



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ «Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΜΗΝΗ ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΓΑΘΟΚΛΕΙΑ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ

*«ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΔΟΜΗΣ ΜΕ pQCT, TBS, DXL ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΤΕΛΗΣ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗ»*

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΠΟΥΛΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2017

Περιεχόμενα:

Βιογραφικό σημείωμα	III
Πίνακας εικόνων	IV
Πίνακες	IV
Περίληψη	V
Πρόλογος	VI
Εισαγωγή	1
Κεφάλαιο 1: Ατελής Οστεογένεση	1
Γενικά	1
Τύποι και κλινικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα	5
Κληρονομικότητα	8
Διάγνωση	9
Θεραπεία	10
Κεφάλαιο 2: Μέθοδοι και υλικά αξιολόγησης οστικής μάζας	15
DEXA, DXL	15
pQCT	21
TBS	29
Κεφάλαιο 3: Μελέτη αξιολόγησης της μικροαρχιτεκτονικής και αποτελέσματα	33
HR-p QCT	36
aBMD με DEXA και DXL	37
TBS	37
Αποτελέσματα	38
Συζήτηση-Συμπεράσματα	43
Βιβλιογραφία	47

Βιογραφικό σημείωμα:

Αποφοίτησα από την Ιατρική σχολή των Ιωαννίνων το 2010.

Ολοκλήρωσα τον χρόνο pre-registration στο Γενικό Νοσοκομείο Λεμεσού στην Κύπρο κι ακολούθως άρχισα την ειδικότητα Γενικής Χειρουργικής στο Γενικό Νοσοκομείο της Ρόδου.

Συνέχισα την ειδικότητά μου στην Ορθοπαιδική Χειρουργική στο ΓΝΡόδου .

Εργάστηκα στο Mid Western Regional Hospital of Limerick στην Ιρλανδία ως SHO.

Ολοκλήρωσα την ειδικότητά μου στην Ορθοπαιδική Χειρουργική στο Γενικό Νοσοκομείο Κ.Α.Τ Αθηνών , καθώς και στο Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Αγία Σοφία στα πλαίσια της Παιδοορθοπαιδικής.

Πίνακας εικόνων:

Εικόνα 1: Απεικόνιση οστού σε υγιή άτομα και σε άτομα με ΑΟ _____	1
Εικόνα 2: Παραμορφώσεις σκελετού σε άτομα με ΑΟ _____	3
Εικόνα 3: Εξωσκελετικές διαταραχές ΑΟ _____	4
Εικόνα 4: Απεικόνιση εικόνων DEXA _____	18
Εικόνα 5: Απεικόνιση φλοιώδους και σπογγώδους οστού με QCT _____	22
Εικόνα 6: Εικόνα εγγύς μηριαίου με QCT _____	23
Εικόνα 7: Εικόνες HR-pQCT κερκίδος _____	27
Εικόνα 8: Μικροαρχιτεκτονική οστού _____	30
Εικόνα 9: Σχετικός κίνδυνος TBS _____	32
Εικόνα 10: Σαρώσεις HR-p QCT κερκίδος και κνήμης _____	41
Εικόνα 11: Απώλεια σπογγώδους οστού σε ΑΟ με HR-p QCT _____	41

Πίνακες:

Πίνακας 1: Ταξινόμηση Sillence _____	2
Πίνακας 2: T-score με DEXA _____	19
Πίνακας 3: Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών που έλαβαν διφωσφονικά _____	38
Πίνακας 4: ν BMD και μικροαρχιτεκτονική, καθορισμένη με HR- p QCT _____	39

Περίληψη:

Η απώλεια οστικής μάζας και η δομική αλλοίωση στην ατελή οστεογένεση, διαγιγνώσκεται σήμερα από διπλής ενέργειας απορροφησιομετρία ακτίνων X (DXA). Ωστόσο, η DXA δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με την μικροδομή των οστών, η οποία αποτελεί καθοριστικό παράγοντα της αντοχής των οστών. Οι πρόσφατες εξελίξεις στην απεικόνιση επιτρέπουν την εκτίμηση της οστικής μικροδομής in vivo με τη χρήση υψηλής ανάλυσης περιφερικής ποσοτικής υπολογιστικής τομογραφίας (HR-pQCT). Από αυτά τα δεδομένα, νέες τεχνικές επεξεργασίας εικόνων μπορούν να εφαρμοστούν για τον χαρακτηρισμό της ποιότητας του οστού και της αντοχής.

Σκοπός της μελέτης, είναι ο προσδιορισμός της μικροαρχιτεκτονικής του οστού, σε ενήλικες ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή ατελή οστεογένεση (ΑΟ), χρησιμοποιώντας τα εξής διαγνωστικά μέσα:

- α) υψηλής ευκρίνειας περιφερική ποσοτική αξονική τομογραφία (HR-p QCT)
- β) σκορ σπογγώδους οστού (TBS)
- γ) οστική πυκνότητα (BMD) με DXL(DEXA με χρήση laser) στην πτέρνα.

Ανευρέθηκε ότι ιδιαίτερα η μικροαρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού και η οστική πυκνότητα ήταν διαταραγμένες σε ασθενείς με ατελή οστεογένεση, κάτι που υποστηρίζεται από τις μετρήσεις με TBS, DXL και HR-p QCT.

Πρόλογος:

Η ατελής οστεογένεση, χαρακτηρίζεται από ψηλό καταγματικό κίνδυνο, αλλά όχι απαραίτητα από χαμηλή οστική πυκνότητα. Ο κύριος στόχος αυτής της μελέτης είναι να προσδιορίσει την μικροαρχιτεκτονική του οστού και την οστική πυκνότητα σε διαφορετικά οστικά σημεία της ΑΟ.

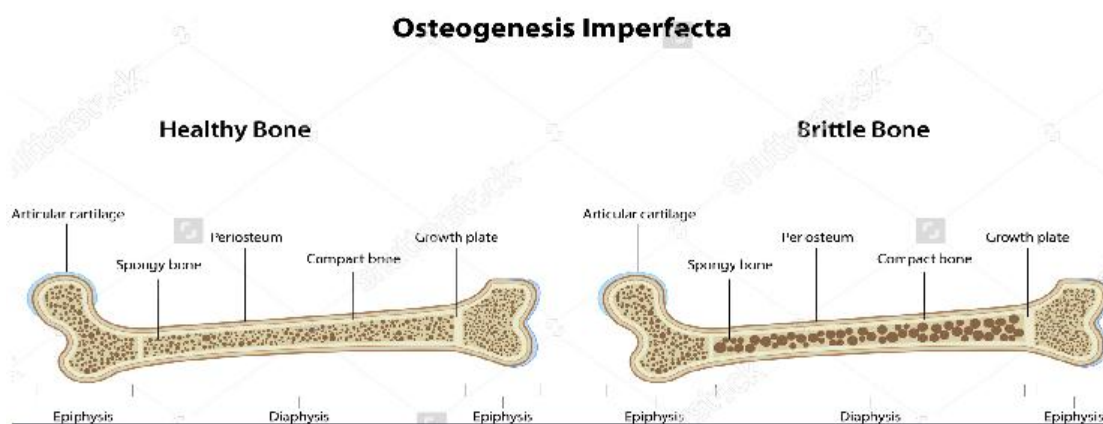
Η οστική πυκνότητα του σπογγώδους οστού και η μικροαρχιτεκτονική ήταν σημαντικά διαταραγμένες σε ασθενείς με ΑΟ-I και ΑΟ ΙΙΙ-ΙV. Χαμηλές τιμές TBS και DXL και οι συσχετίσεις τους με παράμετρους της HR-p QCT, υποστηρίζουν αυτό το αποτέλεσμα.

Εισαγωγή:

1^ο κεφάλαιο: Ατελής Οστεογένεση

Η ατελής οστεογένεση (Osteogenesis imperfecta, OI) ή οστεοψαθύρωση (Brittle Bone Disease ή Vrolik Syndrome)¹, είναι μια γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την ευθραστότητα που εμφανίζουν τα οστά, από ελάχιστη ή καμία προφανή αιτία. Δεν εμφανίζει φυλετική προτίμηση, ενώ είναι ανεξάρτητη φύλου. Προκαλείται από ανωμαλία στο κολλαγόνο τύπου 1 (COL1A1 στο χρωμόσωμα 17, COL1A2 στο χρωμόσωμα 7) ή από πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν με το κολλαγόνο τύπου 1.

Συγκεκριμένα, στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών με ατελή οστεογένεση, υπάρχει μετάλλαξη σε ένα από τα δύο γονίδια που κωδικοποιούν τις αλυσίδες [pro α1(I) και pro α2(I)] του κολλαγόνου τύπου I, COL1A1 και COL1A2, που βρίσκονται στα χρωμοσώματα 17 (17q21.31-q22.05) και 7 (7q22.1), αντίστοιχα.⁴⁷ Το αποτέλεσμα των παραπάνω μεταλλάξεων είναι είτε η μειωμένη παραγωγή φυσιολογικού κολλαγόνου τύπου I (τύπος I A.O.), είτε η σύνθεση παθολογικού κολλαγόνου τύπου I (τύποι II, III, IV). Στους ασθενείς με A.O. τύπου V, VI, VII δεν παρατηρούνται μεταλλάξεις που να σχετίζονται με τα γονίδια που κωδικοποιούν το κολλαγόνο τύπου I. Η νόσος κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα ή υπολειπόμενο χαρακτήρα με γονεϊκό μωσαϊκισμό.



Εικόνα 1: Απεικόνιση οστού σε υγιή άτομα (ΑΡ) και σε άτομα με ΑΟ(ΔΕΞ).

Η ατελής οστεογένεση, χαρακτηρίζεται από αυξημένη ευθραυστότητα οστών, επαναλαμβανόμενα κατάγματα και εξωσκελετικές διαταραχές όπως ατελής οδοντογένεση, μειωμένη ακοή, μπλε σκληρούς χιτώνες των ματιών.

Η πρώτη προσπάθεια ταξινόμησης έγινε από τους Sillence και συν.(1979) σε τέσσερις κλινικές κατηγορίες (τύποι I, II, III, IV).^{2,8} Στη συνέχεια, οι Glorieux και συν. (2002) περιέγραψαν τρεις επιπρόσθετες κλινικές κατηγορίες (τύποι V, VI, VII). Οι κατηγορίες αυτές παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση στην σοβαρότητα της ασθένειας από άτομο σε άτομο.

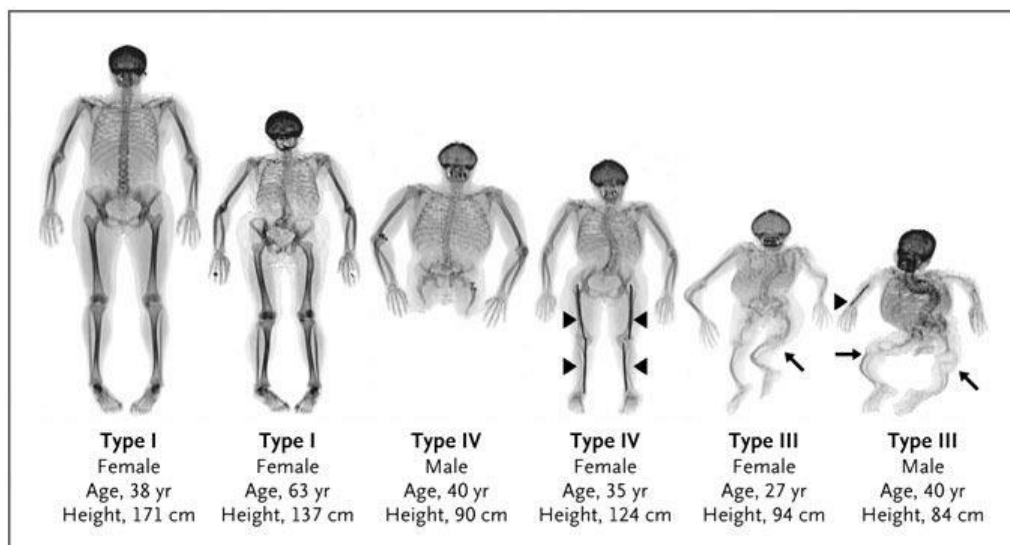
Μέχρι σήμερα, έχουν αναγνωριστεί 12 τύποι αυτοσωματικής και υπολειπόμενης ΑΟ, μέσω γενετικού ελέγχου.^{3,4} Έχουν αναγνωριστεί πάνω από 1.500 μεταλλάξεις στο COLIA1 ή COLIA2 γονίδιο, για αυτοσωματικά επικρατή τύπο ΑΟ. Εν αντιθέση, (5,6,7) σπάνιες υπολειπόμενες μορφές ΑΟ, προκαλούνται από ανεπάρκεια πρωτεινών όπως CTRAP, LEPRE1, PPIB, FKB10, SERPINH1.

Παρόλο που ο αριθμός των ατόμων που επηρεάζονται με ατελή οστεογένεση στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι άγνωστος, η καλύτερη εκτίμηση προτείνει τουλάχιστον 20.000 και ενδεχομένως έως 50.000 άτομα.

Type	Mode of inheritance	Stature	Fracture	Deformity level	Sclera	Dentinogenesis imperfecta	Lethality
I	AD	Normal stature	Most of the fractures occur during the preschool years and are less common after puberty	Moderate	Blue sclera	Absent or present	Nonlethal
II	AD parental mosaicism	—	Exhibits extreme bone fragility and frequent fractures, which may occur during delivery	Severe	Blue sclera	Present	Many patients are still born and 90% of patients die before 4 weeks of age
III	AD	Short	Fractures may be present at birth	Progressively deforming	Normal or pale blue at birth; fades with age	Present	The majority of affected individuals die during childhood, usually from cardiopulmonary complications caused by kyphoscoliosis
IV	AD	Short	Fractures present during childhood and decreases after puberty	Mild to moderate	Normal or pale blue at birth; fades with age	Present or absent	Nonlethal

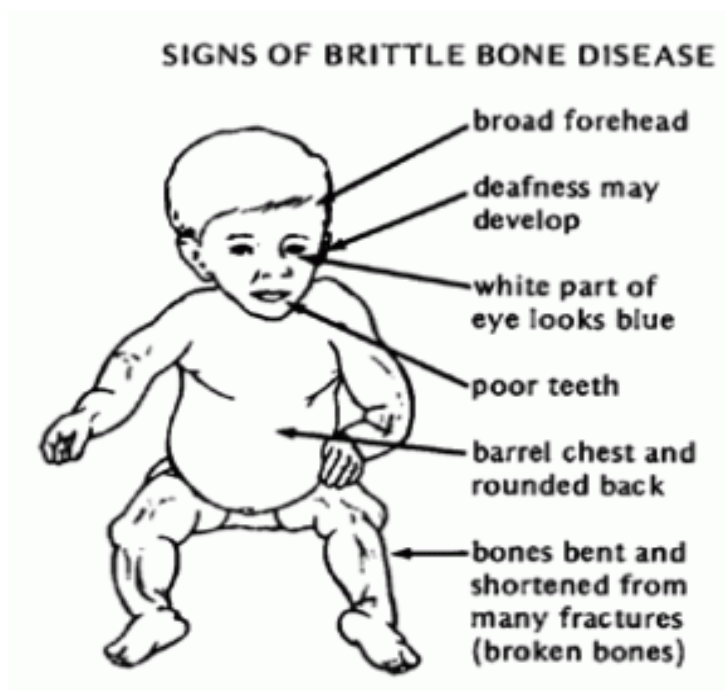
AD: Autosomal dominant

Πίνακας 1: Sillence ταξινόμηση ατελούς οστεογένεσης (Τύποι 1,2,3,4).⁶



Εικόνα 2: Παραμορφώσεις σκελετού σε άτομα με ΑΟ, ανάλογα με τον τύπο πάθησης.





Εικόνα 3: Εξωσκελετικές διαταραχές ΑΟ (μπλε σκληρός ματιών, διαταραχές ακοής, τριγωνικό προσωπείο, χαμηλό ανάστημα, ατελής οδοντογένεση).

