



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΤΟΜΕΑΣ ΒΑΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ν. ΣΙΤΑΡΑΣ

**«ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΣΤΟΝ ΟΣΤΙΤΗ ΙΣΤΟ ΕΠΙΜΥΩΝ
ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΟΣΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ
(ΣΕ ΣΤΕΡΗΣΗ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ)»**


ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Νικόλαος Κ. Σεφέρης

Χειρ. Οδοντίατρος

Αθήνα 2013

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΥΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ· ΗΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΛΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ·
ΔΙΑΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ· ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΩΝ ΔΩΣΩ· ΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ· ΟΥ ΤΕΜΕΛ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ· ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,
ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ· Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΔΥΤΑ· ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ· ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

Ημερομηνία αιτήσεως για εκπόνηση διδακτορικής διατριβής: 16.11.2005

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 22.12.2005

Μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:

1. Χριστίνα Τεσσερομμάτη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φαρμακολογίας (επιβλέπουσα)
2. Γεώργιος Λυρίτης, Ομότιμος Καθηγητής Ορθοπαιδικής
3. Ευαγγελία Καρυαμπά-Στυλογιάννη, Επίκουρη Καθηγήτρια Γναθοχειρουργικής

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 06.10.2006

Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής: 05.07.2013

“Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα”.

N. 5343/1932 άρθρο 202

Στην κόρη μου, Κατερίνα

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΕΠΩΝΥΜΟ : Σεφέρος
ΟΝΟΜΑ : Νικόλαος
ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΕΡΑ : Κωνσταντίνος
ΟΝΟΜΑ ΜΗΤΕΡΑΣ : Ελένη
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ : 25 – 10 – 1970
ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ : Νίκαια Αττικής
ΤΗΛ. ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ : 2105770090, 6974503010

Σπουδές

1990 Οδοντιατρική, Σχολή Επιστημών Υγείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πτυχίο (1996)
Βαθμός : «Καλώς» (6,31)

Ολοκλήρωση μεταπτυχιακού προγράμματος «Παθοβιολογία Στόματος με εξειδίκευση στην Διαγνωστική και ακτινολογία στόματος» (2008)
Βαθμός : «Καλώς» (7,79)

Διδακτορική Διατριβή: «Επίδραση στατινών στον οστίτη ιστό επιμύων σε πειραματικά μοντέλα μεταβολικών διαταραχών (σε στέρηση οιστρογόνων)» (υπό εκπόνηση)
Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Επιστημονικές Δραστηριότητες

Μέλος της Ελληνικής Εταιρίας Οδοντικής και Γναθοπροσωπικής Ακτινολογίας.

Ιδρυτικό μέλος της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Οδοντικής και Γναθοπροσωπικής Ακτινολογίας.

Γλώσσες

Αγγλικά : κάτοχος First Certificate in English (University of Cambridge)
Γερμανικά : κάτοχος Kleines Deutsches Sprachdiplom (Goethe – Institut)

Στρατιωτική Θητεία

Σεπτέμβριο 1996 - Μάρτιο 1998 οδοντίατρος 50 ΤΑΞΠΖ, 299 ΚΙΧΝΕ, ΟΦΘ συμμετοχή: 1. σε πιλοτικά προγράμματα οδοντιατρικής σε μειονοτικά χωριά του νομού Έβρου), 2. σε προληπτικό διαγνωστικό έλεγχο των οπλιτών της 50 ΤΑΞΠΖ .

Άδεια Άσκησης Επαγγέλματος

Έναρξη άσκησης οδοντιατρικού επαγγέλματος από τον Μάρτιο του 1998.

Ελεύθερες ανακοινώσεις

1. Σεφέρης Ν., Τσιγλάκης Κ., Πέτσαρος Σ., Καλαντζής Χ., Ηλιόπουλος Δ. Ψηφιακή Πανοραμική Σιαλογραφία. Ενδείξεις και Κλινικές Εφαρμογές. 27-29 Οκτωβρίου 2005(Λάρισα): 25ο Πανελλήνιο Οδοντιατρικό Συνέδριο
2. Πέτσαρος Σ., Σεφέρης Ν., Νικοπούλου-Καραγιάννη Κ., Δοντά Α. Διαταραχές στην μύλη εγκλείστων δοντιών. Ακτινογραφική μελέτη περιπτώσεων. 27-29 Οκτωβρίου 2005 (Λάρισα): 25ο Πανελλήνιο Οδοντιατρικό Συνέδριο.
3. Πέτσαρος Σ., Σεφέρης Ν., Δοντά Α., Χρυσομάλη Ε., Ιατρού Ι. Οδοντοφόρος κύστη άνω γνάθου σε ημιέγκλειστο δόντι. Παρουσίαση περίπτωσης. 35^ο Πανελλήνιο Παιδοδοντικό Συνέδριο Ιωάννινα 2005.
4. Sapounakis C., Chatzigianni E., Goudelis A., Petsaros S., Seferos N., Rallis G., Tesseromatis C. “Hypericum perforatum induced acceleration on wound healing process” 3rd International Conference on Oxidative Stress in Skin Medicine and Biology (Andros, Greece 2006)
5. Seferos N., Petrokokkinos L., Kotsiou A., Tesseromatis C. The influence of Statins on bone tissue in ovariectomized rats. Deutsche Gessel. Pharmaskologie-Toxikologie Hannover. Arch. of Pharmacol Supp 2014;1387,234(1):58-59.

Επιτοίχιες παρουσιάσεις

1. Seferos N, Petsaros S, Petrokokkinos L, Sideris A, Pantopoulou A, Pitsikali A, Kotsiou A, Vovou J, Tesseromatis C. “The Influence of simvastatin in rats mandible and femur bone mass under freuds-adjutant arthritis”. 7th Xenobiotic metabolism and toxicology workshop of Balkan countries 3-6th June 2008 – NOVI SAD SERBIA.
2. Kotsiou A., Petsaros S., Pitsicali A., Tigka E., Seferos N., Lombardi G., Sapounakis C., Tesseromatis C. “Hypericum perforatum extract influences the lipid profile of stressed rats “ 4th international conference on oxidative stress in skin medicine and biology. 11-14/09/2008 Andros –Greece.
3. Σεφέρης Ν., Δοντά – Μπακογιάννη Α., Πολυζώης Γ. Σκληροίδημα του Buschke σε ενήλικα: Παρουσίαση περίπτωσης και βιβλιογραφική ανασκόπηση. 23-26 Οκτωβρίου 2009 (Θεσσαλονίκη): 28ο Πανελλήνιο Οδοντιατρικό Συνέδριο.
4. Petsaros S., Seferos N., Petrokokkinos L., Kotsiou A., Lombardi G., Sapounakis C. and Tesseromatis C. Bone mass changes under swimming stress and Hypericum perforatum treatment in rats”. 4th international conference on oxidative stress in skin medicine and biology. 11-14/09/2008 Andros –Greece.

5. Σεφέρης Ν., Σαπουνάκης Κ., Πετροκόκκινος Λ., Ράλλης Γ.
Συγκριτική μελέτη της επίδρασης διαφόρων ειδών stress στην οστική πυκνότητα μηριαίου και γνάθων. 22-24 Οκτωβρίου 2010 (Αθήνα): 30ο Πανελλήνιο Οδοντιατρικό Συνέδριο.

Δημοσιεύσεις

1. Τσιγλάκης Κ., Σεφέρης Ν., Πέτσaros Σ., Καλαντζής Χ., Ηλιόπουλος Δ. Ψηφιακή Πανοραμική Σιαλογραφία. Ενδείξεις και Κλινικές Εφαρμογές. Οδοντοστοματολογική Πρόοδος, 2008;(52):41-49.
2. Seferos N., Kotsiou A., Petsaros S., Rallis G., Tesseromatis C. Mandibular bone density and calcium content affected by different kind of stress in mice. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2010 Sep;10(3):231-6.
3. Sapounakis C., Petsaros S., Seferos N., Petrokokkinos L., Kotsiou A., Lombardi G., Tesseromatis C. L'extrait d' Hypericum perforatum modifie le profil lipidique de rats sous influence de stress. Phytothérapie 2010;8(4): 236-239.
4. Tesseromatis C., Kotsiou A., Parara E., Seferos N., Mourouzis C., Messari I., Rallis G., Tsamouri M. A Clinical and Histological Study on the Micro-Vascular Diseased Gingiva of Diabetic Patients. Dent. Med. Probl.2011;48,(3):311-318.
5. Seferos N, Pantopoulou A, Kotsiou A, Rallis G, Tesseromatis C. The influence of simvastatin in rats mandible and femur bone mass under Freund's adjuvant arthritis. Stomatologija. 2012;14(2):46-52.
6. Seferos N, Daskala I, Kotsiou A, Tsamouri M, Tesseromatis C. Nifedipine-induced histological changes in the parotid glands of hypertensive rats. Braz Oral Res. 2014 Jan-Feb;28(1):1-5.

Υπό δημοσίευση:

1. Seferos N., Petrokokkinos L., Nikitopoulou S., Kotsiou A., Rallis G., Tesseromatis C. Bone mass changes under swimming stress and Hypericum perforatum L treatment in rats.
2. Seferos N., Kotsiou A., Tsamouri M., Tesseromatis C. Effects of simvastatin and ezetimibe on the parotid inflammatory process in experimental arthritic rats.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση μιας διδακτορικής διατριβής αποτελεί την κορυφαία στιγμή στην εκπαιδευτική και επιστημονική πορεία του μεταπτυχιακού φοιτητή και αποτελεί το επιστέγασμα των προσπαθειών, που έχει καταβάλει προκειμένου να γίνει καλύτερος επιστήμονας και άνθρωπος.

Με την ολοκλήρωση αυτού του πονήματος, θα ήθελα να απευθύνω ένα μεγάλο ευχαριστώ, πρωτίστως στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Εργαστηρίου και επιβλέπουσα κ. Χριστίνα Τεσσερομάτη, η οποία μου έδωσε την ευκαιρία να εμπλουτίσω τις γνώσεις μου και να καταρτισθώ, στον ενδιαφέροντα επιστημονικό τομέα της Φαρμακολογίας.

Οφείλω επίσης να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής τον Ομότιμο Καθηγητή κ. Γεώργιο Λυρίτη και την Επίκουρη Καθηγήτρια κ. Ευαγγελία Καρυαμπά-Στυλογιάννη, των οποίων την αμέριστη βοήθεια, ουσιαστική συμβολή, συμπαράσταση και καίριες υποδείξεις είχα, καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της διδακτορικής διατριβής.

Ακόμη οφείλω ευχαριστώ στην Ομότιμη Καθηγήτρια κ. Ζωή Νταϊφώτη-Παπαδοπούλου και στον Καθηγητή κ. Νικόλαο Σιταρά για την φιλοξενία τους στο Εργαστήριο Φαρμακολογίας και τις απαιτούμενες διευκολύνσεις για την εξελικτική πορεία της εργασίας καθώς και σε όλα τα μέλη ΔΕΠ του Εργαστηρίου της Φαρμακολογίας, το διοικητικό προσωπικό και τους συναδέλφους μου μεταπτυχιακούς, για την αρμονική και απρόσκοπτη συνεργασία που είχαμε καθ' όλη την διάρκεια της διδακτορικής διατριβής.

Επίσης η παρούσα διατριβή δε θα μπορούσε να ολοκληρωθεί χωρίς τη σημαντική βοήθεια του Καθηγητή κ. Ευάγγελου Γεωργίου του Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής ΕΚΠΑ και τη συμβολή του ακτινοφυσικού Δρ. Λουκά Πετροκόκκινου στις οστικές μετρήσεις με τη μέθοδο DEXA τους οποίους και ευχαριστώ θερμά.

Ακόμη ευχαριστώ την Αναπλ. Καθηγήτρια κ. Σοφία Αναγνωστοπούλου για χρήσιμες υποδείξεις της και την εκλ. Λέκτορα κ. Βασιλική Κουμάκη από το Εργαστήριο Μικροβιολογίας της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ για τη συμβολή της στις βοηθικές αναλύσεις.

Τέλος τη σύζυγο μου Έλλη και τους γονείς μου, των οποίων είχα πάντα την αμέριστη συμπαράσταση και υποστήριξη και ιδιαίτερα την κόρη μου Κατερίνα στην οποία είναι αφιερωμένη η διατριβή.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	16
2.ΟΣΤΑ.....	17
2.1.Οστίτης ιστός.....	17
2.2.Μεταβολισμός των οστών.....	23
2.2.1.Τροφικοί παράγοντες.....	23
2.2.2.Ορμονικοί παράγοντες.....	24
2.2.2.1.Οδός οστικού μεταβολισμού RANKL-OPG-RANK.....	27
2.2.2.1.1.Σύστημα RANKL (Receptor activator of Nuclear factor (nf) kB Ligand).....	28
2.2.2.1.2.Υποδοχέας RANK.....	29
2.2.2.1.3. Δράση των οιστρογόνων στα επίπεδα έκφρασης του RANKL.....	29
2.2.2.2. Οστεοπροτεγερίνη.....	29
2.2.2.2.1.Δομή της οστεοπροτεγερίνης.....	30
2.2.2.2.2.Ρύθμιση της οστεοπροτεγερίνης.....	30
2.2.2.2.3.Δράση των οιστρογόνων στην έκφραση της Οστεοπροτεγερίνης.....	30
2.2.2.2.4.Μηχανισμός της δράσης οστεοπροτεγερίνης στον οστικό μεταβολισμό.....	32
2.2.2.3.Οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες.....	32
2.2.3.Μηχανικοί παράγοντες.....	33
2.3.Ανακατασκευή οστών.....	33
2.3.1.Φάσεις οστικής ανακατασκευής.....	34
3.ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ.....	36
3.1.Παράγοντες που επηρεάζουν την οστική ανάπτυξη	38
4.ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ.....	42
4.1.Μορφολογία οστεοπορωτικών οστών.....	42
4.2.Απεικονιστικές μέθοδοι.....	43
4.2.1.Ακτινολογικός έλεγχος.....	43
4.2.2.Οστική πυκνομετρία.....	43

4.2.2.1.Απορροφησιομετρία ακτίνων X (Single X-ray Absorptiometry, SXA)	44
4.2.2.2.Απορροφησιομετρία διπλοενεργειακών ακτίνων X Dual–Energy X-ray Absosptiometry)	44
4.2.2.3.Περιφερική απορροφησιομετρία διπλοενεργειακών ακτίνων X (peripheral Dual–EnergyX-ray Absosptiometry, pDEXA)	47
4.2.3.1.Ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (Quantitative Computed Tomography, QCT)	47
4.2.3.2.Περιφερική ποσοτική αξονική τομογραφία (peripheral Quantitative Computed Tomography, pQCT).....	47
4.2.4. Μέτρηση με υπερήχους της οστικής πυκνότητας (Ultrasound attenuation or Quantitative Ultrasound, QUS).....	47
4.3. Βιοχημικός έλεγχος οστεοπόρωσης.....	47
4.3.1. Δείκτες οστικής παραγωγής.....	47
4.3.2. Δείκτες οστικής απορρόφησης	48
5.ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ.....	49
5.1.Πρόληψη.....	49
5.1.2. Φαρμακευτική αγωγή.....	49
5.1.2.1.Οιστρογόνα.....	50
5.1.2.2.Εκλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέων οιστρογόνων (Selective Estrogen Receptor Modulators - SERMS).....	51
5.1.2.3.Τιβολόνη.....	51
5.1.2.4.Ιπριφλαβόνη.....	51
5.1.2.5.Διφωσφονικά.....	51
5.1.2.6.Παραθορμόνη.....	53
5.1.2.7. Ανδρογόνα.....	53

5.1.2.8. Καλσιτονίνη.....	53
5.1.2.9. Βιταμίνη D.....	54
5.1.2.10. Ασβέστιο.....	54
5.1.2.11. Μαγνήσιο.....	54
5.1.2.12. Στρόντιο.....	55
5.1.2.13. Στατίνες.....	55
6. ΟΣΤΙΚΕΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΟΜΟΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΕΠΙΜΥ- ΑΝΘΡΩΠΟΥ.....	56
6.1. Οστικές ανατομικές ομοιότητες μεταξύ επίμυ-ανθρώπου.....	56
6.2. Οστικές ανατομικές διαφορές μεταξύ επίμυ-ανθρώπου.....	56
7. ΣΤΑΤΙΝΕΣ	58
7.1. Υπερλιπιδαιμία και στατίνες.....	58
7.1.1. Ενδογενής οδός μεταφοράς.....	59
7.2. Δράση Στατινών.....	60
7.3. Αντενδείξεις.....	63
7.4. Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	63
7.5. Αλληλεπιδράσεις.....	63
7.6. Στατίνες και Οστεοπόρωση.....	64
8. ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ ΚΑΙ ΓΝΑΘΟΙ.....	68
8.1. ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΝΑΘΩΝ.....	68
8.2. Σχέση οστεοπόρωσης μηριαίου οστού και γνάθου.....	70
8.3. Οστεοπόρωση και οστεοενσωματούμενα οδοντικά εμφυτεύματα.....	72
9. ΣΚΟΠΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....	74

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Υλικό- Μέθοδος.....	76
1.1 Διαχωρισμός πειραματόζωων σε ομάδες.....	76
1.2.Ωοθηκεκτομή- χορήγηση σιμβαστατίνης.....	77
1.3.Μετρικά στοιχεία.....	78
1.4.Παρατηρήσεις επί των μετρήσεων.....	79
2.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	80
2.1.Αποτελέσματα κοιλιακού επιχρίσματος.....	80
2.2.Αποτελέσματα μετρικών στοιχείων.....	81
2.2.1.Βάρος σώματος.....	81
2.2.2.Βάρος μηριαίου.....	82
2.2.3.Βάρος δεξ. γνάθου.....	83
2.2.4.Βάρος αρ. γνάθου.....	84
2.2.5. Όγκος μηριαίου.....	85
2.2.6. Όγκος γνάθων.....	86
2.2.7. Ειδικό βάρος μηριαίου.....	87
2.2.8.Ειδικό βάρος γνάθων.....	88
2.2.9. Σχετικό βάρος μηριαίου.....	89
2.2.10. Σχετικό βάρος γνάθων.....	90

2.2.11. Βάρος μήτρας.....	91
2.2.12. Σχετικό βάρος μήτρας.....	92
2.2.13. Στάχτη οστών.....	93
2.2.14. Επίπεδα IL-13.....	95
3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ– ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	97
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	101
ABSTRACT.....	102
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	103

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Οστεοπόρωση είναι σιωπηλή, εξελισσόμενη, συστηματική νόσος του σκελετού και χαρακτηρίζεται από διαταραχή της αρχιτεκτονικής του οστού, με ελάττωση της οστικής μάζας/πυκνότητας που προσβάλλει γυναίκες στην εμμηνόπαυσιακή και μεταεμμηνόπαυσιακή φάση, αλλά και άνδρες στην 3^η ηλικία κυρίως σε αναλογία 6:1. Ο σκελετός έχει σωματο-υποστηρικτικό ρόλο. Λόγω της σημαντικής νοσηρότητας του επιφέρει στον πληθυσμό (πόνο, κατάγματα, περιορισμό της κοινωνικοποίησης, υψηλό κόστος διευθέτησης) αποτελεί πρόκληση η θεραπευτική αντιμετώπιση ή τουλάχιστον η πρόληψη της εγκατάστασής της.

Η νόσος δεν προσβάλλει μόνο τα μακρά οστά ή τα οστά της σπονδυλικής στήλης και της λεκάνης, αλλά και τα οστά των γνάθων.

Επιπλέον οι γνάθοι, που μπορεί να θεωρηθούν ως οστά ήσσονος σημασίας, παίζουν ουσιαστικό ρόλο στη διατροφή, ομιλία και γενικά στην εικόνα αυτοεκτίμησης του ατόμου. Απώλεια της οστικής πυκνότητας των γνάθων συνεπάγεται αυξημένη επίπτωση περιοδοντίτιδας με απώλεια δοντιών. Στον άνθρωπο το πάχος των γνάθων ιδιαίτερα τη σημερινή εποχή που η κοσμητολογία είναι ανεπτυγμένη αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την εφαρμογή οδοντικών εμφυτευμάτων, σε περίπτωση νωδότητας. Με την πάροδο του χρόνου, τα οστά των γνάθων απορροφούνται, προς τα έσω η άνω γνάθος και προς τα έξω αντίστοιχα η κάτω γνάθος (προγναθισμός). Στην 3^η ηλικία το οστόν σμικρύνεται σε μέγεθος, διότι με την απώλεια των δοντιών απορροφάται. Ο αυχέννας του κονδύλου κάμπτεται λίγο/πολύ προς τα πίσω και γενικά παρατηρείται παραμόρφωση της αρχικής εικόνας του ατόμου.

Στη παρούσα εργασία έγινε προσπάθεια ανάπτυξης πειραματικού προτύπου έλλειψης οιστρογόνων μέσω ωοθηκεκτομής σε επίμυες Wistar και μελετήθηκαν οι επιπτώσεις της τόσο στην οστική μάζα του μηριαίου όσο και των γνάθων. Η εκτίμηση των οστικών μεταβολών έγινε με μετρικούς, βιοχημικούς δείκτες και οστική πυκνομετρία. Πολλά θεραπευτικά σχήματα έχουν εφαρμοστεί για τη λύση του προβλήματος, όπως καλσιτονίνη, διφωσφονικά, οιστρογόνα κλπ. Μελέτες που υποστηρίζουν την οστεογενετική δραστηριότητα των στατινών αποτέλεσαν το έναυσμα για την παρούσα ερευνητική προσπάθεια. Αφού διεξήχθησαν οι επεμβάσεις πρόκλησης οστικής απώλειας μελετήθηκε η επίδραση των στατινών (σιμβαστατίνης) ως θεραπεία ανάταξης εγκατεστημένων βλαβών αλλά και ως θεραπεία πρόληψης της εμφάνισης τους.

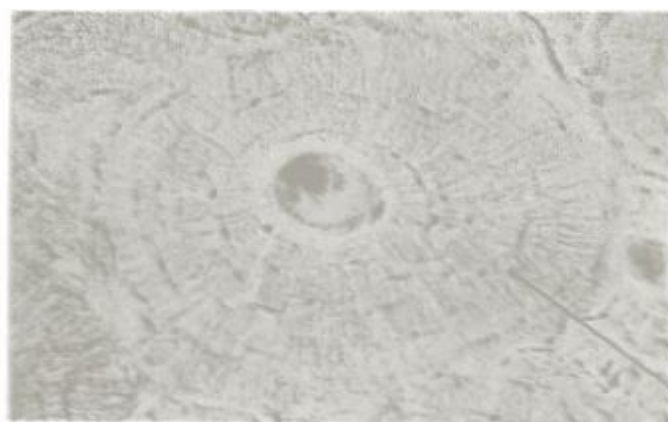
2. ΟΣΤΑ

2.1. Οστίτις ιστός

Οι κύριες λειτουργίες των οστών αφορούν τη μηχανική στήριξη, την κίνηση του σώματος αλλά και την παροχή ιόντων Na^+ , Ca^{++} , P^- , Mg^{++} , επιπλέον δε τα οστά συμμετέχουν και στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.

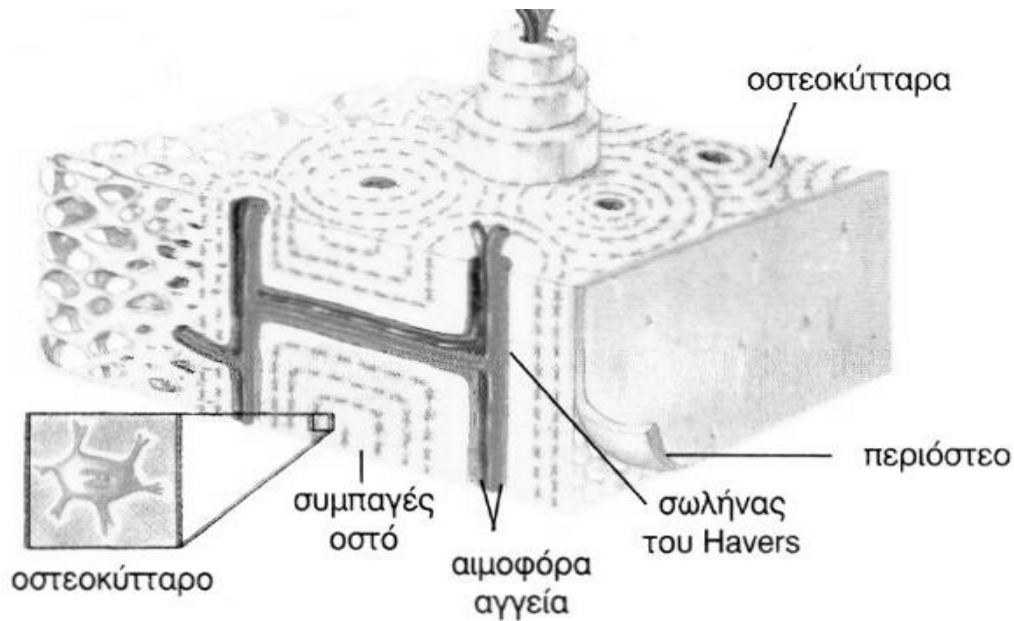
Τα οστά αποτελούνται από οστίτη ιστό με οστεοκύτταρα και μεσοκυττάρια ουσία. Τα οστεοκύτταρα απαντούν σε κοιλότητες της μεσοκυττάριας ουσίας και παρουσιάζουν πολλές αποφυάδες. Οι αποφυάδες αυτές εκτείνονται εντός μικροσκοπικών αυλών της μεσοκυττάριας ουσίας και συνδέονται με την κυτταρική μεμβράνη των γειτονικών οστεοκυττάρων. Η μεσοκυττάρια ουσία αποτελείται κατά το 1/3 από οργανικά και κατά τα 2/3 από ανόργανα συστατικά. Το οργανικό τμήμα του οστού συνίσταται κυρίως από ινίδια κολλαγόνου, ενώ το ανόργανο από άλατα, κυρίως φωσφορικό ασβέστιο και φωσφορικό μαγνήσιο. Επίσης απαντούν ανθρακικά άλατα ασβεστίου, νατρίου και καλίου. Τα άλατα προσδίδουν σκληρότητα και ανθεκτικότητα στα οστά, ενώ τα ινίδια κολλαγόνου ελαστικότητα και ενισχύουν την αντοχή του οστού.

Ο οστίτης ιστός εμφανίζεται με δύο μορφές, τον συμπαγή και τον σπογγώδη. Στο συμπαγή οστίτη ιστό τα οστεοκύτταρα μαζί με μεσοκυττάρια ουσία διατάσσονται σε ομόκεντρες στιβάδες πέριξ ενός αγωγού του σωλήνα του Havers, που μοιάζει με κομμένο κορμό δέντρου, σχηματίζοντας τον οστεώνα ή τα αμβέρσια συστήματα (εικόνα 1).



σύστημα Havers

οστεοκύτταρα



Εικόνα 1: Οι σωλήνες του Havers περικλείουν νεύρα και αιμοφόρα αγγεία, για τη θρέψη του οστού.

Ο σπογγώδης οστίτης ιστός εμφανίζει κοιλότητες, τις μυελοκυψέλες, και αποτελείται επίσης από μεσοκυττάρια ουσία και οστεοκύτταρα. Στερείται οστεώνων (συστημάτων Havers) ενώ οι μυελοκυψέλες πληρούνται από τον ερυθρό μυελό των οστών (αιμοποιητικό όργανο). Η αραιή διάταξη των οστεοκυττάρων και της μεσοκυττάριας ουσίας έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του βάρους του οστού. Στο σπογγώδη ιστό η μεσοκυττάρια ουσία αποτελείται από τρισδιάστατα οστικά πέταλα τις οστεοδοκίδες.

Τα οστά ανάλογα με τη μορφολογία τους διακρίνονται σε μακρά, πλατιά και βραχέα. Τα μακρά οστά απαντούν στα άκρα (βραχιόνιο, μηριαίο), ενώ τα πλατιά οστά σχηματίζουν την κρανιακή κοιλότητα (μετωπιαίο, ινιακό) και τη λεκάνη (ανώνυμα οστά). Τα βραχέα απαντούν στη σπονδυλική στήλη (σπόνδυλοι) και στα άνω και κάτω άκρα. Τα άκρα των επιμήκων οστών συνιστούν τις επιφύσεις, ενώ το μεταξύ τους κυλινδρικό τμήμα τη διάφυση. Η διάφυση των επιμήκων οστών είναι κοίλη και ο μυελώδης αυλός πληρούται από τον μυελό των οστών. Η διάφυση περιβάλλεται, τόσο στην εξωτερική όσο και στην εσωτερική της επιφάνεια, με πυκνό συνδετικό ιστό, το περίοστεο και το ενδόστεο αντίστοιχα, με μεγάλο αριθμό οστεοβλαστών, που παίζουν ρόλο στην κατά πάχος αύξηση του οστού και στην αναγέννησή του επί κατάγματος. Μεταξύ των επιφύσεων και της διάφυσης στα μακρά οστά υπάρχουν οι συζευκτικοί χόνδροι που ευθύνονται για την κατά μήκος αύξηση των οστών. Είναι

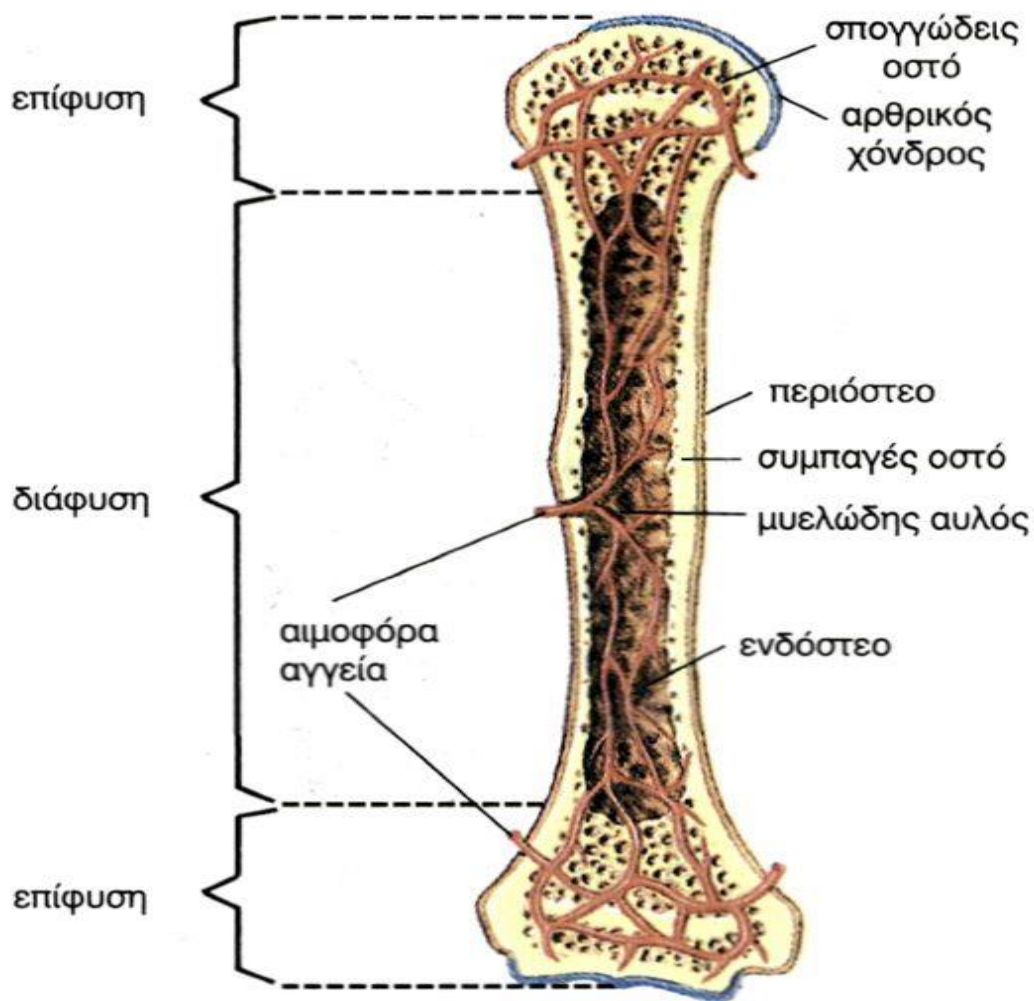
ενεργοί μέχρι την ήβη, μετά την παρουσία των ορμονών του φύλου οστεοποιούνται και η ανάπτυξη διακόπτεται.

Το περίστεο, έχει πολλά αγγεία και νεύρα, συντελεί στη θρέψη του οστού, καθώς και στην πρόσφυση μυών και συνδέσμων. Η αποκόλλησή του σε μεγάλη έκταση προκαλεί νέκρωση του οστού.

Οι επιφύσεις αποτελούνται εξωτερικά από λεπτό στρώμα συμπαγούς οστίτη ιστού και εσωτερικά από σπογγώδη οστίτη ιστό. Οι επιφύσεις δεν περιβάλλονται από περίστεο αλλά από στρώμα χόνδρου, τον αρθρικό χόνδρο..

Τα βραχέα οστά καλύπτονται από περίστεο και έχουν κεντρικό τμήμα με σπογγώδη οστίτη ιστό, που περιβάλλεται από συμπαγή οστίτη ιστό. Τα πλατιά οστά καλύπτονται από περίστεο και αποτελούνται από δύο πλάκες συμπαγούς οστίτη ιστού, μεταξύ των οποίων υπάρχει σπογγώδης ιστός.

Ο μυελός των οστών είναι ειδικός τύπος μαλακού συνδετικού ιστού και διακρίνεται σε ερυθρό και ωχρό. Βρίσκεται στο μυελώδη αυλό των μακρών οστών και στις μυελοκυψέλες της σπογγώδους ουσίας. Ο ερυθρός μυελός των οστών είναι αιμοποιητικό όργανο. Αρχίζει να παράγει ερυθροκύτταρα στο τέλος της εμβρυϊκής ζωής. Μετά τη γέννηση, εκτός από ερυθροκύτταρα παράγει αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα. Ο ερυθρός μυελός βρίσκεται σε όλα τα οστά του νεογνού, αλλά από την παιδική ηλικία αρχίζει προοδευτικά να συγκεντρώνει λίπος, γίνεται κίτρινος και χαρακτηρίζεται ως ωχρός μυελός. Στην ηλικία των 20 ετών, περίπου, όλος σχεδόν ο ερυθρός μυελός των διαφύσεων έχει αντικατασταθεί από ωχρό μυελό. Αντίθετα, στις μυελοκυψέλες των σπονδύλων, του στέρνου, των πλευρών, των οστών της λεκάνης, του κρανίου, κλπ. ο ερυθρός μυελός συνεχίζει την αιμοποίηση καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής^{1,2}.

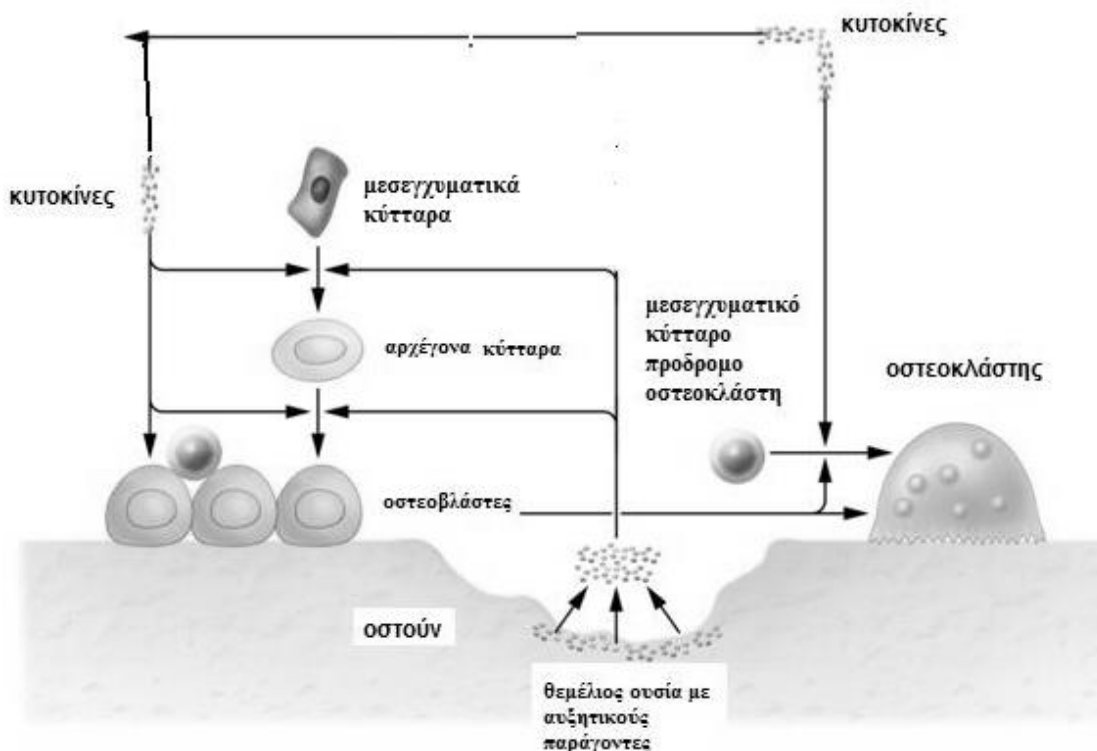


Εικόνα 2: μορφολογία οστού.

Ο οστίτις ιστός αποτελείται από κυτταρικά και μη κυτταρικά στοιχεία. Το 70% του οστίτη ιστού περιέχει μεταλλικά άλατα, νερό 5-8% και 22% πρωτεΐνες.

Τα οστά αποτελούνται από οργανικά και ανόργανα συστατικά. Τα οργανικά συστατικά είναι:

α) οστεοβλάστες, β) οστεοκλάστες, γ) οστεοκύτταρα, δ) κολλαγόνα ινίδια (πρωτεΐνες με μεγάλη περιεκτικότητα σε γλυκίνη, προλίνη, οξυπρολίνη) και ε) θεμέλια ουσία (πρωτεΐνες, πολυσακχαρίδες). Πρόδρομη μορφή αυτών των κυττάρων είναι τα αρχέγονα, αδιαφοροποίητα, μεσεγχυματικά και πολυδύναμα κύτταρα (στελεχειαία κύτταρα (mesenchymal stem cells, MSCs) ή κύτταρα του στρώματος του μυελού των οστών), που έχουν την έδρα τους στον οστικό μυελό και αποτελούν την πηγή εξέλιξης των λοιπών οστικών κυττάρων (εικόνα 3).



