



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ

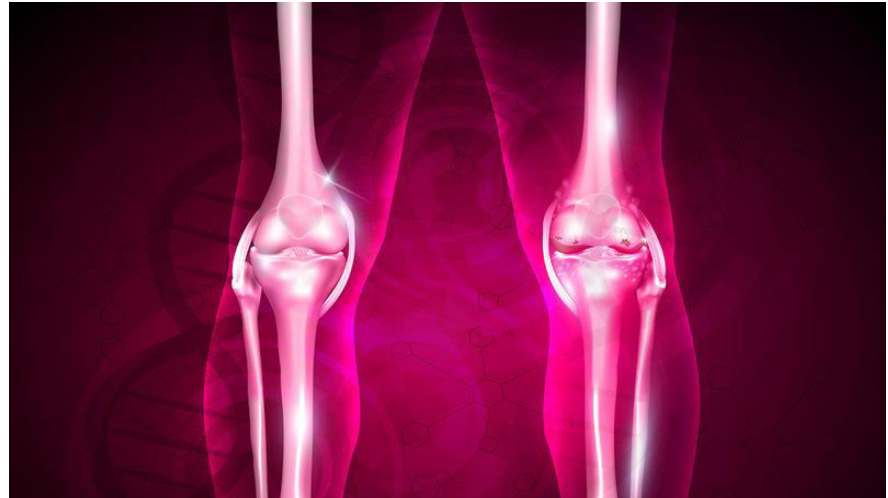
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΟΣΤΩΝ

Πτυχιακή εργασία

της

Κωνσταντινίδου Σόνιας-Ευδοκίας



Επιβλέπουσα καθηγήτρια: **Λυμπεράκη Ευγενία**

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

2018

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια κα. Λυμπεράκη Ευγενία κυρίως για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, και την υπομονή και την κατανόηση της όλον αυτόν τον καιρό. Όπως επίσης, και για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση της, για την επίλυση διάφορων θεμάτων κατά την εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να απευθύνω τις ευχαριστίες μου στους γονείς μου, οι οποίοι στήριξαν τις σπουδές μου με διάφορους τρόπους, κατά τη διάρκεια των σπουδών μου στο τμήμα ιατρικών εργαστηρίων στο ΑΤΕΙΘ, φροντίζοντας για την καλύτερη δυνατή μόρφωσή μου.

Κωνσταντινίδου Σόνια - Ευδοκία

Περίληψη

Στη συγκεκριμένη εργασία με θέμα <<Μεταβολικά Νοσήματα Οστών>> μελετήθηκαν τα οστά του ανθρώπινου οργανισμού καθώς και τα δομικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά τους. Επιπλέον, αναλύθηκαν τα μεταβολικά νοσήματα που προκαλούνται σε αυτά.

Συγκεκριμένα, στο πρώτο μέρος αναφέρεται η ταξινόμηση των οστών και όλα τα χαρακτηριστικά που αφορούν τη δομή τους ,όπως το περίοστεο και ενδόστεο , η μητρική οστέινη ουσία, ο μυελός των οστών , αγγεία και νεύρα. Επίσης, αναλύονται οι οστεοκλάστες και οι οστεβλάστες , κύτταρα που παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη δομή τους. Ακόμη, αναφέρονται οι βιοχημικοί δείκτες του μεταβολισμού των οστών , δηλαδή οι δείκτες οστικού σχηματισμού και οι δείκτες οστικής απορρόφησης. Στο δεύτερο μέρος της εργασίας παρουσιάζονται τα μεταβολικά νοσήματα οστών ,όπως για παράδειγμα η οστεοπόρωση που είναι το πλέον συνηθισμένο. Αναλύεται η διάγνωση και η θεραπεία κάθε νόσου , καθώς επίσης και πιθανά συμπτώματα , ενώ ταυτόχρονα προτείνονται μέτρα πρόληψης. Στο τρίτο και τελευταίο μέρος της πτυχιακής εργασίας αναφέρονται νέα δεδομένα στα μεταβολικά νοσήματα οστών που η χρήση τους αποδεικνύεται αρκετά πολύτιμη στην κλινική έρευνα των ασθενειών αυτών , ιδιαίτερα της οστεοπόρωσης.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες	2
Περίληψη	3
1. Δομή και βιοχημεία του οστού	7
1.1 Γενικά	7
1.2 Περίοστεο και ενδόστεο	9
1.3 Μητρική οστέινη ουσία	12
1.4 Μυελός των οστών	13
1.5 Αγγεία και νεύρα	14
1.6 Οστεοκλάστες	15
1.7 Οστεοβλάστες	16
2. Βιοχημεία οστών	17
2.1 Βιοχημικοί δείκτες του μεταβολισμού των οστών	17
2.2 Βιοχημικοί δείκτες οστικού σχηματισμού	18
2.2.a. Οστεοκαλσίνη (BGP ή Bone Gla Protein)	18
2.2.b. Αλκαλική φωσφατάση	19
2.2.c. Καρβοξυτελικά προπεπτιδία του κολλαγόνου τύπου I (PICP's).....	20
2.3 Βιοχημικοί δείκτες οστικής απορρόφησης	21
2.3.a. Ca/Κρεατινίνη ούρων 24ώρου	21
2.3.b. Υδροξυπρολίνη ούρων	21
2.3.c. Crosslinks πυριδινολίνης	22
2.3.d. Ώξινη φωσφατάση ανθεκτική στο τρυγικό οξύ (TRAP)	22
3. Εφηβεία και οστά	23
3.1 Γενικά	23
3.2 Μεταβολές σωματικών αναλογιών κατά την ανάπτυξη	24
4. Γήρας και οστά	26
5. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΟΣΤΩΝ.....	27
I. ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ	27
1.1 Παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση	29

I.2 Παράγοντες κινδύνου που επιδέχονται καμία ή ελάχιστη παρέμβαση	30
I.3 Παράγοντες κινδύνου που επιδέχονται παρέμβαση και καθημερινές συνήθειες που επηρεάζουν την υγεία των οστών	32
I.4 Ιατρικά προβλήματα και καταστάσεις που προδιαθέτουν για οστεοπόρωση	35
I.5 Συμπτώματα οστεοπόρωσης	35
I.6 Διάγνωση οστεοπόρωσης	36
I.7 Μέθοδος μέτρησης οστικής πυκνότητας	37
I.8 Ερμηνεία αποτελεσμάτων	38
I.9 Άλλες μέθοδοι διάγνωσης της οστεοπόρωσης	39
I.10 Θεραπεία οστεοπόρωσης	40
I.11 Φαρμακευτική θεραπεία για την οστεοπόρωση	42
II. ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ	43
II.1 Κλινική εικόνα	45
II.2 Διάγνωση υπερπαραθυρεοειδισμού	46
II.3 Θεραπεία υπερπαραθυρεοειδισμού	47
III. ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ	48
III.1 Διάγνωση οστεομαλακίας	49
III.2 Θεραπεία οστεομαλακίας	50
IV. ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ PAGET	51
IV.1 Διάγνωση νόσου Paget	53
IV.2 Θεραπεία της νόσου Paget	55
V. ΟΣΤΕΟΠΕΤΡΩΣΗ	56
V.1 Αιτιολογία οστεοπέτρωσης	59
V.2 Θεραπεία οστεοπέτρωσης	60

6. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΟΣΤΩΝ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ	62
VI. ΡΑΧΙΤΙΔΑ	63
VI.1 Τύποι ραχίτιδας	63
VI.2 Εργαστηριακά ευρήματα ραχίτιδας	66
VI.3 Ακτινολογικά ευρήματα ραχίτιδας	66
VI.4 Διάγνωση ραχίτιδας	67
VI.5 Θεραπεία ραχίτιδας	68
7. ΝΕΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΟΣΤΩΝ	69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	71

1. Δομή και βιοχημεία του οστού

1.1 ΓΕΝΙΚΑ

Ο οστίτης ιστός χαρακτηρίζεται από υψηλή σκληρότητα και μεγάλη ανθεκτικότητα στις πιέσεις. Παρολαυτά μικρή ελαστικότητα.

Κύριες λειτουργίες:

- ❖ Στηρίζει τα υπόλοιπα μαλακά όργανα του οργανισμού
- ❖ Εξυπηρετεί με την ενέργεια των μυών που προσφύονται πάνω του τις κινήσεις του σώματος
- ❖ Προφυλάσσει ευγενή όργανα του σώματος (π.χ. εγκέφαλος, πνεύμονες, καρδιά)
- ❖ Περικλύει τον μυελό των οστών όπου παράγονται τα κύτταρα του αίματος

Αποτελεί επίσης σπουδαία πηγή προμήθειας για :

- ✓ Ca
- ✓ P
- ✓ Άλλων ιόντων

Ο οστίτης ιστός μπορεί να αποδεσμεύει ή να αποθηκεύει τα στοιχεία αυτά με ελεγχόμενο τρόπο ώστε να διατηρείται σταθερή η συγκέντρωσή τους στα υγρά του σώματος.

Τα οστά των ενηλίκων ταξινομούνται σύμφωνα με το σχήμα τους σε:

- Μακρά (π.χ. το μηριαίο)
- Πλατιά (π.χ. η πύελος)
- Βραχεία (π.χ. τα οστά της άκρας χειρός και του άκρου ποδός)

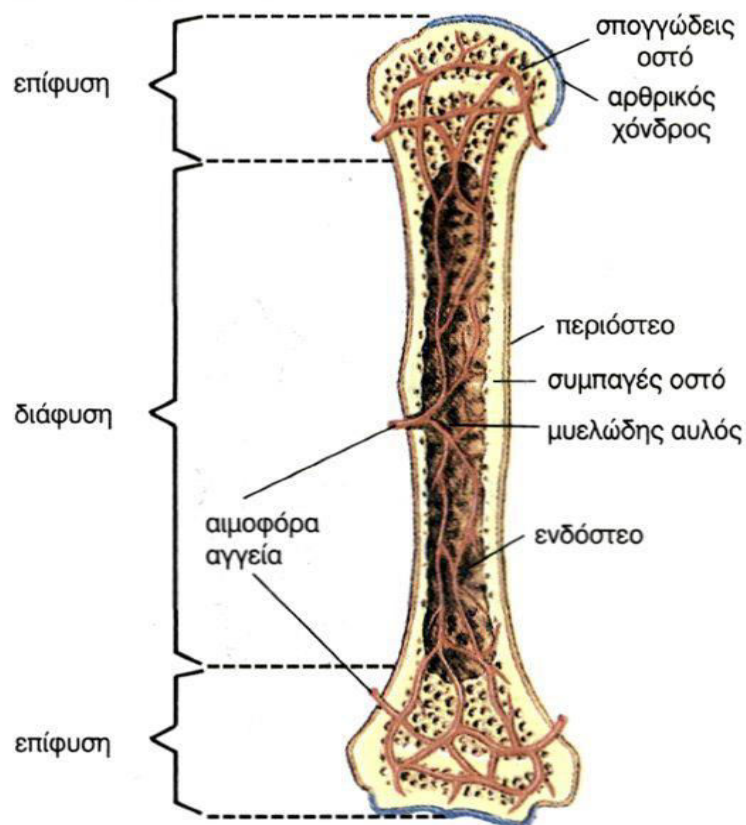
Τα μακρά οστά διαιρούνται τοπογραφικά σε τρεις περιοχές:

- Την επίφυση, η οποία βρίσκεται και στα δύο άκρα του οστού και καλύπτεται εν μέρει από τον αρθρικό χόνδρο,
- Τη διάφυση, η οποία βρίσκεται κάτω από το επιφυσιακό πέταλο και
- Τη μετάφυση, η οποία βρίσκεται μεταξύ διάφυσης και επίφυσης, πάνω από το επιφυσιακό πέταλο.

Στο αναπτυσσόμενο οστό το επιφυσιακό πέταλο παριστά την περιοχή της ενεργού ανάπτυξης του οστού. Η περιοχή αυτή έχει μεγάλη σημασία διότι σε αυτήν εμφανίζονται οι περισσότεροι πρωτοπαθείς όγκοι των οστών. Οι όροι επίφυση, μετάφυση και διάφυση είναι απαραίτητοι στην περιγραφή μιας νόσου, διότι αρκετές ασθένειες προσβάλλουν επιλεκτικά τη μία ή την άλλη περιοχή.

Τα μακρά οστά αποτελούνται από:

- ❖ Το περίστυο
- ❖ Την οστέινη ουσία
- ❖ Το μυελό
- ❖ Τα αγγεία και
- ❖ Τα νεύρα.



Εικόνα1. Επεξήγηση μακρού οστού, *Encyclopædia Britannica*.

1.2 Περίοστεο και ενδόστεο

Η εξωτερική και η εσωτερική επιφάνεια του οστού καλύπτονται από στοιβάδες κυττάρων, τα οποία παράγουν συνδετικό και οστίτη ιστό και ονομάζονται περίοστεο και ενδόστεο.

Το περίοστεο αποτελείται από:

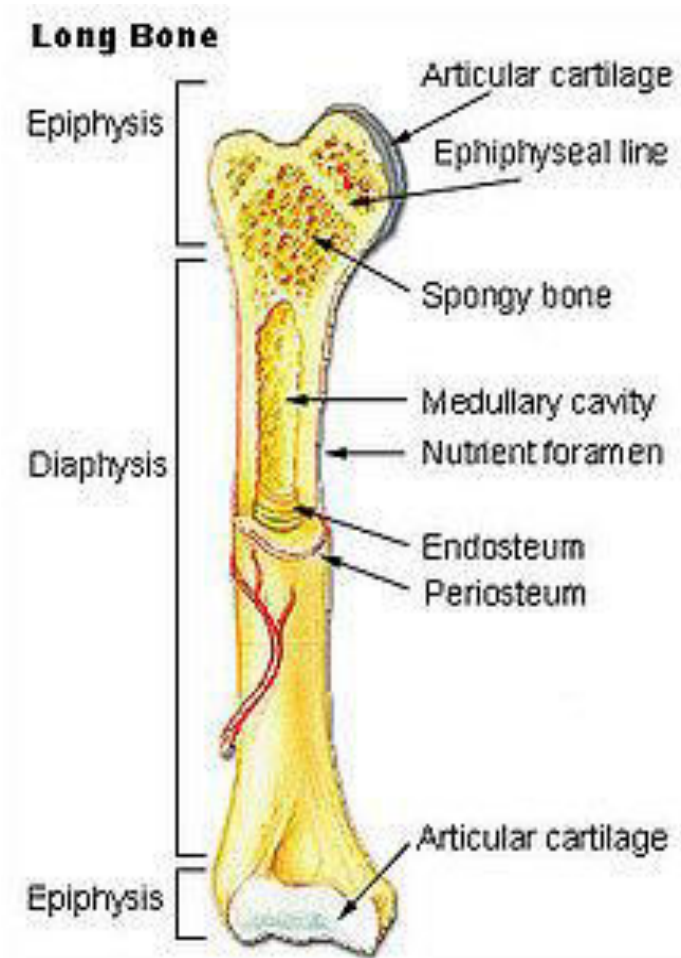
- μια εξωτερική στοιβάδα ινών κολλαγόνου και ινοβλαστών(έξω ή ινοελαστική στιβάδα)
- μια εσωτερική κυτταροβριθή στοιβάδα(έσω ή οστεογενετική στιβάδα)

Η ινοελαστική στοιβάδα φέρει τα αγγεία και τα νεύρα και χρησιμεύει στην πρόσφυση των μυών και των τενόντων. Οι ίνες κολλαγόνου που διεισδύουν από το περίοστεο στη μητρική οστέινη ουσία, συνδέοντας με τον τρόπο αυτό το περίοστεο με το οστό, ονομάζονται ίνες του Sharpey. Τα κύτταρα της εσωτερικής είναι ατρακτόμορφα και έχουν τη δυνατότητα να διαιρούνται με μίτωση και να διαφοροποιούνται προς οστεοβλάστες. Αυτά τα προδρομικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από τη θέση τους, το σχήμα τους, το μικρό ποσό αδρού ενδοπλασματικού δικτύου και τη φτωχή ανάπτυξη του συμπλέγματος Golgi και διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στην αύξηση και αποκατάσταση του οστού.



Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση περιόστεου, Παρουσίαση: Ανθρώπινος σκελετός, ΕΚΦΕ Μαγνησίας, Βάσιος Ξενοφών.

Το ενδόστεο επενδύει ολόκληρη την εσωτερική επιφάνεια του οστού, και αποτελείται από προδρομικά οστεοκύτταρα και πολύ μικρή ποσότητα συνδετικού ιστού με αποτέλεσμα να είναι σημαντικά πιο λεπτό από το περίοστεο.



Εικόνα 3. Μακρό οστό, *Encyclopædia Britannica*.

Οι κύριες λειτουργίες του περιostέου και του ενδοστέου είναι:

- ✓ η θρέψη του οστίτη ιστού και
- ✓ η συνεχής προμήθεια νέων οστεοβλαστών.

Στους ενήλικες η δυνατότητα σχηματισμού οστίτη ιστού από το περίosteo ενεργοποιείται από:

- τραύμα
- λοίμωξη
- πρωτοπαθείς ή μεταστατικούς όγκους των οστών.

Η επαφή του περιostέου με τον υποκείμενο οστίτη ιστό είναι χαλαρή στα παιδιά ενώ στους ενήλικες είναι σταθερή. Για το λόγο αυτό η περιostική αντίδραση είναι πολύ μεγαλύτερη στα παιδιά.

1.3 Μητρική οστέινη ουσία

Οι ανόργανες ουσίες αφορούν το 50% περίπου του βάρους του οστίτη ιστού και είναι κυρίως: ασβέστιο, φωσφόρος, διττανθρακικό, κιτρικά, κάλιο, νάτριο.

Στα ανόργανα συστατικά του οστίτη ιστού περιλαμβάνονται το φωσφορικό ασβέστιο(86%), το ανθρακικό ασβέστιο(10%), το φθοριούχο και χλωριούχο ασβέστιο(0,5%), το φωσφορικό μαγνήσιο(1,5%) και τα αλκαλικά άλατα(2%).

Το ασβέστιο και ο φωσφόρος σχηματίζουν κρυστάλλους υδροξυαπατίτη ο οποίος έχει σύνθεση $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Υπάρχουν επίσης σημαντικές ποσότητες άμορφου φωσφορικού Ca. Τα ιόντα της επιφάνειας του υδραξιαπατίτη ενυδατώνονται και γύρω από τους κρυστάλλους σχηματίζεται στοιβάδα νερού και ιόντων. Αυτή η στοιβάδα διευκολύνει την ανταλλαγή των ιόντων μεταξύ των κρυστάλλων και των υγρών του σώματος.

Η οργανική ουσία αποτελείται από:

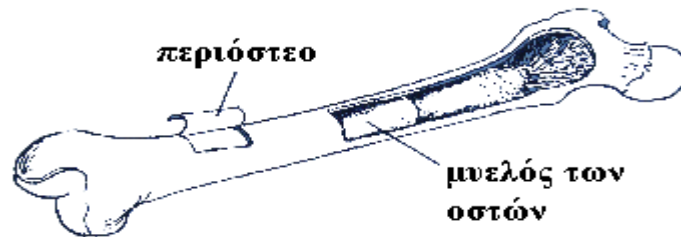
- ❖ ίνες κολλαγόνου τύπου I
- ❖ άμορφη θεμέλια ουσία (γλυκοζαμινογλυκάνες ενωμένες με πρωτεΐνες).

Τόσο οι σιαλοπρωτεΐνες του οστίτη ιστού, όσο και η οστεοκαλσίνη ενώνονται με ισχυρούς δεσμούς με το ασβέστιο και είναι πιθανά υπεύθυνες για την προώθηση της ασβεστοποίησης στη μητρική ουσία του οστίτη ιστού.

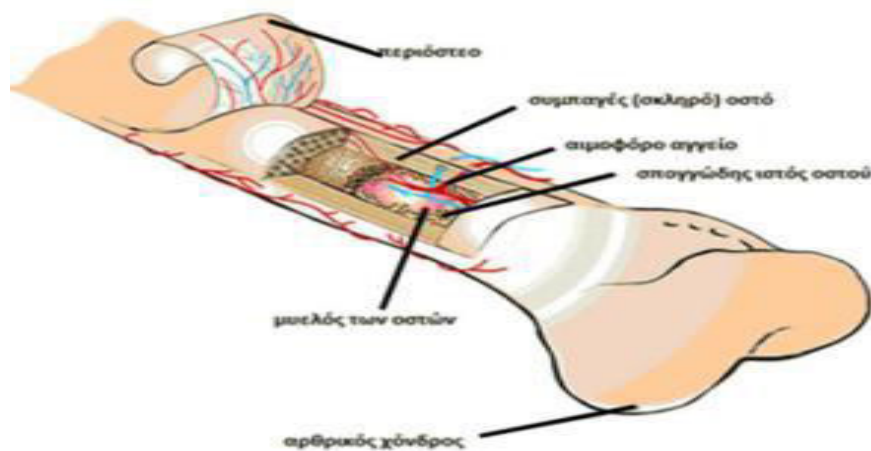
Η ένωση του υδροξυαπατίτη με τις ίνες κολλαγόνου είναι υπεύθυνη για τη σκληρότητα και την αντίσταση που είναι χαρακτηριστική του οστού. Μετά την απασβέστωση του οστού, το σχήμα του διατηρείται αλλά γίνεται πολύ εύκαμπτο. Η αφαίρεση του οργανικού τμήματος της μητρικής ουσίας διατηρεί επίσης το οστό στο αρχικό του σχήμα αλλά γίνεται εύθρυπτο και σπάει εύκολα με την άσκηση πιέσεων.