Τύποι και κλινικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα:

Τύπος I:

Κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατή χαρακτήρα. Ο πιο κοινός και ηπιότερος τύπος ατελούς οστεογένεση, με οστά που έχουν τάση να σπάνε. (9,10) Τα περισσότερα κατάγματα εμφανίζονται πριν από την εφηβεία. Οι ασθενείς έχουν κανονικό ή σχεδόν κανονικό ανάστημα. Εμφανίζουν χαλαρές αρθρώσεις και χαμηλό μυϊκό τόνο.

Ο σκληρός χιτώνας των ματιών συνήθως έχει μια μπλε, πορφυρή, ή γκρίζα απόχρωση. Έχουν χαρακτηριστικό τριγωνικό πρόσωπο.

Ενώ υπάρχει τάση για κύρτωση της σπονδυλικής στήλης, παρατηρείται ελάχιστη ή και καθόλου παραμόρφωση των οστών.

Πιθανή είναι η απώλεια ακοής, αρχίζοντας συχνά στην πρόωρη δεκαετία των 20 ή τη δεκαετία των 30.

Υποδιαιρείται σε υποτύπους Α και Β, ανάλογα με την συνύπαρξη ή όχι ατελούς οδοντογένεσης αντίστοιχα.

Η δομή του κολλαγόνου είναι κανονική, αλλά η ποσότητα είναι ανεπαρκής.

Τύπος II:

Η σοβαρότερη μορφή. Συχνά θανατηφόρος κατά τη γέννηση ή αμέσως μετά, κυρίως λόγω αναπνευστικών προβλημάτων. (11,12) Τα τελευταία χρόνια, μερικοί άνθρωποι με τον τύπο II, έχουν επιζήσει για μερικά έτη.

Παρατηρούνται πολυάριθμα κατάγματα και σοβαρή παραμόρφωση των οστών.

Έχουν κοντό ανάστημα με υπανάπτυκτους πνεύμονες.

Η δομή του κολλαγόνου δεν είναι η κανονική.

Τύπος III:

Εύκολα κατάγματα. Συχνά παρατηρούνται κατάγματα και κατά τη γέννηση, ενώ οι ακτίνες X μπορούν να αποκαλύψουν θεραπευμένα κατάγματα που εμφανίστηκαν πριν από τη κύηση. Οι ασθενείς έχουν κοντό ανάστημα.

Ο σκληρός των ματιών συνήθως έχει μια μπλε, πορφυρή, ή γκρίζα απόχρωση.

Οι αρθρώσεις είναι χαλαρές και παρατηρείται φτωχή ανάπτυξη μυών στα χέρια και τα πόδια.

Βαρελοειδές το σχήμα του θώρακα.

Τριγωνικό προσωπείο.

Πιθανά αναπνευστικά προβλήματα.

Τάση για κύρτωση της σπονδυλικής στήλης και παραμόρφωση των οστών είναι συχνά σοβαρή.

Πιθανώς εύθραυστα δόντια και πιθανή απώλεια ακοής.

Η δομή του κολλαγόνου δεν είναι η κανονική.

Τύπος IV:

Μεταξύ του τύπου I και του τύπου III σε σοβαρότητα.

Παρατηρούνται εύκολα κατάγματα, τα περισσότερα πριν από την εφηβεία. Οι ασθενείς έχουν χαμηλότερο ανάστημα από το μέσο όρο.

Ο σκληρός των ματιών είναι άσπρος ή σχεδόν άσπρος (δηλαδή, κανονικός στο χρώμα).

Ήπια έως μέτρια παραμόρφωση των οστών και τάση για κύρτωση της σπονδυλικής στήλης.

Βαρελοειδές σχήμα θώρακα, τριγωνικό προσωπείο.

Πιθανώς εύθραυστα δόντια και πιθανή απώλεια ακοής.

Η δομή του κολλαγόνου δεν είναι η κανονική.

Τύπος V:

Χαρακτηρίζεται από την παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού οστικής ευθραστότητας και στις περισσότερες περιπτώσεις έχει αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα κληρονομικότητας, με τουλάχιστον ένα επεισόδιο σχηματισμού τύλου (60% των ασθενών), περιορισμό στον πρηνισμό/υπτιασμό του ενός ή/και των δυο άνω άκρων. Ακτινολογικά χαρακτηρίζεται από ασβεστοποίηση της μεσόστεης μεμβράνης, ανωμαλίες των σπονδύλων, παρουσία τυλώδους σχηματισμού, σχηματισμό βορμιανών οσταρίων και εξάρθρωσης της κεφαλής της κερκίδας.

Τύπος VI:

Πρόκειται για διαταραχή της μετάλλωσης του οστού. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία συμπιεστικών καταγμάτων των πλευρών, χαμηλή οστική πυκνότητα οσφυϊκής περιοχής, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης ορού (παρόμοια με την ALP των ασθενών-ίδιας ηλικίας-με A.O τύπου IV), ενώ οι άλλοι βιοχημικοί δείκτες είναι στα φυσιολογικά όρια.

Στη μαγνητική απεικόνιση (MRI) των πασχόντων άνω ή/και κάτω άκρων παρατηρείται ραιβότητα και συνήθως πρόσκρουση της κοτύλης (protrusion acetabuli).

Τύπος VII:

Χαρακτηρίζεται από την παρουσία καταγμάτων ήδη από τη γέννηση, μπλε σκληρούς, πρώιμη παραμόρφωση των κάτω άκρων, ραιβά ισχία και οστεοπενία. Η ριζομελία (rhizomelia) αποτελεί σταθερό εύρημα. Η νόσος εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 3p22-24.1, περιοχή που είναι εκτός των τυπικών για του τύπου I κολλαγόνου γονίδια.

Κληρονομικότητα

Η πάθηση αυτή κληρονομείται με την επικρατούσα κληρονομικότητα, που σημαίνει αν ένας από τους γονείς έχει την νόσο, οι πιθανότητες για κάθε νεογέννητο είναι 50% να έχει και αυτό την πάθηση. Σε μερικές περιπτώσεις όμως, οι γονείς είναι φυσιολογικοί, αλλά το παιδί γεννιέται με τη νόσο. Αυτή η περίπτωση, οφείλεται σε μετάλλαξη κάποιου γονιδίου που με τη σειρά της κληρονομείται και αυτή με τον επικρατούντα χαρακτήρα. ¹³

Τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την κωδικοποίηση και παράγωγή του κολλαγόνου είναι το COL1A1 στο χρωμόσωμα 17 ή το COL1A2 στο χρωμόσωμα 7. Το ελάττωμα αυτό στα γονίδια διαταράσσει την παραγωγή του κολλαγόνου, με αποτέλεσμα το κολλαγόνο που παράγεται, είτε να είναι πολύ λίγο αλλά φυσιολογικό στην δομή του, είτε να είναι φυσιολογικό σε ποσότητα αλλά κακής δομικής ποιότητας. Σε μερικές περιπτώσεις υπάρχει συνδυασμός και των δύο αλλά και άλλων παραγόντων που εξηγεί και την πολυπλοκότητα των συμπτωμάτων (μωσαϊκισμός).

Υπάρχουν παιδιά που γεννιούνται με ατελή οστεογένεση ακόμα κι αν δεν υπάρχει κανένα οικογενειακό ιστορικό. Σε αυτά τα παιδιά, η γενετική ατέλεια εμφανίστηκε ως αυθόρμητη μετάλλαξη. Επειδή η ατέλεια, είτε κληρονομουμένη είτε λόγω μιας αυθόρμητη μετάλλαξης, είναι κυρίαρχη, ένα άτομο με ατελή οστεογένεση έχει μια πιθανότητα 50 τοις εκατό να περάσει την διαταραχή σε κάθε ένα από τα παιδιά του/της. Οι γενετιστές μπορούν να βοηθήσουν τους ανθρώπους με ατελή οστεογένεση και τα μέλη της οικογένειας τους να καταλάβουν περαιτέρω τη γενετική της ατελούς οστεογένεσης και τις πιθανότητες της επανάληψης, και να βοηθήσουν στην προ-γενετική διάγνωση για εκείνους που το επιθυμούν.

Διάγνωση

Η διάγνωση είναι ξεκάθαρη σε κάθε θετικό οικογενειακό ιστορικό ή παρουσία κλινικών ευρημάτων (κατάγματα και εξωσκελετικές εκδηλώσεις). ¹²

Σε αμφίβολες περιπτώσεις, η διάγνωση τίθεται με βιοψία δέρματος και με DNA ανάλυση από λευκοκύτταρα περιφερικού αίματος. Αυτές οι χρωμοσωμικές εξετάσεις αποκαλύπτουν το 90% των περιπτώσεων. Παρόλα αυτά, η απουσία μεταλλάξεων για το κολλαγόνο τύπου I δεν αποκλείει τη νόσο.

Η διαφορική διάγνωση της A.O. περιλαμβάνει:

- Σύνδρομο Bruck.
- Σύνδρομο οστεοπορωτικού ψευδογλοιώματος.
- Πανοστική ινώδη δυσπλασία.
- Ιδιοπαθή υπερφωσφατασία (νεανική νόσος Paget).
- Υποφωσφατασία.
- Σύνδρομο Cole-Carpenter.
- Ιδιοπαθή νεανική οστεοπόρωση.
- Εγχονδρομάτωση
- Κακοποίηση.

Θεραπευτική προσέγγιση

Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με Α.Ο. περιλαμβάνει φυσιοθεραπεία, ορθοπαιδική χειρουργική υποστήριξη και αποκατάσταση, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής τους χωρίς όμως να μεταβάλλεται η οστική ευθραυστότητα. Το κενό αυτό, προσπαθεί να καλύψει η φαρμακευτική αγωγή με τα *διφωσφονικά*. Στο παρελθόν έχουν γίνει διάφορες θεραπευτικές προσπάθειες με χορήγηση ορμονών (καλσιτονίνη, οιστρογόνα, ανδρογόνα, κορτιζόνη και θυροξίνη), βιταμινών (Α, C, D), μεταλλικών στοιχείων (αργίλιο, ασβέστιο, φθόριο, μαγνήσιο, φωσφόρος και στρόντιο) χωρίς επιτυχία. Τα διφωσφονικά είναι συνθετικά ανάλογα του πυροφωσφορικού οξέως στα οποία ένα άτομο οξυγόνου έχει αντικατασταθεί με ένα άτομο άνθρακα (P-C-P), ενώ έχουν μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής (αποβάλλονται από το σκελετό για αρκετά έτη). Παρεμβαίνουν στη μεταβολική οδό βιοσύνθεσης της χοληστερόλης των οστεοκλαστών, αναστέλλοντας τη λειτουργία τους, χωρίς να έχει πλήρως διελευκανθεί ο ρόλος τους. Οι δράσεις των διφωσφονικών είναι δυνατό να εξετασθούν σε 3 επίπεδα: ιστικό, κυτταρικό και μοριακό.

Σε ιστικό επίπεδο η δράση όλων των διφωσφονικών φαίνεται να είναι η ελάττωση του οστικού μεταβολισμού. Στο επίπεδο των μεμονωμένων μονάδων ανακατασκευής, μάλλον υπάρχει μια θετική ισορροπία: ο σχηματισμός υπερτερεί της απορρόφησης.

Στο κυτταρικό επίπεδο φαίνεται-για την ώρα- να υπάρχει μια γενικότερη συμφωνία, ότι ο τελικός στόχος της δράσης (άμεσος ή έμμεσος) των διφωσφονικών είναι η οστεοκλάστη. Τα διφωσφονικά θα μπορούσαν να ελαττώσουν την οστεοκλαστική οστική απορρόφηση μέσω :

- α) της αναστολής της εμφάνισης των οστεοκλαστών στην οστική επιφάνεια
- β) της αναστολής της οστεοκλαστικής δραστηριότητας στην οστική επιφάνεια
- γ) της ελάττωσης του χρόνου ζωής των οστεοκλαστών και
- δ) του επηρεασμού διαλυτότητας του οστού (δηλ. του υποστρώματος).

Στο μοριακό επίπεδο φαίνεται ότι το τοπίο είναι αρκετά θολό. Έχουν αναπτυχθεί δύο βασικές θεωρίες :

α) τα διφωσφονικά επιδρούν σε έναν επιφανειακό υποδοχέα και/ή

β) τα διφωσφονικά “προσλαμβάνονται” από το οστικό κύτταρο, οπότε και αντιδρούν με κάποιο ένζυμο ή άλλο ενδοκυττάριο μόριο, επηρεάζοντας τον κυτταρικό μεταβολισμό .

Οι άμεσοι στόχοι της θεραπείας με τα διφωσφονικά είναι η μείωση της συχνότητας των καταγμάτων, η ανακούφιση από το χρόνιο άλγος και την κόπωση, η βελτίωση της κινητικότητας, η πρόληψη των παραμορφώσεων των μακρών οστών και σπονδύλων. Η χορήγησή τους επιφέρει πάχυνση του οστικού φλοιού, με αύξηση του αριθμού των οστεοδοκίδων, αύξηση της οστικής πυκνότητας και αύξηση του ύψους των σωμάτων των σπονδύλων. (23,24,25)

Οι παρενέργειες της θεραπείας όπως έχουν περιγραφεί και παρατηρηθεί είναι:

1. Αντίδραση «δίκην γρίπης», κυρίως μετά την πρώτη έγχυση διφωσφονικών, η οποία περιλαμβάνει πυρετό, εξάνθημα, γαστρεντερικές διαταραχές, συνοδευόμενη από λεμφοπενία, αύξηση του TNFa, αύξηση της IL-6
2. Αύξηση βάρους σώματος, που μπορεί να οδηγήσει σε παχυσαρκία. Φαίνεται ότι τα διφωσφονικά έχουν επίδραση στην κατανάλωση ενέργειας, όπως διαπιστώνεται από την ελάττωση της εφίδρωσης, ενώ η μείωση του αριθμού των καταγμάτων και του πόνου αυξάνει την όρεξη.
3. Ραγοειδίτιδα.
4. Μικροασβεστοποίηση των νεφρικών θηλών.
5. Οστεοπέτρωση, ως δοσοεξαρτώμενο δυσμενές αποτέλεσμα.
6. Άτυπα κατάγματα άνω πέρατος μηριαίου, έπειτα από πολυετή χορήγηση (κυρίως στην υποτροχαντήρια περιοχή).

Είναι σημαντικό να σημειωθεί η πρόσφατη έναρξη χρήσης των διφωσφονικών στη θεραπεία παιδιών με Α.Ο. κι έτσι δεν είναι εφικτό να προβλέψει κανείς τα απώτερα αποτελέσματα. Θεωρητικός κίνδυνος παραμένει η τερατογόνος δράση τους όταν χορηγούνται σε κορίτσια αναπαραγωγικής ηλικίας, λόγω της μακράς παραμονής του φαρμάκου στο σκελετό.

Ποιά κατηγορία ασθενών ωφελείται από τη χορήγηση των διφωσφονικών; Είναι προφανές ότι οι σοβαρές μορφές θα έχουν όφελος. Τι γίνεται όμως με τις ήπιες μορφές (λιγότερο από δύο κατάγματα το χρόνο, κανένα σπονδυλικό κάταγμα και καμία παραμόρφωση); Θα πρέπει με τη χορήγησή τους να εξασφαλίζεται το μέγιστο των πλεονεκτημάτων τους και να διατηρούνται στο ελάχιστο οι δυνητικές τους παρενέργειες. Επομένως, χρειάζεται συνεχής και συστηματική προσπάθεια και διεξαγωγή ελεγχόμενων πολυκεντρικών μελετών. Τονίζεται ότι τα διφωσφονικά δεν μεταβάλλουν το γενετικό υπόστρωμα της ατελούς οστεογένεσης και επομένως η εφαρμογή τους αποτελεί συμπτωματική θεραπεία.

Η επίδραση της αυξητικής ορμόνης σε συνδυασμό με τα διφωσφονικά, καθώς και η χορήγηση του συνθετικού N-τελικού τμήματος της παραθορμόνης [rhPTH(1-34):τεριπαρατίδη] ^(26,27,28) θα πρέπει να εξετασθούν σε ελεγχόμενα προγράμματα κλινικής εφαρμογής, έτσι ώστε η ερμηνεία των αποτελεσμάτων των μελετών να είναι στατιστικά ισχυρή. Σημειώνεται η εμφάνιση οστεοσαρκώματος σε αρουραίους οι οποίοι έλαβαν μεγάλες δόσεις τεριπαρατίδης από μικρή ηλικία. Σε πειραματικό επίπεδο παραμένουν η μεταμόσχευση μεσεγχυματικών κυττάρων καθώς και η παρεμβολή με ριβοένζυμα ιών στα μεταλλαγμένα γονίδια.