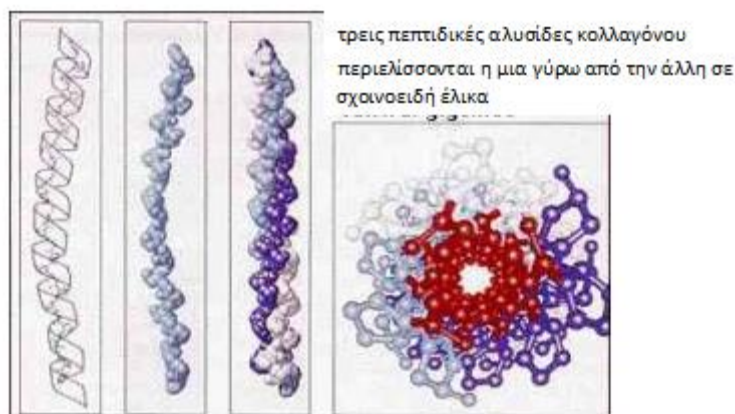
Εικόνα 3: Προέλευση οστικών κυττάρων. (Developmental and Acquired Anomalies in Bone Cells, Matrix and Structure May 23, 2010 Pathology)

Το οστόν συντίθεται από τους οστεοβλάστες, συντηρείται από τα οστεοκύτταρα και αποδομείται από τις οστεοκλάστες. Πρόκειται για μια σειρά κυττάρων ιδιάζουσας δυναμικότητας που προέρχονται από τον συνδετικό ιστό .

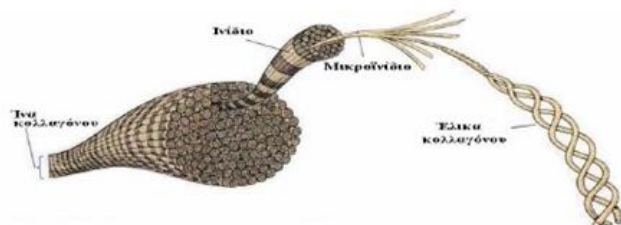
Οι οστεοβλάστες αποτελούν οστεοπαραγωγικά κύτταρα. Η λειτουργία των οστεοβλαστών αφορά: 1) την παραγωγή του οργανικού μέρους της θεμέλιας ουσίας του σκελετού (κολλαγόνο τύπου I, οστεονεκτίνη, οστεοκαλσίνη, γλυκοζαμινογλυκάνες οστεοποντίνη, οστική σιαλοπρωτεΐνη, βιτρονεκτίνη, φμπρονεκτίνη)η οποία οστεοποιούμενη περικλύει τις οστεοβλάστες που μετατρέπονται σε οστεοκύτταρα, 2) την ενασβεστίωση/μετάλλωση του οστού, 3) τη ρύθμιση της γένεσης οστεοκλαστών μέσω παραγωγής των RANKL, OPG και M-CSF, 4) και τέλος αποτελούν πηγή αυξητικών παραγόντων, χυμοκινών και κυτοκινών που δρουν στα αιμοποιητικά κύτταρα και συμμετέχουν στην ανάπτυξη και διατήρηση του μυελού των οστών.

Το 90% της θεμέλιας ουσίας των οστών είναι κολλαγόνο τύπου I. Το κολλαγόνο τύπου I είναι πρωτεΐνη που παράγεται από τους οστεοβλάστες και αποτελείται από

δύο α1 και μία α2 αλυσίδες. Το μόριο του κολλαγόνου έχει μακριά, άκαμπτη τρίκλωνη ελικοειδή μορφή όπου, τρεις πεπτιδικές αλυσίδες κολλαγόνου περιελίσσονται η μια γύρω από την άλλη σε σχοινοειδή έλικα (εικόνα 4). Με τη σειρά τους τα μόρια αυτά συναρμολογούνται σε πολυμερή γνωστά ως ινίδια κολλαγόνου και στη συνέχεια σε ακόμη παχύτερες ίνες κολλαγόνου (εικόνα 5).



Εικόνα 4: αλυσίδες κολλάγονου. http://mad-cow.org/~tom/prion_proline.html



Εικόνα 5: έλικα κολλαγόνου (Cambell, NA Biology 1995.)

Στη θεμέλια ουσία του οστού καθιζάνουν κρυσταλλικά άλατα με ασβέστιο και φώσφορο. Το κυριότερο κρυσταλλικό άλας είναι ο υδροξυαπατίτης $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. Οι κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη προσκολλούνται στις κολλαγόνες ίνες και στις μεταξύ τους γλυκοπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες. Στα οστικά άλατα περιλαμβάνονται επίσης άλατα μαγνησίου, νατρίου, καλίου και ανθρακικά, τα οποία δε, σχηματίζουν σαφείς κρυστάλλους και προσροφώνται στις επιφάνειες των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη.

Οι οστεοβλάστες στη συνέχεια μετατρέπονται σε οστεοκύτταρα ή καλλυπτήρια κύτταρα ή αποπίπτουν. Η απόπτωση των οστεοβλαστών επάγεται ή αναστέλλεται από

διάφορους παράγοντες πχ. γλυκοκορτικοειδή, οιστρογόνα, κυτοκίνες TNF, IL-6 κλπ. Σήμερα οι οστεοβλάστες μπορεί να αποτελέσουν στόχο θεραπευτικών προσεγγίσεων με σκοπό τον περιορισμό της απόπτωσής τους και δυνατότητα παραγωγής νέου οστού.

Οι οστεοκλάστες είναι πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα (με 2-60 πυρήνες) και στοχεύουν στην απορρόφηση του οστίτη ιστού. Ορμονικοί παράγοντες και κυτοκίνες ρυθμίζουν την παραγωγή των οστεοκλαστών. Η διαφοροποίηση των οστεοκλαστών απαιτεί την στενή επαφή των αδιαφοροποίητων αιμοποιητικών κυττάρων του μυελού των οστών με τους οστεοβλάστες ή με τα κύτταρα του στρώματος του οστού. Βρίσκονται σε θέσεις, όπου γίνεται αποδόμηση του οστίτη ιστού και ενεργοποιούνται ύστερα από δράση της παραθορμόνης.

Τα οστεοκύτταρα, φαίνεται να παίζουν ρόλο στη μεταφορά αλάτων από το εσωτερικό του οστού προς την επιφάνεια αύξησης.

Τα κολλαγόνα ινίδια παράγονται από τους οστεοβλάστες και διαφέρουν από τα ινίδια άλλων ιστών δεδομένου ότι επιδέχονται εναπόθεση αλάτων Ca^{++} .

Η μεσοκυττάρια ουσία του οστίτη ιστού συνίσταται από οργανική και ανόργανη φάση. Η οργανική φάση ή οστεοειδές αποτελείται από θεμέλια ουσία και κολλαγόνες ίνες σε δεσμίδες από οστέϊνη ουσία, ενώ η ανόργανη από άλατα. Ca^{++} .

Η ανόργανη μοίρα των οστών συνίσταται κυρίως από φωσφορικό ασβέστιο (80-90%) υπό μορφή υπερμικροσκοπικών κρυστάλλων υδροξυαπατίτη, ανθρακικό ασβέστιο (8-10%), φθοριούχο και χλωριούχο ασβέστιο (0,5%), φωσφορικό μαγνήσιο (1-2%) και αλκαλικά άλατα (2%).

2.2.Μεταβολισμός των οστών

Τα οστά δεν είναι απλώς ασβεστοποιημένοι συμπαγείς ιστοί, αλλά παίζουν ουσιαστικό ρόλο στο μεταβολισμό. Ο μεταβολισμός των οστών διέπεται από τροφικούς, ορμονικούς και μηχανικούς παράγοντες.

2.2.1.Τροφικοί παράγοντες

Είναι απαραίτητοι για τη σύνθεση του οργανικού υποστρώματος, αποτελούνται από λευκώματα, βιταμίνες A και C. Η βιταμίνη C επιδρά στη ζωτικότητα των οστεοβλαστών. Οι τροφικοί παράγοντες συμμετέχουν στην οστεοποίηση του οστίτη ιστού μέσω ιόντων Ca^{++} , P^{3-} και βιταμίνης D. Η βιταμίνη D διευκολύνει την

απορρόφηση του Ca^{++} από τους νεφρούς και συμμετέχει στην εναπόθεσή του στο συζευκτικό χόνδρο και το οστεοειδές.

2.2.2.Ορμονικοί παράγοντες

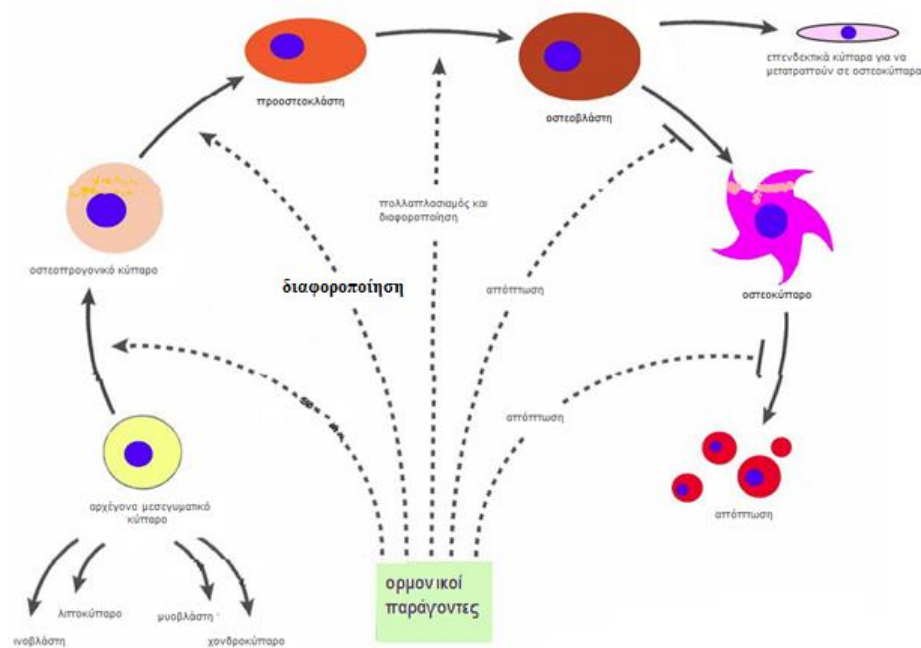
Στον μεταβολισμό των οστών συμμετέχουν οι ορμόνες, αυξητική (GH), παραθορμόνη (PTH), καλσιτονίνη, οι ορμόνες των γεννητικών αδένων (ανδρογόνα, οιστρογόνα), τα γλυκοκορτικοειδή και η θυροξίνη T3,T4.

Η GH συντελεί στην κατά μήκος αύξηση των οστών παρουσία θυροξίνης, ενώ οι ορμόνες του φύλου αναστέλλουν την αύξηση και προκαλούν σύγκλιση του συζευκτικού χόνδρου και στην επίτευξη και διατήρηση σταθερής της οστικής μάζας.

Η δράση της PTH συνίσταται στη διατήρηση του ισοζυγίου Ca και P του αίματος σε σταθερά επίπεδα, με απελευθέρωση Ca από τα οστά και αύξηση της απορρόφησης του από το έντερο και της επανααπορρόφησης του από τα νεφρικά σωληνάκια. Ερέθισμα για την έκκριση της παραθορμόνης αποτελεί η πτώση του Ca του αίματος. Η παραθορμόνη ενεργοποιεί τους οστεοκλάστες και τα οστεοκύτταρα, και οδηγεί σε οστεόλυση. Η οστεόλυση μέσω οστεοκυττάρων (περιοστεοκυτταρική οστεόλυση), παρουσιάζεται ακόμη, και σε ελάχιστη αύξηση της παραθορμόνης στο αίμα, πριν ακόμα ενεργοποιηθούν οι οστεοκλάστες (mini remodeling).

Η καλσιτονίνη είναι πεπτίδιο με 32 αμινοξέα που εκκρίνεται από τα C κύτταρα του θυροειδούς όταν αυξάνεται το Ca του αίματος, αναστέλλει την οστεόλυση και επαναφέρει το Ca στα φυσιολογικά επίπεδα, πιθανόν μέσω ενεργοποίησης υποδοχέα Ca^{++} . Δρα ανταγωνιστικά προς την παραθορμόνη με την οποία και ρυθμίζει την ομοίωσή του ασβεστίου. Φαίνεται να αναστέλλει την οστεοκλαστική λειτουργία συρρικνώνοντας τους οστεοκλάστες και απομακρύνοντας τους από την οστική επιφάνεια.

Οι T3 και T4 ρυθμίζουν την έκλυση θυροειδοτρόπου ορμόνης (TSH) από την υπόφυση. Τα οστικά κύτταρα (οστεοβλάστες/οστεοκλάστες) παρουσιάζουν υποδοχείς θυροειδικών ορμονών που σχετίζονται με τα διάφορα στάδια του μεταβολισμού των οστών. Φαίνεται να συμμετέχουν στην έκλυση της ιντερλευκίνης IL-6 και προσταγλανδίνης PGE₂. Δρουν αναβολικά και συμμετέχουν στην διατήρηση της βέλτιστης οστικής μάζας³.



Εικόνα 6: δράση ορμονικών παραγόντων στο μεταβολισμό των οστών ³.

Τα γλυκοκορτικοειδή αναστέλλουν την κατά μήκος αύξηση των οστών σε νεαρά άτομα, ενώ σε ενήλικες προκαλούν οστεοπόρωση (αναστολή σύνθεσης λευκομάτων, κακή απορρόφηση του Ca από το έντερο λόγω ανταγωνιστικής δράσης προς τη βιταμίνη D).

Η βιταμίνη D διευκολύνει την απορρόφηση του Ca από το έντερο, αναστέλλει την αποβολή του Ca από τα νεφρά και είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική εναπόθεση Ca στο συζευκτικό χόνδρο και στο οστεοειδές. Η βιταμίνη D, που λαμβάνεται με την τροφή, ενεργοποιείται στο ήπαρ και τους νεφρούς.

Τα οιστρογόνα, είναι οι ορμόνες του φύλου στη γυναίκα, διακρίνονται σε οιστραδιόλη E2, οιστριόλη E3 και οιστρόνη E1. Από την έναρξη του καταμήνιου κύκλου μέχρι την εμμηνόπαυση κύριο οιστρογόνο είναι η 17-οιστραδιόλη, ενώ μετά την εμμηνόπαυση υπερτερούν η οιστριόλη και η οιστρόνη. Στην μεταεμμηνόπαυσιακή φάση η σύνθεση των οιστρογόνων γίνεται στον λιπώδη ιστό μέσω του ενζύμου αρωματάση P450 των λιποκυττάρων. Η έκφραση της αρωματάσης επηρεάζεται από την ιντερλευκίνη IL-6 και τον ογκοκρωτικό παράγοντα (TNF). Απώλεια οιστρογόνων έχει ως αποτέλεσμα τον αυξημένο σχηματισμό οστεοκλαστών⁴.

Η σημασία της δράσης των οιστρογόνων στον οστίτη ιστό είναι γνωστή ήδη από τον Fuller Albright⁵, ο οποίος παρατήρησε τη ρύθμιση της οστικής μάζας σε

μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες κατά την θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα (HRT) καθώς και τη μείωση της απέκκρισης Ca^{++} από τα ούρα. Η δράση των οιστρογόνων είναι ίδια και στον σπογγώδη και στον συμπαγή οστίτη ιστό. Υποδοχείς οιστρογόνων ταυτοποιήθηκαν στους οστεοβλάστες και στους οστεοκλάστες. Ανιχνεύθηκαν δύο είδη οιστρογονικών υποδοχέων ERα στον φλοιώδη οστίτη και ERβ στον σπογγώδη. Τα οιστρογόνα προάγουν τον σχηματισμό οστίτη ιστού με αύξηση του σχηματισμού, του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών. Τα οιστρογόνα δρουν κατασταλτικά στην παραγωγή κυτοκινών που επάγουν την οστεοκλαστογένεση και παράλληλα επάγουν την έκκριση κυτοκινών που αναστέλλουν την οστεοκλαστογένεση από τους οστεοβλάστες. Η επίδραση στις οστεοβλάστες γίνεται μέσω της οστεοπροτεγερίνης.

Σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των οστών παίζει και το ένζυμο αλκαλική φωσφατάση. Συμβάλει στην καθήλωση του ασβεστίου και του φωσφόρου σ' αυτά και απελευθερώνει $(PO_4)^3$ από οργανικές φωσφορούχες ενώσεις^{6,7}.

Τα τελευταία χρόνια κατά τη μελέτη της βιολογίας του οστίτη ιστού εμφανίστηκαν νέα μόρια που συντίθενται στα οστικά κύτταρα και ρυθμίζουν τις διεργασίες των οστεοκλαστών στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση των οστών. Όπως ήδη αναφέρθηκε τα οστά είναι ενεργά όργανα με δυνατότητα συνεχούς ανακατασκευής/καταστροφής (απορρόφηση) και ανασύνθεσης, που διέπονται από διακυτταρική επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων με οστεοβλαστική και οστεοκλαστική δράση. Οι διεργασίες παρατηρούνται καθ' όλη τη διάρκεια του βίου, λόγω συνεχούς απάντησης του οστού σε φυσικά φορτία και τάσεις που δέχεται ο σκελετός και σε μεταβολές του μικροπεριβάλλοντός του.

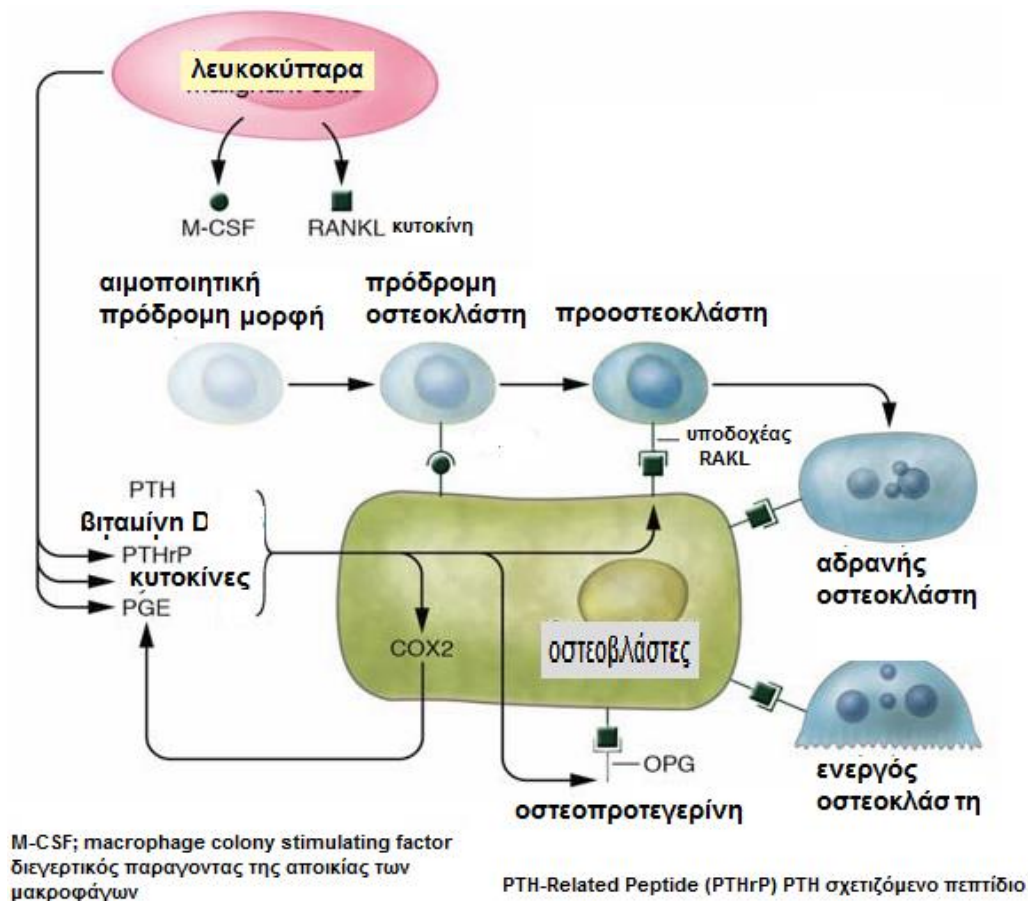
Η δομική ακεραιότητα των οστών διατηρείται μέσω μιας δυναμικής ισορροπιστικής διαδικασίας που είναι γνωστή ως οστική ανακατασκευή (Bone Turnover). Πρόσφατα ανακαλύφθηκαν δύο σημαντικά μόρια που ρυθμίζουν την οστεοκλαστογένεση, οι κυτοκίνες RANKL (Receptor Activator of Nuclearfactor NFκB-Ligand) και η οστεοπροτεγερίνη (OPG), οι οποίες μαζί με την κυτοκίνη M-CSF (macrophage colony stimulating factor = διεγερτικός παράγων της αποικίας μακροφάγων) δρουν στις πρόδρομες μορφές των οστεοκλαστών επάγοντας την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό τους (εικόνα 8)⁸.

Τρεις παράγοντες, της ομάδας του ογκονεκρωτικού παράγοντα TNF (Tumor Necrosis Factor Receptor) και των υποδοχέων του (Tumor Necrosis Factor Receptor), οι RANKL, OPG και RANK συμμετέχουν στην γένεση των οστεοκλαστών⁹.

2.2.2.1. Οδός οστικού μεταβολισμού RANKL-OPG-RANK

Έχει δειχθεί διακυτταρική αλληλεπίδραση του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα-kB (Receptor Activator of Nuclear factor NF-kB, RANK) των κυττάρων της οστεοκλαστικής σειράς με τον ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα-kB (Receptor Activator of Nuclear factor NF-kB-Ligand, RANKL) από τα κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς και τα κύτταρα του στρώματος¹⁰.

Η οστεοπροτεγερίνη (OPG), διαλυτός υποδοχέας που παράγεται από τους οστεοβλάστες και τα κύτταρα του στρώματος του μυελού των οστών, παρεμποδίζει αυτήν την αλληλεπίδραση, καθώς δεσμεύεται από την κυτοκίνη RANKL¹¹ (εικόνα 7).



Εικόνα 7: Οδός ωρίμανσης και ενεργοποίησης των οστεοκλαστών μέσω του συστήματος RANKL-OPG-RANK

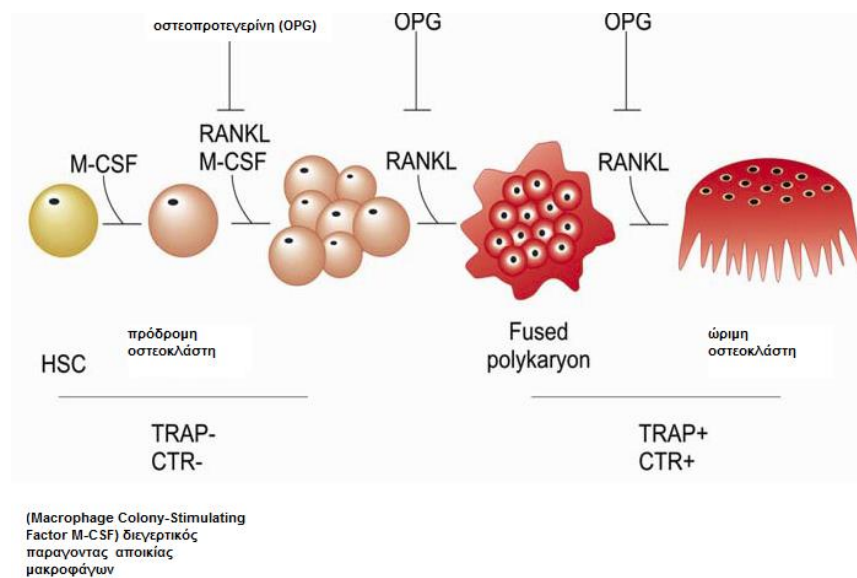
2.2.2.1.1. Σύστημα RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor (NF) κ B Ligand)

Η κυτοκίνη RANKL προάγει τον σχηματισμό οστεοκλαστών και ευθύνεται για την ωρίμανση των προ-οστεοκλαστών σε ώριμες πολυπύρηνες οστεοκλάστες συμμετέχοντας στην οστική απορρόφηση και οστική απώλεια.

Η κυτοκίνη RANKL απαντά στην σπογγώδη μοίρα των οστών, στο μυελό των οστών, στην περιοχή του επιφυσιακού δίσκου, στο περίοστεο, στο σπλήνα, στο θύμο αδένια και στους λεμφικούς αδένες. Σε κυτταρικό επίπεδο υψηλή έκφραση της RANKL εντοπίζεται στους οστεοβλάστες, στα κύτταρα του στρώματος, στα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα του μυελού των οστών και στα υπερτροφικά χονδροκύτταρα^{12, 13}.

Η έκφραση της RANKL στα κύτταρα του στρώματος και στις οστεοβλάστες ρυθμίζεται από πληθώρα κυτοκινών και ορμονικών παραγόντων. Μόρια που επάγουν την γένεση οστεοκλαστών, όπως οι ιντερλευκίνες IL-1 β , IL-6, IL-11, ο TNF- α η παραθορμόνη (PTH) και η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D3, αυξάνουν τα επίπεδα έκφρασης του RANKL, ενώ οι κυτοκίνες που αναστέλλουν την γένεση οστεοκλαστών όπως η ιντερλευκίνη-13 (IL-13), η ιντερφερόνη- γ (IFN- γ) και ο TGF- β 1 (transforming growth factor = μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β 1) καταστέλλουν την έκφραση του RANKL.

Η πρόσδεση της RANKL στον υποδοχέα RANK στα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών επάγει το σχηματισμό των οστεοκλαστών ενώ η πρόσδεση στους ώριμους οστεοκλάστες προκαλεί την ενεργοποίηση και την επιβίωση τους.



Εικόνα 8: σύστημα RANKL^{11,12}

2.2.2.1.2. Υποδοχέας RANK

Ο υποδοχέας RANK στον άνθρωπο και στον επίμυ αποτελείται από 625 and 616 αμινοξέα αντίστοιχα.

Διαγονιδιακοί επίμυες με έλλειψη του RANK γονιδίου (RANK^{-/-}) εμφανίζουν τον ίδιοφαινότυπο με τους RANKL^{-/-} διαγονιδιακούς επίμυες. Αντίθετα από τους RANKL^{-/-} διαγονιδιακούς επίμυες, η οστεοπόρωση στους RANK^{-/-} επίμυς μπορεί να θεραπευθεί με μεταμόσχευση μυελού των οστών από φυσιολογικούς επίμυς, γεγονός που αποδεικνύει τη διαταραχή της οστεοκλαστικής παραγωγής.

2.2.2.1.3. Δράση των οιστρογόνων στα επίπεδα έκφρασης του RANKL

In vivo και *in vitro* μελέτες έδειξαν ότι ο διαλυτός RANKL παράγοντας επάγει την γένεση οστεοκλαστών, απουσία των κυττάρων του στρώματος. Τα οιστρογόνα καταστέλλουν τη δράση του RANKL με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η διαφοροποίηση των πρόδρομων μορφών των οστεοκλαστών προς ώριμους οστεοκλάστες ¹⁴.

Τα οιστρογόνα δρουν άμεσα όχι μόνο στους ώριμους οστεοκλάστες αλλά και στις πρόδρομες μορφές τους με ένα μηχανισμό ανεξάρτητο από την επαγόμενη από τα κύτταρα του στρώματος οστεοκλαστογένεση ¹⁵.

2.2.2.2. Οστεοπροτεγερίνη (OPG)

Η οστεοπροτεγερίνη ανήκει στην οικογένεια των TNF υποδοχέων, ασκώντας ρυθμιστικό ρόλο στην οστική μάζα μέσω αναστολής της διαφοροποίησης και ενεργοποίησης των οστεοκλαστών.

Η *in vivo* χορήγηση οστεοπροτεγερίνης προκαλεί αύξηση της οστικής πυκνότητας και του οστικού όγκου σχετιζόμενη με μείωση του αριθμού των ενεργών οστεοκλαστών.

Η προσθήκη οστεοπροτεγερίνης σε κυτταρικές καλλιέργειες οστεοκλαστών αναστέλλει τη διαφοροποίηση των πρόδρομων μορφών των οστεοκλαστών σε ώριμους πολυπύρηνους οστεοκλάστες ¹⁶.

Επιπλέον έχει δειχθεί ότι η οστεοπροτεγερίνη προλαμβάνει αποτελεσματικά την οστεόλυση σε πειραματικό μοντέλο κακοήθους υπερασβεστιαμίας ενώ η χορήγηση οστεοπροτεγερίνης σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες προκαλεί έντονη αναστολή της οστικής απώλειας ¹⁷.

2.2.2.2.1. Δομή της οστεοπροτεγερίνης

Η οστεοπροτεγερίνη OPG αποτελείται από 401 αμινοξέα και δεν περιέχει διαμεμβρανική περιοχή στο μόριο της με αποτέλεσμα να απελευθερώνεται ως διαλυτή πρωτεΐνη. Η πρωτεϊνική αλυσίδα της OPG αποτελείται στο αμινοτελικό της άκρο από τέσσερις περιοχές πλούσιες σε κυστεΐνη, υπεύθυνες για την αναστολή της παραγωγής οστεοκλαστών. Επιπλέον περιέχει στο καρβοξυτελικό της άκρο δύο περιοχές ομόλογες των αλληλουχιών νέκρωσης καθώς και μία θέση δέσμευσης της ηπαρίνης¹⁸.

Το mRNA της οστεοπροτεγερίνης ανιχνεύεται στα οστά, στον αρθρικό χόνδρο, στην αορτή, στο δέρμα, στους πνεύμονες, στην καρδιά, στους νεφρούς, στο ήπαρ, στον εγκέφαλο καθώς επίσης σε όργανα του αιμοποιητικού και ανοσοποιητικού συστήματος. Σε κυτταρικό επίπεδο η οστεοπροτεγερίνη εκφράζεται στους ώριμους οστεοβλάστες, στα κύτταρα του στρώματος, στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στις λείες μυϊκές ίνες της αορτής, στους ινοβλάστες, στα δενδριτικά κύτταρα και στις λεμφικές κυτταρικές σειρές.

Σε *in vivo* μελέτες έχει αναφερθεί εντοπισμός της οστεοπροτεγερίνης σε κύτταρα οστεοβλαστικής προέλευσης, αλλά αμφισβητείται η παρουσία της στη θεμέλια ουσία των οστών¹⁹.

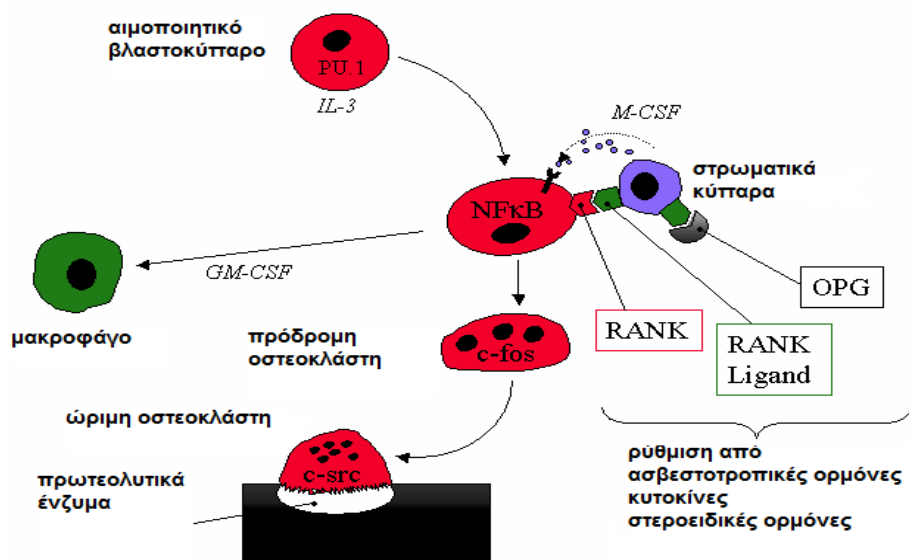
2.2.2.2.2. Ρύθμιση της οστεοπροτεγερίνης

Η οστεοπροτεγερίνη λειτουργεί ως φυσιολογικός ρυθμιστής της οστικής απορρόφησης κατά τη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής. Η έκφραση του mRNA της οστεοπροτεγερίνης ρυθμίζεται κατασταλτικά από διεγερτικούς παράγοντες της γένεσης οστεοκλαστών, όπως η 1,25-(OH)₂D₃, η προσταγλαδίνη E₂ (PGE₂), η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και η παραθυροειδής ορμόνη (PTH). Αντιθέτως τα οιστρογόνα, ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού (TGF-β₁) και η οστική μορφογενετική πρωτεΐνη (Bone morphogenetic protein-2) αυξάνουν τα επίπεδα έκφρασης του mRNA της οστεοπροτεγερίνης στα κύτταρα των οστεοβλαστών¹⁹.

2.2.2.2.3. Δράση των οιστρογόνων στην έκφραση της Οστεοπροτεγερίνης

Τα οιστρογόνα επάγουν την έκφραση της οστεοπροτεγερίνης των κυττάρων του στρώματος. Η επαγόμενη από τα οιστρογόνα έκφραση της οστεοπροτεγερίνης αποτελεί την εξήγηση του μοριακού μηχανισμού πρόκλησης μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης στις γυναίκες²⁰. Η ελαττωμένη λειτουργία των ωοθηκών οδηγεί σε

ελάττωση των οιστρογόνων και επομένως σε ελάττωση των επιπέδων οστεοπροτεγερίνης που απελευθερώνουν τον OPG από την αναστολή του διαλυτού υποδοχέα²¹. Χορήγηση OPG σε ωθηκεκτομηθέντες επίμυες αναστέλλει την οστική απώλεια και την εμφάνιση οστεοπόρωσης²². Δηλαδή τελικά τα οιστρογόνα καταστέλλουν τη δράση του RANKL με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η διαφοροποίηση των πρόδρομων μορφών των οστεοκλαστών προς ώριμους οστεοκλάστες (εικόνα 9).



Εικόνα 9: δράση των οιστρογόνων στην έκφραση της OPG (Σταυροπούλου Α., διδακτορική διατριβή, Ενεχόμενοι στην Παθολογία της οστεοπόρωσης, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2007)

Σε πειραματικά μοντέλα ζώων, η έλλειψη οιστρογόνων οδηγεί σε αύξηση της γένεσης οστεοκλαστών και οστική απώλεια. Τα οιστρογόνα ελαττώνουν την παραγωγή ιντελευκίνης-1, ιντερλευκίνης-6 και του TNF- α , των κυτοκινών δηλαδή που επάγουν την παραγωγή του RANKL και ρυθμίζουν κατασταλτικά την έκφραση του NF- κ B και του RANKL. Τα οιστρογόνα επάγουν τη ρύθμιση του OPG και του TGF- β , ο οποίος TGF- β αυξάνει την έκφραση του OPG από τους οστεοβλάστες και τα κύτταρα του στρώματος και αναστέλλει την οστική απορρόφηση μέσω αύξησης της μηχανισμού απόπτωσης των οστεοκλαστών. Εκτός των οιστρογόνων η έκφραση του OPGL και της OPG επηρεάζεται επίσης από την προγεστερόνη και από τις ορμόνες αναπαραγωγής και γαλακτοφορίας όπως η προλακτίνη και το σχετιζόμενο με την παραθυρεοειδική ορμόνη πεπτίδιο (PTHrP)^{23, 24}.

Πίνακας 1: Παράγοντες στο αίμα που ευθύνονται για οστεογένεση και οστεοαπορρόφηση^{25, 26}

Δείκτες οστεογένεσης	Δείκτες Οστικής Απορρόφησης
Αλκαλική Φωσφατάση	N- τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (NT)
Οστικό κλάσμα Αλκαλικής Φωσφατάσης	C - τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (PICP)
N- τελικό προπεπτίδιο του Προκολλαγόνου τύπου I (PINP)	Ανθεκτική στο άλας του τρυγικού οξέος όξινη φωσφατάση
C - τελικό προπεπτίδιο του Προκολλαγόνου τύπου I (PICP)	Ουσία που συνδέεται με τον υποδοχέα που ενεργοποιεί τον παράγοντα κΒ (RANKL)
Οστεοκαλσίνη	
Οστεοπροτεγερίνη	
IL-13	

2.2.2.2.4. Μηχανισμός δράσης της οστεοπροτεγερίνης στον οστικό μεταβολισμό

Η ανασταλτική δράση της οστεοπροτεγερίνης στην γένεση οστεοκλαστών οφείλεται στη δέσμευση της οστεοπροτεγερίνης στον RANKL (στον οποίο προσδένεται). Ο δεσμευτής της οστεοπροτεγερίνης επάγει την διαφοροποίηση των οστεοκλαστών άμεσα από τα πρόδρομα κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος και την ενεργοποίηση των ώριμων οστεοκλαστών όπως έχει δείχθει σε *in vivo* και *in vitro* μελέτες²⁷. Η οστεοπροτεγερίνη λειτουργεί ως εκκρινόμενος αναστολέας της οδού του RANK μέσω σύνδεσής της στον παράγοντα RANKL, αναστέλλοντας συναγωνιστικά την αλληλεπίδραση του συστήματος OPGL/RANK στους οστεοκλάστες και στις πρόδρομες μορφές τους²⁸.

2.2.2.3. Οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες

Είναι διμερή μόρια με δύο αλυσίδες πολυπεπτιδίων, άνω των 400 αμινοξέων που απαντούν στην θεμέλια ουσία πολλών θηλαστικών και ενώνονται με δισουλφιδικό

δεσμό. Εμπλέκονται στο πρώιμο στάδιο διαφοροποίησης των προγονικών μεσεγχυματικών κυττάρων σε προστεοβλάστες. Ενδεικτικά η BMP-7 προάγει την παραγωγή οστεογεννητικών κυττάρων από την 7η ημέρα της εμβρυϊκής ζωής μέχρι την 2η - 4η εβδομάδα.

