

ارتباط پیروی از الگوی غذایی مدیترانه‌ای با دانسیته مواد معدنی استخوان و خطر شکستگی:

یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز

هانیه مالمیر^{2,1}، پروانه صانعی³، باقر لاریجانی⁴، احمد اسماعیل‌زاده^{3,2,5}

- 1- مرکز پژوهش‌های علمی دانشجویان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- 2- گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه و رژیم درمانی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- 3- مرکز تحقیقات امنیت غذایی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- 4- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- 5- نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشکده علوم سلولی مولکولی غدد، پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
esmaillzadeh@hlth.mui.ac.ir

تاریخ پذیرش: 95/11/15

تاریخ دریافت: 95/8/24

چکیده

سابقه و هدف: به علت یافته‌های متناقض و نبود هیچ مطالعه‌ی جهت جمع‌بندی مطالعات اخیر، این مطالعه با هدف مرور سیستماتیک داده‌های موجود در زمینه ارتباط رژیم مدیترانه‌ای با دانسیته مواد معدنی استخوانی و شکستگی‌ها و جمع‌بندی این اطلاعات در یک متاآنالیز انجام می‌شود.

مواد و روش‌ها: مطالعات قبلی در زمینه‌ی ارتباط رژیم مدیترانه‌ای با دانسیته مواد معدنی استخوانی و خطر شکستگی با جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی "PubMed"، "Google Scholar"، "SCOPUS" و "ISI Web of Science" تا ژوئن 2016 با استفاده از کلیدواژه‌های Mesh و non-Mesh مرتبط انتخاب شدند. مطالعات مشاهده‌ای که بر روی انسان‌ها انجام شده بود، ارتباط پیروی از رژیم غذایی مدیترانه‌ای را با خطر شکستگی و دانسیته مواد معدنی استخوانی سنجیده بود، نسبت‌شانس یا خطر نسبی همراه با فاصله‌ی اطمینان 95٪ برای خطر شکستگی یا دانسیته مواد معدنی استخوانی و یا میانگین و انحراف معیار دانسیته مواد معدنی استخوانی را در طبقه‌بندی‌های امتیاز رژیم مدیترانه‌ای گزارش کرده بودند، انتخاب شدند.

یافته‌ها: با در نظر گرفتن معیارهای ورود و هدف مطالعه 13 مطالعه جهت مرور سیستماتیک و 7 مطالعه جهت متاآنالیز انتخاب شدند. در متاآنالیزی بر روی 6 اندازه اثر از 4 مطالعه، کاهش 34 درصدی خطر ابتلا به شکستگی ران با پیروی از رژیم مدیترانه‌ای مشاهده شد (0/85-0/51) (RR=0/66؛ 0/51). اگرچه که هتروژنیته معنی‌دار در بین مطالعات یافت شد ($I^2=74/2$ ؛ $P_{\text{heterogeneity}}=0/002$). آنالیز زیرگروه‌ها نشان دادند که طراحی مطالعه منبع اصلی هتروژنیته است. ارتباط معکوس در مطالعات کوهورت (RR=0/79؛ 0/72-0/87) و مورد-شاهدی (0/51-0/85) (RR=0/26؛ در آنالیز زیر گروه‌ها معنی‌دار باقی ماند. در متاآنالیز 5 اندازه اثر از 3 مطالعه، پیروی از رژیم مدیترانه‌ای به صورت مثبت با دانسیته مواد معدنی استخوانی در ستون فقرات کمری [اختلاف میانگین دانسیته مواد معدنی استخوانی در مقایسه‌ی بیشترین سطح به کمترین سطح امتیاز رژیم مدیترانه‌ای: 0/12 (g/cm²)؛ 0/19-0/06] و استخوان ران [0/10 (g/cm²)؛ 0/15-0/06] مرتبط بود. در مورد کل استخوان ران اختلاف میانگین در مقایسه‌ی بیشترین سطح به کمترین سطح پیروی از رژیم مدیترانه‌ای 0/11 (g/cm²) بود [0/11 (g/cm²)؛ 0/14-0/09].

نتیجه‌گیری: پیروی از رژیم مدیترانه‌ای با کاهش خطر ابتلا به شکستگی و میانگین دانسیته مواد معدنی استخوانی بیشتر مرتبط است.

واژگان کلیدی: رژیم مدیترانه‌ای، دانسیته مواد معدنی استخوانی، شکستگی، متاآنالیز، مرور سیستماتیک

• مقدمه

مورد در هر 100 هزار نفر گزارش شده است (3). این میزان طی دوران سالمندی در هر دو جنس افزایش می‌یابد اما میزان افزایش آن در زنان بیشتر می‌باشد (۳،۴). براساس شدت و محل شکستگی عوارض متعددی شامل ناتوانی،

شکستگی استخوانی واژه‌ای پزشکی است که برای توصیف هرگونه آسیب به تمامیت و یکپارچگی استخوان به کار می‌رود (1). شکستگی استخوانی یک اتفاق متداول می‌باشد و هر شخصی به طور معمول 2 بار در طول زندگی اش آن را تجربه می‌کند (2). بروز شکستگی‌های استخوانی در آمریکا 4017

• مواد و روش‌ها

استراتژی جستجوی مطالعات پیشین: به منظور بررسی مطالعات انجام شده در زمینه ی ارتباط بین پیروی از رژیم مدیترانه‌ای با خطر شکستگی‌ها و دانسیته مواد معدنی استخوانی، تمامی مطالعات به چاپ رسیده تا ژوئن 2016 با استفاده از پایگاه‌های اطلاعاتی ISI Web of Science، Scopus، PubMed و Scholar Google مورد جستجو قرار گرفت و بدین منظور از کلیدواژه‌های “Mediterranean diet” OR “MD score” OR “diet” OR “Mediterranean diet score” OR “(Mediterranean* AND Diet*)” برای پیروی از رژیم مدیترانه‌ای و از کلید واژه‌های “fracture” OR “bone mineral density” OR “BMD” OR “bone mass density” برای شکستگی‌ها و دانسیته مواد معدنی استخوانی استفاده شد. در پایگاه اطلاعاتی PubMed از عبارات [tiab] و [MeSH] جهت جستجو بعد از کلیدواژه‌ها استفاده گردید. هیچ محدودیتی در حین جستجو اعمال نشد. منابع مطالعات جهت دست ندادن هیچ مطالعه ای در این زمینه بررسی شد.

معیارهای ورود مطالعات: جستجوی مطالعات توسط دو محقق به صورت جداگانه انجام شد. مطالعاتی که دارای شرایط زیر بودند مورد بررسی قرار گرفتند: 1- تمامی مطالعات انسانی که به نوعی ارتباط بین پیروی از رژیم غذایی مدیترانه‌ای را با خطر شکستگی‌ها و دانسیته مواد معدنی استخوانی مورد بررسی قرار داده بودند؛ 2- مطالعاتی که به صورت مشاهده ای (هم گروهی، مورد-شاهدی یا مقطعی) طراحی شده بودند؛ 3- مطالعاتی که نسبت شانس (OR) یا خطر نسبی (HR یا RR) ابتلا شکستگی‌ها و دانسیته مواد معدنی استخوانی را به همراه فاصله اطمینان 95% گزارش کرده بودند، مطالعاتی که میانگین دانسیته مواد معدنی استخوانی را به همراه انحراف معیار در طبقه بندی‌های امتیاز پیروی از رژیم مدیترانه‌ای گزارش کرده بودند.

