστών και

παρέχει άλλα σημαντικά θρεπτικά συστατικά, όπως οι πρωτεΐνες, ελαχιστοποιώντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο ανεπιθύμητων παρενεργειών όπως νεφρολιθίαση και γαστρεντερική δυσανεξία. Έτσι, η χρήση συμπληρωμάτων ασβεστίου θα πρέπει να περιορίζεται σε άτομα που δεν μπορούν να επιτύχουν τη συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη μέσω της διατροφής.

Η συνταγογράφηση συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D μόνο σε άτομα που θα επωφεληθούν από μια τέτοια θεραπεία, σε συνδυασμό με την πρόσληψη τροφών πλούσιων σε ασβέστιο, περιορίζοντας τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής σε άτομα που δεν πληρούν τις συνιστώμενες ημερήσιες απαιτήσεις και αποφεύγοντας την υπερβολική πρόσληψη των συστατικών αυτών ακολουθώντας τις προτεινόμενες συστάσεις (π.χ. , το πολύ 1.500 mg / ημέρα ασβεστίου) είναι χρήσιμες για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης και δεν φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως η αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων διατροφής εξαρτάται και από τη συμμόρφωση των ασθενών, η οποία έχει χαρακτηριστεί ως χαμηλή μεταξύ των χρηστών συμπληρωμάτων ασβεστίου. Επιπλέον, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται στο γαστρεντερικό σύστημα μπορεί να περιορίσουν την συμμόρφωση του ασθενούς (Shea B 2002, Prince RL 2006).

Επίδραση άλλων μικροθρεπτικών συστατικών.

Σύμφωνα με τα στοιχεία των μελετών που παρουσιάστηκαν παραπάνω, θετική επίδραση στη διατήρηση της υγείας των οστών, φάνηκε πως έχει η πρόσληψη και άλλων μικροθρεπτικών συστατικών όπως το κάλιο, το μαγνήσιο, το φθόριο, οι βιταμίνες του συμπλέγματος Β, και η βήτα- αλανίνη. Η πρόσληψη των συστατικών αυτών σε συγκεκριμένες δόσεις, φαίνεται πως ωφελεί ορισμένες ομάδες του πληθυσμού όπως οι ηλικιωμένοι και οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι οποίες υποφέρουν από μυοσκελετικές παθήσεις.

Η παρούσα έρευνα έδειξε ότι επιλεγμένα μικροθρεπτικά συστατικά σε κατάλληλες δόσεις μπορεί να έχουν βοηθητικό ρόλο στη μυοσκελετική υγεία συγκεκριμένων πληθυσμιακών ομάδων. Επομένως, συνιστάται η επαρκής διατροφική πρόσληψη ή η πρόσληψη συμπληρωμάτων διατροφής, όπως υποστηρίζεται από την EBM, προκειμένου να διατηρηθεί ή να επιτευχθεί η καλή κατάσταση της υγείας τους.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Απαιτούνται μεγάλης κλίμακας τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, για μεγαλύτερες περιόδους παρακολούθησης, ώστε να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα της επίδρασης των συμπληρωμάτων διατροφής στις μυοσκελετικές παθήσεις. Επιπλέον, άλλες πρόσθετες ή συνδυαστικές θεραπείες καθώς και άλλες προσεγγίσεις, όπως η φυσική άσκηση, θα μπορούσαν να ενισχύσουν τις επιπτώσεις των παρεμβάσεων με συμπληρώματα διατροφής και την επίδρασή τους στις μυοσκελετικές παθήσεις. Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να ακολουθούν τα τα ενοποιημένα πρότυπα αναφορών κλινικών δοκιμών CONSORT (Consolidated Standards Of Reporting Trials) και να διασφαλίζουν ότι χρησιμοποιούνται κατάλληλες μέθοδοι για τυχαιοποίηση, κατανομή και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Ομοίως, οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να χρησιμοποιούν τυποποιημένα μέτρα στην αξιολόγηση των συμπληρωμάτων διατροφής, και να περιλαμβάνουν τις εκτιμήσεις των φλεγμονωδών δεικτών. Επιπλέον, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες που αξιολογούν το υπερβολικό βάρος, την παχυσαρκία και άλλες συννοσηρότητες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ανάλυση των αποτελεσμάτων επίδρασης των συμπληρωμάτων διατροφής στις μυοσκελετικές παθήσεις. Τέλος μελέτες υψηλής ποιότητας που αξιολογούν τις διατροφικές παρεμβάσεις που πραγματοποιούνται σε ενήλικες με μυοσκελετικό πόνο θα ήταν επωφελείς για τους ερευνητές και τους ιατρούς στην κλινική πρακτική. Τέτοιες μελέτες είναι δυνατόν να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής των ατόμων που υποφέρουν από μυοσκελετικές παθήσεις.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ameye LG, Chee WSS. Osteoarthritis and nutrition. From nutraceuticals to functional foods: a systematic review of the scientific evidence. *Arthritis Research and Therapy*. 2006;8(4, article R127)