Σημαντικό χώρο μελέτης αποτελεί και ο μεταβολισμός του συνδετικού ιστού. Το πεδίο των βιοχημικών οστικών δεικτών εξελίσσεται ραγδαία με την ανάπτυξη μεθόδων προσδιορισμού μεγαλύτερης ευαισθησίας και ειδικότητας, όπως επίσης και οι κλινικές εφαρμογές τους στην εκτίμηση της οστικής μάζας.

Οι δείκτες οστικής παραγωγής, είναι:

- αλκαλική φωσφατάση (t-ALP)
- οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης (b-ALP)
- οστεοκαλσίνη (Oc)
- N-τελικό προπεπτίδιο προκολλαγόνου τύπου I (PINP)
- C-τελικό προπεπτίδιο προκολλαγόνου τύπου I (PICP) και

Οι δείκτες οστικής απορρόφησης, είναι:

- ανθεκτικό στο τρυγικό άλας κλάσμα της όξινης φωσφατάσης (TRAP 5b)
- C-τελικό τελοπεπτίδιο προκολλαγόνου τύπου I (ICTP)
- υδροξυπρολίνη (HYP)
- πυριδινολίνη (PYR) και δεοξυπυριδινολίνη (DPYR)
- N-τελοπεπτίδιο πολυμερών κολλαγόνου τύπου I (NTX)
- C-τελοπεπτίδιο πολυμερών κολλαγόνου τύπου I (CTX)

Αυτοί οι δείκτες, μπορούν δυνητικά να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση ασθενών με ατελή οστεογένεση. ⁴⁵

Βασικό ρόλο στη βιολογία των οστεοκλαστών διαδραματίζει κι ένα σύστημα κυτοκινών: ο παράγοντας νέκρωσης όγκου TNF-like ligand, οι ιντερλευκίνες (IL-1 IL-6, IL-15), ο ενεργοποιητής του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα (NF)-κΒ (RANKL), ο υποδοχέας του (RANK) και ο διαλυτός decoy (δόλωμα) υποδοχέας οστεοπροτεγερίνης (OPG).

Ο άξονας RANKL/RANK/OPG αποτελεί ρυθμιστικό σύστημα της ωρίμανσης, διαφοροποίησης, επιβίωσης, δραστηριοποίησης και απόπτωσης των οστεοκλαστών.

Εργαστηριακοί δείκτες οι οποίοι θα μπορούσαν μελλοντικά να συμβάλουν στην παρακολούθηση της φυσιολογικής ρύθμισης του οστικού μεταβολισμού και της παθογένεσης της *ατελούς οστεογένεσης*, είναι οι εξής:

- οστική σιαλοπρωτεΐνη (BSP)
- transforming growth factor (TGF)
- υδροξυλυσίνη ούρων
- IL-11

2ο κεφάλαιο: Μέθοδοι και υλικά αξιολόγησης οστικής μάζας

Έχει προσδιορίστηκε η μικροαρχιτεκτονική του οστού, με τη βοήθεια των εξής:

- υψηλής ευκρίνειας περιφερική ποσοτική αξονική τομογραφία (HR-p QCT) σε ενήλικες ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή ατελή οστεογένεση (ΑΟ).
- σκορ σπογγώδους οστού (TBS)
- μέτρηση της οστικής πυκνότητας (BMD) με DXA και DXL(DEXA με χρήση laser) στην πτέρνα.

Ανευρέθηκε ότι ιδιαίτερα η μικροαρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού και η οστική πυκνότητα ήταν διαταραγμένες σε ασθενείς με ατελή οστεογένεση.

DEXA,DXL

Τύποι μέτρησης οστικής πυκνότητας:

Κεντρομελική DXA: Οι διεθνείς συστάσεις για την μέτρηση οστικής πυκνότητας είναι η χρήση της «κεντρομελικής» DXA(αγγλική ορολογία: dual energy x-ray absorptiometry) στο ισχίο και την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Αν δεν είναι δυνατή η μέτρηση σε αυτές τις θέσεις, η μέτρηση μπορεί να γίνει στα οστά του αντιβραχίου (άπω τριτημόριο της κερκίδας). Υπάρχουν διάφορα είδη μηχανημάτων και τύποι λογισμικού στατιστικής επεξεργασίας που χρησιμοποιούν (πχ Lunar, Hologic).

Η επιλογή αυτών των θέσεων του σκελετού για τη διενέργεια των μετρήσεων, γίνεται για πολλούς λόγους. Πρώτον, επειδή τα οστά αυτά είναι πιο επιρρεπή στα οστεοπορωτικά κατάγματα. Δεύτερον, τα κατάγματα που συμβαίνουν σε αυτές τις περιοχές προκαλούν σοβαρότερα προβλήματα, έχουν μακρόχρονη ανάρρωση, προκαλούν σημαντικό και εμμένον άλγος και μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία. Ένας ακόμη λόγος είναι ότι μπορούν, με τη βοήθεια και ενός βιοχημικού δείκτη, να εκτιμήσουν τον κίνδυνο νέων – μελλοντικών καταγμάτων σε άλλα οστά.

Στην εξέταση αυτή, ο ασθενής είναι τις περισσότερες των περιπτώσεων ντυμένος. Η εξέταση δεν διαρκεί παραπάνω από 15 λεπτά. Είναι μέθοδος μη επεμβατική και δεν προκαλεί πόνο. Δηλαδή δεν χρειάζεται να τοποθετηθούν βελόνες ή άλλα όργανα στο δέρμα ή γενικά στο σώμα του ασθενούς. Επίσης, χρησιμοποιείται πολύ μικρή ποσότητα ακτινοβολίας.

Όταν επαναλαμβάνεται μια μέτρηση οστικής πυκνότητας καλό θα ήταν να χρησιμοποιείται το ίδιο διαγνωστικό κέντρο (δηλαδή το ίδιο ιατρικό μηχάνημα) κάθε φορά. Ο λόγος είναι για να υπάρχουν καλύτερα συγκρίσιμα αποτελέσματα με την προηγούμενη μέτρηση, ειδικά αν ο ασθενής λαμβάνει κάποια φαρμακευτική αγωγή.

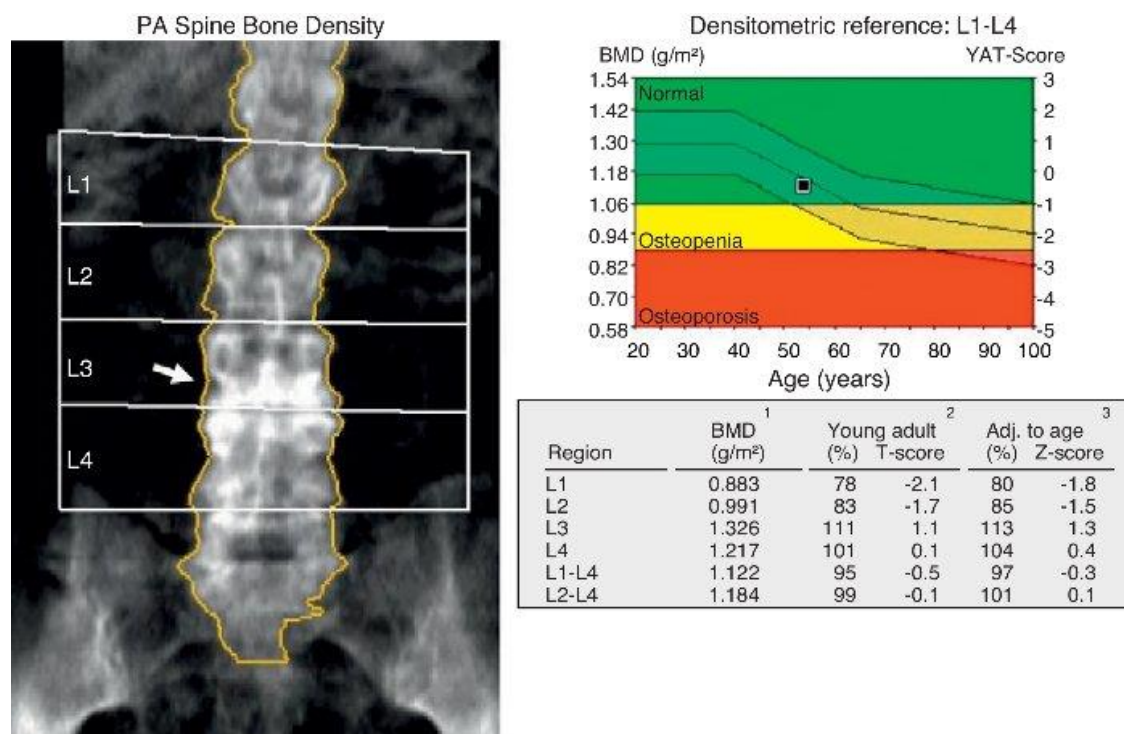
Προσοχή: Οι απλές («κλασικές») ακτινογραφίες δεν μπορούν να διαγνώσουν την χαμηλή οστική μάζα και σε καμία των περιπτώσεων δεν αντικαθιστούν την μέτρηση οστικής πυκνότητας. Οι απλές ακτινογραφίες μπορεί να δείξουν οστεοπόρωση **μόνο** όταν η νόσος βρίσκεται σε πολύ προχωρημένο στάδιο (απώλεια οστικής μάζας >30-50%).

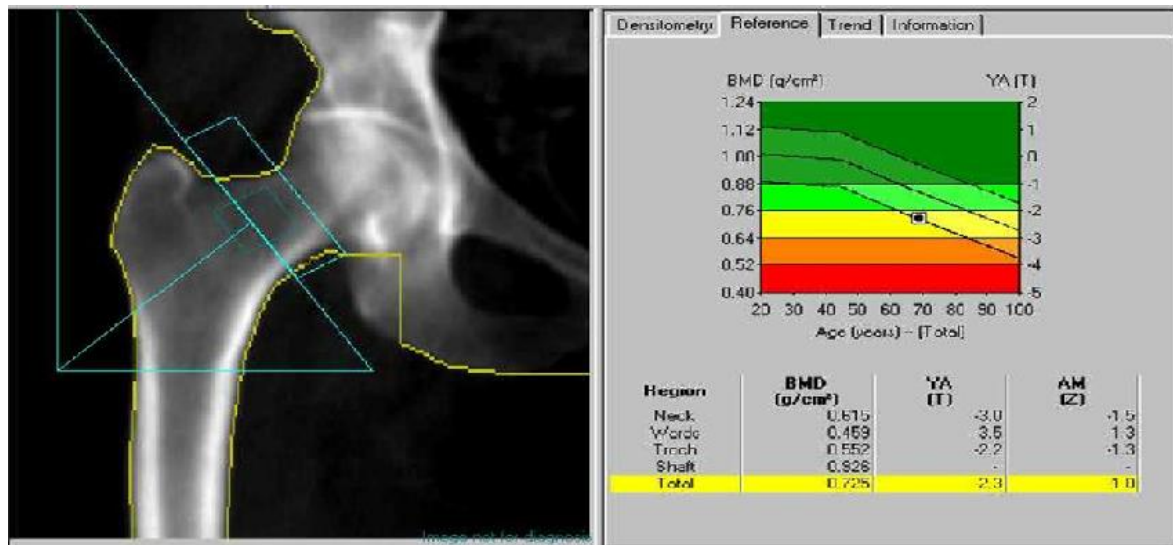
«Περιφερικού τύπου» εξετάσεις. Είναι μετρήσεις σε περιφερικά μέρη του σκελετού, όπως ο καρπός, τα δάχτυλα, η πτέρνα και το κατώτερο μέρος του αντιβραχίου.

Τέτοιες μέθοδοι είναι :

- pDXA (περιφερική DXA),
- QUS (quantitative ultrasound= ποσοτικοποιημένο υπερηχογράφημα),
- pQCT (peripheral quantitative computed tomography= περιφερική ποσοτικοποιημένη αξονική τομογραφία).

Οι μετρήσεις αυτές έχουν κάποια μειονεκτήματα που αφορούν κυρίως την ακρίβεια των μετρήσεων, το κόστος, την επαναληψιμότητα και το ποσό της ακτινοβολίας (pQCT). Μπορούν να χρησιμοποιηθούν κυρίως ως ένδειξη για περαιτέρω έλεγχο. Γίνονται επί του παρόντος, για ερευνητικούς κυρίως σκοπούς και όταν δεν είναι διαθέσιμη η κεντρομελική DXA.





Εικόνα 4: Απεικόνιση εικόνων DEXA.

Κατανοώντας την Μέτρηση Οστικής Πυκνότητας

Τα αποτελέσματα μιας μέτρησης οστικής πυκνότητας, εκτιμώνται με τη χρήση των T-scores. Το T-score είναι μια ένδειξη για το πόσο υψηλότερη ή χαμηλότερη είναι η οστική πυκνότητα από την πυκνότητα οστού ενός υγιούς 30χρονου ενήλικα. Ο ιατρός συνήθως εκτιμά το χαμηλότερο T-score για να σας συμβουλέψει αν έχετε ή όχι χαμηλή οστική μάζα..

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.

Κατηγορία οστικής πυκνότητας	T-Scores	
	T-score	Παραδείγματα
Φυσιολογικό	-1 και υψηλότερο	+1.0 +0.5 0 -0.5 -1.0
Χαμηλή οστική πυκνότητα (οστεοπενία)	-1.1 έως -2.4	-1.1 -1.5 -2.0 -2.4
Οστεοπόρωση	-2.5 και χαμηλότερο	-2.5 -3.0 -3.5 -4.0

Πίνακας 2: T score

ΠΡΟΣΟΧΗ: Ο ορισμός της οστεοπόρωσης σύμφωνα με τα T – scores έχει εφαρμογή μόνο στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση και στους άνδρες >50 ετών.

Η μέτρηση οστικής πυκνότητας περιλαμβάνει και μία άλλη παράμετρο, το **Z-score**, η οποία δείχνει την οστική πυκνότητα συγκρινόμενη με την οστική πυκνότητα που έχει ο μέσος άνθρωπος ίδιας ηλικίας και σωματότυπου.

Οι περισσότεροι ειδικοί χρησιμοποιούν αυτή την παράμετρο για να εκτιμήσουν την οστική πυκνότητα σε παιδιά, εφήβους, νέους άνδρες και προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ένα Z-score μεγαλύτερο του -2,0 εκλαμβάνετε ως φυσιολογικό σύμφωνα με την ISCD (International Society for Clinical Densitometry). Γενική σύσταση πάντως είναι να μην αξιολογείται η χαμηλή οστική μάζα στις ανωτέρω κατηγορίες ασθενών μόνο από την μέτρηση οστικής πυκνότητας αλλά να συν-αξιολογούνται και άλλοι παράγοντες ενδεικτικοί αυξημένης ευθραστότητας των οστών (πχ προηγούμενο κάταγμα χαμηλής βίας).

