

αθογένεια οστεοπόρωσης - κατάταξη

Ειρήνη Λαμπρινουδάκη

Ενδοκρινολόγος, Λέκτορας Πανεπιστημίου Αθηνών

.....

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή
2. Ιστολογία του οστίτη ιστού
3. Οστική ανακατασκευή
4. Μηχανισμοί διαταραχής της οστικής ανακατασκευής στην οστεοπόρωση
5. Προδιαθεσικοί παράγοντες οστεοπόρωσης
6. Βιβλιογραφία
7. Ερωτήσεις

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οστεοπόρωση είναι η ελάττωση της οστικής μάζας με ταυτόχρονη αποδιοργάνωση της μικροαρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού, με αποτέλεσμα την αύξηση της ευθραυστότητας των οστών και συνεπώς την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καταγμάτων. Ενώ η παθογένεση της οστεοπόρωσης αφορά όλο το ηλικιακό φάσμα του ανθρώπου, οι κλινικές εκδηλώσεις της εμφανίζονται συνήθως σε ηλικίες άνω των 60 ετών. Στην εποχή μας η ηλικιακή αυτή ομάδα αποτελεί το ταχύτερα αναπτυσσόμενο τμήμα του παγκόσμιου πληθυσμού. Από 323 εκατομμύρια (εκ.) που υπολογίζονται σήμερα παγκοσμίως οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες άνω των 60 ετών, εκτιμάται ότι θα φτάσουν τα 1555 εκ. το 2050. Μόνο στην Ευρώπη από 68 εκ. που είναι σήμερα θα ανέλθουν στα 133 εκ. το 2050, ενώ στην Ασία ο πληθυσμός τους από τα 145 εκ θα εκτοξευθεί στα 894 εκ. το 2050. Χρησιμοποιώντας τα κριτήρια της WHO υπολογίζεται πως το 30% των εμμηνοπαυσιακών γυναικών είναι οστεοπορωτικές, ένα ποσοστό που αυξάνει στο 70% στις γυναίκες άνω των 80 ετών. Μόνο στις ΗΠΑ υπάρχουν σήμερα 8 εκ γυναίκες και 2 εκ άντρες που πάσχουν από οστεοπόρωση. Στην Ελλάδα η στατιστική ανάλυση των καταγμάτων του ισχίου την εικοσαετία 1977-1997 έδειξε μια σταθερή αύξηση 6.8% των καταγμάτων ανεξαρτήτως των δημογραφικών μεταβολών του ελληνικού πληθυσμού (Εικόνα 1).

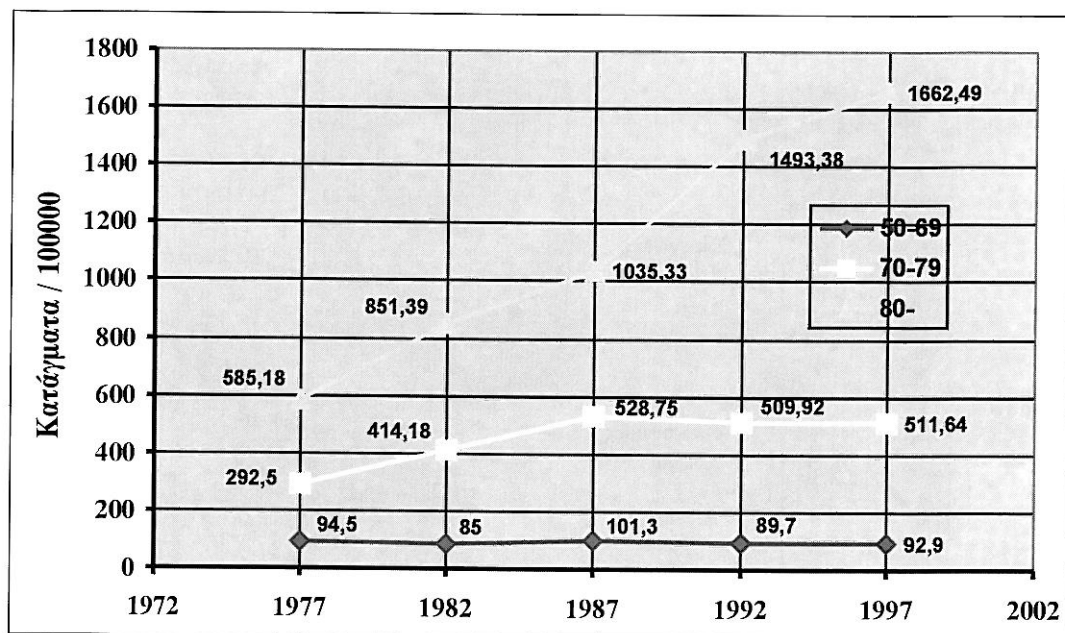
Δεδομένου του μεγέθους του προβλήματος, η κατανόηση της παθογένεσης της οστεοπόρωσης, προκειμένου να εφαρμοσθούν έγκαιρα προληπτικά μέτρα είναι απολύτως απαραίτητη. Στην παρούσα εισήγηση θα δωθούν κάποια στοιχεία ιστολογίας και φυσιολογίας της οστικής ανακατασκευής που αναπτύσσονται σε προηγούμενα κεφάλαια, ενώ στη συνέχεια θα αναλυθούν οι μηχανισμοί που οδηγούν σε παθολογική οστική ανακατασκευή. Τέλος θα αναπτυχθούν οι παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση πρωτοπαθούς οστεοπόρωσης σε όλο το ηλικιακό φάσμα της ζωής του ανθρώπου. Δεν θα αναλυθεί η δευτεροπαθής οστεοπόρωση και η οστεοπόρωση στους άνδρες, δεδομένου ότι τα θέματα αυτά αποτελούν αντικείμενο άλλων εισηγήσεων.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΟΣΤΙΤΗ ΙΣΤΟΥ

Τα συστατικά στοιχεία του οστίτη ιστού συνοψίζονται στα ακόλουθα:

1. Κύτταρα (οστεοβλάστες, οστεοκύτταρα, οστεοκλάστες).
2. Οργανική εξωκυττάρια ουσία που παράγεται από τους οστεοβλάστες, αποτελούμενη κυρίως από κολλαγόνο τύπου I, γλυκοζαμινογλυκάνες και άλλες πρωτεΐνες.
3. Ανόργανα άλατα που εναποτίθενται μέσα στην εξωκυττάρια ουσία (υδροξυαπατίτης $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$).

Τα οστά βρίσκονται σε δυναμική κατάσταση σύνθεσης και αποδόμησης - κάτω από τον έλεγχο μηχανικών, ορμονικών, διατροφικών και παρακρινικών παραγόντων. Για το λόγο αυτό η αρχιτεκτονική των οστών διαρκώς τροποποιείται, ιδιαίτερα στα βρέφη και τα παι-



Εικόνα 1. Συχνότητα καταγμάτων του ισχίου στην Ελλάδα την τελευταία 20ετία (Πασπάτη και συν, Οστούν 1998)