Οι BMP-2, 4, 6, 7 και 9 αυξάνουν την έκκριση οστεοκαλσίνης και αλκαλικής φωσφατάσης στους προ - οστεοβλάστες, επάγοντας την ενασβεστίωση του οστίτη ιστού²³. Η BMP-3 έχει οστεοπαραγωγική δράση, αλλά μπορεί επίσης να συμπεριφερθεί και ως αναστολέας παρουσία των BMP-2 και 7^{29, 30, 31}.

2.2.3. Μηχανικοί παράγοντες

Οι μηχανικοί παράγοντες δηλ. το σύνολο των μυών (άσκηση), η κίνηση και το σωματικό βάρος προάγουν τη μεταβολή του ανώριμου οστίτη ιστού σε ώριμο, που γίνεται με προσανατολισμό των οστικών πεταλίων και δοκίδων, καθώς και τη διατήρηση των αλάτων στα οστά (αντίθετα σε περίπτωση ακινητοποίησης έχουμε αφαλάτωση). Επίσης επηρεάζουν το σχήμα των οστών, ιδιαίτερα στη βρεφική ηλικία.

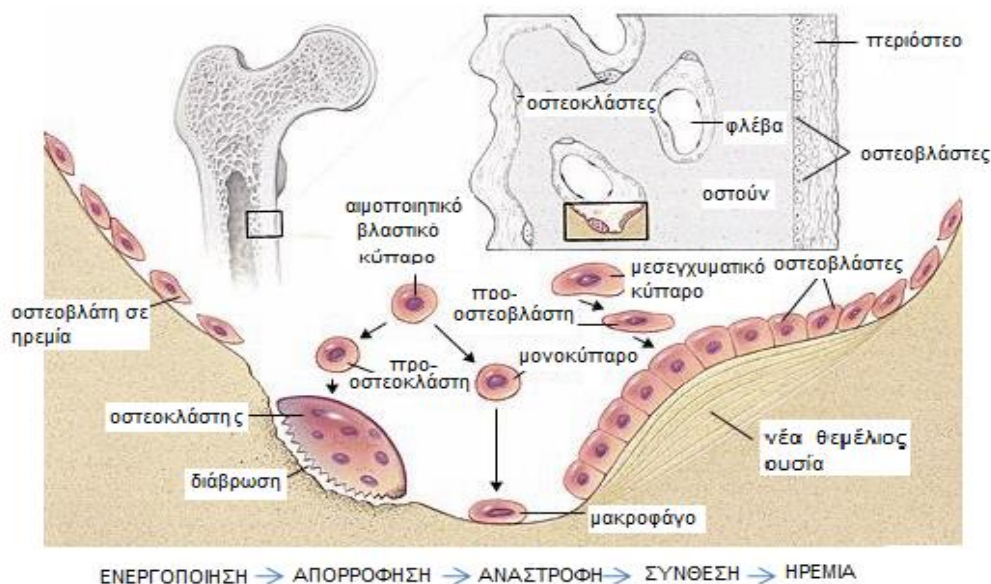
2.3. Ανακατασκευή οστών

Όπως ήδη αναφέρθηκε τα οστά δεν είναι στατικά όργανα, συνεχώς ανακατασκευάζονται δηλαδή ανανεώνουν τις μικρομονάδες τους, με συνεχή ενεργοποίηση οστεοβλαστών και οστεοκλαστών. Έτσι επιδιορθώνονται μικροκατάγματα των οστικών μικροομάδων. Οστική ανακατασκευή είναι η διαδικασία ανανέωσης των μικρομονάδων των οστών, λαμβάνει χώρα σε μικρές περιοχές της επιφάνειας της φλοιώδους και μυελώδους μοίρας, γνωστές ως βασικές πολυκυτταρικές μονάδες (bonemulticellularunits- BMU), όπου αντικαθίσταται το παλαιό οστό από νέο, ρυθμίζεται η ομοιοστασία του ιονισμένου ασβεστίου του εξωκυττάρου χώρου και προσαρμόζεται ο σκελετός στις μηχανικές πιέσεις που του ασκούνται. Η οστεολυτική διεργασία προηγείται της οστεοσυνθετικής. Μέχρι την 3^η δεκαετία το ισοζύγιο οστεοσύνθεσης είναι θετικό. Η απορρόφηση συνιστά ταχεία διαδικασία που ολοκληρώνεται εντός ολίγων ημερών, ενώ η πλήρωση των οστικών κοιλοτήτων από τους οστεοβλάστες επέρχεται βραδέως (διάρκειας 3 - 6 μήνες). Παρόλα αυτά, η εναπόθεση και απορρόφηση επιτελούνται με τον ίδιο ρυθμό, με αποτέλεσμα η ολική μάζα του οστού να διατηρείται σταθερή. Ο σκελετός του

ενηλίκου ανανεώνεται πλήρως κάθε 10 χρόνια ενώ ανακατασκευάζεται συνεχώς το 4% της ολικής οστικής επιφάνειας^{9,32,33}.

2.3.1. Φάσεις οστικής ανακατασκευής

Η διαδικασία της οστικής ανακατασκευής διενεργείται σε έξι φάσεις (εικόνα 10 και 11):



Εικόνα 10: οστική ανακατασκευή³⁴

α) τη φάση ηρεμίας (**Quiescent phase**): κατά την οποία το οστούν είναι μεταβολικά ανενεργό

β) τη φάση ενεργοποίησης (**Activation phase**): κατά την οποία ενεργοποιούνται οι προ-οστεοκλάστες και συντηκόμενοι σε πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα σχηματίζουν τους οστεοκλάστες, οι οποίοι τελικά συγκεντρώνονται στην επιφάνεια του οστού που πρόκειται να απορροφηθεί. Η ενεργοποίηση των προ-οστεοκλαστών γίνεται μέσω διαφόρων κυτοκινών που απελευθερώνονται από τους οστεοβλάστες (ιντερλευκίνη-11, -6, -1). Η φάση αυτή διαρκεί 5-7 ημέρες και στους δύο τύπους του οστίτη ιστού.

γ) τη φάση οστικής απορρόφησης (**Resorption phase**): στη φάση αυτή οι οστεοκλάστες καθλώνονται σταθερά στην οστική επιφάνεια δημιουργώντας ένα στεγανό περίβλημα με τη βοήθεια ιντεγκρινών, αποικοδομούν προοδευτικά την αποτιτανωμένη θεμέλια ουσία αδειάζοντας έτσι το περιεχόμενο της μεταβολικής μονάδας. Η απορρόφηση ολοκληρώνεται από τα μακροφάγα του μυελού που

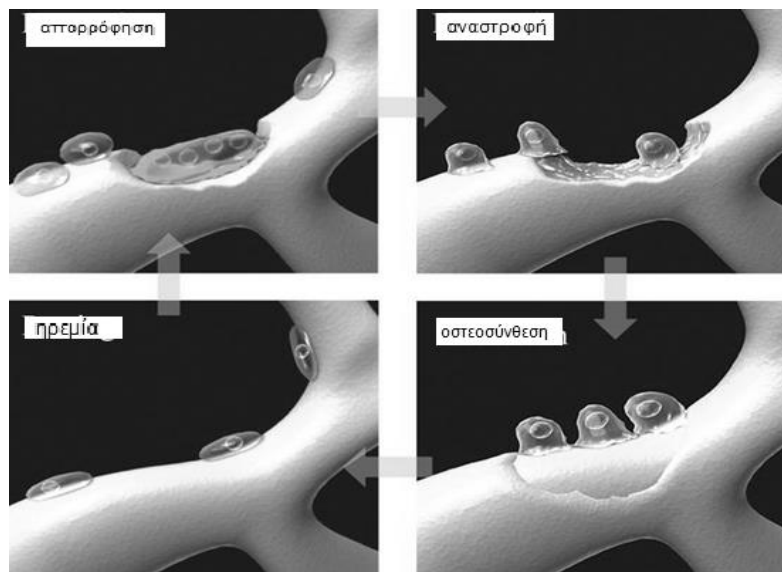
απελευθερώνουν αυξητικούς παράγοντες της θεμέλιας ουσίας. Οι υδρολάσες και οι κυστεϊνοπρωτεάσες πέπτουν το πρωτεϊνικό τμήμα της θεμέλιας ουσίας, οι ελεύθερες ρίζες, κυρίως του οξυγόνου, βοηθούν στη πέψη του κολλαγόνου και διαλύονται οι κρύσταλλοι του υδροξυαπατίτη σε ένα περιβάλλον με χαμηλό pH παρουσία εκκρινόμενων οξέων (πχ γαλακτικού, κιτρικού). Ιόντα ασβεστίου απελευθερώνονται και μεταφέρονται στον οστεοκλάστη. Η φάση της οστικής απορρόφησης διαρκεί 10 ημέρες για το σπογγώδες οστό ενώ για το φλοιώδες 6-10 εβδομάδες.

δ) τη φάση κυτταρικής αναστροφής, (**Reversal phase**): σε αυτή τη φάση οι οστεοκλάστες αποκολλώνται και απομακρύνονται από το πυθμένα της μεταβολικής μονάδας, μετακινούνται σε άλλο σημείο του οστού όπου αρχίζουν εκ νέου το έργο της οστικής απορρόφησης αφού πρώτα αποδώσουν τα ιόντα ασβεστίου στο περιβάλλον.

Στη θέση τους εμφανίζονται οι οστεοβλάστες. Οι οστεοβλάστες ενεργοποιούνται από αυξητικούς παράγοντες (αυξητικός παράγοντας β και ινσουλινοειδής παράγοντας Ι) οι οποίοι απελευθερώνονται κατά τη διάλυση της θεμέλιας ουσίας στην οποία ήταν εγκλωβισμένοι. Η φάση αυτή έχει διάρκεια 7 ημερών για το φλοιώδες και 5 ημέρες για το σπογγώδες οστό.

ε) τη φάση οστικής παραγωγής (**Formation phase**): οι πρόδρομοι οστεοβλάστες (προ-οστεοβλάστες) προσελκύονται χημειοτακτικά από τους αυξητικούς παράγοντες, που έχουν απελευθερωθεί στη θεμέλια ουσία, και διαφοροποιούνται σε ώριμους οστεοβλάστες παράγουν και εναποθέτουν κολλαγόνο και μη κολλαγόνες πρωτεΐνες (οστεοποντίνη, θρομβοποντίνη, φιμπρονεκτίνη, πρωτεογλυκάνες, γ-καρβοξυλιωμένες πρωτεΐνες, οστεοκαλσίνη), και συντίθεται και εναποτίθεται προοδευτικά οστεοειδές. Αρχίζει η κατακρήμνιση αλάτων ασβεστίου και ο σχηματισμός κρυστάλλων υδροξυαπατίτη που καθιζάνουν και εναποτίθενται στα κενά των κολλαγόνων ινών. Το νεοσυντιθέμενο οστό είναι ισόποσο εκείνου που απορροφήθηκε στις προηγούμενες φάσεις. Η φάση οστικής παραγωγής διαρκεί 3 μήνες.

στ) Τη Φάση οστεοποίησης/επιμετάλλωσης οστεοειδούς (**Mineralization phase**): στη φάση αυτή η μεταβολική μονάδα του οστού αδρανοποιείται, επιστρώνεται ξανά από επενδυματικά κύτταρα και λειτουργεί ως μικροκατασκευαστική μονάδα οστού. Η φάση της επιμετάλλωσης/ενασβέστωσης αρχίζει 30 ημέρες μετά την απόθεση του οστεοειδούς και διακόπτεται την 90η ημέρα για το σπογγώδες οστό και την 130η ημέρα για το φλοιώδες οστό. Ακολουθεί η φάση ηρεμίας και η διαδικασία ολοκληρώνεται.



Εικόνα 11: Ψηφιακή αναπαράσταση της οστικής ανακατασκευής κατά τη διάρκεια των διαφορετικών φάσεων^{34,35}.

3. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Οστεοπόρωση ετυμολογικά σημαίνει μειωμένη παραγωγή πόρου οστού. Είναι η πλέον κοινή σκελετική συστηματική πολυπαραγοντική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ελάττωση της οστικής μάζας/πυκνότητας και διάβρωση του οστίτη ιστού (της ποιότητας και της ποσότητας, τόσο του σπογγώδους όσο και του φλοιώδους) και αλλοίωση της μικροαρχιτεκτονικής του, που οδηγεί σε αυξημένη ευθραυστότητα και επίπτωση σε κατάγματα, κυρίως του ισχίου, σπονδυλικής στήλης και καρπού (National Osteoporosis Foundation 2005)³⁶.

Η οστεοπόρωση οδηγεί σε σημαντική νοσηρότητα, με δυσλειτουργίες του σκελετικού συστήματος επιδρώντας αρνητικά στο ευζήν του ατόμου με κοινωνικές και οικονομικές προεκτάσεις.

Η νόσος είχε αναγνωριστεί ήδη από τον 19 αιώνα από τον Sir Astley Cooper³⁷. Θεωρείται η πιο συχνή μεταβολική νόσος των οστών που χαρακτηρίζεται από παράλληλη ελάττωση των αλάτων και της οργανικής θεμέλιας ουσίας του οστίτη ιστού. Το αποτέλεσμα είναι η ελάττωση της ποσότητας του οστίτη ιστού χωρίς να επηρεάζεται η κανονική του σύσταση³⁸.

Ο πρώτος ορισμός της οστεοπόρωσης δόθηκε το 1993 από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO, World Health Organization) όπου η οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη οστική μάζα και καταστροφή της μικροαρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού με ταυτόχρονη αύξηση της ευθραυστότητας του οστίτη ιστού και αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης κατάγματος.

Εναλλακτική μορφή στον παραπάνω ορισμό της οστεοπόρωσης δόθηκε από τα διεθνή ινστιτούτα υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής το 2000 (National Institutes of Health, NIH), σύμφωνα με τον οποίο η οστεοπόρωση είναι μια σκελετική διαταραχή χαρακτηριζόμενη από απώλεια της οστικής αντοχής εκθέτοντας το άτομο σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος³⁹.

Η αντοχή των οστών εξαρτάται από: α) την οστική πυκνότητα (Bone Mineral Density, BMD) και β) την οστική ποιότητα (Bone Mineral Content, BMC). Η οστική ποιότητα εξαρτάται από την αρχιτεκτονική του οστού, τη γεωμετρία του οστού, τη μικροδομική συνοχή του οστού και την ισχύ του⁴⁰.

Η ταχεία απώλεια οστικής μάζας είναι αποτέλεσμα της διαταραχής της αλληλεπίδρασης της λειτουργίας των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών που οδηγεί σε αρνητικό ισοζύγιο οστού.

Η συχνότητα οστεοπόρωσης ενός πληθυσμού εξαρτάται από την ηλικία, τη φυλή, τον τρόπο ζωής καθώς και την ηλικία εγκατάστασης της εμμηνόπαυσης. Οι γυναίκες Αφροαμερικανικής καταγωγής έχουν μεγαλύτερη οστική μάζα, οι Καυκάσιες μικρότερη ενώ την ομάδα υψηλού κινδύνου αποτελούν οι λευκές μεταεμμηνόπαυσιακές γυναίκες.

Η οστεοπόρωση εμφανίζεται σε δύο μορφές:

A. Τύπου I Οστεοπόρωση, με επίπτωση στον γυναικείο πληθυσμό και παρατηρείται μετά την εμμηνόπαυση. Αποδίδεται κυρίως στην πτώση των επιπέδων οιστρογόνων με αποτέλεσμα την εξασθένηση της προστατευτικής τους δράσης στα οστά.

B. Τύπου II ή Οστεοπόρωση 3^{ης} ηλικίας, λόγω εκφυλιστικών διεργασιών συνεπεία γήρανσης που εκδηλώνεται αφορά τόσο στο γυναικείο όσο και στον αντρικό πληθυσμό. Με την πάροδο της ηλικίας επέρχεται απώλεια οστικής μάζας σε διαφορετικό ρυθμό και ποσότητα⁴¹.

3.1. Παράγοντες που επηρεάζουν την οστική ανάπτυξη

Οι κυριότεροι από τους παράγοντες αυτούς είναι:

1. *Ηλικία*: Ο κίνδυνος για ανάπτυξη οστεοπόρωσης αυξάνεται με την ηλικία. Οι γυναίκες άνω των 45 έως 85 ετών έχουν 8πλάσιο κίνδυνο για οστεοπορωτικό κάταγμα ενώ οι άνδρες 5πλάσιο⁴².

2. *Πρόωρη εμμηνόπαυση*: Πρόωρη εμμηνόπαυση προκαλείται και σε περιπτώσεις χειρουργικής αφαίρεσης ωθηκών ή εμμηνόπαυση προ του 40ου έτους ηλικίας. Η απουσία οιστρογόνων συμβάλει στην αυξημένη συχνότητα οστεοπόρωσης. Η απώλεια οιστρογόνων έχει ως αποτέλεσμα τον αυξημένο σχηματισμό οστεοκλαστών⁹.

3. *Βάρος σώματος*: Το σωματικό βάρος σχετίζεται θετικά με την οστική πυκνότητα. Τα άτομα με υψηλό σωματικό βάρος έχουν μεγαλύτερη οστική πυκνότητα, ενώ η απώλεια βάρους συνοδεύεται και από οστική απώλεια. Φαίνεται ότι το υψηλό σωματικό βάρος λειτουργεί ως πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο ασκεί μεγαλύτερη πίεση στο σκελετό ο οποίος αυξάνει την πυκνότητά του. Άλλη πιθανή αιτιολογία είναι ότι τα ενδογενή ανδρογόνα

των επινεφριδίων μεταβολίζονται προς οιστρογόνα στον λιπώδη ιστό. Άλλωστε οι παχύσαρκες μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν υψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων στον ορό, γεγονός που συνιστά μικρότερη αρνητική επίπτωση στον σκελετό.

4. *Κατάχρηση καπνίσματος*: Το κάπνισμα οδηγεί σε πρόωρη εμμηνόπαυση, σημαντική απώλεια οστού και αυξάνει τον κίνδυνο καταγμάτων τόσο σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όσο και γενικότερα στους άνδρες . Ακόμη οι καπνίστριες απαντούν λιγότερο στην αγωγή υποκατάστασης οιστρογόνων από ότι οι μη καπνίστριες ⁴³.

5. *Κατάχρηση οινοπνευματωδών ποτών*: Η αλκοόλη δρα τοξικά στους οστεοβλάστες, παρεμβαίνει μέσω επαγωγικής διεργασίας στο ήπαρ στο μεταβολισμό της βιταμίνης D επιδρώντας στον οστικό μεταβολισμό. Ιδιαίτερα στους άνδρες η υπερβολική κατανάλωση οινοπνευματωδών θεωρείται παράγοντας πρόκλησης οστεοπόρωσης .

6. *Έλλειψη σωματικής άσκησης*: Έχει παρατηρηθεί απώλεια της οστικής μάζας σε οστά που έχουν ακινητοποιηθεί πχ. λόγω κατάγματος καθώς και σε άτομα με έλλειψη σωματικής δραστηριότητας πχ. καθιστική ζωή⁴¹.

7. *Γενετικοί παράγοντες*: Η υψηλή οστική πυκνότητα, αλλά και η οστική απώλεια ελέγχονται από μεγάλο αριθμό γονιδίων⁴⁴.

8. *Δίαιτα*: Η πρόσληψη Ca^{++} παίζει σημαντικό ρόλο για την επίτευξη υψηλής οστικής μάζας/πυκνότητας. Δίαιτα φτωχή σε Ca^{++} αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για την οστική πυκνότητα. Μεταεμμηνοπαυσιακά η πρόσληψη Ca^{++} δεν φαίνεται να διατηρεί την οστική πυκνότητα, ωστόσο φαίνεται ότι ελαττώνει τον ρυθμό οστικής απώλειας. Επιπλέον έλλειψη ή ανεπάρκεια βιταμίνης D παίζει ρόλο στην ανάπτυξη του υπερπαραθυρεοειδισμού και διακίνηση Ca^{++} από τα οστά.

Η βιταμίνη D συμβάλλει στη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων Ca^{++} και P^{3-} του αίματος, διευκολύνει την φυσιολογική απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο και την μετακίνησή του από και προς τα οστά, ενώ συγχρόνως ελέγχει στην απέκκριση του φωσφόρου από τα ούρα .

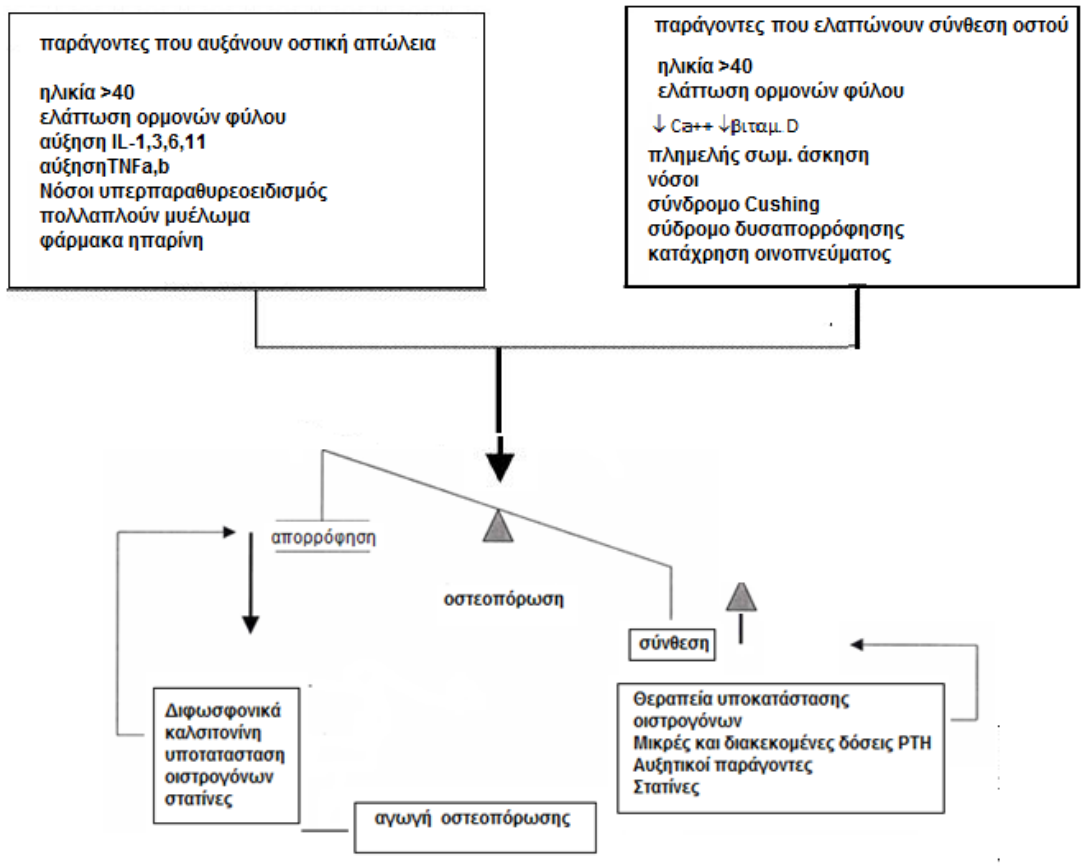
Αυξημένη πρόσληψη φωσφόρου διαταράσσει το λόγο ασβεστίου / φωσφόρου στο αίμα, ιδιαίτερα σε χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου . Η διαταραχή του λόγου Ca^{++} / P^{3-} διεγείρει την έκκριση παραθορμόνης που μπορεί να οδηγήσει σε οστική απώλεια.

Η χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης K η αγωγή με αντιπηκτικά (αντιμεταβολίτες της βιτ. K) ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους αυξάνει το κίνδυνο μηριαίου κατάγματος.

Η πρόσληψη πρωτεϊνών πρέπει να είναι ισορροπημένη για την αποφυγή αρνητικών επιδράσεων στα οστά. Ελαττωμένη πρόσληψης πρωτεϊνών οδηγεί σε καταβολισμό μυϊκής μάζας και μυϊκή αδυναμία. Ελάττωση της αλβουμίνης του ορού επηρεάζει αρνητικά τη διακίνηση Ca^{++} . Αλλά και υψηλή πρόσληψη πρωτεϊνών οδηγεί στην αυξημένη απέκκριση Ca^{++} στα ούρα. Επιπλέον η υψηλή πρόσληψη νατρίου αυξάνει την απέκκριση Ca^{++} στα ούρα και σε συνδυασμό με την ελαττωμένη πρόσληψη Ca^{++} συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη οστεοπόρωσης. Αντίθετα η αυξημένη πρόσληψη καλίου σχετίζεται με αυξημένη οστική πυκνότητα, μειωμένη οστική απορρόφηση και αυξημένο ρυθμό οστικής σύνθεσης. Ενδεχόμενα το K^+ να παίζει ρόλο ρυθμιστή στην οξεοβασική ισορροπία του οργανισμού.

Η υπερβολική κατανάλωση τροφών με φυτικές ίνες περιορίζει την απορρόφηση του ασβεστίου στο έντερο. Τα φυτοοιστρογόνα φαίνεται να προστατεύουν τα οστά από την απώλεια οστικής μάζας. Τα φυτοοιστρογόνα έχουν παρόμοια χημική δομή με τα ενδογενή οιστρογόνα και πιθανώς παρόμοια δράση με αυτά στον οστίτη ιστό.

Η αυξημένη κατανάλωση προϊόντων πλούσιων σε πρόσληψη καφεΐνης προκαλεί βραχυπρόθεσμα αύξηση της απέκκρισης Ca^{++} στα ούρα. Ωστόσο μέτρια πρόσληψη καφεΐνης δεν επηρεάζει την οστική μάζα εκτός αν συνυπάρχει, χαμηλή πρόσληψη Ca^{++} ^{45,46}.



Εικόνα 12: Παράγοντες που ελαττώνουν την οστική απορρόφηση και παράγοντες που αυξάνουν την οστική σύνθεση³⁴

4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Η οστεοπόρωση είναι σιωπηλή νόσος, ιδίως στα αρχικά στάδια. Η διάγνωση γίνεται συνήθως καθυστερημένα με την εμφάνιση καταγμάτων ειδικά στην 3^η ηλικία. Η προληπτική εξέταση ατόμων με παράγοντες κινδύνου, πχ μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καθιστά την διάγνωση έγκαιρη, ακόμη και σε αρχικά στάδια . Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organisation, WHO), το Ευρωπαϊκό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης και Νοσημάτων των Οστών (European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease), το Εθνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης των Ηνωμένων Πολιτειών (The National Osteoporosis Foundation of the United States) χρησιμοποιούν για τον ορισμό της οστεοπόρωσης την οστική πυκνότητα.

4.1.Μορφολογία οστεοπορωτικών οστών

Ιστολογικό υλικό οστών ασθενών με οστεοπόρωση έδειξε ελάττωση του αριθμού των οστικών δοκίδων της σπογγώδους μοίρας. Παρατηρήθηκε λέπτυνση του σπογγώδους οστού σε ιστολογική εξέταση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης. Επίσης είναι εμφανής ο διαχωρισμός και η απώλεια της συνεκτικότητας των οστικών δοκίδων σε σχέση με το φυσιολογικό οστόύν (εικόνα 13). Η απώλεια αυτή της οστικής μάζας του σπογγώδους οστού και της συνοχής των δοκίδων έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα πρόκλησης κατάγματος, και καθώς η οστεοπόρωση είναι σιωπηλή νόσος, απαιτείται έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία⁴⁷.



Εικόνα 13: σχηματική παράσταση φυσιολογικού και οστεοπορωτικού οστού⁴⁷

Εκτός της εμπεριστατωμένης κλινικής εξέτασης του ασθενή και λήψη ιστορικού που αφορά, φύλο, ηλικία εμμηνόπαυσης, φαρμακευτική αγωγή, συνήθειες κάθε

ατόμου(καθιστική ζωή, διαίτα), σειρά εξετάσεων αποτελεί διαγνωστικό μέσο της νόσου.

4.2.Απεικονιστικοί μέθοδοι

4.2.1.Ακτινολογικός έλεγχος

Χρήσιμοι είναι οι ακτινολογικοί δείκτες που βασίζονται στη μεταβολή του σχήματος και της ακτινολογικής απεικόνισης συγκεκριμένων οστών (πχ. Exton-Smith). Οι κυριότεροι από τους δείκτες αυτούς είναι οι σπονδυλικοί, ο μηριαίος, ο μετακαρπιαίος, ο περνικός και ο κνημιαίος. Γενικά ο ακτινολογικός έλεγχος διαγιγνώσκει απώλεια οστικής μάζας άνω του 30% .

4.2.2.Οστική πυκνομετρία

Δεν υπάρχουν μέθοδοι για τη μέτρηση της οστικής ποιότητας. Έτσι, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organisation, WHO), το Ευρωπαϊκό Ίδρυμα οστεοπόρωσης και Νοσημάτων των Οστών (European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease), το Εθνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης των Ηνωμένων Πολιτειών (The National Osteoporosis Foundation of the United States) αποφάσισαν να χρησιμοποιούν για τον ορισμό της οστεοπόρωσης την οστική πυκνότητα. Η οστική πυκνότητα κάθε ατόμου συγκρίνεται με το μέσο όρο της κορυφαίας οστικής πυκνότητας του πληθυσμού (δηλ. της οστικής πυκνότητας πληθυσμού νέων ενηλίκων περίπου 30 ετών, οπότε και θεωρείται ότι αποκτάται η μέγιστη οστική πυκνότητα). Η τιμή της διαφοράς ανάμεσα στις δυο αυτές τιμές ονομάζεται T-score. Με βάση το T-score κάθε ατόμου οι παραπάνω Οργανισμοί ορίζουν:

1. *Φυσιολογική οστική πυκνότητα:* $+2,5 \text{ SD} > \text{T-score} > -1 \text{ SD}$

2. *Οστεοπενία:* $-1 \text{ SD} > \text{T-score} > -2,5 \text{ SD}$

3. *Οστεοπόρωση:* $\text{T-score} < -2,5 \text{ SD}$

4. *Σοβαρή οστεοπόρωση:* $\text{T-score} < -2,5 \text{ SD}$ και ιστορικό ενός κατάγματος

όπου SD είναι οι σταθερές αποκλίσεις από τη μέση τιμή⁴¹. Οι μετρήσεις της οστικής πυκνότητας στον ορισμό αυτό γίνονται με DEXA σε σκελετικά σημεία όπως είναι η οσφυϊκή μοίρα και το μηριαίο οστό⁴⁸. Ο ορισμός αυτός επιτρέπει τη διάγνωση της νόσου πριν εμφανιστούν κλινικές συνέπειες⁴⁹.

Με την οστική πυκνομετρία υπολογίζεται η περιεκτικότητα του οστού σε μεταλλικά στοιχεία άρα έμμεσα και η οστική πυκνότητα.

4.2.2.1. Απορροφησιμετρία ακτίνων X (Single X-ray Absorptiometry, SXA)

Η μέθοδος αυτή υπολογίζει την οστική πυκνότητα στο αντιβραχίονιο και τη πτέρνα. Για τη μέτρηση χρησιμοποιείται πηγή ακτίνων X. Η μέθοδος αυτή δεν χρησιμοποιείται πλέον γιατί δε διαχωρίζονται καλά οι μαλακοί ιστοί από τα οστά και αναφέρεται μόνο για ιστορικούς λόγους.

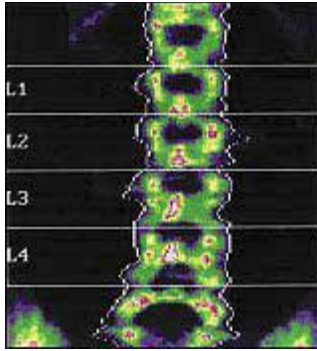
4.2.2.2. Απορροφησιμετρία διπλοενεργειακών ακτίνων X (Dual – Energy X-ray Absorption, DEXA)

Η απεικονιστική τεχνική DEXA (Dual – Energy X-ray Absorption) αναπτύχθηκε στα μέσα της δεκαετίας του 1980 και μέχρι σήμερα θεωρείται ως η πιο αξιόπιστη μέθοδος για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης. Η βασική αρχή στην οποία στηρίζεται η μέθοδος DEXA είναι η μέτρηση της διάδοσης μέσα στο σώμα διπλής δέσμης ακτίνων-X διαφορετικού ενεργειακού επιπέδου. Με τη διπλή δέσμη είναι δυνατός ο διαχωρισμός του οστίτη ιστού από τα παρακείμενα μαλακά μόρια αλλά δεν γίνεται διάκριση μεταξύ σπογγώδους και φλοιώδους μοίρας⁵⁰. Με την μέθοδο αυτή εκτιμάται η οστική πυκνότητα στον αξονικό σκελετό (σπονδυλική στήλη, μηριαίο κλπ). Είναι σχετικά ακριβής, ο χρόνος μέτρησης είναι μικρότερος σε σχέση με άλλες μεθόδους, ο ασθενής εκτίθεται σε μικρή δόση ακτινοβολίας και έχει σχετικά χαμηλό κόστος.

Η μέθοδος DEXA χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της οστικής μάζας στις περιοχές της σπονδυλικής στήλης (προσθιοπίθια ή πλάγια λήψη), στο ισχίο, στα περιφερειακά άκρα (περιφερειακή DEXA, pDEXA) αλλά και σε ολόκληρο το σκελετό. Τα πιο σύγχρονα μηχανήματα (εικόνα 14) προσφέρουν ευκρίνεια εικόνας (επιπέδου ακτινογραφίας), συνδυασμό προσθιοπίθιας και πλάγιας μέτρησης, σύντομο χρόνο εξέτασης ενώ με το κατάλληλο λογισμικό μπορεί παράλληλα να γίνει μορφομετρική μελέτη των σπονδύλων (εικόνα 15).



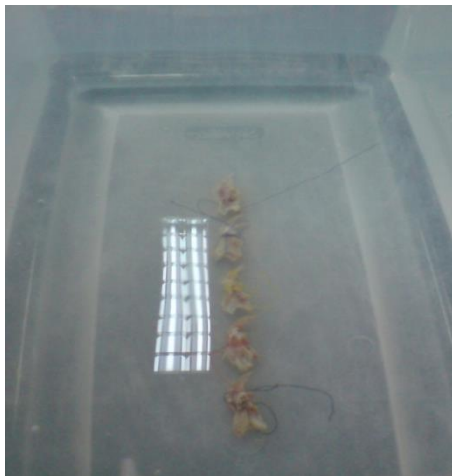
Εικόνα 14: Τυπική μετρητική διάταξη της τεχνικής DEXA



Εικόνα 15: Οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης με DEXA

Ο όρος της οστικής πυκνότητας (Bone Mineral Density, BMD), εκφράζεται σε gr/cm^2 αποτελεί και το λόγο της BMC προς την επιφάνεια της μετρούμενης περιοχής. Ο λόγος BMD δεν αντιπροσωπεύει την πραγματική πυκνότητα στον όγκο αλλά ένα μέτρο αυτής, όπως προκύπτει ως επιφανειακή πυκνότητα στην οπισθοπροβολή της μετρούμενης περιοχής. Τα αποτελέσματα της μέτρησης ενός ασθενούς εκφράζονται σε ποσοστά ή τιμές σταθερής απόκλισης SD σε σύγκριση πάντα με φυσιολογικά άτομα νεαρής ηλικίας και ίδιου φύλου (μετρήσεις *T-score*).

Η ακρίβεια των μετρήσεων της τεχνικής DEXA εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το πάχος και τη σύσταση των μαλακών ιστών. Οι διαφορές στη σύνθεση των μαλακών ιστών, στη διαδρομή που ακολουθούν οι ακτίνες στη διάρκεια της μέτρησης, συγκρινόμενες με τις γειτονικές επιφάνειες αναφοράς που απαιτεί η μέθοδος, εισάγουν σφάλματα στη μέτρηση. Η DEXA είναι η πλέον χρησιμοποιούμενη τεχνική εκτίμησης της οστικής πυκνότητας λόγω της μεγάλης ακρίβειας των μετρήσεων, της καλής επαναληψιμότητας, της μικρής διάρκειας εξέτασης και της χαμηλής δόσης ακτινοβολίας έκθεσης του ασθενούς⁴⁷.



Εικόνα 15



Εικόνα 16



Εικόνα 17

Εικόνα 15,16,17: Προσαρμογή της μεθόδου DEXA για οστά πειραματόζωων (επιμύων).

4.2.2.3.Περιφερική απορροφησιμετρία διπλοενεργειακών ακτίνων X (peripheral Dual – Energy X-ray Absosptiometry, pDEXA)

Βασίζεται στις ίδιες αρχές με τη μέθοδο DEXA και με αυτήν εκτιμάται η οστική πυκνότητα στην πτέρνα, στο αντιβραχιόνιο και στα δάκτυλα⁹.

4.2.3.1.Ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (Quantitative Computed Tomography, QCT)

Ομοίως εκτιμάται η οστική πυκνότητα στον αξονικό σκελετό (σπονδυλική στήλη). Συγκρίνει την πυκνότητα της σπογγώδους ή της φλοιώδους μοίρας των σπονδύλων. Είναι η πλέον ευαίσθητη μέθοδος για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης, απαιτεί όμως μεγάλη δόση της ακτινοβολίας που αποκλείει τις συχνές μετρήσεις για την εκτίμηση μεταβολών της οστικής πυκνότητας.

4.2.3.2.Περιφερική ποσοτική αξονική τομογραφία (peripheral Quantitative Computed Tomography, pQCT)

Υπολογίζεται η οστική πυκνότητα και η αρχιτεκτονική του οστού στο αντιβραχιόνιο με τη βοήθεια μικρού ειδικού αξονικού τομογράφου. Έχει υψηλή ακρίβεια με μικρότερη εκπεμπόμενη ακτινοβολία⁹.