Σύγκριση του DEXA με το DXL (dual X-ray laser)

Οι μετρήσεις της οστικής πυκνότητας (BMD) στην πτέρνα με DXL και οι μετρήσεις οστικής πυκνότητας σε ΟΜΣΣ και ισχίο με διπλής ενέργειας απορροφησιομετρία ακτίνων X (DEXA), συγκρίθηκαν ως προς την ικανότητά τους να ανιχνεύουν οστεοπόρωση και οστεοπενία σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας . Μια μελέτη, συμπεριέλαβε 164 γυναίκες ηλικίας 40-83 ετών. Οι μετρήσεις με DXL καταγράφηκαν για όλους τους ασθενείς και συγκεκριμένα για 89 από τις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε DEXA. Για τις μετρήσεις της πτέρνας DXL και για τις μετρήσεις οσφυϊκής μοίρας DEXA, η σχετική ευαισθησία ήταν 50%, σχετική ειδικότητα ήταν 97% και η σχετική αξιοπιστία (βαθμολογία Kappa) ήταν 0,55 για την ανίχνευση της οστεοπόρωσης. Για την ανίχνευση της οστεοπόρωσης ή της οστεοπενίας, η σχετική ευαισθησία αυξήθηκε στο 86%, αλλά η σχετική ειδικότητα μειώνεται στο 38% και η σχετική αξιοπιστία ήταν σημαντικά χαμηλότερη (Kappa 0,21). Αν και προηγούμενες μελέτες δείχνουν ότι η μέτρηση με DXL, είναι μια καλή τεχνική για τη διάγνωση και την αξιολόγηση της οστεοπόρωσης με βάση την οστική πυκνότητα, ιδιαίτερα για γρήγορη, αποδοτική σάρωση των οστών, προτείνουμε ότι δεν υπάρχουν επί του παρόντος επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν τη χρήση του ως πρότυπο μέτρησης τεχνική για την οστική πυκνότητα.

pQCT (ποσοτική υπολογιστική τομογραφία)

Η ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (QCT) είναι μια ιατρική τεχνική που μετρά την οστική πυκνότητα (BMD) χρησιμοποιώντας ένα σαρωτή με ένα πρότυπο βαθμονόμησης για να μετατρέψει Μονάδες Hounsfield (HU) της CT εικόνας, σε τιμές οστικής πυκνότητας. Η ποσοτική αξονική τομογραφία χρησιμοποιείται κυρίως για την αξιολόγηση οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και στο ισχίο.

Η pQCT εφευρέθηκε στο Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνια (UCSF) κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1970 από τους Boyd, PhD και Harry Genant, MD.^(14,18)

Την ίδια στιγμή, η τεχνολογία απεικόνισης CT προχώρησε γρήγορα και οι Genant και Boyd συνεργάστηκαν με ένα από τα πρώτα συστήματα απεικόνισης όλοκληρου του σώματος με CT στα τέλη της δεκαετίας του 1970 και στις αρχές της δεκαετίας του 1980 εφάρμοσαν την ποσοτική μέθοδο CT στην σπονδυλική στήλη, επινόηση του όρου "QCT". Ο Genant δημοσίευσε αργότερα διάφορα άρθρα σχετικά με το QCT, μαζί με τον Christopher E. Cann, PhD. Σήμερα, η QCT χρησιμοποιείται σε εκατοντάδες ιατρικά κέντρα απεικόνισης σε όλο τον κόσμο, τόσο κλινικά όσο και ως ένα ισχυρό εργαλείο έρευνας.

Τρισδιάστατη απεικόνιση QCT

Αρχικά, τα συμβατικά δυσδιάστατα QCT χρησιμοποιούνταν μεμονωμένα και με εικόνες μεγάλης διαμέτρου των εικόνων εξέτασης. Σήμερα, η σύγχρονη 3D QCT χρησιμοποιεί την ικανότητα των CT σαρωτών, ώστε να αποκτήσει ταχέως πολλαπλές εικόνες και να κατασκευάσει τρισδιάστατες εικόνες του ανθρώπινου σώματος. Χρησιμοποιώντας 3D απεικόνιση, έχει μειωθεί σημαντικά ο χρόνος απόκτησης εικόνας, βελτιώθηκε η δυνατότητα αναπαραγωγής και έγινε δυνατή η ανάλυση της οστικής πυκνότητας του ισχίου.



Εικόνα 5: Εικόνα του φλοιώδους και σπογγώδους οστού της σπονδυλικής στήλης με ποσοτική υπολογιστική τομογραφία. Μόνο το κεντρικό τμήμα δοκιδωτού μετράται.

Διαγνωστική χρήση

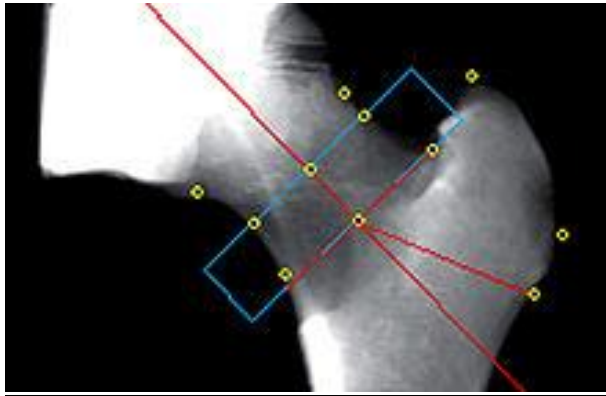
Οι QCT εξετάσεις τυπικά χρησιμοποιούνται στη διάγνωση και την παρακολούθηση των οστεοπόρωσης .

1) Οσφυϊκή μοίρα

Στη σπονδυλική στήλη, η QCT χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας μόνο του σπογγώδους οστού στο εσωτερικό, χωριστά από το πυκνό φλοιώδες οστό που σχηματίζει τα εξωτερικά τοιχώματα των σπονδύλων. Το δοκιδωτό οστό έχει πολύ υψηλότερη μεταβολική δραστηριότητα από το φλοιώδες οστό και έτσι επηρεάζεται από την ηλικία, τις ασθένειες και τις αλλαγές που σχετίζονται με τη θεραπεία νωρίτερα και σε μεγαλύτερο βαθμό από ό, τι φλοιώδες οστό. Αυτό σημαίνει ότι η QCT της σπονδυλικής στήλης έχει ένα πλεονέκτημα σε σχέση με άλλες δοκιμές οστικής πυκνότητας επειδή ανιχνεύει νωρίτερα αλλαγές στην οστική πυκνότητα. ¹⁷

2) Ισχίο

Κλινικά, η QCT χρησιμοποιείται στο ισχίο και μας δίνει επιφανειακές μετρήσεις της οστικής πυκνότητας και του T-score, που είναι ισοδύναμες με τις μετρήσεις του DXA. Η εξέταση μπορεί να γίνει χωρίς ιδιαίτερη προσοχή στην τοποθέτηση των άκρων του ασθενούς, επειδή το λογισμικό επιτρέπει την ανατομία του ισχίου να χειραγωγηθεί μετά τη λήψη της φωτογραφίας, επιτρέποντας την εξέταση που πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με αρθρικά ισχία.



Εικόνα 6: εικόνα του εγγύς μηριαίου οστού

Αντενδείξεις για τη χρήση

Η pQCT δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς οι οποίοι έχουν τα ακόλουθα:

- Οι ασθενείς που είχαν πρόσφατα υποβληθεί σε μια άλλη ακτινολογική διαδικασία που περιλαμβάνει την εισαγωγή υλικού αντίθεσης υψηλής πυκνότητας (βάριο, ιώδιο, Thorotrast, θόριο).
- Οι ασθενείς που είναι έγκυες.

Τα πρωτόκολλα χρήσης της QCT περιορίζουν τη χρήση της σε ποσότητα έκθεσης σε ακτινοβολία μεταξύ 200-400μSv για μια εξέταση σπονδυλικής στήλης. Αυτό μπορεί να συγκριθεί με μια σειρά από μαστογραφίες και ουσιαστικά είναι λιγότερο από μία τυπική CT εξέταση.

Πλεονεκτήματα

Η QCT επιτρέπει την μέτρηση οστικής πυκνότητας της σπονδυλικής στήλης σε ασθενείς με σκολίωση (είναι σύνηθες σε άτομα με ατελή οστεογένεση να έχουν σκολίωση ή άλλες παραμορφώσεις ΣΣ), που συνήθως δεν μπορούν να μετρηθούν χρησιμοποιώντας απορροφησιμετρία ακτίνων X διπλής ενέργειας (DXA). Επιπλέον, QCT μπορεί να αποφύγει τη λήψη λανθασμένων αποτελεσμάτων, όπως συμβαίνει με τα αποτελέσματα από την DXA σε αρθριτικούς ασθενείς, ασθενείς που είναι παχύσαρκοι, που πάσχουν από στένωση σπονδυλικής στήλης ή εκφυλιστικές ασθένειες και οστεόφυτα.

Αποτελέσματα

Οι βραχυπρόθεσμες εκτιμήσεις ακρίβειας μέτρησης οστικής πυκνότητας από 3D QCT έχει δημοσιευθεί για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ως 0,8% και του αυχένα του μηριαίου ως 0,69%. (20,21,22)

Ο μέσος όρος οστικής πυκνότητας υπολογίζεται και συγκρίνεται στη συνέχεια με την ηλικία και το φύλο του ασθενούς.

Στην σπονδυλική στήλη, μια ογκομετρική μέτρηση BMD γίνεται χρησιμοποιώντας QCT και αντί να χρησιμοποιούν T-score, θα πρέπει να συγκριθεί με τα κατώτατα όρια της κατευθυντήριας γραμμής από το Αμερικανικό Κολέγιο Ακτινολογίας (ACR):

- BMD $< 80 \text{ mg / cm}^3$ δείχνει οστεοπόρωση
- BMD $< 120 \text{ mg / cm}^3$ και $> 80 \text{ mg / cm}^3$ δείχνει οστεοπενία
- BMD πάνω από 120 mg / cm^3 θεωρείται φυσιολογική.

Στο ισχίο, οι μετρήσεις είναι ισοδύναμες του T-score του DXA (T-score < -1.0 φυσιολογικό και > -2.5 , οστεοπόρωση). Αυτή η T-Score μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό πιθανότητας κινδύνου κατάγματος στο εργαλείο FRAX.

Περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία.

Η περιφερική ποσοτική αξονική τομογραφία (pQCT) , είναι ένας τύπος ποσοτικής υπολογιστικής τομογραφίας (QCT), που χρησιμοποιείται για μετρήσεις της οστικής πυκνότητας (BMD) σε ένα περιφερειακό τμήμα του σώματος, όπως τα αντιβράχια ή τα πόδια. Εν αντιθέση με την QCT, που μετρά την οστική πυκνότητα στο ισχίο και στη σπονδυλική στήλη. Είναι χρήσιμο για τη μέτρηση της αντοχής των οστών.

Σύγκριση με DXA

Σε αντίθεση με τις περισσότερες άλλες κοινές τεχνικές για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας, μια σάρωση με pQCT είναι σε θέση να μετρήσει ογκομετρικά την οστική πυκνότητα, καθώς και άλλα μέτρα όπως η δείκτης τάσης-παραμόρφωσης (SSI) και τη γεωμετρία του οστού. Η DXA είναι μόνο σε θέση να παρέχει την επιφανειακή οστική πυκνότητα. 30

Κλινική απεικόνιση της μικροαρχιτεκτονικής των οστών με HR-pQCT

Μέχρι σήμερα, οι περισσότερες μελέτες HR-pQCT συγκρίνουν άτομα με και χωρίς κάταγμα. Αυτές οι μελέτες έχουν δείξει ότι η HR-pQCT είναι ικανή να διακρίνει κάταγμα, ανεξαρτήτως του DXA. Πρόσφατες μακροχρόνιες μελέτες παρουσιάζουν νέες προκλήσεις όσον αφορά την ανάλυση της ίδιας περιοχής ενδιαφέροντος και τρόπους διακρίβωσης. Η προσεκτική εφαρμογή των τεχνικών ανάλυσης και η κλινική ερμηνεία των αποτελεσμάτων HR-pQCT έχουν βελτιώσει την κατανόηση των διαφόρων παθήσεων των οστών, όπως η ατελής οστεογένεση και αναμφίβολα θα συνεχίσουν να το κάνουν στο μέλλον.

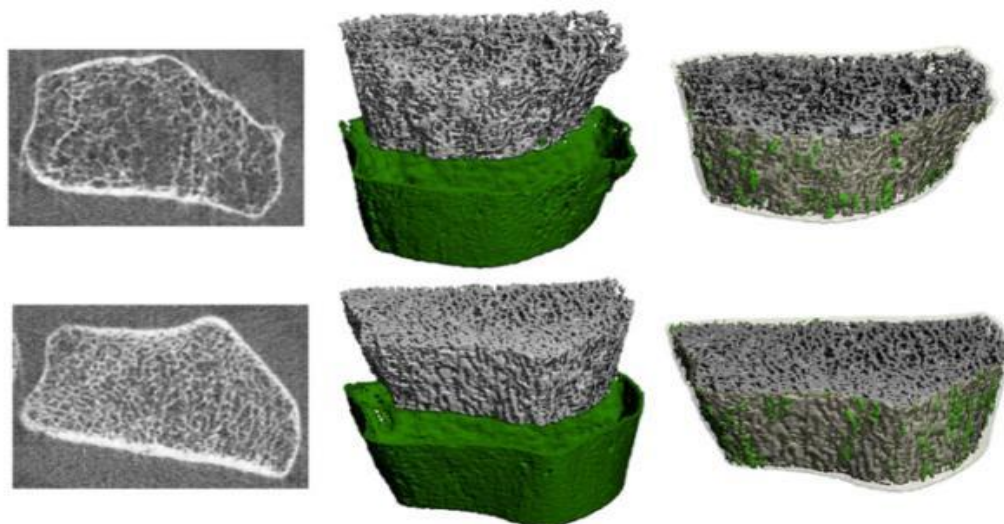
Οι μετρήσεις της επιφανειακής οστικής πυκνότητας (aBMD) με διπλής ενέργειας απορροφησιομετρία ακτίνων X (DXA), αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα κινδύνου κατάγματος, αλλά είναι περιορισμένη, λόγω της δισδιάστατης φύσης της, η οποία επηρεάζεται από το μέγεθος και τη θέση του αντικειμένου και δεν μπορεί να διακρίνει μεταξύ των φλοιώδους και δοκιδώδους οστού. Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι πάνω από το 80% των καταγμάτων συμβαίνουν σε γυναίκες που δεν θα πρέπει να ταξινομούνται ως οστεοπορωτικά σύμφωνα με τα ισχύοντα κριτήρια aBMD, τονίζοντας τους περιορισμούς αυτής της προσέγγισης και την ανάγκη για άλλες μεθόδους αξιολόγησης. Η δομή των οστών είναι θεμελιώδης για την αντοχή των οστών και, ως εκ τούτου, in vivo δομική πληροφορία είναι κρίσιμη για την

εκτίμηση της προόδου της ασθένειας, τα αποτελέσματα της θεραπείας, και τον κίνδυνο καταγμάτων.

Τρισδιάστατη μακρο- και μικροδομή των φλοιωδών και δοκιδωτών περιοχών, μπορούν να απεικονιστούν μη επεμβατικά, κάτι το οποίο στο παρελθόν ήταν δυνατόν μόνο με ιστομορφομετρική βιοψία των οστών .

Τα κύρια εργαλεία για την εκτίμηση της ογκομετρικής δομής της πυκνότητας των οστών είναι η ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (QCT) όπως ήδη αναφέραμε, και πιο πρόσφατα, η υψηλής ανάλυσης περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (HR-pQCT).

Η HR-pQCT περιορίζεται σε περιφερειακές περιοχές, όπως περιφερικό άκρο της κερκίδας και της άπω κνήμης. Παράγει εικόνες μεγέθους 82 μm , που επιτρέπουν τη μέτρηση της οστικής μικροδομής. Μέχρι σήμερα, η πλειοψηφία αυτών των σαρωτών HR-pQCT εξακολουθούν να υπάρχουν στην έρευνα, αλλά η χρήση τους έχει αυξηθεί δραματικά από την εισαγωγή τους το 2005.



Εικόνα 7: HR-pQCT εικόνες της αριστερής κερκίδας ενός ατόμου που υπέστη κάταγμα χαμηλής τραύμα δεξιά (πάνω σειρά) και ενός ατόμου χωρίς κάταγμα (κάτω σειρά). Το σχήμα απεικονίζει δύο διαστάσεων αποχρώσεις, τα φλοιώδη και δοκιδώδη τμήματα και μια τρισδιάστατη απόδοση, όπου ο φλοιός επισημαίνεται με πράσινο.

Εκτός από την vBMD (μορφομετρική ανάλυση των οστών), η HR-pQCT μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της μικροαρχιτεκτονικής των οστών. Το κλάσμα όγκου οστού (BV / TV, %) προσδιορίζεται από την δοκιδωτή vBMD. ⁵³

Πολλές από τις αρχικές μελέτες αποδεικνύουν την κλινική χρησιμότητα της HR-pQCT κι έχουν επικεντρωθεί στον καθορισμό ηλικίας και φύλου που σχετίζονται με διαφορές στην οστική μικροαρχιτεκτονική.

