



Οστεοπόρωση σε νεαρές ηλικίες

Μαργαρίτα Αναπλιώτου

Ενδοκρινολόγος

.....

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Μέγιστη οστική μάζα
2. Επιγραμματική αναφορά στα μοριακά δεδομένα της δράσης των μοναδικών στεροειδών
3. Νοσήματα που επηρεάζουν την οστική μάζα κατά την εφηβεία και την ενήλικη ζωή
4. Βιβλιογραφία

ΜΕΓΙΣΤΗ ΟΣΤΙΚΗ ΜΑΖΑ

Παρότι η οστεοπόρωση θεωρείται νόσος της μετεμμηνοπαυσιακής γυναίκας και των ατόμων της 3^{ης} ηλικίας εντούτοις υπάρχουν συνθήκες κατά τη νεαρά ηλικία που επηρεάζουν τόσο την επίτευξη της μέγιστης οστικής μάζας όσο και τον καταβολισμό του οστού με αποτέλεσμα την ανάπτυξη οστεοπόρωσης σε νεαρότερες από τις αναμενόμενες ηλικίες. Το μέγεθος του σκελετού διαφέρει ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τη φυλή.

Ως Μέγιστη Οστική Μάζα μπορεί να οριστεί η max οστική πυκνότητα που προκύπτει κατά τη διάρκεια της ταχείας και μεγάλης σωματικής ανάπτυξης η οποία παρατηρείται κατά την εφηβεία και την περαιτέρω ολοκλήρωση της με την συνεχιζόμενη επιμετάλλωση των οστών, που διαρκεί μέχρι τα πρώτα χρόνια της ενηλίκου ζωής (1).

Η σκελετική ανάπτυξη και η απόκτηση του μέγιστου μεγέθους των οστών επιτυγχάνεται στην εφηβεία και σταματά με την σύγκλιση των επιφύσεων (2). Η επιμετάλλωση όμως του οστού συνεχίζεται μέχρι και την 3^η δεκαετία της ζωής του ανθρώπου(3), με την εναπόθεση αλάτων ασβεστίου κυρίως στο περίοστεο, προσδίδοντας στα οστά μεγαλύτερη αντοχή (2). Η ηλικία κατά την οποία αποκτάται η μέγιστη οστική μάζα καθώς επίσης και η μεγαλύτερη χρησιμοποίηση του ασβεστίου από τον σκελετό θεωρείται ότι επισυμβαίνει μεταξύ των ηλικιών των 11-14 ετών (3-6), εκφραζόμενη νωρίτερα στα κορίτσια, λόγω της διαφοράς που υπάρχει στην ηλικία έναρξης της εφηβείας μεταξύ των δύο φύλων. Οι ρυθμοί αυτής της ανάπτυξης είναι εντυπωσιακοί καταλήγοντας μέσα στα λίγα χρόνια της διάρκειας της εφηβείας στον τριπλασιασμό της οστικής μάζας (7). Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι στο εξελικτικό αυτό στάδιο της ζωής του ανθρώπου υπάρχει ένα κρίσιμο, και χρονικά μικρό, Ιπαράθυρο1 για την δράση των ορμονικών εκείνων παραμέτρων που επάγουν το Ικτίσιμο1 και την ωρίμανση του σκελετού (1) και ότι οποιαδήποτε διαταραχή των παραμέτρων αυτών υπάρξει θα επηρεάσει καθοριστικά την μέγιστη οστική μάζα. Η τελευταία σαν αποτέλεσμα πλέον των διεργασιών που προαναφέρθηκαν ολοκληρώνεται γύρω από την ηλικία των 20 ετών στο μηριαίο και περίπου στα 30 έτη στην σπονδυλική στήλη και στην κερκίδα (8,9).

Η μέγιστη οστική μάζα που οικοδομήθηκε στα κρίσιμα αυτά χρόνια όπως είναι προφανές αποτελεί την σκελετική “προϊκα” του ατόμου για το υπόλοιπο της ζωής του και μαζί με τον ρυθμό απώλειας του οστού είναι οι καθοριστικοί παράγοντες της οστικής ποιότητας της ενηλίκου ζωής και της 3^{ης} ηλικίας.

Το φάσμα των παραμέτρων που επηρεάζουν την οικοδόμηση της οστικής μάζας είναι μεγάλο και συμπεριλαμβάνει τόσο γενετικούς παράγοντες όσο και διαταραχές της έκκρισης των γοναδικών στεροειδών (καθυστερημένη εφηβεία, υπογοναδισμός πρωτοπαθής – δευτεροπαθής), τη λήψη φαρμακευτικών ουσιών (κορτικοειδών, αντιεπιληπτικών), τα συστηματικά νοσήματα, σύνδρομα δυσαπορρόφησης, διατροφικές συνήθειες κλ.π.

Γενετικοί παράγοντες

Μελέτες σε μονοωογενείς διδύμους και σε οικογένειες με οστεοπόρωση αποδεικνύουν την συμμετοχή του κληρονομικού υποστρώματος στην ολοκλήρωση της μέγιστης οστικής μάζας, καθορίζοντας τη γεωμετρία του οστού και την πυκνότητα του, καθώς και τον ρυθμό ανακατασκευής του οστού (1).

Το ποσοστό συμμετοχής των γενετικών παραγόντων στον καθορισμό της οστικής μάζας της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου ανέρχεται σε 70-85%(10), ενώ σε εκείνη της κερκίδας και του καρπού σε 50-60% (1,11-13). Επιπροσθέτως, αναλύοντας ορισμένες παραμέτρους που καθοριστικά επηρεάζουν την οστική μάζα οφείλει να συνυπολογίζεται και η κληρονομικότητα που τις χαρακτηρίζει. Είναι γνωστό ότι η κληρονομικότητα συμμετέχει στον καθορισμό, της ηλικίας έναρξης της εφηβείας όπως και της εμμηνόπαυσης (14), καθώς επίσης και στα εκάστοτε διαμορφούμενα επίπεδα του άξονα ΡΤΗ και 1,25(OH)2βιταμίνης D σε ποσοστό 60-65% (15).

Η κληρονομική επιβάρυνση των οστεοπορωτικών καταγμάτων ανέρχεται σε ποσοστό 25-30%, όπως υποστηρίζεται από βιβλιογραφικά δεδομένα (16-18). Μητέρες με οστεοπορωτικά κατάγματα, κυρίως ισχίου, έχουν κόρες με μειωμένη οστική πυκνότητα. Ενδιαφέρον είναι ότι η μείωση αυτή μπορεί να παρατηρείται εκλεκτικά σε συγκεκριμένη θέση του σκελετού, ανεξαρτήτως της οστικής πυκνότητας που ανευρίσκεται σε άλλες θέσεις εκτίμησης και η οποία μπορεί να είναι και φυσιολογική (7,17,18).

Με βάση τα στοιχεία που υπάρχουν γίνεται σαφές ότι η κληρονομική προδιάθεση της οστικής πυκνότητας είναι και πολυπαραγοντική και πολυγονιδιακή (1,2,13). Διάφοροι γενετικοί τόποι έχουν βρεθεί διασκορπισμένοι σε πολλαπλά χρωμοσώματα, όπως τα 1p36, 1q21, 2p21,23,24, 5q33-35, 6p11-12, 11q12-13 (13), με τις ισχύουσες μέχρι σήμερα γνώσεις μας και οι οποίοι σαφώς θα εμπλουτιστούν με πολλές περισσότερες πληροφορίες στο μέλλον. Η επιλογή της μελέτης συγκεκριμένων γονιδίων βασίστηκε στη λογική της εμπλοκής τους στον καθορισμό της βιολογίας του οστικού μεταβολισμού και της δραστηριότητας του. Ορισμένα γονίδια φαίνεται ότι επηρεάζουν την οστική μάζα προεμμηνοπαυσιακά και άλλα τον οστικό μεταβολισμό, κυρίως μετεμμηνοπαυσιακά. Οι αλληλοεπιδράσεις των έχουν σαν συνέπεια τη διαμόρφωση της οστικής πυκνότητας όπως και την προδιάθεση για κατάγματα (3,13).