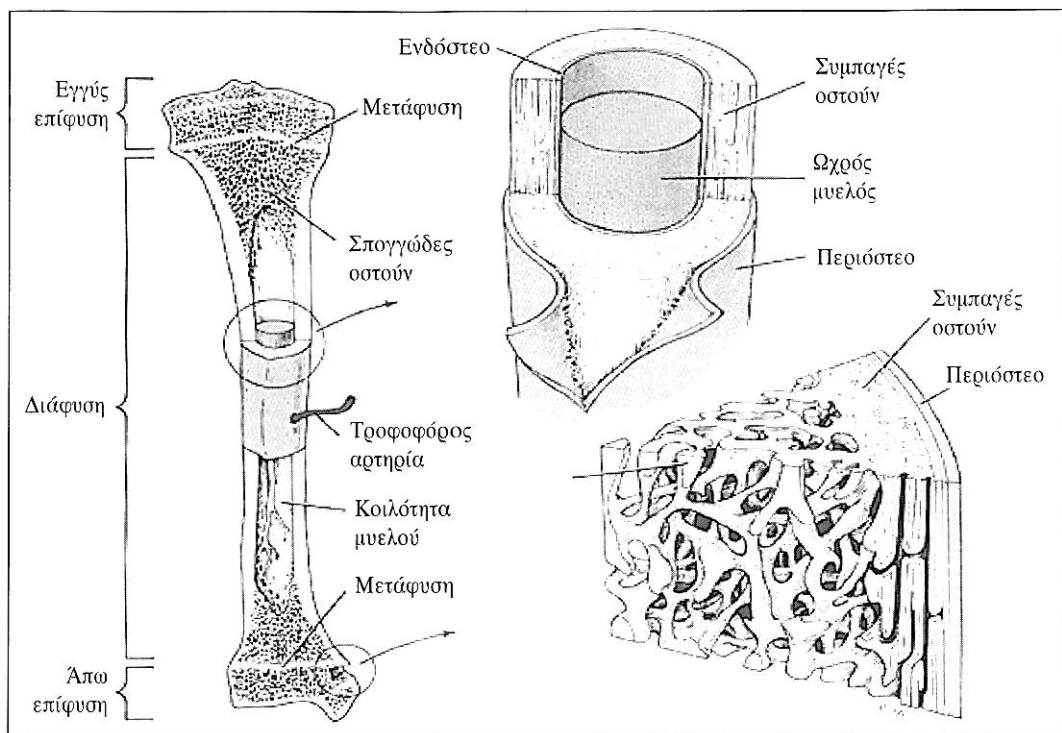
διά, ενώ στους ενήλικες η ανακατασκευή διαρκώς ελαττώνεται.

Η **βασική αρχιτεκτονική όλων των οστών** (Εικόνα 2) χαρακτηρίζεται από δύο ζώνες :

1. Μία **εξωτερική φλοιώδη (ή συμπαγή) ζώνη**
2. Μία **εσωτερική δοκιδώδη (ή σπογγώδη) ζώνη**.

Το **φλοιώδες οστούν** (Εικόνα 3) είναι σκληρό και άκαμπτο και σχηματίζει ένα εξωτερικό περίβλημα ανθιστάμενο σε δυνάμεις παραμόρφωσης. Στο φλοιώδες οστό, ομόκεντρες επιμήκεις στιβάδες πεταλιώδους οστού σχηματίζουν σωλήνες, τους **σωλήνες του Havers**, που περιέχουν αγγεία και νεύρα του οστού. Οι σωλήνες του Havers συνδέονται μεταξύ τους με εγκάρσιους σωλήνες, τους **σωλήνες του Volkmann**. Ομόκεντρα γύρω από τους σωλήνες του Havers διατάσσονται, επίσης, σε στιβάδες, δακτύλιοι οστεοκυττάρων. Τα οστεοκύτταρα αυτά βρίσκονται εμβυθισμένα σε μικρούς, σκαφοειδείς χώρους του πεταλιώδους οστού που ονομάζονται **βοθρία**. Όλα τα οστεοκύτταρα της ίδιας στιβάδας επικοινωνούν μεταξύ τους με κυτταροπλασματικές προσεκβολές που οδεύουν σε στενά σωληνάκια. Η στοιχειώδης ανατομική μονάδα του οστού που αποτελείται από ένα σωλήνα του Havers, το περιμετρικά διασπασμένο πεταλιώδες οστό, μαζί με τις ομόκεντρες στιβάδες των οστεοκυττάρων αποτελούν τον οστεώνα ή σύστημα του Havers.

Εξωτερικά της φλοιώδους ζώνης εφάπτεται το εξωτερικό περίβλημα των οστών, το **περιόστεο**, που αποτελείται από ίνες κολλαγόνου και πρόδρομους οστεοβλάστες - που εξε-



Εικόνα 2. Τύποι οστίτη ιστού

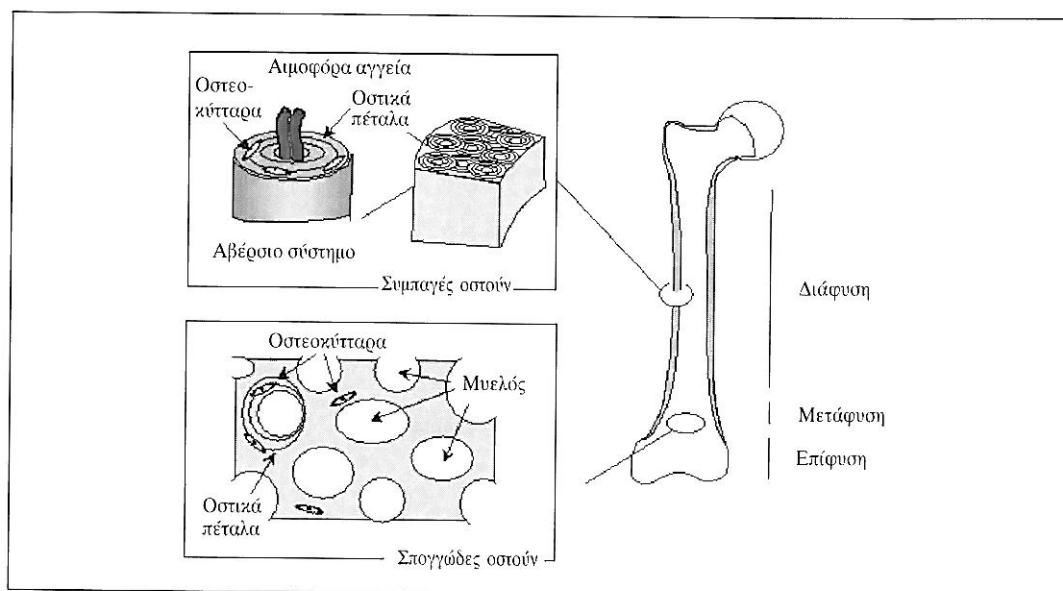
λίσσονται σε οστεοβλάστες. Το **ενδόστεο** είναι ένας αντίστοιχος μανδύας με το περιόστεο, παρόμοιας λειτουργικότητας, εντοπίζεται δε στην εσωτερική επιφάνεια των σωλήνων του Havers, στις οστικές δοκίδες της εσωτερικής, δοκιδώδους ζώνης και στην εσωτερική επιφάνεια του φλοιώδους οστού, μεταξύ φλοιώδους και δοκιδώδους ζώνης.

Το **σπογγώδες οστού** αποτελείται από λεπτές, αλληλοσυνδεόμενες δοκίδες (**οστικές δοκίδες**), μεταξύ των οποίων σχηματίζονται χώροι που καταλαμβάνονται από **μυελό των οστών (αιμοποιητικό ερυθρό ή ωχρό λιπώδη)**. Οι οστικές δοκίδες του σπογγώδους οστού παρέχουν στο οστό ένα πολύπλοκο σύστημα εσωτερικών στηριγμάτων και σε οστά που είναι υπεύθυνα για τη στήριξη του σώματος διατάσσονται με τέτοιο τρόπο, ώστε να παρέχουν τη μεγαλύτερη αντίσταση στη φυσική καταπόνηση που φυσιολογικά υπόκεινται.

Σε περιοχές που επιτελείται αναδόμηση του οστού συναντούνται οστεοκλάστες εμβυθισμένοι σε κοιλότητες του οστεοειδούς που έχουν προκύψει από ενζυμική διάβρωση και ονομάζονται **βοθρία του Howship**.