Οι Boutroy και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν την πρώτη συγχρονική μελέτη αναφέροντας τις διαφορές μικροαρχιτεκτονικής των οστών, χρησιμοποιώντας HR-pQCT. ⁴⁹

Συνέκριναν προ- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και τα άτομα με οστεοπόρωση και βρήκαν σημαντικές διαφορές στην μικροαρχιτεκτονική.

Η πρώτη μελέτη βασισμένη στον πληθυσμό χρησιμοποιώντας HR-pQCT για να διερευνήσει τη διαφορά σε άνδρες και γυναίκες, ανέφερε ότι η μείωση στο BV / TV ήταν παρόμοια μεταξύ ανδρών και γυναικών, αλλά υπάρχουν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στο περιφερικό άκρο της κερκίδας. Αν και υπήρχαν παρόμοια ποσοστά πτώσης, BV / TV, στους άνδρες ήταν συνδεδεμένη με λεπτύνση των δοκίδων, ενώ στις γυναίκες υπήρχε μείωση στον αριθμό των δοκίδων, το οποίο θα έχει πολύ μεγαλύτερη επίδραση επί της αντοχής των οστών. ⁵⁰

Σημαντικές μειώσεις στη φλοιώδη οστική πυκνότητα συνέβη με τη γήρανση. Υπήρξε μια εκθετική αύξηση του πορώδους που συνέβη γύρω από το χρόνο της εμμηνόπαυσης, που υποστηρίζουν την θεωρία ότι η έλλειψη οιστρογόνων συμβάλλει στη φλοιώδη οστική απώλεια.

Η HR-pQCT έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για να παρέχει μια σε βάθος ανάλυση της ανάπτυξης των οστών σε παιδιά και εφήβους, καθώς και σε άτομα με νοσήματα διαφορετικά της οστεοπόρωσης (βλ. ατελής οστεογένεση), ομάδες που πλήττονται ιδιαίτερα από τους περιορισμούς της DXA. Στα πορίσματα των μελετών αυτών είναι η ανίχνευση παροδικών ελλειμμάτων στο φλοιώδες οστό κατά την εφηβεία. ⁵¹

Το παράδοξο είναι ότι οι γυναίκες από την Ασία, εμφανίζουν χαμηλότερο aBMD από τις καυκάσιες γυναίκες, αλλά εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά καταγμάτων, όπως έχει διερευνηθεί με HR-pQCT. Δύο μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι οι ασιάτισες γυναίκες είχαν πυκνότερο, παχύτερο φλοιό σε σύγκριση με τις γυναίκες του Καυκάσου.

TBS

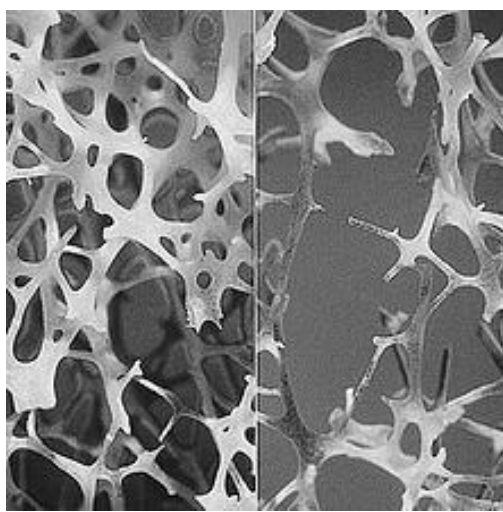
Το σκορ δοκιδωτού οστού (Trabecular Bone Score/TBS), είναι ένα μέτρο της οστικής υφής που συσχετίζεται με την μικροαρχιτεκτονική του οστού και αποτελεί δείκτη για τον κίνδυνο της οστεοπόρωσης. (29,31) Δημιουργήθηκε το 2008 και η κύρια προβλεπόμενη χρήση του, είναι μαζί με τα μέτρα της οστικής πυκνότητας παράλληλα για την καλύτερη πρόβλεψη του κινδύνου καταγμάτων σε άτομα με προβλήματα μεταβολισμού των οστών. (33,34,35)

Για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης, παρά τη συμπερίληψη της οστικής πυκνότητας (BMD), βιολογικών δεικτών και κλινικών παραγόντων κινδύνου κατάγματος, πολλοί ασθενείς δεν ανιχνεύθηκαν να είναι σε κίνδυνο και τα κατάγματα που είχαν υποστεί, δεν εξηγούνται. (31,32)

Η οστική πυκνότητα αποτελεί εκτίμηση της ποσότητας του οστού. Δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα των οστών, που αποτελεί σημαντική παράμετρο για την περιγραφή του οστού. Ένας τρόπος για να περιγράψει την ποιότητα του οστού είναι η αξιολόγηση της μικροαρχιτεκτονικής του.

Η μικροαρχιτεκτονική του οστού, σχετίζεται με την μηχανική αντοχή του οστού και ως εκ τούτου, μεγαλύτερο ή μικρότερο κίνδυνο κατάγματος. Πράγματι, για την ίδια ποσότητα οστών, διαφορετικά μηχανικά ανθεκτικές δομές των οστών μπορεί να υπάρχουν (μερικές μεγάλες δοκίδες ή πολλές λεπτές δοκίδες που είναι μηχανικά ισχυρότερες). Στην πραγματικότητα, η απώλεια οστού, συχνά συνοδεύεται από μια

επιδείνωση της αρχιτεκτονικής του οστού, οδηγώντας σε μείωση του αριθμού των δοκίδων κι αυξημένες αποστάσεις εντός του δοκιδώδους οστού. Επιπλέον, η μείωση του πάχους του φλοιού των οστών και η αύξηση του πορώδους, οδηγούν σε οστική απώλεια, και προωθούν την ευθραυστότητα ειδικότερα του αυχένα του μηριαίου οστού. Οστεοπορωτικό οστό ονομάζεται "πορώδες".



Εικόνα 8: Μικροαρχιτεκτονική οστού (ΑΡ-υγίες, ΔΕΞ-οστεοπορωτικό).

Το TBS είναι μια παράμετρος που μπορεί να εφαρμοστεί με DEXA , η οποία ποσοτικοποιεί τις τοπικές διακυμάνσεις. ⁵²

Διαπιστώθηκε ότι το TBS είναι μια αντανάκλαση της δομικής κατάστασης της μικροαρχιτεκτονικής των οστών. ⁵³

Συσχετίζεται έντονα με τον αριθμό των δοκίδων και τη συνδεσιμότητα τους και με το χώρο μεταξύ των δοκίδων.

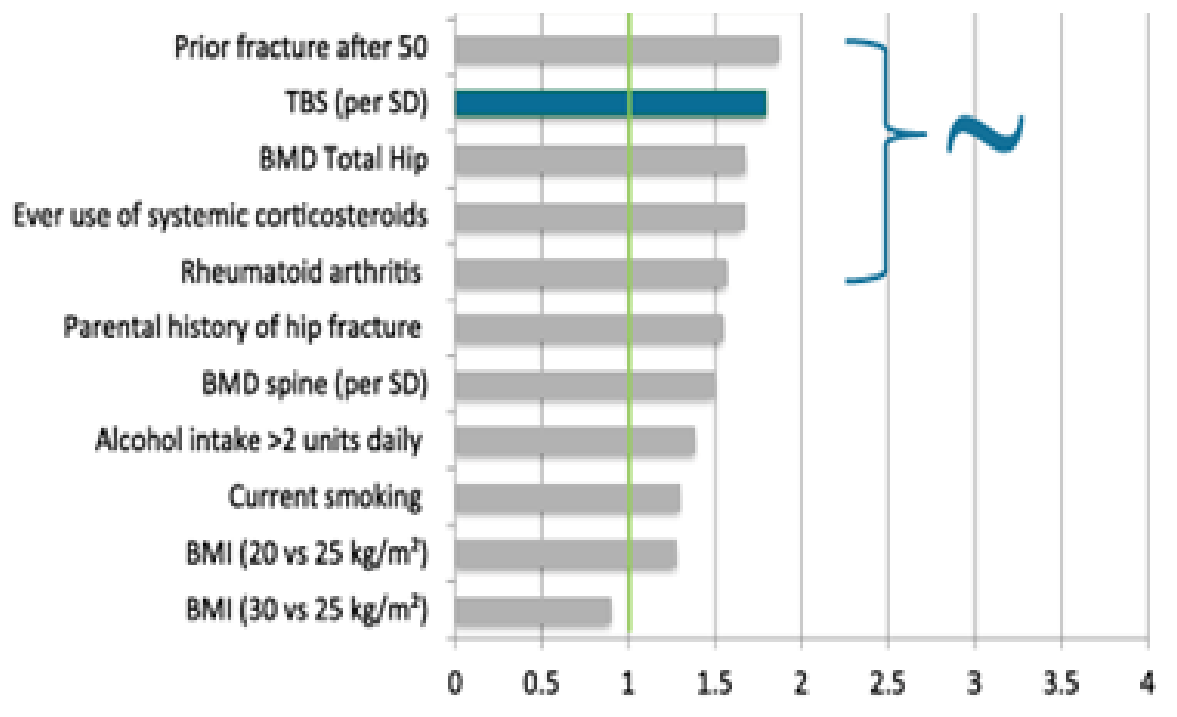
Αυτό σημαίνει ότι μια υψηλή τιμή TBS σημαίνει ότι η μικροαρχιτεκτονική του οστού είναι πυκνή, καλά συνδεδεμένη με μικρά διαστήματα μεταξύ των δοκίδων. Αντίθετα, μια χαμηλή τιμή TBS σημαίνει ότι η μικροαρχιτεκτονική των οστών είναι ελλιπής και ελάχιστα συνδέονται τα διαστήματα μεταξύ των δοκίδων.

Κλινική χρήση

Από κλινική άποψη, το TBS προσφέρει:

- αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος
- σε συνδυασμό με BMD, σωστή ανεύρεση του αριθμού των ασθενών που βρίσκονται σε υψηλό καταγματικό κίνδυνο
- βελτίωση της διαχείρισης των ασθενών με δευτεροπαθή οστεοπόρωση ή άλλα μεταβολικά νοσήματα των οστών.
- παρακολούθηση της εξέλιξης της μικροαρχιτεκτονικής του οστού με την πάροδο του χρόνου
- παρακολούθηση της επίδρασης του κατά την απορρόφηση ή τη χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων (πχ διφωσφονικά).

Όλες αυτές οι μελέτες έχουν δείξει ότι το TBS μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένας κλινικός παράγοντας κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα, δεδομένου ότι είναι αναστρέψιμη (με ή χωρίς θεραπεία), ποσοτική και ανεξάρτητη από την οστική πυκνότητα.



Εικόνα 9: Σχετικός κίνδυνος TBS που εκφράζεται από την τυπική απόκλιση και σε σχέση με τους σχετικούς κινδύνους των μεγάλων κλινικών παραγόντων κινδύνου για κάταγμα

3^ο κεφάλαιο: Μελέτη αξιολόγησης της μικροαρχιτεκτονικής και αποτελέσματα

Ο κύριος στόχος αυτής της μελέτης είναι να προσδιορίσει την μικροαρχιτεκτονική του οστού και την οστική πυκνότητα σε διαφορετικά οστικά σημεία ασθενών με ΑΟ.

HR-p QCT, διενεργήθηκε σε 30 ασθενείς με ΑΟ (ήπια: ΑΟ-I, μέτρια έως σοβαρή: ΑΟ III-IV) και σε 30 υγιή άτομα ίδιας ηλικιακής ομάδας.

Επίσης διενεργήθηκαν TBS, DXA στην ΟΜΣΣ και σε ισχίο και DXL στην πτέρνα.

Η μελέτη αυτή ήθελε να μελετήσει την υπόθεση ότι η μικροαρχιτεκτονική του οστού είναι σημαντικά αλλαγμένη ανεξαρτήτου του τύπου της ΑΟ. Ο πρώτος στόχος της μελέτης ήταν να καθορίσει την οστική μικροαρχιτεκτονική και την ογκομετρική οστική πυκνότητα με HR- p QCT, σε διαφορετικούς τύπους ΑΟ και σε σχέση με άτομα υγιούς ομάδας. Άλλοι στόχοι περιελάμβαναν την αξιολόγηση των εξής:

-αλλαγές στην μικροαρχιτεκτονική με βάση TBS στην ΟΜΣΣ.

-αλλαγές στο aBMD με DXA σε ΟΜΣΣ, ολόκληρο το ισχίο και αυχένα μηριαίου.

- μέτρηση BMD με DXL στην πτέρνα σε ήπια ΑΟ-I, μέτρια ΑΟ-IV και σοβαρή ΑΟ-III.

Όλοι οι ασθενείς εξετάστηκαν μεταξύ Μαρτίου 2010 και Ιουνίου 2014, στα εξωτερικά ιατρεία ειδικού κέντρου στην Βιέννη, Αυστρία. Οι ασθενείς ήταν Καυκάσιοι από την κεντρική Ευρώπη. Περιελήφθησαν ασθενείς με ΑΟ τύπου I, III και IV. Εξαιρέθηκαν άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών, με δευτεροπαθή οστεοπόρωση, με συστηματική φλεγμονώδη ή αυτοάνοση νόσο, νόσο νεφρών ή ήπατος, ΣΔ τύπου 1 ή 2, λήψη αλκοόλ > 2 μον/ημέρα, κάπνισμα > 10 τσιγάρα/μέρα, υπογοναδισμό και με ιστορικό κακοήθειας.

Έτσι, εξαιρέθηκαν 6 ασθενείς από τις αναλύσεις. Οι υπόλοιποι ασθενείς συμμετείχαν στην μελέτη και δεν αρνήθηκε κανείς.

Συνολικά, 30 ενήλικες άνδρες και γυναίκες με ΑΟ (ΑΟ-tot). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D και κανείς δεν είχε επίπεδα 25(OH)Vit D < 20ng/ml.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ήπια ΑΟ-I (9 γυναίκες, 9 άνδρες περίπου 45,5 ετών) και σε μέτρια-σοβαρή ΑΟ III-IV (8 γυναίκες, 4 άνδρες περίπου 45,6 ετών).

Η διάγνωση και η ταξινόμηση των ασθενών έγινε κλινικά, με βάση τα σκελετικά και τα εξωσκελετικά χαρακτηριστικά, με βάση την κληρονομικότητα σύμφωνα με την αρχική ταξινόμηση Sillence και από το βαθμό σοβαρότητας της νόσου. Για να εξακριβώσουμε σκελετικές ανωμαλίες, έγινε DXA ολόκληρου του σώματος. Γενετικός έλεγχος δεν διενεργήθηκε.

Άλλες μεταβολικές διαταραχές οστών και δευτερογενή αίτια για αυξημένο καταγματικό κίνδυνο, εξαιρέθηκαν μέσω κλινικών ερευνών και αναλύσεων ορού αίματος.

Οι ασθενείς που περιελήφθησαν στην μελέτη είχαν:

- υποστεί κάταγμα χαμηλής βίας

- θετικό οικογενειακό ιστορικό για ΑΟ

- μπλε σκληρό χιτώνα ματιών και εξωσκελετικά χαρακτηριστικά όπως ατελής οδοντογένεση, απώλεια ακοής και υπερελαστικότητα αρθρώσεων.

Οι ασθενείς με ΑΟ-I, περιλαμβάνονταν μόνο αν είχαν ήπιες ή και καθόλου δυσμορφίες σε μακρά οστά και ΣΣ, εκτός από σκολίωση και κατάγματα ΣΣ.

Οι ασθενείς με ΑΟ ΙΙΙ-ΙV, περιλαμβάνονταν αν είχαν πολλαπλά κατάγματα, σοβαρή δυσμορφία μακρών οστών ή/και κατάγματα ΣΣ, μειωμένο σωματικό βάρος και:

-ιστορικό κατάγματος ως νεογνά ή βρέφη

-θετικό οικογενειακό ιστορικό ΑΟ

-εξωσκελετικά χαρακτηριστικά όπως μπλε σκληρός χιτώνας μόνο στην παιδική ηλικία, ατελή οδοντογένεση ή υπερελαστικότητα αρθρώσεων.