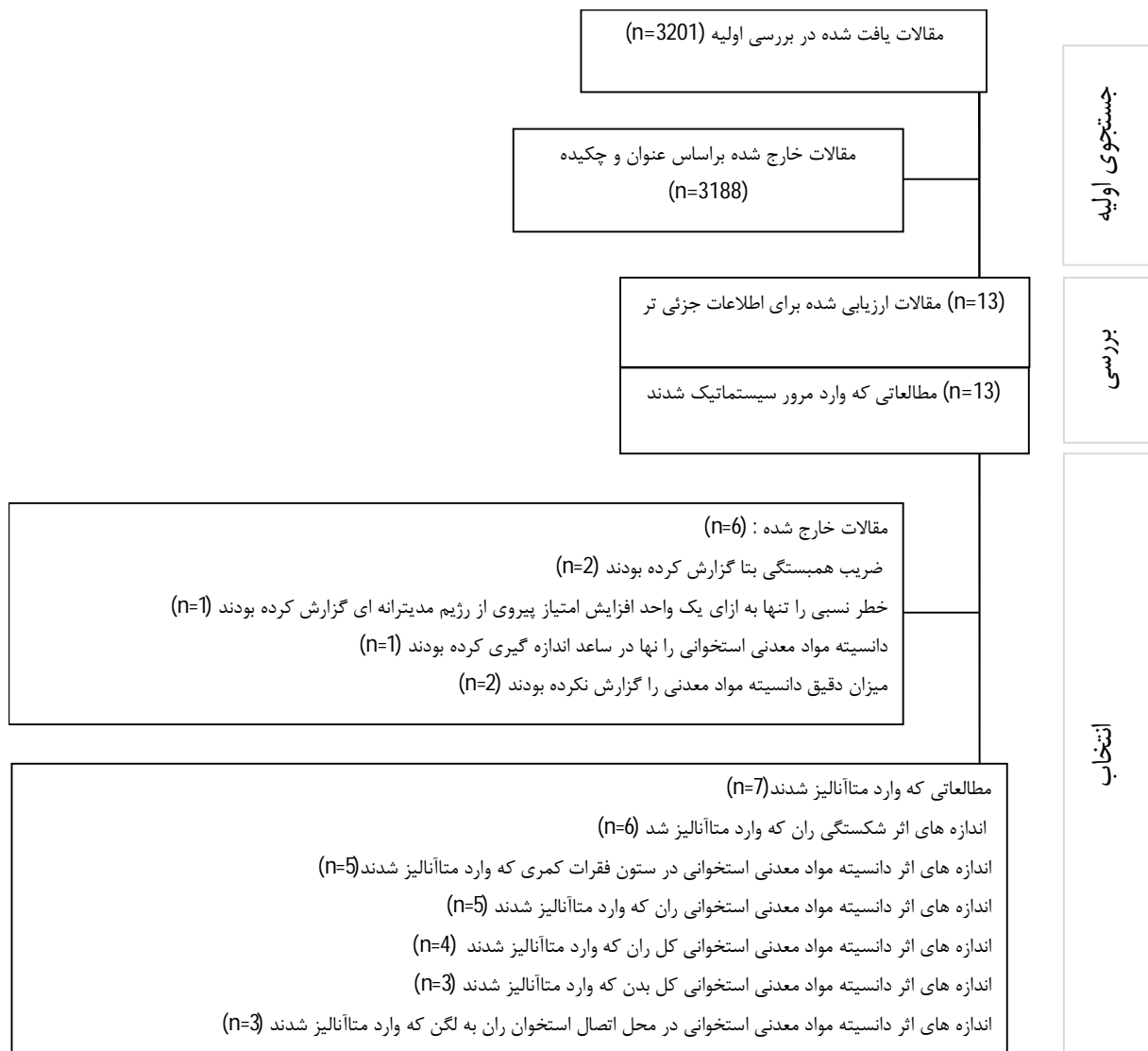
معیارهای خروج مطالعات: ما نامه به سردبیرها، نظرات، مقالات مروری، متاآنالیزها، مطالعات اکولوژیک و مطالعات حیوانی را از بررسی خارج کردیم. در جستجوی اولیه 3201 مقاله یافت شد. بعد از مرور عناوین و چکیده مقالات، 3188 مقاله به یکی از علت‌های زیر از بررسی خارج شدند: 1- مطالعاتی که داده ی ارتباط پیروی از رژیم مدیترانه‌ای با پیامدهای مورد نظر را گزارش نکرده بودند؛ 2- مطالعاتی که به بررسی ارتباط الگوهای غذایی به جای رژیم مدیترانه‌ای با خطر شکستگی‌ها و دانسیته مواد معدنی استخوانی پرداخته بودند و 3- مطالعاتی که به بررسی ارتباط مصرف یک ماده غذایی به

افزایش وابستگی، کاهش کیفیت زندگی و افزایش بار هزینه‌های نظام سلامت ممکن است رخ دهد (5-8).

آسیب و ضربه به استخوان‌ها، استئوپروز، بیماری‌های استخوانی، مصرف برخی داروهای مشخص، بی تحرکی و تغییرات سطح هورمون‌ها منجر به شکستگی‌های استخوانی می شود (9، 10). تغذیه ی ناکافی و غیر مغذی یک عامل مستعد کننده برای شکستگی‌های استخوانی می باشند (11). مطالعات اخیر نشان دادند که دریافت کافی شیر و لبنیات، میوه‌ها و سبزیجات دارای اثر محافظتی در برابر خطر شکستگی‌های استخوانی می باشد (12-15). در مطالعات قبلی توجه کمتری به الگوهای دریافت غذایی شده است. یافته‌های حاصل از مطالعات قبلی نشان می دهد که الگوی غذایی مدیترانه‌ای دارای اثرات سلامتی بخش متعددی برای انسان‌ها است. رژیم غذایی مدیترانه‌ای شامل دریافت روزانه از سبزیجات، میوه‌ها، آجیل و مغزها، غلات کامل، محصولات لبنی و روغن زیتون و دریافت هفتگی ماهی، غذاهای دریایی، تخم مرغ، گوشت سفید، حبوبات و سیب زمینی می باشد. مصرف گوشت‌های قرمز و فرآوری شده، غذاهای چرب و حاوی شکر در این رژیم غذایی سالم محدود می شود (16، 17). مطالعات قبلی نشان دادند که بروز شکستگی‌های استخوانی در کشورهای مدیترانه‌ای کمتر است (18). پیروی از رژیم غذایی مدیترانه‌ای با بروز کمتر شکستگی‌ها در سایر مطالعات مرتبط بوده اند (19-22). اگرچه در یک مطالعه آینده نگر که بر روی 1482 نفر از افراد بالای 67 سال انجام شد، هیچ ارتباط معنی‌داری بین پیروی از رژیم غذایی مدیترانه‌ای با بروز شکستگی‌ها مشاهده نشد (23). از آنجایی که رژیم غذایی مدیترانه‌ای غنی از مواد غذایی تقویت کننده استخوان شامل میوه‌ها، سبزیجات و روغن زیتون است، افزایش پیروی از رژیم مدیترانه‌ای ممکن است با میزان بیشتر میانگین دانسیته مواد معدنی استخوانی (BMD) مرتبط باشد (24-27). اگرچه که بعضی مطالعات نتوانستند رابطه مشخصی بین پیروی از رژیم غذایی مدیترانه‌ای با میانگین BMD پیدا کنند (20، 28-31). با توجه به متناقض بودن یافته‌های مطالعات قبلی و نبود مطالعه ای که نتایج مطالعات قبلی را در این زمینه مرور و جمع بندی کند، این مطالعه با هدف مرور سیستماتیک داده‌های قبلی در زمینه ارتباط پیروی از رژیم غذایی مدیترانه‌ای با دانسیته مواد معدنی استخوانی و خطر شکستگی و جمع بندی نتایج مطالعات قبلی در یک متا آنالیز انجام شد.