4.2.4. Μέτρηση με υπερήχους της οστικής πυκνότητας (Ultrasound attenuation or Quantitative Ultrasound, QUS)

Υπολογίζεται η μεταβολή ταχύτητας των υπερήχων και η εξασθένιση της υπερηχητικής δέσμης από τους ιστούς. Με τη μέθοδο αυτή εκτιμάται η οστική ποιότητα. Δε χρησιμοποιείται ευρέως λόγω της σχετικά μικρής ακρίβειας της μεθόδου και μη ύπαρξης επιπέδων αναφοράς.

4.3. Βιοχημικός έλεγχος οστεοπόρωσης

4.3.1. Δείκτες οστικής παραγωγής

Κατά την οστική σύνθεση οι οστεοβλάστες παράγουν και απελευθερώνουν στην κυκλοφορία κυτοκίνες, πεπτιδία και αυξητικούς παράγοντες. Οι ουσίες αυτές αποτελούν δείκτη του ρυθμού οστικής σύνθεσης .

Α. Αλκαλική φωσφατάση: Η αλκαλική φωσφατάση παράγεται από το ήπαρ, οστά, έντερο, πλακούντα. Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση υποδηλώνει αυξημένη

οστεοβλαστική δραστηριότητα ή ηπατική δυσλειτουργία. Ακριβέστερα υπολογίζονται τα ισοένζυμα της αλκαλικής φωσφατάσης⁴¹.

Β. Οστεοκαλσίνη ορού: Αποτελεί δείκτη οστεοβλαστικής λειτουργίας. Όταν υπάρχει οστεοκλαστική δραστηριότητα απελευθερώνεται οστεοκαλσίνη από τη διαλυόμενη θεμέλια ουσία. Η οστεοκαλσίνη μπορεί να αποτελεί και δείκτη οστικής απορρόφησης⁵¹.

Γ. Πεπίδια προκολλαγόνου Ι: Κατά τη σύνθεση του κολλαγόνου Ι απελευθερώνονται αμινικά και καρβοξυλικά άκρα του προκολλαγόνου Ι στο αίμα. Σχετίζονται με τους δείκτες οστικής σύνθεσης αλλά και με μεταβολές της οστικής απώλειας .

4.3.2. Δείκτες οστικής απορρόφησης

Κατά τη φάση της οστικής απορρόφησης οι οστεοκλάστες παράγουν και απελευθερώνουν μόρια στη κυκλοφορία του αίματος που απεκρίνονται από τους νεφρούς. Οι συγκεντρώσεις αυτών των μορίων στο αίμα ή στα ούρα αποτελούν δείκτες οστικής απορρόφησης. Έχει διαπιστωθεί ότι οι πιο αξιόπιστοι δείκτες οστικής απορρόφησης είναι οι μεταβολίτες του κολλαγόνου των οστών⁵².

Στη φάση της οστικής απορρόφησης το κολλαγόνο τύπου Ι αποκόπτεται από πρωτεϊνάσες.

Οι βιοχημικοί δείκτες αποικοδόμησης του κολλαγόνου τύπου Ι είναι :

Α. Υδροξυπρολίνη ούρων: Το κολλαγόνο περιέχει 13% υδροξυπρολίνη, η οποία στη φάση της οστικής απορρόφησης απεκρίνεται κατά 10% στα ούρα, όπου και μετράται. Παρόλο που αποτελεί καλό δείκτη οστικής απορρόφησης, επηρεάζεται σημαντικά από τη διατροφή^{9,41}.

Β. Πυριδολίνη ούρων: Η πυριδολίνη και η δεοξυπυριδολίνη είναι τμήματα του διασπούμενου κολλαγόνου. Αποτελούν αποκλειστικούς δείκτες οστικής απορρόφησης. Αφθονούν στη θεμέλια ουσία τόσο του οστού και του χόνδρου, μετά δε τη διάλυση της από τους οστεοκλάστες απεκκρίνονται αναλλοίωτες στα ούρα. Η πυριδολίνη των ούρων αυξάνεται κατά 50-100% μετά την εμμηνόπαυση ενώ επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα μετά την έναρξη της θεραπείας με οιστρογόνα^{9,41}.

Γ. Ασβέστιο ούρων: Το ασβέστιο ούρων είναι δείκτης της διακύμανσης του ασβεστίου στον οργανισμό. Ειδικότερα το ασβέστιο πρωινών ούρων νηστείας είναι δείκτης οστικής απορρόφησης^{9,53}.

5. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

5.1. Πρόληψη

Τα διαθέσιμα θεραπευτικά μέσα σήμερα περιορίζονται στην πρόληψη ή την επιβράδυνση της οστικής απώλειας και όχι ενίσχυση του σχηματισμού των οστών. Η πρόληψη αφορά 3 στάδια:

Πρωτογενής πρόληψη στοχεύει στην επίτευξη της μέγιστης οστικής πυκνότητας, στην αποφυγή σκελετικών παραμορφώσεων κατά την ανάπτυξη και στην αποφυγή των παραγόντων κινδύνου που προκαλούν ή αυξάνουν την οστική απώλεια.

Δευτερογενής πρόληψη αφορά την έγκαιρη διάγνωση της νόσου και τον εντοπισμό ατόμων με υψηλό κίνδυνο

Τριτογενής πρόληψη αφορά άτομα με εγκατεστημένη οστεοπόρωση, στοχεύει στην αποφυγή νέων καταγμάτων και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών⁹.

Επιπλέον συνιστώνται τρόποι αποφυγής της εμφάνισης της νόσου όπως:

1. Εξισορροπημένη διατροφή⁵⁴ σε ασβέστιο και βιταμίνη D. Επαρκής πρόσληψη ασβεστίου σε όλα τα στάδια της ζωής για την επίτευξη μέγιστης οστικής πυκνότητας. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση Ca⁺⁺ για την εφηβεία και ενήλικο ζωή ανέρχεται στα 1000-1300 (mg/day). Η πλημμελής πρόσληψη της βιταμίνης D αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη οστεοπόρωσης. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση βιταμίνης D είναι 5 (mg/day) μέχρι τα 50 έτη ζωής και αυξάνεται από 10-15 στις ηλικίες 50-70 και <70 αντίστοιχα.

2. Αλλαγή τρόπου ζωής: Αυξημένη σωματική άσκηση καθώς και ασκήσεις με βάρη σε όλα τα στάδια και διακοπή του καπνίσματος.

5.1.2. Φαρμακευτική αγωγή

Η εγκατεστημένη οστεοπόρωση δεν είναι δυνατόν να αντιστραφεί. Ωστόσο η πρόωπη παρέμβαση ενδεχόμενα αναστέλλει την εξέλιξή της. Η αγωγή διακρίνεται σε φαρμακευτική και μη φαρμακευτική.

Η φαρμακευτική αγωγή αποσκοπεί στη πρόληψη της απώλειας οστού. Τα φάρμακα διακρίνονται σε αυτά που δρουν α) στους οστεοκλάστες, β) στους οστεοβλάστες γ)

θετικά στη διατήρηση του ισοζυγίου Ca⁺⁺ και τέλος μπορεί να χορηγηθούν κυκλικά σχήματα που τροποποιούν την οστική ανακατασκευή .

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται πληθώρα μελετών^{55,56,57,58} για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης κυρίως της μετεμμηνοπαυσιακής, όπως αντιαπορροφητική αγωγή με διφωσφονικά, καλσιτονίνη, οιστρογόνα,εκλεκτικούς ρυθμιστές υποδοχέων οιστρογόνων, ανάλογα βιταμίνης D, συμπληρώματα ασβεστίου, ανδρογόνα, φθοριούχο νάτριο, ρανελανικό στρόντιο, τιβολόνη και ιπριφλαβόνη. Τα φάρμακα αυτά ελαττώνουν τη δράση των οστεοκλαστών ή των κύτταρων επαναρρόφησης του οστού αλλά η επίδρασή τους στην οστική πυκνότητα (BMD) είναι ασθενής – μέτρια.

Με την αναστολή της οστεοκλαστικής φάσης των βασικών πολυκυτταρικών μονάδων (BMUs) εξασφαλίζεται η αναδιαμόρφωση του οστού, ενώ αντι-επαναρροφητικοί παράγοντες μειώνουν τη συχνότητα της ενεργοποίησης των νέων μονάδων οστεογένεσης, δηλαδή αυξάνουν τον χρόνο κατά τον οποίον βασικές δομικές οστικές μονάδες μπορούν να υποβάλλονται σε δευτερογενή ασβεστοποίηση. Τα φάρμακα αυτά δρουν κυρίως στη σταθεροποίηση της οστικής μάζας και δεν έχουν σημαντικές επιπτώσεις στο σχηματισμό του οστού.

5.1.2.1. Οιστρογόνα

Με την έναρξη της εμμηνόπαυσης η αγωγή υποκατάστασης με οιστρογόνα ανακουφίζει τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης ενώ δρα προληπτικά στην απώλεια οστού. Η μακροχρόνια θεραπεία (>3 χρόνια) αυξάνει κατά 2-4% την οστική πυκνότητα και μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο καταγμάτων. Η θεραπεία μετά την εγκατάσταση της οστεοπόρωσης δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική. Η διάρκεια της θεραπείας αναπλήρωσης των οιστρογόνων δεν έχει καθοριστεί .

Ωστόσο έχουν παρατηρηθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με την λήψη οιστρογόνων όπως αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου. Παράλληλα παρατηρούνται μασταλγία, κολπική αιμορραγία, υπερπλασία του ενδομητρίου. Ακόμη υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολικής νόσου και επιδείνωση ινοκυστικής μαστοπάθειας. Όσον αφορά τη συσχέτιση της αγωγής με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού οι επιδημιολογικές μελέτες δεν είναι αποκαλυπτικές.

5.1.2.2. Εκλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέων οιστρογόνων (Selective Estrogen Receptor Modulators - SERMS)

Διεγείρουν τους υποδοχείς οιστρογόνων και συντελούν στη μείωση της απώλειας της οστικής πυκνότητας σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά όχι στο βαθμό που αυτό επιτυγχάνεται με τα οιστρογόνα. Ωστόσο φαίνεται να μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, αν λαμβάνονται λιγότερο από 5 χρόνια. Ενδείκνυνται σε γυναίκες που παρουσιάζουν απώλεια οστικής μάζας σε μονοθεραπεία.

5.1.2.3. Τιβολόνη

Η τιβολόνη είναι συνθετικό ανάλογο των γεννητικών στεροειδών ορμονών με ήπια οιστρογονική, προγεσταγονική και ανδρογονική δράση. Χορηγούμενη σε συνεχές σχήμα και σε δόση 2,5 mg ημερησίως καταπολεμά τις εμμηνοπαυσιακές διαταραχές και την μεταεμμηνοπαυσιακή οστική απώλεια. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με διαβήτη, αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, νόσους νεφρών, επιληψία και ημικρανία.

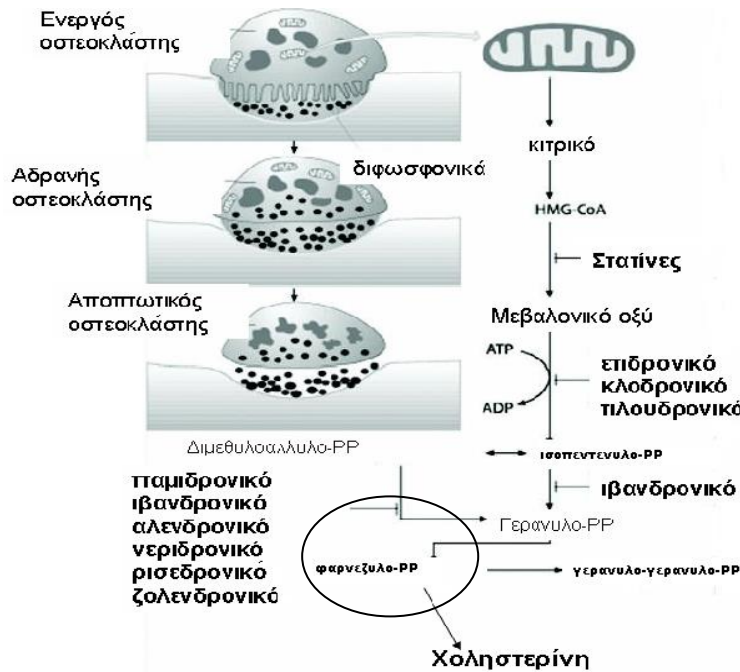
5.1.2.4. Ιπριφλαβόνη

Η ιπριφλαβόνη είναι συνθετικό φλαβινοειδές παράγωγο, με αντι-οστεοκλαστική δράση. Δρα κυρίως στους οστεοκλάστες αναστέλλοντας την οστεοκλαστική λειτουργία ενώ έχει και διεγερτική δράση στους οστεοβλάστες. Η συνήθης δόση είναι 200 mg, 3 φορές την ημέρα (σύνολο 600 mg). Σε αυτό το δοσολογικό σχήμα η ιπριφλαβόνη είναι αποτελεσματική στη διατήρηση της οστικής πυκνότητας σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε άτομα με εγκατεστημένη οστεοπόρωση. Δεν φαίνεται να δρα στην πρόληψη των καταγμάτων και δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητά της σε άνδρες και προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η εντερική απορρόφησή της είναι περιορισμένη γι' αυτό, απαιτούνται υψηλές δόσεις .

5.1.2.5. Διφωσφονικά (αλενδρονάτη, ριζενδρονάτη, ζολενδρονικό οξύ).

Μέχρι σήμερα, η αγωγή με διφωσφονικά **αλενδρονάτη** (Fosamax) και η **ριζενδρονάτη** (Actonel), αποτελεί το πιο επιτυχημένο θεραπευτικό σχήμα κατά της οστεοπόρωσης. Αναστέλλουν τη δράση των οστεοκλαστών, δηλαδή την οστική απορρόφηση⁵⁹ και διατηρούν το θεραπευτικό τους αποτέλεσμα για αρκετό διάστημα μετά τη διακοπή τους. Η Αλενδρονάτη (ALD) ανήκει στα διφωσφονικά δεύτερης

γενιάς. Εμπεριέχει αμινομάδα, που την καθιστά ανθεκτική στην ενζυματική αποδόμηση. Με το φωσφοδιεστερικό δεσμό που διαθέτει, δεσμεύεται εύκολα στο οστόν και ειδικότερα στα βοθρία οστικής απορρόφησης κάτω από τους οστεοκλάστες (εικόνα 18).



Εικόνα 18: Τρόποι δράσης διφωσφονικών⁶¹

Η αλενδρονάτη αναστέλλει την οστεοκλαστική απορρόφηση. Η δράση της εστιάζεται στην αναστολή του ενζύμου φαρνεσυλο - διφωσφονική συνθετάση (farnesyl diphosphate synthase). Το ένζυμο αυτό δρα στην οδό σύνθεσης του μεβαλονικού οξέος, επάγοντας την προσθήκη λιπιδικών ομάδων πρενυλίων (prenylation) σε μικρές πρωτεΐνες (GTP-containing proteins) (εικόνα 18), γεγονός απαραίτητο για τη σωστή λειτουργία του κυτταροσκελετού. Η αναστολή του ενζύμου και της λειτουργίας του έχει ως αποτέλεσμα την ανικανότητα σχηματισμού της πτυχωτής παρυφής του οστεοκλάστη, οδηγώντας τον σε απόπτωση⁶⁰. Με τον τρόπο αυτό η αλενδρονάτη ασκεί την αντι-οστεοκλαστική δράση, μειώνοντας σημαντικά την απορρόφηση του οστού. Αξίζει να σημειωθεί ότι, μέχρι σήμερα, η αλενδρονάτη χρησιμοποιείται ευρέως και με μεγάλη αποτελεσματικότητα για την αντιμετώπιση της μεταεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης ή και στην αγωγή της οστεοπόρωσης μετά από θεραπεία κορτικοστεροειδών.

Η ριζενδρονάτη (Actonel), ενισχύει τη μικροαρχιτεκτονική του οστού, από τον πρώτο κιόλας μήνα, μειώνει την οστική απορρόφηση, και σπάνια προκαλεί γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση <2%. Υποστηρίζεται ότι η ριζενδρονάτη δημιουργεί οστούν όμοιο με το φυσιολογικό.

Τα διφωσφωρικά δεν πρέπει να συγχωρηθούν με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Μετά από θεραπεία με διφωσφονικά έχει παρατηρηθεί μεγάλη επίπτωση οστεονέκρωσης στις γνάθους⁶¹.

5.1.2.6. Παραθορμόνη

Η αναβολική δράση της παραθορμόνης στον άνθρωπο, είναι ιδιαίτερα εμφανής στη σπογγώδη μοίρα του οστού^{62,63}.

Σύμφωνα με τον FDA, η παραθορμόνη (τεριπαρατίδη), ενδείκνυται σε άνδρες και γυναίκες υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη οστεοπορωτικού κατάγματος, πχ. προηγούμενο οστεοπορωτικό κάταγμα και υψηλό κίνδυνο για νέο .

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ναυτία, κεφαλαλγία, υπερασβεστιαμία σε μεγάλες δόσεις, και ο κίνδυνος οστεοσαρκώματος (από πειράματα υψηλών δόσεων σε ποντίκια).

5.1.2.7. Ανδρογόνα

Γυναίκες με μετεγχειρητική εμμηνόπαυση εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων, οπότε ορμονική αγωγή με ανδρογόνα θα μπορούσε να παρέχει προστασία στη διατήρηση της φυσιολογικής δομής των οστών.

Υψηλές δόσεις ανδρογόνων προκαλούν ακμή, λιπαρό δέρμα, απώλεια μαλλιών και ανεπιθύμητη τριχοφυΐα⁶⁴. Προτείνεται υποκατάσταση ανδρογόνων με τεστοστερόνη, όπου υπάρχει σαφής υπογοναδισμός ή σε άνδρες μεγάλης ηλικίας με χαμηλότερες από τις αναμενόμενες συγκεντρώσεις ανδρογόνων.

5.1.2.8. Καλσιτονίνη

Η καλσιτονίνη είναι πεπτιδική ορμόνη που παράγεται από τα παραθυλακικά κύτταρα C του θυρεοειδούς αδένου. Εμπλέκεται στο μεταβολισμό του ασβεστίου, μαζί με την παραθορμόνη και τη βιταμίνη D.

Φυσιολογικό ερέθισμα για την έκκριση καλσιτονίνης είναι η αύξηση του Ca⁺⁺ του αίματος ενώ αντίθετα η ελάττωση του αναστέλλει την έκκρισή της. Η καλσιτονίνη αναστέλλει τη δράση των οστεοκλαστών και εμποδίζει την απελευθέρωση του Ca⁺⁺

στο αίμα. Η αναστολή της δράσης των οστεοκλαστών ενδείκνυται στη θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης και της νόσου του Paget. Χορηγείται υπό μορφή spray ενδορινικών ψεκασμών και συντελεί στη διατήρηση της οστικής μάζας.

5.1.2.9. Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D διευκολύνει την αξιοποίηση του ασβεστίου από τον οργανισμό. Το ασβέστιο, είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη των οστών και τη διατήρηση της οστικής πυκνότητας. Ελαττωμένα επίπεδα βιταμίνης D στους ενήλικους μπορεί να οδηγήσουν σε οστεοπωροτικά κατάγματα , πόνους των οστών και των αρθρώσεων, μυϊκή αδυναμία και πτώσεις. Οι ημερήσιες ανάγκες Vit.D είναι 400 έως 600 IUs (διεθνείς μονάδες) .

5.1.2.10. Ασβέστιο

Χορηγείται σε δόση 1000mg ημερησίως. Η χορήγηση εξωγενούς ασβεστίου αντιμετωπίζεται με επιφυλακτικότητα , διότι παρατηρείται διακοπή της αγωγής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών όπως δυσκοιλιότητα και μετεωρισμό. Επιπλέον η διατροφή του δυτικού κόσμου είναι επαρκής σε Ca++, έχει δε ενοχοποιηθεί για ενασβεστώσεις τενόντων, αγγείων κλπ.

5.1.2.11. Μαγνήσιο

Σύμφωνα με την εργασία⁶⁵ του Guy E. Abraham, MD "Τα δεδομένα που είναι διαθέσιμα υποστηρίζουν τη θεωρία ότι οι περισσότερες περιπτώσεις μεταεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, δεν οφείλονται σε έλλειψη πρόσληψης Ασβεστίου. Είναι αμφίβολο αν είναι επιτυχής θεραπεία η χορήγηση υψηλών δόσεων Ασβεστίου. Αντιθέτως η έλλειψη Μαγνησίου είναι συνδεδεμένη με τη μεταεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Το Μαγνήσιο υπεισέρχεται στο μεταβολισμό του Ασβεστίου και στη σύνθεση της Βιταμίνης D, και στην εξασφάλιση ανθεκτικότητας των οστών".

5.1.2.12. Στρόντιο

Το στρόντιο, strondium ranelate (2 gr/ημερησίως p.o), φαίνεται να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών, αναστέλλοντας τον αντίστοιχο των οστεοκλαστών .

Για το φθοριούχο νάτριο, δε συνιστάται η υπό μορφή ρουτίνας χρήση του στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης.

5.1.2.13. Στατίνες

Περιορισμένος αριθμός μελετών έδειξε ότι οι στατίνες δύνανται να μειώνουν τον κίνδυνο καταγμάτων και να αυξάνουν τον σχηματισμό οστού. Ηχορήγηση *in vitro* στατίνης (λοβαστατίνης) σε κύτταρα του μυελού των οστών, που διαφοροποιούνται σε οστεοκλάστες υπό τη δράση RANKL, M-CSF και βιταμίνης D3, μείωσε σημαντικά τον αριθμό των παραγόμενων οστεοκλαστών. Αντίθετα, άλλες μελέτες δεν αποδεικνύουν όφελος στην μείωση των καταγμάτων. Ενδεχόμενα η αιτία της απόκλισης των αποτελεσμάτων προκλινικών, και κλινικών μελετών να αποδίδεται στον εντεροηπατικό μεταβολισμό των στατινών.^{66,67}

Οι στατίνες έχουν μικρή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα που οδηγεί σε μικρές συγκεντρώσεις των στατινών στο μικροπεριβάλλον των οστών. Βελτιστοποίηση της δόσης και η χρήση νέων μορφών ελεγχόμενης απελευθέρωσης του φαρμάκου μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας και την καλύτερη κατανομή των στατινών στα οστά^{9,68,69,70,71}.

Η σύνθεση ειδικών εκλεκτικών στατινών για τα οστά μπορεί να προσφέρει μεγάλες δυνατότητες για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης⁷² (η δράση περιγράφεται εκτενέστερα στο ειδικό κεφάλαιο).

6. ΟΣΤΙΚΕΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΟΜΟΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΕΠΙΜΥ-ΑΝΘΡΩΠΟΥ

6.1. Οστικές ανατομικές ομοιότητες μεταξύ επίμου-ανθρώπου

Η ιστολογία και η ανατομία του σκελετού του επίμου παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με το σκελετό του ανθρώπου. Τα μακρά οστά στον άνθρωπο και στον επίμου επιμηκύνονται με επιφυσιική ανάπτυξη (ενδοχόνδρια οστεοποίηση - endochondral ossification) και αυξάνονται εγκάρσια με περιοστική ανάπτυξη (δευτερογενής ενδομεμβρανική οστεοποίηση - secondary intramembranous ossification). Η αξονική ανάπτυξη τόσο στον άνθρωπο όσο και στους επίμους επιβραδύνεται στην ενήλικη ζωή .

Η οστική ανακατασκευή της σπογγώδους ουσίας στους επίμους ομοιάζει με εκείνη του ανθρώπου .

Οι ωοθηκεκτομηθέντες επίμους παρουσιάζουν τις ίδιες μεταβολές στη σπογγώδη ουσία, όμοιες με εκείνες των γυναικών σε εμμηνόπαυση ή σε γήρας. Η οστική απώλεια του επίμου σε έλλειψη οιστρογόνων είναι όμοια με εκείνη του ανθρώπου . Παρατηρείται αυξημένος ρυθμός οστικής ανακατασκευής. Η οστική απορρόφηση υπερέρχει της οστικής παραγωγής ενώ παράλληλα εμφανίζεται σημαντική απώλεια της μάζας και της συνεκτικότητας του σπογγώδους οστού σε σχέση με το φλοιώδες⁷³.

6.2. Οστικές ανατομικές διαφορές μεταξύ επίμου-ανθρώπου

Οι βασικές διαφορές στη μορφολογία των οστών των επιμύων είναι η παρουσία ανοιχτών επιφύσεων ακόμη και σε προχωρημένη ηλικία (12-24 μήνες). Παρατηρείται περιορισμένη ενδοφλοιϊκή οστική ανακατασκευή. Ωστόσο ο ρυθμός οστικής ανακατασκευής είναι μεγαλύτερος στον επίμου λόγω παρουσίας αιμοποιητικού μυελού των οστών στις περισσότερες σκελετικές θέσεις καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής των επιμύων.

Η αυξητική πλάκα στην επίφυση της κνήμης αρσενικών επιμύων συγκλείνει με οστική γεφύρωση τον 8ο μήνα ζωής, ενώ των θηλυκών τον 10ο⁷⁴. Επιπλέον η κατά μήκος γεφύρωση της αυξητικής πλάκας δεν επιτρέπει την περαιτέρω αύξηση του οστού⁷⁵.

Ενδοκρινείς παράγοντες του μικροπεριβάλλοντος του οστού ρυθμίζουν την εξελικτική πορεία σύγκλισης της αυξητικής πλάκας. Οι επίμους στερούνται αβερσιανών συστημάτων γεγονός που καθιστά αδύνατη την μελέτη της επίδρασης της ωοθηκεκτομής στη φλοιώδη μοίρα του οστού^{76,77,78,79}.

Με την αναστολή της οστεοκλαστικής φάσης των βασικών πολυκύτταρων μονάδων (BMUs) εξασφαλίζεται η αναδιαμόρφωση του οστού, ενώ αντι-επαναρροφητικοί παράγοντες μειώνουν τη συχνότητα της ενεργοποίησης των νέων μονάδων οστεογένεσης, δηλαδή αυξάνουν τον χρόνο κατά τον οποίον βασικές δομικές οστικές μονάδες μπορούν να υποβάλλονται σε δευτερογενή ασβεστοποίηση. Έτσι, αυτά τα φάρμακα ενεργούν κυρίως για τη σταθεροποίηση της οστικής μάζας και δεν έχουν σημαντικές επιπτώσεις στο σχηματισμό οστού.

7. ΣΤΑΤΙΝΕΣ

7.1. Υπερλιπιδαιμία και στατίνες

Υπάρχουν δύο συστήματα μεταφοράς των λιπιδίων στο αίμα (εικόνα 19).

1. Εξωγενές σύστημα μεταφοράς των λιπιδίων που μεταφέρει το λίπος της τροφής, κυρίως τριγλυκερίδια, στο ήπαρ και τους περιφερικούς ιστούς, με την μορφή των χυλομικρών και των υπολειμμάτων τους.

2. Το ενδογενές σύστημα μεταφοράς των λιπιδίων που διακινεί τα λιπίδια μεταξύ του ήπατος και των περιφερικών ιστών πχ. τα τριγλυκερίδια (για παροχή ενέργειας) και τη χοληστερόλη (σαν δομικό υλικό για τα ανατομικά στοιχεία του κυττάρου και τις στεροειδείς ορμόνες).

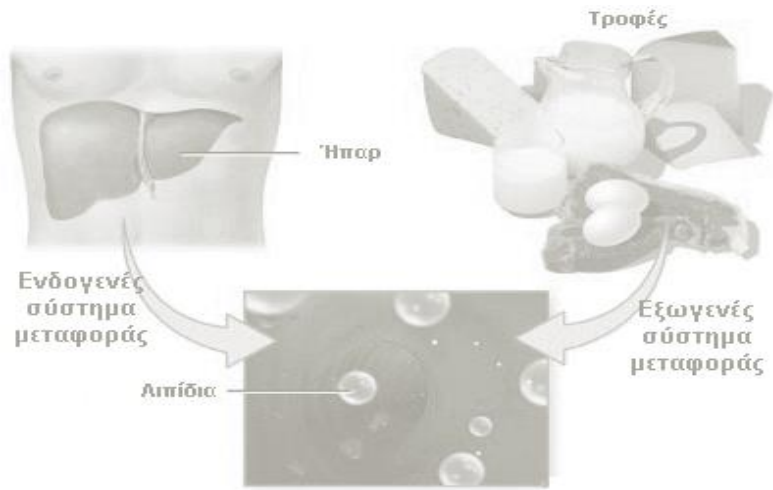
Στην κλινική πράξη, οι διαταραχές του ενδογενούς συστήματος, είναι σημαντικές για την ανάπτυξη των αθηρωματικών καρδιαγγειακών παθήσεων, και εκτιμώνται με τον προσδιορισμό των επιπέδων νηστείας της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C, της HDL-C και των τριγλυκεριδίων.

Οι στατίνες αναστέλλουν συναγωνιστικά την αναγωγή του υδρόξυ-μέθυλο-γλουτάρυλο συνενζύμου Α HMG-CoA, ενζύμου που ρυθμίζει την σύνθεση της χοληστερόλης και μετατρέπει το HMGCoA σε μεβαλονικό.

Διακρίνονται 3 κατηγορίες στατινών α) οι φυσικές (λοβαστατίνη), β) οι συνθετικές (φλουβαστατίνη και ατορβαστατίνη). και γ) οι ημισυνθετικές (πραβαστατίνη και σιμβαστατίνη).

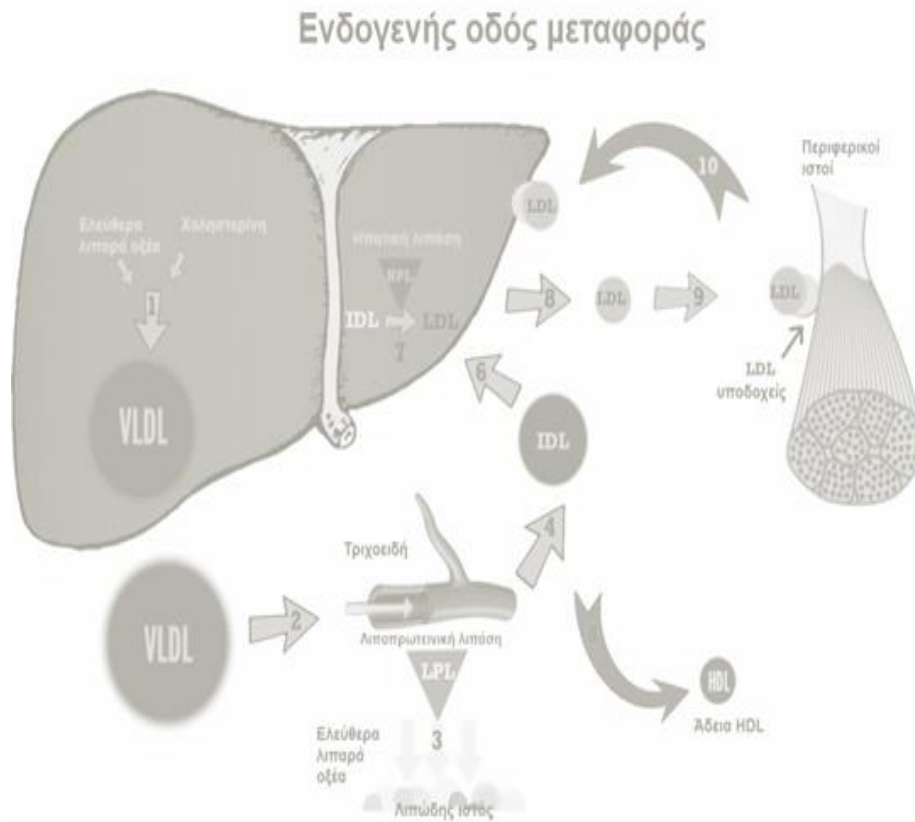
Οι στατίνες ελαττώνουν την LDL-χοληστερόλη. Μειώνουν το σύνολο των αθηροσκληρωτικών καρδιαγγειακών συμβάντων, καθώς και τη συνολική θνητότητα των ασθενών συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών 3^{ης} ηλικίας που επαπειλούνται, από καρδιαγγειακή νόσο (στεφανιαία νόσο, ιστορικό στηθάγχης ή εμφράγματος του μυοκαρδίου), αποφρακτική αρτηριακή νόσο, μη αιμορραγικό επεισόδιο, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης είναι φάρμακα σύμφωνα με πληθώρα κλινικών μελετών^{80,81,82,83} (WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, LIPID, HPS) που παίζουν σημαντικό ρόλο στη πρωτοπαθή και δευτεροπαθή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, αποφρακτική αρτηριακή νόσο ή ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ακόμη και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου^{84,85}. Γενικά ο στόχος είναι η μείωση της ολικής χοληστερόλης

πλάσματος σε < 5mmol/l και της LDL-χοληστερόλης σε < 3mmol/l. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης τους ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε 4 εβδομάδες.



Εικόνα 19: Μεταφορά λιπιδίων εξωγενώς (τροφές) & ενδογενώς από σύνθεση στο ήπαρ.(www.incardiology.gr)

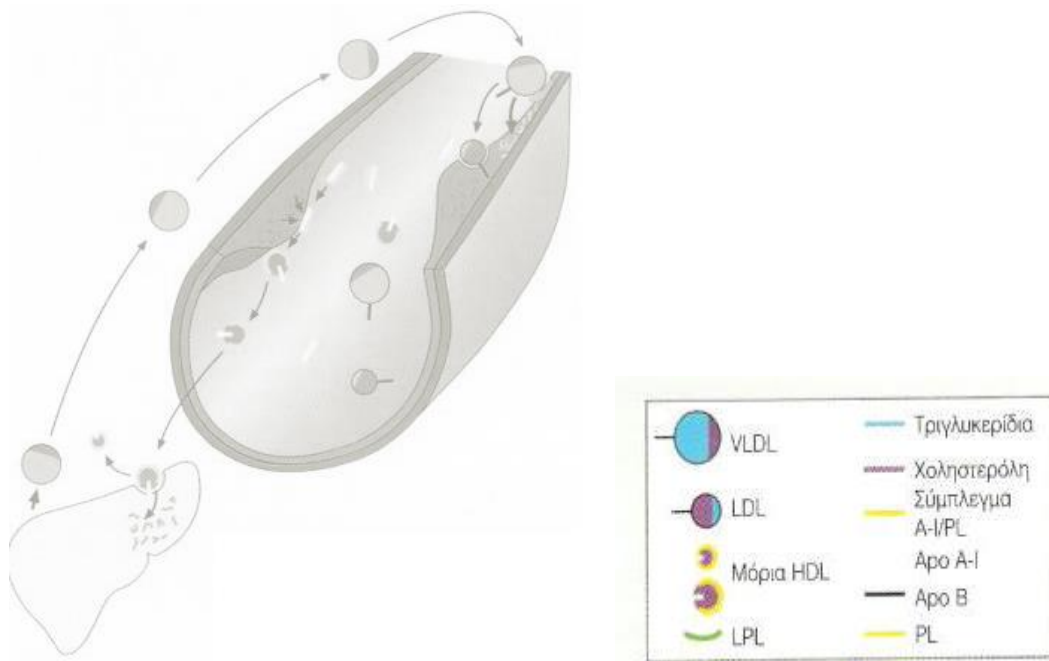
7.1.1.Ενδογενής οδός μεταφοράς



.Εικόνα 20: ενδογενής οδός μεταφοράς .(www.incardiology.gr)

Η ενδογενής οδός μεταφοράς ακολουθεί τα παρακάτω στάδια:

1. Ελεύθερα λιπαρά οξέα και χοληστερόλη που φθάνουν στο ήπαρ ή νεοσχηματίζονται στο ήπαρ, επανασυντίθενται σε λιποπρωτείνες VLDL
2. Οι VLDL εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος μεταξύ των γευμάτων και ταξιδεύουν στους περιφερικούς ιστούς
3. Στους περιφερικούς ιστούς που περιέχουν λιποπρωτεϊνική λιπάση (στην εικόνα LPL) τα τριγλυκερίδια των χυλομικρών διασπώνται σε λιπαρά οξέα και γλυκερίνη
4. Οι VLDL γίνονται μικρότερες και ονομάζονται IDL
5. Άδεια μόρια HDL παράγονται σαν υποπροϊόν της ανωτέρω διαδικασίας
6. Οι IDL εισέρχονται στο ήπαρ από τη κυκλοφορία του αίματος
7. Στη συνέχεια μετατρέπονται σε LDL μέσω της ηπατικής λιπάσης (αφαίρεση τριγλυκεριδίων έτσι οι LDL γίνονται πλούσιες σε χοληστερίνη)
- 8.9. Οι LDL εισέρχονται στη κυκλοφορία και προσλαμβάνονται από τους ιστούς μέσω των LDL υποδοχέων.