HR-p QCT επίσης διενεργήθηκε σε 17 γυναίκες και 13 άνδρες ηλικίας 44,8 ετών (27,3-67,4 ετών) που ήταν υγιείς και αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου (CTRL).

Οι ασθενείς αυτοί επιλέχθηκαν τυχαία από τη βάση δεδομένων του HR-p QCT από υγιή πληθυσμό ανδρών και γυναικών.

Άτομα με γνωστή νόσο οστών, νεφρών, ήπατος και με φλεγμονώδεις νόσους όπως ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωρίαση και νοσήματα εντέρου, εξαιρέθηκαν από τον πληθυσμό ελέγχου.

Επίσης εξαιρέθηκαν και άτομα με προηγούμενα κατάγματα χαμηλής βίας.

Δεν διενεργήθηκαν ακτινογραφίες ΣΣ και έλεγχος επιπέδων βιταμίνης D στα άτομα ομάδας ελέγχου. Δεν λήφθηκε υπόψη η χρήση φαρμακευτικής αγωγής όπως αντιαπορροφητικά, οστεοαναβολικά ή γλυκοκορτικοειδή. Η μελέτη εγκρίθηκε από την τοπική επιτροπή ηθικής και διενεργήθηκε με βάση τη συνθήκη του Ελσίνκι.

HR-p QCT:

Διενεργήθηκε σε όλους τους ασθενείς με ΑΟ και σε όλα τα άτομα της ομάδας ελέγχου (CTRL) , σε περιφερική κερκίδα και κνήμη. Επίσης διενεργήθηκε ογκομετρικός έλεγχος οστικής πυκνότητας (vBMD) που περιελάμβανε ολικό vBMD, φλοιώδες vBMD και σπογγώδες vBMD. (59,60)

Ελέγχθηκαν η περιφερική πυκνότητα σπογγώδους παρακείμενα του φλοιού και η κεντρική μυελική πυκνότητα. Η αναλογία περιφερικής προς μυελική πυκνότητα, δίνει πληροφορίες για την κατανομή της μάζας του σπογγώδους οστού και αναλύθηκε σε όλους τους ασθενείς και άτομα ομάδας ελέγχου.

Αναλύθηκαν τα εξής: η μικροαρχιτεκτονική του οστού περιλαμβανομένου του όγκου σπογγώδους οστού (BV/TV), ο αριθμός δοκίδων σπογγώδους (Tb.N, 1/mm), το πάχος σπογγώδους οστού (Tb.Th, mm), η ομογένεια δικτύου (Tb.1/N.SD, mm), το πάχος φλοιού (Ct.Th, mm) και η πορωτικότητα φλοιού (Ct.Po, %).

Στο πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε, οι παράμετροι που απευθείας μετρήθηκαν ήταν οι γεωμετρικές περιοχές, η οστική πυκνότητα και ο αριθμός δοκίδων σπογγώδους οστού. Όλοι οι υπόλοιποι παράμετροι, υπολογίστηκαν έπειτα.

Οι μετρήσεις διενεργήθηκαν από δύο καλά εκπαιδευμένους φυσικούς (RK & AN) και με τη χρήση του καλύτερου λογισμικού (version 6.0). Το ποσοστό λάθους του Xtreme-CT scanner είναι λιγότερο από 5% , όσο αφορά την ογκομετρική οστική πυκνότητα και τις παραμέτρους σπογγώδους και φλοιώδους οστού (εξαιρείται η πορωτικότητα του φλοιού).

aBMD με DXA και DXL:

Μετά από καθημερινό ποιοτικό έλεγχο, η aBMD εξακριβώθηκε με DXA σε ισχίο, τροχαντήρα, αυχένα μηριαίου και ΟΜΣΣ. Διενεργήθηκαν ακτινογραφίες σε ολόκληρη τη ΣΣ και γνωματεύτηκαν από ακτινολόγο. Τα κατάγματα ΣΣ εξαιρέθηκαν από την μέτρηση. Η aBMD πτέρνας, μετρήθηκε με DXL, σε ασθενείς με ΑΟ-I και ΑΟ III-IV. Και οι δύο μετρήσεις διενεργήθηκαν την ίδια μέρα από τους ίδιους καλά εκπαιδευμένους φυσικούς. Η aBMD εκφράστηκε με τιμές οστικής πυκνότητας (g/cm²) και με T-scores. ⁵⁷

TBS (trabecular bone score):

Το TBS δεν εκφράζεται σε μονάδες. Είναι μία μέτρηση που μπορεί να εφαρμοστεί σε εικόνες DXA με τοπικές παραλλαγές γκρίζου επιπέδου. ⁶¹

Το TBS χρησιμοποιεί πειραματικά προγράμματα δισδιάστατων εικόνων, για να διαφοροδιαγνώσει μεταξύ τρισδιάστατης μικροαρχιτεκτονικής που έχει την ίδια οστική πυκνότητα, αλλά διαφορετικά χαρακτηριστικά των οστικών δοκίδων.

Οι φάκελοι DXA επεξεργάστηκαν ψηφιακά και ελήφθησαν δεδομένα με συγκεκριμένο εργαστήριο για υπολογισμό του TBS, με τη χρήση TBS iNsight λογισμικού (v1,9 , Medcaps SA, France).

Ακτινογραφίες σε ολόκληρη τη ΣΣ διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς και γνωματεύτηκαν από ακτινολόγο. Τα κατάγματα ΣΣ , εξαιρέθηκαν των μετρήσεων TBS.

Αποτελέσματα:

Ασθενείς με ΑΟ ΙΙΙ-ΙV, ήταν σημαντικά πιο κοντοί από τους ασθενείς με ΑΟ-Ι ή από τους ασθενείς της ομάδας CTRL.

Επίσης τα άτομα με ΑΟ ΙΙΙ-ΙV είχαν χαμηλότερο σωματικό βάρος σε σχέση με τα άτομα της ομάδας CTRL.

Η θεραπεία με διφωσφονικά είναι κοινή σε ΑΟ. Όλοι οι ασθενείς με ΑΟ ΙΙΙ-ΙV, 44% των ασθενών με ΑΟ-Ι και κανείς από την ομάδα CTRL, είχαν λάβει προηγουμένως διφωσφονικά.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, φαίνονται στον Πίνακα 3.

Table 1 Patient characteristics

	OI-tot	OI-I	OI-III-IV	CTRL
No. of patients	30	18	12	30
Gender (f/m)	17/13	9/9	8/4	17/13
Age (years)	42.8 [34.1, 57.5]	41.8 [34.7, 55.7]	47.6 [35.3, 58.4]	43.5 [38.2, 51.9]
Height (cm)	156.5 [144.0, 166.0]	164.0 [157.0, 175.5]	142.0 [140.0, 146.6]**^	172.0 [165.8, 178.0]
Weight (kg)	59.2 [53.0, 71.0]	66.0 [56.7, 74.3]	55.5 [46.8, 59.2]*	70.5 [63.5, 80.5]
Body mass index (BMI)	24.4 [22.5, 28.6]	23.7 [22.1, 25.6]	27.6 [23.3, 31.3]	24.9 [22.1, 26.7]
Family history (%)	21 (70)	14 (78)	7 (58)	0
Blue sclera (%)	23 (77)	14 (78)	9 (75)	0
Dentinogenesis imperfecta (%)	14 (46)	9 (50)	5 (42)	0
Previous BP (%)	20 (67)	8 (44)	12 (100)	0
Current BP (%)	9 (30)	4 (22)	5 (42)	0

BP bisphosphonates

*Significant differences to CTRL, $p < 0.05$; **significant differences to CTRL, $p < 0.001$; ^significant differences to OI-I, $p < 0.001$

Πίνακας 3: Δημογραφικά χαρακτηριστικά υγιών ατόμων κι ατόμων με ΑΟ

HR- p QCT και ογκομετρική BMD

Στην περιφερική κερκίδα, δεν ανευρέθησαν σημαντικές διαφορές στο vBMD και στο φλοιώδες BMD, μεταξύ των ατόμων AO-I, AO III-IV και CTRL.

Το vBMD δοκίδων ήταν σημαντικά μειωμένο σε AO-I και AO III-IV, σε σχέση με τα άτομα CTRL και χαμηλότερο στα AO III-IV απ'ότι στα AO-I.

Η αναλογία περιφερικής προς μυελική πυκνότητα (Meta/Inn), ήταν αυξημένη σε AO III-IV σε σχέση με AO-I και CTRL.

Στην κνήμη, βρέθηκαν παρόμοια αποτελέσματα όσο αφορά το vBMD δοκίδων. Η αναλογία Meta/Inn ήταν ψηλότερη στα AO III-IV απ'ότι στα CTRL και AO-I.

Επίσης, η αναλογία Meta/Inn ήταν ψηλότερη στα AO-I απ'ότι στα CTRL.

Ολική vBMD (και όχι φλοιώδης), ήταν μειωμένη σε AO-I, AO III-IV, σε σχέση με CTRL.

Τα δεδομένα vBMD, φαίνονται στον Πίνακα 4.

No. of patients	OI-I 18	OI-III-IV 12	CTRL 30	p value OI-I vs CO	p value OI-III-IV vs CO	p value OI-III-IV vs OI-I
Radius						
Volumetric BMD						
Total BMD (mgHA/cm ³)	283.3 [245.0, 348.3]	268.4 [245.0, 334.7]	325.7 [291.4, 386.3]	n.s.	n.s.	n.s.
Trabecular BMD (mgHA/cm ³)	126.7 [103.3, 154.7]	99.9 [59.05, 113.3]	160.4 [149.2, 190.0]	<0.01	<0.0001	<0.05
Meta/Inn	1.96 [1.60, 2.25]	3.13 [2.37, 8.06]	1.86 [1.66, 1.95]	n.s.	<0.0001	<0.01
Cortical BMD (mgHA/cm ³)	879.5 [832.0, 930.1]	904.1 [817.5, 948.7]	879.5 [849.5, 903.4]	n.s.	n.s.	n.s.
Microstructure						
BV/TV	0.106 [0.086, 0.129]	0.083 [0.050, 0.094]	0.129 [0.122, 0.158]	<0.01	<0.0001	<0.05
Trabecular number (1/mm)	1.51 [1.29, 1.69]	1.30 [0.09, 1.44]	1.92 [1.76, 2.23]	<0.0001	<0.0001	n.s.
Trabecular thickness (mm)	0.072 [0.066, 0.084]	0.062 [0.058, 0.066]	0.075 [0.065, 0.086]	n.s.	<0.01	<0.05
Inhomogeneity (Tb.1/N.SD, mm)	0.295 [0.239, 0.440]	0.416 [0.372, 0.621]	0.186 [0.158, 0.210]	<0.0001	<0.0001	<0.05
Cortical thickness (mm)	0.735 [0.582, 0.870]	0.755 [0.510, 1.005]	0.775 [0.685, 0.878]	n.s.	n.s.	n.s.
Cortical porosity (%)	0.019 [0.015, 0.025]	0.022 [0.014, 0.038]	0.020 [0.012, 0.026]	n.s.	n.s.	n.s.
Tibia						
Volumetric BMD						
Total BMD (mgHA/cm ³)	217.4 [184.1, 243.2]	235.8 [161.2, 262.1]	305.3 [270.2, 347.3]	<0.0001	<0.001	n.s.
Trabecular BMD (mgHA/cm ³)	117.1 [105.2, 136.4]	97.3 [66.8, 110.1]	169.3 [155.0, 200.7]	<0.0001	<0.0001	n.s.
Meta/Inn	2.30 [2.11, 3.10]	3.15 [2.79, 6.15]	1.88 [1.65, 2.18]	<0.05	<0.001	<0.05
Cortical BMD (mgHA/cm ³)	849.3 [805.1, 910.9]	861.5 [772.3, 928.6]	874.9 [832.0, 902.7]	n.s.	n.s.	n.s.
Microstructure						
BV/TV	0.098 [0.088, 0.114]	0.081 [0.056, 0.092]	0.141 [0.130, 0.170]	<0.0001	<0.0001	n.s.
Trabecular number (1/mm)	1.33 [1.07, 1.55]	0.891 [0.81, 1.08]	1.76 [1.59, 2.08]	<0.0001	<0.001	n.s.
Trabecular thickness (mm)	0.074 [0.064, 0.090]	0.078 [0.068, 0.092]	0.081 [0.074, 0.087]	n.s.	n.s.	n.s.
Inhomogeneity (Tb.1/N.SD, mm)	0.382 [0.311, 0.504]	0.698 [0.511, 0.890]	0.221 [0.170, 0.242]	<0.0001	<0.001	n.s.
Cortical thickness (mm)	0.885 [0.610, 0.952]	0.980 [0.760, 1.140]	1.130 [0.990, 1.410]	<0.001	n.s.	n.s.
Cortical porosity (%)	0.061 [0.048, 0.072]	0.068 [0.045, 0.099]	0.055 [0.042, 0.066]	n.s.	n.s.	n.s.

BMD bone mineral density, BV/TV bone volume/tissue volume

Πίνακας 4: vBMD και μικροαρχιτεκτονική, καθορισμένη με HR- p QCT σε AO-I, AO III-IV και υγιή άτομα (CTRL).

HR- p QCT και μικροαρχιτεκτονική:

Στην κερκίδα παρατηρήθηκαν μείωση BV/TV και αριθμού δοκίδων, αύξηση της ομοιογένειας του δικτύου του σπογγώδους οστού, σε άτομα με AO-I, AO III-IV σε σχέση με CTRL.

BV/TV και η ομοιογένεια του δικτύου ήταν αλλοιωμένη σε AO III-IV απ'ότι στα άτομα με AO-I.

Επίσης το πάχος του σπογγώδους οστού, ήταν χαμηλότερο στα AO III-IV απ'ότι στα AO-I και CTRL.

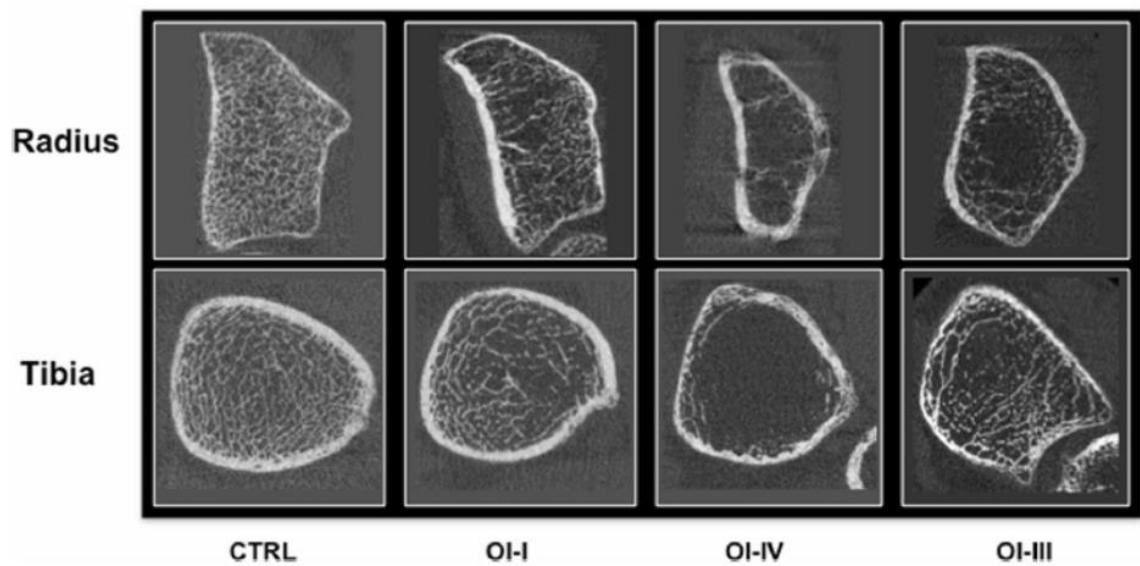
Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στο πάχος φλοιού, και στην πορωτικότητα του φλοιού μεταξύ των 3 ομάδων.

Στην κνήμη, το BV/TV και ο αριθμός των δοκίδων σπογγώδους (αλλά ΟΧΙ το πάχος του σπογγώδους), ήταν χαμηλότερα σε AO-I, AO III-IV , σε σχέση με CTRL.