1.4 Μυελός των οστών

Ο ιστός που βρίσκεται ανάμεσα στις οστέινες δοκίδες του σπογγώδους ιστού αποτελείται από νευροαγγειακά στοιχεία καθώς και λιπώδη και αιμοποιητικά κύτταρα. Παρ'όλο που κατά τη γέννηση, αιμοποιητικά κύτταρα βρίσκονται σε όλα τα οστά, με την πάροδο της ηλικίας εντοπίζονται κυρίως στον κεντρικό άξονα του σκελετού. Η παρουσία μυελού των οστών κατά την ενήλικη ζωή σε άλλες περιοχές δεν είναι φυσιολογική και χρειάζεται διερεύνηση. Σε περιοχές όπου υπάρχει φυσιολογικός μυελός των οστών στους ενήλικες η σχέση λιπώδους με αιμοποιητικό ιστό είναι 1:1. Αύξηση ή ελάττωση αυτής της σχέσης ενδέχεται να υποδηλώνει αιματολογική νόσο και θα πρέπει να ελεγχθεί.



Εικόνα 4. Περίοστεο-Εντόπιση μυελού των οστών , *Άτλας Ανατομίας, Μετάφραση: Ευαγγελία Μαυρικάκη, Εκδόσεις Πατάκη, 2001 Τίτλος πρωτότυπου: Atlas de anatomia, Parramon Ediciones, 2000.*



Εικόνα 5. Περίοστεο οστό και μυελός των οστών, *Φωτόδεντρο-Μακροσκοπική δομή οστού*
Αθανάσιος Τζαμτζής, Δημήτρης Σόκουτης, Καλλιόπη Ζαφειροπούλου.

1.5 Αγγεία και νεύρα

Τα αγγεία των οστών ξεκινούν από το περίοστεο για τις εξωτερικές στιβάδες, και από την τροφοφόρο αρτηρία που προχωρά μέσα στο οστό διαμέσου του τροφοφόρου τμήματος. Η τροφοφόρος αρτηρία προμηθεύει με αίμα το μυελό των οστών, τις κεντρικές στιβάδες της φλοιώδους ουσίας και καταλήγει στη περιοχή της μετάφυσης. Οι φλέβες των οστών δεν συνοδεύουν τις αρτηρίες, εκτός από την τροφοφόρο.

Τα νεύρα των οστών βρίσκονται στο περίοστεο και συνοδεύουν την τροφοφόρο αρτηρία στο εσωτερικό του οστού. Είναι κυρίως συμπαθητικά νεύρα και της εν τω βάθει αισθητικότητας. Αισθητικές ίνες πόνου στην οστέινη ουσία δεν είναι βέβαιο ότι υπάρχουν, ενώ είναι βέβαιη η παρουσία τους στο περίοστεο.

1.6 Οστεοκλάστες

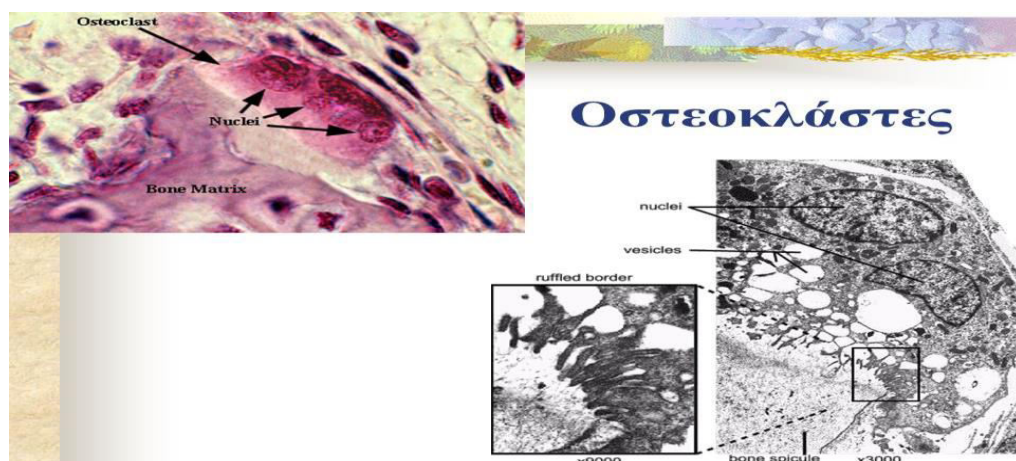
Οι οστεοκλάστες είναι πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα που βρίσκονται στα σημεία που γίνεται η αποδόμηση του οστίτη ιστού, και είναι υπεύθυνα για την οστική απορρόφηση. Οι οστεοκλάστες ενεργοποιούνται ύστερα από τη δράση της παραθορμόνης. Είναι κύτταρα υψηλής διαφοροποίησης και βρίσκονται συνήθως:

- ❖ Στις ενδοοστικές επιφάνειες,
- ❖ στα συστήματα Havers και
- ❖ λιγότερο στο περιόστεο.

Προέρχονται από τα κυκλοφορούντα μονοπύρηννα μακροφάγα, που στο οστικό περιβάλλον και υπό την επίδραση διαφόρων παραγόντων διαφοροποιούνται με σύντηξη σε ώριμους οστεοκλάστες.

Οι οστεοκλάστες παράγουν και περιέχουν τα ενζυμικά συστήματα που η απελευθέρωση τους οδηγεί στην οστεόλυση και την απελευθέρωση Ca και P.

Οι αποπτωτικοί οστεοκλάστες διατηρούν την κινητική τους ικανότητα και μπορούν να μεταφερθούν μακριά από το αρχικό σημείο οστικής απορρόφησης, αφού πρώτα αποβάλλουν στον εξωκυττάριο χώρο το Ca που απορρόφησαν, συνεχίζοντας σε νέες θέσεις την οστική απορρόφηση.



Εικόνα 6. Κύτταρα οστεοκλαστών, *Ιστολογία των Οστών των Γνάθων-*
Νικόλαος Γ. Νικητάκης, MD, DDS, PhD Αναπληρωτής Καθηγητής Στοματολογίας.

1.7 Οστεοβλάστες

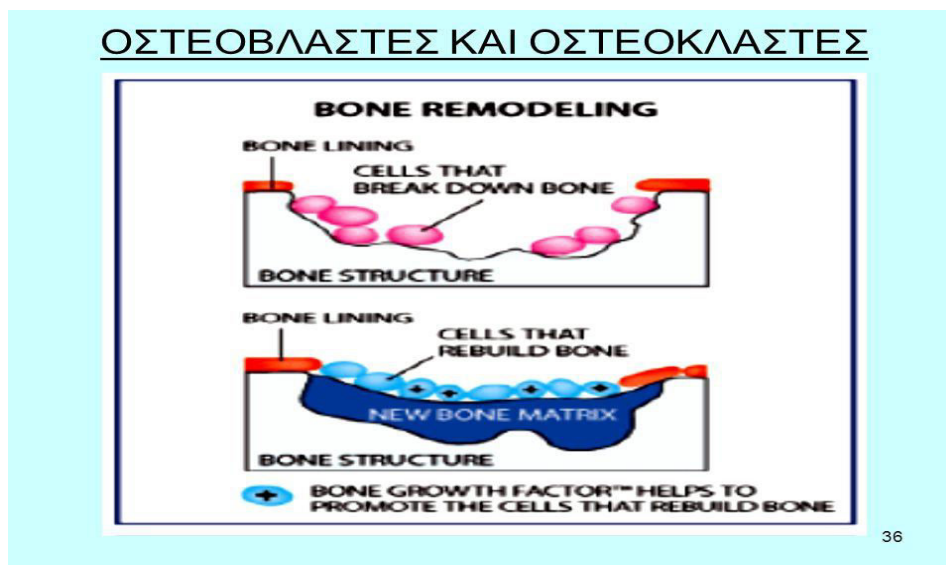
Οι οστεοβλάστες είναι τα κύρια κύτταρα που συμμετέχουν στο σχηματισμό νέου οστού. Προέρχονται από πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα, τα οποία μπορούν να εξελιχθούν σε:

- ινοβλάστες
- χονδροκύτταρα
- λιποκύτταρα
- μυοκύτταρα

Οι οστεοβλάστες είναι τα οστεοπαραγωγικά κύτταρα που παράγουν τη μεσοκυττάρια ουσία, που μετά την οστεοποίηση της περικλείει τους οστεοβλάστες που μετατρέπονται σε οστοκύτταρα, τα οποία δημιουργούν αποφυάδες που φέρονται μέσα στα οστικά σωληνάρια και έτσι επικοινωνούν μεταξύ τους.

Οι οστεοβλάστες είναι κυλινδρικά κύτταρα με υψηλή διαφοροποίηση και διατάσσονται το ένα κύτταρο δίπλα στο άλλο, σχηματίζοντας ένα λεπτό στρώμα, το οποίο καλύπτει τις περιοχές όπου θα εναποτεθεί νέο οστό.

Πολύ σημαντική για την οστική ανακατασκευή είναι η επικοινωνία μεταξύ οστεοβλαστών και οστεοκλαστών, η οποία επιτυγχάνεται με τα σήματα που στέλνουν οι οστεοβλάστες.



Εικόνα 7. Σχηματική απεικόνιση οστεοκλάστη και οστεοβλάστη, *Encyclopedia Britannica*.

2. Βιοχημεία οστών

Τα οστά περιέχουν τόσο οργανικό όσο και ανόργανο υλικό.

- Το οργανικό υλικό είναι κυρίως πρωτεΐνη, δηλαδή Κολλαγόνο τύπου I, που περιέχει 90-95% οργανικού υλικού.
- Το κολλαγόνο τύπου V είναι επίσης παρόν σε μικρές ποσότητες, όπως και ο αριθμός των μη κολλαγόνων πρωτεϊνών.
- Το ανόργανο συστατικό είναι κυρίως κρυσταλλικό υδροξυαπατίτη $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ μαζί με νάτριο, μαγνήσιο, ανθρακικό άλας και φθόριο.
- Περίπου το 99% του σωματικού ασβεστίου περιέχεται στα οστά.
- Η οσμή είναι μια δυναμική δομή που ακολουθεί τους συνεχείς κύκλους αναδιαμόρφωσης, που συνίστανται σε απορρόφηση που ακολουθείται από εναπόθεση νέων οστικών ιστών.

2.1 Βιοχημικοί δείκτες του μεταβολισμού των οστών

Ο μεταβολισμός των οστών εξαρτάται από τροφικούς, ορμονικούς και μηχανικούς παράγοντες. Οι τροφικοί παράγοντες είναι απαραίτητοι στη σύνθεση του οργανικού υποστρώματος (λευκώματα, βιταμίνες A και C) και την οστεοποίησή του (ασβέστιο, φωσφορικά και βιταμίνη D). Στους ορμονικούς παράγοντες περιλαμβάνονται: η αυξητική ορμόνη, η παραθορμόνη, η καλσιτονίνη, οι ορμόνες των γεννητικών αδένων (ανδρογόνα, οιστρογόνα), τα γλυκοκορτικοειδή και η θυροξίνη.

Στη συνεχή ανακατασκευή που υφίστανται τα οστά η διαδικασία της οστικής απορρόφησης βρίσκεται σε ισορροπία με τον οστικό σχηματισμό, έτσι ώστε να μη μεταβάλλεται η οστική μάζα. Κατά τη διάρκεια της οστικής απορρόφησης το Ca και άλλα συστατικά της θεμέλιας ουσίας που απελευθερώνονται στην αιματική κυκλοφορία, είτε μεταβολίζονται ή απλά απεκκρίνονται στα ούρα. Κατά τη διαδικασία του οστικού σχηματισμού ειδικές για τα οστά

πρωτεΐνες διηθούνται στη κυκλοφορία σε σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις ώστε να είναι δυνατή η μέτρησή τους. Την τελευταία δεκαετία έχουν αναπτυχθεί διάφορες νέες μέθοδοι προσδιορισμού των βιοχημικών δεικτών της οστικής ανακατασκευής. Όλες αυτές οι μέθοδοι έχουν συσχετισθεί με μελέτες οστικής ιστομορφομετρίας και ομοιοστασίας του Ca. Έτσι, ο υπολογισμός των βιοχημικών αυτών δεικτών είναι στις μέρες μας χρήσιμος στην πρόβλεψη της οστικής απώλειας και των καταγμάτων.

Η γνώση της δυναμικής κατάστασης των οστών, θα μπορούσε να παρέχει στον κλινικό γιατρό πληροφορίες συμπληρωματικές της μέτρησης της οστικής πυκνότητας. Αυτές οι πληροφορίες είναι χρήσιμες για την πιθανότητα πρόβλεψης του βαθμού της οστικής απώλειας ή του μελλοντικού κινδύνου για κάταγμα και ενδεχόμενα για την επιλογή και παρακολούθηση της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής σε ένα συγκεκριμένο ασθενή. Υπολογίζεται ότι στην επόμενη πενταετία τουλάχιστον ένας βιοχημικός δείκτης θα μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο ευρέως όσο η χοληστερόλη και το Ca. Η κατανόηση των δυνατοτήτων αλλά και των περιορισμών που έχουν αυτοί οι δείκτες είναι απαραίτητη για τον κλινικό γιατρό.

2.2 Βιοχημικοί δείκτες οστικού σχηματισμού

2.2.a. οστεοκαλσίνη (BGP ή Bone Gla Protein)

Η Οστεοκαλσίνη ή Οστική Πρωτεΐνη G1α (BGP), είναι μια μη-κολλαγονική πρωτεΐνη του οστού και συντίθεται από τους οστεοβλάστες. Εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος κατά τη διάρκεια της οστικής απορρόφησης και του σχηματισμού των οστών και αποτελεί έναν καλό δείκτη του μεταβολισμού των οστών. Τα επίπεδα της Οστεοκαλσίνης στον ορό συσχετίζονται με την καταστροφή και το σχηματισμό των οστών (ανακύκλωση των οστών). Αυξημένα επίπεδα συνδέονται με αυξημένη οστική απώλεια. Η Οστεοκαλσίνη είναι μια πρωτεΐνη εξαρτώμενη από τη βιταμίνη K. Η μειωμένη πρόσληψη της βιταμίνης K σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα Οστεοκαλσίνης. Αυτό εξηγεί ίσως και την παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης εξαρτώμενης από την ανεπάρκεια της βιταμίνης K. Τα επίπεδα της οστεοκαλσίνης είναι ψηλά κατά τη γέννηση, αυξάνονται περισσότερο κατά τη διάρκεια της ήβης ενώ σε ηλικία 18 ετών ελαττώνονται και σταθεροποιούνται σε επίπεδα που είναι χαρακτηριστικά των ενηλίκων.

Δράσεις οστεοκαλσίνης:

- Οι υποδοχείς σερεπεντίνης για καλσιτονίνη βρίσκονται στα οστά και τα νεφρά.
- Η καλσιτονίνη μειώνει τα επίπεδα κυκλοφορικού ασβεστίου και φωσφορικών.
- Εφαρμόζει την επίδραση μείωσης του ασβεστίου, παρεμποδίζοντας την οστική απορρόφηση.
- Η δράση αυτή είναι άμεση και η καλσιτονίνη αναστέλλει τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών *in vitro*.
- Αυξάνει επίσης την έκκριση Ca^{2+} στα ούρα.

2.2.b. Αλκαλική φωσφατάση

Ανάλογα με τη θέση παραγωγής της διακρίνονται τέσσερις ομάδες ισοενζύμων αλκαλικής φωσφατάσης: εντερική, ηπατική, νεφρική και οστική.

Το Οστικό Κλάσμα της Αλκαλικής Φωσφατάσης ή αλλιώς Οστάση (BSAP) είναι ένα ισοένζυμο της αλκαλικής φωσφατάσης και βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη των οστεοβλαστών. Αποτελεί ως εκ τούτου, ένα δείκτη της μεταβολικής κατάστασης των οστεοβλαστών και του σχηματισμού των οστών. Επίσης, αποτελεί το 46% της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης και μεταβολίζεται στους νεφρούς.

Επιπλέον, δεν επηρεάζεται από τη ηπατική λειτουργία και αδρανοποιείται εύκολα στους 55 βαθμούς Κελσίου, σε αντίθεση με την ηπατική που είναι ανθεκτική σε αυτή την θερμοκρασία. Αυξημένες τιμές αλκαλικής φωσφατάσης υπάρχουν σε φυσιολογικές αλλά και σε παθολογικές καταστάσεις .

Φυσιολογικές καταστάσεις με αυξημένες τιμές αλκαλικής φωσφατάσης:

Εγκυμοσύνη, παιδιά, αρχικά στάδια εμμηνόπαυσης.

Παθολογικές καταστάσεις με αυξημένες τιμές αλκαλικής φωσφατάσης:

- Οστεομαλακία
- Ραχίτιδα
- Paget

- Υπερπαραθυρεοειδισμός
- Μεγαλοβλαστική αναιμία
- Νεφρική οστεοδυστροφία
- Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
- Milk Alkali
- Νεοπλάσματα
- Οικογενής υπερφωσφοραιμία και ινώδης δυσπλασία
- Κατάγματα

Χαμηλές τιμές υπάρχουν στον υποπαραθυρεοειδισμό και στην υποφωσφοραιμία.

Στην οστεοπόρωση η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης είναι μικρή και δεν ξεπερνά το διπλάσιο.

Συγκριτικές μελέτες έδειξαν ότι η αλκαλική φωσφατάση είναι ο καλύτερος δείκτης που μπορεί να διακρίνει τις φυσιολογικές προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες από τις μεγάλες σε ηλικία μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση.

2.2.c. Καρβοξυτελικά προπεπτίδια του κολλαγόνου τύπου I (PICP's)

Τα PICP's απελευθερώνονται από τη σύνθεση του κολλαγόνου και κυκλοφορούν στο αίμα, καθώς μπορούν να μετρηθούν στον ορό.

Οι διακυμάνσεις που εμφανίζονται στα επίπεδά τους στη διάρκεια του 24ώρου, αντανακλούν τις διακυμάνσεις στη σύνθεση του κολλαγόνου.

Τα PICP's αν και παράγονται σε μεγάλες ποσότητες, η συσχέτισή τους με την καλσιτονίνη, την οστική αλκαλική φωσφατάση και την απώλεια οστικής μάζας, είναι μικρή. Παρατηρήθηκε σε μια μελέτη ότι δεν υπάρχει διαφορά στα επίπεδά τους ανάμεσα σε γυναίκες με οστεοπόρωση και μάρτυρες. Έτσι, η μειωμένη ευαισθησία του οστικού αυτού δείκτη περιορίζει την κλινική εφαρμογή του σε ασθενείς με οστεοπόρωση.

2.3 Βιοχημικοί δείκτες οστικής απορρόφησης

2.3.a. Ca/Κρεατινίνη ούρων 24ώρου

Η μέτρηση του Ca ούρων, με ταυτόχρονη μέτρηση της κρεατινίνης στα ούρα, έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως. Είναι ο φθηνότερος βιοχημικός δείκτης οστικού ανασχηματισμού, έχει όμως το μειονέκτημα ότι είναι χαμηλής ευαισθησίας, στερείται εξειδίκευσης και έχει χαμηλή προγνωστική αξία όσον αφορά την οστική απώλεια.

2.3.b. Υδροξυπρολίνη ούρων

Η αποδόμηση του κολλαγόνου κατά τη διάρκεια της οστικής απορρόφησης απελευθερώνει στην κυκλοφορία υδροξυπρολίνη και δεν δύναται να επαναχρησιμοποιηθεί. Η ελεύθερη υδροξυπρολίνη επανααρροφάται από τους νεφρούς και μεταβολίζεται στο ήπαρ, ενώ η συνδεδεμένη με τα πολυπεπίδια υδροξυπρολίνη παραμένει και απεκκρίνεται στα ούρα. Σημαντικό ποσοστό της υδροξυπρολίνης ούρων προέρχεται από την αποδόμηση κολλαγόνου εξωσκελετικής προέλευσης όπως επίσης, και από την υδροξυπρολίνη που προσλαμβάνεται με την τροφή. Λόγω της έλλειψης εξειδίκευσης, η υδροξυπρολίνη ούρων συσχετίζεται ελάχιστα με την οστική απορρόφηση η οποία εκτιμήθηκε με το ισοζύγιο του Ca ή την οστική οστομορφομετρία. Για τη μέτρηση της πρέπει να προηγηθεί τουλάχιστον 3 ημερών δίαιτα στην οποία αποφεύγονται ουσίες που περιέχουν κολλαγόνο, όπως κοτόπουλο, παγωτά, ζελέ.

Η απέκκριση υδροξυπρολίνης μπορεί να αυξηθεί 5-10 φορές σε ασθενείς με σοβαρή μεταβολική νόσο των οστών, αλλά μπορεί να είναι στα φυσιολογικά όρια σε ασθενείς με ήπια νόσο. Στη νόσο Paget χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια θεραπείας ως δείκτης παρακολούθησης. Αυξημένη υδροξυπρολίνη συνδέεται επίσης με:

- Εκτεταμένες δερματοπάθειες
- Εγκαύματα
- Υπερθυρεοειδισμό
- Υπερπαραθυρεοειδισμό

Συμπερασματικά, η υδροξυπρολίνη είναι ευαίσθητος δείκτης του αυξημένου οστικού ανασχηματισμού, η εξειδίκευση της είναι χαμηλή και η χρήση της πλέον είναι περιορισμένη.

2.3.c. Crosslinks πυριδινολίνης

Οι αλυσίδες τριών διαφορετικών μορίων τροποκολλαγόνου συμπυκνώνονται σχηματίζοντας ένα δακτύλιο πυριδίνης με αποτέλεσμα τη δημιουργία των δεσμών πυριδινολίνης που συνδέουν τρία διαφορετικά μόρια τροποκολλαγόνου. Στα οστά του ανθρώπου η αναλογία PYD/DPD (πυριδινολίνη/δεοξυπυριδινολίνη) είναι 2:3.