AOAC International AOAC International guidelines for validation of botanical identification methods. *J. AOAC Int.* 2012;95:268–272. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Balentine D.A., Dwyer J.T., Erdman J.W., Jr., Ferruzzi M.G., Gaine P.C., Harnly J.M., Kwik-Urbe C.L. Recommendations on reporting requirements for flavonoids in research. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015;101:1113–1125. doi: 10.3945/ajcn.113.071274. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4336-45. [Links]

Betz J.M. ((NIH Office of Dietary Supplements, Bethesda, MD, USA)). Personal communication. 2017.

Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2130-5. [Links]

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(6):1780-90. [Links]

Bjoridal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slordal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritis knee: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *British Medical Journal.* 2000;329:1317–1322.

Boland RL. VDR activation of intracellular signaling pathways in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347(1-2):11-6. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.021.

Boland RL. Vitamin D and Muscle. In: Feldman D, Glorieux G, Pike W (eds) *Vitamin D*, 2nd edn. Academic Press, CA, USA, 2005;pp 885–898.

Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1415-23. [Links]

Brien S, Prescott P, Bashir N, Lewith H, Lewith G. Systematic review of the nutritional supplements dimethyl sulfoxide (DMSO) and methylsulfonylmethane

(MSM) in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2008;16(11):1277–1288.

Bushinsky DA, Riordon DR, Chan JS, Krieger NS. Decreased potassium stimulates bone resorption. *Am J Physiol* 1997;272(6 Pt 2):F774-80.

Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med*. 1992;327(23):1637-42. [Links]

Cieza, A., Causey, K., Kamenov, K., Hanson, S. W., Chatterji, S., & Vos, T. (2020). Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 396(10267), 2006-2017.

Civelek GM, Pekyavas NO, Cetin N, Cosar SN, Karatas M. Association of vitamin D deficiency with muscle strength and quality of life in postmenopausal women. *Climacteric* 2014;17(4):472-7. doi: 10.3109/13697137.2014.898265

Collino, S.; Martin, F.P.; Karagounis, L.G.; Horcajada, M.N.; Moco, S.; Franceschi, C.; Kussmann, M.; Offord, E. Musculoskeletal system in the old age and the demand for healthy ageing biomarkers. *Mech. Ageing Dev.* 2013, 134, 541–547. [CrossRef] [PubMed]

Crichton GE, Elias MF, Davey A, Alkerwi A, Dore GA. Higher Cognitive Performance Is Prospectively Associated with Healthy Dietary Choices: The Maine Syracuse Longitudinal Study. *J Prev Alzheimers Dis* 2015;2(1):24-32.

Dagogo-Jack S. Glycemic control and chronic diabetes complications. In: Umpierrez McCollum EV. *A history of nutrition*. The Riverside Press, Cambridge, MA, 1957;pp 234–236.

Dai Z, Wang R, Ang LW, Yuan JM, Koh WP. Dietary B vitamin intake and risk of hip fracture: the Singapore Chinese Health Study. *Osteoporos Int* 2013;24(7):2049-59. doi: 10.1007/s00198-012-2233-1

Dai Z, Wang R, Ang LW, Yuan JM, Koh WP. Dietary B vitamin intake and risk of hip fracture: the Singapore Chinese Health Study. *Osteoporos Int* 2013;24(7):2049-59. doi: 10.1007/s00198-012-2233-1.