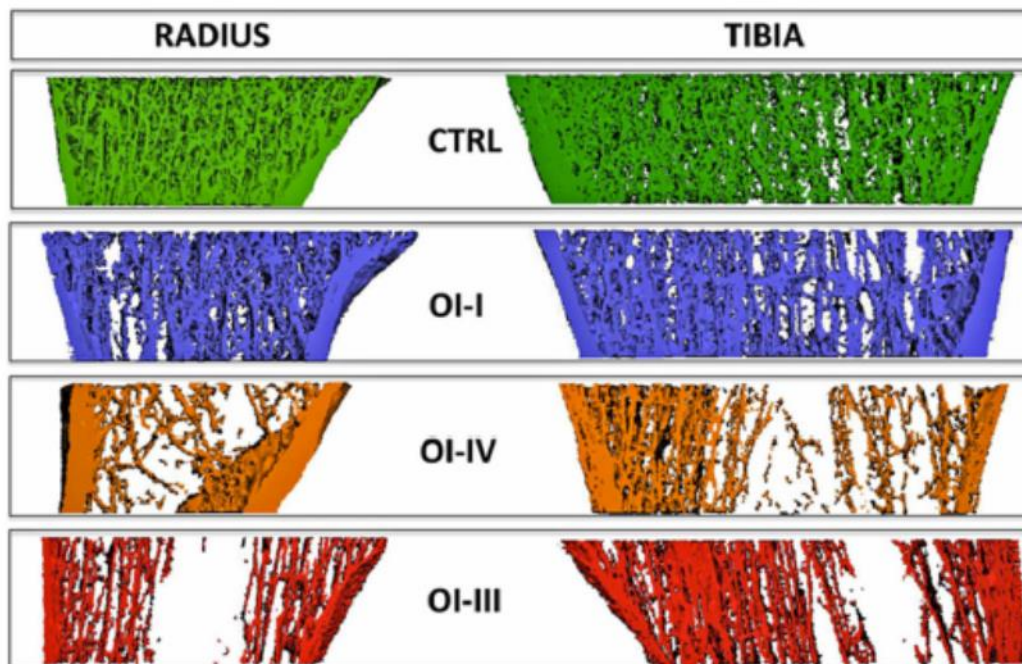
Η ομοιογένεια του δικτύου ήταν αυξημένη σε AO-I, AO III-IV σε σχέση με CTRL. Η πάχυνση του φλοιού ήταν λιγότερη σε AO-I, αλλά όχι σε AO III-IV, όταν συγκρίθηκαν με την ομάδα CTRL.

Δεν υπήρξαν διαφορές σε σχέση με την πορωτικότητα του φλοιού (Πίνακας 4).

Αντιπροσωπευτικές σαρώσεις με HR-p QCT φαίνονται στις εικόνες 10 και 11.



Εικόνα 10: Σαρώσεις HR-p QCT περιφερικής κεκίδας και κνήμης σε υγιή άτομα(CTRL), ήπια AOI, μέτρια AOIV και σοβαρή AOIII.



Εικόνα 11: Απώλεια σπογγώδους οστού σε ΑΟ, σε κεκίδα και κνήμη. 30 εικόνες με HR-p QCT σε κεκίδα και κνήμη υγιών ατόμων (CTRL-πράσινο), ήπια AOI(μοβ), μέτρια AOIV (πορτοκαλί), σοβαρή AOIII (κόκκινο).

TBS:

Οι ασθενείς με ΑΟ ΙΙΙ-ΙV είχαν σημαντικά χαμηλότερη τιμή TBS απ'ότι τα άτομα της ομάδας με ΑΟ-Ι, μόνο στον Ο3.

Άρα, η μέση TBS σοβαρής και μέτριας ΑΟ ΙΙΙ-ΙV, δεν μειώθηκε σημαντικά σε σχέση με την ομάδα. 70

DXA και DXL:

Δεν ανευρέθησαν σημαντικές διαφορές στο aBMD Ο1-Ο4 και στο T-score μεταξύ ΑΟ-Ι και ΑΟ ΙΙΙ-ΙV. Οι περιοχές μέτρησες ήταν το ισχίο, ο μείζονας τροχαντήρας και ο αυχέννας του μηριαίου. Οι τιμές ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε άτομα ΑΟ ΙΙΙ-ΙV απ'ότι στα άτομα ομάδας ΑΟ-Ι. 57

Οι DXL μετρήσεις στην πτέρνα ήταν χαμηλότερες σε άτομα με ΑΟ ΙΙΙ-ΙV απ'ότι στην ομάδα ΑΟ-Ι.

Οι ασθενείς με ΑΟ ΙΙΙ-ΙV που ήταν καθηλωμένοι σε αναπηρικό αμαξίδιο, συγκρίθηκαν με περιπατητικούς ασθενείς με ΑΟ ΙΙΙ-ΙV. Ανευρέθηκε παρόμοια aBMD και T-score στο ισχίο, αλλά χαμηλότερες τιμές DXL.

Συζήτηση-Συμπεράσματα

- Η οστική πυκνότητα του σπογγώδους οστού και η μικροαρχιτεκτονική ήταν σημαντικά διαταραγμένες σε ασθενείς με AO-I και AO III-IV. Χαμηλές τιμές TBS και DXL και οι συσχετίσεις τους με παράμετρους της HR-p QCT, υποστηρίζουν αυτό το αποτέλεσμα.
- Η μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας, ανέδειξε σοβαρές μετατροπές, κυρίως της δομής του σπογγώδους οστού στην περιφερική κερκίδα και στην κνήμη σε όλους τους ασθενείς με διαφορετικούς τύπους AO. Επίσης η ογκομετρική οστική πυκνότητα του σπόγγωδους οστού, αλλά όχι του φλοιώδους, ήταν μειωμένη σε ήπια AO-I, όπως επίσης και στη μέτρια-σοβαρή AO III-IV, όταν συγκρίθηκαν με υγιή άτομα (ομάδα CTRL). Ο όγκος του σπογγώδους οστού, ο αριθμός των δοκίδων και η ομοιογένεια του δικτύου ήταν οι πιο σημαντικοί παράμετροι μικροαρχιτεκτονικής, που ανέδειξαν βαθιά διαταραγμένο δίκτυο σπογγώδους και σχεδόν «κενό» οστό σε άτομα με AO III-IV.
- Η σχέση μεταξύ των αλλαγών σε κολλαγόνο και τη μικροαρχιτεκτονική του οστού, συμπεριλαμβανομένου του όγκου σπογγώδους, τον αριθμό δοκίδων, το πάχος σπογγώδους και του φλοιώδους οστού ανευρέθηκαν πρόσφατα σε ποντίκια με AO, αλλά όχι σε ανθρώπους.
- Αλλοίωση της μικροαρχιτεκτονικής του σπογγώδους οστού σε ενήλικες με AO, μπορεί εν μέρει να εξηγηθεί από την δευτεροπαθή πάχυνση του σπογγώδους κατά την παιδική ηλικία. Αυτές οι αλλοιώσεις σε μηχανισμούς υπεύθυνους για την επαρκή αύξηση της οστικής μάζας κατά την παιδική ηλικία, προτάθηκαν σε οστική βιοψία παιδιών με AO. Επιπλέον, το πάχος του σπογγώδους δεν αυξήθηκε με την πάροδο της ηλικίας σε παιδιά με AO III-IV και σε μικρότερο βαθμό σε AO-I. Αυτός ο παθογενετικός μηχανισμός είναι μια εξήγηση για την παρατηρούμενη λέπτυνση σπογγώδους οστού σε ενήλικες με AO III-IV, καθώς και για τον μειωμένο όγκο του σπογγώδους.

- Το φλοιώδες οστόν είναι το κύριο συστατικό της δύναμης του οστού στα μακρά οστά. Η πάχυνση του φλοιού και η ενδοφλοιώδης πορωτικότητα, παίζουν σημαντικό ρόλο στην ευθραστότητα των οστών. Η αυξημένη ενδοφλοιώδης πορωτικότητα προτάθηκε πρόσφατα ως η υπεύθυνη για τη μείωση της δύναμης του οστού σε παιδιά με ΑΟ.
- Υπάρχουν μελέτες που συνέκριναν την ενδοφλοιώδη πορωτικότητα μεταξύ όλων των τύπων ΑΟ και με την ομάδα ελέγχου (CTRL), σε κερκίδα και κνήμη. Το πάχος του φλοιού ήταν μειωμένο στην κνήμη, αλλά όχι στην κερκίδα σε άτομα με ΑΟ-I. Λαμβάνοντας υπόψη την σοβαρή προσβολή του σπογγώδους οστού σε ΑΟ III-IV, ένα φυσιολογικό ή ακόμα και αυξημένο πάχος φλοιού, θα μπορούσε να αποδοθεί σε μηχανισμό διάσωσης της σταθερότητας του οστού. Αξίζει να δώσουμε έμφαση στο γεγονός ότι σε μία από τις μελέτες, οι ασθενείς με ΑΟ III-IV ήταν πιο κοντοί από τα υγιή άτομα και είχαν περισσότερο φλοιώδες οστόν.
- Για να εκτιμήσουμε την μικροαρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού από δισδιάστατες εικόνες με DXA, καθορίστηκε το TBS ΟΜΣΣ. Χαμηλό TBS, σχετίζεται με χαμηλή συνδεσιμότητα, ψηλό διαχωρισμό σπογγώδους και μειωμένο αριθμό δοκίδων. Ένα χαμηλό TBS σχετίζεται κλινικά με κατάγματα ΣΣ και κατάγματα ισχίου σε άνδρες και γυναίκες. Επιπλέον συσχετίσεις μεταξύ TBS και HR-pQCT, αναφέρθηκαν πρόσφατα υποδυνεκνώντας ότι το TBS είναι χρήσιμο παρεπόμενο στην αξιολόγηση της οστικής δομής. Πράγματι, οι τιμές TBS σε ασθενείς με ΑΟ III-IV, ήταν χαμηλότερες απ'ότι στα άτομα με ΑΟ-I. Παρόλο που υπάρχει ασθενής συσχέτιση μεταξύ του TBS ΟΜΣΣ και HR-pQCT σε περιφερικό σκελετό ατόμων με ΑΟ, υπάρχει υψηλή συσχέτιση TBS με τον καταγματικό κίνδυνο.

- Σε μία μελέτη, η φλοιώδης vBMD συγκρίθηκε μεταξύ όλων των υπο-ομάδων και σε κερκίδα και σε κνήμη, υποδυκνείοντας ψηλή μετάλλωση του φλοιού σε ασθενείς με ΑΟ. Ανευρέθηκε ότι η πυκνότητα του φλοιού μπορεί επίσης να επηρεαστεί. Παρόλα αυτά, το σπογγώδες vBMD ήταν σημαντικά μειωμένο σε ΑΟ-I και ΑΟ III-IV και σε φορτίζουσες και σε μη φορτίζουσες οστικές περιοχές. Ανευρέθηκε ήπια αυξημένη φλοιώδης vBMD στην κερκίδα στα άτομα με ΑΟ.
- Σε μια άλλη μελέτη, η aBMD ΟΜΣΣ (υπολογισμένη με DXA), ήταν παρόμοια σε ΑΟ III-IV εν συγκρίσει με ΑΟ-I. Όμως, οι μετρήσεις DXA στην ΟΜΣΣ, πρέπει να εξαιρεθούν από την ανάλυση σε περίπτωση σοβαρής σκολίωσης και καταγμάτων, κάτι το οποίο υπάρχει στο 50% των ασθενών με ΑΟ. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η aBMD μπορεί να υπολογιστεί με DXL στην πτέρνα. Η πτέρνα αποτελείται κυρίως από σπογγώδες οστό και η δομή της μπορεί να συγκριθεί με τα σπονδυλικά σώματα. Η aBMD με DXL είναι παρόμοια ευαίσθητη στην αναγνώριση καταγμάτων ΣΣ συγκριτικά με την DXA. Αρα, η DXL μπορεί να αποτελεί εύκολη και εναλλακτική λύση για την μέτρηση aBMD σε άτομα με ΑΟ, με κατάγματα ΣΣ, σκολίωση, σπονδυλοπλαστική, ακινητοποίηση ή ολική αρθροπλαστική ισχίου. Δεν πραγματοποιήθηκαν ακτινογραφίες ΣΣ και μέτρηση επιπέδων βιταμίνης D στα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου. Λόγω της έλλειψης γενετικού ελέγχου, δεν υπήρξαν συσχετίσεις μεταξύ της μικροαρχιτεκτονικής οστού και της κληρονομικότητας.
- Άλλη μελέτη, εμφάνισε ελαττωμένο ποσοστό κολλαγόνου τύπου 1 στην ΑΟ-I και ανώμαλη δομή κολλαγόνου 1 στην ΑΟ III-IV, κάτι που σχετίζεται με σοβαρή αλλοίωση σπογγώδους οστού. Επίσης, οι ποιοτικές αλλοιώσεις του κολλαγόνου στα άτομα με ΑΟ III-IV, οδηγούν σε χαμηλότερο όγκο σπογγώδους οστού λόγω του μειωμένου αριθμού δοκίδων, σε σχέση με τα άτομα που πάσχουν από ΑΟ-I (ποσοτική αλλοίωση κολλαγόνου).

- Οι ανασκοπούμενες μελέτες δεν σχεδιάστηκαν για να αξιολογήσουν τον πιθανό καταγματικό κίνδυνο σε άτομα με ΑΟ. Αφού η περιοχική και η ογκομετρική οστική πυκνότητα είναι συχνά μη μετρήσιμες παράμετροι σε άτομα με ΑΟ, περαιτέρω εκτίμηση της δομής του σπογγώδους οστού και η BMD σπογγώδους, μπορούν να μας δώσουν πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα του οστού.
- Η HR-p QCT δυστυχώς δεν είναι διαθέσιμη πάντα και έχει ψηλό κόστος. Μέτρηση TBS με DXA και DXL όμως, είναι απλές, ανέξοδες και ευρέως διαθέσιμες μέθοδοι, που μπορούν να βελτιώσουν τη διαχείριση ατόμων με ΑΟ. Χρειάζονται κι άλλες έρευνες για να αποδειχθεί η πρακτικότητα αυτών των τεχνικών ως κατάλληλες μετρήσεις ακολουθίας (follow-up) ατόμων με ΑΟ.
- Η μικροαρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού και η οστική πυκνότητα είναι αλλοιωμένες σε ενήλικες ασθενείς με ήπια ατελή οστεογένεση τύπου I και ακόμη περισσότερο σε μέτρια-σοβαρή μορφή τύπου III-IV. Αυτό αντικατοπτρίζεται και με τις χαμηλές τιμές TBS, όπως εκτιμήθηκε με DXA ΟΜΣΣ. Η DXL πτέρνας, επίσης είναι εύχρηστο μέσο για την αξιολόγηση aBMD σε περίπτωση σοβαρών παραμορφώσεων ΣΣ και ισχίου σε άτομα που πάσχουν από ατελή οστεογένεση.
- Συμπερασματικά, παρόλο που η DEXA μας δίνει πληροφορίες για την απώλεια οστικής μάζας, δεν μας παρέχει πληροφορίες για την μικροαρχιτεκτονική των οστών η οποία είναι σαφώς διαταραγμένη σε άτομα με ατελή οστεογένεση. Εκτίμηση της αντοχής των οστών σε αυτή τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών μπορεί να μας προσφέρει η HR-p QCT και η συσχέτιση αυτής της απεικονιστικής μεθόδου με τιμές που λαμβάνουμε από TBS και DXL. Επίσης η HR- pQCT, έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να απεικονίζει πρώιμα την απώλεια οστικής πυκνότητας του σπογγώδους οστού (το οποίο προσβάλλεται σε μεγαλύτερο βαθμό), χωριστά από το φλοιώδες. Λόγω των παραμορφώσεων ΣΣ που συναντάται συχνά σε αυτή την ομάδα ασθενών, η χρήση HR- pQCT μειώνει τη λήψη ψευδώς θετικών ή αρνητικών αποτελεσμάτων.