Θα αναφερθούν ορισμένα μόνον τα γονίδια τα οποία εμπλέκονται στην διαμόρφωση της οστικής μάζας, των οποίων έχουν μελετηθεί κυρίως οι πολυμορφισμοί τους:

1. *Το γονίδιο του υποδοχέα της βιτ. D (VDR)*. Το ενδιαφέρον είναι για το γονίδιο αυτό είναι προφανές λόγω του σημαντικού ρόλου που παίζει το στεροειδές στην ομοιοστασία του ασβεστίου, ρυθμίζοντας την εντερική απορρόφηση του ιόντος, την έκκριση της ΡΤΗ, καθώς και τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των οστικών κυττάρων. Οι πρώτες παρατηρήσεις έγιναν από τον Morrissson και συν.1994 (19) σε μονοωογενείς διδύμους και υποστηρίχθηκε η συσχέτιση ορισμένων τύπων πολυμορφισμού, σε ομόζυγο κυρίως έκφραση, με μειωμένη οστική πυκνότητα. Τα μετέπειτα αποτελέσματα άλ-

- λων μελετών είναι αντιφατικά ως προς τον βαθμό συμμετοχής της παραμέτρου αυτής στον καθορισμό της οστικής μάζας (13,21).
- 2) *Το γονίδιο του κολλαγόνου τύπου Ia (colla1)* Η σημασία του γονιδίου αυτού που είναι καθοριστικό στην παραγωγή του κύριου συστατικού της θεμελίου ουσίας του οστού είναι προφανής. Οι πολυμορφισμοί που έχουν καταδειχθεί ανευρίσκονται στη θέση σύνδεσης του μεταγραφικού παράγοντα Sp1, στο πρώτο ιντρόνιο του γονιδίου (22), όπως επίσης και στο γονίδιο του Sp1 (23). Οι πολυμορφισμοί που ανευρέθηκαν έχουν συσχετισθεί με την γεωμετρία του ισχίου (24), την οστική πυκνότητα προεμμηνοπαυσιακά (22,23) καθώς και με τον ρυθμό απώλειας του οστού (25).
 - 3) *Γονίδιο του Οιστρογονικού υποδοχέα (ERα)*: οι πολυμορφισμοί που παρατηρήθηκαν αφορούν άλλοι την περιοχή του επαγωγέα της μεταγραφής του γονιδίου, στη θέση της μεταγραφικής αλληλουχίας TA, και άλλοι το πρώτο ιντρόνιο του γονιδίου (26,27). Οι πολυμορφισμοί αυτοί έχουν συσχετισθεί με τον καθορισμό της οστικής πυκνότητας στην προεμμηνοπαυσιακή περίοδο (26-28).
 - 4) *Γονίδιο του μετασχηματικού παράγοντα β (TGFβ)*. Η παθολογοφυσιολογική σημασία του παράγοντα αυτού είναι μεγάλη, τόσο λόγω της επαγωγής του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των κυττάρων της οστεβλαστικής σειράς όσο και της συμμετοχής του στον αποπτωτικό θάνατο των οστεοκλαστών. Οι ανευρεθέντες πολυμορφισμοί, σε διάφορες θέσεις του γενώματος όπως στο εξόνιο 1 (29), στο εξόνιο 5 (30), στον επαγωγέα της μεταγραφής (31), έχουν συσχετισθεί με την προεμμηνοπαυσιακή οστική μάζα καθώς επίσης και με ταχύ ρυθμό μεταβολισμού του οστού (30).
 - 5) *Γονίδια των Μορφογενετικών Πρωτεϊνών του Οστού (BMPs)*: οι παράγοντες αυτοί ανήκουν στην υπερομάδα του TGFβ και θεωρείται ότι επάγουν τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και χονδροβλαστών. Η δράση τους υποστηρίζεται ότι ασκείται τόσο κατά την εμβρυογένεση στην μορφοποίηση των οστών, όσο και στην μετέπειτα ζωή επαγομένης της έκφρασης του mRNA της BMP- 6 στην οστεοβλαστική σειρά από τα οιστρογόνα (32,33).
 - 6) *Γονίδια του IGF-I και II*. Πολυμορφισμοί των πολλαπλασιαστικών αυτών παραγόντων της οστεοβλαστικής σειράς και ταυτόχρονα ανασταλτικών της αποδόμησης του κολλαγόνου τύπου I, ανευρίσκονται στην περιοχή του επαγωγέα της μεταγραφής των γονιδίων, και θεωρείται ότι συμμετέχουν στον καθορισμό της οστικής μάζας στην προεμμηνοπαυσιακή ηλικία (34, 35).

Πέραν των προαναφερθέντων γονιδίων - παραγόντων έχουν μελετηθεί και άλλα τα οποία εμπλέκονται στη διαδικασία του οστικού καταβολισμού στην μετεμμηνοπαυσιακή φάση (13).

Το μοντέλο που υποστηρίζεται είναι ότι το πολύπλοκο αυτό γενετικό υπόστρωμα καθορίζει τις ποσοτικές και ποιοτικές συνιστώσες της οστικής μάζας αλλά η δυναμική κλινικά έκφραση του βρίσκεται κάτω από την κυριαρχική επίδραση περιβαλλοντογενών παραγόντων [Πίνακας 1]. (2,7). Επιπλέον, λόγω της πολύπλοκότητας του όλου αυτού γονιδιακού φάσματος είναι μάλλον υπεραπλούστευση η πρακτική που εφαρμόζουμε μέχρι σήμερα στην

αξιολόγηση μας να εκτιμάται ένας έκαστος παράγοντας μεμονωμένα, δεδομένων των αλληλοεπιδράσεων των γονιδίων, και των όποιων τροποποιήσεων επιδέχεται, η έκφραση τους από την επίδραση των περιβαλλοντικών παραμέτρων.

Πίνακας 1. Περιβαλλοντογενείς Παράγοντες Κινδύνου Οστεοπόρωσης (2)

Διατροφικοί Παράγοντες	Ασβέστιο, Βιταμίνη D, βιταμίνη C, Μειωμένη Πρόσληψη Πρωτεϊνών
Συνήθειες Ζωής	Άσκηση, Κάπνισμα, Αλκοόλ
Ορμονικές Καταστάσεις	Νευρική Ανορεξία Υποοιστρογοναιμία Ένδεια τεστοστερόνης Ενδογενής Υπερκορτιζολαιμία Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός Υπερθυρεοειδισμός Έλλειψη GH
Σύνδρομα Δυσ απορρόφησης	Κοιλιοκάκη Γαστρεκτομή Νόσος του Crohn Σύνδρομο βραχέος Εντέρου Ινοκυστική Νόσος
Παθήσεις Μυελού των οστών	Μυέλωμα Μαστοκύττωση
Φλεγμονώδεις παθήσεις	Ρευματοειδής Αρθρίτις Ερυθματώδης Λύκος AIDS
Φάρμακα	Κορτικοειδή Αντιεπιληπτικά Ανοσοκατασταλτικά Χημειοθεραπευτικά T4 Ηπαρίνη

Ορμονικοί Παράγοντες στον καθορισμό της οστικής μάζας

Τα μόρια τόσο της οιστραδιόλης (E) όσο και της τεστοστερόνης (T) οποιαδήποτε προέλευσης, είτε απευθείας εκκρινόμενα από την πρωτογενή πηγή σύνθεσης τους είτε από τον περιφερικό μεταβολισμό άλλων μορίων προς αυτά, θεωρούνται ότι είναι απολύτως απαραίτητα για την ανάπτυξη και διατήρηση της οστικής μάζας ποιοτικά και ποσοτικά κατά τη διάρκεια της ζωής. Τα οιστρογόνα είναι ίσως ο σημαντικότερος παράγοντας στην ολοκλήρωση της και στα δύο φύλα. Η τεστοστερόνη προάγει την περιοστική πάχυνση του οστού και στην δράση της αυτή αποδίδονται τα μεγαλύτερα οστά και ο πλέον πεπαχυσμένος φλοιός τους που χαρακτηρίζει τον άρρενα σκελετό (36). Ενδιαφέρον είναι και το εύρημα ότι, και

τα δύο αυτά στεροειδικά μόρια, ιδίως εκείνο της οιστραδιόλης, συμμετέχουν στον καθορισμό της απαντητικότητας του οστίτου ιστού στη δράση της παραθορμόνης (33,36)

ΕΠΗΓΡΑΜΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ ΣΤΑ ΜΟΡΙΑΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΓΟΝΑΔΙΚΩΝ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ

Οιστρογόνα – Οιστρογονικοί Υποδοχείς (ER)

Και οι δύο υπότυποι των ER (α,β) έχουν ανιχνευτεί στους οστεοβλάστες, στους οστεοκλάστες και στα οστεοκύτταρα (37-39), παρότι έχει καταδειχτεί και η επιπλέον μη γενομική δράση του οιστρογονικού μορίου στο ανθρώπινο οστό (33,36). Ο ERα θεωρείται ο κύριος υποδοχέας δια μέσου του οποίου ασκείται η δράση των οιστρογόνων, ενώ ο ERβ φαίνεται ότι ασκεί ανταγωνιστική – ρυθμιστική δράση στον ERα, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες (40-41). Ενδιαφέρον είναι ότι η κατανομή των ER δεν είναι ομοιόμορφη στα διάφορα οστά του ανθρώπινου σκελετού, όπως έχουν αποδείξει ανοσοιστοχημικές μελέτες που υποστηρίζουν την έκφραση των ERα στα φλοιώδη οστά ενώ ο ERβ φαίνεται ότι επικρατεί στα σπογγώδη (42). Εντυπωσιακή επίσης είναι και η παρατήρηση της διακύμανσης της έκφρασης και των δύο υποδοχέων κατά τις διάφορες φάσεις της εξέλιξης της οστεοβλαστικής σειράς (43). Πιθανότατα αυτό να καθορίζει και την εκάστοτε επαγωγή, από τα οιστρογόνα, διαφορετικών ποιοτικά και ποσοτικά γονιδίων τα οποία συμμετέχουν στην ολοκλήρωση της εξελικτικής πορείας των κυττάρων (36).