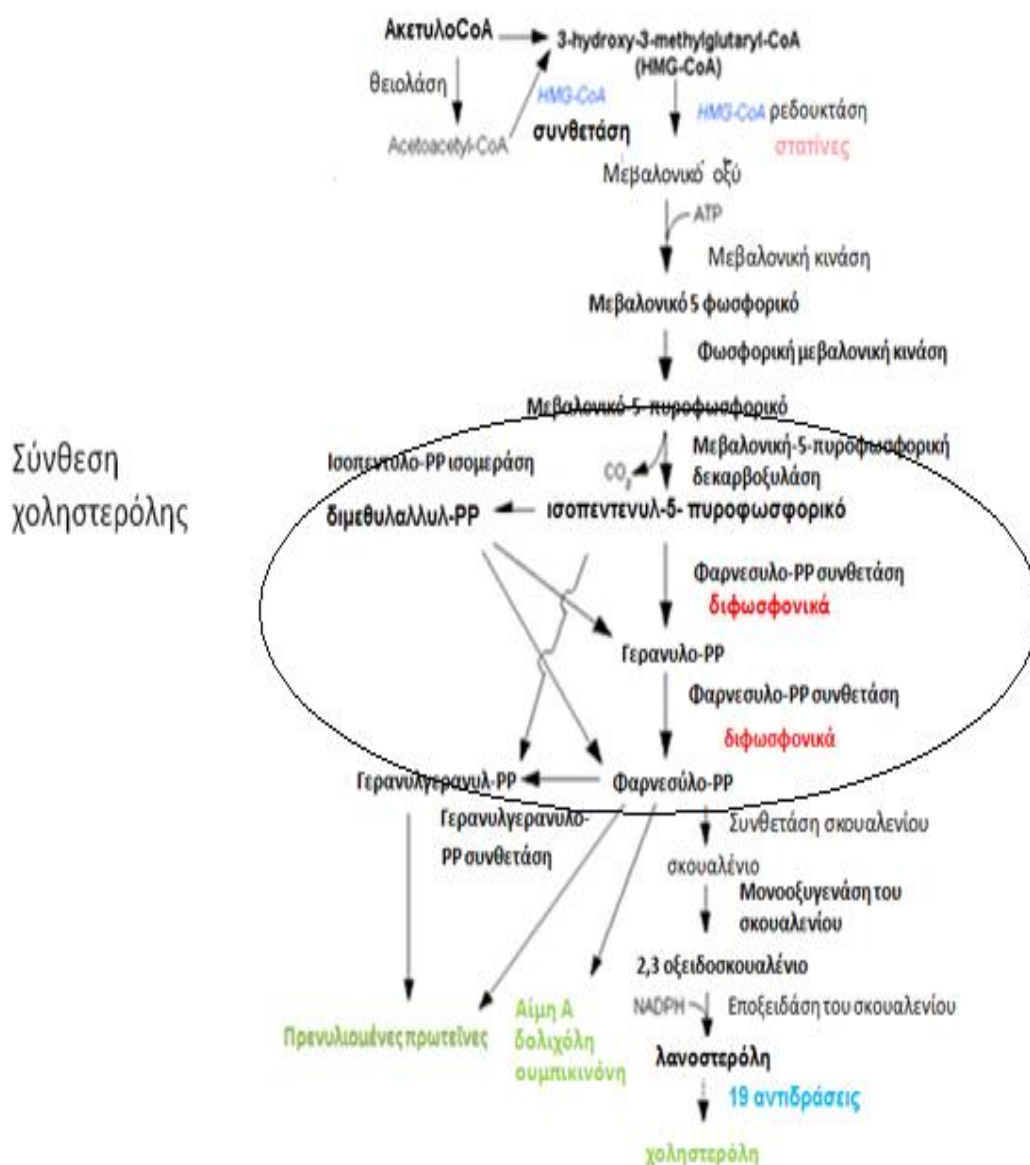


Εικόνα 21: Μεταφορά λιπιδίων ενδογενώς. .(www.incardiology.gr)

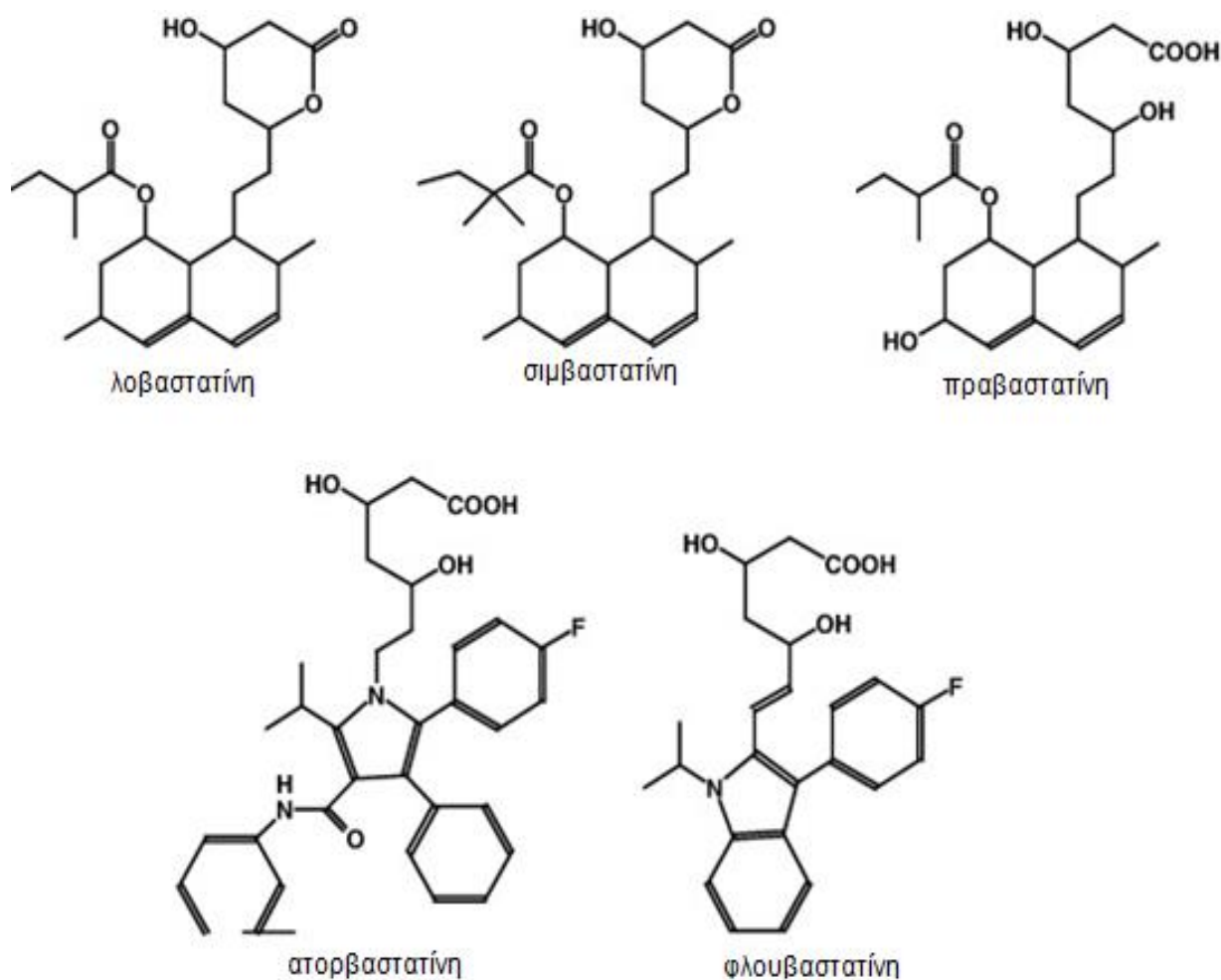
7.2. Δράση στατινών

Οι στατίνες αν και αρχικά θεωρήθηκαν φάρμακα αποκλειστικά για τη μείωσης της

χοληστερόλης, ανέδειξαν και άλλες δράσεις ανεξάρτητες από τα λιπίδια. Πολλές από αυτές τις πλειοτροπικές δράσεις αφορούν τη βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου των αγγείων, τη σταθεροποίηση των αθηρωματικών πλακών, την ελάττωση του οξειδωτικού stress και της φλεγμονής, καθώς και εξωηπατικές δράσεις στο ανοσοποιητικό, στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στα οστά. Πολλές από τις δράσεις αυτές αποδίδονται στην αναστολή των ισοπρενοϊδών τα οποία δρουν ως μόρια ενδοκυττάριας σηματοδότησης, όπως το φαρνεσυλ-πυροφωσφορικό (FPP) και τογερανυλ-γερανυλ-πυροφωσφορικό (GGPP) (εικόνα 22). Η αναστολή της ρεδουκτάσης αποτελεί υπόστρωμα για την πρενυλίωση πρωτεϊνών μικρού μοριακού βάρους πχ των γλουταμυλικών τρανσπεπτιδίων(GTP)⁸⁶.



Εικόνα 22: η δράση των στατινών στην αναστολή των ισοπρενοϊδών .(Forbes D. P.J of Lipid Research Volume 52, 2011)



Εικόνα 23: χημικοί τύποι διαφόρων στατινών.

Ηλοβαστατίνη και η σιμβαστατίνη έχουν ένα δακτύλιο λακτόνης και είναι προ-φάρμακα (εικόνα 23). *In-vivo*, μετατρέπονται αντιστρεπτά στο έντερο και στο ήπαρ με τη βοήθεια καρβοξυεστεράσης σε δραστική υδροξυλιωμένη μορφή.

Όπως ήδη αναφέρθηκε για τον σχηματισμό νέου οστού απαιτείται σύνθεση θεμέλιας ουσίας από τους οστεοβλάστες και στη συνέχεια επιμετάλλωση / ενασβεστίωσή της . Κατά τον σχηματισμό των οστών, σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών παίζουν αυξητικοί παράγοντες όπως ο

αυξητικός παράγων των ινοβλαστών-1 (FGF-1), και παράγοντες μεταγραφής, όπως ο παράγων σύνδεσης με τον πυρήνα τους (Cbfa1)^{87,88,89}.

7.3. Αντενδείξεις

Οι στατίνες έχουν ενοχοποιηθεί για ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητα εμμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών περισσότερο από 3 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο. Αντενδείκνυται στην κύηση και γαλουχία και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης.

7.4. Ανεπιθύμητες ενέργειες

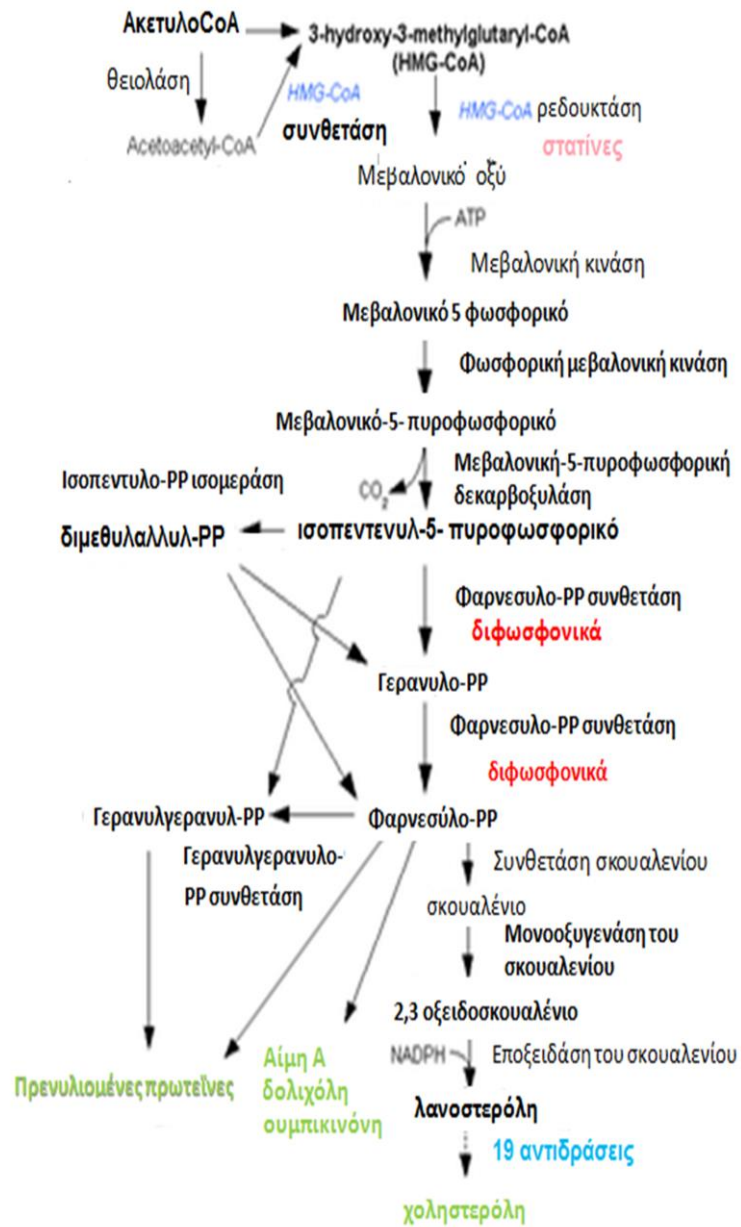
Αυξάνουν τις τρανσαμινάσες. Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η αναστρέψιμη μυοσίτιδα και η ραβδομυόλυση. Η συχνότητά των ανεπιθύμητων ενεργειών αυξάνει με τη συγχρόνηση φαρμάκων που αυξάνουν τη στάθμη των στατινών στο αίμα. Φάρμακα που αλληλεπιδρούν σε αυτό το επίπεδο είναι οι φιβράτες, το νικοτινικό οξύ και η κυκλοσπορίνη και για ορισμένες στατίνες οι αναστολείς πρωτεασών, τα αντιμυκητιασικά τύπου αζόλης (κετοконаζόλη κ.λ.π.), αντιμικροβιακά της ομάδας των μακρολιδίων (ερυθρομυκίνη κ.λ.π.), η βεραπαμίλη, η αμιωδαρόνη, η διλτιαζέμη και ο χυμός γκρέιπ-φρουτ .

Σε αυτές τις περιπτώσεις αυξάνουν τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης (CK). Ο προσδιορισμό της CK πριν από την έναρξη της θεραπείας στις περιπτώσεις ηλικιωμένων > 70 ετών, νεφρικής ανεπάρκειας, ανεξέλεγκτου υποθυρεοειδισμού, ατομικού ή οικογενειακού ιστορικού κληρονομικών μυϊκών διαταραχών, ιστορικού μυϊκής τοξικότητας μετά από λήψη στατίνης κρίνεται απαραίτητος

7.5. Αλληλεπιδράσεις

Ο μεταβολισμός της φλουβαστατίνης αυξάνει με ριφαμπικίνη (μειωμένη αποτελεσματικότητα), η ροσουβαστατίνη αυξάνει τη στάθμη οιστρογόνων, προγεστερόνης, αντιπηκτικών ουσιών (καθώς και η σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη) ενώ η ατορβαστατίνη της διγοξίνης. Σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως κουμαρινικά αντιπηκτικά, θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά ο χρόνος προθρομβίνης μέχρι να σταθεροποιηθεί σε επιθυμητά επίπεδα.

Σύνθεση
χοληστερόλης



Εικόνα 24: Ισοπρενοειδή και στατίνες. (Forbes D. P.J of Lipid Research Volume 52, 2011)

7.6. Στατίνες και Οστεοπόρωση

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν την πλειοτροπική δράση των στατινών και ενδεχόμενα μπορεί να αποτελέσουν πιθανή προσέγγιση στη θεραπεία της οστεοπόρωσης⁹⁰.

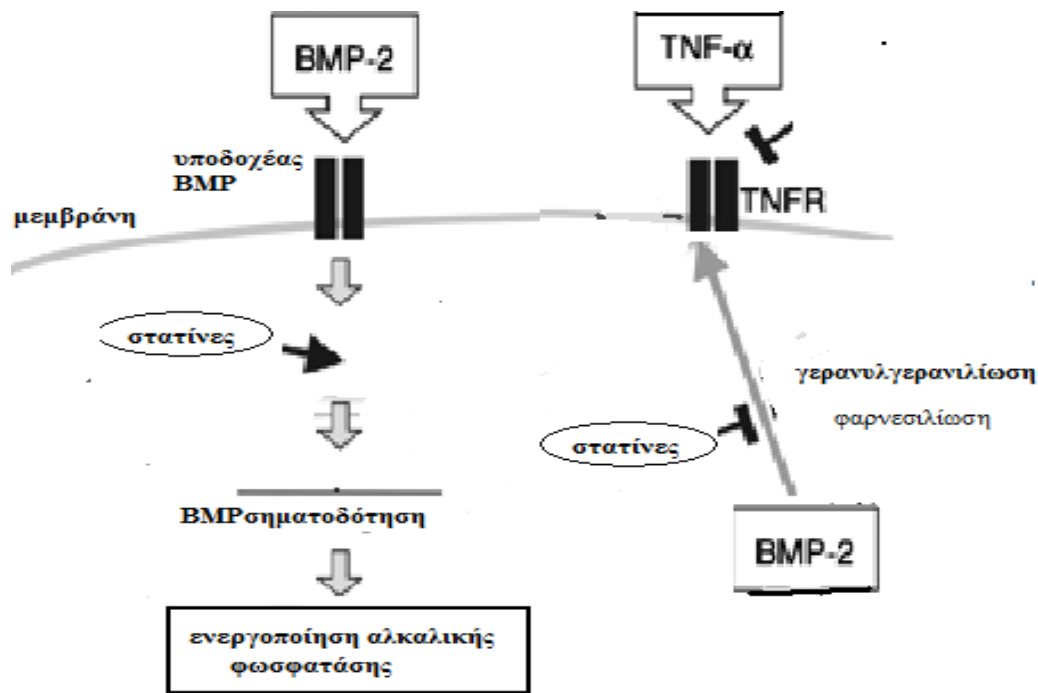
Οι στατίνες, όπως και η αλενδρονάτη, αναστέλλουν την ίδια μεταβολική οδό, του μεβαλονικού οξέος, σε διαφορετικό όμως στάδιο^{91,92}. Η αναστολή της σύνθεσης του μεβαλονικού οξέος, έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της δημιουργίας της πτυχωτής παρυφής των οστεοκλαστών και τελικά την απόπτωσή τους^{93,94,95}.

Ο Grasser και οι συνεργάτες⁹⁶ μελέτησαν τη δράση των στατινών στην λειτουργία και διαφοροποίηση των οστεοκλαστών. Διαπίστωσαν ότι με τη χορήγηση στατίνης (λοβαστατίνης) *in vitro* σε κύτταρα του μυελού των οστών που διαφοροποιούνται σε οστεοκλάστες (υπό τη δράση RANKL, M-CSF και βιταμίνης D3) μειώθηκε σημαντικά ο αριθμός των παραγόμενων οστεοκλαστών.

Επιπλέον φαίνεται ότι για την δημιουργία των οστεοκλαστών (ανάπτυξη και διαφοροποίηση) σημαντικό ρόλο όσον αφορά τους μεταβολίτες του μεβαλονικού οξέος παίζει η γερανυλγερανιόλη και όχι το σκουαλένιο ή η φαρνεσόλη. Δηλαδή είναι σημαντικότερη η γερανυλγερανιλίωση από την φαρνεσιλίωση των πρωτεϊνών. Η λοβαστατίνη αναστέλλει την ανάπτυξη των οστεοκλαστών μέσω αναστολής της γερανυλγερανιλυλίωσης των πρενυλιωμένων πρωτεϊνών που είναι θέσεις κλειδιά της δράσης των στατινών στα οστά. Τελικά φαίνεται ότι οι στατίνες κατά ένα μέρος ελαττώνουν τον αριθμό των οστεοκλαστών. Επιπρόσθετα, οι στατίνες επάγουν την παραγωγή νέου οστού. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της επαγωγής της παραγωγής της οστικής μορφογενετικής πρωτεΐνης 2 (Bone Morphogenetic Protein 2, BMP-2) (εικόνα 25)⁹⁷.

Οι BMP-2 αυξάνουν την έκφραση των δομικών πρωτεϊνών της θεμελίου ουσίας, όπως κολλαγόνο τύπου I, οστεοποντίνης, οστοκαλσίνης και σιαλοπρωτεΐνης. Γενικά οι BMP-2 αποτελούν ιδανικό στόχο για την αύξηση της οστεοσύνθεσης^{98,99}.

Η BMP-2 ανήκει στην ευρύτερη ομάδα των οστεοπαραγωγικών πρωτεϊνών (14 μέλη) και παίζει σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και την παραγωγή οστού. Απομονώθηκε από αποτιτανωμένο οστόν και χαρακτηρίστηκε ως μια πρωτεΐνη ικανή να επάγει έκτοπη οστεοποίηση¹⁰⁰. Η ενεργοποίηση των μορφογενετικών πρωτεϊνών BMP-2 μέσω στατινών αναστέλλεται από το μεβαλονικό, μεταβολίτη της HMG-CoA ρεδουκτάσης, γεγονός που αποδεικνύει ότι η ενεργοποίησή του είναι αποτέλεσμα της αναστολής του ενζύμου. Οι στατίνες αν θα μπορούσαν να στοχεύσουν εκλεκτικά τα οστά θα μπορούσαν να αποτελέσουν ουσίες κλειδί για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης.

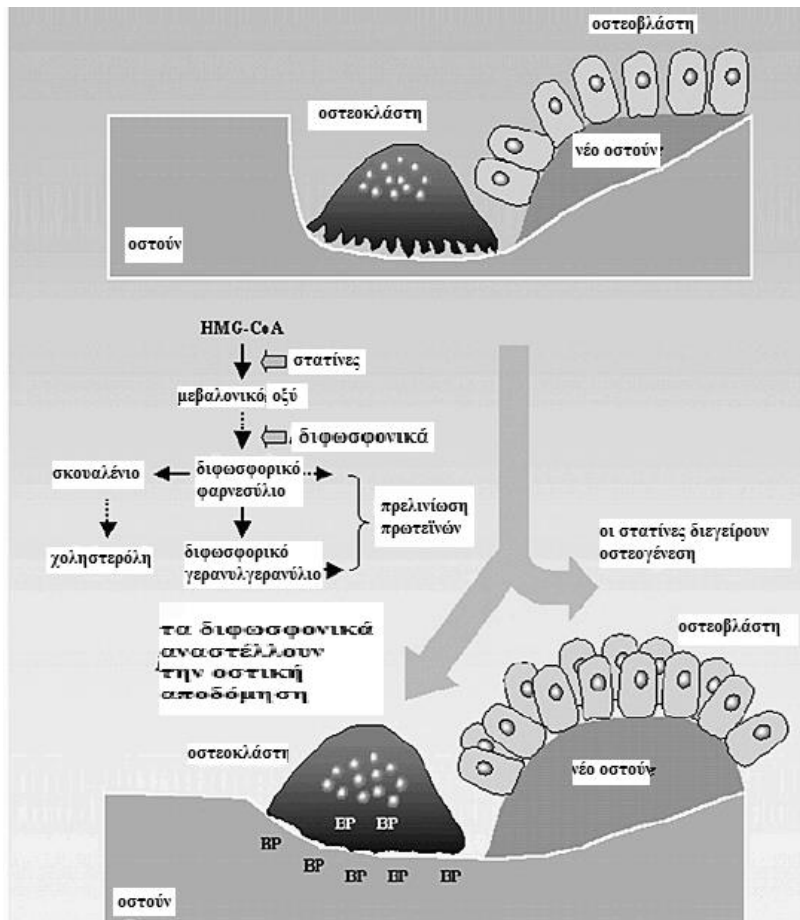


Οι στατίνες ανταγωνίζονται την ανασταλτική δράση του TNFα στις μορφογενετικές πρωτεΐνες BMP-2. Ενισχύουν την οστεοβλαστική δράση των BMP-2.

Εικόνα 25: ανταγωνισμός της ανασταλτικής δράσης του TNFα και ενίσχυση της οστεοβλαστικής δράσης των BMP-2.⁹⁷

Επιπλέον οι Garrett και Mundy¹⁰¹ έδειξαν ότι η μεταγραφή και η έκφραση της BMP-2 στην οστεοβλαστική κυτταρική σειρά MG63 αυξήθηκε στο διπλάσιο, μετά από χορήγηση ατορβαστατίνης. Μέσω της αύξησης της παραγωγής της BMP-2, οι στατίνες προκαλούν αύξηση στην παραγωγή οστίτη ιστού. Οι στατίνες έχουν διπλό ρόλο δράσης πάνω στο οστόν τόσο αναβολικό, όσο και αντι-οστεοκλαστικό .

Σύμφωνα με τους Yazawaetal¹⁰² φαίνεται, από *in vitro* μελέτες, ότι η σιμβαστατίνη λόγω της αντι-οστεκλαστικής δράσης, να έχει θετικά αποτελέσματα στη νόσο του περιοδοντίου αυξάνοντας δοσο-εξαρτώμενα τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του περιριζίου.



Εικόνα 26: Δράση στατινών στα οστά¹⁰³

8. ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ ΚΑΙ ΓΝΑΘΟΙ

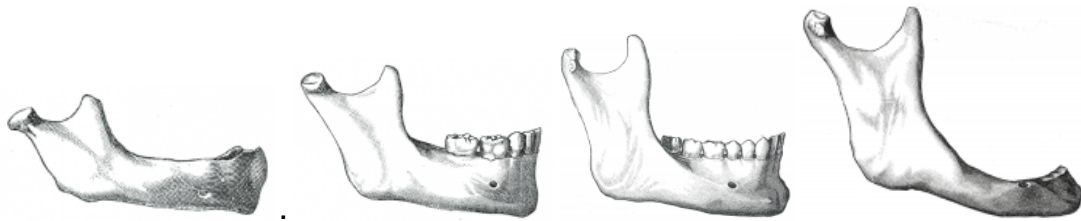
8.1. ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΝΑΘΩΝ

Οι γνάθοι άνω και κάτω είναι οστά του προσωπικού κρανίου, καλύπτονται εξωτερικά από δέρμα ενώ εσωτερικά σχηματίζουν την στοματική κοιλότητα καλυπτόμενη από βλεννογόνο. Η κάτω γνάθος είναι το μόνο κινητό οστόν του κρανίου. Τα δύο αυτά οστά συνδέονται μέσω της κροταφογναθικής διάρθρωσης (ΚΓΔ) η οποία σχηματίζεται από την κροταφική γλύννη της άνω γνάθου και τον κόνδυλο της κάτω γνάθου. Στο κυρίως σώμα αμφοτέρων των γνάθων βρίσκονται τα φατνία, κοιλότητες όπου εδράζονται οι ρίζες των δοντιών. Η κάτω γνάθος αποτελείται από έναν κυρτό, οριζόντια τμήμα, το σώμα, και δύο κάθετα τμήματα, τους κλάδους, όποιοι ενώνουν με τις άκρες του σώματος σχεδόν κάθετα.

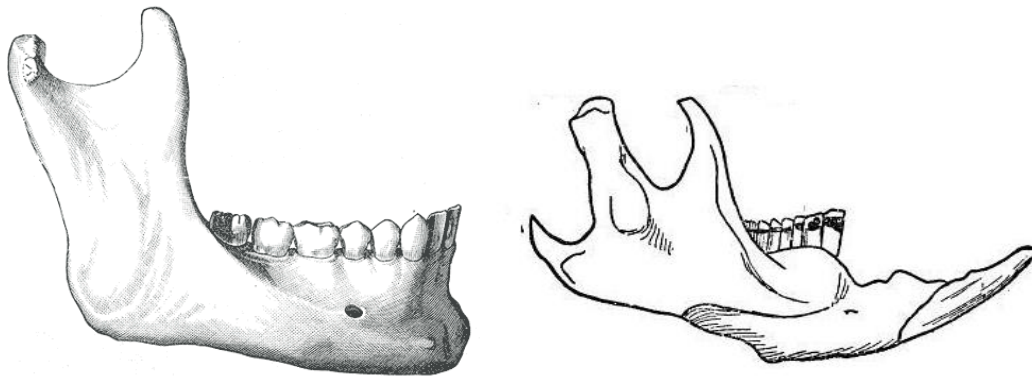
Η κύρια λειτουργία των γνάθων σχετίζεται με τη μάσηση, στην οποία λαμβάνουν μέρος, με παθητικό τρόπο η άνω και με ενεργητικό η κάτω. Ένα πλήθος μυών, όπως ο μαστηήρας μυς, ρυθμίζουν τις κινήσεις της κάτω γνάθου, οι οποίες ελέγχονται από συνδέσμους, όπως λ.χ. ο αγκιστρογναθικός, που με την παρουσία του περιορίζει το άνοιγμα του στόματος σε φυσιολογικά όρια. Η κροταφογναθική άρθρωση (ή διάρθρωση) λαμβάνει επίσης μέρος (δευτερευόντως) στη διαδικασία της κατάποσης, της ομιλίας και του γέλωτα.

Στον άνθρωπο το πάχος των γνάθων ποικίλλει ανά ηλικία και φύλο, είναι δε καθοριστικός παράγοντας για την εφαρμογή οδοντικών εμφυτευμάτων, σε περίπτωση νωδότητας. Από την κάτω γνάθο διέρχεται το κάτω φατνιακό νεύρο, που αποτελεί κλάδο του τριδύμου νεύρου. Με την πάροδο του χρόνου, τα οστά των γνάθων απορροφούνται, προς τα έσω η άνω γνάθος και προς τα έξω το αντίστοιχο της κάτω γνάθου (προγναθισμός). Το οστόν των γνάθων είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο και μπορεί να υποστεί οστεονέκρωση σε περιπτώσεις ακτινοθεραπείας νεοπλασμάτων της σύστοιχου περιοχής και λήψης διφωσφονικών.

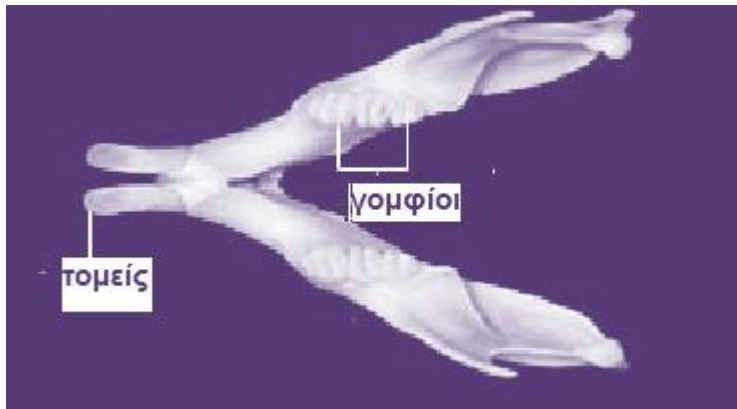
Στην 3^η ηλικία το οστόν σμικρύνεται σε μέγεθος, διότι με την απώλεια των δοντιών το οστόν απορροφάται. Ο αυχέννας του κονδύλου κάμπτεται λίγο πολύ προς τα πίσω.



Εικόνα 27: Στάδια ανάπτυξης γνάθου από εμβρυϊκή , παιδική ηλικία, ενήλικο ζωή, 3^η ηλικία.



Εικόνα 28: Κάτω γνάθος ανθρώπου Κάτω γνάθος επίμου



Εικόνα 29: γνάθος επίμου.

Όλα τα τρωκτικά διακρίνονται από απουσία κυνοδόντων και προγομφίων και η κενή θέση που δημιουργείται έτσι ονομάζεται *διάστημα* (diastema). Ο αρουραίος σε κάθε πλευρά της άνω και κάτω γνάθου φέρει από έναν κοπτήρα και τρεις γομφίους (εικόνα 29).

8.2. Σχέση οστεοπόρωσης μηριαίου οστού και γνάθου

Πληθώρα κλινικών και πειραματικών εργασιών αναφέρεται στη συσχέτιση δεικτών οστεοπόρωσης ορισμένων οστών του σκελετού με την ελάττωση της οστικής πυκνότητας στο οστόν της κάτω γνάθου^{104,105,106,107}.

Η εκτίμηση της οστικής πυκνότητας ακτινογραφικά του 4^{ου} μετακαρπίου (Exton-Smith-index, Norden Index) παρουσίασε ισχυρή συσχέτιση με την απώλεια ύψους της φατνιακής ακρολοφίας των κάτω γνάθων Ελλήνων που επισκέφθηκαν το γναθοχειρουργικό τμήμα του νοσοκομείου Ευαγγελισμός ηλικίας μεταξύ 21-75 ετών (64 άνδρες 51,3±15 έτη, 34 γυναίκες 40±9). Παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ σκελετικής οστικής μάζας και περιοδοντικής νόσου με βαθμό σημαντικότητας για τους άνδρες 5% (correlation-coefficient $r = 0,240$) και για τις γυναίκες 1% με $r=0,799$ ^{104,108}.

Οστόσο πολλές μελέτες δεν εντόπισαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των κλινικών παραμέτρων της περιοδοντίτιδας και των παραμέτρων της οστικής μάζας και δεν θεώρησαν ότι, η συνολική οστική μάζα αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην παθογένεια της περιοδοντίτιδας^{109,110}.

Πειραματικές μελέτες ελέγχου της οστικής μάζας σε διάφορα μοντέλα stress θηλυκών μυών, έδειξαν απώλεια του όγκου του οστού της κάτω γνάθου και απώλεια της περιεκτικότητάς του σε ασβέστιο. Η οστική απώλεια αποδόθηκε στην αύξηση των ενδογενών κορτικοστεροειδών¹¹¹. Σε δοκιμασία stress κολύμβησης αρσενικών επιμύων παρατηρήθηκε ελάττωση του απόλυτου και του ειδικού βάρους της γνάθου και του μηρού. Η οστική πυκνότητα των οστών μέσω DEXA ήταν ελαττωμένη στα ζώα υπό stress σε σχέση με τους μάρτυρες.

Φαίνεται ότι η οστεοπόρωση σχετίζεται με κατάθλιψη. Έχει δειχθεί ότι αντικαταθλιπτικά φάρμακα όπως η φλουοξετίνη, αναστολέας της επαναπρόσληψης σεροτονίνης, ελαττώνει την οστική απορρόφηση και προφανώς παρεμβαίνει στην επαναδιαμόρφωση οστών που έχουν υποστεί καταβολική διεργασία. Το υπερικό το διάτρητο αποκλείει την επαναπρόσληψη σεροτονίνης, νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης, επιπλέον δε αυξάνει τον αριθμό των σεροτονινεργικών και ντοπαμινεργικών υποδοχέων.

Η χορήγηση ελαιώδους εκχυλίσματος υπερικού του διάτρητου (*Hypericum perforatum* L) επανέφερε τις οστικές βλάβες στο ανωτέρω μοντέλο stress

κολύμβησης, που αποδίδονται στην αύξηση των ενδογενών κορτικοστεροειδών συνεπεία της ενεργοποίησης του άξονα επινεφρίδια-υποθάλαμος-υπόφυση .

Το ελαιώδες εκχύλισμα του υπερικού του διάτρητου (*Hypericum perforatum* L-St. John's wort) είναι γνωστό ότι βελτιώνει τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης όπως κατάθλιψη, απώλεια ενδιαφερόντων, διαταραχές ύπνου και συγκέντρωσης καθώς και οστεοπόρωσης, λόγω της περιεκτικότητας του σε φυτοοιστρογόνα. Προφανώς στο πείραμα της δοκιμασίας stress η βελτίωση της οστικής μάζας θα μπορούσε να αποδοθεί τόσο στην αντικαταθλιπτική δράση του υπερικού όσο και στην παρουσία σε αυτό φλαβονοειδών, κβερκετίνης και ισοραμενετίνης που έχουν οιστρογονομιμητική δράση^{112,113}.

Η χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων διφαινυλδαντοΐνης και διαζεπάμης μακροχρονίως επίσης οδήγησε σε ελάττωση μέσω ακτινογραφικής εκτίμησης της οστικής πυκνότητας της γνάθου. Παρομοίως η περιεκτικότητα των γνάθων σε Ca⁺⁺ ήταν στατιστικά μικρότερη στα πειραματόζωα με αντιεπιληπτική αγωγή με διφαινυλδαντοΐνη ενώ η χορήγηση διαζεπάμης δεν επηρέασε τη συγκέντρωση Ca⁺⁺. Τα αποτελέσματα αποδόθηκαν στην αυξημένη επαγωγική δραστηριότητα του ήπατος με επακόλουθο την πλημμελή βιοδιαθεσιμότητα της βιταμίνης D λόγω του αυξημένου μεταβολισμού της¹¹⁴.

Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα θεωρούνται υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη οστεοπόρωσης καθώς και για την επίπτωση καταγμάτων^{115,116,117,118}.

Σε πειραματικό μοντέλο αρθρίτιδας σε επίμυς με Freund's adjuvant αρθρίτιδα παρατηρήθηκε ελάττωση της οστικής πυκνότητας του μηριαίου και της κάτω γνάθου. Η χορήγηση σιμβαστατίνης 0,5mg/kg/daily ανέταξε τις οστικές διαφοροποιήσεις από την πειραματική αρθρίτιδα και στα δύο οστά¹⁰⁴.

Από την σύγκριση της εκτίμησης της οστικής πυκνότητας των οστών της γνάθου σε σχέση με το μηριαίο παρατηρήθηκε εντονότερη απώλεια οστικής πυκνότητας συνεπεία stress ή παρουσία πειραματικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Freund's adjuvant arthritis) στο μηριαίο σε σχέση με τη γνάθο^{104,112}.

Οι στατίνες φαίνεται να διαθέτουν ανοσορυθμιστική δράση με θετικά αποτελέσματα στην αγωγή αυτοάνοσων νόσων .

Οι στατίνες έχει πρόσφατα αναφερθεί ότι διεγείρουν τον σχηματισμό οστού *in vivo* όμοια με την βιταμίνη K2 με τη γένεση οστεοβλαστών και αναστολή σχηματισμού οστεοκλαστών από τον μυελό των οστών. Επίσης φαίνεται να εμποδίζουν την απώλεια οστού σε επίμυς από τη χορήγηση πρεδνιζολόνης^{119,120,121,122,123}.

Σε συγκριτική μελέτη της σχέσης μεταξύ απώλειας δοντιών και της τιμής Οστικής Πυκνότητας του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης σε 608 άνδρες και 874 γυναίκες (65-76 ετών)⁷⁵ παρατηρήθηκε σταθερή μείωση της ΟΠ αυξανόμενου του αριθμού των εξαγμένων δοντιών στους άνδρες ανεξάρτητα της ηλικίας και της κατανάλωσης καπνού. Αντίθετα στις γυναίκες δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση.

Επιπρόσθετα, ερευνητές έχουν προτείνει ότι η περιοδοντική νόσος μπορεί να αποτελεί μία πρόιμη εκδήλωση σοβαρής ανωμαλίας του οστικού μεταβολισμού^{124,125}. Οι Bando et al¹²⁶ ανέφεραν ότι η επαρκής μασητική λειτουργία με ένα περιοδοντικά υγιή οδοντικό φραγμό μπορεί να παρεμποδίσει ή να καθυστερήσει την πρόοδο των οστεοπορωτικών μεταβολών στο οστό του σκελετού, ενώ οι νωδές γυναίκες μπορεί να είναι πιο επιρρεπείς στην οστεοπόρωση. Η απώλεια των οπίσθιων δοντιών σε ηλικιωμένες Ιαπωνίδες έχει συσχετιστεί με τη μείωση τόσο του ύψους του φατνιακού οστού όσο και της πυκνότητα των ανόργανων στοιχείων¹²⁷.