Βιβλιογραφία

1. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC (2011) New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol* 7:540–557. doi:10.1038/nrendo.2011.81
2. Ben Amor IM, Glorieux FH, Rauch F (2011) Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant osteogenesis imperfecta. *J Osteoporos* 2011:540178. doi:10.4061/2011/540178
3. Marini JC, Reich A, Smith SM (2014) Osteogenesis imperfect due to mutations in noncollagenous genes: lessons in the biology of bone formation. *Curr Opin Pediatr* 26:500–507. doi:10.1097/MOP.
4. Marini JC, Cabral WA, Barnes AM, Chang W (2007) Components of the collagen prolyl 3 hydroxylation complex are crucial for normal bone development. *Cell Cycle* 6:1675–1681
5. Martinez-Glez V, Valencia M, Caparrós-Martin JA, Aglan M, Temtamy S, Tenorio J, Pulido V, Lindert U, Rohrbach M, Eyre D, Giunta C, Lapunzina P, Ruiz-Perez VL (2012) Identification of a mutation causing deficient BMP1/mTLD proteolytic activity in autosomal recessive osteogenesis imperfecta.
6. Sillence DO, Senn A, Danks DM (1979) Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*
7. Shu A, Yin MT, Stein E, et al. Bone structure and turnover in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2011;23:635–41. [PMC free article] [PubMed]
8. Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP, et al. Increased cortical porosity in type-2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. *J Bone Miner Res.* 2012;28:313–24. [PMC free article] [PubMed]

9. Folkestad L, Hald JD, Hansen S, et al. Bone geometry, density, and microarchitecture in the distal radius and tibia in adults with osteogenesis imperfecta type I assessed by high-resolution pqct. *J Bone Miner Res.* 2012;27:1405–12. [PubMed]
10. Ackerman KE, Nazem T, Chapko D, et al. Bone microarchitecture is impaired in adolescent amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and nonathletic controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3123–33. [PMC free article] [PubMed]
11. Bredella MA, Lin E, Gerweck AV, et al. Determinants of bone microarchitecture and mechanical properties in obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4115–22. [PMC free article] [PubMed]
12. Stein EM, Carrelli A, Young P, et al. Bariatric surgery results in cortical bone loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:514–9. [PMC free article] [PubMed]
13. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res.* 2010;25:1886–94. [PubMed] Double-blind, multisite longitudinal study with alendronate and denosumab treated patients found microarchitecture parameters by HR-pQCT declined in the placebo group while alendronate prevented the decline and denosumab prevented decline or improved the structure.
14. Rizzoli R, Laroche M, Krieg MA, et al. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2010;30:1341–8. [PMC free article] [PubMed]

15. Rizzoli R, Chapurlat RD, Laroche JM, et al. Effects of strontium ranelate and alendronate on bone microstructure in women with osteoporosis. Results of a 2-year study. *Osteoporos Int.* 2012;23:305–15. [PubMed] Randomized double-blind trial of strontium ranelate and alendronate and HR-pQCT outcomes. With strontium ranelate there was an increase in Ct.Th, Ct.BMD, and BV/TV at the tibia while alendronate maintained bone microstructure.
16. Chapurlat RD, Laroche M, Thomas T, et al. Effect of oral monthly ibandronate on bone microarchitecture in women with osteopenia: a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporos Int.* 2013;24:311–20. [PubMed]
17. Chavassieux P, Karsdal MA, Segovia-Silvestre T, et al. Mechanisms of the anabolic effects of teriparatide on bone: insight from the treatment of a patient with pycnodysostosis. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1076–83. [PubMed]
18. Hansen S, Hauge EM, Jensen J-EB, Brixen K. Differing effects of PTH 1–34, PTH 1–84 and zoledronic acid on bone microarchitecture and estimated strength in postmenopausal women with osteoporosis. An 18 month open-labeled observational study using hr-pqct. *J Bone Miner Res.* 2012 doi:10.1002/jbmr.1784. [PubMed]
19. Macdonald HM, Nishiyama KK, Hanley DA, Boyd SK. Changes in trabecular and cortical bone microarchitecture at peripheral sites associated with 18 months of teriparatide therapy in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010;22:357–62. [PubMed]
20. Pothuaud, Laurent; Carceller, Pascal; Hans, Didier (2008). "Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: Applications in the study of human trabecular bone microarchitecture". *Bone*. 42 (4): 775–87. doi:10.1016/j.bone.2007.11.018. PMID 18234577.

21. Jump up ^ Hans, Didier; Barthe, Nicole; Boutroy, Stephanie; Pothuaud, Laurent; Winzenrieth, Renaud; Krieg, Marc-Antoine (2011). "Correlations Between Trabecular Bone Score, Measured Using Anteroposterior Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Acquisition, and 3-Dimensional Parameters of Bone Microarchitecture: An Experimental Study on Human Cadaver Vertebrae". *Journal of Clinical Densitometry*. 14 (3): 302–12. doi:10.1016/j.jocd.2011.05.005. PMID 21724435.
22. Jump up ^ Piveteau, Teddy; Winzenrieth, Renaud; Hans, Didier (2011). "Assessment of correlations between 3D μ CT microarchitecture parameters and TBS: Effects of resolution and correlation with TBS DXA measurements". *Journal of Clinical Densitometry*. 14 (2): 169. doi:10.1016/j.jocd.2011.02.056.
23. ^ Jump up to: a b Hans, Didier; Goertzen, Andrew L; Krieg, Marc-Antoine; Leslie, William D (2011). "Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: The manitoba study". *Journal of Bone and Mineral Research*. 26 (11): 2762–9. doi:10.1002/jbmr.499. PMID 21887701.
24. a b Pothuaud, Laurent; Barthe, Nicole; Krieg, Marc-Antoine; Mehse, Nadia; Carceller, Pascal; Hans, Didier (2009). "Evaluation of the Potential Use of Trabecular Bone Score to Complement Bone Mineral Density in the Diagnosis of Osteoporosis: A Preliminary spine BMD–Matched, Case-Control Study". *Journal of Clinical Densitometry*. 12 (2): 170–6. doi:10.1016/j.jocd.2008.11.006. PMID 19181553.
25. Winzenrieth, Renaud; Dufour, Rémy; Pothuaud, Laurent; Hans, Didier (2009). "A Retrospective Case–Control Study Assessing the Role of Trabecular Bone Score in Postmenopausal Caucasian Women with Osteopenia: Analyzing the Odds of Vertebral Fracture". *Calcified Tissue International*. 86 (2): 104–9. doi:10.1007/s00223-009-9322-y. PMID 19998029.

26. Rio, L. M.; Winzenrieth, R.; Cormier, C.; Gregorio, S. (2012). "Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case–control study". *Osteoporosis International*. 24 (3): 991–8. doi:10.1007/s00198-012-2008-8. PMID 22581295.
27. Eller-Vainicher, Cristina; Morelli, Valentina; Ulivieri, Fabio Massimo; Palmieri, Serena; Zhukouskaya, Volha V.; Cairolì, Elisa; Pino, Rosa; Naccarato, Antonella; Scillitani, Alfredo; Beck-Peccoz, Paolo; Chiodini, Iacopo (2012). "Bone quality, as measured by trabecular bone score (TBS), in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism". *Journal of Bone and Mineral Research*. 27 (10): 2223–30. doi:10.1002/jbmr.1648. PMID 22549969
28. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC (2011) New perspectives
29. on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol* 7:540–557. doi:10.1038/nrendo.2011.81
30. Ben Amor IM, Glorieux FH, Rauch F (2011) Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant osteogenesis imperfecta. *J Osteoporos* 2011:540178. doi:10.4061/2011/540178
31. Marini JC, Reich A, Smith SM (2014) Osteogenesis imperfect due to mutations in noncollagenous genes: lessons in the biology of bone formation. *Curr Opin Pediatr* 26:500–507. doi:10.1097/MOP.
32. Marini JC, Cabral WA, Barnes AM, Chang W (2007) Components of the collagen prolyl 3 hydroxylation complex are crucial for normal bone development. *Cell Cycle* 6:1675–1681
33. Martínez-Glez V, Valencia M, Caparrós-Martin JA, Aglan M, Temtamy S, Tenorio J, Pulido V, Lindert U, Rohrbach M, Eyre D, Giunta C, Lapunzina P, Ruiz-Perez VL (2012) Identification of a mutation causing deficient BMP1/mTLD proteolytic activity in autosomal recessive osteogenesis imperfecta.

34. Sillence DO, Senn A, Danks DM (1979) Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*
35. Friedman AW (2006) Important determinants of bone strength: beyond bone mineral density. *J Clin Rheumatol*
36. Wekre LL, Eriksen EF, Falch JA (2011) Bone mass, bone markers and prevalence of fractures in adults with osteogenesis imperfecta. *Arch Osteoporos* 6:31–38. doi:10.1007/s11657-011-0054-z
37. Lindahl K, Barnes AM, Fratzl-Zelman N, Whyte MP, Hefferan TE, Makareeva E et al (2011) COL1 C-propeptide cleavage site mutations cause high bone mass osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat* 32:598–609. doi:10.1002/humu.21475
38. Roschger P, Fratzl-Zelman N, Misof BM, Glorieux FH, Klaushofer K, Rauch F (2008) Evidence that abnormal high bone mineralization in growing children with osteogenesis imperfecta is not associated with specific collagen mutations. *Calcif Tissue Int* 82:263–270. doi:10.1007/s00223-008-9113-x
39. Land C, Rauch F, Munns CF, Sahebjam S, Glorieux FH (2006) Vertebral morphometry in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate treatment. *Bone* 39:901–906. doi:10.1016/j.bone.2006.04.00
40. Boutroy S, Buxsein ML, Munoz F, Delmas PD (2005) In vivo assessment of Trabecular bone microarchitecture by highresolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6508–6515. doi:10.1210/jc.2005-1258
41. Amin S, Khosla S (2012) Sex- and age-related differences in bone microarchitecture in men relative to women assessed by highresolution peripheral quantitative computed

42. Liu XS, Zhang XH, Sekhon KK, Adams MF, McMahon DJ, Bilezikian JP, Shane E, Guo XE (2010) High-resolution peripheral quantitative computed tomography can assess microstructural and mechanical properties of human distal tibial bone. *J Bone Miner Res* 25:746–756. doi:10.1359/jbmr.090822
43. Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuaud L, Winzenrieth R, Krieg MA (2011) Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae. *J Clin Densitom* 14:302–312. doi:10.1016/j.jocd.2011.05.005
44. Pothuaud L, Barthe N, Krieg MA, Mehse N, Carceller P, Hans D (2009) Evaluation of the potential use of trabecular bone score to complement bone mineral density in the diagnosis of osteoporosis: a preliminary spine BMD-matched, case-control study. *J Clin Densitom* 12:170–176. doi:10.1016/j.jocd.2008.11.006
45. Hakulinen MA, Saarakkala S, Toyras J, Kroger H, Jurvelin JS (2003) Dual energy X-ray laser measurement of calcaneal bone mineral density. *Phys Med Biol* 48:1741–1752
46. Thorpe JA, Steel SA (2006) The DXL Calscan heel densitometer: evaluation and diagnostic thresholds. *Br J Radiol* 79:336–341. doi:10.1259/bjr/22191429
47. . Brismar TB, Janszky I, Toft LI (2010) Calcaneal BMD obtained by dual X-ray and laser predicts future hip fractures—a prospective study on 4 398 Swedish women. *J Osteoporos* 2010:875647. doi: 10.4061/2010/875647
48. Muschitz C, Dimai HP, Kocijan R, Kaider A, Zendeli A, Kuhne F et al (2013) The discriminatory capacity of BMD measurements by DXA and dual X-ray and laser (DXL) at the calcaneus including clinical risk factors for detecting patients with vertebral fractures. *Osteoporos Int*. doi:10.1007/s00198-013-2266-0

49. Van Dijk FS, Sillence DO (2014) Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A* 164A:1470–1481. doi:10.1002/ajmg.a.36545
50. Burghardt AJ, Pialat JB, Kazakia GJ et al (2013) Multicenter precision of cortical and trabecular bone quality measures assessed by high resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Bone Miner Res* 28:524–536. doi:10.1002/jbmr.1795
51. Hind K, Oldroyd B, Truscott JG (2010) In vivo precision of the GE Lunar iDXA densitometer for the measurement of total-body, lumbar spine, and femoral bone mineral density in adults. *J Clin Densitom* 13:413–417. doi:10.1016/j.jocd.2010.06.002
52. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, McCloskey EV, Kanis JA, Bilezikian JP (2014) Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res* 29:518–530. doi:10.1002/jbmr.2176
53. Bart ZR, Hammond MA, Wallace JM (2014) Multi-scale analysis of bone chemistry, morphology and mechanics in the oim model of osteogenesis imperfecta. *Connect Tissue Res* 55(Suppl 1):4–8. doi:10.3109/03008207.2014.923860
54. Homan EP, Lietman C, Grafe I et al (2014) Differential effects of collagen prolyl 3-hydroxylation on skeletal tissues. *PLoS Genet* 10: e1004121. doi:10.1371/journal.pgen.1004121
55. Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux FH (2000) Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. *Bone* 26:581–589
56. Folkestad L, Hald JD, Hansen S, Gram J, Langdahl B, Abrahamsen B, Brixen K (2012) Bone geometry, density, and microarchitecture in the distal radius and tibia in adults with osteogenesis imperfect Osteoporos Int type I assessed by high-resolution pQCT. *J Bone Miner Res* 27: 1405–1412. doi:10.1002/jbmr.1592

57. Szulc P, Boutroy S, Vilayphiou N, Chaitou A, Delmas PD, Chapurlat R (2011) Cross-sectional analysis of the association between fragility fractures and bone microarchitecture in older men: the STRAMBO study. *J Bone Miner Res* 26:1358–1367. doi:10.1002/jbmr.319
58. Sornay-Rendu E, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD (2007) Alterations of cortical and trabecular architecture are associated with fractures in postmenopausal women, partially independent of decreased BMD measured by DXA: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 22:425–433. doi:10.1359/jbmr.061206
59. Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, Iuliano-Burns S, Mirams M, Price RI, Mackie EJ, Seeman E (2010) Intracortical remodeling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet* 375:1729–1736. doi:10.1016/S0140-6736(10)60320-0
60. Vardakastani V, Saletti D, Skalli W, Marry P, Allain JM, Adam C (2014) Increased intra-cortical porosity reduces bone stiffness and strength in pediatric patients with osteogenesis imperfecta. *Bone* 69:61–67. doi:10.1016/j.bone.2014.09.003
61. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lix LM, Morin SN, Majumdar SR, Hans D (2014) Spine bone texture assessed by trabecular bone score (TBS) predicts osteoporotic fractures in men: the Manitoba Bone Density Program. *Bone* 67:10–14. doi:10.1016/j.bone.2014.06.034
62. Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E, Vilayphiou N, Winzenrieth R, Chalurlat R (2012) Trabecular bone score improves fracture risk prediction in non-osteoporotic women: the OFELY study. *Osteoporos Int* 24:77–85. doi:10.1007/s00198-012-2188-2
63. Leib E, Winzenrieth R, Lamy O, Hans D (2014) Comparing bone microarchitecture by trabecular bone score (TBS) in Caucasian American women with and without osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int* 95:201–208. doi:10.1007/s00223-014-9882-3

64. Silva BC, Walker MD, Abraham A, Boutroy S, Zhang C, McMahon DJ, Liu G, Hans D, Bilezikian JP (2013) Trabecular bone score is associated with volumetric bone density and microarchitecture as assessed by central QCT and HRpQCT in Chinese-American and White women. *J Clin Densitom* 16:554– 561. doi:10.1016/j.jocd.2013.07.001
65. Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Sartori E, Antoniazzi F, Braga V, Rossini M, Adami S (2003) The volumetric bone mineral density and cortical thickness in adult patients affected by osteogenesis imperfecta. *J Clin Densitom* 6:173–177
66. Kocijan R, Muschitz C, Fratzl-Zelman N, Haschka J, Dimai HP, Trubrich A et al (2013) Femoral geometric parameters and BMD measurements by DXA in adult patients with different types of osteogenesis imperfecta. *Skelet Radiol* 42:187–194. doi:10.1007/s00256-012-1512-4
67. Kanis JA (2002) Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 359:1929–1936. doi:10.1016/S0140-6736(02)08761-5