Η δράση των οιστρογόνων θεωρείται ότι ασκείται με την καταστολή του οστικού καταβολισμού επάγοντας τον αποπτωτικό θάνατο των οστεοκλαστών, μειώνοντας έτσι την επιβίωσή τους, ενώ ταυτόχρονα επαυξάνουν την δραστηριοποίηση της οστεοβλαστικής σειράς, με αντιαποπτωτική δράση (36). Με τους μηχανισμούς αυτούς διαμορφώνεται συνθήκη ισορροπίας προς όφελος του αναβολισμού του οστού στην μονάδα ανακατασκευής του. Η δράση αυτή ασκείται με την επαγωγή της έκφρασης διαφόρων γονιδίων, ορισμένα των οποίων δρουν ευοδωτικά στον οστεοβλαστικό πληθυσμό όπως τα IGF-1, TGFβ, Osteoprotegerin, BMPs κ.α, και άλλα που τροποποιούν την έκφραση των κυτταροκινών (M-CSF, IL1,6, TNFα) και διαφόρων άλλων παραγόντων (RANKL, PGs) οι οποίοι εμπλέκονται στον καθορισμό της οστεοκλαστικής δραστηριότητας (36).

Ανδρογόνα – Ανδρογονικοί Υποδοχείς

Τόσο οι οστεοβλάστες (44) όσο και οι οστεοκλάστες (45) εκφράζουν ανδρογονικούς υποδοχείς με μεγάλη συνδυαστική ικανότητα προς το στεροειδικό μόριο. Τα επαγόμενα εντρικρινικά κυκλώματα από την άμεση δράση των ανδρογόνων δεν είναι απολύτως γνωστά (36). Υποστηρίζεται ότι κυρίως επάγεται ο πολλαπλασιασμός (46) και η διαφοροποίηση της οστεοβλαστικής σειράς (47,48). Η πριμοδότηση των φαινομένων αυτών θεωρείται ότι ασκείται διαμέσου της επαγωγής της έκφρασης των IGF-I,II γονιδίων (47,49), και του TGFβ

(48), όπως και υποστηρίζουν *in vitro* δεδομένα τα οποία κατέδειξαν πολύ μεγάλη αύξηση των πρωτεϊνών αυτών υπό την επίδραση της δευδροτεστοστερόνης (DHT). Το μεγαλύτερο όμως μέρος της δράσης των ανδρογόνων στο οστόν ασκείται έμμεσα δια μέσου του μεταβολισμού των σε οιστρογονικά μόρια, είτε στην περιφέρεια είτε ενδοοστικά (33,36), υπό την επίδραση της αρωματάσης και της 17βHSD.

Πέραν των διαφόρων πειραματικών μοντέλων που αναπτύχθηκαν στα ερευνητικά εργαστήρια υπάρχουν τρία μελετηθέντα νοσήματα που από κλινικής πλευράς είναι η κρουγαλέα απόδειξη της κυριαρχικής συμμετοχής των οιστρογόνων στην διαμόρφωση και διατήρηση της οστικής μάζας στον άρρενα σκελετό. Και στις τρεις περιπτώσεις, που αναφέρονται αμέσως μετά, τα επίπεδα των ανδρογόνων είναι εντός της φυσιολογικής κλίμακας των ανδρών. Το πρώτο μοντέλο μας δίδεται από άνδρα, ηλικίας 28 ετών, με σημειακή μετάλλαξη του οιστρογονικού υποδοχέα που είχε σαν αποτέλεσμα την πλήρη αντίσταση στο αντίστοιχο στεροειδές (50). Στον άνδρα αυτόν, πέραν της μη σύγκλισης των επιφύσεων που παρατηρήθηκε, καταδείχθηκε μεγάλη μείωση της οστικής πυκνότητας, -3,15 SD στην σπονδυλική στήλη, σε σύγκριση με άτομα της ηλικίας του, και με βιοχημικά ευρήματα ενδεικτικά αυξημένου οστικού καταβολισμού. Ακριβώς η αντίθετη συνθήκη μας δίδεται από το δεύτερο μοντέλο, κατά την ανάλυση των περιπτώσεων εκείνων των φαινοτυπικά θηλέων με το σύνδρομο της πλήρους αντίστασης του ανδρογονικού υποδοχέα (σύνδρομο θηλεοποιών ορχεων). Στις περιπτώσεις αυτές, όπου το δραστικό στεροειδές είναι τα οιστρογόνα, η εκτίμηση της οστικής μάζας κατέδειξε την ύπαρξη απλής οστεοπενίας (~ -1SD) (51,52), ενώ η εφαρμοσθείσα κατόπιν ορχεκτομή επιβάρυνε ταχύτατα την οστική πυκνότητα, η οποία και αποκαταστάθηκε με την ακόλουθη θεραπεία με οιστρογονικά σκευάσματα (53). Στο τρίτο μοντέλο υποδηλώνεται η σημασία της συνεργικής δράσης των οιστρογόνων και των ανδρογόνων για την ολοκλήρωση του άρρενα σκελετού. Οι πληροφορίες μας δίδονται από το μοντέλο της έλλειψης της 5α αναγωγάσης, προαπαιτούμενου ενζύμου για τον μεταβολισμό της τεστοστερόνης προς δευδροτεστοστερόνη. Σε περίπτωση ανδρός, ηλικίας 24 ετών, με έλλειψη του ενζύμου βρέθηκε εντυπωσιακή μείωση της οστικής μάζας και της οστικής πυκνότητας σε οστά διαφορετικής ποιότητας, γεγονός που υποδηλώνει, κλινικά πλέον, τον ρόλο των ανδρογόνων στον άρρενα σκελετό (54). Η διαρκική όμως ρύθμιση της οστικής μάζας στον άνδρα και από τα δύο είδη των στεροειδών, καταδεικνύεται εντυπωσιακά στην συγκεκριμένη, και πάλι, περίπτωση με την εντυπωσιακή αύξηση της οστικής πυκνότητας της σπονδυλικής στήλης κατά περίπου 21% και της κερκίδας κατά 13%, μετά από τριετή χορήγηση συνεξυγμένων οιστρογόνων (54). Η διαφορετική αυτή αποτελεσματικότητα πιθανόν να υποδηλώνει και τις διαφορετικές οστικές περιοχές κυριαρχίας των στεροειδών πάνω στην οστική μάζα.

Τα δεδομένα που αναλύθηκαν παραπάνω καθιστούν προφανή την τεράστια σημασία που έχουν τα γοναδικά στεροειδή στην διαμόρφωση και στον μεταβολισμό του σκελετού. Οποιαδήποτε διαταραχή των επιπέδων τους εκφραστεί, είτε στη φάση της ολοκλήρωσης

της μέγιστης οστικής μάζας είτε αργότερα κατά την ενήλικη ζωή, έχει σαν αποτέλεσμα τον ποιοτικό και ποσοτικό επηρεασμό του οστίτου ιστού.

ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΜΑΖΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΦΗΒΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΟ ΖΩΗ

Στον Πίνακα 2 παρατίθενται ορισμένα από τα νοσήματα εκείνα που μπορούν να προκαλέσουν μειωμένη μέγιστη οστική μάζα στην εφηβεία ή απώλεια οστού σε νεαρές ηλικίες (55), αλλά εκτενέστερη αναφορά θα γίνει σε ορισμένα από αυτά.