DeFelice S, 1989. The NutraCeutical Revolution: Fueling a Powerful, New International Market. Presented at the Harvard University Advanced Program in Biomedical Research Management and Development in Italy. <http://www.fimdefelice.org/p2437.html>. Accessed 6 August 2015.

Dirks-Naylor AJ, Lennon-Edwards S. The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011;125(3-5):159-68. doi: 10.1016/j.jsbmb.2011.03.003.

Dwyer J., Costello R.B., Merkel J. Assessment of dietary supplements. In: Coulston A.M., Boushey C.J., Rerruzai M.G., Delahaty L.M., editors. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease*. 4th ed. Academic Press; London, UK: 2017. pp. 49–70. [Google Scholar]

Dwyer J.T., Holden J., Andrews K., Roseland J., Zhao C., Schweitzer A., Perry C.R., Harnly J., Wolf W.R., Picciano M.F., et al. Measuring vitamins and minerals in dietary supplements for nutrition studies in the USA. *Anal. Bioanal. Chem.* 2007;389:37–46. doi: 10.1007/s00216-007-1456-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Dyall SC, Michael-Titus AT. Neurological benefits of omega-3 fatty acids. *Neuromolecular Med* 2008;10(4):219-35. doi: 10.1007/s12017-008-8036-z.

Eastell R, Yergey AL, Vieira NE, Cedel SL, Kumar R, Riggs BL. Interrelationship among vitamin D metabolism, true calcium absorption, parathyroid function, and age in women: evidence of an age-related intestinal resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D action. *J Bone Miner Res* 1991;6(2):125-32.

European Commission 2016. EU Register of nutrition and health claims made on foods. <http://ec.europa.eu/nuhclaims>.

FDA/CFSAN resources page, 2016. Dietary Supplement Health and Education Act of 1994. <http://www.fda.gov/Food/DietarySupplements>. Accessed 6 August 2015.

Fulgoni VL 3rd, Keast DR, Auestad N, Quann EE. Nutrients from dairy foods are difficult to replace in diets of Americans: food pattern modeling and an analyses of the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. *Nutr Res* 2011;31(10):759-65. doi: 10.1016/j.nutres.2011.09.017.

Funk C. On the chemical nature of the substance which cures polyneuritis in birds induced by a diet of polished rice. *J Physiol* 1911;43(5):395-400.

Gagnier J.J., DeMelo J., Boon H., Rochon P., Bombardier C. Quality of reporting of randomized controlled trials of herbal medicine interventions. *Am. J. Med.* 2006;119:800.e1–800.e11. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.02.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Gimenez-Donoso, C.; Bosque, M.; Vila, A.; Vilalta, G.; Santafe, M.M. Effects of a Fat-Rich Diet on the Spontaneous Release of Acetylcholine in the Neuromuscular Junction of Mice. *Nutrients* 2020, 12, 3216. [CrossRef] [PubMed]

Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9471):1621-8. [Links]

Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet* 2018; 391: 2356–67.

Heaney RP, Magowan S, Zhou X, et al. Prevalence of low calcium intake in postmenopausal osteoporotic women: the need for supplementation. *J Bone Miner Res.* 2005;20(Suppl 1):S378. [Links]

Heaney RP. The importance of calcium intake for lifelong skeletal health. *Calcif Tissue Int.* 2002;70(2):70-3. [Links]

Hill, J.C.; Millán, I.S. Validation of musculoskeletal ultrasound to assess and quantify muscle glycogen content. A novel approach. *Phys. Sportsmed.* 2014, 42, 45–52.

Horváth K, Noker PE, Somfai-Relle S, Glávits R, Financsek I, Schauss AG. Toxicity of methylsulfonylmethane in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2002;40(10):1459–1462. [PubMed] [Google Scholar]

International Osteoporosis Foundation. 2014. Osteoporosis and musculoskeletal disorders – Osteoporosis – Prevention – Calcium – See our comprehensive of calcium-rich foods. Disponível em: <http://www.iofbonehealth.org/calcium>. [Links]

Iolascon G, de Sire A, Calafiore D, Moretti A, Gimigliano R, Gimigliano F. Hypovitaminosis D is associated with a reduction in upper and lower limb muscle strength and physical performance in post-menopausal women: a retrospective study. *Aging Clin Exp Res* 2015;27 Suppl 1:S23-30. doi: 10.1007/s40520-015-0405-5.