Η απέκκριση στα ούρα των crosslinks του κολλαγόνου αντανακλά την οστική απορρόφηση και ο προσδιορισμός τους είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης της οστικής απώλειας από το Ca και την υδροξυπρολίνη ούρων.

Τα αποτελέσματα διάφορων πρόσφατων μελετών οδηγούν στο συμπέρασμα πως ο υπολογισμός αυτού του βιοχημικού δείκτη είναι ικανός να δώσει πληροφορίες για την έκταση της οστικής απώλειας και την απάντηση στην αντιοστεοπορωτική αγωγή.

2.3.d. Όξινη φωσφατάση ανθεκτική στο τρυγικό οξύ (TRAP)

Η ανθεκτική στο τρυγικό οξύ όξινη φωσφατάση, είναι ένα από τα έξι ισoenζυμα της όξινης φωσφατάσης. Η όξινη φωσφατάση είναι λυσοσωματικό ένζυμο που παράγεται από τους οστεοκλάστες και από διάφορα κύτταρα του οργανισμού, ιδίως από μακροφάγα καθώς και από διάφορα όργανα όπως ο προστάτης. Έτσι, για την αξιολόγηση των επιπέδων της στο πλάσμα χρειάζεται ο διαχωρισμός των διαφόρων ισoenζύμων της. Το ισoenζυμο της όξινης φωσφατάσης που είναι ανθεκτικό στο τρυγικό οξύ είναι ο ιστοχημικός δείκτης της λειτουργικότητας κυρίως των οστεοκλαστών, άρα και καλός δείκτης της οστικής απορρόφησης. Αυξημένες τιμές βρέθηκαν σε παθήσεις με αυξημένο μεταβολισμό των οστών:

- ν. Paget
- υπερπαραθυρεοειδισμός
- οστεοπόρωση.

3. Εφηβεία και οστά

3.1 Γενικά

Από τη γέννηση μέχρι και το τέλος της εφηβείας παρατηρούνται:

- τριπλασιασμός του αρχικού ύψους γέννησης
- αλλαγές στις σχετικές αναλογίες άκρων, κορμού και κεφαλής
- συγκέντρωση μεγάλων ποσοτήτων Ca και P στον αναπτυσσόμενο σκελετό

Η φυσιολογική μετάλλωση και η αύξηση του οστού με την ηλικία είναι μια σύνθετη διαδικασία καθοριζόμενη από παράγοντες:

- γενετικούς, που έχουν μεγαλύτερο ρόλο στον καθορισμό της οστικής πυκνότητας νωρίς στη ζωή, πριν την επίδραση παραγόντων που σχετίζονται με τα γοναδικά στεροειδή και την ηλικία
- ορμονικούς
- διατροφικούς
- περιβαλλοντικούς

Επίσης, υπάρχουν φυλετικές διαφορές (οι έγχρωμοι έχουν μεγαλύτερη οστική πυκνότητα) και διαφορές μεταξύ των δύο φύλων (τα θήλεα αποκτούν την κορυφαία οστική μάζα νωρίτερα από τα άρρενα, αν και η τελική τιμή της είναι παρόμοια και για τα δύο φύλα).

Με τις υπάρχουσες μεθόδους είναι δύσκολη η αξιολόγηση της φυσιολογικής οστικής πυκνότητας στα παιδιά, λόγω έλλειψης στατιστικών στοιχείων που να αφορούν μεγάλες σειρές παιδιών και να αξιολογούν τα διάφορα ανθρωπομετρικά δεδομένα.

Η αύξηση της οστικής μάζας μεγιστοποιείται κατά την αρχική και μεσοεφηβική περίοδο και επιβραδύνεται στη συνέχεια ως το τέλος της εφηβείας. Ουσιαστικά, το μεγαλύτερο ποσοστό της κορυφαίας οστικής μάζας έχει αποκτηθεί με το τέλος της εφηβείας. Έτσι, προκύπτει ένα κρίσιμο

χρονικό παράθυρο (κυρίως αρχική και μέση εφηβική περίοδος) κατά τη διάρκεια του οποίου ορμονικές ή διατροφικές διαταραχές προκαλούν μια μόνιμη επίδραση στην ενήλικο οστική μάζα.

3.2 Μεταβολές σωματικών αναλογιών κατά την ανάπτυξη

Το νεογέννητο παιδί έχει σχετικά μεγάλο κεφάλι και άκρα, τα οποία ωστόσο είναι δυσανάλογα με το υπόλοιπο σώμα.

0-3 έτη

Είναι η περίοδος με την ταχύτερη σκελετική ανάπτυξη. Μετρούμενες παράμετροι είναι:

- η μετωπονιακή περίμετρος
- ο λόγος άνω-κάτω τμήμα κορμού
- ο ετήσιος ρυθμός αύξησης.

προεφηβική περίοδος

Και στα δύο φύλα ο ρυθμός ανάπτυξης επιβραδύνεται, με μια μικρή ίσως αύξηση γύρω στα 8 έτη και επιβράδυνση εκ νέου άμεσα προεφηβικά.

Εφηβεία

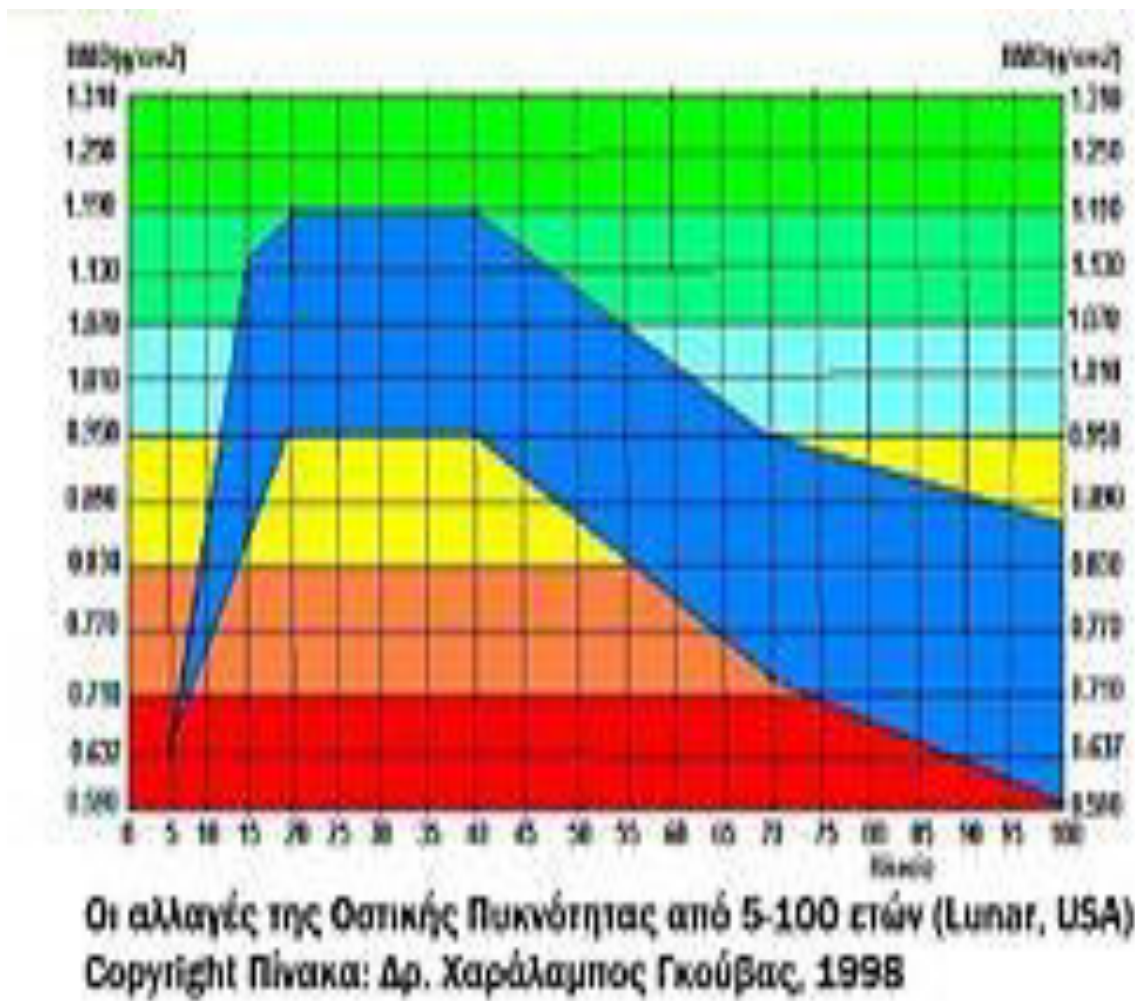
Και στα δύο φύλα παρατηρείται μια επιτάχυνση στο ρυθμό αύξησης, με σύγκλιση των επιφύσεων στη συνέχεια και τελική διακοπή της αύξησης. Στα κορίτσια η έναρξη της επιτάχυνσης του ρυθμού αύξησης παρατηρείται νωρίτερα, ωστόσο η διαφορά των 13 cm κατά μέσο όρο σε σχέση με τα αγόρια οφείλεται στο χαμηλότερο ρυθμό αύξησης και στη μικρότερη διάρκεια.

Κατά την εφηβεία η αύξηση της οστικής πυκνότητας είναι μεγαλύτερη. Οι παράγοντες που την καθορίζουν είναι πολλοί και δύσκολα αξιολογούνται:

- βάρος
- ύψος
- στάδιο Tanner

- πρόσληψη Ca
- φυσική δραστηριότητα
- έκθεση στον ήλιο

Ίσως οι σημαντικότεροι αυτών με βάση τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών είναι το στάδιο Tanner στα κορίτσια και το βάρος στα αγόρια.



Εικόνα 8. Αλλαγές της οστικής πυκνότητας από 5 έως 100 ετών, *Αλλαγές της οστικής πυκνότητας- Δρ. Χαράλαμπος Γκούβας, 1998.*

4. Γήρας και οστά

Ο κίνδυνος εμφάνισης καταγμάτων αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας. Τα κατάγματα του ισχίου είναι βασική αιτία νοσηρότητας και υψηλής θνητότητας των υπερηλίκων. Στη συχνή εμφάνιση καταγμάτων συμβάλουν πολλοί παράγοντες:

- Το γήρας αποτελεί από μόνο του έναν ανεξάρτητο παράγοντα που προδιαθέτει στην εμφάνιση καταγμάτων. Έτσι, μια γυναίκα 80 ετών διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο κατάγματος, από μια άλλη 50 ετών, με την ίδια οστική πυκνότητα.
- Η ελάττωση της οστικής πυκνότητας είναι έντονη σε όλα τα σημεία του σκελετού. Στους άνδρες μετά το 40ό έτος της ηλικίας, με βραδύ ρυθμό, χάνεται οστό. Στις γυναίκες μετά το γρήγορο ρυθμό οστικής απώλειας που εμφανίζεται στην εμμηνόπαυση, ακολουθεί ένας χαμηλότερος ρυθμός, παρόμοιος με εκείνο της προεμμηνοπαυσιακής περιόδου. Συνολικά, οι γυναίκες κατά τη διάρκεια της ζωής τους είναι δυνατό να χάσουν το 42% της οστικής μάζας της σπονδυλικής στήλης και το 58% της περιοχής του ισχίου.
- Οι μεταβολές της μορφολογίας των οστών ευθύνονται για την αυξημένη ευθραυστότητά τους, ακόμη και όταν η οστική μάζα δεν είναι ελαττωμένη. Η μείωση της αντοχής των σπονδύλων φθάνει το 10% και των μακρών οστών το 2% ανά 10ετία, μετά τα 65 έτη.

5. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΟΣΤΩΝ

I. ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

Η οστεοπόρωση είναι το συχνότερο μεταβολικό νόσημα των οστών και χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη οστική μάζα και από διαταραχές στην μικροαρχιτεκτονική του οστίτη ιστού που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων.

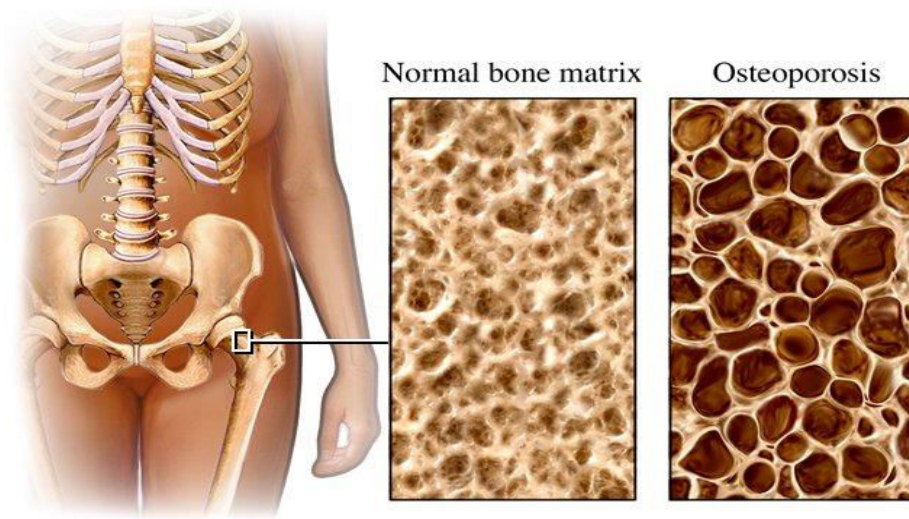
Στη διάρκεια της ζωής τους το 1/3 του συνόλου των γυναικών και το 1/6 του συνόλου των ανδρών θα πάθει κάταγμα ισχίου. Σε γυναίκες της λευκής φυλής ο κίνδυνος για κάταγμα ισχίου ή σπονδυλικό κάταγμα είναι περίπου 16% έναντι του 5% που είναι για τους άνδρες.

Στη διάρκεια της ζωής τους υπολογίζεται ότι οι γυναίκες χάνουν το 50% του σπογγώδους ιστού και το 30% του φλοιώδους. Από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες που έγιναν, βρέθηκε ότι το 30% των γυναικών σε ηλικία άνω των 50 ετών έχει ελαττωμένη οστική μάζα και το ποσοστό αυτό αυξάνεται με την ηλικία. Η ελάττωση της οστικής πυκνότητας εντοπίζεται στους οσφυικούς σπονδύλους στο 15% των γυναικών ηλικίας 60 ετών και στο 50% σε μεγαλύτερες ηλικίες (50-90 ετών).

Υπολογίσθηκε ότι οι μέρες νοσηλείας για κάταγμα είναι πολύ περισσότερες από αυτές που αφορούν άλλα νοσήματα.

Ο αριθμός των καταγμάτων αυξάνεται στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες, λόγω του μεγαλύτερου μέσου όρου ζωής των γυναικών. Σημαντικό πρόβλημα αποτελούν τα σπονδυλικά κατάγματα που εμφανίζονται σε νεώτερη σχετικά ηλικία από ότι τα κατάγματα του ισχίου και προσβάλλουν όλο και μεγαλύτερο αριθμό ανδρών και γυναικών.

Το ποσοστό καταγμάτων του ισχίου είναι υψηλότερο στους λευκούς συγκριτικά με άτομα της μαύρης φυλής και ακόμα περισσότερο στα άτομα Ιαπωνικής καταγωγής που κατοικούν στα ίδια μέρη. Οι εθνικές και γεωγραφικές διαφορές είναι συνάρτηση της διαφορετικής οστικής μάζας των πληθυσμών. Οι Αφροαμερικανοί έχουν μεγαλύτερη οστική πυκνότητα σε σύγκριση με άτομα της λευκής φυλής όπως μεγαλύτερη οστική πυκνότητα έχουν οι άνδρες από τις γυναίκες.



Εικόνα 9. Φυσιολογικό οστό λεκάνης και οστό με οστεοπόρωση, *Οστεοπόρωση- Δρ. Νίκος Παπαλουκάς.*

Η οστεοπόρωση είναι μια σιωπηρή νόσος, δεν παρουσιάζει δηλαδή συμπτώματα για μεγάλο χρονικό διάστημα. Αυτό σημαίνει ότι περνάνε αρκετά χρόνια, κατά τη διάρκεια των οποίων η οστεοπόρωση συνεχώς χειροτερεύει από πλευράς απώλειας οστικής μάζας και διαταραχής της μικροαρχιτεκτονικής δομής των οστών, μέχρι να εμφανιστεί το πρώτο της σύμπτωμα, που είναι το κάταγμα.

Η οστεοπόρωση είναι νόσος όλων των οστών και γι' αυτό κατάγματα μπορεί να συμβούν σε διάφορες θέσεις του σκελετού, αλλά συνήθως συμβαίνουν στους σπονδύλους, στον αυχένα του μηριαίου οστού και στο αντιβράχιο.

Πιο συγκεκριμένα τα οστεοπορωτικά κατάγματα αφορούν περίπου στο:

- 40% τη σπονδυλική στήλη
- 20% τον αυχένα του μηριαίου οστού
- 20% το αντιβράχιο και
- 20% διάφορα άλλα οστά

Τα κατάγματα του αυχένα του μηριαίου οστού και του αντιβραχίου συμβαίνουν πάντοτε μετά από έναν ελαφρό τραυματισμό, όπως είναι π.χ. η πτώση από την όρθια θέση, ενώ συνοδεύονται πάντοτε από πόνο.

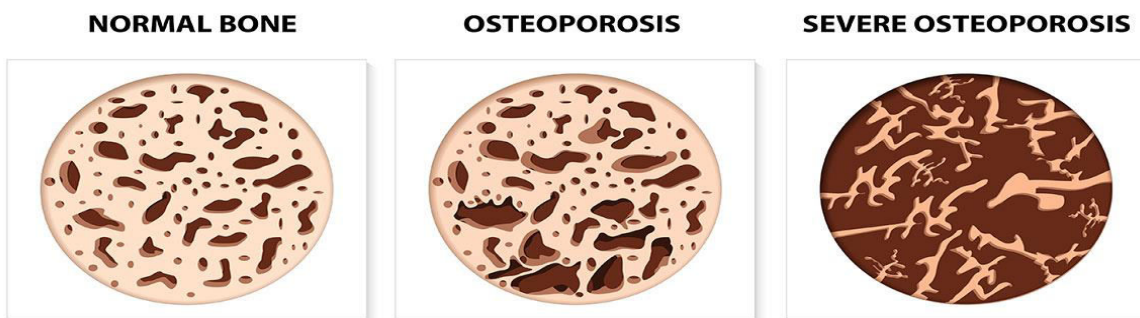
Αντίθετα, τα σπονδυλικά κατάγματα συμβαίνουν συχνά χωρίς να προηγηθεί τραυματισμός και αρκετές φορές δεν συνοδεύονται από πόνο στη ράχη ή στη μέση.

Απώλεια ύψους και κύφωση αποτελούν όψιμες εκδηλώσεις της οστεοπόρωσης και οφείλονται σε σπονδυλικά κατάγματα.

Όλοι οι άνθρωποι με το πέρασμα των χρόνων, παρουσιάζουν κάποια οστική απώλεια, αλλά δεν εμφανίζουν όλοι οστεοπόρωση.

Αν και η οστεοπόρωση γενικά θεωρείται ως πάθηση των γυναικών, ωστόσο, προσβάλλει και τους άνδρες. Στην μέση ηλικία, η πιθανότητα για τις γυναίκες να εκδηλώσουν οστεοπόρωση μεγαλώνει, γιατί χάνουν την προστατευτική ιδιότητα των οιστρογόνων στα οστά, όμως η οστεοπόρωση μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε ηλικία και στα δύο φύλα λόγω πολλών παραγόντων.

STAGES OF OSTEOPOROSIS



Εικόνα 10. Τα στάδια της οστεοπόρωσης, *How to relief, Osteoporosis :Symptoms,Cause,Risk factor,Diagnosis,Treatment & Prevention, April 13,2017.*

I.1 Παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση

Κάποιοι άνθρωποι είναι πιο πιθανό να εκδηλώσουν οστεοπόρωση από κάποιους άλλους. Οι παράγοντες που αυξάνουν τις πιθανότητες να εμφανίσει κάποιος τη νόσο αποκαλούνται «παράγοντες

κινδύνου». Ορισμένοι από τους παράγοντες αυτούς δεν επιδέχονται έλεγχο, όμως σε αρκετούς άλλους είναι δυνατόν να περιοριστούν ή να αποφυγούν.

I.2 Παράγοντες κινδύνου που επιδέχονται καμία ή ελάχιστη παρέμβαση

~ Ηλικία

Η οστεοπόρωση μπορεί να προσβάλει ανθρώπους όλων των ηλικιών, αλλά αναμφισβήτητα, με πολύ μεγαλύτερες πιθανότητες, τους ηλικιωμένους. Όλοι μας χάνουμε οστική μάζα καθώς μεγαλώνουμε, αλλά κάποιιοι από εμάς χάνουν περισσότερη και γρηγορότερα. Η οστεοπόρωση δεν θα συμβεί σε όλους τους ηλικιωμένους, αλλά είναι σίγουρα περισσότερο συχνή σε αυτούς.

~ Φύλο

Περίπου μία στις δύο γυναίκες άνω των 50 ετών θα υποστεί κάταγμα λόγω της οστεοπόρωσης σε κάποια στιγμή της ζωής της. Μάλιστα, η πιθανότητα να υποστεί οστεοπορωτικό κάταγμα στο ισχίο μια γυναίκα είναι ίση-αν όχι μεγαλύτερη- με το σύνολο των πιθανοτήτων να προσβληθεί από καρκίνο του μαστού, ωθηκίων και μήτρας! Οι γυναίκες έχουν ελαφρύτερα και λεπτότερα οστά από τους άνδρες. Πολλές γυναίκες χάνουν οστική μάζα ραγδαία μετά την εμμηνόπαυση.