Πίνακας 2. Νοσήματα - καταστάσεις που επηρεάζουν την οστική πυκνότητα σε νεαρές ηλικίες

Υπογοναδισμός κατά την περίοδο της εφηβείας	<ul style="list-style-type: none"> • Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός (ιδιοπαθής, σύνδρομο Kallman, χωροκατακτιχή εξεργασία υποφύσεως) • Δυσγενεσία Γονάδων • Καθυστέρηση εφηβείας • Χημειοθεραπεία - ακτινοβολία • Υποθαλαμική αμηνόρροια • Νευρική ανορεξία
Γενετικά Σύνδρομα	<ul style="list-style-type: none"> • Turner • Klinefelter
Υπογοναδισμός στην ενήλικη ζωή	<ul style="list-style-type: none"> • Υποθαλαμική αμηνόρροια • Νευρογενής ανορεξία • Χημειοθεραπεία - ακτινοβολία • Πρώιμη ωθηρική ανεπάρκεια
Άλλες ενδοκρινοπάθειες	<ul style="list-style-type: none"> • Cushing • Υπερπρολακτιναίμια • Υποφυσιακή ανεπάρκεια • Έλλειψη GH • Υπερθυρεοειδισμός • Σακχαρώδης διαβήτης • Ενδεια βιτ. D
Διατροφικά αίτια	<ul style="list-style-type: none"> • Υποσιτισμός • Νευρογενής ανορεξία • Ένδεια βιτ. D και Ασβεστίου Έ
Νοσήματα -Φλεγμονώδεις παθήσεις	<ul style="list-style-type: none"> • Χρόνια νοσήματα • Καρκίνος • Μεσογειακή αναίμια • Ρευματικά νοσήματα • Οστεοπάθειες • Ινοκυστική Νόσος
Φάρμακα	<ul style="list-style-type: none"> • Κορτικοειδή • Αντεπιληπτικά (διαταραχή στον μεταβολισμό της βιτ. D)
Μεταβολικά νοσήματα	<ul style="list-style-type: none"> • Σακχαρώδης διαβήτης • Ομοκυστινουρία

1. Καθυστερήση εμφάνισης εφηβείας: Η καθυστέρηση χρονικά της εφηβείας τόσο στα αγόρια (56) όπως και στα κορίτσια (55) θεωρείται παράγοντας επιβαρυντικός της επίτευξης της μέγιστης οστικής μάζας και αυξάνει τον κίνδυνο των οστεοπορωτικών καταγμάτων στην ενήλικη ζωή (56,57). Εκτιμήσεις της οστικής πυκνότητας σε νεαρούς άνδρες με καθυστερημένη έναρξη εφηβείας έχουν καταδείξει ότι ποσοστό 30% των ανδρών αυτών παρουσίασαν μείωση της οστικής πυκνότητας της σπονδυλικής στήλης κατά 2SD (56). Είναι προφανές ότι το υπόστρωμα της διαταραχής αυτής αποδίδεται στην ένδεια των γοναδικών στεροειδών κατά το κρίσιμο εκείνο χρονικά Ιαράθυρο1 που απαιτείται η παρουσία τους για την ολοκλήρωση της οστικής μάζας. Η έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση προς επαγωγή εφηβείας θεωρείται ότι μειώνει τον κίνδυνο αυτόν (55).

2. Υπογοναδισμός: Εκτός των γενετικά καθορισμένων συνδρόμων Turner και Klinefelter, στα οποία θα γίνει ξεχωριστή αναφορά οποιαδήποτε παθογενετική αιτία καταλήγει σε έκπτωση της λειτουργίας των γονάδων, είτε πρωτοπαθώς είτε δευτεροπαθώς, θα επηρεάσει την οστική μάζα. Εφόσον η εμφάνιση του υπογοναδισμού εκφραστεί στο διάστημα της αναμενόμενης εφηβείας και κατά την διάρκεια της (ιδιοπαθής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός-σύνδρομο Kallman, χωροκατακτική εξεργασία υποφύσεως, χημειοθεραπεία – ακτινοβολία, δυσγενεσία γονάδων, νευρογενής ανορεξία, χρόνια νοσήματα κ.λπ) έχει σαν συνέπεια να επηρεαστεί σοβαρότατα η μέγιστη οστική μάζα. Αυτό οδηγεί, ήδη από την αρχική φάση της ενήλικης ζωής, στην εγκατάσταση μεγάλης μείωσης της οστικής πυκνότητας και στο σπογγώδες και στο φλοιώδες οστού, σε επίπεδα χαμηλότερα του ουδού κατάγματος (55,58). Το γεγονός ότι, ο ίδιος βαθμός επηρεασμού της οστικής μάζας παρατηρείται είτε έχουν συγκλείσει οι επιφύσεις είτε όχι ενισχύει την άποψη ότι η ένδεια των γοναδικών στεροειδών στην κρίσιμη αυτή φάση διαταράσσει κυρίως την διαχείριση της επιμετάλλωσης του οστού (55). Η έγκαιρη χορήγηση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, ανάλογα με το φύλο του ασθενούς, έχει σαν αποτέλεσμα την βελτίωση της οστικής πυκνότητας με την μεγαλύτερη απάντηση παρατηρούμενη στις περιπτώσεις των ασθενών με ανοικτές επιφύσεις (55).

3. Σύνδρομο Turner: Σε παιδιά, έφηβες και ενήλικες γυναίκες με το σύνδρομο αυτό έχει παρατηρηθεί χαμηλή οστική πυκνότητα και αυξημένη επίπτωση των καταγμάτων του καρπού (55). Το παθογενετικό υπόστρωμα της οστεοπενίας που παρατηρείται οφείλεται, πέραν της αναμφίβολης συμμετοχής της ένδειας των οιστρογόνων, σε διαταραχές της έκκρισης της GH, όπως και πιθανότατα σε ενδογενή κληρονομούμενη ενδοοστική διαταραχή καθοριζόμενη ίσως από το γενετικό υπόστρωμα της νόσου, με κυρία επίπτωση στο φλοιώδες οστού (59). Στην προεφηβική-εφηβική ηλικία η απάντηση στη συνδυασμένη αγωγή με οιστρογόνα, και GH είναι αρκετά ικανοποιητική, εφόσον γίνεται έγκαιρα η έναρξη της με σωστό δοσολογικό σχήμα, σε μια προσπάθεια να επιτευχθεί καλή μέγιστη οστική μάζα (55, 60-62). Σε ενήλικες νεαρές γυναίκες, στις οποίες είτε υπήρξε καθυστέρηση της έναρξης της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης είτε το δοσολογικό σχήμα ήταν

ανεπαρκές, παρατηρείται μεγάλη μείωση της οστικής πυκνότητας και αύξηση κατά 50% τυπικών οστεοπορωτικών καταγμάτων σε σχέση με φυσιολογικές γυναίκες της ίδιας ηλικίας (55,59).

4. Σύνδρομο Klinefelter (KS): Παρότι τα άτομα με το σύνδρομο αυτό έχουν επηρεασμό της οστικής τους πυκνότητας τόσο της σπονδυλικής στήλης όσο και του ισχίου, εντούτοις διατηρούν καλύτερη οστική μάζα από εκείνη του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού (64), πιθανότατα λόγω του ότι ο βαθμός του υπογοναδισμού στο KS ποικίλει. Η επιμονή όμως της παραμονής χαμηλής οστικής πυκνότητας, χωρίς να υπάρχουν ενδείξεις αυξημένου οστικού καταβολισμού, στους άνδρες εκείνους που δόθηκε και έγκαιρα και μακροχρόνια αγωγή υποκατάστασης με τεστοστερόνη θέτει το ερώτημα αν ο υπογοναδισμός αυτός καθαυτός είναι η μοναδική αιτία της οστεοπενίας - οστεοπόρωσης η αν συνυπάρχει, όπως και στο Turner, κληρονομικός παράγοντας δυσπραγίας του οστού (65).

5. Υποθαλαμική Αμηνόρροια: Η λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια, λόγω οποιουδήποτε γενεσιουργού αιτίου, είτε σωματικής άσκησης, απώλειας βάρους (της νευρογενούς ανορεξίας εξαιρουμένης), είτε stress, συνδυάζεται με μείωση της οστικής πυκνότητας που αφορά και το σπογγώδες και το φλοιώδες οστού (66). Στο 30% των γυναικών με υποθαλαμική αμηνόρροια, διάρκειας πάνω από 6 μήνες, παρατηρείται μείωση κατά 2SD της οστικής πυκνότητας της σπονδυλικής στήλης σε σύγκριση με εκείνη φυσιολογικών γυναικών (67). Η συχνότητα της υποθαλαμικής αμηνόρροιας μεταξύ των αθλητριών ανέρχεται περίπου στο 60% (66). Παρότι η άσκηση αυτή καθαυτή προσφέρει θεωρητικά προστασία στον σκελετό εντούτοις η μέση οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης σε αθλήτριες βρέθηκε να αντιστοιχεί με εκείνη γυναικών μέσης ηλικίας 51.2 ετών (68). Προφανώς στις εκτιμήσεις αυτές οφείλουν να λαμβάνονται υπόψη το είδος της άσκησης, η διάρκεια της όπως και οι διατροφολογικές συνθήκες της γυναίκας. Σε μπαλαρίνες με αμηνόρροια η επίπτωση των stress καταγμάτων είναι διπλάσια από εκείνες με φυσιολογική εμμηνορροσία (66).