ISTAT. Il futuro demografico del Paese. <http://www.istat.it/it/archivio/48875>. Accessed 2011;6 August 2015.

Jack CR Jr, Shiung MM, Weigand SD, O'Brien PC, Gunter JL, Boeve BF, Knopman DS, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Petersen RC. Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology* 2005;65(8):1227-31.

Jacobs S, Lawrence RM, Siegel M. *Miracle MSM: The Natural Solution for Pain*. New York, NY, USA: GP Putnam; 1999. [Google Scholar]

Jin, Z.; Wang, D.; Zhang, H.; Liang, J.; Feng, X.; Zhao, J.; Sun, L. Incidence trend of five common musculoskeletal disorders from 1990 to 2017 at the global, regional and national level: Results from the global burden of disease study 2017. *Ann. Rheum. Dis.* 2020, 79, 1014–1022. [CrossRef] [PubMed]

Kalkwarf HJ, Khoury JC, Lanphear BP. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(1):257-65. [Links]

Kalra EK. Nutraceutical--definition and introduction. *AAPS PharmSci* 2003;5(3):E25.

Kantor E.D., Rehm C.D., Du M., White E., Giovannucci E.L. Trends in dietary supplement use among US adults from 1999–2012. *JAMA Intern. Med.* 2016;316:1464–1474. doi: 10.1001/jama.2016.14403. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Kelly, S.; Bombardieri, M.; Humby, F.; Ng, N.; Marrelli, A.; Riahi, S.; DiCicco, M.; Mahto, A.; Zou, L.; Pyne, D.; et al. Angiogenic gene expression and vascular density are reflected in ultrasonographic features of synovitis in early rheumatoid arthritis: An Observational study. *Arthritis Res. Ther.* 2015, 17, 58. [CrossRef] [PubMed]

Key TJ, Appleby PN, Spencer EA, Roddan AW, Neale RE, Allen NE. Calcium, diet and fracture risk: a prospective study of 1898 incident fractures among 34 696 British women and men. *Public Health Nutr.* 2007;10(11):1314-20. [Links]

Kim KM, Choi SH, Lim S, Moon JH, Kim JH, Kim SW, et al. Interactions between dietary calcium intake and bone mineral density or bone geometry in a low calcium intake population (KNHANES IV 2008-2010). *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2409-17. [Links]

- Kim LS, Axelrod LJ, Howard P, Buratovich N, Waters RF. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2006;14(3):286–294. [PubMed] [Google Scholar]
- Kim, K.-C.; Park, J.-W. Assessing Low Skeletal Mass in Patients Undergoing Hip Surgery: The Role of Sonoelastography. *Hip Pelvis* 2020, 32, 132. [CrossRef] [PubMed]
- Knapen MH, Drummen NE, Smit E, Vermeer C, Theuwissen E. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24(9):2499-507. doi: 10.1007/s00198-013-2325-6.40.
- Li, Y.-J.; Chen, T.-H.; Wu, Y.-Z.; Tseng, Y.-H. Metabolic and Nutritional Issues Associated with Spinal Muscular Atrophy. *Nutrients* 2020, 12, 3842. [CrossRef] [PubMed]
- Magnuson BA, Appleton J, Ames GB. Pharmacokinetics and distribution of [35S]methylsulfonylmethane following oral administration to rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2007;55(3):1033–1038. [PubMed] [Google Scholar]
- Magnuson BA, Appleton J, Ryan B, Matulka RA. Oral developmental toxicity study of methylsulfonylmethane in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2007;45(6):977–984. [PubMed] [Google Scholar]
- Mañas-García, L.; Guitart, M.; Duran, X.; Barreiro, E. Satellite Cells and Markers of Muscle Regeneration during Unloading and Reloading: Effects of Treatment with Resveratrol and Curcumin. *Nutrients* 2020, 12, 1870. [CrossRef] [PubMed]
- Manson J.E., Brannon P.M., Rosen C.J., Taylor C.L. Vitamin D deficiency—Is there really a pandemic? *N. Engl. J. Med.* 2016;375:1817–1820. doi: 10.1056/NEJMp1608005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Marik P.E., Flemmer M. Do dietary supplements have beneficial health effects in industrialized nations: What is the evidence? *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr.* 2012;36:159–168. doi: 10.1177/0148607111416485. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Martínez-Payá, J.J.; Ríos-Díaz, J.; Del Baño-Aledo, M.E.; Tembl-Ferrairó, J.I.; Vazquez-Costa, J.F.; Medina-Mirapeix, F. Quantitative Muscle Ultrasonography Using Textural Analysis in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ultrason. Imaging* 2017, 39, 357–368. [CrossRef][PubMed]
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2014;22(3):363–388. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
- McCollum EV, Davis M. The necessity of certain lipins in the diet during growth. *J Biol Chem* 1913;25:167–175.
- McCollum EV, Simmons N, Pitz W. The relation of the unidentified dietary factors, the fat-soluble A and water-soluble B of the diet to the growth promoting properties of milk. *J Biol Chem* 1916;27:33–38.
- Moyer MW. Nutrition: vitamins on trial. *Nature* 2014;26;510(7506):462-4. doi: 10.1038/510462a.