~ Εμμηνόπαυση

Στις γυναίκες, οι ορμόνες του φύλου, τα οιστρογόνα, προστατεύουν τα οστά. Για πολλές γυναίκες, η απώλεια οστικής μάζας αυξάνεται μετά την εμμηνόπαυση, όταν τα επίπεδα των οιστρογόνων πέφτουν απότομα. Αν η εμμηνόπαυση επέλθει νωρίς, η πιθανότητα για οστεοπόρωση αυξάνεται. Το ίδιο συμβαίνει όταν η εμμηνόπαυση συμβεί τεχνητά, πχ με χειρουργική αφαίρεση των ωθηκίων, οι οποίες παράγουν και το μεγαλύτερο ποσοστό των οιστρογόνων.

~ Οικογενειακό ιστορικό

Έρευνες έδειξαν ότι η κληρονομικότητα και το γενετικό υπόβαθρο διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην οστεοπόρωση και τα κατάγματα που προκαλεί. Αν κάποιος από τους γονείς έχει οστεοπόρωση ή ιστορικό κατάγματος, η πιθανότητα να συμβεί και στο παιδί είναι το ίδιο μεγάλη. Το ίδιο ισχύει αν οι γονείς έχουν χάσει ύψος ή έχουν κύφωση, που είναι σοβαρές ενδείξεις για οστεοπόρωση.

~ Χαμηλό βάρος σώματος/ Μικρό βάρος και αδύνατος σωματότυπος

Άνδρες και γυναίκες με μικρά οστά έχουν υψηλότερη πιθανότητα να εκδηλώσουν οστεοπόρωση από μεγαλόσωμους ανθρώπους. Αυτό βέβαια δεν σημαίνει ότι βαρύτεροι και μεγαλόσωμοι άνθρωποι βρίσκονται στο απυρόβλητο.

~ Κατάγματα και απώλεια αναστήματος

Άνθρωποι που έχουν υποστεί κατάγματα κατά την ενήλικη ζωή τους είναι πιθανό να έχουν ήδη προσβληθεί από τη νόσο και να μην το γνωρίζουν. Τα κατάγματα της σπονδυλικής στήλης μπορούν να συμβούν χωρίς την εμφάνιση σοβαρού πόνου. Μπορούν να προκαλέσουν όμως απώλεια ύψους ή ακόμα και κύρτωση της σπονδυλικής στήλης προς τα εμπρός. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται κύφωση. Τα κατάγματα των σπονδύλων συχνά δεν γίνονται αντιληπτά, παρά μόνο όταν υπάρξει απώλεια κάποιων εκατοστών ύψους.

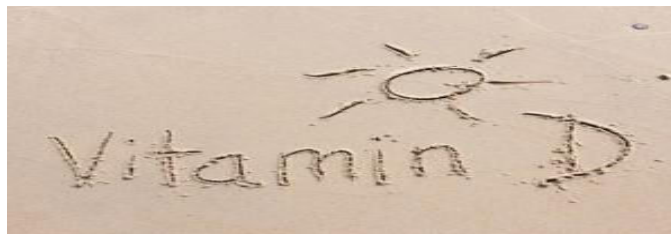
I.3 Παράγοντες κινδύνου που επιδέχονται παρέμβαση και καθημερινές συνήθειες που επηρεάζουν την υγεία των οστών

~ Διατροφή φτωχή σε Ασβέστιο και Βιταμίνη D

Το ασβέστιο είναι ένα μέταλλο που αποτελεί δομικό στοιχείο των οστών και είναι πολύ σημαντικό για τη διατήρηση της υγείας τους.

Η βιταμίνη D δίνει τη δυνατότητα στον οργανισμό σας να χρησιμοποιεί το ασβέστιο. Αν δεν προσληφθούν ικανές ποσότητες με την τροφή από τη βιταμίνη αυτή ή αν ο οργανισμός δεν μπορεί να την απορροφήσει σωστά, τότε ο κίνδυνος για οστεοπόρωση αυξάνεται.

Σύμφωνα με τις διεθνείς επιστημονικές οδηγίες, οι ενήλικες κάτω των 50 ετών χρειάζονται στη διατροφή τους 1000mg (δηλαδή 1 γραμμάριο) ασβεστίου και 400-800 IU (Διεθνείς μονάδες) βιταμίνη D, καθημερινά. Ενήλικες άνω των 50 ετών χρειάζονται αντιστοίχως, 1200 mg ασβεστίου και 1000 IU βιταμίνης D σε καθημερινή βάση. Η βιταμίνη D παράγεται από τον ίδιο τον οργανισμό με τη βοήθεια της ηλιακής ακτινοβολίας.



Εικόνα 11. Η βιταμίνη D λαμβάνεται με τη βοήθεια της ηλιακής ακτινοβολίας, *Anagnostirio-*

Βιταμίνη D: η σημαντικότερη βιταμίνη του οργανισμού.

~ Διατροφή φτωχή σε Φρούτα και λαχανικά

Μια ισορροπημένη διατροφή, πλούσια σε φρούτα και λαχανικά είναι απαραίτητη στη διατήρηση της υγείας των οστών. Αυτό είναι σημαντικό διότι, εκτός του ασβεστίου και της βιταμίνης D και άλλα

μέταλλα, όπως το μαγνήσιο και το κάλλιο, αλλά και βιταμίνες όπως η βιταμίνη Κ, συνεισφέρουν στην υγεία των οστών.

Με μια ισορροπημένη διατροφή, οι ειδικοί πιστεύουν ότι λαμβάνονται αρκετές ποσότητες των συστατικών που χρειάζονται για τη διατήρηση της υγείας των οστών. Αντιθέτως, συνιστάται η χορήγηση πολυβιταμινούχων σκευασμάτων και συμπληρωμάτων διατροφής σε όσους δεν λαμβάνουν επαρκείς ποσότητες μετάλλων και βιταμινών. Η περίπτωση αυτή περιλαμβάνει και τα άτομα που πάσχουν από γαστρεντερικές διαταραχές οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν την απορρόφηση βιταμινών και μετάλλων.

~ Κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων πρωτεΐνης, νατρίου και καφεΐνης

Διατροφικές συνήθειες που περιλαμβάνουν πρόσληψη υψηλών ποσοτήτων ζωϊκής πρωτεΐνης(εκτός των γαλακτοκομικών), καφεΐνης και νατρίου, μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια ασβεστίου. Παρόλο που η κατανάλωση πρωτεΐνης είναι απαραίτητη για να διατηρηθούν τα οστά υγιή, η υπερκατανάλωση μπορεί να οδηγήσει στο αντίθετο αποτέλεσμα. Η πρόσληψη λίγης ποσότητας καφεΐνης την ημέρα – κυρίως με τσάι ή καφέ- δεν θα επηρεάσει τα οστά. Παρ'όλα αυτά, μελέτες υποδεικνύουν ότι η κατανάλωση ποτών (αναψυκτικών κυρίως) ,μπορούν να έχουν αρνητική επίδραση στα οστά. Δεν συμβαίνει πάντως το ίδιο με τα αναψυκτικά που δεν περιέχουν καφεΐνη ή παράγωγά της.

~ Ο «καθιστικός τρόπος» ζωής

Άνθρωποι λιγότερο ενεργητικοί, που δεν αθλούνται ή δεν εκτελούν σωματικές δραστηριότητες καθημερινά, βρίσκονται σε υψηλότερο επίπεδο κινδύνου για οστεοπόρωση. Μερικοί τύποι καθημερινής άσκησης μπορούν να βοηθήσουν στη διατήρηση των οστών σε καλή κατάσταση. Ασκήσεις χωρίς βάρη, όπως το γρήγορο περπάτημα, αλλά και ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης με άρση βάρους, είναι κατά περίπτωση δυνατό να αποδειχθούν προστατευτικές για τα οστά. Η υπερβολή όμως, μπορεί να οδηγήσει ένα αδύναμο οστό σε κάταγμα.

~ Κάπνισμα

Η βλαπτική επίδραση του καπνίσματος στα οστά είναι πολυεπίπεδη. Τα χημικά παράγωγα του καπνού βλάπτουν τα οστικά κύτταρα. Επίσης, ο καπνός εμποδίζει την σωστή απορρόφηση του ασβεστίου. Ιδιαίτερα για τις γυναίκες, μπορεί να εμποδίσει την προστατευτική δράση των οιστρογόνων στα οστά.



Εικόνα 12. Το κάπνισμα είναι ένας από τους παράγοντες που προκαλούν οστεοπόρωση, *medicalnaturecenter.gr*.

~ Υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ

Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ επηρεάζει τον σχηματισμό των οστών. Οι αλκοολικοί δεν έχουν επαρκή πρόσληψη του ασβεστίου. Επίσης, μπορεί να επηρεαστούν και οι αποθήκες ασβεστίου του οργανισμού.

Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ επηρεάζει τη συνολική κατάσταση του οργανισμού και ιδιαίτερα τα αντανεκλαστικά και τη συνέργεια των κινήσεων. Αυτό κάνει τους αλκοολικούς πιο επιρρεπείς σε πτώσεις και ατυχήματα, τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε κατάγματα.

~ Απώλεια βάρους

Ενώ η απώλεια βάρους μπορεί να προστατέψει από διαβήτη ή καρδιαγγειακή νόσο, μπορεί να βλάψει όμως την υγεία των οστών. Αν απαιτείται η απώλεια βάρους θα πρέπει να συνδυάζεται με ταυτόχρονη άσκηση και διατροφή πλούσια σε ασβέστιο και βιταμίνη D.

I.4 Ιατρικά προβλήματα και καταστάσεις που προδιαθέτουν για οστεοπόρωση

Υπάρχουν πολλά ιατρικά νοσήματα, αλλά και φαρμακευτικά σκευάσματα που μπορούν να βλάψουν τα οστά και να αυξήσουν τον κίνδυνο για την οστεοπόρωση.

I.5 Συμπτώματα οστεοπόρωσης

Η οστεοπόρωση είναι μια σιωπηρή νόσος, δεν παρουσιάζει δηλαδή συμπτώματα για μεγάλο χρονικό διάστημα. Αυτό σημαίνει ότι περνάνε αρκετά χρόνια, κατά τη διάρκεια των οποίων η οστεοπόρωση συνεχώς χειροτερεύει από πλευράς απώλειας οστικής μάζας και διαταραχής της μικροαρχιτεκτονικής δομής των οστών, μέχρι να εμφανιστεί το πρώτο της σύμπτωμα, που είναι το κατάγμα. Η οστεοπόρωση είναι νόσος όλων των οστών και γι' αυτό κατάγματα μπορεί να συμβούν σε διάφορες θέσεις του σκελετού, αλλά συνήθως συμβαίνουν στους σπονδύλους, στον αυχένα του μηριαίου οστού και στο αντιβράχιο. Πιο συγκεκριμένα, περίπου 40% των οστεοπορωτικών καταγμάτων αφορούν τη σπονδυλική στήλη, 20% τον αυχένα του μηριαίου οστού, 20% το αντιβράχιο και 20% διάφορα άλλα οστά. Τα κατάγματα του αυχένα του μηριαίου οστού και του αντιβραχίου συμβαίνουν πάντοτε μετά από έναν ελαφρό τραυματισμό, όπως είναι π.χ. η πτώση από την όρθια θέση, ενώ συνοδεύονται πάντοτε από πόνο. Αντίθετα, τα σπονδυλικά κατάγματα συμβαίνουν συχνά χωρίς να προηγηθεί τραυματισμός και αρκετές φορές δεν συνοδεύονται από πόνο στη ράχη ή στη μέση. Απώλεια ύψους και κύφωση αποτελούν όψιμες εκδηλώσεις της οστεοπόρωσης και οφείλονται σε σπονδυλικά κατάγματα.

I.6 Διάγνωση οστεοπόρωσης

Δεδομένου ότι τα συμπτώματα της οστεοπόρωσης συνήθως εμφανίζονται μόνο όταν υπάρχει ήδη οξύς κίνδυνος καταγμάτων των οστών, στόχος της διάγνωσης είναι να εντοπιστούν αυτά όσο το δυνατόν νωρίτερα. Υπάρχει εμφανής οστεοπόρωση όταν έχει ήδη εμφανιστεί οστεοπορωτικό κάταγμα οστού.

Για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης, προσδιορίζονται και αξιολογούνται πρώτα οι μεμονωμένοι παράγοντες κινδύνου. Οι ασθενείς ερωτώνται επίσης αν το ύψος του σώματός τους έχει μειωθεί και αναλύεται ο κίνδυνος πτώσης τους. Η κλινική εξέταση από τον ιατρό περιλαμβάνει επίσης τον προσδιορισμό του ύψους και του βάρους καθώς και μια ανάλυση της στάσης του σώματος και της μορφολογίας της σπονδυλικής στήλης.

Μόνο όταν διαπιστώνεται αυξημένος κίνδυνος παρουσίας οστεοπόρωσης βάσει της εκτίμησης των παραγόντων κινδύνου και της κλινικής εξέτασης θα χρησιμοποιηθούν περαιτέρω διαγνωστικές μέθοδοι.

Η μόνη εξέταση που επιτρέπει να ορίσουμε το βαθμό της αντοχής του οστού είναι η μέτρηση της οστικής πυκνότητας (BMD). Αυτή η εξέταση είναι εντελώς ανώδυνη και ακίνδυνη, δεν χρειάζεται για να γίνει καμιά απολύτως προετοιμασία και μπορεί να γίνει ακόμα σε παιδιά αλλά και σε εγκύους.

Η οστεοπόρωση ελέγχεται με ειδικά μηχανήματα εντελώς ανώδυνα και ακίνδυνα. Η μέτρηση οστικής πυκνότητας πρέπει να γίνει σε όσο γίνεται μικρότερη ηλικία προκειμένου να αποκαλυφθεί αν υπάρχει πρόβλημα και σε τι βαθμό. Αν η εξέταση γίνει σε ηλικία που ο σκελετός αναπτύσσεται τότε η όποια παρέμβαση είναι καθοριστική και αποτελεσματική. Αν πάλι σε μεγαλύτερη ηλικία και κυρίως στην εμμηνόπαυση διαπιστωθεί πρόβλημα τότε το αποτέλεσμα συμβάλει στο να μην επιδεινωθεί η νόσος και σε ένα ποσοστό ασθενών να σταθεροποιηθεί και να αυξηθεί.

Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας που ονομάζεται και πυκνομετρία οστού, προσδιορίζει την πυκνότητα των οστών με τη χρήση το T-score. Σε φυσιολογικές T-score της οστικής πυκνότητας το T-score είναι μεγαλύτερο από -1.0, στην οστεοπενία, ένα προστάδιο της οστεοπόρωσης, το T-score είναι μεταξύ -1.0 και -2.5 και τελικά στην οστεοπόρωση το T-score είναι κάτω από -2.5.

Το χρυσό πρότυπο για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας είναι η μέτρηση DXA (Dual X-ray μέτρηση απορρόφησης), όπου μετριέται η οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και των μηριαίων οστών. Μια άλλη μέθοδος μέτρησης της οστικής πυκνότητας είναι η ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (Q-CT).

1.7 Μέθοδος μέτρησης οστικής πυκνότητας

Η μέθοδος διπλής ενεργειακής απορρόφησης (DXA – Dual energy X-ray absorptiometry) είναι η μέθοδος εκλογής για τον προσδιορισμό της οστικής πυκνότητας. Η μέθοδος στηρίζεται στην χρήση των ακτίνων X πολύ χαμηλής ενέργειας. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι η δόση που λαμβάνει ο/η εξεταζόμενος/η είναι παρόμοια με την ημερήσια δόση ακτινοβολίας που ακούσια λαμβάνει κάθε άτομο από το περιβάλλον και μικρότερη από το 1/10 της δόσης που λαμβάνει κανείς από μία ακτινογραφία θώρακος.

Η DXA χρησιμοποιεί ακτίνες-X δύο διαφορετικών και πολύ χαμηλών ενεργειακών επιπέδων για να προσδιορίσει την οστική μάζα (BMC - Bone Mineral Content). Αυτό επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας αφαιρετική τεχνική, εκμεταλλευόμενη τη διαφορετική απορρόφηση των ακτίνων X μεταξύ των μαλακών ιστών και των οστικών δομών. Το πρόγραμμα του μηχανήματος έχει τη δυνατότητα να υπολογίσει αυτόματα την οστική πυκνότητα (BMD), διαιρώντας την οστική μάζα (BMC εκφρασμένη σε g) με το εμβαδό της περιοχής ενδιαφέροντος (ROI εκφρασμένο σε cm²), γι' αυτό και η τιμή μέτρησης της BMD είναι g/cm². Αν και το BMD είναι μία απόλυτη τιμή μέτρησης, δεν χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της οστεοπόρωσης. Αντ' αυτού ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) έχει προσδιορίσει την απεικονιστική διάγνωση της οστεοπόρωσης με βάση την τιμή T-

score. Η τιμή T-score δεν είναι απόλυτη τιμή μέτρησης και προκύπτει από τη σύγκριση της τιμής BMD με μια προκαθορισμένη βάση δεδομένων, η οποία βρίσκεται ενσωματωμένη στο μηχάνημα. Εκφράζει τη διαφορά της τιμής BMD του εξεταζόμενου σε σχέση με τη μέση τιμή, ίδιου φύλου και εθνικότητας, εκφρασμένη σε μονάδες απόκλισης. Έτσι, για παράδειγμα, αν ένας ασθενής έχει T-score -2,0, σημαίνει ότι η οστική του πυκνότητα είναι 2 μονάδες βάσης κάτω από τη μέση τιμή των νεαρών ατόμων. Η τιμή T-score χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε άντρες άνω των 50 ετών. Σε περίπτωση προεμμηνοπαυσιακών γυναικών και αντρών κάτω από την ηλικία των 50 ετών χρησιμοποιείται η τιμή Z-score, η οποία υπολογίζεται με τον ίδιο ακριβώς τρόπο που υπολογίζεται και η τιμή T-score. Η τιμή Z-score εκφράζει τη διαφορά της τιμής BMD του εξεταζόμενου σε σχέση με τη μέση τιμή πληθυσμού αντίστοιχης ηλικίας, φυλής και φύλου. Έτσι τιμή Z-score <-2,0 σημαίνει οστική πυκνότητα μικρότερη των αναμενόμενων για την ηλικία ορίων και τιμή Z-score >-2,0 σημαίνει οστική πυκνότητα εντός του αναμενομένου για την ηλικία ορίων.

I.8 Ερμηνεία αποτελεσμάτων

Τα αποτελέσματα της μέτρησης εκφράζονται σε τιμές T-score. Η τιμή T-score είναι ένδειξη για το πόσο ψηλότερη ή χαμηλότερη είναι η οστική πυκνότητα του εξεταζόμενου συγκριτικά με την οστική πυκνότητα ενός υγιούς 30χρονου ενήλικα.

Παρακάτω αναφέρονται οι τρεις βασικές κατηγορίες κατάταξης των ασθενών ανάλογα με το T-score , σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας:

~ Φυσιολογική οστική πυκνότητα:

Οι περισσότεροι άνθρωποι με φυσιολογική οστική πυκνότητα (αυτοί με T-score -1 και υψηλότερο στην διενεργηθείσα εξέταση).

~ Χαμηλή οστική πυκνότητα (οστεοπενία):

Όσοι έχουν T-score από -1 έως -2,5 ανήκουν σε αυτή την κατηγορία.

~ Οστεοπόρωση:

Όλοι οι ασθενείς με T-score -2,5 και μικρότερο θεωρούνται οστεοπορωτικοί.

I.9 Άλλες μέθοδοι διάγνωσης της οστεοπόρωσης

Αν υπάρχει ήδη υποψία σπονδυλικού κατάγματος λόγω οστεοπόρωσης, πραγματοποιούνται επιπλέον ακτινογραφίες της θωρακικής μοίρας και της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης.

Συμπληρωματικά πραγματοποιούνται επιπλέον εξετάσεις αίματος σχετικά με την οστική πυκνότητα που παρέχουν πληροφορίες για τον μεταβολισμό των οστών και τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών και οστεοκλαστών.

I.10 Θεραπεία οστεοπόρωσης

Η θεραπεία της οστεοπόρωσης δεν μπορεί να πετύχει πλήρη αναπλήρωση της οστικής μάζας, που έχει ήδη χαθεί, ούτε αποκατάσταση της διαταραγμένης μικροαρχιτεκτονικής δομής των οστών και φυσικά δεν μπορεί να αναιρέσει τις σοβαρές συνέπειες των οστεοπορωτικών καταγμάτων, που μπορεί να έχουν ήδη συμβεί. Όλα αυτά βέβαια υπογραμμίζουν τη μεγάλη σημασία της πρωτογενούς κυρίως αλλά και της δευτερογενούς πρόληψης της νόσου.

Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί ότι σήμερα υπάρχουν θεραπευτικές δυνατότητες για την οστεοπόρωση και ότι με την κατάλληλη εφαρμογή τους μπορεί να επιτευχθούν:

- Αναστολή περαιτέρω οστικής απώλειας
- Σημαντική αύξηση της οστικής μάζας
- Σημαντική μείωση του κινδύνου καταγμάτων

Η βασική θεραπεία της οστεοπόρωσης αρχικά στοχεύει να επηρεάσει τους επιδρώντες παράγοντες όσο το δυνατόν θετικά: Ισορροπημένη διατροφή και άσκηση.

Επαρκής κίνηση και καταπόνηση του σώματος είναι ο ακρογωνιαίος λίθος. Επιπλέον η στοχευμένη άσκηση για τη βελτίωση της κινητικότητας των μυών είναι σημαντική για την πρόληψη των πτώσεων.

Πρόληψη οστεοπόρωσης με βιταμίνη D

Η ιδανική διατροφή για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης περιλαμβάνει κυρίως επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D3 για τον εφοδιασμό του μεταβολισμού των οστών με τα απαραίτητα δομικά στοιχεία. Η πρόσληψη καλίου σε επαρκείς ποσότητες μπορεί να επιτευχθεί μέσω της διατροφής. Η πρόσληψη ασβεστίου 1000 mg ημερησίως δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται μόνιμα, διότι

σε διαφορετική περίπτωση ελλοχεύει ο κίνδυνος δημιουργίας πετρών στα νεφρά και αρτηριοσκλήρωσης.