Το παθογενετικό υπόστρωμα του επηρεασμού του οστού φαίνεται ότι καθορίζεται

α) από την υποοιστρογοναιμία, τα επίπεδα της οποίας και η διάρκεια της επηρεάζουν απόλυτα το μέγεθος της διαταραχής της οστικής πυκνότητας με πλέον έκδηλη την επίπτωση στο σπογγώδες οστού (67,69) και β) από την υποκλινική υπερκορτιζολαιμία, που υφίσταται στις περιπτώσεις αυτές (70). Η τελευταία συνθήκη θεωρείται ότι αποτελεί και το υπόστρωμα της οστεοπενίας που παρατηρείται σε καταθλιπτικές γυναίκες με ή χωρίς διαταραχές της εμμηνορροσίας (71). Η υπερκορτιζολαιμία προκαλεί διαταραχές του άξονα $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ και Ασβεστίου, αυξημένη νεφρική απώλεια του τελευταίου και μείωση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας. Η εικόνα που δίδεται από τους δείκτες του οστικού μεταβολισμού είναι εκείνη της δραστήριας καταβολικής φάσης του οστού ενώ υπολείπεται ο αναβολισμός του (66).

Η ηλικία εμφάνισης της υποθαλαμικής αμηνόρροιας είναι σημαντικός παράγοντας στον καθορισμό του μεγέθους διαταραχής της οστικής μάζας. Αν ληφθεί υπόψη ότι η ηλικία εμφάνι-

νισης της νόσου είναι γύρω από την εφηβεία και τα ακόλουθα αυτήν πρώτα χρόνια γίνεται αντιληπτή η μεγάλη επίπτωση που υπάρχει στην ολοκλήρωση της μέγιστης οστικής μάζας.

Η αποκατάσταση της αμηνόρροιας ακολουθείται με αύξηση της οστικής πυκνότητας, χωρίς όμως να επιτυγχάνεται η πλήρης επαναφορά στα φυσιολογικά επίπεδα για την ηλικία της γυναίκας (66). Επιβάλλεται όμως να συνεκτιμάται στο τελικό αποτέλεσμα και το γενετικό υπόστρωμα που έχει η γυναίκα. Η χορήγηση οιστρογόνων είναι ίσως η μοναδική θεραπευτική οδός που υπάρχει, γιατί προσφέρει θεωρητικά το πλεονέκτημα της μείωσης της οστικής απώλειας.

6. Νευρογενής Ανορεξία: Οι επιπτώσεις της νόσου αυτής στον οστικό μεταβολισμό είναι πολύ μεγαλύτερες από εκείνες των άλλων παθήσεων της νεαρής ηλικίας, που χαρακτηρίζονται επίσης από υποοιστρογοναιμία. Η συμμετοχή του υποσιτισμού στη διαταραχή του μεταβολισμού του οστού θεωρείται ότι διαδραματίζει σημαντικότατο ρόλο (72). Η πλειονότητα των γυναικών με νευρογενή ανορεξία έχουν οστική μάζα μικρότερη των 2SD εκείνης της αναμένεται για την ηλικία τους, με επηρεασμό κυρίως του σπογγώδους οστού. Το μέγεθος του επηρεασμού του σκελετού καταδεικνύεται από το εντυπωσιακό εύρημα ότι, η οστική πυκνότητα ανορεκτικών κοριτσιών μέσης ηλικίας 19 ετών μπορεί να συγκριθεί με την αντίστοιχη που παρατηρείται σε γυναίκες ηλικίας 70-80 ετών (72).

Η πιθανότητα κατάγματος στα κορίτσια αυτά 7πλασιάζεται (72), όπως γίνεται αμέσως κατανοητό.

Η υποοιστρογοναιμία που χαρακτηρίζει την νόσο δεν είναι αρκετή να εξηγήσει την τόσο βαριά προσβολή του οστικού μεταβολισμού. Πέραν αυτής, εμπλέκονται και άλλες ορμονικές παράμετροι μέσα από το πλαίσιο της πολυενδοκρινικής διαταραχής που αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της νόσου. Τα μειωμένα κατά 50% επίπεδα της IGF-1 που παρατηρούνται ως αποτέλεσμα λειτουργικής αντίστασης που αναπτύσσεται στη δράση της GH, εύρημα άμεσα συσχετιζόμενο με τον υποσιτισμό που χαρακτηρίζει την νόσο, φαίνεται ότι συμβάλλουν καθοριστικά στην διαταραχή του οστικού μεταβολισμού (73). Άλλη σημαντικότερη παράμετρος είναι η υποκλινική υπερκορτιζολαιμία, που διατρέχει στην πορεία της νόσου (74), με τα επακόλουθα της στον μεταβολισμού του ασβεστίου και στην βιολογική συμπεριφορά των οστικών κυττάρων, τα οποία έχουν ήδη προαναφερθεί. Η μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου και η ένδεια της βιταμίνης D (72) είναι λογικό να υπάρχουν δεδομένης της διατροφικής Ιδιαστροφής 1 στην νευρική ανορεξία. Οι βιοχημικοί παράμετροι του οστικού μεταβολισμού υποδηλώνουν διάσπαση στη λειτουργία της μονάδας ανακατασκευής του οστού. Παρατηρείται καταστολή της οστεοβλαστικής δραστηριότητας, όπως εκφράζεται από τους αντιπροσωπευτικούς της δείκτες, ήτοι τα χαμηλά επίπεδα του προκολλαγόνου 1α, της οστεοκαλσίνης και της οστικής αλκαλικής φωσφατάσης, ενώ η οστεοκλαστική λειτουργία παραμένει Ιφυσιολογική (75). Το γεγονός ότι, τα επίπεδα των παραπάνω δεικτών του οστικού μεταβολισμού συσχετίζονται θετικά με τα επίπεδα της IGF-1 (73) και αρνητικά με εκείνα της ελεύθερης κορτιζόλης ούρων 24ωρου (74) καταδεικνύει την καθοριστική

συμμετοχή των ορμονικών αυτών παραμέτρων στην αιτιοπαθογένεια της διαταραχής του οστικού μεταβολισμού. Η αποκατάσταση του βάρους οδηγεί στη βελτίωση της συμπεριφοράς του άξονα GH-IGF I και επαναδραστηριοποίηση της οστεοβλαστικής λειτουργίας (73). Η χορήγηση οιστρογονικών σκευασμάτων δεν αποκαθιστά ποτέ πλήρως το οστόν, ενώ το μέγεθος της μείωσης της οστικής πυκνότητας που θα παραμείνει στη νεαρά γυναίκα, μετά την ανάκαμψη της νευρικής ανορεξίας, εξαρτάται σαφώς από την διάρκεια της νόσου (66).

7. Υπερθυρεοειδισμός: Ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της οστικής μάζας (55) σε οποιαδήποτε ηλικία παρουσιαστεί το νόσημα. Ο οστικός μεταβολισμός φαίνεται να υπερδραστηριοποιείται με αύξηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και λιγότερο της οστεοβλαστικής, με αποτέλεσμα την προφανή αδυναμία της ισορροπίας της ανακατασκευαστικής μονάδας του οστού (76). Ενδιαφέρον είναι ότι τα ευρήματα της αύξησης αυτής του οστικού μεταβολισμού επιμένουν και για ένα χρόνο μετά την αποκατάσταση της ευθυρεοειδικής φάσης, με ταυτόχρονη όμως πλέον αύξηση και του αναβολισμού του οστού (76). Η αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού σαφώς βελτιώνει την οστική μάζα. Τα επί μακρόν διατηρούμενα υψηλά επίπεδα των δεικτών του οστικού μεταβολισμού έχουν αποδοθεί σε αντιρροπιστικούς μηχανισμούς ανακατασκευής του οστού και συγκεκριμένα σε αύξηση της PTH με την αναβολική φάση της δράσης της (76).