MSM Guide. September 2008, <http://www.msnguide.com/facts/safety>.

Mudge E.M., Betz J.M., Brown P.N. The importance of method selection in determining product integrity for nutrition research. *Adv. Nutr.* 2016;7:390–398. doi: 10.3945/an.115.010611. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

NCBI, 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=nutraceuticals>. Accessed 6 August 2015.

New SA, Robins SP, Campbell MK, Martin JC, Garton MJ, Bolton-Smith C, Grubb DA, Lee SJ, Reid DM. Dietary influences on bone mass and bone metabolism: further evidence of a positive link between fruit and vegetable consumption and bone health? *Am J Clin Nutr* 2000;71(1):142-51.

Nielsen FH, Lukaski HC, Johnson LK, Roughead ZK. Reported zinc, but not copper, intakes influence whole-body bone density, mineral content and T score responses to zinc and copper supplementation in healthy postmenopausal women. *Br J Nutr* 2011;06(12):1872-9. doi: 10.1017/S0007114511002352

Nilsson A, Radeborg K, Salo I, Björck I. Effects of supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive performance and cardiometabolic risk markers in healthy 51 to 72 years old subjects: a randomized controlled cross-over study. *Nutr J* 2012;11:99. doi: 10.1186/1475-2891-11-99.

Nordin C, Need AG, Morris HA, O'Loughlin PD, Horowitz M. Effect of age on calcium absorption in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(4):998-1002. [Links]

Orchard TS, Larson JC, Alghothani N, Bout-Tabaku S, Cauley JA, Chen Z, LaCroix AZ, Wactawski-Wende J, Jackson RD. Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr* 2014;99(4):926-33. doi: 10.3945/ajcn.113.067488

Orhan I.E., Senol F.S., Skalicka-Wozniak K., Georgiev M., Sener B. Adulteration and safety issues in nutraceuticals and dietary supplements: Innocent or risky? In: Grumezescu A.M., editor. *Nutraceuticals, Nanotechnology in the Agri-Food Industry*. Volume 4. Academic Press; Amsterdam, The Netherlands: 2016. pp. 153–182. [Google Scholar]

Otsuki S, Qian W, Ishihara A, Kabe T. Elucidation of dimethylsulfone metabolism in rat using a 35S radioisotope tracer method. *Nutrition Research.* 2002;22(3):313–322. [Google Scholar]

Parsanathan, R.; Achari, A.E.; Manna, P.; Jain, S.K. I-Cysteine and Vitamin D Co-Supplementation Alleviates Markers of Musculoskeletal Disorders in Vitamin D-Deficient High-Fat Diet-Fed Mice. *Nutrients* 2020, 12, 3406.

Patent Storm, September 2008, <http://www.patentstorm.us/patents/6399093/description.html>.

Persiani S, Rotini R, Trisolino G, et al. Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose. *Osteoarthr Cartil.* 2007;15(7):764–772. doi: 10.1016/j.joca.2007.01.019.

Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002;13(3):187-94

- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int.* 2009;20(2):315-22. [Links]
- Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro PS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women – The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Nutr J.* 2009;8:6. [Links]
- Prabu SL, Suriyaprakash TN, Kumar CD, Kumar SS. Nutraceuticals and their medicinal importance. *Int J Health Allied Sci* 2012;1:47-53. doi: 10.4103/2278-344X.101661.
- Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med.* 2006;166(8):869-75. [Links]
- Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet.* 2011;377(9773):1276-87. [Links]
- Ragle RL, Sawitzke AD. Nutraceuticals in the management of osteoarthritis : a critical review. *Drugs Aging* 2012;29(9):717-31
- Rajasekaran A, Sivagnanam G, Xavier R. Nutraceuticals as therapeutic agents: A review. *Res J Pharm Tech* 2008;1:328-40.
- Rao JK, Mihaliak K, Kroenke K, Bradley J, Tierney WM, Weinberger M. Use of complementary therapies for arthritis among patients of rheumatologists. *Annals of Internal Medicine.* 1999;131(6):409–416
- Ratajczak, A.E.; Rychter, A.M.; Zawada, A.; Dobrowolska, A.; Krela-Kaźmierczak, I. Nutrients in the Prevention of Osteoporosis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients* 2020, 12, 1702. [CrossRef] [PubMed]
- Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J Neurosci* 2003;15;23(8):3295-301.
- Ries ML, Carlsson CM, Rowley HA, Sager MA, Gleason CE, Asthana S, Johnson SC. Magnetic resonance imaging characterization of brain structure and function in mild cognitive impairment: a review. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(5):920-34. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01684.x.
- Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, van Loon LJ, Walrand S, Kanis JA, Cooper C, Brandi ML, Diez-Perez A, Reginster JY; ESCEO Task Force. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas* 2014;79(1):122-32. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.07.005.
- Roman-Blas JA, Castañeda S, Sánchez-Pernaute O, Largo R, Herrero-Beaumont G. Combined treatment with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate shows no superiority over placebo for reduction of joint pain and functional impairment in patients with knee osteoarthritis: a six-month multicenter, randomized, double-blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):77–85. [

Romero-Morales, C.; Bravo-Aguilar, M.; Ruiz-Ruiz, B.; Almazán-Polo, J.; López-López, D.; Blanco-Morales, M.; Téllez-González, P.; Calvo-Lobo, C. Current advances and research in ultrasound imaging to the assessment and management of musculoskeletal disorders. *Dis. Mon.* 2020, 101050. [CrossRef] [PubMed]

Ruiz-Ramos M, Vargas LA, Fortoul Van der Goes TI, Cervantes-Sandoval A, Mendoza-Nunez VM. Supplementation of ascorbic acid and alpha-tocopherol is useful to preventing bone loss linked to oxidative stress in elderly. *J Nutr Health Aging* 2010;14(6):467-72.39.

Ryan AS, Astwood JD, Gautier S, Kuratko CN, Nelson EB, Salem N Jr. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopment in childhood: a review of human studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010;82(4-6):305-14. doi: 10.1016/j.plefa.2010.02.007.

Safiri, S.; Kolahi, A.A.; Cross, M.; Carson-Chahhoud, K.; Almasi-Hashiani, A.; Kaufman, J.; Mansournia, M.A.; Sepidarkish, M.; Ashrafi-Asgarabad, A.; Hoy, D.; et al. Global, regional, and national burden of other musculoskeletal disorders 1990–2017: Results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Rheumatology* 2020, keaa315. [CrossRef] [PubMed]

Sahni S, Mangano KM, Tucker KT, Kiel DP, Casey VA, Hannan MT. Protective association of milk intake on the risk of hip fracture: results from the Framingham Original Cohort. *J Bone Miner Res.* 2014;29(8):1756-62. [Links]

Sanders KM, Scott D, Ebeling PR. Vitamin D deficiency and its role in muscle-bone interactions in the elderly. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12(1):74-81. doi: 10.1007/s11914-014-0193-4.

San-Millán, I.; Hill, J.C.; Calleja-González, J. Indirect assessment of skeletal muscle glycogen content in professional soccer players before and after a match through a non-invasive ultrasound technology. *Nutrients* 2020, 12, 971. [CrossRef]

Schmidt C. Controversy and Climbing Sales: Two Constants in the US Vitamins and Dietary Supplements Market. *Euromonitor International* 2014. <http://blog.euromonitor.com/2014/01/controversy-and-climbing-sales-two-constants-in-the-usvitamins-and-dietary-supplements-market.html>.

Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk, Robinson V, Griffith L, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002;23(4):552-9. [Links]

SINut. 2012. <http://www.sinut.it>. Accessed 6 August 2015.

Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, Oulhaj A, Bradley KM, Jacoby R, Refsum H. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010;5(9):e12244. doi: 10.1371/journal.pone.0012244

Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, Oulhaj A, Bradley KM, Jacoby R, Refsum H. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010;5(9):e12244. doi: 10.1371/journal.pone.0012244.

- Stahl W, Sies H. Antioxidant defense: vitamins E and C and carotenoids. *Diabetes* 1997;46 Suppl 2:S14-8.
- Strassheim D, Asehnoune K, Park JS, Kim JY, He Q, Richter D, Mitra S, Arcaroli J, Kuhn K, Abraham E. Modulation of bone marrow-derived neutrophil signaling by H₂O₂: disparate effects on kinases, NF-kappaB, and cytokine expression. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004;286(3):C683-92.
- Swanson C.A. Suggested guidelines for articles about botanical dietary supplements. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002;75:8–10. [PubMed] [Google Scholar]
- Syed FA, Ng AC. The pathophysiology of the aging skeleton. *Curr Osteoporos Rep.* 2010;8(4):235-40. doi: 10.1007/s11914-010-0035-y.
- Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370(9588):657-66. [Links]
- Teucher B, Dainty JR, Spinks CA, Majsak-Newman G, Berry DJ, Hoogewerff JA, Foxall RJ, Jakobsen J, Cashman KD, Flynn A, Fairweather-Tait SJ. Sodium and bone health: impact of moderately high and low salt intakes on calcium metabolism in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2008;23:1477–1485.
- Tucker KL, Hannan MT, Chen H, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP. Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1999;69(4):727-36.
- Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA. *Osteoarthr Cartil.* 1998;6 Suppl A:37–38. doi: 10.1016/S1063-4584(98)80010-1.
- Wall BT, Cermak NM, van Loon LJ. Dietary protein considerations to support active aging. *Sports Med* 2014;44 Suppl 2:S185-94. doi: 10.1007/s40279-014-0258-7.
- WHO. Ageing. <http://www.who.int/topics/ageing>. Accessed 6 August 2015.
- Winzenberg TM, Shaw KA, Fryer J, Jones G. Calcium supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD005119. [Links]
- Wolsko P.M., Solondz D.K., Phillips R.S., Schachter S.C., Eisenberg D.M. Lack of herbal supplement characterization in published randomized controlled trials. *Am. J. Med.* 2005;118:1087–1093. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.01.076. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Wu AM, Huang CQ, Lin ZK, Tian NF, Ni WF, Wang XY, Xu HZ, Chi YL. The relationship between vitamin A and risk of fracture: meta-analysis of prospective studies. *J Bone Miner Res* 2014;29(9):2032-9. doi: 10.1002/jbmr.2237.
- Zamboni M, Zoico E, Tosoni P, Zivelonghi A, Bortolani A, Maggi S, Di Francesco V, Bosello O. Relation between vitamin D, physical performance, and disability in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57(1):M7-11.
- Zegels B, Crozes P, Uebelhart D, Bruyere O, Reginster JY. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6

sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthr Cartil.* 2013;21(1):22–27. doi: 10.1016/j.joca.2012.09.017.

Zeisel SH. Regulation of «nutraceuticals». *Science* 1999;17;285(5435):1853-5.

Zhang ZQ, Ma XM, Huang ZW, Yang XG, Chen YM, Su YX. Effects of milk salt supplementation on bone mineral gain in pubertal Chinese adolescents: a 2-year randomized, double-blind, controlled, dose-response trial. *Bone.* 2014;65:69-76. [Links]

Zhu K, Devine A, Prince RL. The effects of high potassium consumption on bone mineral density in a prospective cohort study of elderly postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2009;20(2):335-40. doi: 10.1007/s00198-008-0666-338.

Zhu K, Devine A, Dick IM, Wilson SG, Prince RL. Effects of calcium and vitamin D supplementation on hip bone mineral density and calcium-related analytes in elderly ambulatory Australian women: a five-year randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):743-9. [Links]