Τα αίτια της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα αποδίδονται στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, μεταεμμυνοπαυσιακές ορμονικές μεταβολές και αχρηστία μέλους με ελάττωση της κινητικότητας του λόγω εκφυλιστικών αλλοιώσεων συνεπεία της νόσου. Επιπλέον παρατηρείται διαταραχή του ισοζυγίου οστεο-απορρόφηση / οστεοσύνθεση από τη δράση της αυξημένης απελευθέρωσης κυτοκινών TNF-α και IL-1 παρουσία φλεγμονής¹²⁸. Ακόμη η οστεοπροτεγερίνη (OPG), συνδέεται με τον υποδοχέα RANKL και αναστέλλει την σύνδεση με τον ενεργοποιητή του RANKL¹²⁹.

8.3.Οστοπόρωση και οστεοενσωματούμενα οδοντικά εμφυτεύματα

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η οστεοπόρωση εκτός από την ελάττωση της οστικής μάζας του σκελετού έχει συσχετισθεί και με την εμφάνιση μειωμένης οστικής πυκνότητας στις γνάθους. Επιπλέον όπως φαίνεται σε πληθώρα μελετών συνδέεται με την απορρόφηση της φατνιακής ακρολοφίας, την εμφάνιση περιοδοντικής νόσου και πιθανόν να αποτελεί και παράγοντα κινδύνου για την απώλεια οδοντικών εμφυτευμάτων λόγω αυξημένης δραστηριότητας οστεοκλαστών^{130,131,132}. Ο βασικός

παράγοντας πρόγνωσης της οστεοενσωμάτωσης των εμφυτευμάτων είναι η ποιότητα του οστού^{133,134}.

Στην εποχή μας, αυξάνονται όλο και περισσότερο, οι ασθενείς στους οποίους τοποθετούνται εμφυτεύματα και παράλληλα μεγαλώνει ο μέσος όρος ηλικίας τους. Ως εκ τούτου, υπάρχει πολύ μεγάλη πιθανότητα τοποθέτησης εμφυτευμάτων, σε οστεοπορωτικούς ασθενείς. Τα διφωσφονικά έχει ήδη αναφερθεί ότι αποτελούν φάρμακο εκλογής για την οστεοπόρωση^{135,136}. Η ενδοφλέβια χορήγησή τους ενδοφλεβίως έχει συνδεθεί περισσότερο από κάθε άλλη μορφή χορήγησης τους με την ανάπτυξη οστεονέκρωσης των γνάθων^{61,137}. Κατά συνέπεια σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά, ενδοφλεβίως, η τοποθέτηση εμφυτευμάτων είναι απόλυτη αντένδειξη¹³⁸. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά από το στόμα, η τοποθέτηση εμφυτευμάτων εξαρτάται από το χρόνο λήψης τους^{139,140}.

9.Σκοπός της διατριβής

Τα τελευταία χρόνια, έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην αλληλένδετη τεκμηριωμένα, μέσω ειδικών δεικτών, μείωση της οστικής μάζας του σκελετού και την απορρόφηση του φατνιακού οστού. Όπως ήδη αναφέρθηκε σειρά πειραματικών και κλινικών ευρημάτων τεκμηριώνουν ότι η ελάττωση της οστικής μάζας του σκελετού ακολουθείται και από ελάττωση της οστικής μάζας της γνάθου.

Ο βαθμός απώλειας φατνιακού οστού αυξάνεται με την ηλικία, και αυτό μπορεί να αφορά, τουλάχιστον εν μέρει, τους συστηματικούς παράγοντες που ενθαρρύνουν επίσης την ανάπτυξη της οστεοπόρωσης. Τελευταία πολυάριθμες μελέτες έχουν τεκμηριώσει τον πιθανό ρόλο της οστεοπόρωσης ως παράγοντα επιδείνωσης τόσο στην απορρόφηση της φατνιακής ακρολοφίας της κάτω γνάθου όσο και στην απώλεια δοντιών.

Ο σκοπός του πειράματος ήταν να ερευνηθεί ο ρόλος των στατινών ως οστεοαναγεννητικών παραγόντων σε εγκατεστημένη οστεοπόρωση επιμύων (Wistar) λόγω έλλειψης οιστρογόνων (από ωοθηκεκτομή) και να εξεταστεί η προληπτική δράση αυτών σε ήδη οστεοπορωτικό υπόστρωμα.

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Υλικό- Μέθοδος

Για την εκτέλεση του πειράματος χρησιμοποιήθηκαν 50 θηλυκοί επίμυες (Wistar) από την ίδια παραγωγή και ίδιο στέλεχος, ηλικίας περίπου 8 εβδομάδων και βάρους 200-300g της αποικίας πειραματόζων του Ινστιτούτου Pasteur Αθηνών.

Τα πειραματόζωα χωρίστηκαν σε ομάδες με σκοπό τη διερεύνηση της προληπτικής δράσης των στατινών σε αναμενόμενη οστεοπόρωση καθώς και της επανορθωτικής δυνατότητάς τους σε οστεοπορωτικές διεργασίες λόγω ωθηκεκτομής .

1.1. Διαχωρισμός πειραματόζων σε ομάδες

A) Πείραμα : Πρόκληση οστεοπόρωσης με ωθηκεκτομή και προληπτική χορήγηση συμβαστατίνης.

Ομάδα 1: θηλυκά ωθηκεκτομημένα (n=10) συνήθης διατροφή πειραματόζων

Ομάδα 3: θηλυκά ωθηκεκτομημένα (n=10) συνήθης διατροφή πειραματόζων που έλαβαν ήδη από την έναρξη της ωθηκεκτομής καθημερινά μετά τις 20:00 μ.μ. για 3 μήνες συμβαστατίνη 5mg/kg p.o. με ειδικό στοματοοισοφαγικό καθετήρα.

Ομάδα 4: θηλυκά μάρτυρες (n=10) συνήθης διατροφή πειραματόζων

Ομάδα 5: θηλυκά μάρτυρες (n=10) συνήθης διατροφή πειραματόζων που έλαβαν καθημερινά μετά τις 20:00 μ.μ. για 3 μήνες συμβαστατίνη 5mg/kg p.o. με ειδικό στοματοοισοφαγικό καθετήρα.

B) Πείραμα: Πρόκληση οστεοπόρωσης με ωθηκεκτομή και διερεύνηση ανάταξης της οστεοπόρωσης.

Ομάδα 2: θηλυκά μάρτυρες (n=10)) συνήθης διατροφή πειραματόζων που έλαβαν, επιπλέον τρεις μήνες μετά την ωθηκεκτομή , καθημερινά μετά τις 20:00 μ.μ. για 3 μήνες συμβαστατίνη 5mg/kg p.o. με ειδικό στοματοοισοφαγικό καθετήρα.

Τα πειραματόζωα διαβιούσαν σε συνθήκες σύμφωνες των «Οδηγιών για την φροντίδα και την χρησιμοποίηση των πειραματόζων»¹⁴¹ σε θερμοκρασία 22° C και σταθερό κυκλικό φωτισμό 12 h φως, 12 h σκότος. Όλα τα ζώα είχαν πρόσβαση σε τροφή δημητριακών κατάλληλη για τρωκτικά και νερό κατά βούληση.

1.2.Ωοθηκεκτομή- χορήγηση συμβαστατίνης

Τα ζώα υποβλήθηκαν σε αμφοτερόπλευρο ωοθηκεκτομή. Οι χειρουργικές επεμβάσεις (στις ομάδες όπου απαιτείτο κάτι τέτοιο) έγιναν υπό γενική αναισθησία με υδροχλωρική κεταμίνη (inj.sol (ip) 10 mg/ml) και προσθήκη διαιθυλαιθέρα. Το κάθε πειραματόζωο τοποθετήθηκε σε πρηνή θέση και έγιναν τομές αμφοτερόπλευρα παράλληλα με την σπονδυλική στήλη κάτωθεν της κατώτερης πλευράς. Ακολούθησε είσοδος στην περιτοναϊκή κοιλότητα, αναγνωρίστηκε η ωοθήκη, αφαιρέθηκε αφού προηγουμένως απολινώθηκε με νήμα μετάξης 3-0 . Στη συνέχεια έγινε συρραφή των τομών επίσης με νήμα μετάξης.



Εικόνα 30-31: απολίνωση και αφαίρεση ωοθήκης.

Ήδη από την επομένη της επέμβασης χορηγήθηκε συμβαστατίνη στην ομάδα 3, ενώ στην ομάδα 2 χορηγήθηκε συμβαστατίνη 3 μήνες μετά την ωοθηκεκτομή. Παράλληλα χορηγήθηκε συμβαστατίνη σε ομάδα μαρτύρων (ομάδα 5).

Η χορήγηση συμβαστατίνης (Zocor® – Merck) εγένετο καθημερινά στις 20:00 μ.μ. με τη βοήθεια γαστροοισοφαγικού καθετήρα. Το δισκίο λειοτριβείται και εγένετο εναιώρημα ώστε η αναλογούμενη δόση 5 mg/kg να αναλογούν σε 0,5ml.

Δύο εβδομάδες μετά την ωοθηκεκτομή ελήφθη κολπικό επίχρισμα για την επιβεβαίωση της απώλειας οιστρογονικής λειτουργίας. Εισάγοντο 20λ φυσιολογικού ορού στον κόλπο του επίμυα τα όποια εν συνεχεία αναρροφούνται με πιπέτα και επιστρώνονται σε αντικειμενοφόρο πλάκα που μονιμοποιείται με μεθανόλη. Το επίχρισμα χρωματιζόταν με Giemsa 1/20 και περαιτέρω αξιολογείται στο μικροσκόπιο.

Μετά το πέρας της προγραμματισμένης πειραματικής διεργασίας τα ζώα θυσιάστηκαν δια αποκεφαλισμού. Ελήφθη αίμα από τη σφαγίτιδα που υγοκεντρήθηκε

3 sec σε 3000 reps/min για τη λήψη ορού. Στον ορό εκτιμήθηκε ως δείκτης οστικής παραγωγής η ιντερλευκίνη IL-13 με το RT IL-13 Elisa Kit (LIFE TECHNOLOGIES EUROPE BV).

Το πείραμα διενεργήθηκε μεταξύ Δεκεμβρίου και Μαΐου και διήρκησε 180 ημέρες.

1.3.Μετρικά στοιχεία

Μετά την θυσία απομονώθηκαν οι μήτρες, το δεξί μηριαίο οστόν και η κάτω γνάθος (εικόνα 32). Από τα οστά απομακρύνθηκαν τα μαλακά μέρη λεπτομερώς. Η αφαίρεση διευκολύνθηκε με την παραμονή των οστών για 10 min σε αυτόκαυστο με πίεση μιας ατμόσφαιρας. Όλα τα όργανα ζυγίστηκαν σε ζυγό ακριβείας (0.01 mg). Παράλληλα με τη μέτρηση του βάρους των οστών καθορίστηκε και ο όγκος τους. Η μέτρηση έγινε με βάση την αρχή του Αρχιμήδη, δηλ. καθορίστηκε με ζυγό η άνωση των οστών σε νερό απεσταγμένο 4⁰ C.



Εικόνα 32: απομόνωση και αφαίρεση μήτρας.

Στη συνέχεια προσδιορίστηκε η οστική μάζα με τη μέθοδο DEXA (dual energy X-Ray absorptiometry) με συσκευή Lunar DPX (Dual Energy x-ray Bone Densitometer). Οι μετρήσεις έγιναν πάντα με τα ίδια στοιχεία ,στην ίδια συσκευή και την ίδια ώρα για να αποφευχθούν μικροδιαφορές τάσεως .

Μετά την ολοκλήρωση των παραπάνω μετρήσεων τα οστά τοποθετήθηκαν σε ειδικό κλίβανο για 24 ώρες σε θερμοκρασία 600⁰C, σε ειδικά ιγδία από πορσελάνη. Με τη

μέθοδο αυτή κάηκαν όλα τα οργανικά μέρη και παρέμειναν τα ανόργανα άλατα με το ανάλογο ασβέστιο.

1.4. Παρατηρήσεις επί των μετρήσεων

A. Όσον αφορά τις μήτρες. Οι μετρήσεις δίνονται σε απόλυτες τιμές και σε σχετικές δηλ. απόλυτο βάρος και απόλυτο βάρος/ βάρος σώματος.

B. Όσον αφορά τα οστά. Οι μετρήσεις δίνονται σε απόλυτες τιμές και σε σχετικές δηλ. βάρος ανά όγκο και βάρος ανά βάρος σώματος.

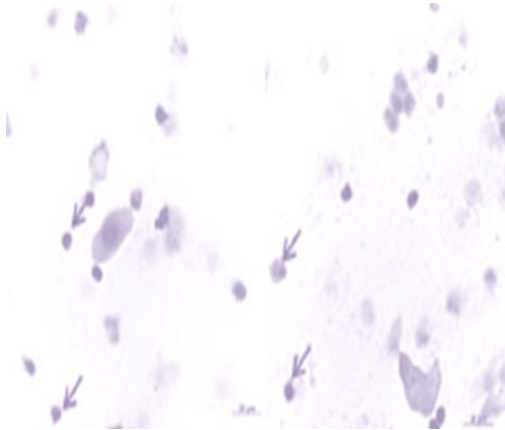
Γ. Όσον αφορά τη μέτρηση DEXA. Οι μετρήσεις έγιναν πάντα με τα ίδια στοιχεία, στην ίδια συσκευή και την ίδια ώρα για να αποφευχθούν μικροδιαφορές τάσεως.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με students t-test.

2.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.1. Αποτελέσματα κολπικού επίχρισματος

Το κολπικό επίχρισμα ωθηκεκτομηθέντων επιμύων είχε απώλεια κυττάρων και τα περισσότερα ήταν φαγοκύτταρα (βέλος).



Εικόνα 33: κολπικό επίχρισμα ωθηκεκτομηθέντων επιμύων

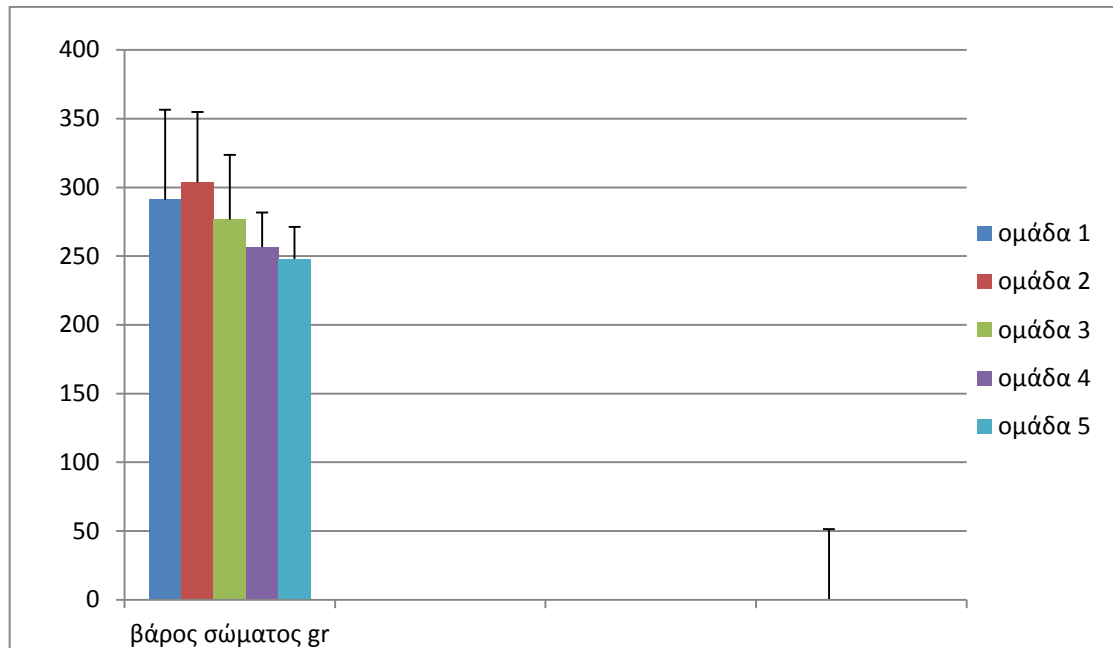
Το κολπικό επίχρισμα των μαρτύρων ήταν πλούσιο σε επιθηλιακά κύτταρα και δεν παρατηρήθηκε οιστρογονική δράση με τη χορήγηση στατίνης.



Εικόνα 34: Κολπικό επίχρισμα μαρτύρων .

2.2.Αποτελέσματα μετρικών στοιχείων

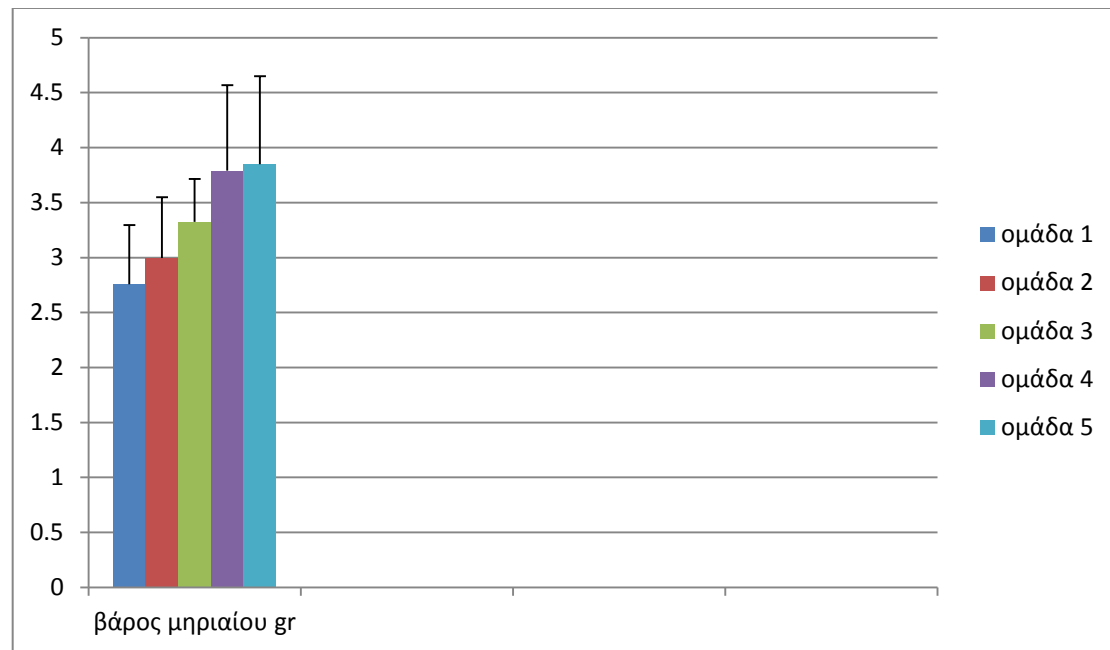
2.2.1.Βάρος σώματος



Εικόνα 35: μέση τιμή \pm SD (σταθερή απόκλιση) του σωματικού βάρους

Το βάρος σώματος των επιμύων αυξήθηκε με την ωθηκεκτομή σε σχέση με τους μάρτυρες. Οι στατίνες χορηγούμενες 3 μήνες μετά την ωθηκεκτομή παρουσίασαν αύξηση του βάρους, ενώ συγχρόνως με την ωθηκεκτομή δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του βάρους. Αντίθετα οι στατίνες στα πειραματόζωα μάρτυρες ελάττωσαν το βάρος.

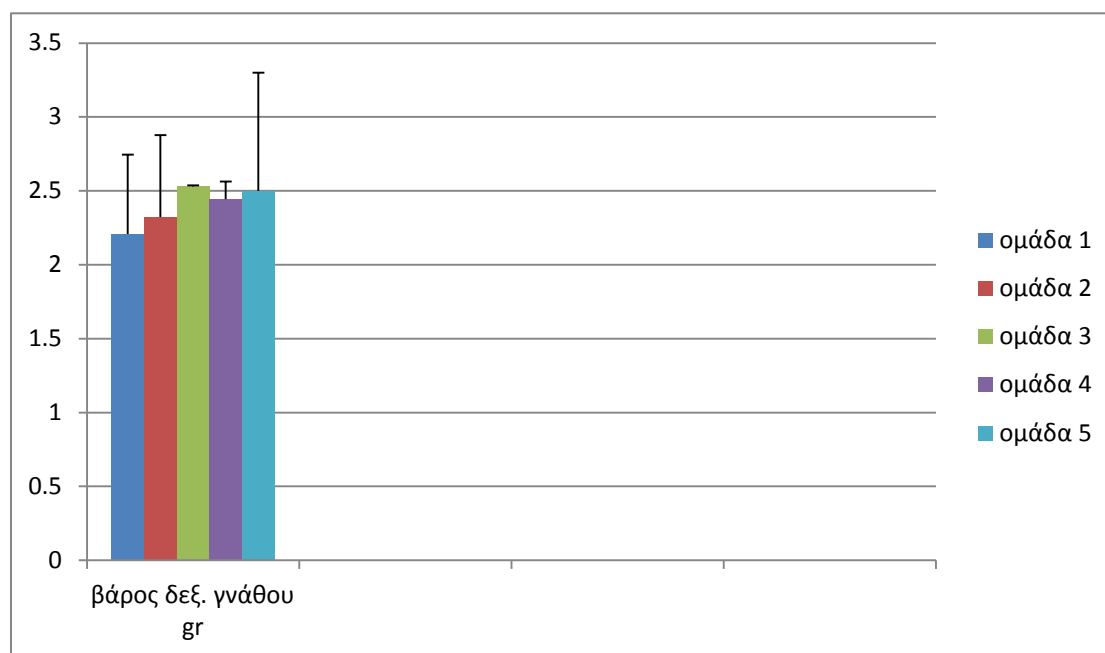
2.2.2.Βάρος μηριαίου



Εικόνα 36: μέση τιμή \pm SD (σταθερή απόκλιση) του βάρους του μηριαίου οστού

Το βάρος του μηριαίου στην ομάδα της ωοθηκεκτομής ήταν ελαττωμένο σε σχέση με τους μάρτυρες. Στην επανορθωτική χορήγηση των στατινών το βάρος του μηριαίου αυξήθηκε, ενώ στη χορήγηση στατινών ως προληπτικού μέσου το βάρος ήταν ακόμη μεγαλύτερο. Η δράση των στατινών σε φυσιολογικά ζώα δεν παρουσίασε διαφορά.

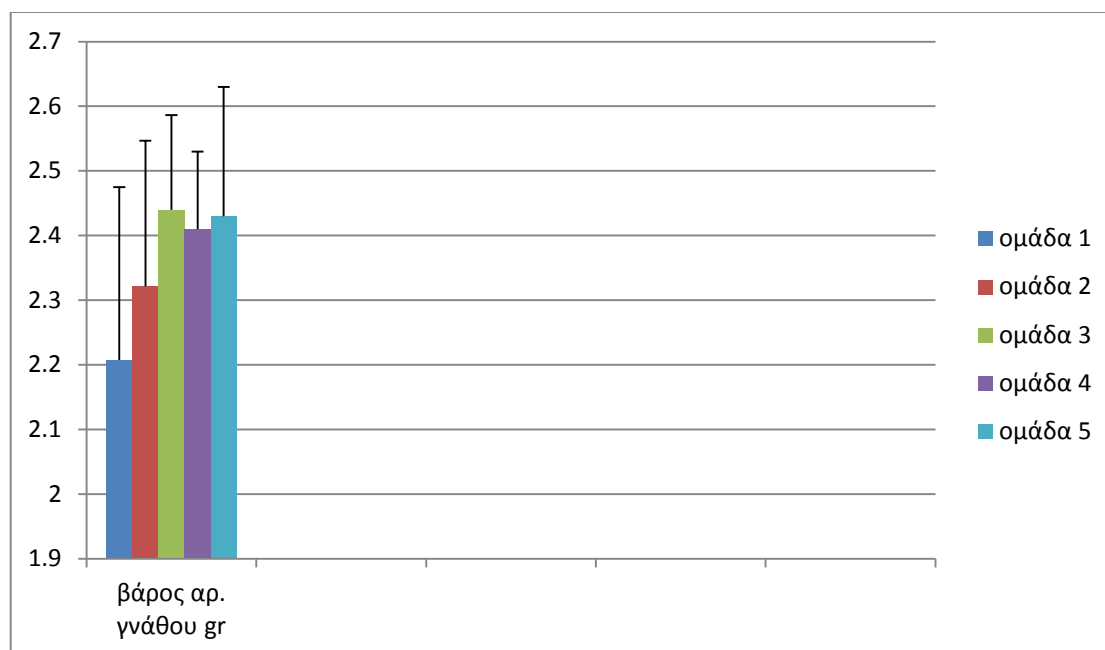
2.2.3.Βάρος δεξ. γνάθου



Εικόνα 37: μέση τιμή \pm SD (σταθερή απόκλιση) του βάρους της δεξιάς γνάθου.

Το βάρος της δεξιάς γνάθου ελαττώθηκε στα ωθηκεκτομηθέντα ζώα. Στην εγκατεστημένη απώλεια οιστρογόνων παρατηρήθηκε επίσης ελάττωση του βάρους, οι στατίνες είχαν μικρή επίδραση. Στην προληπτική χορήγηση στατινών παρατηρήθηκε αύξηση του βάρους. Η χορήγηση στατινών στους μάρτυρες δεν παρουσίασε σημαντική διαφορά.

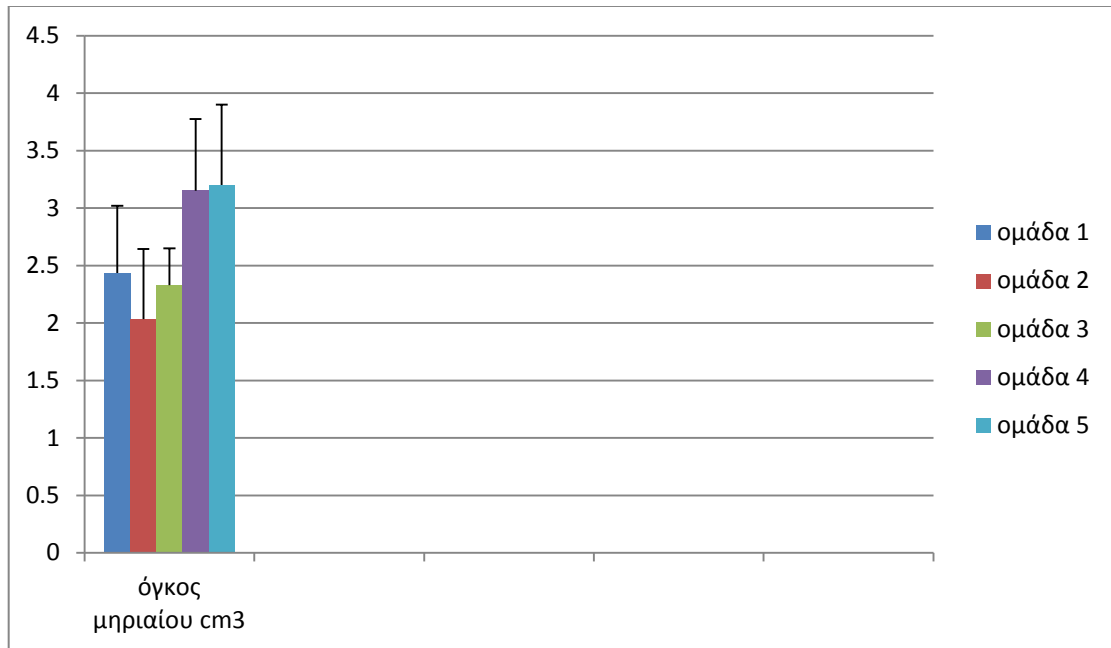
2.2.4.Βάρος αρ. γνάθου



Εικόνα 38: μέση τιμή \pm SD (σταθερή απόκλιση) του βάρους της αριστερής γνάθου.

Το βάρος της αριστερής γνάθου ελαττώθηκε σημαντικά στα ωοθηκεκτομηθέντα ζώα. Στην εγκατεστημένη απώλεια οιστρογόνων παρατηρήθηκε επίσης ελάττωση του βάρους σε σχέση με τους μάρτυρες, οι στατίνες είχαν μικρή επίδραση. Στην προληπτική χορήγηση στατινών όμως παρατηρήθηκε αύξηση του βάρους. Η χορήγηση στατινών στους μάρτυρες δεν παρουσίασε σημαντική διαφορά.

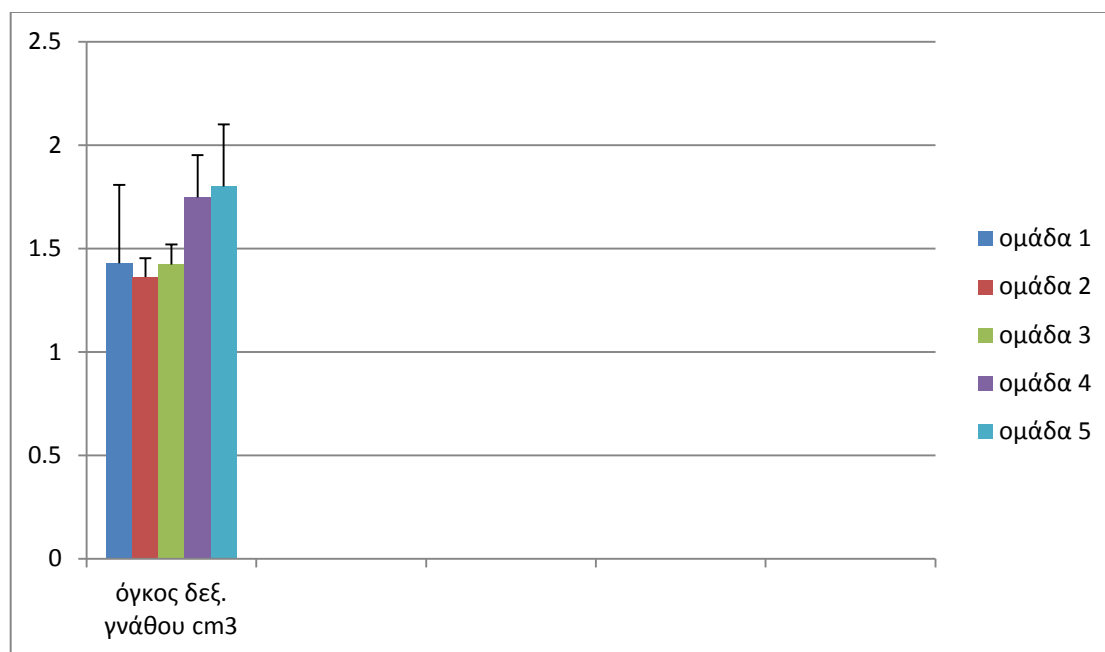
2.2.5. Όγκος μηριαίου



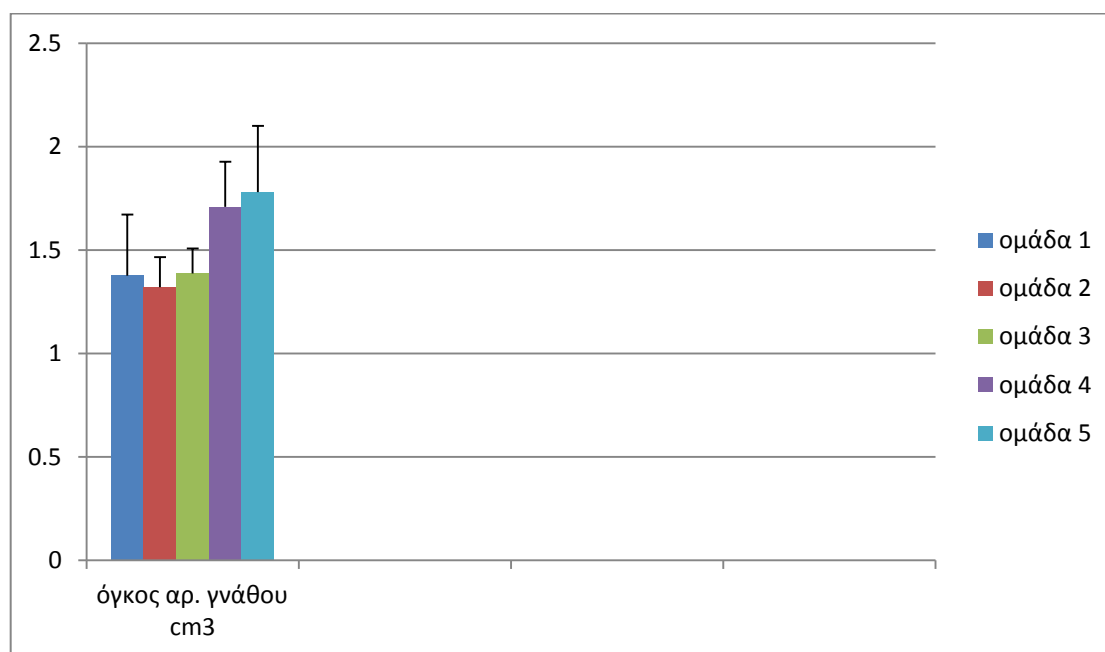
Εικόνα 39: μέση τιμή \pm SD (σταθερή απόκλιση) του όγκου του μηριαίου οστού.

Ο όγκος του μηριαίου ήταν ελαττωμένος σε όλες τις ομάδες ωθηκεκτομής. Στα ζώα μάρτυρες οι στατίνες δεν επέφεραν διαφοροποίηση του όγκου.

2.2.6. Όγκος γνάθων



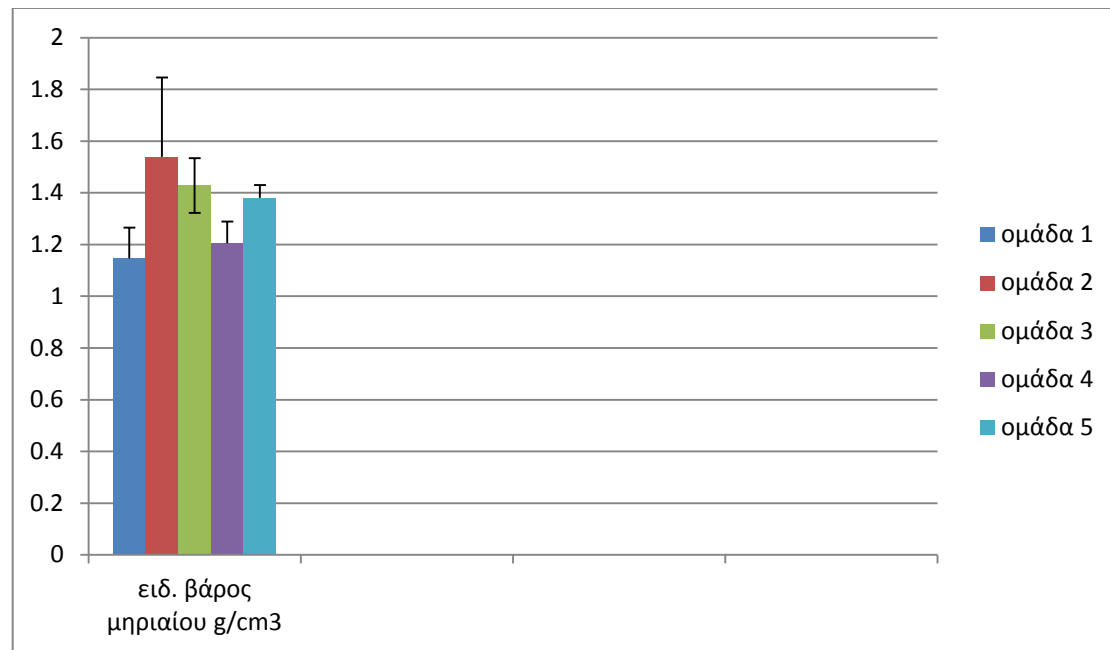
Εικόνα 40: μέση τιμή \pm SD (σταθερή απόκλιση) του όγκου της δεξιάς γνάθου



Εικόνα 41: μέση τιμή \pm SD(σταθερή απόκλιση) του όγκου της αριστερής γνάθου.

Ο όγκος τόσο της δεξιάς όσο και της αριστερής γνάθου ήταν ελαττωμένος σε όλες τις ομάδες ωθηκεκτομής. Στα ζώα μάρτυρες οι στατίνες δεν επέφεραν ιδιαίτερη διαφοροποίηση του όγκου.