8. Μεσογειακή Αναιμία: Η αναφορά στην οστική διαταραχή που παρατηρείται στο νόσημα αυτό θεωρείται απαραίτητη λόγω του μεγάλου σχετικά αριθμού νέων ενηλίκων ασθενών που παρουσιάζονται για ενδοκρινολογική εκτίμηση, λαμβανομένης υπόψη της μεγάλης ευαισθησίας που έχουν οι ενδοκρινείς αδένες στην εναπόθεση συμπλεγμάτων σιδήρου (77). Από τα βιβλιογραφικά δεδομένα λείπουν δυστυχώς αναλύσεις μακροχρόνιας παρακολούθησης ασθενών και ως εκτούτου θα χρησιμοποιηθούν στοιχεία της συγγραφέως που προκύπτουν από την πολυετή παρακολούθηση 145 ενηλίκων ασθενών με ομόζυγο Μεσογειακή αναιμία. Η διαταραχή του οστικού μεταβολισμού που υπάρχει είναι πράγματι εντυπωσιακή και δυστυχώς όχι απόλυτα αντιμετωπίσιμη. Σε πάσχοντες μέσης ηλικίας 24 ετών με αυτόματη η όχι εφηβεία το ποσοστό της οστεοπόρωσης ανέρχεται στο 57,8%, της οστεοπενίας στο 26% και μόνον το 8% των ασθενών παρουσιάζει φυσιολογική οστική πυκνότητα. Το υπόστρωμα της οστικής αυτής διαταραχής είναι πολυπαραγοντικό και ίσως ο όρος οστεοπάθεια να είναι πράγματι περισσότερο δόκιμος από αυτόν της οστεοπόρωσης. Οι εμπλεκόμενοι στην αιτιοπαθογένεια παράγοντες είναι και ενδοκρινολογικοί αλλά και άλλοι που σχετίζονται με την νόσο και επιπλοκές της. Αναλυτικότερα:

1) *Ο αυξημένος χώρος που καταλαμβάνει ο μυελός των οστών, σαν αποτέλεσμα του διπλάσιου έως τριπλάσιου ρυθμού ερυθροποίησης που διατηρείται παρά το εντατικό πρόγραμμα μεταγγίσεων, οδηγεί α) στην μηχανική πίεση του οστικού του περιβλήματος (78) και β) στην άφθονη προσφορά κυτταροκινών από το στρώμα του μυελού που δρουν λυτικά στο οστόν επάγοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα (77).*

2) *Η εναπόθεση σιδήρου στα οστά έχει ως συνέπεια τον επηρεασμό του οστεοβλάστη,*

με αποτέλεσμα την επαγωγή οξειδωτικού stress στα κύτταρα, μειώνοντας τον χρόνον επιβίωσης των. Αντίθετα, ο οστεοκλάστης δεν φαίνεται να επηρεάζεται δημιουργούμενου έτσι λειτουργικού χάσματος στην ισορροπία των κυττάρων της ανακατασκευαστικής μονάδας του οστού (79,80), με υπερίσχυση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και καταστολή της οστεοβλαστικής, όπως υποδηλώνουν και οι δείκτες του οστικού μεταβολισμού (81). Σε πειραματόζωα έχει καταδειχθεί, επίσης, ότι το αυξημένο φορτίο του σιδήρου επηρεάζει και την επιμετάλλωση του οστεοειδούς, τόσο με την εναπόθεση του μορίου του στην μεταξύ του σπογγώδους οστού και του οστεοειδούς ενδιάμεση επιφάνεια (80), όσο και με την αυξημένη κατακρήμνιση πυροφωσφορικών κρυστάλλων στο οστεοειδές (79,82).

3) *Πολλαπλές είναι οι δυσλειτουργίες των ενδοκρινών αδένων που αναπτύσσονται στην πορεία της νόσου είτε λόγω δευτεροπαθούς αιμοχρωμάτωσης είτε μέσα στα πλαίσια της αναιμίας και του χρόνιου νοσήματος*

Ο υπογοναδισμός, ο οποίος είναι υπογοναδοτροφικός, εκφράζεται είτε ως πρωτοπαθής σε ποσοστό 60% των πασχόντων είτε ως δευτεροπαθής στο 25% αναπτυσσόμενος συνήθως στα πρώτα χρόνια της ενηλίκου ζωής, και μόλις το 15% έχουν φυσιολογική γοναδική λειτουργία (81,83). Είναι προφανής ο ρόλος τον οποίο διαδραματίζει η συνθήκη αυτή στην μέγιστη οστική μάζα. Η χορήγηση γοναδικών στεροειδών έχει σχετικά καλά αποτελέσματα στους νεότερους ασθενείς, όπου οι επιφύσεις είναι ανοικτές, με αύξηση της οστικής μάζας στους περισσότερους από αυτούς (81,83) ακολουθώντας το πρότυπο της απάντησης που έχει παρατηρηθεί στον ιδιοπαθή υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό (55). Η ανάλυση της απάντησης τους δίνει την εικόνα της καλύτερης διαχείρισης της επιμετάλλωσης του οστού, όπως υποδηλώνεται από την αύξηση της περιεκτικότητας σε ασβέστιο (BMC) ενώ δεν μεταβλήθηκε το μέγεθος του οστού (83). Μετά την πρώτη πενταετία από την χορήγηση ορμονικής υποκατάστασης δεν παρατηρείται ουδεμία επίδραση στην οστική μάζα (81). Είναι ως εκτούτου προφανές ότι απαιτείται η έναρξη της αγωγής κατά την εφηβική περίοδο.

Άλλες ενδοκρινικές δυσλειτουργίες που αναπτύσσονται και συμμετέχουν στο περίεργο αυτό υπόστρωμα είναι, ο υποθυρεοειδισμός, η διαταραχή της καμπύλης γλυκόζης σε μεγάλο ποσοστό ασθενών (84), ο κλινικός σακχαρώδης διαβήτης (84) όπως και οι διαταραχές του άξονα GH- IGF-1. Η μεσογειακή αναιμία χαρακτηρίζεται από το μοντέλο της λειτουργικής αντίστασης στην GH οδηγώντας σε χαμηλά επίπεδα IGF-1 (85), ο ρόλος της οποίας στον οστικό μεταβολισμό έχει ήδη προαναφερθεί.

Ενδιαφέρον όμως παρουσιάζουν και οι διαταραχές της ομοιοστασίας του ασβεστίου προκαλούμενες είτε από διαταραχή του μεταβολισμού της βιταμίνης D (86), είτε από υποπαραθυρεοειδισμό, λόγω αιμοχρωμάτωσης των αδένων όπως υποστηρίζεται από το εύρημα των χαμηλών επιπέδων της PTH, είτε λόγω ασβεστιουρίας εκδηλούμενης σε ποσοστό 22% στον δικό μας πληθυσμό (81) με ικανοποιητική ανταπόκριση στην αγωγή με διουρητικά τύπου υδροχλωροθειαζινών (81).

Πέραν όμως των αιτιών που προαναφέρθηκαν στον επηρεασμό της οστικής μάζας συμ-

μετέχουν και άλλοι παράγοντες, όπως η αναιμία αυτή καθαυτή, η διαδρομή του χρόνιου νοσήματος, η ηπατική δυσλειτουργία λόγω της αιμοχρωμάτωσης που αναπτύσσεται πολύ γρήγορα από τα πρώτα χρόνια έναρξης των μεταγγίσεων (77), βεβαρημένης επιπλέον από την μεγάλη επίπτωση της ηπατίτιδας C στους ασθενείς αυτούς (77). Τέλος οφείλει να αναφερθεί ότι ένας επιπρόσθετος επιβαρυντικός παράγοντας είναι η μειωμένη σωματική άσκηση που υιοθετείται ως τρόπος ζωής από τους περισσότερους ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία.

Αναφέρθηκαν ορισμένα μόνο νοσήματα τα οποία μπορούν να επηρεάσουν την οστική μάζα στην προεμμηνοπαυσιακή περίοδο της γυναίκας ή στον νεαρό άνδρα. Η άγνοια των νοσημάτων εκείνων που διαταράσσουν την σκελετική βιολογία στη νεαρά ηλικία, διαμορφώνοντας προβληματικό οστικό υπόβαθρο, και αποτελούν εφελκυστικό για την μετέπειτα ανάπτυξη μετεμμηνοπαυσιακής (και όχι μόνον) οστεοπόρωσης, είναι ιατρικό σφάλμα. Η οστεοπόρωση μπορεί να εκφράζεται και να εγκαθίσταται, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, με την υποοιστρογοναιμία της εμμηνόπαυσης, αλλά το πλαίσιο της μελλοντικής επιβάρυνσης του σκελετού έχει, πολλές φορές, αρχίσει πολύ νωρίτερα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΕΣ

1. Soyka L.A., Fairfield W. P., Klibanski A. Hormonal Determinants and Disorders of Peak Bone Mass in Children *J Clin Endocrinol Metab*,85:11, 3951-3963, 2000
2. Peacock M, Turner C H., Econs M.J. and Foroud T. Genetics of Osteoporosis *Endocr Rev* 23: 3, 303-326,2002
3. Gourlay M L., MD; Brown S A., Clinical Considerations in Premenopausal Osteoporosis. *Arch Intern Med.* 164:603-614,2004
4. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw G, et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis: inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest.*93:799-808, 1994
5. Abrams S, Copeland K, Gunn S, Gundberg C, Oerter Klein K, Ellis K. Calcium absorption, bone mass accumulation, and kinetics increase during early pubertal development in girls. *J Clin Endocrinol Metab.*;85:1805-1809, 2000
6. Bailey D, Martin A, McKay H, Whiting S, Mirwald R. Calcium accretion in girls and boys during puberty: a longitudinal analysis. *J Bone Miner Res.*;15:2245-2250,2000.
7. Eisman J.A. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev* 20: 6, 788-804,1999
8. Lofman O, Larsson L, Toss G. Bone mineral density in diagnosis of osteoporosis:reference population, definition of peak bone mass, and measured site determine prevalence. *J Clin Densitom.*;3:177-186, 2000
9. Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, et al. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int.*;11:897-904. 2000
10. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, et al. Timing of peak bone mass in caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. *J Clin Invest.* 93:799-808,1994
11. Slemenda CW, Turner CH, Peacock M, Christian JC, Sorbel J, Hui SL, Johnston CC The genetics