Επειδή η βιταμίνη D3 δεν μπορεί να προσληφθεί σε επαρκείς ποσότητες μέσω της διατροφής, ενδείκνυται στη συγκεκριμένη περίπτωση τα συμπληρώματα διατροφής . Η βιταμίνη D παράγεται από το ίδιο το σώμα μέσω της έκθεσης του δέρματος στην ηλιακή ακτινοβολία, αλλά ειδικά το χειμώνα, η ανεπάρκεια βιταμίνης D δεν είναι ασυνήθιστη.

Σε μια εργαστηριακή εξέταση, μια ανεπάρκεια βιταμίνης D3 μπορεί να ανιχνευθεί αξιόπιστα, έτσι ώστε να μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά.

Επιπλέον, θα πρέπει να γίνεται πρόσληψη φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12 σε επαρκείς ποσότητες. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν επίσης οφέλη από την πρόσθετη πρόσληψη βιταμίνης K2.

Πρέπει να αποφεύγονται τα τρόφιμα με ουσίες που προάγουν την οστική απώλεια, όπως η καφεΐνη, το οινόπνευμα και τα φωσφορικά άλατα. Επίσης, πρέπει να διακοπεί το κάπνισμα.

Τα φάρμακα που προάγουν την οστεοπόρωση θα πρέπει επίσης να διακόπτονται ή να μειώνονται εάν είναι δυνατόν.

Με την αυστηρή τήρηση των βασικών μέτρων μπορεί η οστεοπόρωση να προληφθεί αποτελεσματικά και η οστική απώλεια που βρίσκεται ήδη σε εξέλιξη να επιβραδυνθεί.

I.11 Φαρμακευτική θεραπεία για την οστεοπόρωση

Σήμερα υπάρχουν πολλά φάρμακα για την θεραπεία της οστεοπόρωσης τα οποία είτε αυξάνουν την οστική παραγωγή είτε αναστέλλουν την οστική απορρόφηση. Τα κυριότερα είναι:

Ασβέστιο

Βιταμίνη D

Διφωσφονικά

Παραθορμόνη

Εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων

Ρανελικό Στρόντιο

Καλσιτονίνη

Δενοσουμάμπη

Οιστρογόνα

Η επιλογή της κατάλληλης αγωγής εξαρτάται από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή.

Τα φάρμακα οστεοπόρωσης υποδιαιρούνται σε φάρμακα επαναρρόφησης οστών (αντι-απορροφητικά π.χ., διφωσφονικά, δενοσουμάμπη, οιστρογόνα) και φάρμακα ενίσχυσης του σχηματισμού οστών (αναβολικά π.χ. παραθυρεοειδής ορμόνη, τεστοστερόνη). Τα συγκεκριμένα φάρμακα χρησιμοποιούνται ξεχωριστά σύμφωνα με τις οδηγίες της Ομοσπονδιακής Οστεολογίας (DVO).

II. ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός είναι ένα σύνολο ασθενειών που χαρακτηρίζονται από παθολογικά αυξημένη λειτουργία των παραθυρεοειδών αδένων. Το τυπικό εύρημα αυτής της δυσλειτουργίας είναι η αυξημένη έκκριση της ορμόνης τους, δηλαδή της παραθορμόνης. Ο υπερπαραθυρεοειδισμός μπορεί να προκύπτει είτε γιατί οι παραθυρεοειδείς αδένες παράγουν παραπανίσια ορμόνη από μόνοι τους, είτε γιατί τους διεγείρει η έλλειψη του ασβεστίου.

Στην πρώτη περίπτωση η ασθένεια ονομάζεται **πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός** και οι συνηθέστερες αιτίες του είναι οι εξής: οι καλοήθεις όγκοι των παραθυρεοειδών αδένων, που ονομάζονται αδενώματα και μπορούν να προσβάλουν έναν ή περισσότερους αδένες, η υπερπλασία των αδένων, που επίσης μπορεί να προσβάλει έναν ή περισσότερους αδένες, ενώ εξαιρετικά σπάνια περίπτωση είναι αυτή του καρκίνου των παραθυρεοειδών.

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός είναι μια πρωτοπαθής διαταραχή των παραθυρεοειδών αδένων που οδηγεί σε ανάρμοστη έκκριση PTH, προκαλώντας υπερασβεστιαμία. Είναι η πιο συχνή αιτία υπερασβεστιαμίας σε εξωτερικούς ασθενείς και η δεύτερη, μετά τον καρκίνο, σε νοσηλευόμενους.

Στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό ο αδένας (ή οι αδένες) που υπερλειτουργούν δεν αντιδρούν με το συνηθισμένο τρόπο στα ερεθίσματα του ασβεστίου, και συνεχίζουν να εκκρίνουν παραθορμόνη αδιάκοπα, προκαλώντας την συνεχή εκταμίευση ασβεστίου από τα οστά. Αυτό μακροχρόνια οδηγεί σε βαριά οστεοπόρωση και κατάγματα.

Παράλληλα, ένα σημαντικό μέρος του ασβεστίου χάνεται στα ούρα, με συνέπεια τον κορεσμό των ούρων σε ασβέστιο και την εμφάνιση λίθων. Όσο ασβέστιο δεν αποβάλλεται με τα ούρα συσσωρεύεται στο αίμα, προκαλώντας μια σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου, που μπορεί να γίνει τοξικό ή και επικίνδυνο. Στη σπάνια περίπτωση του καρκίνου των παραθυρεοειδών αδένων το ασβέστιο αυξάνεται σε τρομακτικά επίπεδα και είναι δυνητικά θανάσιμο. Η αύξηση του ασβεστίου

προκαλεί σημαντική δυσκοιλιότητα, δυσκολία συγκέντρωσης της σκέψης, διαταραχές στη μνήμη, κόπωση, ανωμαλίες στον καρδιακό ρυθμό και αίσθημα παλμών, υπερέκκριση οξέος από το στομάχι που μπορεί να προκαλέσει έλκος στο στομάχι, ψυχιατρικές ανωμαλίες, καθώς και κοιλιακό άλγος, ναυτία ή εμέτους, ιδίως αν υπάρχει ταχεία άνοδος της συγκέντρωσης ασβεστίου στο αίμα.

Τέλος, τα νεφρά υφίστανται σημαντική ζημιά από το ασβέστιο με συνέπεια συχνά να υπάρχει πολυουρία και νεφρική ανεπάρκεια.

Στην περίπτωση που οι παραθυροειδείς αδένες υπερλειτουργούν, γιατί τους διεγείρει η έλλειψη του ασβεστίου, η ασθένεια ονομάζεται **δευτεροπαθής υπερπαραθυροειδισμός**. Εδώ τα πράγματα είναι πιο απλά, γιατί αυτή αποτελεί μια φυσιολογική αντίδραση των παραθυροειδών αδένων. Στόχος αυτής της αυξημένης λειτουργίας, είναι η συντήρηση των επιπέδων του ασβεστίου στα φυσιολογικά επίπεδα.

Οι παραθυροειδείς αδένες καταφέρνουν να συντηρήσουν τις μετρήσεις του ασβεστίου στις περισσότερες περιπτώσεις με τη συνεχή κλοπή ασβεστίου από τα οστά, ακόμα κι αν δεν υπάρχει καθόλου πρόσληψη ασβεστίου με τη διατροφή.

Σε αντίθεση με την πρωτοπαθή νόσο, εδώ δεν έχουμε υπερασβεστιαμία, ασβέστιο στα ούρα, νεφρική βλάβη ή συμπτώματα, αλλά η μακροχρόνια απώλεια ασβεστίου από τα οστά, μπορεί να προκαλέσει οστεοπόρωση και κατάγματα.

Η κυριότερη αιτία που οδηγεί σε δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό παγκοσμίως είναι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D. Εκτός αυτού, η διατροφική ανεπάρκεια του ασβεστίου, είτε κατ' επιλογήν (άνθρωποι που δεν τρώνε γαλακτοκομικά προϊόντα), είτε λόγω δυσανεξίας στη λακτόζη, είτε λόγω διαταραχών στο γαστρεντερικό σωλήνα (φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, πεπτικό έλκος, γαστρίτιδες, κοιλιοκάκη κλπ.) προκαλούν επίσης σημαντικό δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό. Βαρύς δευτεροπαθής υπερπαραθυροειδισμός εμφανίζεται επίσης σε περίπτωση νεφρικής βλάβης, όπου οι παραθυροειδείς διεγείρονται από την αδυναμία των νεφρών να ενεργοποιήσουν τη βιταμίνη D από την ανενεργό αποθηκευτική μορφή (25-OH-D) στην ενεργό μορφή [1,25-(OH)₂-D]. Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

αποτελεί ειδική περίπτωση γενικότερα, γιατί είναι η μοναδική σχεδόν ασθένεια όπου χρειάζεται η χρήση ενεργοποιημένης βιταμίνης D (πχ 1-alpha κλπ).

Τέλος, ασθενείς με χειρουργικό ιστορικό στο έντερο, όπως σε περιπτώσεις πεπτικού έλκους, καρκίνου ή χειρουργείου παχυσαρκίας, εμφανίζουν σημαντική ανεπάρκεια στην απορρόφηση του ασβεστίου, οπότε υπάρχει σοβαρός δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός.

II.1 Κλινική εικόνα

Η νόσος μερικές φορές διατρέχει ασυμπτωματικά και η διάγνωση γίνεται τυχαία. Τις περισσότερες φορές όμως, η συμπτωματολογία έχει τρεις άξονες : α) τις εκδηλώσεις από τα οστά, β) τις νεφρικές εκδηλώσεις και γ) τις εκδηλώσεις από την υπερασβεστιαμία αυτή καθ' αυτή.

Οστικές εκδηλώσεις : Το εύρος των κλινικών εκδηλώσεων κυμαίνεται από αρθραλγίες και άλγη στις κνήμες, έως αυτόματα παθολογικά κατάγματα κυρίως στα οστά που υπόκεινται σε μεγάλη πίεση. Πληκτροδακτυλία και ονυχοφόροι φάλαγγες «δίκην τηλεσκοπίου» είναι άλλες συχνές εκδηλώσεις.

Νεφρικές εκδηλώσεις : Αρχικά εμφανίζεται πολουρία και πολυδιψία. Στη συνέχεια έχουμε την εμφάνιση υποτροπιάζοντων επεισοδίων νεφρολιθίασης και ουρολοιμωξέων. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση νεφρασβέστωσης και νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία μπορεί, μέσω της διαταραχής στο μεταβολισμό της βιταμίνης D, να επιτείνει τις οστικές εκδηλώσεις (νεφρική οστεοδυστροφία).

Εκδηλώσεις από την υπερασβεστιαμία : Τα κύρια συμπτώματα είναι δίψα, ανορεξία, ναυτία και έμετος. Η δυσκοιλιότητα είναι επίσης συχνό εύρημα. Η εναπόθεση ασβεστίου στους οφθαλμούς προκαλεί τη λεγόμενη ζωνοειδή κερατοπάθεια. Στο πεπτικό μπορεί να έχουμε την εμφάνιση πεπτικού έλκους ή αιμορραγίας ή υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα. Στο κυκλοφορικό παρατηρείται αρτηριακή υπέρταση. Από την ψυχική σφαίρα μπορεί να εμφανισθεί κατάθλιψη και ψύχωση. Αδυναμικές εκδηλώσεις, παραισθησίες και υπερκινητικότητα των αρθρώσεων είναι άλλες συχνές εκδηλώσεις.

Π.2 Διάγνωση υπερπαραθυρεοειδισμού

Η διάγνωση συνήθως γίνεται με βάση την κλινική εικόνα και τον συνδυασμό υψηλού ασβεστίου - χαμηλού φωσφόρου στο αίμα, υψηλού ασβεστίου και φωσφόρου στα ούρα και υψηλής ή φυσιολογικής αλκαλικής φωσφατάσης. Διάφορες μέθοδοι εντόπισης διογκωμένων παραθυρεοειδών αδένων έχουν δοκιμαστεί (σπινθηρογράφημα, υπολογιστική τομογραφία, αγγειογραφίες).

Επιπλοκές : Οι πιο εντυπωσιακές επιπλοκές αφορούν τις σκελετικές βλάβες (αυτόματα κατάγματα), αλλά οι πιο σοβαρές επιπλοκές αφορούν τη νεφρική συμμετοχή και βλάβη. Η εναπόθεση ασβεστίου, οι νεφρολιθιάσεις και οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις οδηγούν στην ανάπτυξη ουραιμίας και νεφρικής ανεπάρκειας. Το ασβέστιο μπορεί να εναποτεθεί στους μαλακούς ιστούς και στην καρδιά και να προκαλέσει καρδιακή ανεπάρκεια. Η υπέρταση είναι μια ακόμη σχετικά συνηθισμένη επιπλοκή. Το πεπτικό έλκος και η παγκρεατίτιδα μπορεί να είναι δύσκολο να θεραπευτούν, όσο η υπερασβεστιαμία επιμένει. Επεισόδια αύξησης του ουρικού οξέος αίματος και εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας, όπως και ψευδοουρικής αρθρίτιδας, είναι πιο συχνά στους ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό.

Διαφορική διάγνωση : Παρόμοια εικόνα με τον υπερπαραθυρεοειδισμό δημιουργούν μερικές φορές το πολλαπλούν μυέλωμα, οι μεταστατικοί όγκοι του νεφρού, του θυρεοειδούς και της ουροδόχου κύστεως και ο υπερθυρεοειδισμός. Νόσοι που δημιουργούν κοκκιώματα, όπως είναι η φυματίωση και η σαρκοείδωση, σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα λόγω παραγωγής έκτοπης βιταμίνης D. Μη μεταστατικοί όγκοι, ιδίως του πνεύμονα, παράγουν ουσίες παρόμοιες με την παραθορμόνη, με αποτέλεσμα μεταβολές παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στον υπερπαραθυρεοειδισμό. Τέλος, μια σειρά από οικογενείς νεφρικές παθήσεις σχετίζονται με διαταραχές στην απέκκριση του ασβεστίου, δίνοντας συχνά την εντύπωση υπερπαραθυρεοειδισμού.

Πάντως, ο συνδυασμός υψηλού ασβεστίου - χαμηλού φωσφόρου στο αίμα, υψηλού ασβεστίου και φωσφόρου στα ούρα και υψηλής ή φυσιολογικής αλκαλικής φωσφατάσης είναι σχεδόν παθognωμονικός.

II.3 Θεραπεία υπερπαραθυρεοειδισμού

Στηρίζεται στους εξής άξονες :την αφαίρεση του όγκου, την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαϊμίας και την συντηρητική αντιμετώπιση του ήπιου συνδρόμου.

Χειρουργική θεραπεία : ένας παραθυρεοειδικός όγκος πρέπει να αφαιρείται χειρουργικά. Όταν και οι 4 αδένες είναι διογκωμένοι, αφαιρούνται οι τρεις και ένα τμήμα του τετάρτου. Μέσα σε λίγες ώρες ή ημέρες μετά την επέμβαση, μπορεί να εμφανιστεί παροδική τετανία, σαν συνέπεια της απότομης πτώσης των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα. Μετά την επέμβαση, επειδή ο αφαλατωμένος σκελετός διψάει για ασβέστιο, οι ανάγκες μπορεί να είναι αυξημένες : έτσι θα πρέπει να χορηγούνται συμπληρώματα ασβεστίου, βιταμίνης D και μαγνησίου.

Θεραπεία υπερασβεστιαϊμίας : τα μέτρα συνίστανται στην ελάττωση της πρόσληψης ασβεστίου, στην αύξηση της πρόσληψης φωσφόρου, στην κινητοποίηση του ασθενούς, στην ενισχυμένη χορήγηση υγρών από το στόμα και στη χορήγηση γλωριούχου νατρίου (φυσιολογικός ορός) ενδοφλεβίως. Η χορήγηση φουροσεμίδης είναι αποτελεσματική. Η χορήγηση διφωσφονικών μπορεί να βοηθήσει στην υπερασβεστιαϊμία από καρκίνο. Εάν υπάρχει και νεφρική ανεπάρκεια, η εξωνεφρική αιμοκάθαρση μπορεί να είναι σωτήρια για την ζωή.

Συντηρητική αντιμετώπιση : σε ηλικιωμένα άτομα με ήπιο σύνδρομο, η θεραπεία εκλογής είναι η πλούσια χορήγηση υγρών (με το σκεπτικό της προφύλαξης από τη νεφρολιθίαση), η αποφυγή της ακινησίας και διουρητικών όπως είναι η γλωροθειαζίδη και η προσθήκη σκευασμάτων πλούσιων σε φωσφορικά (εφόσον η νεφρική λειτουργία είναι ικανοποιητική). Έχει βρεθεί ότι η χορήγηση σιμετιδης ελαττώνει τα επίπεδα παραθορμόνης στο αίμα.

Πρόγνωση

Ουσιαστικά η πρόγνωση εξαρτάται από τη νεφρική συμμετοχή. Η ύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας αποτελεί κακό προγνωστικό σημείο. Εάν η νόσος μείνει χωρίς θεραπεία, τότε είναι χρόνια και εξελικτική. Άλλες καταστάσεις που επιβαρύνουν την πρόγνωση είναι η ύπαρξη καρδιακών επιπλοκών και η εμφάνιση παγκρεατίτιδας. Οι οστικές βλάβες μπορούν να ιαθούν εντελώς, αν και κάποιες παραμορφώσεις μπορεί να μείνουν. Η πρόγνωση του καρκίνου των παραθυρεοειδών (σπάνιος) δεν είναι απελπιστική.

III. ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ

Η οστεομαλακία και η ραχίτιδα πρόκειται για διαταραχές που οφείλονται σε έλλειψη βιταμίνης D, και έχουν ως αποτέλεσμα τα οστά να γίνονται πιο ευαίσθητα και μαλακά λόγω έλλειψης αλάτων του ασβεστίου. Και οι δύο ασθένειες έχουν ουσιαστικά την ίδια κλινική εικόνα, ωστόσο η ειδοποιός διαφορά είναι ότι η πρώτη απαντάται σε ενήλικες ενώ η δεύτερη σε παιδιά. Ουσιαστικά η οστεομαλακία είναι η ραχίτιδα των ενηλίκων.

Η οστεομαλακία προκαλείται από σοβαρή έλλειψη βιταμίνης D και φωσφόρου. Ο φώσφορος και το ασβέστιο προσδίδουν στα οστά τη σκληρή τους υφή, ενώ η βιταμίνη D φροντίζει για την απορρόφηση όλων των ευεργετικών συστατικών του ασβεστίου. Η έλλειψη της βιταμίνης D προκύπτει από την ελλιπή διατροφική του πρόσληψη αλλά και την ανεπαρκή έκθεση στον ήλιο.

Σε σπάνιες περιπτώσεις για την έλλειψη της εν λόγω βιταμίνης ευθύνεται κάποια γενετική ανωμαλία ή η λήψη αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών σκευασμάτων. Οι ανεπτυγμένες χώρες σπανίως αντιμετωπίζουν ελλιπή διατροφική πρόσληψη της βιταμίνης D, καθώς υπάρχει σε πολλά τρόφιμα που καταναλώνουμε καθημερινά. Επιπλέον, οι χώρες που βρίσκονται κοντά στην Αρκτική έχουν περισσότερες πιθανότητες να νοσήσουν λόγω αδυναμίας έκθεσης στον ήλιο.

Η οστεομαλακία μπορεί να προκληθεί από ανεπάρκεια της βιταμίνης D: Μικρή πρόσληψη με τη διαίτα, ανεπαρκής έκθεση στο ηλιακό φως, γαστρεντερική νόσος που προκαλεί δυσαπορρόφηση της βιταμίνης, ηπατικές και νεφρικές βλάβες που έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή βιταμίνης D και αντίσταση των κυττάρων στόχων στη βιταμίνη.

Άλλα αίτια είναι η ανεπάρκεια στα φωσφορικά, είτε λόγω ανεπαρκούς πρόσληψης, είτε λόγω νεφρικής βλάβης, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η χρόνια ηπατική ανεπάρκεια και η χορήγηση κάποιων φαρμάκων, όπως είναι τα αντιεπιληπτικά.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι συνήθως η οστεομαλακία συνδυάζεται με αντισταθμιστικό υπερπαραθυρεοειδισμό, γεγονός που οδηγεί σε μια μικρή μόνον πτώση των επιπέδων ασβεστίου στον ορό.

III.1 Διάγνωση οστεομαλακίας

Η διάγνωση για την οστεομαλακία γίνεται μέσω της αναγνώρισης των συμπτωμάτων μετά από κλινική εξέταση του αρμόδιου γιατρού. Μέσα από λεπτομερείς εξετάσεις αίματος θα ελεγχθούν τα επίπεδα ασβεστίου στον οργανισμό, καθώς και φωσφόρου και βιταμίνης D.

Αρχικά, η εργαστηριακή εκτίμηση ενός ασθενούς όπου υποπτευόμαστε οστεομαλακία, πρέπει να περιλαμβάνει :1) ακτινολογικό έλεγχο οστών

2)βιοχημικές μετρήσεις (P, Ca, αλκαλική φωσφατάση, ουρία , κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, καλσιδιόλη).

Υποφωσφοραιμία με ή χωρίς υπασβεστιαμία, με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση και μειωμένα επίπεδα καλσιδιόλης είναι διαγνωστικά ανεπάρκειας βιταμίνης D η οποία και καλύπτει την πλειοψηφία των περιπτώσεων οστεομαλακίας.