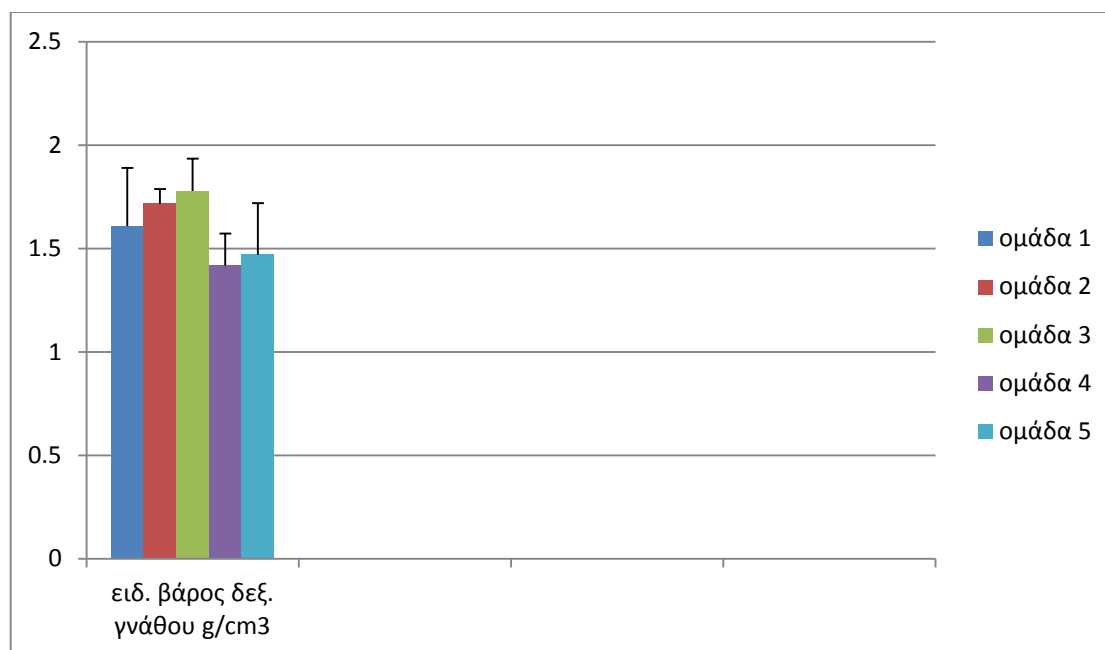
2.2.7. Ειδικό βάρος μηριαίου



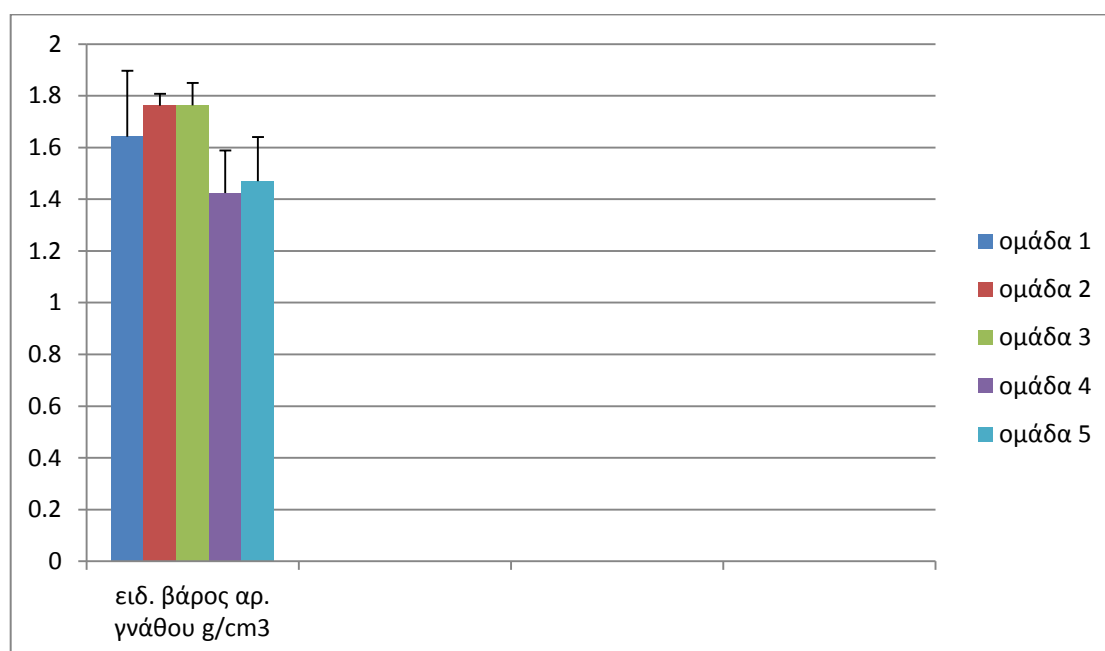
Εικόνα 42: μέση τιμή \pm SD (σταθερή απόκλιση) του ειδικού βάρους του μηριαίου.

Το ειδικό βάρος του μηριαίου ήταν ελαττωμένο στην οωθηκετομή. Οι στατίνες σε προληπτική και θεραπευτική αγωγή αύξησαν το ειδικό βάρος. Ακόμη και στους μάρτυρες η συμβαστατίνη αύξησε το ειδικό βάρος.

2.2.8.Ειδικό βάρος γνάθων



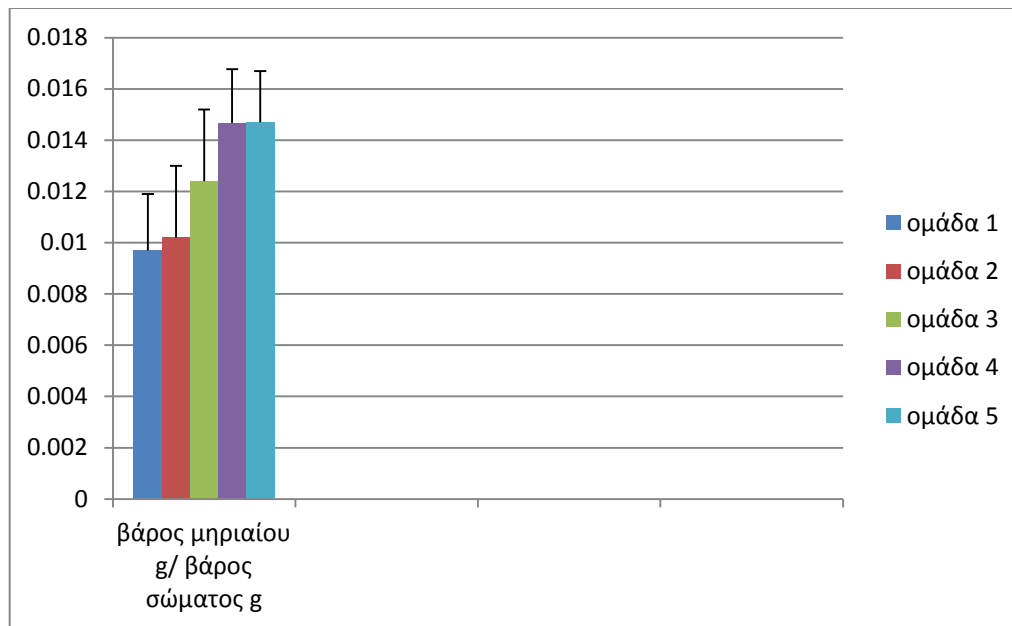
Εικόνα 43: μέση τιμή \pm SD (σταθερή απόκλιση) του ειδικού βάρους της δεξιάς γνάθου.



Εικόνα 44: μέση τιμή \pm SD (σταθερή απόκλιση) του ειδικού βάρους της αριστερής γνάθου.

Το ειδικό βάρος των γνάθων αριστερής/δεξιάς αυξήθηκε με τη χορήγηση στατινών.

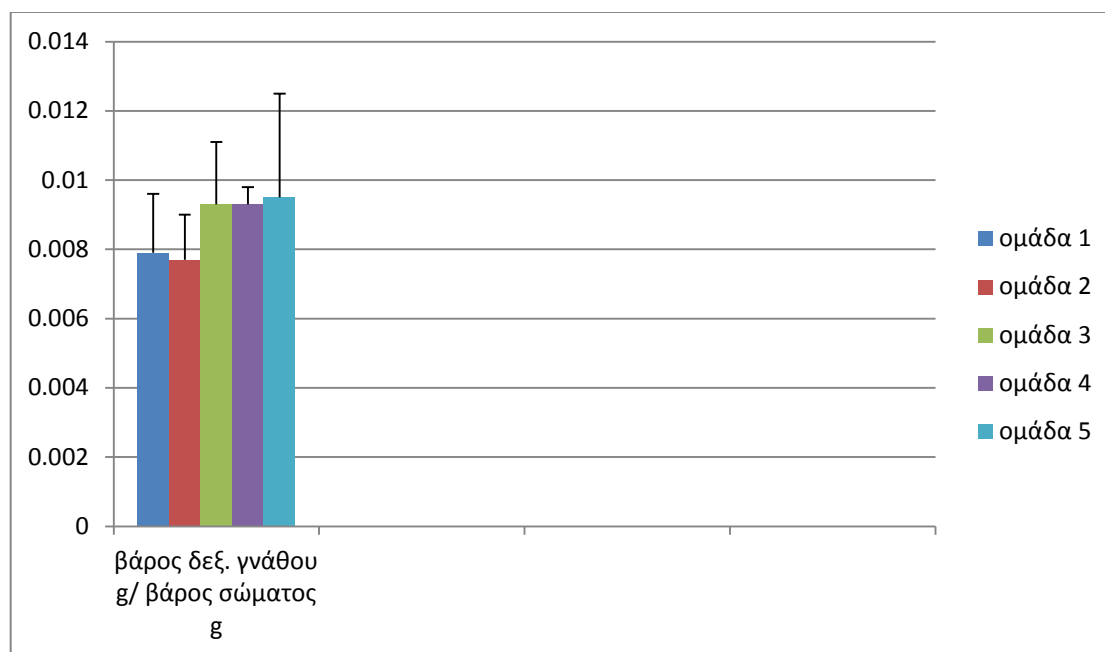
2.2.9. Σχετικό βάρος μηριαίου



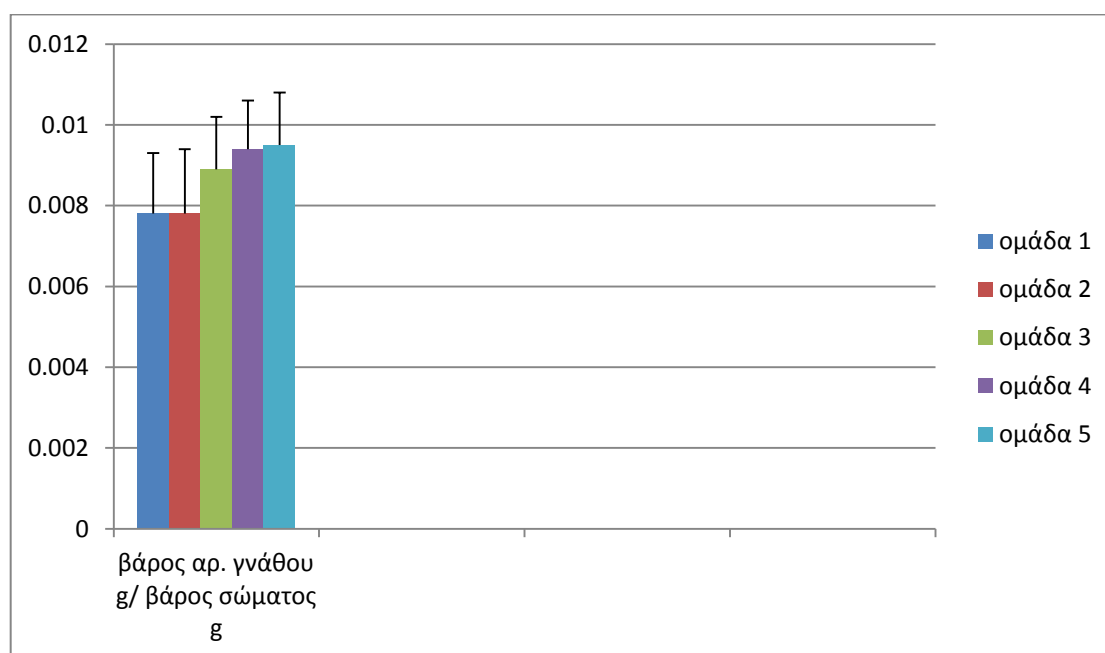
Εικόνα 45: μέση τιμή \pm SD (σταθερή απόκλιση) του σχετικού βάρους του μηριαίου.

Η σχέση βάρος μηριαίου/βάρος σώματος ήταν ελαττωμένη στα ωθηκεκτομηθέντα ζώα. Η χορήγηση σιμβαστατίνης προληπτικά και θεραπευτικά παρουσίασε ανοδική τάση. Στα ζώα μάρτυρες η στατίνη δεν επέφερε μεταβολή της σχέσης.

2.2.10. Σχετικό βάρος γνάθων



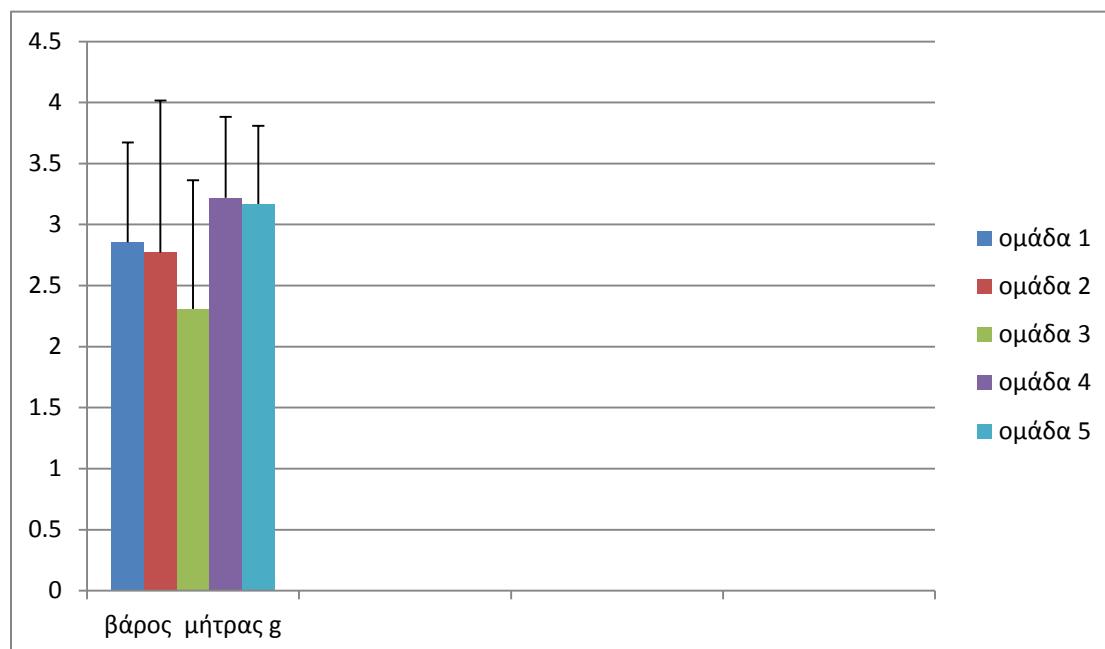
Εικόνα 46: μέση τιμή ± SD (σταθερή απόκλιση) του σχετικού βάρους της δεξιάς γνάθου.



Εικόνα 47: μέση τιμή ± SD (σταθερή απόκλιση) του σχετικού βάρους της αριστερής γνάθου.

Η σχέση βάρους γνάθου (δεξιάς/αριστεράς) / βάρους σώματος ήταν ελαττωμένη στα ωθηκεκτομηθέντα ζώα. Η χορήγηση σιμβαστατίνης θεραπευτικά μόνο παρουσίασε ανοδική τάση. Στα ζώα μάρτυρες η στατίνη δεν επέφερε μεταβολή της σχέσης

2.2.11. Βάρος μήτρας



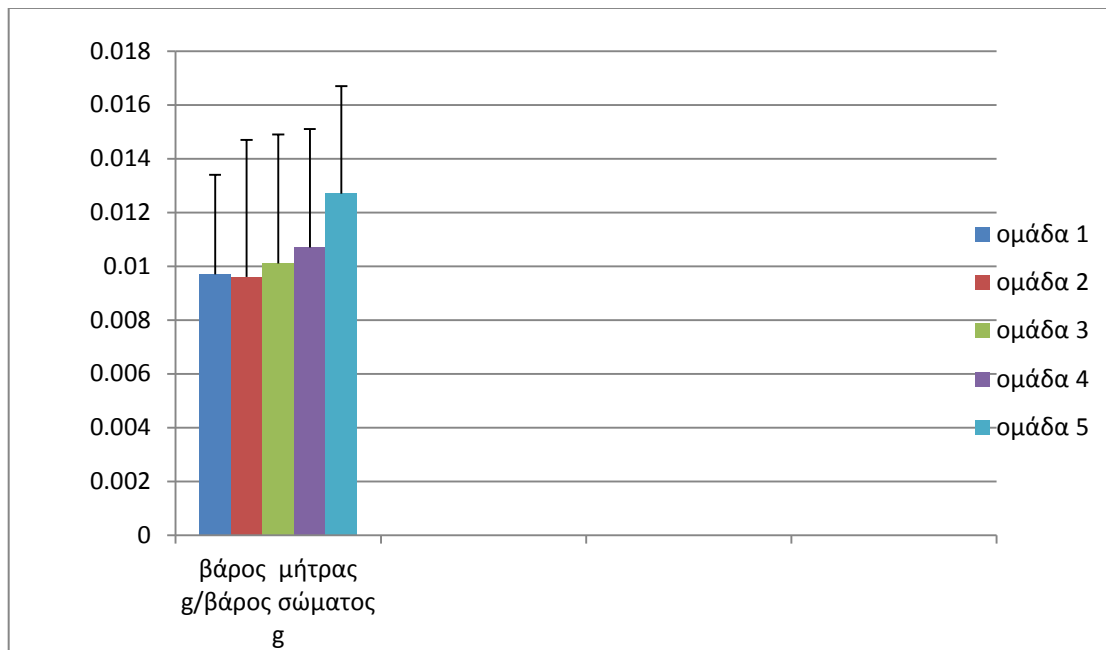
Εικόνα 48: μέση τιμή \pm SD (σταθερή απόκλιση) του βάρους της μήτρας.

Η ωθηκεκτομή όπως ήταν φυσικό ελάττωσε το βάρος της μήτρας και η δράση των στατινών δεν επέφερε διαφορές. Επίσης στους μάρτυρες οι στατίνες δεν επηρέασαν το βάρος της μήτρας.



Εικόνα 49: εικονίδιο 1. ζώο μάρτυρας, εικονίδιο 2. ωθηκεκτομή. Εμφανής η συρρίκνωση της μήτρας από την έλλειψη οιστρογόνων.

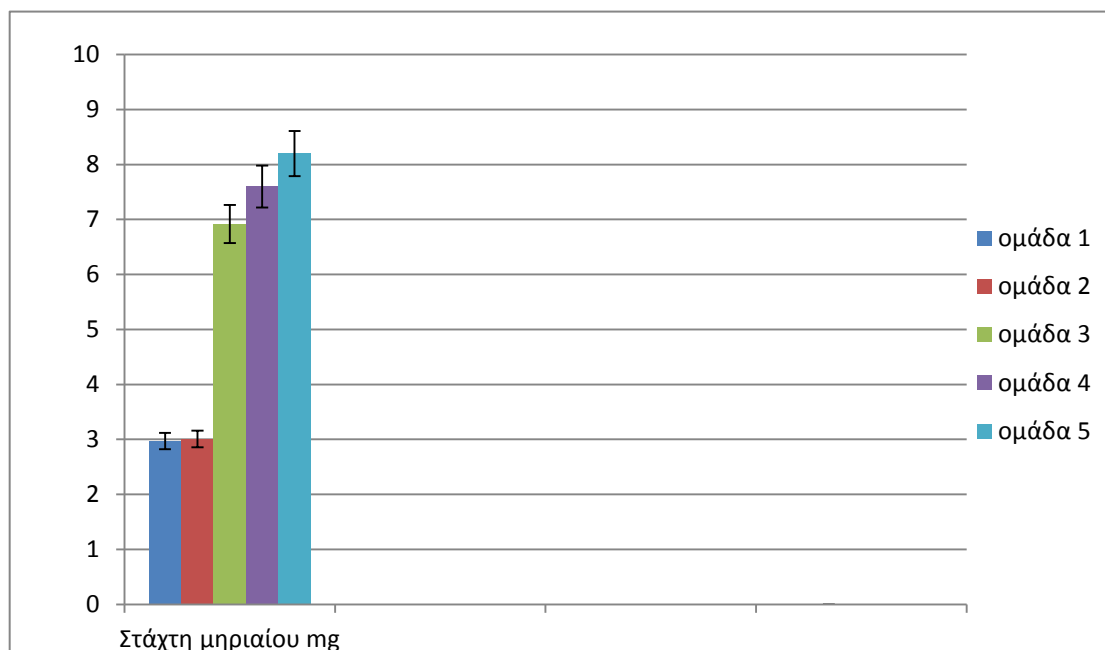
2.2.12. Σχετικό βάρος μήτρας



Εικόνα 50: μέση τιμή \pm SD (σταθερή απόκλιση) του σχετικού βάρους της μήτρας.

2.2.13 Στάχτη οστών

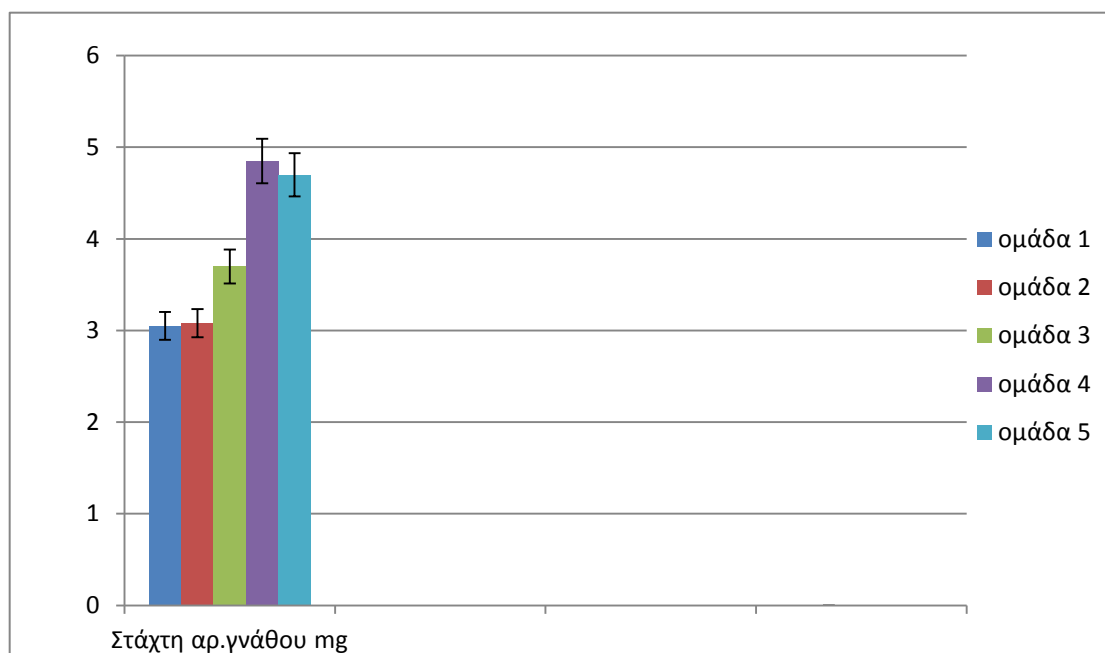
A)



Εικόνα 51: μέση τιμή \pm SD (σταθερή απόκλιση) του βάρους της στάχτης του μηριαίου

Από την εκτίμηση του βάρους της στάχτης του μηριαίου παρατηρήθηκε ελάττωση στην ομάδα της ωθηκεκτομής ενώ παρουσία χορήγησης στατινών αμέσως μετά την ωθηκεκτομή το βάρος έδειξε τάση επανόδου στα επίπεδα των μαρτύρων ($p < 0.05$). αντίθετα στην προσπάθεια επανόδου της οστικής πυκνότητας τρεις μήνες μετά την ωθηκεκτομή με τη χορήγηση στατινών δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές.

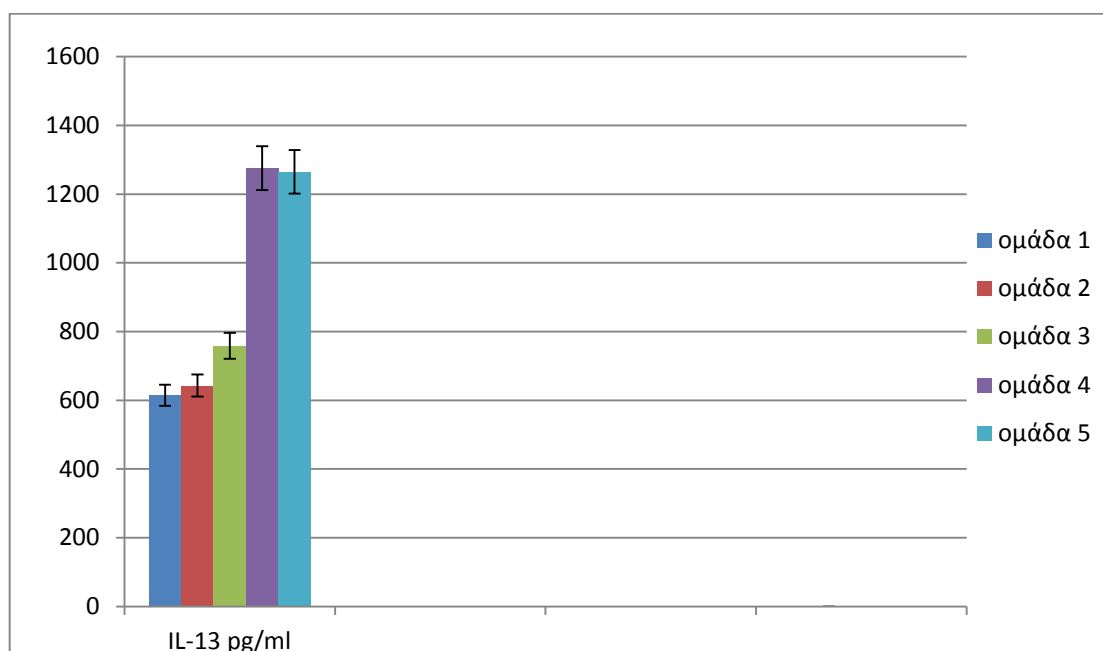
B)



Εικόνα 52: μέση τιμή \pm SD (σταθερή απόκλιση) του βάρους της στάχτης της αρ. γνάθου

Από την εκτίμηση του βάρους της στάχτης της αριστερής γνάθου παρατηρήθηκε ελάττωσή της στην ομάδα της ωθηκεκτομής, ενώ παρουσία χορήγησης στατινών αμέσως μετά την ωθηκεκτομή το βάρος έδειξε τάση επανόδου στα επίπεδα των μαρτύρων ($p < 0.05$). Αντίθετα στην προσπάθεια επανόδου της οστικής πυκνότητας τρεις μήνες μετά την ωθηκεκτομή με τη χορήγηση στατινών δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές.

2.2.14 Επίπεδα IL-13



Εικόνα 53: μέση τιμή \pm SD (σταθερή απόκλιση) των επιπέδων της IL-13 στο αίμα

Φαίνεται ότι η ωθηκετομή ελάττωσε την οστική πυκνότητα όπως αποδεικνύεται από τα επίπεδα της IL-13 σε σχέση με τους μάρτυρες. Η άμεση χορήγηση στατινών αμέσως μετά την ωθηκετομή παρουσίασε αύξηση της ιντελευκίνης και ενδεχόμενα μικρή αύξηση της οστικής πυκνότητας, προφανώς λόγω καταστολής της έκφρασης του RANKL και αναστολής της γένεσης των οστεοκλαστών. Αντίθετα η χορήγηση στατινών τρεις μήνες μετά την ωθηκετομή δεν φαίνεται να αύξησε ουσιαστικά την ιντερλευκίνη (Πίνακας 2).

Όργανα	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3	Ομάδα 4	Ομάδα 5
Βάρος σώματος	291.11±65.28	303.57±51.37	276.67±47.08	256.67±.25.03	247,85±23,2
Βάρος μηριαίου	2.7578±0.5368*	2.9943±0.5545	3.325±0.39	3.79±0.7785	3,85±0,8
Βάρος δεξ. γνάθου	2.2089±0.2454	2.3229±0.1869	2.53±0.00775	2.4433±0.1499	2,5±0,12
Βάρος αρ. γνάθου	2.2078±0.2672*	2.3214±0.2253	2.44±0.1464	2.41±0.2373	2,43±0,2
Όγκος μηριαίου	2.4344±0.5865*	2.0329±0.6122*	2.33±0.3194*	3.15±0.6232	3,2±0,7
Όγκος δεξ. γνάθου	1.4278±0.3793	1.3625±0.0905*	1.4217±0.0979*	1.7467±0.2053	1,8±0,3
Όγκος αρ. γνάθου	1.3767±0.2944*	1.32±0.1463*	1.3867±0.1213*	1.7083±0.2181	1,78±0,32
Εδ. βάρος μηριαίου	1.1467±0.1190	1.5386±0.3079*	1.4283±0.1061*	1.2050±0.0841	1,38±0,05
Ειδ. Βάρος δεξ. γνάθου	1.6078±0.2814	1.7171±0.0697*	1.7783±0.1565*	1.4117±0.1556	1,47±0,25
Ειδ. Βάρος αρ. γνάθου	1.6422±0.2540	1.7614±0.046*	1.7633±0.0862*	1.4233±0.1646	1,43±0,17
Βάρος μηριαίου / βάρος σώματος	0.0097±0.0022*	0.0102±0.0028*	0.0124±0.0028	0.01467±0.0021	0,0147±0,2
Βάρος δεξ. γνάθου / βάρος σώματος	0.0079±0.0017	0.0077±0.0013*	0.0093±0.0018	0.0093±0.0005	0,0095±0,003
Βάρος αρ. γνάθου / Βάρος σώματος	0.0078±0.0015*	0.0078±0.0016	0.0089±0.0013	0.0094±0.0012	0,0095±0,0013
Βάρος μήτρας	2.855±0.8174	2.7714±1.245	2.8083±1.054	3,2189±0.6634	3,17±0,002
Βάρος μήτρας / βάρος σώματος	0.0112±0.0037	0.0096±0.0051	0.0101±0.0048	0.0107±0.0044	0,127±0,004
Στάχτη μηριαίου mg	2.97±0.01	3.01±0.07	6.92±0.03	7.6±0.2*	8.2±0.07
Στάχτη αρ. γνάθου mg	3.05±0.02	3.08±0.02	3.7±0.03	4.85±0.13*	4.7±0.4
BMD μηριαίου, gr/cm ²	0.158±0.010	0.181±0.006	0.179±0,003	0.188±0.012	0.189±0.09
BMD γνάθων gr/cm ²	0.198±0.011	0.215±0.008	0.211±0.009	0.208±0.010	0.21±0.09
IL-13pg/ml	614,43±180,6	642,78±159,96	758,41±575,1	1275,87± 270	1264,85±540

Πίνακας 2: αποτελέσματα μετρικών και βιοχημικών στοιχείων (* p<0,05 στατιστικά σημαντικό)

3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η οστεοπόρωση συνιστά επείγουσα ιατρική και κοινωνικοοικονομική οντότητα χαρακτηριζόμενη από συστηματική διαταραχή της οστικής μάζας της αντοχής κι της μικροαρχιτεκτονικής του οστού αυξάνοντας την πιθανότητα κατάγματος. Το 40% των Καυκασίων μεταεμμηνοπαυσιακών γυναικών έχουν προσβληθεί από οστεοπόρωση. Η μεταεμμηνοπαυσιακή πτώση των οιστρογόνων συμβάλλει σημαντικά στην αύξηση του ποσοστού της αναδιαμόρφωσης των οστών και οδηγεί σε διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ οστεοσύνθεσης και οστεοαπορρόφησης με τελικό αποτέλεσμα την απώλεια των οστικής μάζας και οστεοπόρωση. Η αυξημένη αναδιαμόρφωση των οστών μπορεί να οδηγήσει σε ελαττωμένη οστική αντοχή, λέπτυνση της οστικής δομής με ελαττωμένη ενασβεστίωση/επιμετάλλωση, διαταραχή της αρχιτεκτονικής και μεγαλύτερη επίπτωση καταγμάτων^{87,142}.

Από τα αποτελέσματα προκύπτει σαφής ελάττωση τόσο του απολύτου βάρους της μήτρας όσο και του λόγου απόλυτο βάρος/βάρος σώματος μετά την ωθηκεκτομή (Πίνακας 2) το οποίο επιβεβαιώνει κλινικά την έλλειψη οιστρογονικής δράσης και συμφωνεί με τους Su et al¹⁴³. Άλλωστε το κοιλιακό επίχρισμα των ωθηκεκτομηθέντων που ελήφθη 2 εβδομάδες μετά την ωθηκεκτομή έδειξε αραιά φαγοκύτταρα (βέλος) και γενικά ένδεια κυττάρων (εικόνα 32). Αντίθετα τα ζώα μάρτυρες είχαν πλούσια παρουσία επιθηλιακών κυττάρων αποδεικνύουσα φυσιολογική οιστρογονική λειτουργία.

Επιπλέον το σωματικό βάρος των ζώων αυξήθηκε με την ωθηκεκτομή και παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συσσώρευση λίπους στην περιτοναϊκή κοιλότητα προφανώς λόγω της έλλειψης οιστρογόνων (ανδροειδής τύπος παχυσαρκίας).

Από κλινικές μελέτες έχειδειχθεί ότι η οστική πυκνότητα (Bone Mineral Density, BMD) αυξάνεται με την αύξηση του βάρους του σώματος και της λιπώδους μάζας σώματος (fat body mass). Φαίνεται ότι το αυξημένο βάρος σώματος και ο υψηλός δείκτης σωματικής μάζας (Body Mass Index, BMI) παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με τη μικρότερη επίπτωση κατάγματος. Επίσης το βάρος σώματος παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με την οστική απώλεια και την οστική ανακατασκευή μετά την εμμηνόπαυση¹⁴⁴. Οπότε η παχυσαρκία στον άνθρωπο θα μπορούσε να παίζει προστατευτικό ρόλο έναντι της οστεοπόρωσης, μέσω μηχανισμού που συνδυάζει ορμονικούς και μηχανικούς παράγοντες.

Τα οιστρογόνα προάγουν τον σχηματισμό οστίτη ιστού με αύξηση του σχηματισμού, του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών. Δρουν κατασταλτικά στην παραγωγή κυτοκινών που επάγουν την οστεοκλαστογένεση και παράλληλα επάγουν την έκκριση κυτοκινών που αναστέλλουν την οστεοκλαστογένεση από τους οστεοβλάστες.

Πιθανόν η αύξηση της μάζας του λιπώδους ιστού να προκαλεί δευτερογενώς αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων στον ορό, αυξάνοντας έτσι την οστική πυκνότητα. Εναλλακτικά έχει εκφραστεί η άποψη ότι το μηχανικό stress που δέχεται ο σκελετός λόγω παχυσαρκίας, έχει οστεογενή δράση στις θέσεις του οστού που δέχονται το φορτίο. Την αντίθετη άποψη εξέφρασαν οι Revilla et al , προτείνοντας ότι η σχέση μεταξύ οστικής πυκνότητας και παχυσαρκίας είναι ανεξάρτητη από τις ορμόνες του φύλου στις μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ¹⁴⁵.

Οι στατίνες δεν φαίνεται να έχουν οιστρογονομιμητική δράση δεδομένου ότι τόσο το απόλυτο βάρος της μήτρας όσο και ο λόγος βάρος μήτρας / βάρος σώματος δεν επηρεάστηκε από τη δράση τους (πίνακας 2).

Από τα μετρικά στοιχεία των οστών (πίνακας 2) προκύπτει ότι η ωθηκεκτομή ελάττωσε το απόλυτο βάρος του μηριαίου ($p<0,009$) αλλά και τον λόγο βάρος μηριαίου βάρος σώματος ($p<0,008$) στατιστικά σημαντικά. Ομοίως η ωθηκεκτομή ελάττωσε το απόλυτο βάρος των γνάθων (αριστερή, δεξιά) ($p<0,058$) καθώς και το λόγο βάρος γνάθων/ βάρος σώματος ($p<0,048$) στατιστικά σημαντικά.

Επιπλέον η έλλειψη οιστρογόνων ελάττωσε τον όγκο του μηριαίου και των γνάθων ($p<0,042$ και $p<0,084$) αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τους Pytliketal^{146,147}. Ωστόσο το ειδικό βάρος του μηριαίου και των γνάθων δεν επηρεάστηκε ιδιαίτερα.

Η δράση των στατινών (3 μήνες χορήγηση άμεσα με την ωθηκεκτομή) στα μετρικά στοιχεία των οστών (πίνακας 2) παρουσίασε στην ομάδα που σχεδιάστηκε για να ερευνηθεί η προληπτική δράση τους στην εμφάνιση οστεοπόρωσης τα εξής:

Σχετικά με το απόλυτο βάρος του μηριαίου αλλά και του λόγου βάρος μηριαίου / βάρος σώματος παρατηρήθηκε τάση ανάταξης της οστικής απώλειας ($p<0,22$, $p<0,138$) χωρίς όμως στατιστικώς σημαντική διαφορά. Ομοίως παρατηρήθηκε αύξηση του απολύτου βάρους των γνάθων αλλά και του λόγου γνάθος /βάρος

σώματος ($p < 0,24$ $p < 0,97$) επίσης χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Ο όγκος των οστών, μηριαίου και γνάθων, δεν παρουσίασε διαφορά σε σχέση με τους μάρτυρες με την προληπτική χορήγηση στατινών σε αντίθεση με άλλους ερευνητές^{147,148}. Τα αποτελέσματα αυτά εν μέρει συμφωνούν με τα ευρήματα των Saxlin et al.¹⁴⁹

Οι στατίνες είναι γνωστό ότι έχουν οστεογενετική δράση μέσω πρενυλλίωσης. Οι στατίνες, όπως και τα διφωσφονικά (πχ αλενδρονάτη), αναστέλλουν την ίδια μεταβολική οδό, του μεβαλονικού οξέος, σε διαφορετικό όμως στάδιο^{91,92} (εικόνα 22). Η αναστολή της σύνθεσης του μεβαλονικού οξέος, έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της δημιουργίας της πτυχωτής παρυφής των οστεοκλαστών και τελικά την απόπτωσή τους^{93,94,95}. Οι Saxlin et al.¹⁴⁹, αναφέρουν ότι οι στατίνες δεν βελτιώνουν την περιοδοντίτιδα παρουσία φλεγμονής, παρά το γεγονός ότι σε προηγούμενη μελέτη διαπιστώθηκε αντιφλεμονώδης δράση σε υπόστρωμα Freund's adjuvant αρθρίτιδα και βελτίωση της οστικής μάζας των γνάθων¹⁰⁴. Οι Cunha-Cruzetal αντίθετα αναφέρουν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα και δεν καταδεικνύεται διατήρηση οστική μάζας των γνάθων ή του ύψους της ακρολοφίας των γνάθων, φαίνεται δε ότι παρουσία οδοντικής πλάκας δεν επηρεάζεται από την επίδραση στατινών¹⁵⁰. Άλλη ομάδα ερευνητών αναφέρει ότι οι στατίνες είχαν θετικά αποτελέσματα στην ακεραιότητα των περιοδοντικών ιστών. Ειδικότερα μάλιστα η υπερλιπιδαιμία πιθανόν να προάγει την εμφάνιση περιοδοντίτιδας¹⁵¹.