- of proximal femur geometry, distribution of bone mass and bone mineral density. *Osteoporos Int* 6:178–182, 1996
12. Glastre C, Braillon P, David L, Cochat P, Meunier PJ, Delmas PD. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy x-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 70:1330–1333, 1990
 13. Ralston S. H. The Impact of the Human Genome on Endocrinology: Special Features. Genetic Control of Susceptibility to Osteoporosis *J Clin Endocrinol Metab.* 87:6, 2460-2466,2002
 14. Snieder H, MacGregor AJ, Spector TD Genes control the cessation of a woman's reproductive life: a twin study of hysterectomy and age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1875–1880,1998
 15. Hunter D, de Lange M, Snieder H, MacGregor AJ, Swaminathan R, Thakker RV, Spector TD Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion, and vitamin D and parathyroid hormone regulation. *J Bone Miner Res* 16:371–378, 2001
 16. Gueguen R, Jouanny P, Guillemin F, Kuntz C, Pourel J, Siest G Segregation analysis and variance components analysis of bone mineral density in healthy families. *J Bone Miner Res* 12:2017–2022, 1995
 17. Deng HW, Chen WM, Recker S, Stegman MR, Li JL, Davies KM, Zhou Y, Deng H, Heaney R, Recker RR Genetic determination of Colles' fracture and differential bone mass in women with and without Colles' fracture. *J Bone Miner Res* 15:1243–1252,2000
 18. MacGregor AJ, Snieder H, Spector TD Genetic factors and osteoporotic fractures in elderly people. *BMJ* 320:1669–1670,2000
 19. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 367:284–287, 1994
 20. Uitterlinden AG, Weel AE, Burger H, Fang Y, van Duijn CM, Hofman A, van Leeuwen JP, Pols HA Interaction between the vitamin D receptor gene and collagen type I α 1 gene in susceptibility for fracture. *J Bone Miner Res* 16:379–385, 2001
 21. Ensrud KE, Stone K, Cauley JA, White C, Zmuda JM, Nguyen TV, Eisman JA, Cummings SR Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of fractures in older women. For the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 14:1637–1645, 1999
 22. Mann V, Hobson EE, Li B, Stewart TL, Grant SF, Robins SP, Aspden RM, Ralston SH A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J Clin Invest* 107:899–907, 2001
 23. Grant SFA, Reid DM, Blake G, Herd R, Fogelman I, Ralston SH Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 site in the collagen type I α 1 gene. *Nat Genet* 14:203–205, 1996
 24. Qureshi AM, McGuigan FE, Seymour DG, Hutchison JD, Reid DM, Ralston SH Association between COL1A1 Sp1 alleles and femoral neck geometry. *Calcif Tissue Int* 69:67–72, 2001
 25. Hampson G, Evans C, Pettitt RJ, et al. Bone mineral density, collagen type 1 alpha 1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. *Diabetologia.* 41:1314-1320, 1998
 26. Becherini L, Gennari L, Masi L, Mansani R, Massart F, Morelli A, Falchetti A, Gonnelli S,

- Fiorelli G, Tanini A, Brandi ML Evidence of a linkage disequilibrium between polymorphisms in the human estrogen receptor α gene and their relationship to bone mass variation in postmenopausal Italian women. *Hum Mol Genet* 9:2043–2050, 2000
27. Albagha OM, McGuigan FE, Reid DM, Ralston SH Estrogen receptor α gene polymorphisms and bone mineral density: haplotype analysis in women from the United Kingdom. *J Bone Miner Res* 16:128–134, 2001
 28. Mizunuma H, Hosoi T, Okano H, et al. Estrogen receptor gene polymorphism and bone mineral density at the lumbar spine of pre- and postmenopausal women. *Bone*;21:379-383,1997
 29. Yamada Y, Miyauchi A, Goto J, Takagi Y, Okuizumi H, Kanematsu M, Hase M, Takai H, Harada A, Ikeda K Association of a polymorphism of the transforming growth factor- β 1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res* 13:1569–1576, 1998
 30. Langdahl BL, Knudsen JY, Jensen HK, Gregersen N, Eriksen EF A sequence variation: 713–8delC in the transforming growth factor- β 1 gene has higher prevalence in osteoporotic women than in normal women and is associated with very low bone mass in osteoporotic women and increased bone turnover in both osteoporotic and normal women. *Bone* 20:289–294,1997
 31. Yamada Y, Miyauchi A, Takagi Y, Tanaka M, Mizuno M, Harada A Association of the C-509->T polymorphism, alone or in combination with the T869->C polymorphism, of the transforming growth factor- β 1 gene with bone mineral density and genetic susceptibility to osteoporosis in Japanese women. *J Mol Med* 79:149–156, 2001
 32. Rickard DJ, Hofbauer LC, Bonde SK, Gori F, Spelsberg TC, and Riggs BL. Bone morphogenetic protein-6 production in human osteoblastic cell lines: selective regulation by estrogen. *J Clin Invest* 101: 413-422, 1998
 33. Compston J. *Sex Steroids and Bone Physiol. Rev.* 81: 419-447, 2001
 34. Baylink DJ, Wergedal JE, Amaar Y, Srivastava AK, GuoR., and Mohan S. Lack of IGF-1 exaggerates the effect of calcium deficiency on bone accretion in mice *Endocrinology*, 144(11.: 4682 – 4689, 2003.
 35. Rivadeneira F, Houwing-Duistermaat J.J.,Vaessen N., Vergeer-Drop J.M, Hofman A., Pols H.A.P.,van Duijn C.M.,and Uitterlinden A.G. Association between an Insulin-Like Growth Factor I Gene Promoter Polymorphism and Bone Mineral Density in the Elderly: The Rotterdam Study *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88(8): 3878 – 3884,2003.
 36. Riggs B.L, Khosla S and Melton III L. J. *Sex Steroids and the Construction and Conservation of the Adult Skeleton, Endocr Rev* 23 (3): 279-302, 2002
 37. Oursler MJ, Osdoby P, Pyfferoen J, Riggs BL, Spelsberg TC Avian osteoclasts as estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:6613–6617, 1991
 38. Oursler MJ, Pederson L, Fitzpatrick L, Riggs BL Human giant cell tumors of the bone (osteoclastomas) are estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:5227–5231, 1994
 39. Braidman I, Baris C, Wood L, Selby P, Adams J, Freemont A, Hoyland J Preliminary evidence for impaired estrogen receptor- protein expression in osteoblasts and osteocytes from men with idiopathic osteoporosis. *Bone* 26:423–427, 2000
 40. Barkhem T, Carlsson B, Nilsson Y, Enmark E, Gustafsson JA, Nilsson S Differential response