(28). مطالعه Haring و همکاران دو نوع داده ارائه کرده بود: خطر نسبی برای ابتلا به شکستگی و میانگین و انحراف معیار دانسیته مواد معدنی استخوانی (20). بنابراین داده‌های این مطالعه هم در متاآنالیز خطر ابتلا به شکستگی و هم در متاآنالیز دانسیته مواد معدنی استخوانی مورد استفاده قرار گرفت. در نهایت 7 مطالعه وارد متا آنالیز شد: 4 مطالعه خطر نسبی برای ابتلا به شکستگی و 4 مطالعه میانگین و انحراف معیار دانسیته مواد معدنی استخوانی در ستون فقرات کمری، استخوان ران، کل بدن و استخوان اتصال دهنده استخوان ران به لگن. جزئیات مراحل انتخاب مطالعات در شکل 1 نشان داده شده است.

جای رژیم مدیرانه‌ای با پیامدها پرداخته بودند. بعد از خروج مطالعات غیر مرتبط 13 مطالعه برای مرور سیستماتیک (31-19) و 7 مطالعه برای متاآنالیز باقی ماندند (30، 27، 25، 22، 19). دو مطالعه هیچ داده ای در این زمینه گزارش نکرده بودند (29، 26). دو مطالعه ضریب بتای رگرسین را به جای میانگین و انحراف معیار دانسیته مواد معدنی استخوانی گزارش کرده بودند (31، 24). یک مطالعه خطر نسبی ابتلا به شکستگی را به ازای یک واحد افزایش امتیاز پیروی از رژیم مدیرانه‌ای گزارش کرده بود که از بررسی خارج شد (23). یک مطالعه تنها دانسیته مواد معدنی استخوانی را در استخوان ساعد اندازه گیری کرده بود که وارد بررسی متاآنالیز نشد



شکل 1. دیاگرام جستجوی مقالات

• یافته‌ها

یافته‌های حاصل از مرور سیستماتیک: 13 مطالعه [6] مطالعه کوهورت (۲۸،۲۷،۲۳،۲۲،۲۰،۱۹)، 6 مطالعه مقطعی (24-۲۶،۳۱-29) و یک مطالعه مورد-شاهدی (21)] وارد مرور سیستماتیک شدند (جدول 1 و 2). این مطالعات به طور کلی شامل 358746 نفر بودند که 13 تا 80 ساله بودند. کل افرادی که به شکستگی مفصل ران مبتلا شدند 6979 نفر بودند که در بازه ای بین 155 مورد تا 3175 مورد شکستگی مفصل ران در مطالعات مختلف، قرار گرفتند. همه مطالعات در بین سال‌های 2009 تا 2016 انتشار یافته اند. 10 مطالعه در کشورهای اروپایی (31-۲۶،۲۴-۲۲،۱۹)، 2 مطالعه در چین (۲۱،۲۵) و یک مطالعه در آمریکا (20) انجام شدند. 4 مطالعه بر روی زنان (۳۱،۲۹،۲۴،۲۰) و سایرین بر روی دو جنس انجام شدند (۲۱،۲۵-۲۳،۳۰-۲۸). 4 مطالعه مبتلا به شکستگی (۲۱،۱۹-23)، 8 مطالعه دانسیته مواد معدنی استخوانی (24-31) و یک مطالعه هر دو مورد را به عنوان پیامد بررسی کرده اند (20). طول مدت پیگیری در مطالعات هم گروهی بین 2/7 سال (27) و 15/9 سال (20) متغیر بود. 8 مطالعه از پرسشنامه بسامد خوراک اعتبار سنجی شده (20-۲۸،۳۱،۲۷،۲۵،۲۴،۲۲)، یک مطالعه از ثبت سه روزه (29)، یک مطالعه از 7 روز تاریخچه خوراک (30)، یکی از مطالعات از یک پرسشنامه کوتاه به نام PREDIMED (26) جهت ارزیابی دریافت‌های غذایی استفاده کردند. در سایر مطالعات به طور هم زمان از پرسشنامه بسامد خوراک و تاریخچه خوراک (19) و پرسشنامه بسامد خوراک و یادآمد 24 ساعته (23) استفاده کردند. بیشتر مطالعات به جز 4 مطالعه (۳۱،۲۹،۲۸،۲۶) از روش تریکوپلو و همکاران جهت ارزیابی پیروی از رژیم مدیترانه‌ای استفاده کردند (33).

از نظر محل شکستگی، 5 مطالعه شکستگی مفصل ران، 2 مطالعه کل شکستگی‌ها و یک مطالعه شکستگی مهره‌ها و مچ دست را گزارش کرده اند. دانسیته مواد معدنی استخوانی نیز در محل‌های مختلفی اندازه گیری شده بود. 4 مطالعه دانسیته مواد معدنی استخوانی را در ستون فقرات کمری، 3 مطالعه در استخوان ران، 3 مطالعه در کل بدن و کل استخوان ران سنجیده بودند. همچنین دانسیته مواد معدنی استخوانی در محل اتصال مفصل ران به لگن (۲۷،۲۵)، پاشنه (۲۶،۲۴)، ساعد (28) و گردن استخوان ران (25) در سایر مطالعات گزارش شده اند. تقریباً همه مطالعات به جز یک مورد (26) از روش جذب سنجی اشعه ایکس برای اندازه گیری دانسیته مواد معدنی استخوانی استفاده کرده اند.

استخراج داده‌ها: از هر مطالعه اطلاعات مورد نیاز شامل نام نویسنده اول، سال انتشار، طراحی مطالعه، کشور، سن افراد، جنسیت، حجم نمونه، تعداد افراد مورد، طول مدت مطالعه، ارزیابی رژیم مدیترانه‌ای، محل شکستگی، محل اندازه‌گیری دانسیته مواد معدنی استخوانی، نسبت شانس یا خطر نسبی برای شکستگی، میانگین و انحراف معیار دانسیته مواد معدنی استخوانی، روش ارزیابی مبتلا به شکستگی و دانسیته مواد معدنی استخوانی و تعدیل‌های آماری صورت گرفته استخراج گردید.

ارزیابی کیفیت مطالعات: ارزیابی کیفیت مطالعات با استفاده از ابزار Newcastle-Ottawa Scale (NOS) انجام شد (32). این ابزار دارای فرمت جداگانه برای مطالعات همگروهی، مورد-شاهدی و مقطعی است. NOS در بررسی مطالعات تا حداکثر 9 امتیاز برای هر مطالعه در نظر می‌گیرد: 4 امتیاز برای انتخاب افراد، 2 امتیاز برای مقایسه و 3 امتیاز برای ارزیابی پیامد و مواجهه. در این بررسی مطالعاتی که امتیاز بالاتر از میانه به دست آورند به عنوان مطالعات با کیفیت بالا در نظر گرفته شدند و مطالعاتی که امتیاز پایین‌تر از میانه به دست آوردند دارای کیفیت پایین بودند.

تجزیه و تحلیل آماری: اندازه اثری که ما در این آنالیز حاضر استفاده کردیم خطر نسبی (RRs) یا (HRs) و نسبت شانس (ORs) به همراه 95٪ فاصله ی اطمینان (95% CI) در مورد شکستگی‌ها در بیشترین در مقایسه با کمترین میزان پیروی از رژیم مدیترانه‌ای بوده است. به علاوه، اختلاف میانگین و انحراف معیار سطوح دانسیته مواد معدنی استخوانی در بیشترین در مقایسه با کمترین میزان پیروی از رژیم مدیترانه‌ای استفاده شده اند. برآورد نهایی و خطای استاندارد آن (SEs) با روش آنالیز DerSimonian and Laird با استفاده از مدل اثر تصادفی محاسبه شد. آنالیز زیرگروه‌ها برای پیدا کردن منبع هتروژنیتی انجام شد. هتروژنیتی آماری بین مطالعات با استفاده از Cochran's Q test بررسی شد. آنالیز حساسیت برای مشخص کردن این که تا چه حد ممکن است نتیجه نهایی وابسته به یک یا گروهی از مطالعات خاص باشد مورد استفاده قرار گرفت. خطای انتشار به وسیله ی بررسی بصری نمودارهای کیفی ارزیابی شد. ارزیابی آماری عدم تقارن نمودار کیفی با استفاده از تست عدم تقارن رگرسیون Egger's انجام شد. آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار STATA نسخه ی 11/2 انجام شد. سطح معنی‌داری آماری P values کمتر از 0/05 در نظر گرفته شد.