Η ανωτέρω αρχιτεκτονική των οστών κατανέμεται μεταξύ των διαφόρων τύπων οστών ως εξής :

Στα **μακριά οστά** τα στρογγυλά άκρα που λέγονται **επιφύσεις** αποτελούνται από σπογγ-



Εικόνα 3. Συμπαγής οστίτης ιστός

γώδη οστίτη ιστό, που καλύπτεται από λεπτή ζώνη συμπαγούς οστίτη ιστού. Το κυλινδρικό μέρος, η **διάφυση**, αποτελείται σχεδόν εξ' ολοκλήρου από συμπαγή οστίτη ιστό, με μία λεπτή εσωτερική ζώνη σπογγώδους οστού, γύρω από τον κεντρικό μυελικό σωλήνα.

Στα **βραχεία οστά**, ένα κεντρικό τμήμα σπογγώδους ιστού περιβάλλεται πλήρως από συμπαγή ιστό.

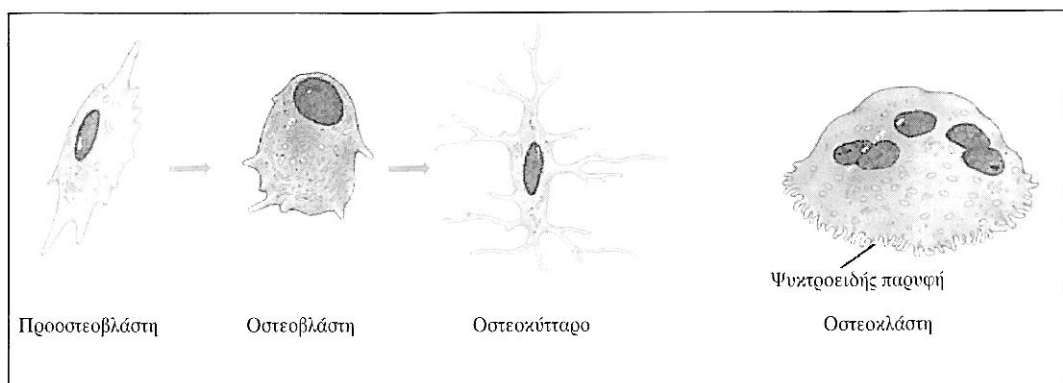
Στα **πλατιά οστά** του κρανίου δύο στιβάδες συμπαγούς ιστού - που ονομάζονται πλάκες - χωρίζονται μεταξύ τους από μία στιβάδα σπογγώδους ιστού, που ονομάζεται διπλόη.

Τα κύτταρα που θεωρούνται υπεύθυνα για την παραγωγή, διατήρηση και ανακατασκευή της οστικής μάζας είναι τα ακόλουθα (Εικόνα 4):

- Οστικά αρχέγονα κύτταρα
- Οστεοβλάστες
- Οστεοκύτταρα
- Οστεοκλάστες

Τα **οστικά αρχέγονα** κύτταρα προέρχονται από τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα και αποτελούν ένα πληθυσμό αδιαφοροποίητων προγονικών κυττάρων που μπορούν να διαφοροποιηθούν σε περισσότερο εξειδικευμένα οστεοπαραγωγά κύτταρα (οστεοβλάστες και οστεοκύτταρα).

Στο ώριμο οστό, με μικρή οστεογενετική δραστηριότητα, τα οστικά αρχέγονα κύτταρα είναι ασήμαντα ατρακτόμορφα κύτταρα που μοιάζουν με ινοβλάστες και εντοπίζονται κυρίως στην οστική επιφάνεια. Αντίθετα, σε ένα ενεργά αναπτυσσόμενο οστό, όπως για πα-



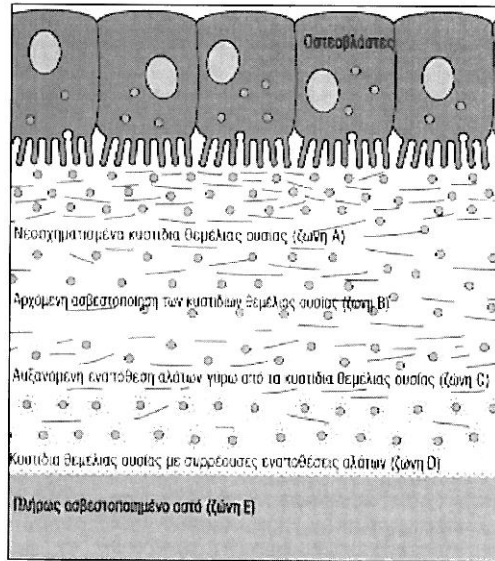
Εικόνα 4. Κύτταρα οστίτη ιστού

ράδειγμα τα οστά του εμβρύου ή ένα οστό του ενήλικα που βρίσκεται σε έντονη οστεογενετική φάση, τα κύτταρα αυτά πολλαπλασιάζονται και μεγεθύνονται, εμφανίζοντας παχύτερο, ωοειδή πυρήνα και εμφανέστερο κυτταρόπλασμα μετατρέπόμενα σε κυβοειδείς οστεοβλάστες.

Οι **οστεοβλάστες** που προέρχονται από τα οστικά αρχέγονα κύτταρα είναι υπεύθυνες για τη σύνθεση του οργανικού στοιχείου της εξωκυττάριας ουσίας του οστού (οστεοειδές). Στην περισσότερο ενεργό μορφή τους οι οστεοβλάστες είναι κυβοειδή ή πολυγωνικά κύτταρα με λίγα μιτοχόνδρια και βασεόφιλο κυτταρόπλασμα το οποίο αντανakλά την ποσότητα του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου που διαθέτουν καθώς εμφανίζουν έντονη πρωτεϊνοσυνθετική και εκκριτική λειτουργία. Ενεργοποιούνται όταν υπάρχει ανάγκη παραγωγής οστού αλλιώς παραμένουν ανενεργά στην επιφάνεια του οστού. Οι οστεοβλάστες παίζουν πρωτεύοντα ρόλο στην ασβεστοποίηση του οστεοειδούς, μια διαδικασία η οποία απαιτεί την παρουσία τοπικής συγκέντρωσης τόσο Ca^{2+} όσο και PO_4^- πάνω από ένα ουδό. Συγκεκριμένα, οι οστεοβλάστες παράγουν κυστίδια θεμέλιας ουσίας τα οποία συσσωρεύουν Ca^{2+} και PO_4^- και είναι επίσης πλούσια στα ένζυμα αλκαλική φωσφατάση και φωσφολιπάση που μπορούν να αποσπών PO_4^- από μεγαλύτερα μόρια. Κατά τη διάρκεια σχηματισμού οστεοειδούς τα κυστίδια αυτά αποσπώνται από τις οστεοβλάστες μέσα στο μεσοκυττάριο χώρο και δημιουργούν πυρήνες εναπόθεσης αλάτων υδροξυαπατίτη.

Οι τρέχουσες απόψεις υποστηρίζουν ότι τα κυστίδια θεμέλιας ουσίας που προέρχονται από τις οστεοβλάστες είναι ο σημαντικότερος παράγοντας ελέγχου της αρχικής θέσης εναπόθεσης αλάτων στο οστεοειδές ώστε όταν εναποτεθούν οι πρώτοι κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη, συσσωρεύονται γρήγορα μέχρι να συναντήσουν άλλες εστίες ασβεστοποίησης. Με τον τρόπο αυτό, ένα κύμα ασβεστοποίησης επεκτείνεται κυκλικά μέσα στο νέο οστεοειδές (Εικόνα 5).