- of estrogen receptor and estrogen receptor γ to partial estrogen agonists/antagonists. *Mol Pharmacol* 54:105–112, 1998
41. Hall JM, McDonnell DP The estrogen receptor γ -isoform (ER γ) of the human estrogen receptor modulates ER transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology* 140:5566–5578, 1999
 42. Bord S, Horner A, Beavan S, Compston J Estrogen receptors and γ are differentially expressed in developing human bone. *Endocrinology* 86:2309–2314, 2001
 43. Arts J, Kuiper GG, Janssen JM, Gustafsson JA, Lowik CW, Pols HA, Van Leeuwen JP Differential expression of estrogen receptors and γ mRNA during differentiation of human osteoblast SV-HFO cells. *Endocrinology* 138:5067–5070, 1997
 44. Colvard DS, Eriksen EF, Keeting PE, Wilson EM, Lubahn DB, French FS, Riggs BL, Spelsberg TC Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:854–857, 1989
 45. Pederson L, Kremer M, Judd J, Pascoe D, Spelsberg TC, Riggs BL, Oursler MJ Androgens regulate bone resorption activity of isolated osteoclasts in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:505–510, 1999
 46. Kasperk CH, Wergedal JE, Farley JR, Linkhart TA, Turner RT, Baylink DJ Androgens directly stimulate proliferation of bone cells in vitro. *Endocrinology* 124:1576–1578, 1989
 47. Kasperk C, Fitzsimmons R, Strong D, Mohan S, Jennings J, Wergedal J, Baylink D Studies of the mechanism by which androgens enhance mitogenesis and differentiation in bone cells. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1322–1329, 1990
 48. Benz DJ, Haussler MR, Thomas MA, Speelman B, Komm BS High-affinity androgen binding and androgenic regulation of 1(I)-procollagen and transforming growth factor- γ steady state messenger ribonucleic acid levels in human osteoblast-like osteosarcoma cells. *Endocrinology* 128:2723–2730, 1991
 49. Gori F, Hofbauer LC, Conover CA, Khosla S Effects of androgens on the insulin-like growth factor system in an androgen-responsive human osteoblastic cell line. *Endocrinology* 140:5579–5586, 1999
 50. Smith E P., Boyd J, Frank G R., Takahashi H, Cohen R M., Specker B, Williams T C Lubahn D B., and Korach K S. Estrogen Resistance Caused by a Mutation in the Estrogen Receptor Gene in a Man. *N Engl J Med*;331(16):1056-1061,1994
 51. Soule SG, Conway G, Prevelic GM, Prentice M, Ginsburg J, Jacobs HS. Osteopenia as a feature of the androgen insensitivity syndrome *Clin Endocrinol(Oxf)*. 43(6):617-675, 1995
 52. Marcus R, Leary D, Schneider D, Shane E, Favus M, Quigley C. The contribution of testosterone to skeletal development and maintenance :Lessons from the androgen insensitivity syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 85:1032–1037, 2000
 53. Mizununa H, Soda M, Okano H, Kagammi I, Miyamoto S, Ohsawa MY. Changes in bone density after orchidectomy and hormone replacement therapy in individuals with androgen insensitivity syndrome. *Hum Reprod* 13:(10): 2816-2818,1998
 54. Bilezikian J, Morishima A, Bell J, Grumbach M. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med*;339(9):599-603,1998

55. Soyka L A., Fairfield W. P. and Klibanski A Hormonal Determinants and Disorders of Peak Bone Mass in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3951-3963, 2000
56. Finkelstein JS, Neer RM, Biller BM, Crawford JD, Klibanski A Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med*; 326(9):600 -604, 1992
57. White CM, Hergenroeder AC, Klish WJ. Bone Mineral Density in 15–21 year old Eumenorrheic and amenorrheic subjects. *Am J Dis Child.* 146:31–35, 1992
58. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, et al. Osteoporosis in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Ann Intern Med.* 106:354–361, 1987
59. Hogler W, Briody J, Moore B, Garnett S, Wen Lu P, Cowell C Importance of Estrogen on bone health in Turner syndrome :a cross-sectional and longitudinal study using dual –energy X ray absorptiometry *J Clin Endocrinol Metab* 89: 193-199, 2004
60. Neely EK, Marcus R, Rosenfield RG, Bachrach LK. Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic. *J Clin Endocrinol Metab.* 76:861–866, 1993
61. Bakalov VK, Chen ML, Baron J, Hanton LB, Reynolds JC, Stratakis K, Bondy CA. Bone mineral density in Turner syndrome. *Am J Med.* 115:259-264, 2003
62. Suganuma N, Furuhashi M, Hirooka T, Moriwaki T, Hasegawa Y, Ogawa M. Bone mineral density in adult patients with Turner syndrome :Analyses of the effectiveness of GH and ovarian steroid hormone replacement therapies. *Endocr J* 50:3:263-269, 2003
64. DeRosa M, Paesano L, Nuzzo V, Zarrilli S, Del Puente A, Oriente P, Lupoli G Bone mineral density and bone markers in hypogonadotropic and hypergonadotropic hypogonadal men after prolonged testosterone treatment *J Endocrinol Invest.* 24(4)246-252, 2001
65. Vanderschueren D, Vandendput L, Boonen S, Lindberg M, Bouillon R, Ohlsson C Androgens and bone. *Endocr Rev* 25:389-425, 2004
66. Miller KK. and Klibanski A. Amenorrheic Bone Loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 84, (6), 1775-1783, 1999
67. Biller BMK, Coughlin JF, Saxe V, Schoenfeld D, Spratt DI, Klibanski A. Osteopenia in women with hypothalamic amenorrhea: a prospective study. *Obstet Gynecol.* 78:996–1001, 1991
68. Drinkwater B, Nilson K, Chesnut 3rd C, Bremner W, Shainholtz S, Southworth M. Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes. *N Engl J Med.* 311:277–281, 1984
69. Jones K, Ravnikar V, Tulchinsky D, Schiff I. Comparison of bone density in amenorrheic women due to athletics, weight loss, and premature menopause. *Obstet Gynecol.* 66:5–8, 1985
70. Suh B, Liu J, Berga S, Quigley M, Laughlin G, Yen S. Hypercortisolism in patients with functional hypothalamic-amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 66:733–739, 1988.
71. Michelson D, Stratakis C, Hill L, et al. Bone mineral density in women with depression. *N Engl J Med.* 335:1176–1181, 1996.
72. Soyka LA, Grinspoon S, Levitsky L, Herzog DB, Klibanski A. The effects of anorexia on bone metabolism in female adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4489-4496, 1999.
73. Misra M, Miller KK, Bjornson J, Hackman A, Aggarwal A, Chung J, Ott M, Herzog DB., Johnson ML. and Klibanski A. Alterations in Growth Hormone Secretory Dynamics in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa and Effects on Bone Metabolism *J Clin Endocrinol Metab* 88, 5615-5623, 2003

74. Misra M, Miller KK, Almazan C, Ramaswamy K, Lapchareonsap W, Worley M, Neubauer G, Herzog DB. and Klibanski A. Alterations in Cortisol Secretory Dynamics in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa and Effects on Bone Metabolism *J Clin Endocrinol Metab* 89, 4972-4980, 2004
75. Soyka LA., Misra Ma, Frenchman A, Miller K K., Grinspoon S, Schoenfeld DA. and Klibanski A Abnormal Bone Mineral Accrual in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa *J Clin Endocrinol Metab.* 87, 4177-4185,2002
76. Pantazi H and Papapetrou PD. Changes in Parameters of Bone and Mineral Metabolism during Therapy for Hyperthyroidism *J Clin Endocrinol Metab* 85,3, 1099-1106, 2000
77. Olivieri N. The β -Thalassemias, *N Engl J Med.*341 (2) 99-108,1999
78. Poortakul P,Hungspringes S,Fucharoen S. Relation between erythropoiesis and bone metabolism and thalassemia *N Engl J Med* 304(24) 1470-1473,1981
79. Ebina, Y., Okada, S., Hamazaki, S., Toda, Y. & Midorikawa O Impairment of bone formation with aluminum and ferric nitrolotriacetate complexes. *Calcif Tiss Intern*, 48, 28-36, 1991
80. de Vernejoul, M.C., Pontillart, A., Cywiner, C., Morieux, C., Bielakoff, I., Modrowski, D. & Miravet, L. Effects of iron overload on bone remodeling in pigs. *Am J Path*, 116, 377-384, 1984.
81. Καρπούζου Α, Κυραγιάννη Τ., Πατεράκης Θ., Αργυρού Β., Συρίου Β, Αναπλιώτου Μ. Δεκαετής εκτίμηση της αποτελεσματικότητας Θεραπείας Ορμονικής Υποκατάστασης στην BMD ασθενών με Ομόζυγο Μεσογειακή Αναιμία. 29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού (ελεύθερη ανακοίνωση). Ιωάννινα 21-24/ 3/ 2002
82. de Vernejoul, M.C., Girot, R., Geuris, I., Cancela, L., Bang, S., Bielakoft, I., Mantalena C., Goldberg D. & Miravet, L. Calcium phosphate metabolism and bone disease in patients with homozygous thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab* 54, 276-281, 1982
83. Anapliotou MLG., Kastanias IT., Psara P, Evangelou E, Liparaki M and Dimilriou P The contribution of hypogonadism to the development of osteoporosis in thalassaemia major: new therapeutic approaches *Clinical Endocrinology* 42, 279-287, 1995
84. Αναπλιώτου Μ., Ταμουρίδης Ν., Καρπούζου Α., Ζωντανός, Φ Χαλκιάς Χ., Κοντογιάννη Κ. Αντίσταση στην Ινσουλίνη σταθερό γνώρισμα της Μεσογειακής Αναιμίας, 27^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού (ελεύθερη ανακοίνωση) Κύπρος 23-25/ 3/ 2000
85. Herington AC, Werther GA, Matthews RN, Burger HGH, Studies on the possible mechanism for deficiency of IGF-1 in thalassemia major *J Clin Endocrinol Metab* 52:393-398,1981
86. Chow LH., Frei IV, Hodsman, AA. & Valberg, L.S. () Low serum 25-hydroxyvitamin D in hereditary haemochromatosis: relation to iron status. *Gastroenterology*, 88, 865-869, 1985