Ασθενείς με φωσφοουρία εμφανίζουν υποφωσφοραιμία ενώ τα επίπεδα του Ca και της αλκαλικής φωσφατάσης είναι συνήθως φυσιολογικά. Σε αυτούς πρέπει να μετρώνται η 24ωρη απέκκριση P στα ούρα (πρέπει να είναι >100 mg ενώ ποσοστιαία να ξεπερνά το 20% της δίαιτας). Αν η φωσφοουρία οφείλεται σε τύπου I νεφρική σωληναριακή οξέωση θα υπάρχει χάσμα ανιόντων και μεταβολική οξέωση.



Εικόνα 13. Οστεομαλακία που εμφανίζεται στα οστά των κάτω άκρων, ΟΣΤΑ-ΑΡΘΡΩΣΕΙΣ Δρ. Ευριπίδου Πολύκαρπος C.D.A. College Limassol 10/12/2015/2016.

III.2 Θεραπεία οστεομαλακίας

Η θεραπεία της οστεομαλακίας στοχεύει στην αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτιολογικής διαταραχής, αν αυτό είναι δυνατό, στη διόρθωση της υποφωσφοραιμίας και υπασβεστιαϊμίας και στην αποκατάσταση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D .

Έχει τρεις κύριους άξονες :

- Γενικά μέτρα :δίαιτα που προσανατολίζεται στη χορήγηση ασβεστίου, σε διάφορες μορφές. Σε νεφρική ραχίτιδα, η προσθήκη φωσφορικών αλάτων μπορεί να βοηθήσει.
- Ειδικά μέτρα : αντιμετωπίζεται το αίτιο της οστεομαλακίας (σύνδρομα δυσαπορρόφησης, νεφροπάθειες κλπ). Το ειδικό φάρμακο και για τη ραχίτιδα και για την οστεομαλακία είναι η χορήγηση βιταμίνης D, με τη διαφορά ότι στη δεύτερη περίπτωση απαιτούνται πολύ μεγάλες δόσεις.
- Μεταβολίτες της βιταμίνης D : είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι στην αντιμετώπιση των ανθεκτικών στη βιταμίνη D μορφών οστεομαλακίας (πχ., σε χρόνια ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια).

Φαρμακευτική αγωγή:

Ασβέστιο, Ασβέστιο + βιταμίνη-D, Δενοσουάμπη, Διφωσφονικά, D-βιταμίνη, D-βιταμίνη Χολεκαλσιφερόλη (D3), Παραθορμόνη.

Αν η οστεομαλακία οφείλεται στην έλλειψη βιταμινών χορηγείται στον ασθενή χημικό συμπλήρωμα διατροφής που εστιάζει στη βιταμίνη που λείπει από τον οργανισμό, και προτείνεται η έκθεση στον ήλιο. Αν πρόκειται για πρόβλημα οργανικό, δηλαδή βλάβη στην απορρόφηση της εν λόγω βιταμίνης από το έντερο, χορηγείται με ενέσεις παρεντερικά.

Τέλος, η οστεομαλακία είναι πλήρως ιάσιμη, ενώ η ραχίτιδα μπορεί να προκαλέσει μόνιμη παραμόρφωση στον πάσχοντα.

Πρόγνωση

Η πρόγνωση είναι συνήθως εξαιρετη, με εξαίρεση κάποιες ανθεκτικές στη χορήγηση βιταμίνης μορφές, οι οποίες συνήθως οφείλονται σε νεφροπάθειες. Τότε, η πρόγνωση ακολουθεί την πρόγνωση της νεφροπάθειας.

IV. ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ PAGET

Η νόσος του Paget είναι μία ασθένεια μεταβολισμού των οστών που έχει πάρει το όνομα της από τον Άγγλο χειρουργό που την περιέγραψε στα μέσα του 19ου αιώνα.

Η ασθένεια οδηγεί σε αδύναμα, στρεβλωμένα και συχνά επώδυνα οστά αλλά δεν παρουσιάζει πάντα συμπτώματα. Μια άλλη ονομασία για την ασθένεια είναι παραμορφωτική οστεΐτις (Osteitis deformans).

Η νόσος αυτή των οστών δε σχετίζεται με τη νόσο Paget του στήθους, που είναι ένα είδος καρκίνου του μαστού.

Πολλά άτομα πιστεύουν ότι ο ανθρώπινος σκελετός δεν αλλάζει από τη στιγμή που φτάνει στο τελικό του μέγεθος. Αυτό δεν είναι αλήθεια. Τα οστά είναι ζωντανός ιστός που ανανεώνεται συνεχώς.

Η νόσος του Paget διαταράσσει τη φυσιολογική διαδικασία απώλειας και σχηματισμού του οστού με αποτέλεσμα την υπερβολική αποδόμηση οστίτη ιστού και τον αυξημένο ανασχηματισμό νέου οστού.

Αυτό οδηγεί σε παθολογική δομή στο προσβεβλημένο οστό, επειδή το νέο οστό δημιουργείται με ανώμαλη δομή και μπορεί να είναι μαλακότερο και πιο αδύνατο από το φυσιολογικό οστό.

Τα περισσότερα άτομα με τη νόσο δεν εμφανίζουν συμπτώματα. Ακριβώς γι' αυτό είναι δύσκολο να υπολογιστεί με ακρίβεια η συχνότητα της νόσου Paget.

Η αιτία της νόσου Paget δεν είναι ξεκάθαρη. Μερικοί ειδικοί πιστεύουν ότι μπορεί να οφείλεται σε ιογενή λοίμωξη συγκεκριμένων κυττάρων των οστών που ονομάζονται οστεοκλάστες. Επιπλέον, κάποια άτομα μπορεί να έχουν γενετική προδιάθεση για τη νόσο.

Είναι πιο πιθανό να εκδηλώσουν τη νόσο Paget άτομα άνω των 40 ετών, αν και σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις εκδηλώνεται και σε πιο νέους ενήλικες. Περιστασιακά είναι κληρονομική. Το 15-20% των ασθενών έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό.

Η νόσος προσβάλλει συχνά:

το κρανίο

τα χέρια

τα πόδια και

τη σπονδυλική στήλη

Μπορεί να προσβάλλει μόνο ένα ή δύο μέρη του σκελετού ή να είναι εκτεταμένη.

Τα **συμπτώματα** της νόσου Paget είναι:

- Πόνος που κυμαίνεται από μικρή ενόχληση μέχρι έντονη, αν είναι κοντά σε άρθρωση. Πολλές φορές ο πόνος της νόσου Paget είναι δύσκολο να διακριθεί από τον πόνο της οστεοαρθρίτιδας
- Θερμότητα στο δέρμα πάνω από την προσβεβλημένη περιοχή
- Νευρολογικά προβλήματα, όπως έκπτωση ακοής, τύφλωση, πονοκέφαλος και αδυναμία
- Κύρτωση ενός ποδιού
- Κατάγματα μετά από δυσανάλογα μικρό τραυματισμό

Ωστόσο η νόσος μπορεί να είναι και ασυμπτωματική.

Αν η νόσος εξελίσσεται για χρόνια, μπορεί να αναπτυχθούν κάποιες παρενέργειες από την πίεση του διογκούμενου οστού στα νεύρα.

Αυτές είναι:

- Μουδιάσματα, κάψιμο και αδυναμία στις σχετιζόμενες με τα προσβεβλημένα οστά περιοχές
- Απώλεια της ακοής από πίεση του ακουστικού νεύρου από το οστό. Απώλεια ακοής συμβαίνει στο 12-50% των ασθενών με νόσο Paget του κρανίου

Άλλες επιπλοκές μπορεί να είναι:

- Στένωση του σπονδυλικού σωλήνα η οποία συμβαίνει στο 10-20% του συνόλου των ασθενών
- Καρδιακή ανεπάρκεια και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να εμφανιστεί αν η νόσος επεκταθεί σε μεγάλο μέρος του σκελετού
- Ανάπτυξη κακοήθων όγκων των οστών (οστεοσάρκωμα). Το 1% των ασθενών αναπτύσσουν στις προσβεβλημένες περιοχές. Σ' αυτήν την περίπτωση η επιβίωση είναι χαμηλή

IV.1 Διάγνωση νόσου Paget

Οι περισσότεροι ασθενείς με νόσο Paget είναι ασυμπτωματικοί και η διάγνωση τίθεται τυχαία με την ανεύρεση των χαρακτηριστικών βιοχημικών και ακτινολογικών ευρυμάτων.

Ένας κατά τα άλλα υγιής ηλικιωμένος ασθενής με φυσιολογικό ασβέστιο ορού και αυξημένες τιμές αλκαλικής φωσφατάσης, χωρίς άλλες ενδείξεις ηπατικής νόσου, έχει πολλές πιθανότητες να πάσχει από νόσο Paget .

Πολλές φορές, η πρώτη ένδειξη για τη νόσο είναι η αυξημένη τιμή της αλκαλικής φωσφατάσης σε μία απλή εξέταση αίματος. Η αλκαλική φωσφατάση είναι ένα ένζυμο που συμμετέχει στην αποσύνθεση των οστών.

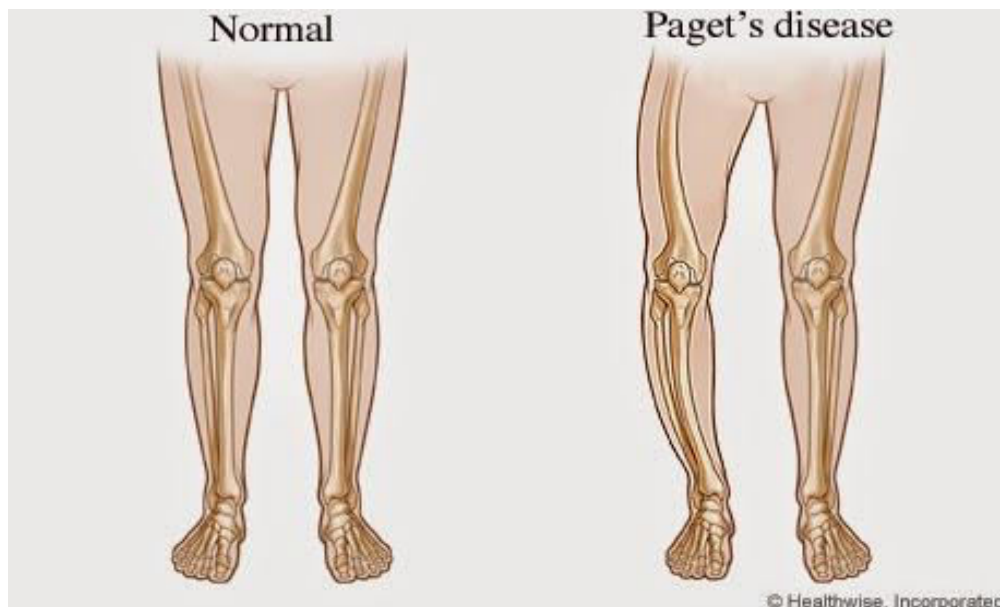
Αν δεν έχουν γίνει εξετάσεις αίματος και ο γιατρός υποψιάζεται νόσο του Paget, θα ζητήσει πιθανότατα να γίνουν. Ο γιατρός μπορεί επίσης να ζητήσει ακτινογραφίες και σπινθηρογράφημα οστών. Μπορεί να πάρει και ένα δείγμα του προσβεβλημένου ιστού του οστού για εργαστηριακή ανάλυση (βιοψία).

Το σπινθηρογράφημα είναι η πλέον ευαίσθητη εξέταση για την εντόπιση των οστικών βλαβών και την αξιολόγηση της έκτασης της νόσου Paget, αλλά δεν είναι ειδική. Τα προσβεβλημένα οστά εμφανίζονται ως θερμές εστίες.

Επομένως, η διάγνωση τίθεται από:

- Ακτινολογικό έλεγχο: Οι απλές ακτινογραφίες, παρέχουν ορισμένες φορές σημαντικές πληροφορίες και χαρακτηριστικές εικόνες για τη διάγνωση της νόσου.
- Σπινθηρογράφημα οστών.
- Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της οστεοκαλσίνης του αίματος.
- Αύξηση της υδρόξυ-προλίνης των ούρων.
- Αύξηση της πυριδινολίνης-cross links των ούρων.
- Αύξηση του ασβεστίου του αίματος σε ορισμένες περιπτώσεις.

Για να τεθεί με ασφάλεια η διάγνωση πρέπει σε κάθε περίπτωση να αποκλειστεί το ενδεχόμενο άλλης νόσου, κυρίως πρωτοπαθών ή μεταστατικών καρκίνων.



Εικόνα 14. Σχηματική απεικόνιση φυσιολογικών οστών κάτω άκρων και οστών που πάσχουν από νόσο

Paget, *medlabnews.gr*.

IV.2 Θεραπεία της νόσου Paget

Η θεραπεία της νόσου πρέπει να στοχεύει στην καταστολή της δραστηριότητας των οστεοκλαστών. Αυτό γίνεται με τη χρήση διφωσφονικών ή καλσιτονίνης.

Αν δεν υπάρχουν συμπτώματα, πιθανότατα δε χρειάζεται θεραπεία.

Θεραπεία απαιτείται σε:

- Προσβολή του κρανίου, των σπονδυλικών σωμάτων, της πυέλου.
- Νευρολογικές επιπλοκές.
- Καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής παροχής.
- Αφόρητο πόνο στα οστά.
- Έντονες σκελετικές παραμορφώσεις.
- Όταν πρόκειται να γίνει ορθοπεδική εγχείρηση.

Στα πρώτα στάδια, η νόσος του Paget μπορεί να χρειάζεται θεραπεία για τη μείωση του πόνου και της φλεγμονής. Παυσίπονα, όπως η παρακεταμόλη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, όπως είναι η ιβουπροφαίνη ή η ασπιρίνη, είναι συχνά επαρκή.

Αν προχωρήσει η ασθένεια, μπορεί να χορηγηθούν διφωσφονικά φάρμακα, όπως είναι η παμιδρονάτη, η αλενδρονάτη, η ριζεδρονάτη, η τιλουδρονάτη ή η ετιδρονάτη, για να βοηθήσει τη μείωση της αποδόμησης οστού και να αυξήσει την πυκνότητα τους. Λαμβάνονται συνήθως για αρκετούς μήνες.

Η καλσιτονίνη, μία φυσική ορμόνη που συμμετέχει στη ρύθμιση του ασβεστίου και στο μεταβολισμό των οστών, είναι ένα ακόμα αποτελεσματικό φάρμακο. Επίσης η θεραπεία με ζολενδρονικό οξύ έχει πολύ καλά αποτελέσματα.

Σπανίως η εγχείρηση είναι απαραίτητη για τη διόρθωση παραμορφώσεων.

V. ΟΣΤΕΟΠΕΤΡΩΣΗ

Ο όρος «οστεοπέτρωση» περιλαμβάνει διάφορα κληρονομικά νοσήματα των οστών χαρακτηριζόμενα από αδυναμία απορρόφησης του οστίτη ιστού από τους οστεοκλάστες, η οποία οδηγεί σε εξασθένηση της οστικής δόμησης και ανακατασκευής. Η διαταραχή αυτή της οστικής εναλλαγής οδηγεί σε ευθραυστότητα των οστών, αν και ακολουθείται από αύξηση της οστικής μάζας, και μπορεί να προκαλέσει αιμοποιητική ανεπάρκεια, ανωμαλία της έκφυσης των οδόντων, παγιδευτικές νευροπάθειες και εξασθένηση της ανάπτυξης.

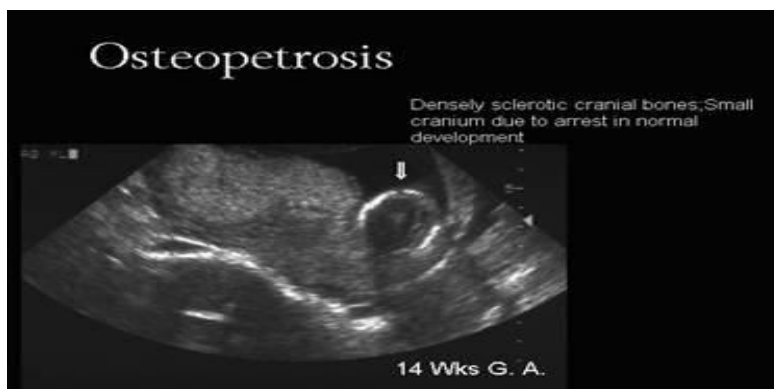
Τύποι οστεοπέτρωσης

Η οστεοπέτρωση διακρίνεται σε 3 βασικούς τύπους :

- Βρεφική ή αυτοσωμική υπολειπόμενη μορφή ή κακοήθης οστεοπέτρωση

Αυτή η μορφή οστεοπέτρωσης αν μείνει χωρίς θεραπεία θα οδηγήσει στον θάνατο κατά τη διάρκεια της νεογνικής ή πρώιμης παιδικής ηλικίας.

Η κακοήθης βρεφική οστεοπέτρωση είναι σπάνιο κληρονομικό νόσημα χαρακτηριζόμενο από ελάττωση ή διαταραχή της λειτουργίας των οστεοκλαστών, η οποία οδηγεί σε γενικευμένη οστεοσκλήρυνση. Ιστοπαθολογικά χαρακτηρίζεται από σοβαρή ανεπάρκεια του μυελού των οστών λόγω πλήρους αντικατάστασης των μυελοχώρων από οστεοκλάστες, η οποία οδηγεί σε παγκυτταροπενία. Ενίοτε αναπτύσσεται εξωμυελική αιμοποίηση, η οποία οδηγεί σε ηπατοσπληνομεγαλία και υπερσπληνισμό, αλλά αδυνατεί να αντισταθμίσει την μυελική ανεπάρκεια.



Εικόνα 15. Εμφάνιση οστεοπέτρωσης με υπέρηχο, Camera

G, Centa A, Zucchinetti P et.al. Osteopetrosi: Descrizione Di Due Casi, Non Familiari, Del La Forma Infantile Letale E Di Un Caso Della Forma Media Dell'Adulto. Impossibilita Di Effettuare Diagnosi Prenatale Le Precoce. Pathologica 1989.

Η βρεφική οστεοπέτρωση παρουσιάζεται στη βρεφική ηλικία και καταλήγει σχεδόν πάντα κακώς κατά το 2ο έτος της ηλικίας . Εκδηλώνεται με αναστολή της ανάπτυξης και υπερτροφία του ινιακού τρήματος και του τρήματος των κρανιακών νεύρων, η οποία οδηγεί σε συμπίεση του οπτικού, προσωπικού, οφθαλμοκινητικού και ακουστικού νεύρου, προκαλώντας βλεφαρόπτωση, τύφλωση, κώφωση και υδροκέφαλο .

Άλλες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν ευερεθιστότητα, ρινική συμφόρηση λόγω υπανάπτυξης των μαστοειδών κυψελών και των παραρρινίων κόλπων, ηπατοσπληνομεγαλία (λόγω της εξωμυελικής αιμοποίησης) και συνακόλουθα υπερσπληνισμό, μακροκεφαλία και σοβαρή αναιμία.

Αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων λόγω ανεξήγητης ανωμαλίας της υπεροξειδάσης των ουδετεροφίλων είναι επίσης χαρακτηριστική. Συνήθως υπάρχει θρομβοπενία, λευκοερυθροβλαστική αναιμία και αύξηση της όξινης και αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό και ενίοτε υπασβεστιαμία.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, οι ασθενείς επιβιώνουν μέχρι την ενηλικίωση. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζονται με σοβαρή αναιμία, υποτροπιάζοντα κατάγματα, αναστολή της ανάπτυξης, κώφωση, τύφλωση και μαζική ηπατοσπληνομεγαλία. Ο θάνατος των ασθενών με οστεοπέτρωση είναι αποτέλεσμα σοβαρής αναιμίας, αιμορραγίας ή/και λοίμωξης.

- Οστεοπέτρωση ενηλίκων ή αυτοσωμική κυρίαρχος ή καλοήθης οστεοπέτρωση

Σχετίζεται με λίγο ή καθόλου συμπτώματα και χαρακτηρίζεται από δύο τύπους.

Ο τύπος I , που χαρακτηρίζεται ακτινολογικά από οστεοσκλήρυνση του κρανίου και αύξηση του πάχους του, συμπίεση κρανιακών νεύρων και διάχυτη οστεοσκλήρυνση της σπονδυλικής στήλης και της πυέλου. Ο οστικός μεταβολισμός στην μορφή αυτή είναι αυξημένος. Τα παθολογικά κατάγματα είναι σπάνια.

Ο τύπος II είναι αυτός που αρχικά ονομάστηκε οστεομαρμάρωση. Οι ασθενείς εμφανίζουν εκτεταμένη σκλήρυνση της βάσης του κρανίου.

Η καλοήθης οστεοπέτρωση παρουσιάζεται στην όψιμη εφηβική ηλικία ή στην ενήλικη ζωή και κληρονομείται σύμφωνα με το αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο κληρονομικότητας.

Η καλοήθης οστεοπέτρωση είναι ασυμπτωματική στο 50% περίπου των περιπτώσεων και ανακαλύπτεται σε τυχαίο ακτινολογικό έλεγχο ρουτίνας, συχνά στην όψιμη εφηβική ηλικία, δεδομένου ότι οι χαρακτηριστικές ακτινολογικές ανωμαλίες αρχίζουν να παρουσιάζονται μόνο στην παιδική ηλικία. Σε άλλες περιπτώσεις η διάγνωση βασίζεται στο οικογενειακό ιστορικό. Άλλοτε, η καλοήθης οστεοπέτρωση παρουσιάζεται με εκφυλιστική αρθροπάθεια .