Πλην της συνθέσεως νέου οστού, οι οστεοβλάστες κατευθύνουν τη διαφοροποίηση και

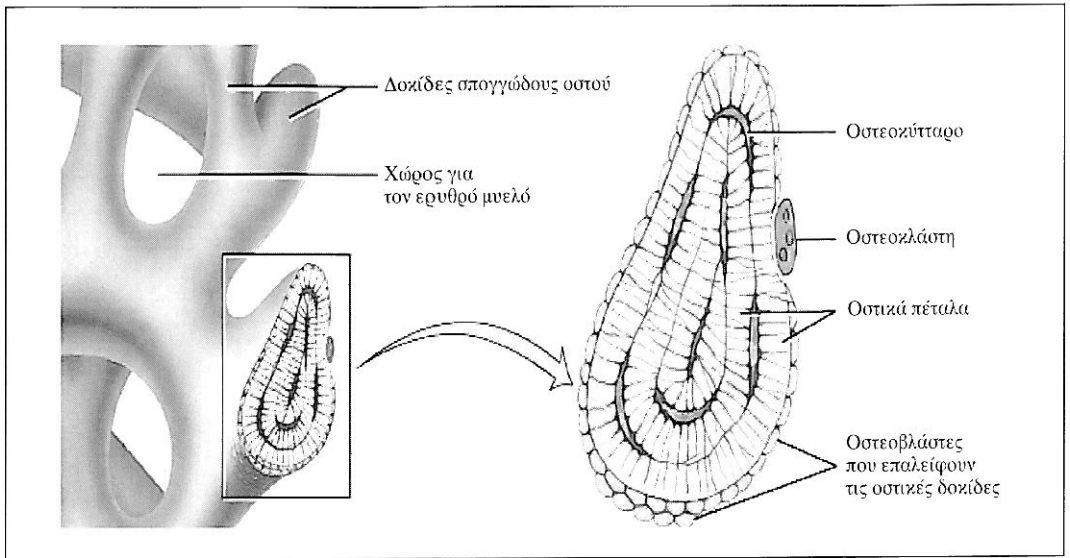


Εικόνα 5. Σχηματική παράσταση ασβεστοποίησης οστεοειδούς

τη λειτουργικότητα των οστεοκλαστών. Επομένως οι οστεοβλάστες μπορούν εμμέσως να ελέγχουν τα επίπεδα της οστικής απορρόφησης.

Οι οστεοβλάστες όταν ολοκληρώσουν ένα κύκλο ενεργού δραστηριότητας με παραγωγή οστεοειδούς επιστρέφουν στην ανενεργό φάση και εμβυθίζονται μέσα στο νέο οστό που παρήγαγαν, μετατροπόμενες σε **οστεοκύτταρα** (Εικόνα 6). Η μετατροπή της οστεοβλάστης σε ώριμο οστεοκύτταρο διαρκεί 3 ημέρες και έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση του όγκου του κυττάρου κατά 70%. Τα γειτονικά οστεοκύτταρα μπορούν να επικοινωνούν μεταξύ τους με μακριές κυτταροπλασματικές αποφυάδες, οι οποίες βρίσκονται μέσα σε στενούς αυλοειδείς χώρους που ονομάζονται οστικά σωληνάκια. Μέσω των αποφυάδων αυτών λαμβάνουν τα απαραίτητα θρεπτικά στοιχεία για την επιβίωσή τους. Τα οστεοκύτταρα λειτουργούν ως μηχανοστάτες, διαβιβάζοντας μηχανικά ερεθίσματα στα οστά, έτσι ώστε να συντηρείται η φυσιολογική οστική εναλλαγή.

Οι **οστεοκλάστες** (Εικόνα 6) είναι μεγάλα κύτταρα με πολλαπλούς πυρήνες και άφθονο κυτταρόπλασμα. Προέρχονται από τη συνένωση πολλών μονοκυττάρων. Οι οστεοκλάστες προσκολλώνται στην ελεύθερη οστική επιφάνεια, σε θέσεις ενεργού απορρόφησης του οστού, συχνά μέσα σε σκαφοειδή κοιλώματα που ονομάζονται κοιλότητες απορρόφησης ή βοθρία του Howship. Ακολουθεί έξοδος H^+ , λυσοσωματικών ενζύμων μέσα στα βοθρία Howship με αποτέλεσμα να υδρολύονται τις πρωτεΐνες του κολλαγόνου και οι γλυκοζαμινογλυκάνες της γειτονικής θεμέλιας ουσίας. Η διάσπαση της θεμέλιας ουσίας έχει σαν αποτέλεσμα την αποδιοργάνωση των ανόργανων αλάτων, ενώ το τοπικό όξινο περιβάλλον



Εικόνα 6. Ιστολογική απεικόνιση των κυττάρων του οστίτη ιστού

διασπά τα άλατα του υδροξυαπατίτη απελευθερώνοντας Ca^{2+} και PO_4 . Έτσι, το υποκείμενο οστό διαβρώνεται. Τα προϊόντα αποδόμησης των αλάτων και πρωτεϊνών προσλαμβάνονται από τις οστεογλάστες με το μηχανισμό της ενδοκυττάρωσης, υφίστανται περαιτέρω επεξεργασία και μεταφέρονται στην κυκλοφορία.

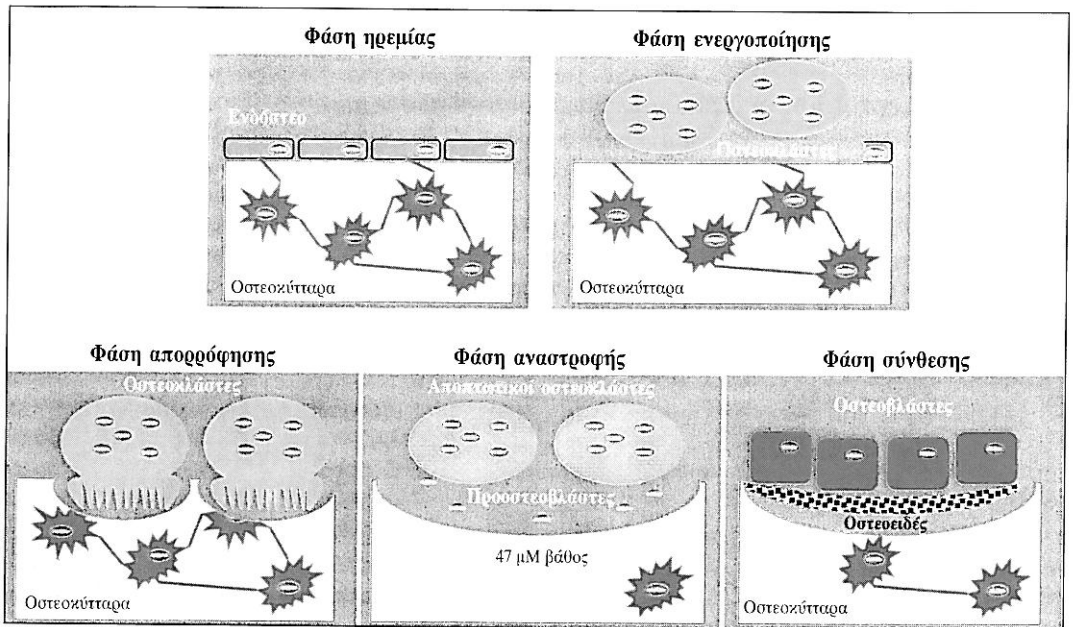
ΟΣΤΙΚΗ ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗ

Ο οστίτης ιστός παρουσιάζει, από την έβδομη εμβρυϊκή εβδομάδα και μέχρι το θάνατο, μία σημαντική λειτουργία που ονομάζεται οστική ανακατασκευή. Η οστική ανακατασκευή αποτελεί μία διαδικασία ανανέωσης των μικρομονάδων των οστών, με διαδοχική ενεργοποίηση και λειτουργία των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών, με σκοπό την επιδιόρθωση των μικροφθορών των μικρομονάδων αυτών και τη σταθερότητα στις τιμές του ιονισμένου ασβεστίου του εξωκυττάρου χώρου. Η οστική ανακατασκευή γίνεται με την τροποποίηση της βασικής μικροκατασκευαστικής μονάδας του οστού (BSU) σε βασική πολυκυτταρική ή μεταβολική μονάδα του οστού (BMU). Στο φλοιώδες οστό η οστική ανακατασκευή διαρκεί πολύ μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (συνολικά περίπου 7 μήνες), ενώ στο σπογγώδες οστό η διαδικασία αυτή είναι συντομότερη (περίπου 3 – 4 μήνες).