جدول 1. مطالعات در زمینه ارتباط پیروی از رژیم مدیترانه‌ای با خطر شکستگی

نویسندگان (سال)	کشور	سن افراد (سال)	جنسیت	تعداد کل افراد	تعداد افراد مورد مطالعه	طول مدت مطالعه	نحوه ارزیابی	متغیر پیامد	مقایسه ها	یافته ها، نسبت شانس یا خطر نسبی	ارزیابی کیفیت	تعدیل های آماری	همسان سازی
A. مطالعات کوهورت													
Benetou و همکاران (2013)	8 کشور اروپایی	70-35	F/M	188795 F(139981) M(48814)	802 F(612) M(190)	9	FFQ تاریخچه خوراک	شکستگی ران	مقایسه 6-9 در مقابل امتیاز 0-2	-1/13 F(0/6-0/97) :0/87(0/66-0/63)(0/35-1/13) M	7	۱،۲،۳،۴،۵،۶،۷،۸،۹،۱۰ ۱۱،۱۲،۱۳،۱۴،۱۵،۱۶	
Fearr و همکاران (2013)	فرانسه	65	F/M	1482 F(932) M(550)	155 F(107) M(48)	8	FFQ یادآمد 24 ساعته خوراک	شکستگی ران مهره ها مچ دست کل	O ₁ در مقابل O ₂	1/18(0/99-1/39) 1/06(0/87-1/29) 1/09(0/94-1/26) 1/10(0/99-1/20)	6	۱،۲،۳،۴،۵،۶،۷،۸،۹،۱۰،۱۱،۱۲،۱۳،۱۴،۱۵،۱۶،۱۷،۱۸ ۱۹،۲۰،۲۱	
Haring و همکاران (2016)	آمریکا	70-50	F	90014	2121: ران 28718: کل	15/9	FFQ	شکستگی ران کل	به ازای افزایش یک امتیاز پیروی از رژیم مدیترانه‌ای	0/94(0/92-0/96)	8	۱،۵،۶،۹،۱۰،۱۲،۱۵،۲۰،۲۶،۲۹،۳۲،۳۵	
Byberg و همکاران (2016)	سوئد	F(73-40) M(79-45)	F/M	71333 F(33403) M(37903)	3175 F(2027) M(1148)	14	FFQ	شکستگی ران	رژیم مدیترانه‌ای	0/94(0/92-0/96)	7	۱،۲،۳،۴،۵،۶،۷،۸،۹،۱۰ ۱۲،۱۶،۲۸،۳۰	
B. مطالعات مورد-شاهدی													
Zeng و همکاران (2014)	چین	80-55	F/M	1452 F(1098) M(354)	726 F(549) M(177)	-	FFQ	شکستگی ران	مقایسه 5-8 در مقابل امتیاز 0-2	0/28(0/18-0/43) F:0/26(0/15-0/45) M: 0/27(0/08-0/85)	7	۱،۴،۵،۶،۹،۱۶،۱۷ ۱۸،۲۱،۲۲،۲۳،۲۷	همسان سازی: 2، 1(±3)

1-سن، 2-جنس، 3-کشور، 4-تخصیلات، 5-نمایه نوده بدنی، 6-حصص مصرف سیگار، 7-قد، 8-وزن، 9-خفالت فیزیکی، 10-سابقه دیابت، 11-سابقه بیماری قلبی عروقی، 12-سابقه سرطان، 13-سابقه شکستگی، 14-وضعیت یائسگی، 15-درمان هورمونی، 16-کل انرژی دریافتی، 17-وضعیت تأهل، 18-درآمد، 19-استئوپروز، 20-سابقه داروهای دریافتی، 21-دریافت مکمل، 22-شکل، 23-وضعیت منزل مسکونی، 24-بازارآب ویتامین، 25-وضعیت سلامتی از دید خود فرد، 26-امتیاز عملکرد فیزیکی، 27-سابقه شکستگی در خانواده، 28-بیماری های مزمن، 29-تنها زندگی کردن، 30-انرژی تعدیل شده برای کلسیم، ویتامین D و ژنتیک
F: زن، M: مرد

جدول 2. مطالعات در زمینه ارتباط پیروی از رژیم مدیترانه‌ای با دانسیته مواد معدنی استخوانی

تبدیل های آماری /همسان سازی	ارزیابی کیفیت	ضریب همبستگی β	یافته ها	میانگین (انحراف معیار)	مقایسه ها	مشیر بنیامد	نحوه ارزیابی مواجهه	طول مدت مطالعه	تعداد	جنسیت	سن افراد (سال)	کشور	نویسندگان (سال)
۱.۵۶۹.۱۴.۱۶	7	از تباطی مشاهده نشد			-	LS BMD (g/cm ²)	ثابت خوراک 3 روزه	-	196	F	60-36	یونان	Kontogianni و همکاران (2009)
۱.۵۶۹.۱۴.۱۶	8		(0/121) 1/173 در مقابل (0/121) 1/186 :F (0/146) 1/227 در مقابل (0/130) 1/271 :M	T ₃ در مقابل T ₁		LS BMD (g/cm ²)	تاریخچه غذایی	-	489	F/M	25-20	ایرلند	Whittle و همکاران (2012)
			(0/150) 1/035 در مقابل (0/124) 1/060 :F (0/173) 1/138 در مقابل (0/164) 1/151 :M	پیروی از رژیم مدیترانه‌ای		FN BMD (g/cm ²)	7 روزه		M(251)				
۷.۸۹.۱۴.۳۰.۳۲	10	F: 0.019(-0.191-0.154) M: 0.027(0.08-0.085)	(0/059) 0/360 در مقابل (0/060) 0/361 :F (0/059) 0/338 در مقابل (0/053) 0/347 :M	T ₃ در مقابل T ₁ پیروی از رژیم مدیترانه‌ای		FA BMD (g/cm ²)	FFQ	-	1264 F(673) M(591)	F/M	13	پرتغال	Monjardino و همکاران (2012)
۱.۵۷.۸۹.۱۴.۱۴	7	کل Pre-M: 0.296(0.050) Pos-M: 0.300(0.042)	(0/292) 0/495 در مقابل (0/292) 0/509 :کل (0/287) 0/491 در مقابل (0/287) 0/506 :F (0/290) 0/510 در مقابل (0/290) 0/518 :M			CAL BMD (g/cm ²)	FFQ	-	200	F	65-18	اسپانیا	Rivas و همکاران (2013)
۱.۲۴.۵۶.۹.۱۴.۱۷ ۱.۸۲.۱۲.۲۲	9		(0/292) 0/864 در مقابل (0/292) 0/890 :کل (0/287) 0/832 در مقابل (0/287) 0/856 :F (0/342) 0/944 در مقابل (0/342) 0/974 :M			LS BMD (g/cm ²)	FFQ	-	2371 F(1678) M(693)	F/M	75-40	چین	Ghen و همکاران (2015)
			(0/243) 0/621 در مقابل (0/243) 0/844 :کل (0/205) 0/793 در مقابل (0/205) 0/813 :F (0/237) 0/892 در مقابل (0/237) 0/918 :M	امتیاز 9-6 در مقابل امتیاز 2-0		TH BMD (g/cm ²)	FFQ						
			(0/243) 0/677 در مقابل (0/243) 0/696 :کل (0/205) 0/656 در مقابل (0/205) 0/673 :F (0/237) 0/733 در مقابل (0/237) 0/753 :M			FN BMD (g/cm ²)							
			(0/195) 0/610 در مقابل (0/195) 0/626 :کل (0/314) 0/591 در مقابل (0/314) 0/607 :F (0/211) 0/658 در مقابل (0/211) 0/675 :M			TR BMD (g/cm ²)							

وضعیت اقتصادی اجتماعی ($n=1$)، تحصیلات والدین ($n=1$) و سن منارک ($n=1$) نیز تعدیل آماری انجام داده بودند.