Στην ομάδα της εγκατεστημένης οστεοπόρωσης τρεις μήνες μετά την ωθηκεκτομή παρατηρήθηκαν τα εξής:

Όσον αφορά το απόλυτο βάρος του μηριαίου ήταν σαφής η τάση ανάταξης της οστικής μάζας ($p < 0,055$) παρουσία στατινών, ο δε λόγος βάρος μηριαίου / βάρος σώματος βελτιώθηκε λίαν στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,0083$). Στις γνάθους η δράση των στατινών δεν ήταν ιδιαίτερα ευνοϊκή στην παράμετρο του απόλυτου βάρους ($p < 0,23$) αλλά θετική στο λόγο βάρος γνάθων / βάρος σώματος ($p < 0,068$). Ο όγκος των οστών μηριαίου, γνάθων φαίνεται να επηρεάστηκε θετικά από την χορήγηση στατινών ($p < 0,0077$ και $p < 0,0004$) αντίστοιχα. Το ειδικό βάρος του μηριαίου και των γνάθων επηρεάστηκε στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,0260$ και $p < 0,007$) αντίστοιχα αποδεικνύοντας οστεογενετική δράση.

Η ιντερλευκίνη IL-13 καταστέλλει την οστεοαπορροφητική δράση των IL1a των μακρών οστών του ποντικού . Επιπλέον η IL-13 αναστέλλει σε *in vitro* καλλιέργειες μακρών οστών την παραγωγή προσταγλανδίνης PGE2. Θα μπορούσε να θεωρηθεί ως αξιόλογος δείκτης οστικού μεταβολισμού²⁶. Η εκτίμησή της στο περιφερικό αίμα αντανακλά αδρά τις μεταβολές του οστικού μεταβολισμού¹⁵². Ακόμα έχει δειχθεί ότι η συμβαστατίνη αυξάνει την δραστηριότητα ομάδας ιντερλευκινών συμπεριλαμβανόμενης και της IL-13¹⁵³.

Η IL-13 δρα μέσω αναστολής μηχανισμών που συνήθως χρησιμοποιούνται για τη διέγερση οστεοκλαστικής δραστηριότητας και απορρόφησης οστού. Πιθανόν διεγείροντας αντίστοιχο υποδοχέα στους οστεοκλάστες ώστε να ελαττωθούν τα αρχέγονα οστεοκλαστικά κύτταρα. Επιπλέον φαίνεται ότι αυξάνει τη σύνθεση οστεοπροτεγερίνης¹⁵⁴.

Οι στατίνες όμοια με τα διφωσφονικά αναστέλλουν την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών μέσω αναστολής της παραγωγής μεβαλομικού οξέος που συμβάλλει στην απώλεια της πρενιλίωσης μικρών μορίων GTPάσης και κατά συνέπεια των οδών σηματοδότησης των οστεοκλαστών. Καταστέλλουν την απόπτωση οστεοβλαστών, ρυθμίζουν τον υποδοχέα οιστρογόνων ER-α και προσελκύουν αρχέγονα οστεογενετικά κύτταρα σημαντικό βήμα για την οστική επαναδιαμόρφωση^{155,156}.

Από την εκτίμηση της οστικής πυκνότητας μέσω DEXA σύμφωνα με τα αποτελέσματα προκύπτει ανάταξη της οστικής απώλειας όταν οι στατίνες λαμβάνονται με την εγκατάσταση της οστεοπόρωσης ενώ δεν φαίνεται να έχουν προληπτική δράση. Τόσο στη γνάθο όσο και στο μηριαίο η συμβαστατίνη ανέπτυξε οστεογενετική δραστηριότητα.

Η χορήγηση των στατινών σύμφωνα με όσα ήδη ελέχθησαν θα μπορούσε να έχει σημαντικό ρόλο στην αναδιαμόρφωση των οστών και θα μπορούσε να έχει εφαρμογή και στην τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων αυξάνοντας το χρόνο ζωής τους στις φατνιακές ακρολοφίες των γνάθων. Θα πρέπει να τονιστεί ότι βασικός παράγοντας πρόγνωσης της οστεοενσωμάτωσης των εμφυτευμάτων είναι η ποιότητα του οστού^{130,131}.

Ωστόσο η μακροχρόνια χρήση των στατινών δεν είναι άμοιρη κινδύνων (ηπατοτοξικότητα, ραβδομύλυση), αλλά βάσει του μηχανισμού δράσης τους νέα μόρια μπορεί να υποκαταστήσουν τη κλινική τους εφαρμογή.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Οστεοπόρωση είναι σιωπηλή, εξελισσόμενη, συστηματική νόσος του σκελετού, που χαρακτηρίζεται από διαταραχή της αρχιτεκτονικής του οστού με ελάττωση της οστικής μάζας/πυκνότητας και προσβάλλει γυναίκες στην εμμηνοπαυσιακή και μεταεμμηνοπαυσιακή φάση αλλά και άνδρες στην 3^η ηλικία κυρίως σε αναλογία 6:1. Η περιοδοντίτιδα χρόνια φλεγμονώδης, πολυπαραγοντικής προέλευσης, νόσος έχει συσχετιστεί με τη γενική οστεοπόρωση (απώλεια της οστικής πυκνότητας).

Οι στατίνες, αναστολείς της HMG-CoA-αναγωγάσης, δρουν όχι μόνο ως παράγοντες μείωσης της χοληστερόλης, αλλά μπορεί να διεγείρουν σχηματισμό οστού με την αναβολική και αντιαπορροφητική τους δράση, όπως τεκμηριώνεται σε σειρά μελετών.

Ο σκοπός της μελέτης ήταν να ερευνηθεί ο ρόλος των στατινών ως οστεοαναγεννητικών παραγόντων σε εγκατεστημένη οστεοπόρωση επιμύων (Wistar) λόγω έλλειψης οιστρογόνων (από ωθηκεκτομή) και να εξεταστεί η προληπτική δράση αυτών σε ήδη οστεοπορωτικό υπόστρωμα.

50 θηλυκοί αρουραίοι τύπου Wistar ηλικίας 4-6 εβδομάδων, βάρους 200-300 gr χωρίστηκαν σε πέντε ομάδες.

Τα πειραματόζωα στις ομάδες 1, 2 και 3 (n = 10) υπέστησαν ωθηκεκτομή. Οι ομάδες 4 και 5 ήταν μάρτυρες. Τα πειραματόζωα των ομάδων 2, 3 και 5 έλαβαν σιμβαστατίνη 0,5 mg / kg / ημερησίως p.o για 3 μήνες. Το μηριαίο, η κάτω γνάθος και η μήτρα απομονώθηκαν, αφαιρέθηκαν και προσδιορίστηκαν οι παράμετροι μεγέθους. Η οστική πυκνότητα (BMD) εκτιμήθηκε μέσω απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακών ακτίνων X (DEXA) ενώ τα βιοχημικά ευρήματα του ορού μετρήθηκαν επίσης.

Η ωθηκεκτομή οδήγησε σε τάση μείωσης των μετρικών παραμέτρων (βάρος, ειδικό βάρος, απόλυτο βάρος/βάρος σώματος του μηριαίου οστού και των κάτω γνάθων που αποκαθίσταται υπό την επίδραση σιμβαστατίνης.

Ο προσδιορισμός της οστικής μάζας μέσω απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακών ακτίνων X (DEXA) έδειξε σημαντική ελάττωση της μάζας παρουσία ωθηκεκτομής

σε σχέση με τους μάρτυρες που έτεινε να αναταχθεί είτε σε προληπτική λήψη στατινών είτε σε θεραπευτική χορήγηση. Η IL-13 του ορού επηρεάζεται θετικά από τη χορήγηση συμβαστατίνης.

SUMMARY

The influence of Statin on bone tissue in ovariectomized rats.

Osteoporosis is a silent, progressive, systemic skeletal disease characterized by impaired bone architecture with decreased bone mass density affecting women in menopausal and after menopausal stage and men in the third age, mainly in the ratio 6:1. Periodontitis is a chronic inflammatory, multifactorial disease has been associated with general osteoporosis.

Statins, inhibitor of HMG-CoA-reductase, seems to interfere in bone formation exerting anabolic and antiresorptive effect.

The study investigates the bone density in mandible and femur in an ovariectomized (OVX) rat model of osteoporosis in order to test the effect of simvastatin on bone size parameters.

50 Wistar female rats aged 4-6 weeks, weighting 200-300g were randomized in five groups. Animals in Group 1,2 and 3 (n=10) were ovariectomized and group 4 and 5 serve as controls. Group 2,3 and 5 were treated with simvastatin 0,5 mg/kg/daily p.o. for 3 months. Size parameters of the isolated femur, mandible and uterus were measured, BMD(bone mass density) *via* dual energy X-Ray absorptiometry (DEXA) and laboratory serum findings were estimated.

Ovariectomy leads to experimental menopause with decreased uterus weight and reduction of all parameters in femur and mandible (weight, specific weight, bone weight /body weight) that have been restored under the influence of statins. DEXA results showed significant decrease of BMD in ovariectomy group / controls while statins treatment decrease the severity of BMD loss. The serum IL-13 as osteogenesis index seems to be positive influenced by statins treatment.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ¹Bab I. A. and Einhorn, T. A. Polypeptide factors regulating osteogenesis and bone marrow repair. *J. Cell. Biochem.* 1994 , 55: 358–365.
- ²Horowitz MC, Jilka RL: Colony stimulating factors and bone remodeling, in Gowen M, Russell RGG (eds): *Cytokines and Bone Metabolism*. Boca Raton, FL, CRC, 1992, p 185.
- ³Abu EO, Bord S, Horner A, Chatterjee VK, Compston JE. The expression of thyroid hormone receptors in human bone. *Bone*. 1997 ;21(2):137-42.
- ⁴Simpson E.R, Merrill J.C, Hollub A.J., Graham-Lorence S, Mendelson C.R. Regulation of Estrogen Biosynthesis by Human Adipose Cells**Endocrine Reviews* . 1989; 10 (2): 136-148.
- ⁵Albright F., Smith P.H., Richardson A.M. Postmenopausal osteoporosis clinical features. *JAMA*. 1941;116 (22):2465-2474.
- ⁶Forbes AP. Fuller Albright. His concept of postmenopausal osteoporosis and what came of it. *Clin Orthop Relat Res*. 1991 ;(269):128-41.
- ⁷Marcus R, Feldman D and Kelsey J (eds) *Osteoporosis*, 2nd edn, vol. 1, pp. 373–404. San Diego(2001), CA: Academic Press. book Orwoll ES and Klein RF .
- ⁸Bone remodeling courses.washington. edu/bonephys/physremod.html
- ⁹Λυρίτης Γ. Π. *Οστεοπόρωση*. Αθήνα 1996. Εκδόσεις Press Line .
- ¹⁰Lacey DL, Timms E, Tan HL et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998, 93: 165-176.
- ¹¹Bell NH. RANK ligand and the regulation of skeletal remodelling. *J Clin Invest*. 2003;111 :1120-1122.
- ¹²Wagner EF and Karsenty G. Genetic control of skeletal development. *Current opinion in Genetics and Development*. 2001; 11 pp: 527-532.
- ¹³Manolagas SC, Kousteni S and Jilka RL. Sex steroids and Bone. *The Endocrine Society*, 2002;57: 385-409.

-
- ¹⁴Liu BU, Wu PW, Bringham R and Wang JT. Estrogen inhibition of PTH-stimulated osteoclast formation and attachment in vitro: involvement of both PKA and PKC. *Endocrinology*, 2002; 143 (2) : 627-635.
- ¹⁵Shevde NK, Bendixen AC, Dienger KM and Pike JW. Estrogens suppress RANK ligand-induced osteoclast differentiation via a stromal cell independent mechanism involving c-Jun repression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97(14): 7829-7834.
- ¹⁶Yun TJ et al. Osteoprotegerin, a crucial regulator of bone metabolism, also regulates B cell development and function. *The Journal of Immunology*, 2001; 166: 1482-1491.
- ¹⁷Bekker PJ et al. Osteoprotegerin (OPG) has potent and sustained anti-resorptive activity in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, 1999; 14(10): 180.
- ¹⁸Pittenger MF et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 1999; 284: 143-147.
- ¹⁹Nakamura H, Tsuji T, Hirata A and Yamamoto T. Localization of osteoprotegerin (OPG) on bone surfaces and cement lines in rat tibia. *The Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 2002; 50(7): 945-953.
- ²⁰Hofbauer et al. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology*, 1999; 140 : 4367.
- ²¹Kong Y-Y, Penninger JM. Molecular control of bone remodelling and osteoporosis. *Experimental Gerontology*, 2000; 35 : 947-956.
- ²²Simonet WS, Lacey DL et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 1997; 89, : 309-319.
- ²³Lacey DL, Timms E, Tan H et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*, 1998; 93: 165-176.
- ²⁴Bell NH. RANK ligand and the regulation of skeletal remodelling. *J Clin Invest*. 2003; 111:1120-1122.
- ²⁵Nishizawa Y et al. Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *J Bone Miner Metab*, 2005; 23: 97-104.
- ²⁶Καπετάνος Γ. Η οστεοπόρωση και ο ορθοπαιδικός. Βασικές γνώσεις για την καθημερινή πράξη. Ελληνική Εταιρία Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και

Τραυματολογίας. Μονογραφία Θεσσαλονίκη 2012.

- ²⁷RoodmanGDetal. Cellbiologyoftheosteoclast. Exp Hematol, 1999; 27: 1229–1241.
- ²⁸Min HB, Morony S et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. J Exp Med 2000, Vol. 192, No 4: 463-474.
- ²⁹Reddi AH. Bone morphogenetic proteins: from basic science to clinical application. JBJS Am 2001; 83(1):1-6.
- ³⁰Phillips AM. Overview of the fracture healing cascade. Injury, 2005; 36(3):5-7.
- ³¹Bahamonde ME, Lyons KM. BMP-3: to be or not to be a BMP. JBJS Am, 2001; 83 (1):56-62.
- ³²Mahan L. Kathleen, Escott-Stump Sylvia. Krause’s Food, Nutrition and Diet Therapy. 10^η έκδοση.2000 Philadelphia ; London : W. B. Saunders Company.
- ³³Hadjidakis, D. J., & Androulakis, I. I. Bone Remodeling. Annals of the New York Academy of Sciences, 2006; 1092(1): 385-396.
- ³⁴Σπυροπούλου Ολγα-Μάρια. Αξιολόγηση της δράσης φυτικών εκχυλισμάτων τροφίμων στην παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης. Μεταπτυχιακή διατριβή τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου.
- ³⁵PittengerMF, MackayAM, BeckSC, JaiswalRK, DouglasR, MoscaJD, MoormanMA, SimonettiDW, CraigS, MarshakDR.. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells.Science, 1999; 284: 143-147.
- ³⁶Dawson-Hughes B, Looker AC, Tosteson AN, Johansson H, Kanis JA, Melton LJ 3rd.The potential impact of the National Osteoporosis Foundation guidance ontreatment eligibility in the USA: an update in NHANES 2005-2008. Osteoporos Int, 2012; 23(3): 811-20.
- ³⁷Cooper A and Cooper BB. A treatise on dislocations, and on fractures of the joints 1822. Churchill London, United Kingdom, pp: 42.
- ³⁸Brandi Maria Luisa, Gennari Luigi, Matucci Cerinic Marco, Becherini Lucia, Falchetti Alberto, Masi Laura, Cennari Carlo, Reginster Jean-Yves. Genetic markers of osteoarticular disorders: facts and hopes. Arthritis Res 2001, 3: 270-280

-
- ³⁹NIH Consensus Statement (2000): Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement 17, 1-45.
- ⁴⁰Hobson Emma E., Ralston Stuard H. Role of genetic factors in the pathophysiology and management of osteoporosis. *Clinical Endocrinology*, 2001; 54: 1-9.
- ⁴¹Osteoporosis in the European Community: A call to action. An audit of policy developments since 1998. Prepared by the International Osteoporosis Foundation, November 2001.
- ⁴²Brown Jacques P., Josse Robert G. The Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ*, 2002; 167: 90-100.
- ⁴³www.nos.org.uk, National Osteoporosis Society.
- ⁴⁴Peacock Munro, Turner Charles H., Econs Michael J., Foroud Tatiana. Genetics of osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002, 23: 303-326
- ⁴⁵Atkinson Stephanie A., Ward Wendy E. Clinical nutrition: 2. The role of nutrition in the prevention and treatment of adult osteoporosis. *CMAJ*, 2001, 165(11):1511-1514.
- ⁴⁶Wade John P. *Rheumatology*: 15. Osteoporosis. *CMAJ*, 2001, 165(1):45-50.
- ⁴⁷ Bell NH. Advances in the treatment of osteoporosis. *Endocrine society program and abstracts*, 2002. pp: 42.
- ⁴⁸Rizzoli, R, Bonjour, J-P, Ferrari, S. L. Osteoporosis, genetics and hormones. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2001; 26: 79-94 .
- ⁴⁹Thomas Briony, The British Dietetic Association. *Manual of Dietetic Practice*.³ⁿ έκδοση. 2001. Blackwell Publishing .
- ⁵⁰Blake GM, Fogelman I. Technical principles of dual energy X-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med*, 1997 ;27: 210–228.
- ⁵¹Beaudreuil, J, Taboulet, J, Prcel, P, Graulet, A. M, Denne, M. A, Baudoin, C, Jullienne, A, De Vernejoul, M. C. Calcitonin receptor mRNA in mononuclear leucocytes from postmenopausal women: Decrease during osteoporosis and link to bone markers with specific isoform involvement. *Bone*, 2000; 27: 161-168.

-
- ⁵²Peichl P, Griesmacher A, Marteau R, Hejc S, Kumpan W, Muller MM, et al. Serum crosslaps in comparison to serum osteocalcin and urinary bone resorption markers. *Clin Biochem*, 2001; 34: 131–9.
- ⁵³ Overgaard K, Christiansen C. A new biochemical marker of bone resorption for follow-up on treatment with nasal salmon calcitonin. *Calcif Tissue Int*, 1996; 59:12-6.
- ⁵⁴Τριχόπουλος, Δ, Καλαποθάκη, Β, Πετρίδου, Ε. Προληπτική ιατρική και δημόσια υγεία. Αθήνα 2000, Ιατρικές εκδόσεις Ζήτα .
- ⁵⁵Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N, Hanley D, Adachi J, Goltzman D, Murray T, Hodsman A; Clinical Guidelines Committee of Osteoporosis Canada. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review. *CMAJ*,2006 ;175(1):52-9.
- ⁵⁶Cheung AM, Feig DS, Kapral M, Diaz-Granados N, Dodin S; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures in postmenopausal women: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*.2004 ;170(11):1665-7.
- ⁵⁷U.S. Preventive Services Task Force. Postmenopausal hormone replacement therapy for the primary prevention of chronic condition. Recommendations and rationale. *Am Fam Physician*, 2003 ; 67(2):358-64.
- ⁵⁸Pinkerton Joann V., Santen Richard. Alternatives to the use of estrogen in postmenopausal women. *Endocrine Reviews* 1999, 20: 308-320
- ⁵⁹Rodan GA, Reszka AA. Osteoporosis and Bisphosphonates. *J Bone Joint Surg Am*, 2003; 85: 8-12.
- ⁶⁰Mundy GR. Directions of Drug Discovery in Osteoporosis. *Annu Rev Med*,2002; 53: 337-354.
- ⁶¹Melakopoulos, I., Tesseromatis, C. Biphosphonates related osteone-crosis of the jaws. *Epitheorese Klinikes Farmakologias kai Farmakokinetikes*, 2009;27(1): 58-60.
- ⁶² Lane NE, Kelman A.A review of anabolic therapies for osteoporosis.*Arthritis Res Ther*. 2003;5(5):214-22
- ⁶³Biskobing DM.Novel therapies for osteoporosis.*Expert Opin Investig Drugs*. 2003 Apr;12(4):611-21.

-
- ⁶⁴Jones, Eichenwald & Hall. Menopause for dummies.2nd edition. Wiley Publishing, United States 2007.
- ⁶⁵ Abraham G.E. The Importance of Magnesium in the Management of Primary Postmenopausal Osteoporosis. *Journal of Nutritional Medicine*,1991; 2: 165-178.
- ⁶⁶Corsino, A., Bellosta, S., Baetta, R., Fumagalli, R., Paoletti, R., Bernini,F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999 ; 84: 413–428.
- ⁶⁷Reinoso, R. F., SanchezNavarro, A., Garcia, M. J., Prous J. R. Preclinical pharmacokinetics of statins. *Methods Fin Clin Pharmacol*, 2002;24: 593–613.
- ⁶⁸Jadhav SB, Jain GK. Statins and osteoporosis: new role for old drugs. *J Pharm Pharmacol*, 2006 ;58(1):3-18.
- ⁶⁹Wade John P. *Rheumatology: 15. Osteoporosis. CMAJ*, 2001;10: 165 .
- ⁷⁰Phipps WR, Duncan AM, Kurzer MS. Isoflavones and postmenopausal women: a critical review. *Treat Endocrinol*. 2002;1(5):293-311.
- ⁷¹Modena MG, Sismondi P, Mueck AO, Kuttenn F, Lignières Bd, Verhaeghe J, Foidart JM, Caufriez A, Genazzani AR; New evidence regarding hormone replacement therapies is urgently required transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone therapy in risks and benefits. *Maturitas*, 2005; 52(1):1-10.
- ⁷²Yamashita M, Otsuka F, Mukai T, Otani H, Inagaki K, Miyoshi T, Goto J, Yamamura M and Makino H. Simvastatin antagonizes tumor necrosis factor- α inhibition of bone morphogenetic proteins-2-induced osteoblast differentiation by regulating Smad signaling and Ras/Rho-mitogen-activated protein kinase pathway. *Journal of Endocrinology*, 2008; 196: 601–613.
- ⁷³Li XX, Hara I and Matsumiya T. Effects of osthole on postmenopausal osteoporosis using ovariectomized rats; comparison to the effects of estradiol. *Biol. Pharm. Bull.* 2002, 25 (6), pp: 738-742.
- ⁷⁴Martin EA, Ritman EL and Turner RT. Time course of epiphyseal growth plate fusion in rat tibiae. *Bone*, 2003; 32: 261–267.

-
- ⁷⁵Mosekilde Li. Assessing bone quality-animal models in preclinical osteoporosis research. *Bone*, 1995; 17(4): 343-352.
- ⁷⁶Newman E, Turner AS and Wark JD. The potential of sheep for the study of osteopenia: current status and comparison with other animal models. *Bone*, 1995;16 (4): 277.
- ⁷⁷Marjorie K. Jeffcoat, Charles H. Chesnut. Systemic osteoporosis and oral bone loss. *JADA* 1993; 124(11):92-6.
- ⁷⁸Horner K., Devlin H., Harvey L.. Detecting patients with low skeletal bone mass. *Journal of Dentistry*, 2002; 30:171-175.
- ⁷⁹Wowern N. General and oral aspects of osteoporosis- a review.*Clin Oral Invest* 2001; 5: 71-82.
- ⁸⁰West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *The Lancet*, 1996; 348(9038):1339 – 1342.
- ⁸¹ Downs JR, Clearfield M, Tyroler HA, Whitney EJ, Kruyer W, Langendorfer A, Zagrebelsky V, Weis S, Shapiro DR, Beere PA, Gotto AM. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TEXCAPS): additional perspectives on tolerability of long-term treatment with lovastatin. *Am J Cardiol*, 2001 ;87(9):1074-9.
- ⁸²Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002; 360(9326):7-22.
- ⁸³The Lipid Research Clinics Investigators. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results (LRC-CPPT). I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*, 1984; 251:351-64.
- ⁸⁴Vaughan, C.J., A.M. Gotto, Jr., and C.T. Basson, The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35(1): 1-10.
- ⁸⁵Liao, J.K. and Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2005; 45: 89-118.
- ⁸⁶Takai Y, Sasaki T, Matozaki T. Small GTP-binding proteins. *Physiol Rev*, 2001; 1(1):153-208.

-
- ⁸⁷Manolagas, S. C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanism and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr. Rev*,2000;21: 115–137.
- ⁸⁸Komori . A fundamental transcription factor for bone and cartilage. *Biochem biophys res commun* ,2000;276:813-816.
- ⁸⁹ Fromigue, O., Modrowski, D., Marie, P. J. () Growth factors and bone formation in osteoporosis: roles for fibroblast growth factor and transforming growth factor beta. *Curr. Pharm. Design*,2004;10: 2593–2603.
- ⁹⁰Moghadasian & Frohlich. Statins and bones *CMAJ*. 2001 ;164(6): 803–805.
- ⁹¹Lips P. Statins and Bone Turnover. *Europ J Clin Investig*, 2002 ;32: 543-544.
- ⁹²Cruz AC, Gruber BL. Statins and Osteoporosis: Can these Lipid-Lowering Drugs also Bolster Bones? *Clev Clin J Med*, 2002;69 (4): 277-288.
- ⁹³Fisher J.E. et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999;96(1):133-8.
- ⁹⁴ Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*, 1999; 286(5446): 1946-9.
- ⁹⁵Crisby, M., et al., Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103(7): 926-33.
- ⁹⁶ Grasser WA, Baumann AP, Petras SF, Harwood HJ Jr, Devalaraja R, Renkiewicz R, Baragi V, Thompson DD, Paraklar VM. Regulation of osteoclast differentiation by statins. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2003;(1):53-62.
- ⁹⁷ Bauer DC. HMGCoA reductase inhibitors and the Skeleton: A Comprehensive Review, *Osteoporos Int*, 2003; 58: 210-223.
- ⁹⁸Harris SE, Bonewald LF, Harris MA, Sabatini M, Dallas S, Feng JQ, Ghosh-Choudhury N, Wozney J, Mundy GR. Effects of transforming growth factor beta on bone nodule formation and expression of bone morphogenetic protein 2, osteocalcin, osteopontin, alkaline phosphatase, and type I collagen mRNA in long-term cultures of fetal rat calvarial osteoblasts. *J Bone Miner Res*,1994;9(6):855-63.

-
- ⁹⁹Kugimiya F, Kawaguchi H, Kamekura S, Chikuda H, Ohba S, Yano F, Ogata N, Katagiri T, Harada Y, Azuma Y, Nakamura K, Chung UI. Involvement of endogenous bone morphogenetic protein (BMP) 2 and BMP6 in boneformation. *J Biol Chem.* 2005;280(42):35704-12.
- ¹⁰⁰Sugiyama M, Kodama T, Konishi K, Abe K, Asami S, Oikawa S. Compactin and simvastatin, but not pravastatin, induce bone morphogenetic protein-2 in human osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 ;271(3):688-92.
- ¹⁰¹Garrett IR and Mundy G. The role of statins as potential targets for bone formation. *Arthritis Res*,2002;4:237-240.
- ¹⁰²Yazawa, H., Zimmermann, B., Asami, Y., Bernimoulin, J. P. Simvastatin promotes cell metabolism, proliferation, and osteoblastic differentiation in human periodontal ligament cells. *J Periodontol*, 2005;76: 295–302.
- ¹⁰³M.J. Rogers. Statins: lower lipids and better bones? *Nature Medicine*, 2000;6:21-23.
- ¹⁰⁴Seferos N, Pantopoulou A, Kotsiou A, Rallis G, Tesseromatis C. The influence of simvastatin in rats mandible and femur bone mass under Freund's adjuvant arthritis. *Stomatologija.* 2012; 14(2):46-52
- ¹⁰⁵Kribbs, P. J., Chesnut, C. H., 3rd, Ott, S. M. & Kilcoyne, R. F. () Relationships between mandibular and skeletal bone in an osteoporotic population. *The Journal of Prosthetic Dentistry*,1989; 62: 703-707.
- ¹⁰⁶Kribbs, P. J., Chesnut, C. H., 3rd, Ott, S. M. & Kilcoyne, R. F. (Relationships between mandibular and skeletal bone in a population of normal women. *The Journal of Prosthetic Dentistry*,1990; 63: 86-89.
- ¹⁰⁷Taguchi A, Sanada M, Krall E, Nakamoto T, Ohtsuka M, Sueti Y et al. Relationship between dental panoramic radiographic findings and biochemical markers of bone turnover. *J Bone Min Res*, 2003;8: 1869-1976.
- ¹⁰⁸Tesseromatis C, Myrkou A, Dalles C, Speggos M. Metacarpal index in periodontal disease. *Stomatol DDR*,1989;9(7):469-73.
- ¹⁰⁹Elders, P. J., Habets, L. L., Netelenbos, J. C., van der Linden, L. W. & van der Stelt, P. F. The relation between periodontitis and systemic bone mass in women

between 46 and 55 years of age. *Journal of Clinical Periodontology*, 1992;19: 492-496.

¹¹⁰May H., Reader R., Murphy S. & Khaw K. T. Self-reported tooth loss and bone mineral density in older men and women. *Age and Ageing*, 1995;24: 217-221.

¹¹¹Seferos, N., Kotsiou, A., Petsaros, S., Rallis, G., Tesseromatis, C. Mandibular bone density and calcium content affected by different kind of stress in mice *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*, 2010 ; 10 (3): 231-236 .

¹¹² Seferos N, Petrokokkinos L, Nikitopoulou S, Kotsiou A, Rallis G, Tesseromatis C. Bone mass changes under swimming stress and *Hypericum perforatum* L treatment in rats. In press.

¹¹³Schulz HU, Schürer M, Bässler D, Weiser D. Investigation of the bioavailability of hypericin, pseudohypericin, hyperforin and the flavonoids quercetin and isorhamnetin following single and multiple oral dosing of a hypericum extract containing tablet. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(1):15-22.

¹¹⁴Parara E.M., Galanopoulou P.B., Ralis G., Vairaktaris E., Tesseromatis C.P. Mandibular bone density and calcium content affected by long-term anticonvulsant treatment in rats, *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*, 2009;9(1):32-37 .

¹¹⁵Goldring SR, Gravallesse EM. Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis and therapeutic implications. *Arthritis Res*, 2000;2(1):33-7.

¹¹⁶Alonso-Bartolomé P, Martínez-Taboada VM, Blanco R, et al. Insufficiency fractures of the tibia and fibula. *Semin Arthritis Rheum*, 1999;28(6):413-20.

¹¹⁷Sambrook PN, Shawe D, Hesp R, et al. Rapid periarticular bone loss in rheumatoid arthritis: possible promotion by normal circulating concentrations of parathyroid hormone or calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) *Arthritis Rheum*, 1990;33(5):615-22.

¹¹⁸Macintyre NJ, Muller ME, Webber CE, Adachi JD. The Relationship between Radial Bone Properties and Disease Activity and Physical Function in Individuals with Rheumatoid Arthritis. *Physiother Can*, 2012 ;64(3):284-91.

¹¹⁹Nagashima M, Takahashi H, Shimane K, Nagase Y, Wauke K. Osteogenesis and osteoclast inhibition in rheumatoid arthritis patients treated with bisphosphonates

alone or in combination with pitavastatin over an 18-month follow-up after more than 4 years of treatment with bisphosphonates. *Arthritis Res Ther*, 2012;14(5):224.

¹²⁰Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, Boyce B, Zhao M, Gutierrez G: Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*, 1999 ;286:1946-1949.

¹²¹Maeda T, Matsumura A, Kurahashi I, Yanagawa T, Yoshida H, Horiuchi N: Induction of osteoblast differentiation indices by statins in MC3T3-E1 cells. *J Cell Biochem*, 2004 ;92:458-471.

¹²²Koshihara Y, Hoshi K, Okawara R, Ishibashi H, Yamamoto S: Vitamin K stimulates osteoblastogenesis and inhibits osteoclastogenesis in human bone marrow cell culture. *J Endocrinol*, 2003 ;176:339-348.

¹²³Hara K, Kobayashi M, Akiyama Y: Vitamin K2 (menatetrenone) inhibits bone loss induced by prednisolone partly through enhancement of bone formation in rats. *Bone*, 2002;31:575-581.

¹²⁴Whalen JP, Krook L. Periodontal disease as the early manifestation of osteoporosis. *Nutrition*, 1996;12(1):53-4.

¹²⁵Kuo, L. C., Polson, A. M. & Kang, T. () Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health*, 2008; 122: 417-433.

¹²⁶Bando, K., Nitta, H., Matsubara, M. & Ishikawa, I. () Bone mineral density in periodontally healthy and edentulous postmenopausal women. *Annals of Periodontology*, 1998;3:322-326.

¹²⁷Taguchi, A., Suei, Y., Ohtsuka, M., Otani, K., Tanimoto, K. & Hollender, L. G. Relationship between bone mineral density and tooth loss in elderly Japanese women. *Dentomaxillofacial Radiology* ,1999;28: 219-223.

¹²⁸Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J,

Boyle WJ: Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*,1998;93:165-176.

¹²⁹Takayanagi H, Iizuka H, Juji T, Nakagawa T, Yamamoto A, Miyazaki T, Koshihara Y, Oda H, Nakamura K, Tanaka S: Involvement of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000, 43:259-269.

¹³⁰Von Wowern N. General and oral aspects of osteoporosis: a review. *Clin Oral Investig*, 2001;5(2):71-82.

¹³¹ Mulligan R, Sobel S. Osteoporosis: diagnostic testing, interpretation, and correlations with oral health--implications for dentistry. *Dent Clin North Am*,2005 ;49(2):463-84.

¹³² Jeffcoat MK. Osteoporosis: a possible modifying factor in oral bone loss. *Ann Periodontol*,1998 ;3(1):312-21.

¹³³ Becker W, Hujoel PP, Becker BE, Willingham H. Osteoporosis and implant failure: an exploratory case-control study. *J Periodontol*, 2000 ;71(4):625-31.

¹³⁴ Devlin H. Identification of the risk for osteoporosis in dental patients. *Dent Clin North Am*,2012; 56(4):847-61

¹³⁵ Μελακόπουλος I, Πατρικίου Α. Αντιμετώπιση από τον οδοντίατρο ασθενών που παίρνουν διφωσφονικά. *Στοματολογία* 2008, 65(1): 1-10.

¹³⁶ Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ. Biphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int* 1999; 9(2): 6-80.

¹³⁷ Wang HL, Weber D, McCauley LK. Effect of long term oral bisphosphonates on implant wound healing: Literature review and a case report. *J Periodontol*, 2007 ;8:584.

¹³⁸ Marx RE, Cillo Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*, 2007 ; 65: 2397-410.

¹³⁹ Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP. Ten years experience with Aledronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*,2004; 350: 1189.

-
- ¹⁴⁰ Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: Controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants*,2006; 21: 349
- ¹⁴¹ Committee on Care and Use of Laboratory animals. Guides for the care and use of laboratory animals. Washington, DC : Institute of Laboratory Animals and Resources. National Research Council, 1985.p.83 .
- ¹⁴² Kaye EK. Bone health and oral health. *Journal of the American Dental Association*,2007;138(5):616–619.
- ¹⁴³ Su S-J, Yeh Y-T, and Shyu H-W. The Preventive Effect of Biochanin A on Bone Loss in Ovariectomized Rats: Involvement in Regulation of Growth and Activity of Osteoblasts and Osteoclasts. *Evid Based Complement Alternat Med*,2013; 2013: 594-857.
- ¹⁴⁴ Lenchik L et al. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone*, 2003: 646-651.
- ¹⁴⁵ Revilla M et al. Influence of weight and gonadal status on total and regional bone mineral content and on weight-bearing and non-weight-bearing bone, measured by dual-energy x-ray absorptiometry. *Maturitas*, 1997; 28: 69-74.
- ¹⁴⁶ Pytlik M., Janiec W., Cegie³a U.,Eliwiński L. Influence of alpha-escin on the femoral bone strength in ovariectomized rats. *Pol J Pharmacol*, 1999; 51: 511–515.
- ¹⁴⁷ Pytlik M.,Janiec W, Misiarz-Myrta M, Gubała I. Effects of simvastatin on the development of osteopenia caused by ovariectomy in rats. *Pol J Pharmacol*, 2003;55(1):63-71.
- ¹⁴⁸ Kalu D.N.: The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. *Bone Miner*, 1991; 15: 175–192.
- ¹⁴⁹ Saxlin T, Suominen-Taipale L, Knuuttila M, Alha P, Ylostalo P. Dual effect of statin medication on periodontium. *J Clin Periodontol*,2009; 36: 997–1003.
- ¹⁵⁰ Cunha-Cruz J, Saver B, Maupome G, Hujoel PP. Statin use and tooth loss in chronic periodontitis patients. *J Periodontol*. 2006 ;77(6):1061-6.

¹⁵¹ Sangwan A, Tewari S., Singh H, Sharma R.K., and Narula S.C. Periodontal Status and Hyperlipidemia: Statin Users Versus Non-Users *Journal of Periodontology* , 2013;. 84 (1): 3-12.

¹⁵² Onoe Y, Miyaura C, Kaminakayashiki T, Nagai Y, Noguchi K, Chen QR, Seo H, Ohta H, Nozawa S, Kudo I, Suda T. IL-13 and IL-4 inhibit bone resorption by suppressing cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin synthesis in osteoblasts. *J Immunol*, 1996;156(2):758-64.

¹⁵³ Arora M., Chen L., Paglia M., Gallagher I., Allen J.E., Vyas Y.M., Ray A., Ray P. Simvastatin promotes Th2-type responses through the induction of the chitinase family member Ym1 in dendritic cells. *PNAS*, 2006 ; 103 (20): 7777–7782.

¹⁵⁴ Palmqvist P, Lundberg P, Persson E, Johansson A, Lundgren I, Lie A, Conaway HH, Lerner UH. Inhibition of hormone and cytokine-stimulated osteoclastogenesis and bone resorption by interleukin-4 and interleukin-13 is associated with increased osteoprotegerin and decreased RANKL and RANK in a STAT6-dependent pathway. *J Biol Chem*. 2006; 281(5):2414-29.

¹⁵⁵ Nyan M, Miyahara T, Noritake K, Hao J, Rodriguez R, Kuroda S, Kasugai S. Molecular and tissue responses in the healing of rat calvarial defects after local application of simvastatin combined with alpha tricalcium phosphate. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* , 2010;93:65–73.

¹⁵⁶ Park JB, Zhang H, Lin CY, Chung CP, Byun Y, Park YS, Yang VC. Simvastatin maintains osteoblastic viability while promoting differentiation by partially regulating the expressions of estrogen receptors α . *J Surg Res*, 174(2): 278-83.