Οι φάσεις που διενεργείται η οστική ανακατασκευή είναι πέντε (Εικόνα 7):

Φάση ηρεμίας: Η ελεύθερη επιφάνειά του οστού επιστρώνεται από άφθονα αποπεπλατυσμένα επενδυματικά κύτταρα, τα οποία παραμένουν ανενεργά.

Φάση ενεργοποίησης: στη φάση αυτή εμπλέκονται ουσίες που εκκρίνονται από τους



Εικόνα 7. Οστική αναδόμηση (Bone Remodeling)

οστεοβλάστες – κυττοκίνες (κυρίως ιντερλευκίνη - 6) – οι οποίες ενεργοποιούν τις προοστεοκλάστες (πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών) και αυτές με τη σειρά τους συντήκονται σε πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα σχηματίζοντας οστεοκλάστες. Η φάση της ενεργοποίησης διαρκεί και στους δύο τύπους οστού μόνο 5 - 7 ημέρες.

Φάση οστικής απορρόφησης: διαρκεί 3 - 4 εβδομάδες στο σπογγώδες οστού και 6 - 10 εβδομάδες στο φλοιώδες οστού. Οι οστεοκλάστες που βρίσκονται στις επιφάνειες του οστού απορροφούν προοδευτικά την αποτιτανωμένη θεμέλια ουσία, αδειάζοντας έτσι το περιεχόμενο της μεταβολικής μονάδας. Στο φλοιώδες οστού, οι οστεοκλάστες δημιουργούν ένα κωνικό μέτωπο μέσα στο συμπαγές αβέρισιο σύστημα, όπως ένα τούνελ που ανοίγεται σε βράχο. Στον κοπτικό αυτό κώνο προπορεύονται οι οστεοκλάστες και ακολουθούν οι οστεοβλάστες και τα νεοσχηματιζόμενα οστεοκύτταρα. Αντίθετα, στο σπογγώδες οστού έχουμε τη δημιουργία των κοιλοτήτων του Howship.

Φάση κυτταρικής αναστροφής: στη φάση αυτή επιστρατεύονται οστεοβλάστες στον πυθμένα του βοθρίου, ενώ συγχρόνως οι οστεοκλάστες καθίστανται αποπτωτικοί. Η φάση προκαλείται λόγω της προοδευτικής ελάττωσης της έκκρισης των ιντερλευκινών και της απελευθέρωσης αυξητικών παραγόντων, κυρίως του TGF- β και IGF-I. Η διάρκεια της φάσης είναι λίγες μόνο ημέρες.

Φάση οστικής παραγωγής: στη φάση αυτή που διαρκεί 2 - 3 μήνες στο σπογγώδες οστού και 5 μήνες στο φλοιώδες, οι οστεοβλάστες παράγουν προοδευτικά οστού και γεμίζουν το

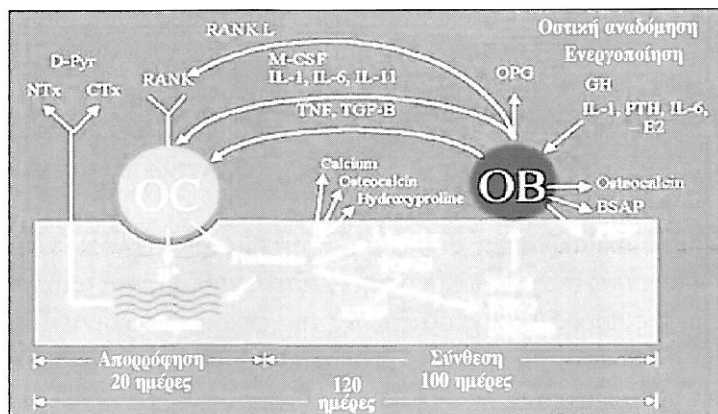
βοηθίο με νεοσχηματιζόμενο οστούν. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι η φάση αυτή μπορεί να διαχωριστεί σε δύο υποφάσεις, στην αρχική φάση της οστικής παραγωγής του οστεοειδούς και στην απώτερη φάση της επιμετάλλωσης του οστεοειδούς.

Μετά τη συμπλήρωση και της τελευταίας φάσης της οστικής παραγωγής ολοκληρώνεται ο κύκλος της ανακατασκευής του οστού και η μεταβολική μονάδα επανέρχεται στην αρχική φάση ηρεμίας (BSU). Γενικά, όταν στο οστό επικρατεί μεταβολική ηρεμία και τα μηχανικά φορτία που δέχεται είναι φυσιολογικά, τότε μόνο στο 10% των ελεύθερων οστικών επιφανειών λαμβάνει χώρα η κυτταρική δραστηριότητα της οστικής ανακατασκευής και η οστική ανακατασκευή είναι σε φάση ισορροπίας (ίσο δηλαδή ποσό οστού απορροφάται και παράγεται).

Ο κύκλος της οστικής αναδόμησης ενορχηστρώνεται από τους οστεοβλάστες, οι οποίες δέχονται “μηνύματα” ενεργοποίησης από συστηματικούς και τοπικούς παράγοντες, όπως η αυξητική ορμόνη, οι κυτταροκίνες (IL-1 και -6), η παραθορμόνη και τα οιστρογόνα. Κεντρικό ρόλο έχουν ο M-CSF (monocyte colony stimulating factor) ο RANKL (receptor of nuclear factor κB ligand) με τον υποδοχέα του στους οστεοκλάστες και η οστεοπροτεγερίνη (OPG). Κατά τη διάρκεια της οστικής απορρόφησης αυξητικοί παράγοντες όπως ο TGF-β και οι IGF χρησιμεύουν ως συζευκτικοί παράγοντες για την προοδευτική απόπτωση των οστεοκλαστών και την επιστράτευση νέων οστεοβλαστών (Εικόνα 8).

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗΣ ΣΤΗΝ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ

Η ιδιοπαθής οστεοπόρωση εμφανίζεται με δύο κλινικούς τύπους, που παλαιότερα χαρακτηρίζονταν ως μετεμμηνοπαυσιακή και γεροντική οστεοπόρωση, αλλά σήμερα προτιμάται



Εικόνα 8. Συνοπτική παράθεση των σημαντικότερων παρακρινικών παραγόντων που ελέγχουν την οστική αναδόμηση (OC: οστεοκλάστη, OB: οστεοβλάστη).

η ονομασία οστεοπόρωση τύπου I και τύπου II αντίστοιχα. Πρέπει όμως να αναφερθεί ότι η ταξινόμηση αυτή γίνεται για λόγους κατανόησης της παθοφυσιολογίας της νόσου και πολλές φορές δεν βρίσκει εφαρμογή στην κλινική πράξη, όπου οι περιπτώσεις εξατομικεύονται.

Η οστεοπόρωση τύπου I παρουσιάζεται σε σχετικά νέες γυναίκες στα πρώτα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, προσβάλλοντας κυρίως τα σπογγώδη οστά, με σπουδαιότερα τα σπονδυλικά σώματα. Ο οστεοπορωτικός σπόνδυλος παρουσιάζει σημαντική αραιώση των οστεοδοκίδων του, ιδίως των οριζόντιων. Η οστεοπόρωση τύπου II παρουσιάζεται σε ηλικιωμένα άτομα, προσβάλλοντας κυρίως τα φλοιώδη οστά, όπως το άνω άκρο του μηριαίου οστού.