یافته‌های حاصل از متاآنالیز

رژیم مدیترانه‌ای و خطر شکستگی‌ها: مطالعاتی که ارتباط پیروی از رژیم مدیترانه‌ای را با خطر شکستگی‌ها بررسی کرده اند به طور کلی 351594 نفر با 6824 مورد شکستگی ران را شامل می‌شوند. متاآنالیزی که بر روی 6 اندازه اثر از 4 مطالعه انجام شد، کاهش 34 درصدی خطر ابتلا به شکستگی ران را با افزایش پیروی از رژیم مدیترانه‌ای را نشان داد ($RR=0/66$, 95% CI=0/51-0/85)؛ (شکل 2) اگرچه هتروژنیته معنی‌دار بین مطالعات یافت شد ($I^2=74/2\%$, $P_{heterogeneity}=0/002$). آنالیز در زیر گروه‌ها براساس نحوه ی طراحی مطالعه جهت یافتن منبع هتروژنتی انجام شد. آنالیز زیرگروه‌ها نشان داد که منبع اصلی هتروژنیته، طراحی مطالعات بود. رابطه ی معکوس یافت شده نیز همچنان در مطالعات کوهورت [$RR=0/79$; 0/72-0/87] و مورد-شاهدی [$RR=0/26$; 0/51-0/85] به صورت معنی‌دار باقی ماند. جهت بررسی خطای انتشار (Public bias) از تست بگ و ایگر استفاده شد. هیچ گونه خطای انتشاری مشاهده نشد [Egger's test =0/12, Begg's test =0/19].

رژیم مدیترانه‌ای و دانسیته مواد معدنی استخوانی:

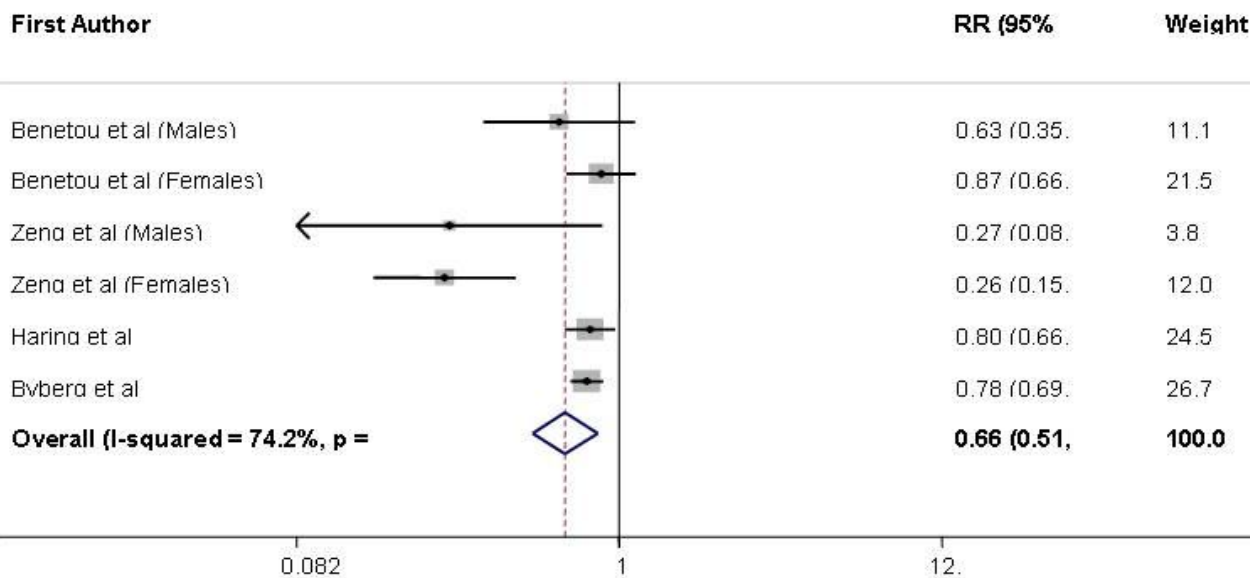
مطالعاتی که میانگین و انحراف معیار دانسیته مواد معدنی استخوانی را گزارش کرده بودند به طور کلی 11687 نفر را شامل می‌شدند. در این بررسی‌ها دانسیته مواد معدنی استخوانی در ستون فقرات کمری (lumber spine) (5 اندازه اثر از 3 مطالعه)، استخوان ران (femoral neck) (5 اندازه اثر از 3 مطالعه)، کل استخوان ران (total hip) (4 اندازه اثر از 3 مطالعه)، کل بدن (whole body) (3 اندازه اثر از 2 مطالعه) و trochanter یا محل اتصال استخوان ران به لگن (3 اندازه اثر از 2 مطالعه) ارزیابی شده بود. تعداد اندازه‌های اثر در گردن استخوان ران (inter trochanter) و (wards triangle) و ساعد (forearm) کافی نبود تا وارد متاآنالیز شوند. یافته‌های حاصل از متاآنالیز 5 اندازه اثر از 3 مطالعه نشان داد که پیروی از رژیم مدیترانه‌ای به صورت مثبت با دانسیته ی مواد معدنی استخوانی در ستون فقرات کمری [اختلاف میانگین دانسیته‌ی مواد معدنی استخوانی در مقایسه بیشترین به کمترین میزان

پیروی از رژیم مدیترانه‌ای با کاهش خطر شکستگی ران در 4 مطالعه مرتبط بوده است (19-22). اگرچه که در یک مطالعه افزایش حاشیه‌ای خطر ابتلا به شکستگی ران با افزایش پیروی از رژیم مدیترانه‌ای به ازای هر واحد گزارش شده بود (23). در مورد کل شکستگی‌ها، یک مطالعه نتوانسته بود ارتباط معنی‌داری بین پیروی از رژیم مدیترانه‌ای با خطر شکستگی‌ها بیابد (20) و مطالعه دیگر افزایش حاشیه ای خطر ابتلا به شکستگی‌ها را به ازای هر واحد امتیاز پیروی از رژیم مدیترانه‌ای گزارش کرده بود (23). اطلاعات در زمینه ارتباط پیروی از رژیم مدیترانه‌ای و خطر شکستگی در سایر نقاط محدود می باشد. تنها یک مطالعه ارتباط پیروی از رژیم مدیترانه‌ای را با خطر شکستگی مهره‌ها و مچ دست بررسی کرده بود که ارتباط معنی‌داری مشاهده نکرد (23). در ارتباط با دانسیته مواد معدنی استخوانی، افزایش امتیاز پیروی از رژیم مدیترانه‌ای با دانسیته ی مواد معدنی استخوانی بالاتر در ستون فقرات کمری، استخوان ران، کل بدن، کل استخوان ران، محل اتصال استخوان ران به لگن، پاشنه، گردن استخوان ران در 4 مطالعه مرتبط بود (24-27). 5 مطالعه دیگر ارتباط معنی‌داری بین امتیاز پیروی از رژیم مدیترانه‌ای و میانگین دانسیته مواد معدنی استخوانی در این محل‌ها نیافته اند (28-31).