Σε ποσοστό περίπου 40% εκδηλώνεται με κατάγματα σχετιζόμενα με εύθραυστα, οστεοπετρωτικά οστά, ή με οστεομυελίτιδα, ιδιαίτερα της γνάθου. Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν αύξηση της όξινης φωσφατάσης . Πάντως, αν και έχουν αυξημένη επιρρέπεια σε κατάγματα, η επούλωση φαίνεται ότι συντελείται κανονικά. Οι ασθενείς με καλοήθη οστεοπέτρωση ζουν πολλά χρόνια, δεδομένου ότι σπάνια αναπτύσσουν ανεπάρκεια του μυελού .

- Ενδιάμεσος τύπος

Η μορφή αυτή εμφανίζεται στην παιδική ζωή με μερικά από τα συμπτώματα και σημεία της κακοήθους οστεοπέτρωσης αλλά η επιβίωση είναι μεγαλύτερη.

Είναι ηπιότερος υπολειπόμενος τύπος οστεοπέτρωσης, ο οποίος διαφέρει από τον περισσότερο σοβαρό βρεφικό τύπο και τον καλοηθέστερο τύπο των ενηλίκων. Οι ασθενείς με τον τύπο αυτό της νόσου γενικά ανακαλύπτονται την πρώτη 10ετία της ζωής και έχουν συμπτώματα βαρύτερα από τα παρατηρούμενα στην καλοήθη οστεοπέτρωση, όπως τύφλωση, κώφωση και αιματολογικές διαταραχές. Συχνά ακόμα έχουν βραχυσωμία, παθολογικά κατάγματα, αναιμία, προσβολή των οστών του προσώπου και ηπατομεγαλία.

- Παροδική μορφή

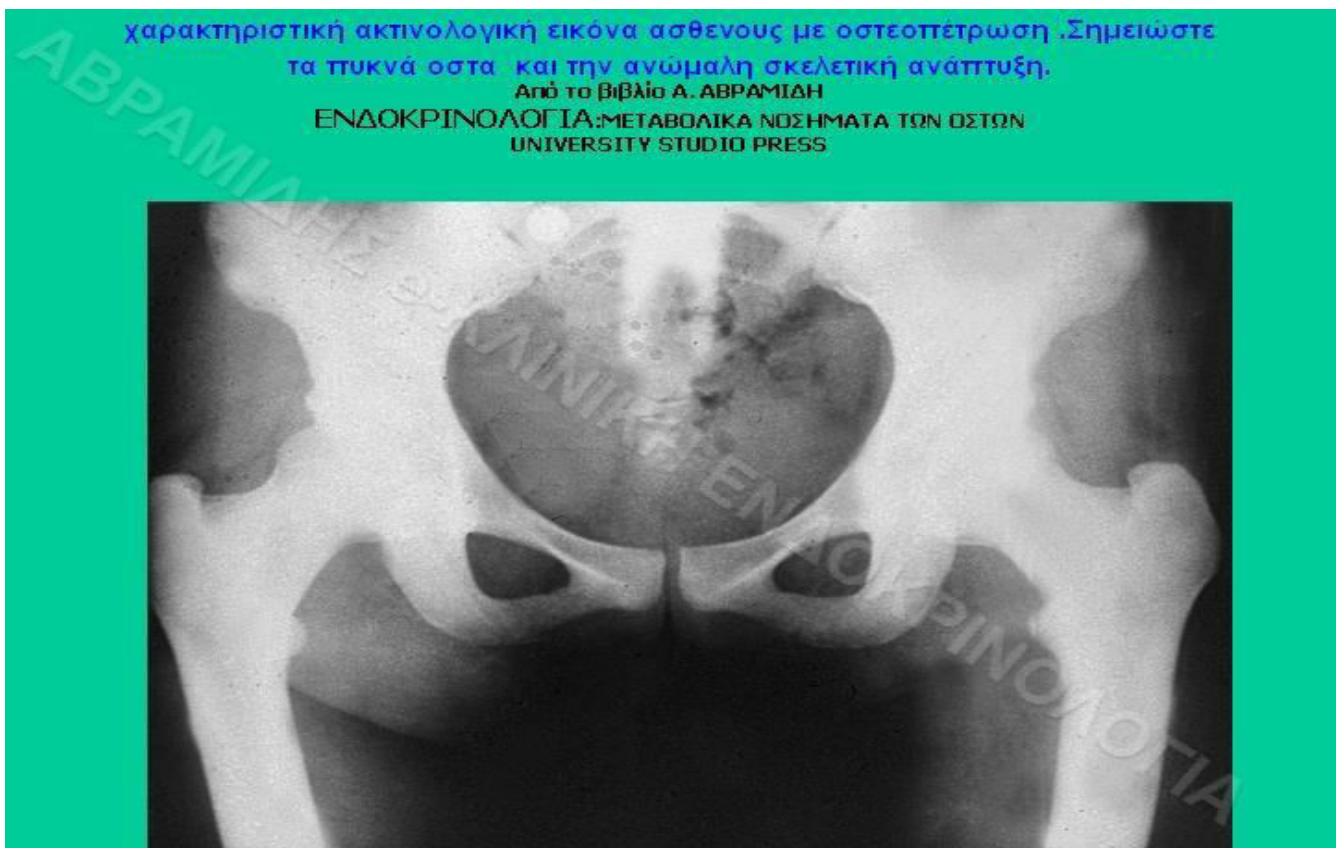
Αναφέρονται ασθενείς με ακτινολογικές ανωμαλίες και αναιμία όπου η οστεοπέτρωση υποχώρησε χωρίς ειδική θεραπεία. Ένας από αυτούς τους ασθενείς είχε ιστορικό χορήγησης ακεταζολαμίδης.

Η ποικιλία κλινικών/κληρονομούμενων τύπων δείχνει ότι πολλοί διαφορετικοί γενετικοί μηχανισμοί και ανεπάρκειες μπορεί να προκαλέσουν οστεοπέτρωση.

V.1 Αιτιολογία οστεοπέτρωσης

Σε όλους τους τύπους οστεοπέτρωσης, ο κύριος υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός είναι η αδυναμία φυσιολογικής οστεοκλαστικής απορρόφησης, η οποία οδηγεί σε πυκνωση, σκλήρυνση και παραμόρφωση των οστών. Πάντως, οι ακριβείς μοριακές ή γενετικές ανωμαλίες που οδηγούν στην εξασθένηση της λειτουργίας των οστεοκλαστών, δεν είναι γνωστές.

Η κακοήθης (βρεφική) οστεοπέτρωση φαίνεται ότι κληρονομείται σύμφωνα με το αυτοσωμικό υπολειπόμενο, ενώ η καλοήθης (τύπος των ενηλίκων), επικρατές πρότυπο κληρονομικότητας. Στους οστεοκλάστες ασθενών με καλοήθη οστεοπέτρωση έχουν ανευρεθεί έγκλειστα παρόμοια με ιούς, αν και η κλινική τους σημασία δεν έχει προσδιορισθεί.



Εικόνα 16. Ακτινολογική εικόνα ασθενούς με οστεοπέτρωση, Α.Αβραμίδης- Ενδοκρινολογία Μεταβολικά νοσήματα οστών, university studio press.

V.2 Θεραπεία οστεοπέτρωσης

Η καταγωγή των οστεοκλαστών από αιμοποιητικά πρόδρομα κύτταρα τεκμηριώθηκε από μελέτες σε πειραματόζωα όπου η οστεοπέτρωση σε ποντίκι διορθώθηκε με παραβιοτική συνένωση με φυσιολογικό ζώο. Αργότερα, η μεταμόσχευση σπληνοκυττάρων από φυσιολογικά νεογέννητα πειραματόζωα σε ποντίκια με τη νόσο είχε ως αποτέλεσμα τη θεραπεία των εκδηλώσεων από τα οστά. Επιπλέον, οστεοπέτρωση εμφανίστηκε σε ζώα υγιή μετά από μεταμόσχευση σπληνοκυττάρων προσβεβλημένων από τη νόσο ζώων. Τα αποτελέσματα των μελετών σε ποντίκια οδήγησαν στην προσπάθεια θεραπείας βρέφους με βαριά μορφή οστεοπέτρωσης με αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών, παρέμβαση που οδήγησε στην αναστροφή των οστικών και αιματολογικών διαταραχών του παιδιού. Μετά το 1977 η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων εφαρμόστηκε επιτυχώς σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Η λογική αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης συνίσταται στη χορήγηση στον ασθενή πολυδύναμων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων που οδηγούν στη δημιουργία λειτουργικών οστεοκλαστών. Το 1994 μία ομάδα ερευνητών ανέφερε τα επιτυχή αποτελέσματα αλλογενούς μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων από έναν HLA ταυτόσημο δότη σε 69 ασθενείς. Θεραπείες με χορήγηση κορτικοστεροειδών, αυξημένων δόσεων καλσιτριόλης και γ-σφαιρίνης αποδείχτηκαν αναποτελεσματικές. Υψηλές δόσεις καλσιτριόλης ή γ-σφαιρίνης φάνηκαν να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου και η χορήγηση πρεδνιζόνης να βελτιώνει την αιμοποίηση σε μερικές μόνο περιπτώσεις. Η χειρουργική αποσυμπίεση του οπτικού νεύρου ενδείκνυται σε επιλεγμένες περιπτώσεις για την πρόληψη περαιτέρω διαταραχής στην όραση, εν αναμονή πάντα της μεταμόσχευσης. Οι ασθενείς με οστεοπέτρωση λόγω διαταραχής της αντλίας πρωτονίων είναι αυτοί που κυρίως ανταποκρίνονται στη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Σε πρόσφατη μελέτη ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα από την παρακολούθηση μεταμοσχευθέντων ασθενών με αυτόσωμη μορφή της νόσου. Η έγκαιρη μεταμόσχευση φάνηκε να προλαμβάνει τις διαταραχές από την όραση και να βελτιώνει το τελικό ύψος. Τα καλύτερα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά στην όραση φαίνεται να επιτυγχάνονται με μεταμόσχευση που γίνεται νωρίς (μέχρι την ηλικία των τριών μηνών). Η επίδραση της μεταμόσχευσης στην καμπύλη ανάπτυξης του παιδιού απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Για τη μεταμόσχευση είναι προτιμότερη η ανεύρεση ενός HLA συμβατού δότη. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, συνιστάται η διενέργεια της μεταμόσχευσης με μη συμβατό δότη, σταθμίζοντας πάντα την πολύ κακή πρόγνωση της κακοήθους μορφής οστεοπέτρωσης

με τους κινδύνους από μία τέτοια παρέμβαση. Ο μεγάλος κίνδυνος επιπλοκών σε πολύ πρώιμο στάδιο (πνευμονική υπέρταση, φλεβοαποφρακτική νόσος), αλλά και οι μακροχρόνιες συνέπειες (πολύ κοντό ανάστημα) καθιστούν πολύ δύσκολη την τελική επιλογή. Η επιβίωση χωρίς νόσο μετά τη μεταμόσχευση στους ασθενείς με οστεοπέτρωση είναι μικρή συγκριτικά με αυτή των μεταμοσχευθέντων ασθενών για άλλα νοσήματα. Σύμφωνα με την τελευταία έρευνα της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μεταμόσχευσης (EBMT – European Group for Blood and Marrow Transplantation) η 5ετής επιβίωση αναφέρεται γύρω στο 73% με δότη γενετικά ταυτόσημο και στο 43% από μη ταυτόσημο, με βασική αιτία θνητότητας τις αναπνευστικές επιπλοκές μετά τη μεταμόσχευση. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η πνευμονική υπέρταση, που αποτελεί σπάνια επιπλοκή των μεταμοσχεύσεων που διενεργούνται στα πλαίσια άλλων νοσημάτων, όπως της ΟΛΛ, του συνδρόμου Omenn και του λεμφώματος T-κυττάρων, είναι συχνή (29%) στην περίπτωση της αυτόσωμης υπολειπόμενης κακοήθους οστεοπέτρωσης. Η επιπλοκή αυτή έχει υψηλή θνητότητα.



Εικόνα 17. Ακτινολογική απεικόνιση οστεοπέτρωσης, *Radiopaedia- osteopetrosis*.

6. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΟΣΤΩΝ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Η μεταβολική οστική ασθένεια στα παιδιά περιλαμβάνει πολλές κληρονομικές και επίκτητες συνθήκες ποικίλης αιτιολογίας που οδηγούν σε διαταραγμένο μεταβολισμό του οστικού ιστού. Ορισμένες από αυτές τις διεργασίες επηρεάζουν κυρίως τα οστά. Άλλες είναι δευτερεύουσες σε διατροφικές ανεπάρκειες, σε ποικίλες χρόνιες διαταραχές και σε θεραπεία με ορισμένα φάρμακα. Ορισμένες από αυτές τις διαταραχές είναι σπάνιες, αλλά υπάρχουν μερικές ανησυχίες για τη δημόσια υγεία (για παράδειγμα, ραχίτιδα) που είναι γνωστές εδώ και πολλά χρόνια, αλλά εξακολουθούν να υπάρχουν.

Οι σημαντικότερες κλινικές συνέπειες των οστικών μεταβολικών νοσημάτων στον παιδιατρικό πληθυσμό περιλαμβάνουν μειωμένη γραμμική ανάπτυξη, οστικές παραμορφώσεις και μη τραυματικά κατάγματα που οδηγούν σε οστικούς πόνους, επιδείνωση της κινητικής ανάπτυξης και αναπηρία.

Η έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία των πιθανών παραγόντων κινδύνου είναι απαραίτητη για την υγεία των σκελετικών στην ενήλικη ζωή. Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι απαραίτητο να εξασφαλιστεί κατάλληλη διατροφή με ασβέστιο και βιταμίνη D και επαρκής σωματική δραστηριότητα ως μέσο πρόληψης. Στις δευτεροπαθείς παθήσεις των οστών, η θεραπεία της πρωτοπαθούς διαταραχής είναι ζωτικής σημασίας. Οι περισσότερες γενετικές διαταραχές περιμένουν προοπτικές γονιδιακές θεραπείες, ενώ η μεταμόσχευση μυελού των οστών έχει επιχειρηθεί σε άλλες διαταραχές. Επί του παρόντος, οι πάσχοντες ασθενείς αντιμετωπίζονται συμπτωματικά, συχνά με διεπιστημονικές ομάδες.

Αναλύεται ο ρόλος της άσκησης και της φαρμακολογικής θεραπείας με ασβέστιο, βιταμίνη D, φωσφορικά, διφωσφονικά, καλσιτονίνη, ορμόνες φύλου, αυξητική ορμόνη και θειαζίδες. Εξετάζονται οι προοπτικές της μελλοντικής θεραπείας με ινσουλινοειδές αυξητικό παράγοντα-1, νέα ανάλογα της βιταμίνης D, του στροντίου, της οστεοπροτεγερίνης και των ασβεστομιμητικών.

VI. ΡΑΧΙΤΙΔΑ

Η ραχίτιδα είναι νόσος της ανάπτυξης των οστών στα παιδιά, συχνότερα ως αποτέλεσμα ανεπάρκειας βιταμίνης D, που χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή εναπόθεση μεταλλικών στοιχείων στους χόνδρους και τα νεοσχηματιζόμενα οστά, με αποτέλεσμα ανωμαλίες στο σχήμα, τη δομή και την ισχύ του σκελετού. Η κατάσταση αυτή μπορεί να προληφθεί με έκθεση στο υπεριώδες φως (ηλιακό ή τεχνητό φως) και τη χορήγηση βιταμίνης D σε ποσότητες, που παρέχουν 400 I.U. ενεργούς βιταμίνης D την ημέρα.

Η ραχίτιδα έχει πολλά αίτια, συμπεριλαμβανομένων παθήσεων που επηρεάζουν:

την πρόσληψη, την απορρόφηση και το μεταβολισμό της βιταμίνης D ή του φωσφόρου, νεφρικές σωληναριακές διαταραχές, και παθήσεις στις οποίες το παιδί είναι μεταξύ άλλων χρόνια οξεωτικό.

VI.1 Τύποι ραχίτιδας

A) Διαιτητική ραχίτιδα (ανεπάρκεια βιταμίνης D)

Διαιτολόγιο ανεπαρκές σε βιταμίνη D, ασβέστιο και φωσφόρο

Ανεπαρκής έκθεση στο ηλιακό φως ή σκουρόχρωμη επιδερμίδα

Δυσαπορρόφηση

Η ραχίτιδα η οφειλόμενη σε ανεπάρκεια της βιταμίνης D (διαιτητική ραχίτιδα ή απλώς ραχίτιδα) είναι γενικευμένο μεταβολικό νόσημα των οστών, χαρακτηριζόμενο από αποτυχία ή καθυστέρηση της ασβέστωσης του χόνδρινου αυξητικού χόνδρου πριν από την σύγκλειση των επιφύσεων, η οποία εκδηλώνεται κλινικά και ακτινολογικά με διαπλάτυνση και παραμόρφωση των μεταφύσεων των μακρών οστών.

Η ραχίτιδα συνδέεται ακόμα με καθυστέρηση της μετάλλωσης του προσχηματισμένου οστεοειδούς στις επιφάνειες του δοκιδώδους, ενδοστικού και περιοστικού οστού, η οποία είναι η σφραγίδα της οστεομαλακίας. Οι κλασικές ραχιτικές αλλοιώσεις παρατηρούνται τυπικά πριν από το 6ο-7ο έτος της ηλικίας.

Τα αίτια της ραχίτιδας μπορούν να διακριθούν σε 2 μεγάλες κατηγορίες, με βάση την αδυναμία διατήρησης κυρίως του ασβεστίου (ασβεστιοπενική ραχίτιδα) ή του φωσφόρου (φωσφοπενική ραχίτιδα) του ορού σε φυσιολογικά επίπεδα. Μία 3η και λιγότερο συχνή κατηγορία περιλαμβάνει αίτια (όπως η υποφωσφατασαιμία και η τοξικότητα από αλουμίνιο και φθόριο) τα οποία αναστέλλουν άμεσα την μετάλλωση του συζευκτικού χόνδρου και του οστεοειδούς.

Η διαιτητική ραχίτιδα παρουσιάζεται συνήθως τα 2 πρώτα χρόνια της ζωής με βραχυσωμία, διαταραχές της βάδισης, αναπτυξιακή καθυστέρηση και χαρακτηριστικά ευρήματα ραχίτιδας .

Με βάση την παθοφυσιολογία της νόσου, μπορεί να διακριθεί σε ήπια, μέτρια και σοβαρή.

B) Ραχίτιδα εξαρτώμενη από την βιταμίνη D

Ραχίτιδα εξαρτώμενη από την βιταμίνη D τύπος I (VDDR I)

Ραχίτιδα εξαρτώμενη από την βιταμίνη D τύπος II (VDDR II)

Η κληρονομική εκλεκτική ανεπάρκεια της ενεργού μορφής της βιταμίνης D (1,25 -διϋδροξυβιταμίνη D₃) (VDDR I) οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου το οποίο κωδικοποιεί την 25-υδροξυβιταμίνη D₃-1-α-υδροξυλάση . Η μετάλλαξη αυτή οδηγεί σε μειονεκτική μετατροπή της 25-υδροξυβιταμίνης D σε 1,25-διϋδροξυβιταμίνη D από την 25-υδροξυβιταμίνη D-1-υδροξυλάση .

Η νόσος παρουσιάζεται πριν από το 2ο έτος της ηλικίας με αδυναμία στη βάδιση, οστικές παραμορφώσεις, πτωχή ανάπτυξη ή σπασμούς. Οι εργαστηριακές εξετάσεις δείχνουν υπασβεστιαϊμία,

μεγάλη μείωση της 1,25- διϋδροξυβιταμίνης D₃ του ορού, φυσιολογικά επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D₃, αμινοξυδουρία, υπερπαραθυρεοειδισμό και απουσία δραστηριότητας της 1-α-υδρο-ξυλάσης.

Η ραχίτιδα η εξαρτώμενη από την βιταμίνη D τύπου II (VDDR II) είναι σπάνιο νόσημα, οφειλόμενο σε μετάλλαξη του γονιδίου το οποίο κωδικοποιεί τον υποδοχέα της βιταμίνης D .

Οι ραχιτικές εκδηλώσεις παρουσιάζονται πριν από το 1ο έτος της ηλικίας. Συχνά οι άρρωστοι έχουν αλωπεκία και απουσία των βλεφαρίδων .

Γ) Ραχίτιδα ανθεκτική στη βιταμίνη D

Οικογενής υποφωσφαταιμική ραχίτιδα

Κληρονομική υποφωσφαταιμική ραχίτιδα και υπασβεστιουρία

Η X-φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμία (XLH) κληρονομείται σύμφωνα με το X-φυλοσύνδετο αυτοσωμικό επικρατές ή υπολειπόμενο πρότυπο κληρονομικότητας, αν και έχουν περιγραφεί και σποραδικές περιπτώσεις. Χαρακτηρίζεται από αναστολή της ανάπτυξης, ραχίτιδα και οστεομαλακία, υποφωσφαταιμία και ανωμαλία της νεφρικής επαναρρόφησης του φωσφορικού και του μεταβολισμού της βιταμίνης D). Οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου PHEX.

Βιοχημικά, χαρακτηρίζεται από υποφωσφαταιμία με μείωση της TmP/GFR, φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου και παραθορμόνης, φυσιολογικά έως χαμηλά επίπεδα 1,25(OH)₂ D₃ στον ορό, και αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού. Ιστομορφομετρικά, παρατηρούνται αλλοιώσεις ραχίτιδας και οστεομαλακίας.

Στη βρεφική ηλικία οδηγεί σε βραχυσωμία, κύρτωση των μακρών οστών των κάτω άκρων, ασβεστώσεις και οστεοποίηση των ενθέσεων (ιδιαίτερα στα χέρια και τις ιερολαγόνιες) .

Οι άρρενες συνήθως προσβάλλονται βαρύτερα από τις θήλειες. Οι ενήλικες με XLH, ιδιαίτερα οι άρρενες, μπορεί να αναπτύξουν προοδευτική αγκύλωση της σπονδυλικής στήλης και των μεγάλων αρθρώσεων, παρόμοια με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα .

Εκτός από την ενθεσοπάθεια, αναπτύσσουν συχνά οστεοαρθρίτιδα, συνήθως στις ποδοκνημικές, πηχεοκαρπικές, γόνατα, πόδια και ιερολαγόνιες και κύρτωση των μακρών οστών των κάτω άκρων .

Ακτινολογικά μπορεί να παρατηρηθεί διαπλάτυνση των λαγόνιων πτερύγων, τραπεζοειδής διαμόρφωση των άπω μηριαίων κονδύλων, βράχυνση του αυχένα και επιπέδωση του θόλου του αστραγάλου. Οι αλλοιώσεις αυτές είναι βαρύτερες στους άνδρες.

Δ) Δευτεροπαθής ραχίτιδα

Νεφρικά νοσήματα (νεφρική οστεοδυστροφία)

Δυσασπορρόφηση (κοιλιοκάκη, κυστική ίνωση, φλεγμονώδεις εντεροπάθειες)

Ραχίτιδα συνδεόμενη με προωρότητα

Κακοήθη νοσήματα

VI.2 Εργαστηριακά ευρήματα ραχίτιδας

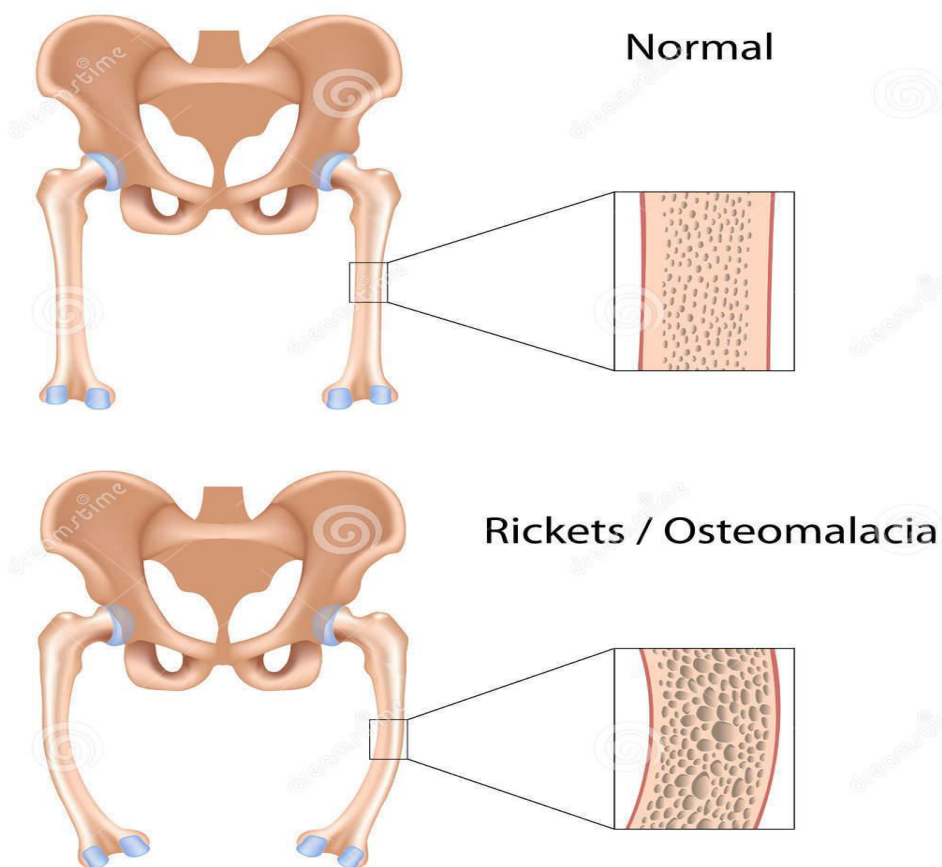
Στην διαιτητική ραχίτιδα τα ευρήματα κατά τον εργαστηριακό έλεγχο είναι : Υπασβεστιαμία, η υπασβεστιουρία , η υποφωσφαταιμία, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης ορού (>500 IU/dl), η αύξηση της παραθορμόνης ορού, η αύξηση της αποβολής φωσφόρου από τα ούρα.

VI.3 Ακτινολογικά ευρήματα ραχίτιδας

Πρώτο απεικονιστικό εύρημα της ραχίτιδας είναι η ήπια αξονική διαπλάτυνση του συζευκτικού χόνδρου.

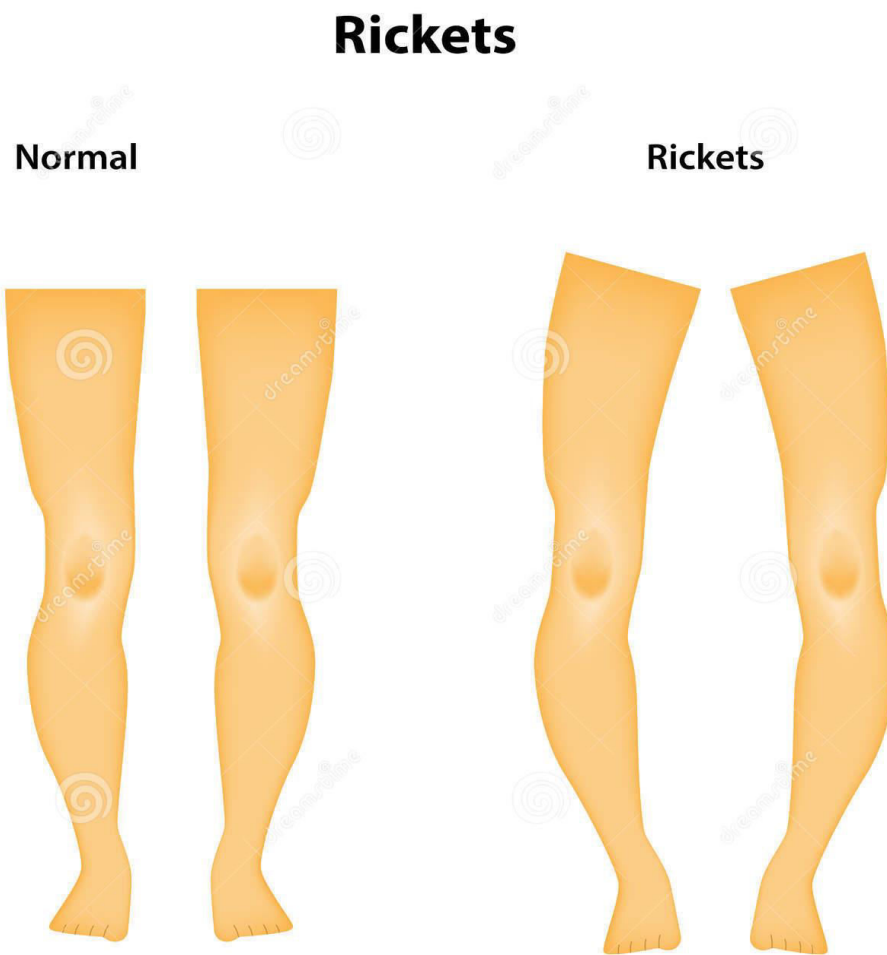
VI.4 Διάγνωση ραχίτιδας

Η διάγνωση της ραχίτιδας εξαρτάται από το προσεκτικό ιστορικό, την φυσική εξέταση, τις ακτινογραφίες, από τα κατάλληλα εργαστηριακά τεστ και από την οστική βιοψία. Τα οστά είναι εύθραυστα, υπάρχουν οστικές παραμορφώσεις, καθυστέρηση της οστικής ανάπτυξης, παραμορφώσεις των επιφύσεων στα παιδιά, διόγκωση των πλευρικών χόνδρων. Επίσης, μπορεί να έχουν μυϊκή υποτονία, μεγάλο κεφάλι, νωθρότητα, προσβολή των οδόντων, νήσσειο βάδισμα, κύρτωση των μακρών οστών, χαλαρότητα των συνδέσμων. Τα παιδιά αυτά έχουν ύψος μικρότερο κατά το 5% της ηλικίας τους.



Εικόνα 18. Οστά λεκάνης σε φυσιολογικό άτομο και σε άτομο που πάσχει από ραχίτιδα/οστεομαλακία,

Dreamstime.com rickets-osteomalacia.



Εικόνα 19. Σύγκριση κάτω άκρων φυσιολογικού παιδιού και παιδιού που πάσχει από ραχίτιδα, *Medicoe-Rickets: Causes, Symptoms and Treatments*.

VI.5 Θεραπεία ραχίτιδας

Η θεραπεία είναι αιτιολογική , περιλαμβάνει μεγάλες δόσεις βιταμίνης D, χορήγηση ασβεστίου ή φωσφόρου αναλόγως, ενώ οι οστικές παραμορφώσεις μπορεί να χρειασθούν ακινητοποίηση σε ένα νάρθηκα ή χειρουργικές επεμβάσεις (οστεοτομίες).

7. ΝΕΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΟΣΤΩΝ

Νέος δείκτης οστικής απορρόφησης στη μεταβολική οστική ασθένεια .

Τα παράγωγα πυριδινίου hydroxylysylpyridinoline (HP) και lysylpyridinoline (LP) είναι διαμοριακές ενώσεις σταυροσύνδεσης του κολλαγόνου οι οποίες είναι παρούσες μόνο στην ώριμη μορφή του. Έρχονται σε αντίθεση με την ευρεία διάδοση του τύπου I και II collagens. Η HP και LP απουσιάζουν από το δέρμα, και κύριες πηγές τους είναι τα οστά και οι χόνδροι. Χρησιμοποιώντας μία συγκεκριμένη δοκιμασία HPLC, έχουμε προσδιορίσει την 24-h απέκκριση των διασταυρώσεων HP και LP σε φυσιολογικούς ενήλικες και των δύο φύλων, σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και σε ασθενείς με νόσο του Paget των οστών πριν και μετά την ενδοφλέβια θεραπεία με aminopropylidene διφωσφονικό (APB) .

Οι μέσες φυσιολογικές τιμές για ενήλικες ήταν 33 ± 13 pmol / μ mol κρεατινίνης για HP και $6,3 \pm 3,4$ pmol / μ mol κρεατινίνης για LP. Στις γυναίκες, η εμμηνόπαυση προκάλεσε 2-3 φορές αύξηση της HP και της LP αντανακλώντας την καλά τεκμηριωμένη μετεμμηνόπαυσιακή αύξηση της οστικής κυκλοφορίας.

Στα ούρα των ασθενών με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και των ασθενών με ενεργό νόσο Paget των οστών, οι διασταυρωμένες συνδέσεις του ουροποιητικού ήταν σημαντικά υψηλότερες από ό, τι στους μάρτυρες ίδιας ηλικίας, με μια μέση 3- και αύξηση 12-φορές, αντίστοιχα. Η απέκκριση ούρων από την υδροξυπρολίνη είναι ένας καλά αναγνωρισμένος αλλά ελάχιστα ευαίσθητος δείκτης της οστικής κυκλοφορίας, που αντικατοπτρίζει την απορρόφηση. Στους ίδιους ασθενείς, η επίδραση της εμμηνόπαυσης και της κατάστασης της νόσου στην έκκριση υδροξυπρολίνης ήταν πολύ λιγότερο δραματική από την HP και την LP. Κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας θεραπείας APB των ασθενών με νόσο paget, υπήρχε μια πρόιμη μείωση της HP και LP, η οποία ήταν σημαντική μετά από 24 ώρες και έφθασε 62% σε 4 ημέρες, σε αντίθεση με μια καθυστερημένη και ηπιότερη μείωση της ουρικής υδροξυπρολίνης.

Επειδή η APB είναι ένας ισχυρός αναστολέας της επαναρρόφησης που δεν έχει άμεση επίδραση στο σχηματισμό οστού, αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν επίσης ότι η ουρική απέκκριση της HP και LP αντικατοπτρίζουν το κολλαγόνο που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της οστεοκλαστικής επαναρρόφησης και όχι την αποικοδόμηση του νεοσυντιθέμενου κολλαγόνου.

Συμπεραίνουμε, λοιπόν, ότι η απέκκριση HP και LP στα ούρα αντιπροσωπεύει τον ευαίσθητο και ειδικό δείκτη οστικής απορρόφησης. Η χρήση του πρέπει να είναι πολύτιμη στην κλινική έρευνα των μεταβολικών ασθενειών των οστών, ιδιαίτερα της οστεοπόρωσης.

Βιβλιογραφία

1. ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΥΣΙΚΗ (ΕΠΙΤΟΜΗ) , Κυριάκος Ψαρράκος, UNIVERSITY STUDIO PRESS, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2012.
2. Φυσιολογία του Ανθρώπου , Κωνσταντίνος Βαρσαμίδης, UNIVERSITY STUDIO PRESS, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2001.
3. Α. Αβραμίδης, Ενδοκρινολογία-Μεταβολικά Νοσήματα Οστών, τόμος Β, UNIVERSITY STUDIO PRESS, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2001.
4. Γεώργιος Π. Λυρίτης, Ειδικά θέματα στα Μεταβολικά Νοσήματα Οστών, 2011.
5. Metabolic bone disease, Lane, Nancy E Current Opinion in Rheumatology: July 2007 - Volume 19 - Issue 4 - p 363.
6. Urinary excretion of pyridinium crosslinks: a new marker of bone resorption in metabolic bone disease, Daniel Uebelhart Evelyne Gineyts Marie-Claire Chapuy Pierre D. Delmas Correspondence information about the author Pierre D. Delmas INSERM Unit 234 & Service de Rhumatologie et de Pathologie Osseuse, Ho[^]pital E. Herriot, Lyon, France.
7. Αναφορές του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO)
8. Paediatrics and Child Health ,Volume 21, Issue 4, April 2011, Pages 187-193
9. Ralston, Stuart H. (Feb 14, 2013). "Paget's Disease of Bone". New England Journal of Medicine. 368 (7): 644–650.
10. Kumar and Clark, Parveen and Micheal (2009). Welcome to Kumar and Clark's Clinical Medicine 7E. Elsvier. p. 565.
11. Chakravorty, N. K. (1978). "Some unusual features of Paget's disease of bone". Gerontology. 24 (6): 459–472.
12. Valenzuela, Elena Nebot, Pietschmann, Peter (2017-02-01). "Epidemiology and pathology of Paget's disease of bone – a review". Wiener Medizinische Wochenschrift. 167 (1-2): 2–8.
13. Ethel, SS, Roodman, GD (2008). "Paget's disease of bone". In Rosen. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism (7th ed.). Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research. pp. 335–42.
14. Ralston, Stuart H., Layfield, Rob (2012-08-01). "Pathogenesis of Paget Disease of Bone". Calcified Tissue International.

15. Paul Tuck, Stephen; Layfield, Robert; Walker, Julie, MekKayil, Babitha; Francis, Roger (2017-12-01). "Adult Paget's disease of bone: a review". *Rheumatology*. 56 (12): 2050–2059.
16. World Health Organization, Osteoporosis, 2011
17. Houtkooper, LB, του Στάνφορντ, VA, Metcalfe, LL, Lohman, TG: «Η πρόληψη της οστεοπόρωσης με αύξηση της αντοχής των οστών με ειδικό τρόπο Εκπαίδευσης» περιοδικό *Health and Fitness*, Vol. 11, τ. 1, σελίδες = 21-27, | year = 2007
18. Πανελλήνιο Συνέδριο της Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (EMMO), Hilton, 22+23+24 Απριλίου 2005: "Διάγνωση Οστεοπόρωσης με απλό μαθηματικό τύπο" Βιβλίο προγράμματος, και δημοσίευση στην πρώτη σελίδα της Ελευθεροτυπίας.
19. Lam DK, Sándor GK, Holmes HI, Carmichael RP, Clokie CM (2007). "Marble bone disease: a review of osteopetrosis and its oral health implications for dentists". *J Can Dent Assoc*. 73 (9): 839–43.
20. "Osteopetrosis - NORD (National Organization for Rare Disorders)". NORD (National Organization for Rare Disorders). Retrieved 2017-12-13.
21. Eisman, John A. (1988). "6 Osteomalacia". *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2: 125–55.
22. Fraser WD (July 2009). "Hyperparathyroidism". *Lancet*. 374 (9684): 145–58.
23. "Symptoms of Hyperparathyroidism and Symptoms of Parathyroid Disease". *Parathyroid.com*. Norman Parathyroid Center. Archived from the original on 2015-11-24. Retrieved 2015-12-30.
24. Gasparri, Guido, Camandona, Michele, Palestini, Nicola (2015). Primary, Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: Diagnostic and Therapeutic Updates.
25. Allerheiligen, DA; Schoeber, J; Houston, RE Mohl, VK; Wildman, KM (15 April 1998). "Hyperparathyroidism". *American Family Physician*. 57 (8): 1795–802, 1807–8.
26. Blair HC, Robinson LJ, Huang CL, Sun L, Friedman PA, Schlesinger PH, Zaidi M. (2011) "Calcium and bone disease". *Biofactors*. 37:159-67.
27. Vaananen, H.K., H. Zhao M. Mulari, J.M. Halleen (2000). "The cell biology of osteoclast function". *Journal of Cell Science*. 113: 377–381.
28. Άτλας Ανατομίας, Μετάφραση: Ευαγγελία Μαυρικάκη, Εκδόσεις Πατάκη, 2001 Τίτλος πρωτότυπου: Atlas de anatomia, Parramon Ediciones, 2000.

29. Creo, AL; Thacher, TD, Pettifor, JM, Strand, MA, Fischer, PR (May 2017). "Nutritional rickets around the world: an update". *Paediatrics and international child health*. 37 (2): 84–98.
30. "Rickets - OrthoInfo - AAOS". September 2010. Retrieved 19 December 2017.
31. Rajakumar, K (August 2003). "Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective". *Pediatrics*. 112 (2): e132–5.
32. Louis V. Avioli, M.D-Stephen M. Krane,MD , *Metabolic Bone Disease, Volume II*
33. Ford JA, Colhoun EM, McIntosh WB, Dunnigan MG (1972). "Biochemical Response of Late Rickets and Osteomalacia to a Chupatty-free Diet". *British Medical Journal*. 3 (5824): 446–7.
34. "Rickets and osteomalacia". nhs.uk. Retrieved 24 December 2017.
35. Gartner LM, Greer FR (April 2003). "Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake". *Pediatrics*. 111 (4 Pt 1): 908–10.
36. John C. Stevenson , *New techniques in Metabolic Bone Disease*, WRIGHT.
37. Boukpepsi, T. Hoac, B. Coyac, BR. Leger, T.Garcia, C. Wicart, P Whyte, MP. Glorieux, FH. Linglart, A. Chaussain, C. McKee, MD (21 November 2016). "Osteopontin and the dento-osseous pathobiology of X-linked hypophosphatemia". *Bone*. 95: 151–161.
38. Uchiyama A, Inoue T, Fujimoto D (December 1981). "Synthesis of pyridinoline during in vitro aging of bone collagen". *Journal of Biochemistry*.
39. Samma S, Kagebayashi Y, Yasukawa M, et al. (February 1997). "Sequential changes of urinary pyridinoline and deoxypyridinoline as markers of metastatic bone tumor in patients with prostate cancer: a preliminary study". *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 27 (1): 26–30
40. «Bone Marrow Aspiration and Biopsy». *Lab Tests Online UK*. Ανακτήθηκε στις 16 February 2013.
41. Villareal DT, Binder EF, Yarasheski KE, et al. : «Επίδραση της άσκησης, που προστέθηκε στην τρέχουσα θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης για την οστική πυκνότητα σε ηλικιωμένες με εύθραυστη υγεία γυναίκες», περιοδικό *J Am Geriatr Soc*, year 2003, Vol. 51, έκδοση 7, σελίδες 985-90, PMID 12834519
42. Sinaki M, Brey RH, Hughes CA, Larson. DR, Kaufman KR: «Σημαντική μείωση του κινδύνου των πτώσεων και πόνου στην πλάτη σε οστεοπορωτικές - κυφωτικές γυναίκες μέσα από μία νωτιαία ιδιοδεκτική Άσκηση». Περιοδικό *Mayo Clin Proc* | year = 2005 | όγκος = 80 | έκδοση = 7 | σελίδες 849 – 55

43. Currey, John D. (2002). "The Structure of Bone Tissue", pp. 12–14 in *Bones: Structure and Mechanics*. Princeton University Press. Princeton, NJ. ISBN 9781400849505
44. "Types of bone". mananatomy.com. Retrieved 6 February 2016.
45. Bart Clarke (2008), "Normal Bone Anatomy and Physiology", *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3.
46. Mohan, S.; Baylink, D. J. (1991). "Bone growth factors". *Clinical Orthopaedics and Related Research* (263): 30–48.
47. Nordin, BE; Aaron, J; Speed, R; Crilly, RG (8 August 1981). "Bone formation and resorption as the determinants of trabecular bone volume in postmenopausal osteoporosis". *Lancet*. 2 (8241): 277–9.
48. *Encyclopædia Britannica*, (εκδ. 10–16 έως το 2000).
49. *Εγκυκλοπαίδεια ΔΟΜΗ (Πολύτομη)*
50. *ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ - ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ*, Επαμεινώντας Κατρίτσης, Δημήτριος Κελέκης, Ηλίας Κούβελας, 2007.
51. Kohlmeier, Lynn Kohlmeier (1998). "Osteoporosis – Risk Factors, Screening, and Treatment". *Medscape Portals*. Archived from the original on 19 December 2008. Retrieved 2008-05-11.
52. Henwood MJ, Binkovitz L (2009). "Update on pediatric bone health". *The Journal of the American Osteopathic Association*. 109 .
53. *Στοιχεία ανατομικής (3ή έκδοση)*, R.H. WHITAKER. - N.R. BORLEY, ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε. 2006.