Η βασική αιτία πρόκλησης της οστεοπόρωσης είναι η δημιουργία ενός μακρόχρονου αρνητικού ισοζυγίου οστού, που μπορεί να οφείλεται είτε σε αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα, είτε σε μειωμένη οστεοβλαστική δραστηριότητα, είτε σε συνδυασμό των παραπάνω. Και στις δύο περιπτώσεις, η οστική απώλεια είναι τόσο μεγαλύτερη όσο συντομότερος είναι ο κύκλος της ανακατασκευής και όσο περισσότερες μονάδες οστικής ανακατασκευής είναι ενεργοποιημένες. Το αρνητικό ισοζύγιο οστού επιφέρει προοδευτική λέπτυνση των οστεοδοκίδων, οι οποίες συχνά απορροφώνται πλήρως (Εικόνα 9).

Παθογένεια

Οστεοπόρωση τύπου I

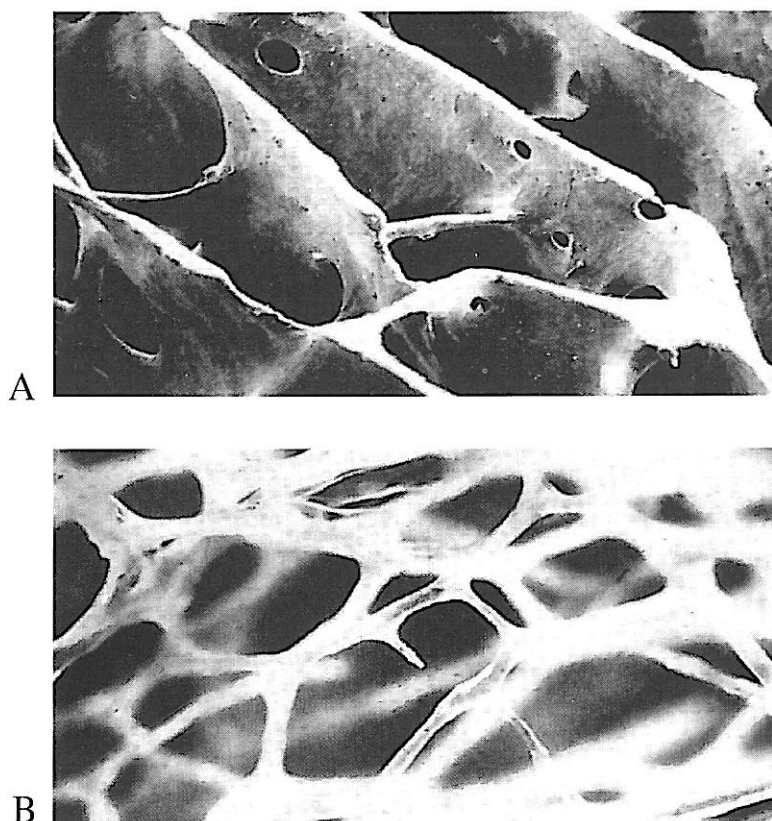
Φυσιολογική λειτουργία του οστού επιτυγχάνεται σε περίπτωση που τα μηχανικά φορτία βρίσκονται μέσα σε ορισμένα όρια (set-ups). Ο μηχανοστάτης αυτός των οστών ρυθμίζει την οστεοβλαστική και την οστεοκλαστική λειτουργία.

Η οστεοπόρωση τύπου I χαρακτηρίζεται από μετάθεση του κατώτερου ορίου (set-up) προς τα δεξιά, με αποτέλεσμα τα συνήθη μηχανικά φορτία, που δέχεται μια προεμμηνόπαυση γυναίκα, να θεωρούνται μετά την εμμηνόπαυση σαν υποφορτίσεις, οπότε κινητοποιούνται οι μηχανισμοί της οστεοκλαστογένεσης. Σε περίπτωση έντονης οστεοκλαστικής δράσης, οι κοιλότητες, που δημιουργούνται (lacunae), είναι πολύ βαθύτερες από το πάχος του οστού που μπορούν να παράγουν οι οστεοβλάστες, με αποτέλεσμα αρνητικό ισοζύγιο οστού και συχνά τρώση των οστεοδοκίδων.

Στη μετεμμηνόπαυση οστεοπόρωση, η αυξημένη οστική απώλεια αποδίδεται κυρίως στην έλλειψη των στεροειδικών ορμονών του φύλου. Η οστική ανακατασκευή αυξάνεται, με καθ' ύπεροχόν αύξηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας, λόγω της απώλειας της κατασταλτικής δράσης των οιστρογόνων στην παραγωγή κυτοκινών, όπως ο IL-6 και ο TNF- α .

Οστεοπόρωση τύπου II

Σε ηλικιωμένα άτομα, το πάχος του νέου οστού, που παράγουν οι γηραιοί οστεοβλάστες, είναι μικρότερο από το βάθος που έχουν ήδη φαγοκυτταρώσει οι οστεοκλάστες, οπότε προκαλείται αρνητικό ισοζύγιο οστού. Επιπροσθέτως όμως η οστική ανακατασκευή (tu-



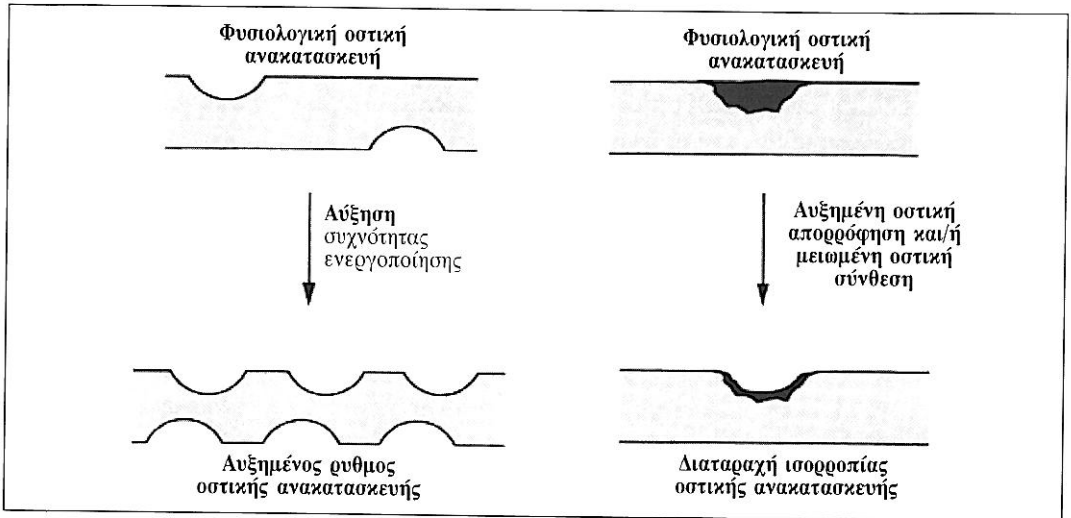
Εικόνα 9. Α. Σπογγώδες οστόν νεαρής υγιούς γυναίκας, Β. Σπογγώδες οστόν γυναίκας με οστεοπόρωση

gnoner) πιθανόν αυξάνεται λόγω δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού που προκαλείται από την πλημμελή εντερική απορρόφηση ασβεστίου (Εικόνα 10).