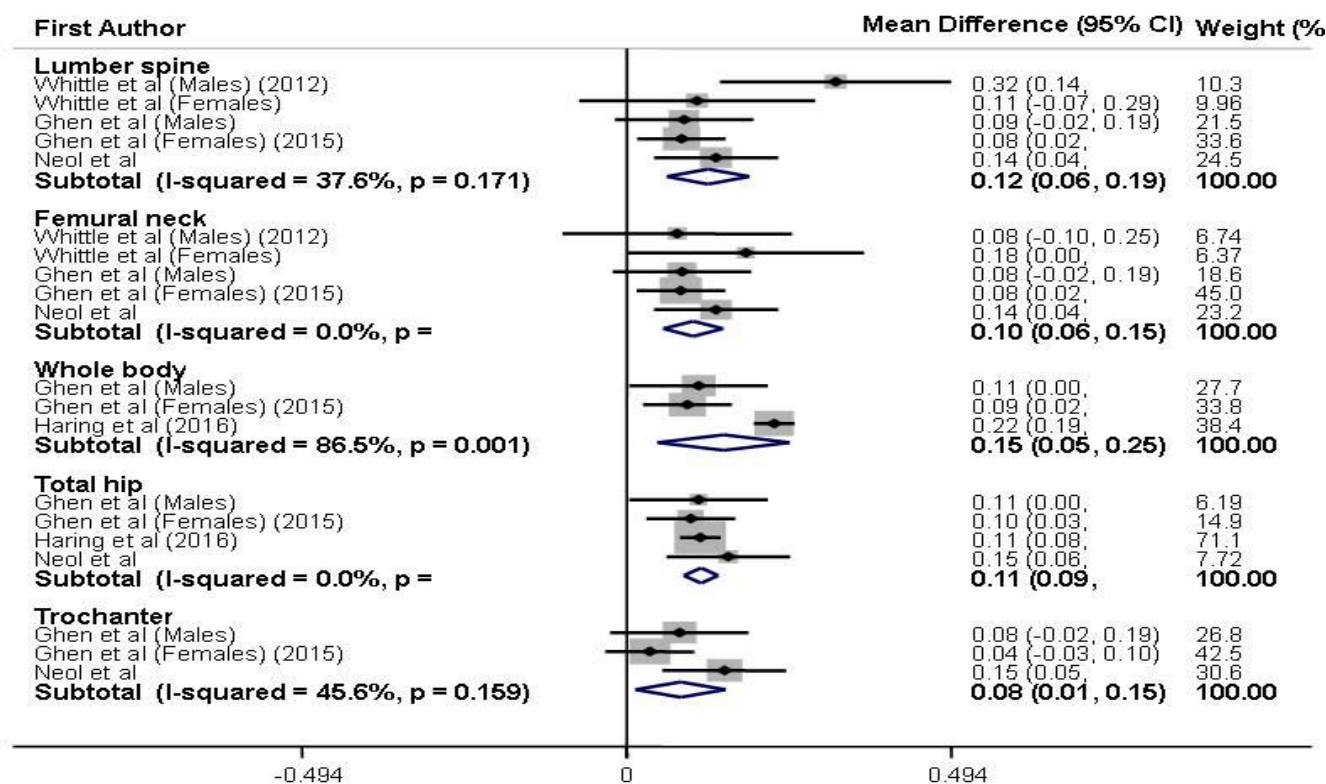
بیشتر مطالعات برای سن (19-27، 29-31)، نمایه توده بدنی (19-25، 27، 29، 30)، مصرف سیگار (19-29، 27، 29، 25، 27، 29)، جنسیت (19-23، 25، 27، 29-31)، تحصیلات (19، 21، 23، 25)، قد (19، 22، 24، 27)، فعالیت فیزیکی (19-25، 27-30)، وضعیت یائسگی (19، 22، 27-29)، کل انرژی دریافتی (19، 21، 22، 29)، سابقه ی دیابت (19، 20، 22، 23)، وضعیت تأهل (21، 23، 25، 31)، استفاده از مکمل (21-23، 25)، درمان هورمونی (19، 20، 31) و محل سکونت (21، 25، 31) تعدیل آماری انجام داده بودند. بعضی از مطالعات همچنین برای سابقه ی شکستگی ($n=2$)، تاریخچه داروهای مصرفی ($n=2$)، تنها زندگی کردن ($n=2$)، کشور ($n=1$)، وزن ($n=1$)، سابقه بیماری‌های قلبی عروقی ($n=1$)، سابقه سرطان ($n=1$)، استئوپروز ($n=1$)، وضعیت منزل مسکونی ($n=1$)، نژاد و قومیت ($n=1$)، وضعیت سلامتی بر اساس نظر فرد ($n=1$)، سابقه ی شکستگی در خانواده ($n=1$).

امتیاز رژیم مدیترانه‌ای = $0/12$ (g/cm^2) $0/06-0/19$ و استخوان ران [اختلاف میانگین دانسیته ی مواد معدنی استخوانی در مقایسه بیشترین به کمترین میزان امتیاز رژیم مدیترانه‌ای = $0/10$ (g/cm^2) $0/06-0/15$] مرتبط بود (شکل 3). در مورد کل استخوان ران، یافته‌های حاصل از 4 اندازه اثر از 3 مطالعه نشان داد که اختلاف میانگین در دانسیته ی مواد معدنی استخوانی در مقایسه ی بیشترین به کمترین میزان پیروی از رژیم مدیترانه‌ای $0/11$ (g/cm^2) است [$0/11$ (g/cm^2) $0/09-0/14$ ، $CI=0/95$]. این نتایج در مورد کل بدن و محل اتصال استخوان ران به لگن نیز صادق است؛ افراد با بیشترین میزان پیروی از رژیم مدیترانه‌ای دانسیته ی مواد معدنی استخوانی بالاتری در کل بدن $0/15$

لگن $0/08$ (g/cm^2) $0/01-0/15$ ، $CI=0/95$]. داشتند. هتروژنیته ی در مورد دانسیته مواد معدنی استخوانی در مورد کل بدن مشاهده شد؛ اما با حذف مطالعه Haring و همکاران (2016) هتروژنیته ی از بین رفت ($P_{heterogeneity}=0/79$ ، $I^2=0/0\%$). یافته‌های حاصل بعد از این حذف، تغییر معنی‌داری پیدا نکرد. مطالعه Haring و همکاران دانسیته مواد معدنی استخوانی را به صورت میانگین و SE ارائه کرده است. با استفاده از روش‌های آماری میزان SD بر مبنای SE محاسبه و وارد متآنالیز گردید. به همین جهت هتروژنیته ی یافت شده در مطالعات با حذف مطالعه Haring و همکاران از بین رفت.



شکل 2. نمودار جنگلی ارتباط پیروی از الگوی غذایی مدیترانه‌ای با خطر شکستگی ران



شکل 3. نمودار جنگلی اختلاف میانگین دانسیته مواد معدنی استخوانی در پنج محل مختلف در بیشترین به کمترین میزان پیروی از الگوی غذایی مدیترانه‌ای

• بحث

بر بیماری‌های مزمن، ارتباط این رژیم غذایی سالم با سلامت استخوان اخیراً بررسی شده است. ما در این متاآنالیز نشان دادیم که پیروی از رژیم مدیترانه‌ای با کاهش 34 درصدی خطر شکستگی ران همراه است. اگرچه که این یافته همسو با نتایج بیشتر مطالعات قبلی می باشد، اما در یک کوهورت که بر روی 1482 نفر در فرانسه انجام شد (23)، هیچ ارتباط معنی داری بین پیروی از رژیم مدیترانه‌ای با خطر شکستگی مشاهده نشد. لازم به ذکر است که محققین فرانسوی از پرسشنامه بسامد خوراک کیفی جهت ارزیابی دریافت غذایی استفاده کرده بودند و در آنالیز از نظر کل انرژی دریافتی تعدیل آماری انجام نداده بودند. به علاوه افراد مورد مطالعه به صورت داوطلبانه وارد این تحقیق شدند، در نتیجه خطای نمونه گیری افراد ممکن است بر نتایج مطالعه تأثیر گذاشته باشد. آنها 18% افزایش خطر شکستگی ران و 10% افزایش خطر کل شکستگی‌ها را در گروهی که بیشترین میزان پیروی از رژیم مدیترانه‌ای را داشتند، مشاهده کردند. از آنجایی که

در مرور سیستماتیک که روی 13 مطالعه انجام شده است، افزایش پیروی از رژیم مدیترانه‌ای در اکثر مطالعات با کاهش خطر شکستگی و افزایش دانسیته مواد معدنی استخوانی همراه بوده است. در این متاآنالیز که بر روی 7 مطالعه انجام شده است، نشان داده شد که افزایش پیروی از رژیم مدیترانه‌ای با 34 درصد کاهش خطر ابتلا به شکستگی ران همراه است. همچنین پیروی بیشتر از رژیم مدیترانه‌ای با دانسیته ی مواد معدنی استخوانی بیشتر در ستون فقرات کمری، کل بدن، کل استخوان ران و محل اتصال استخوان ران به لگن به صورت مثبت همراه است.

با وجود پیر شدن جمعیت جهان، بروز شکستگی‌ها در حال افزایش است (34، 35). در میان عواملی که می توانند بر شکستگی‌ها اثر بگذارند، دریافت غذایی از اهمیت بالایی برخوردار است (36). رژیم مدیترانه‌ای به جهت تأثیری که بر سلامتی انسان دارد توجه زیادی را به خود جلب کرده است. برخلاف شواهد فراوانی که از اثرات سودمند رژیم مدیترانه‌ای

اگرچه این مطالعه اولین متآنالیزی است که ارتباط بین پیروی از رژیم مدیترانه‌ای و دانسیته ی مواد معدنی استخوانی یا شکستگی را بررسی می کند، محدودیت‌های آن بایستی در هنگام تفسیر نتایج مد نظر قرار گیرد. جستجو به منابع منتشر شده محدود بود. اگرچه که هیچ شواهدی مبنی بر وجود خطای انتشار مشاهده نشد، عدم توجه به مطالعاتی که انتشار نیافته اند ممکن است بر یافته‌ها تأثیر گذاشته باشد. بعلاوه دانسیته ی مواد معدنی استخوانی در محل‌های مختلفی در مطالعات قبلی اندازه گیری شده بود اما به جهت محدود بودن اندازه‌های اثر، ما فقط داده‌های 5 محل را بررسی و آنالیز کردیم. بعضی مطالعات ضریب همبستگی بتا گزارش کرده بودند و ما آنها را وارد متآنالیز نکردیم. به علت مقطعی بودن طراحی بیشتر مطالعات در زمینه ی دانسیته ی مواد معدنی استخوانی، نتایج ما نمی تواند نشان دهنده ی رابطه ی علت و معلولی باشد.

به طور کلی در این متآنالیز که بر روی 7 مطالعه صورت گرفت، به این نتیجه رسیدیم که پیروی بیشتر از رژیم مدیترانه‌ای با کاهش 34 درصدی خطر شکستگی ران همراه است. به علاوه، تبعیت بیشتر از رژیم مدیترانه‌ای با دانسیته مواد معدنی استخوانی بالاتر در ستون فقرات کمری، کل بدن، کل استخوان ران و محل اتصال استخوان ران به لگن مرتبط بود.

رژیم مدیترانه‌ای شامل دریافت میوه ها، سبزی ها، روغن زیتون، غلات کامل، مغزها و دانه هاست، می تواند بر فرآیندهای التهابی و چرخه ی مواد معدنی و پروتئینی استخوان تأثیر بگذارد. پیروی بیشتر از رژیم مدیترانه‌ای با غلظت کمتر سایتوکین‌های پیش التهابی مثل پروتئین واکنش دهنده سی و اینترلوکین 6 همراه است (38،37) که می تواند بر سرعت بازجذب استخوانی استئوکلاست‌ها تأثیر بگذارد (39).

در زمینه ی دانسیته مواد معدنی استخوانی، میانگین بیشتر دانسیته ی مواد معدنی استخوانی در افرادی که پیروی بیشتری از رژیم مدیترانه‌ای داشته اند نسبت به افرادی که کمترین میزان پیروی از رژیم مدیترانه‌ای را داشته اند، مشاهده شد. مطالعات قبلی که در کشورهای اروپایی یا چین انجام شده اند هم نتایج مشابهی یافته اند (24، 25، 27). اگرچه بعضی محققین ارتباط معنی‌داری بین دریافت رژیم مدیترانه‌ای و میانگین دانسیته ی مواد معدنی استخوانی نیافتند. این نتایج می تواند به علت خطای نمونه گیری، اعتبار پرسشنامه بسامد خوراک، نحوه ی طراحی مطالعه و عدم تعدیل برای متغیرهای مخدوشگر باشد. رژیم مدیترانه‌ای شامل دریافت غذاهای قلیایی (میوه‌ها و سبزی ها) و غذاهای اسیدی (غلات، مغزها و لبنیات) است. دریافت بیشتر از چنین الگوی غذایی ممکن است بر تعادل اسید- باز و چرخه ی مواد معدنی و پروتئینی استخوان اثر بگذارد (41،40).

• References

- Dorland's Illustrated Medical Dictionary. 32th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2011. Fracture; P 740.
- Ratini MD. Understanding Bone Fractures -- the Basics. 2015 [updated March 16, 2015 March 1, 2016]; Available from: <http://www.webmd.com/>.
- Amin S, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Khosla S, Melton LJ, 3rd. Trends in fracture incidence: a population-based study over 20 years. *J Bone Miner Res.* 2014;29(3):581-9.
- Maharlouei N, Khodayari M, Forouzan F, Rezaianzadeh A, Lankarani KB. The incidence rate of hip fracture in Shiraz, Iran during 2008-2010. *Arch Osteoporos.* 2014;9(1):165-7.
- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(12):1726-33.
- Richmond J, Aharonoff GB, Zuckerman JD, Koval KJ. Mortality risk after hip fracture. *J Orthop Trauma.* 2003;17(1):53-6.
- Becker DJ, Kilgore ML, Morrisey MA. The societal burden of osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(3):186-91.
- Liem IS, Kammerlander C, Suhm N, Kates SL, Blauth M. Literature review of outcome parameters used in studies of Geriatric Fracture Centers. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014;134(2):181-7.
- Wieland DG. Aging & Health A to Z, Fractures. American American Geriatrics Society's Health in Aging Foundation; 2012 [updated March 2016]; Available from: <http://www.healthinaging.org/>.
- Hoppenfeld S, Murthy VL. Treatment and Rehabilitation of Fracture. illustrated ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