Αναλυτικότερα, στην οστεοπόρωση τύπου II, υπάρχει μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου και βιταμίνης D από το έντερο, οδηγώντας σε ήπια υποασβεστιαμία και αντιδραστικά σε δευτεροπαθή αύξηση της παραθορμόνης, που τελικά αυξάνει το ρυθμό της οστικής ανακατασκευής. Επίσης, σε ηλικιωμένα άτομα υπάρχει ανεπαρκής παραγωγή της 1- α -υδροξυλάσης και επομένως μειωμένη σύνθεση της 1,25 διυδροξυ-βιταμίνης D₃, ενώ φαίνεται να παρεμβαίνουν και δυστροφικοί κυτταρικοί παράγοντες, που οδηγούν στην εκφύλιση ή νέκρωση των οστεοκυττάρων, αποδυναμώνοντας περισσότερο τη μηχανική αντοχή του οστού και οδηγώντας σε κατάγματα.

ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Βάσει των παθογενετικών μηχανισμών που αναφέρθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο, οι



Εικόνα 10. Σχηματική αναπαράσταση οστικής μεταβολής (turnover) στην οστεοπόρωση τύπου II.

αιτιολογικοί ή προδιαθεσικοί παράγοντες της οστεοπόρωσης χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

1. Παράγοντες που αναστέλλουν την απόκτηση της κορυφαίας οστικής μάζας
2. Παράγοντες που επιτείνουν την απώλεια οστικής μάζας.

Κορυφαία οστική μάζα

Η πρόσκτηση της οστικής μάζας αρχίζει προοδευτικά από την εμβρυϊκή ηλικία, εξελίσσεται στην παιδική και αποκτά το μέγιστο ρυθμό της κατά την εφηβική ηλικία, έτσι, ώστε στην ηλικία των 18 ετών να έχει αποκτηθεί το 80-90% περίπου της οστικής μάζας. Το υπόλοιπο 10-20% αποκτάται με βραδύτερο ρυθμό μέχρι την ηλικία των 30 περίπου ετών.

Η δημιουργία υψηλής οστικής μάζας αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα προφύλαξης από μελλοντική οστεοπόρωση. Έτσι λοιπόν η πρόληψη της οστεοπόρωσης ξεκινά από την παιδική ηλικία.

Οι πιο σημαντικοί παράγοντες που καθορίζουν την απόκτηση της κορυφαίας οστικής μάζας είναι:

- Γενετικοί
- Φυλετικοί
- Μηχανικοί (σωματική άσκηση)
- Διαιτητικοί
- Ορμονικοί

Γενετικοί παράγοντες

Το 60-80% της επιτυγχανόμενης κορυφαίας οστικής πυκνότητας εξαρτάται από γονι-

διακούς παράγοντες. Η γενετική επίδραση εκφράζεται περισσότερο την περίοδο της σκελετικής αναπτύξεως. Πολυμορφισμοί των γονιδίων του υποδοχέα των οιστρογόνων, (ER- α), του υποδοχέα της βιταμίνης D, του TGF- β , του κολλαγόνου IA1 και A2 έχουν συσχετισθεί με μειωμένο ρυθμό πρόσκτησης οστικής μάζας.

Φυλετικοί παράγοντες

Η Μαύρη φυλή έχει γενικά υψηλότερη κορυφαία οστική πυκνότητα, ακολουθεί η Ασιατική ενώ η Λευκή φυλή αποτελεί παράγοντα κίνδυνου για την ανάπτυξη οστεοπόρωσης.

Διατροφή

Ασβέστιο: Η διατροφή πλούσια σε ασβέστιο από τη στιγμή της γέννησης και κατά την παιδική – εφηβική ηλικία παίζει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία υψηλής οστικής μάζας αλλά και στη διατήρηση της στη συνέχεια.

Ένα μικρό παιδί χρειάζεται περίπου 800mg/d. Στην εφηβεία ως την επίτευξη της κορυφαίας οστικής πυκνότητας χρειάζεται περίπου 1200mg/d. Δυστυχώς, με το συνήθη τρόπο διατροφής ένας έφηβος προσλαμβάνει περίπου 500mg στοιχειακού ασβεστίου, με αποτέλεσμα πολλοί έφηβοι να μην αποκτούν την γενετικά προκαθορισμένη οστική τους πυκνότητα εξαιτίας της “ασβεστιοπενίας”. Η **έλλειψη βιταμίνης D**, μέσω του δευτεροπαθούς υπερπαραθυροειδισμού από την μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου επιδρά επίσης αρνητικά στην πρόσκτηση της οστικής μάζας.

Σωματική άσκηση

Η καλή κινητική λειτουργία του αναπτυσσόμενου σκελετού προσφέρει τα απαραίτητα μηχανικά ερεθίσματα στον οστικό μεταβολισμό. Η ανάπτυξη ενός καλού μυϊκού συστήματος επιτυγχάνεται με ευκαιρίες για παιχνίδι στο ύπαιθρο και προπονητική άσκηση (συνδυασμός αεροβικής με άρση βαρών). Αντίθετα, ο πρωταθλητισμός σε αθλήματα που σχετίζονται με την εμφάνιση, όπως το μπαλέτο, η ρυθμική και η ενόργανη γυμναστική οδηγεί συχνά σε μειωμένη κορυφαία οστική μάζα, μέσω χαμηλού σωματικού βάρους και δευτεροπαθούς αμηνόρροιας.

Ορμονικοί παράγοντες

Η φυσιολογική λειτουργία του συνόλου των ενδοκρινών αδένων είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την επίτευξη της κορυφαίας οστικής μάζας. Παρατίθενται επιγραμματικά οι σημαντικότερες παθολογικές καταστάσεις που συνδέονται με χαμηλή κορυφαία οστική μάζα

- **Ανεπάρκεια GH/IGF-1:** η υποκατάσταση με GH σε άτομα με ανεπάρκεια GH είναι απαραίτητη μέχρι την ηλικία των 30 ετών, προκειμένου να επιτευχθεί η κορυφαία οστική μάζα.

- **Οιστρογονική ανεπάρκεια:** συνηθέστερες κλινικά καταστάσεις είναι το σύνδρομο Turner, η νευρογενής ανορεξία και ο υπογοναδισμός από πρωταθλητισμό
- **Υπερκορτιζολισμός:** συνηθέστερος ο φαρμακευτικός. Συχνά η καταστολή της οστικής ανάπτυξης παραμένει και μετά την άρση του αιτίου.
- **Υπερθυρεοειδισμός:** αντίθετα προς την προηγούμενη περίπτωση, η επίτευξη ευθυρεοειδισμού συνοδεύεται με ταχύτατου ρυθμού οστική ανάπτυξη.
- **Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1:** τα επίπεδα γλυκαιμίας παρουσιάζουν αρνητική συσχέτιση με το βαθμό αύξησης της οστικής μάζας.

Απώλεια οστικής μάζας

Οι παράγοντες κινδύνου για απώλεια οστικής μάζας χωρίζονται σε μη αναστρέψιμους και δυνητικά αναστρέψιμους: (Εικόνα 11).

Μη αναστρέψιμοι

- Κληρονομικότητα
- Λευκή φυλή

Πιθανά Αναστρέψιμοι

- Χαμηλή κορυφαία οστική πυκνότητα
- Ανεπάρκεια οιστρογόνων
- Χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου
- Κάπνισμα
- Χαμηλό σωματικό βάρος (<57kg)
- Έλλειψη σωματικής δραστηριότητας
- Υπερβολική κατανάλωση οινοπνευματωδών

Εικόνα 11. Παράγοντες κινδύνου για οστική απώλεια

Οι πολυμορφισμοί που έχουν συνδεθεί με αυξημένο ρυθμό οστικής απώλειας είναι του υποδοχέα των οιστρογόνων, (ER-α), του υποδοχέα της βιταμίνης D, της ιντερλευκίνης-6, του TGF-β, του κολλαγόνου IA1 και A2, της αρωματάσης και πολυάριθμοι άλλοι, αναλυτική ανασκόπηση των οποίων παρατίθεται από τους Liu και συνεργ. (5).