11. Huang Z, Himes JH, McGovern PG. Nutrition and subsequent hip fracture risk among a national cohort of white women. *Am J Epidemiol.* 1996;144(2):124-34.
12. Sahni S, Mangano KM, Tucker KL, 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.
13. Benetou V, Orfanos P, Feskanich D, Michaelsson K, Pettersson-Kymmer U, Eriksson S, et al. Fruit and Vegetable Intake and Hip Fracture Incidence in Older Men and Women: The CHANCES Project. *J Bone Miner Res.* 2016;31(9):1743-52.
14. Byberg L, Bellavia A, Orsini N, Wolk A, Michaelsson K. Fruit and vegetable intake and risk of hip fracture: a cohort study of Swedish men and women. *J Bone Miner Res.* 2015;30(6):976-84.
15. Sahni S, Tucker KL, Kiel DP, Quach L, Casey VA, Hannan MT. Milk and yogurt consumption are linked with higher bone mineral density but not with hip fracture: the Framingham Offspring Study. *Arch Osteoporos.* 2013;8(0):119-34.
16. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011;14(12A):2274-84.
17. Naska A, Trichopoulou A. Back to the future: the Mediterranean diet paradigm. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(3):216-9.
18. Baron YM, Brincat M, Galea R, Baron AM. The epidemiology of osteoporotic fractures in a Mediterranean country. *Calcif Tissue Int.* 1994;54(5):365-9.
19. Benetou V, Orfanos P, Pettersson-Kymmer U, Bergstrom U, Svensson O, Johansson I, et al. Mediterranean diet and incidence of hip fractures in a European cohort. *Osteoporos Int.* 2013;24(5):1587-98.
20. Haring B, Crandall CJ, Wu C, LeBlanc ES, Shikany JM, Carbone L, et al. Dietary Patterns and Fractures in Postmenopausal Women: Results From the Women's Health Initiative. *JAMA Intern Med.* 2016;176(5):645-52.
21. Zeng FF, Xue WQ, Cao WT, Wu BH, Xie HL, Fan F, et al. Diet-quality scores and risk of hip fractures in elderly urban Chinese in Guangdong, China: a case-control study. *Osteoporos Int.* 2014;25(8):2131-41.
22. Byberg L, Bellavia A, Larsson SC, Orsini N, Wolk A, Michaelsson K. Mediterranean diet and hip fracture in Swedish men and women. *J Bone Miner Res.* 2016 Jun 27;1-29.
23. Feart C, Lorrain S, Ginder Coupez V, Samieri C, Letenneur L, Paineau D, et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of fractures in French older persons. *Osteoporos Int.* 2013;24(12):3031-41.
24. Rivas A, Romero A, Mariscal-Arcas M, Monteagudo C, Feriche B, Lorenzo ML, et al. Mediterranean diet and bone mineral density in two age groups of women. *Int J Food Sci Nutr.* 2013;64(2):155-61.
25. Chen GD, Dong XW, Zhu YY, Tian HY, He J, Chen YM. Adherence to the Mediterranean diet is associated with a higher BMD in middle-aged and elderly Chinese. *Sci Rep.* 2016;6:25662.
26. Vuolo L, Barrea L, Savanelli MC, Savastano S, Rubino M, Scarano E, et al. Nutrition and Osteoporosis: Preliminary data of Campania Region of European PERSONALISED ICT Supported Service for Independent Living and Active Ageing. *Transl Med UniSa.* 2015;13:13-8.
27. Noel SE, Bigornia SJ, Mangano KM, Tucker KL. Mediterranean-style Dietary Pattern is associated with Hip Bone Mineral Density Among Older Puerto Rican Adults. *the FASEB Journal.* 2016;30(1): Suppl 678.4.
28. Monjardino T, Lucas R, Ramos E, Barros H. Associations between a priori-defined dietary patterns and longitudinal changes in bone mineral density in adolescents. *Public Health Nutr.* 2014;17(1):195-205.
29. Kontogianni MD, Melistas L, Yannakoulia M, Malagaris I, Panagiotakos DB, Yiannakouris N. Association between dietary patterns and indices of bone mass in a sample of Mediterranean women. *Nutrition.* 2009;25(2):165-71.
30. Whittle CR, Woodside JV, Cardwell CR, McCourt HJ, Young IS, Murray LJ, et al. Dietary patterns and bone mineral status in young adults: the Northern Ireland Young Hearts Project. *Br J Nutr.* 2012;108(8):1494-504.
31. Aparicio VA, Ruiz-Cabello P, Borges-Cosic M, Andrade A, Coll-Risco I, Soriano-Maldonado A. Association of physical fitness, body composition, cardiometabolic markers and adherence to the Mediterranean diet with bone mineral density in perimenopausal women. The FLAMENCO project. *J Sports Sci.* 2016 Jun 16:1-8.
32. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
33. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2599-608.
34. Genaro PDS, Martini LA. Effect of protein intake on bone and muscle mass in the elderly. *Nutr Rev.* 2010;68:616-23.
35. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2011;22(5):1277-88.

36. Romero Perez A, Rivas Velasco A. Adherence to Mediterranean diet and bone health. *Nutr Hosp.* 2014;29(5):989-96.
37. Dai J, Miller A, Bremner J, Goldberg J, Jones L, Shallenberger L, et al. adherence to the mediterranean diet is inversely associated with circulating interleukin-6 among middle-aged men:a twin study. *Circulation.* 2008;117:169-75.
38. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA.* 2004;292:1440-6.
39. Mundy G. Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev.* 2007;65:5147-1151.
40. Remer T, Manz F. Potential renal acide load of foods and influence on urine pH. *J Am Diet Assoc.* 1995;95(7):791-7.
41. Bushinsky D. Acid-base imbalance and the skeleton. *Eur J Nutr.* 2001;40:238-44.

Adherence to Mediterranean Diet In Relation to Bone Mineral Density and Risk of Fracture: Accumulative Evidence From a Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiological Studies

Malimir H^{1,2}, Saneei P³, Larijani B⁴, Esmailzadeh A^{5,2,3}

- 1- Students' Scientific Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 2- Department of Community Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 3- Food Security Research Center, Department of Community Nutrition, Students' Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
- 4- Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 5- *Corresponding author: Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Molecular Cellular Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Email: esmailzadeh@hlth.mui.ac.ir

Received 11 Nov, 2016

Accepted 3 Feb, 2017

Background and Objectives: Given the conflicting findings and lack of systematically reviewed publication of previous studies, this study aimed to systematically review available data on the association between adherence to Mediterranean diet (MD) and bone mineral density (BMD) as well as risk of fractures through a meta-analysis.

Materials & Methods: Previous studies in the field of adherence to MD in relation to BMD and risk of fracture were selected through searching PubMed, Scopus, ISI Web of Science and Google Scholar databases prior to June, 2016 by using Mesh and non-Mesh relevant keywords. Observational studies that conducted on humans, examined the relationship between adherence to MD and BMD and risk of fractures, reported odds ratios (ORs) or hazards ratios (HRs) along with 95% confidence intervals for fracture or BMD or reported BMD's mean \pm standard deviations (SDs) across categories of MD score were included.

Results: Considering inclusion criteria and aim of the study, 13 papers were included for the systematic review and 7 papers included for meta-analysis. In the meta-analysis of 6 effect sizes, obtained from 4 studies, we found that adherence to MD was associated with a 34% reduced risk of hip fracture [overall RR: 0.66; 95% CIs: 0.51 to 0.85]; however, a significant between-study heterogeneity was found ($I^2=74.2\%$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.002$). Study design was the main source of between-study heterogeneity; the inverse association remained significant for both cohort [RR=0.79; 0.72-0.87] and case-control studies [RR =0.26; 0.51-0.85]. Adherence to MD was positively associated with lumbar spine's [mean difference of BMD comparing highest and lowest categories of MD score: 0.12; 95% CI: 0.06-0.19 g/cm²], femoral neck [0.10; 0.06-0.15 g/cm²] and total hip [0.11; 0.09-0.14 g/cm²] BMD.

Conclusion: Adherence to MD was associated with a reduced risk of fracture as well as with a higher mean BMD.

Keywords: Mediterranean diet, Fracture, Bone mineral density, Meta-analysis, Systematic review