Η φυλή φαίνεται επίσης να σχετίζεται με το ρυθμό οστικής απώλειας, δεδομένου ότι η Λευκή φυλή είναι και σε αυτή την περίπτωση περισσότερο επιρρεπής σε σχέση με την Μαύρη ή την Ασιατική φυλή.

Από τους αναστρέψιμους παράγοντες, η ένδεια οιστρογόνων αποτελεί το κύριο αίτιο οστικής απώλειας και στα δύο φύλα. Επικουρικά, η μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου, κατάσταση ιδιαίτερα συχνή στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες επιτείνει την αυξημένη οστική απώλεια λόγω της οιστρογονικής ανεπάρκειας. Η μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα πρέπει να λαμβάνει 1500mg στοιχειακού ασβεστίου ημερησίως για να καλύπτει την ανάγκη της. Όπως φαίνεται από την εικόνα 12, οι περισσότερες γυναίκες δεν καλύπτουν της ανάγκες τους, με αποτέλεσμα να κινητοποιείται η αποθήκη των οστών.

Το κάπνισμα έχει άμεση αρνητική επίδραση στην οστεοβλαστική δραστηριότητα αλλά επίσης συνδέεται με πρωιμη εμμηνόπαυση και μειωμένη επινεφριδική παραγωγή ανδρογόνων. Περαιτέρω, η κατανάλωση αλκοόλ σε καθημερινή βάση αναστέλλει τη λειτουργία των οστεοβλαστών, ενώ σχετίζεται και έμμεσα με την οστική απώλεια, λόγω της κακής διατροφής των ανθρώπων που είναι σε εξάρτηση από το αλκοόλ. Το χαμηλό σωματικό βάρος παρέχει μειωμένα μηχανικά ερεθίσματα στο σκελετό, αλλά επίσης συνδέεται με χαμηλά επίπεδα βιοδιαθέσιμης οιστραδιόλης μετεμμηνοπαυσιακά, λόγω της περιορισμένης αρωματοποίησης στο λιπώδη ιστό. Τέλος η σωματική άσκηση βοηθά στην πρόληψη της απώλειας οστικής μάζας αλλά δεν παίζει τόσο καθοριστικό ρόλο όσο στην περίπτωση της απόκτησης της κορυφαίας οστικής μάζας.

● Συνήθης διαίτα χωρίς γαλακτοκομικά	400 mg
● 1 ποτήρι γάλα	300 mg
● 1 γιαούρτι	300 mg
● 100 γρ άσπρο τυρί	500 mg
● 100 γρ κίτρινο τυρί	800 mg

Εικόνα 12. Περιεκτικότητα των τροφών σε ασβέστιο

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ θερμά του φοιτητές Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών Ε. Πολίτη, Μ. Κοροντζή, Β. Λιακόπουλο, Χ Ζιώρη, Α. Κόκκαλη, Ε. Αραμπατζή και Φ. Καπόγιαννη για την πολύτιμη συμβολή τους

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Balasch J 2003 Sex steroids and bone: current perspectives. *Human Reproduction Update* 9:207-222.
2. Bono CM, Einhorn TA 2003 Overview of osteoporosis: pathophysiology and determinants of bone strength. *Eur Spine J* 12 (suppl. 2): S90-S96.
3. Hishiya A, Watanabe K. 2004 Progeroid syndrome as a model for impaired bone formation in senile osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 22:399-403.
4. Lin JT, Lane JM 2004 Osteoporosis: a review. *Clin Orthop*. 425:126-34.
5. Liu YZ, Liu YJ, Recker RR, Deng HW 2003 Molecular studies of identification of genes for osteoporosis: the 2002 update. *J Endocrinol* 177:147-196.
6. Moyad MA. 2003 Osteoporosis: a rapid review of risk factors and screening methods. *Urologic Oncology* 21:375-379.
7. Nguynen TV, Center JR, Eisman JA, 2004 Osteoporosis: underrated, underdiagnosed and undertreated. *MJA* 180:S18-S22.
8. Sattler AM, Schoppet M, Schaefer JR, Hofbauer LC 2004 Novel aspects on RANK ligand and osteoprotegerin in osteoporosis and vascular disease. *Calcif Tissue Int*. 74:103-6.

Ερωτήσεις

1. Περισσότερη ευαισθησία στα ορμονικά ερεθίσματα έχει
 - A. ο συμπαγής οστίτης ιστός
 - B. ο σπογγώδης οστίτης ιστός
 - Γ. ο σπογγώδης και ο συμπαγής οστίτης ιστός ισότιμα

2. Το σπουνδαιότερο κύτταρο στην ενορχήστρωση της οστικής ανακατασκευής είναι
 - A. η οστεοβλάστη
 - B. το οστεοκύτταρο
 - Γ. η οστεοκλάστη
 - Δ. το οστικό αρχέγονο κύτταρο

3. Ο RANKL είναι παράγοντας που
 - A. προάγει την οστεοβλαστογένεση
 - B. προάγει την οστεοκλαστογένεση
 - Γ. μειώνει την οστική ανακατασκευή

4. Το βασικό στεροειδές για την απόκτηση και συντήρηση της οστικής μάζας και στα δύο φύλα είναι
 - A. η τεστοστερόνη
 - B. η διυδροτεστοστερόνη
 - Γ. η οιστραδιόλη
 - Δ. η DHEAS

5. Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός συμμετέχει παθογενετικά συχνότερα
 - A. στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση
 - B. στη γεροντική οστεοπόρωση
 - Γ. και στις δύο το ίδιο συχνά

6. Η έλλειψη ασβεστίου συμμετέχει παθογενετικά
 - A. στην απόκτηση χαμηλής οστικής μάζας
 - B. στην αυξημένη απώλεια οστικής μάζας
 - Γ. στην αυξημένη οστική ανακύκλωση
 - Δ. το β και το γ
 - E. το α, β και γ

7. Το αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου μπορεί να οφείλεται
 - A. σε ελλιπή πρόσληψη ασβεστίου
 - B. σε έλλειψη βιταμίνης D
 - Γ. σε νεφρική ανεπάρκεια
 - Δ. όλα τα παραπάνω

8. Η σημαντικότερη περίοδος της ζωής κατά την οποία η σωματική άσκηση επιδρά θετικά στο σκελετό είναι
 - A. η παιδική και εφηβική ηλικία
 - B. η αναπαραγωγική ηλικία
 - Γ. τα πρώτα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση
 - Δ. η γεροντική ηλικία

9. Το κάπνισμα προδιαθέτει σε οστεοπόρωση γιατί
 - A. έχει άμεση αρνητική επίδραση στους οστεοβλάστες
 - B. έχει συνδεθεί με πρόωμη εμμηνόπαυση
 - Γ. μειώνει την επινεφριδική έκκριση ανδρογόνων
 - Δ. όλα τα παραπάνω

10. Οι ασθενείς που εμφάνισαν ανεπάρκεια GH σε ηλικία μεταξύ 20-30 ετών
 - A. έχουν φυσιολογικό ανάστημα και φυσιολογική οστική μάζα
 - B. έχουν φυσιολογικό ανάστημα και χαμηλή οστική μάζα
 - Γ. έχουν φυσιολογικό ανάστημα και φυσιολογική οστική μάζα
 - Δ. έχουν χαμηλό ανάστημα και χαμηλή οστική μάζα.

Απαντήσεις

1. B., 2. A., 3. B., 4. Γ., 5. B., 6. E., 7. Δ., 8. A., 9. Δ., 10. B.