



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

---

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»**

---

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ «Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΜΗΝΗ ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΓΓΕΛΟΣ ΤΡΕΛΛΟΠΟΥΛΟΣ

«ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΥΛΙΚΟΥ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ  
ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ»

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΝΙΚΟΛΑΟΣ Α. ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ  
ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΑΘΗΝΑ 2016

## Βιογραφικό σημείωμα

ΤΡΕΛΛΟΠΟΥΛΟΣ ΑΓΓΕΛΟΣ

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ Γ' ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ Γ.Ν.Α  
Κ.Α.Τ. (2ο ΕΤΟΣ)

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 10/06/1981

E-MAIL: atrellos@gmail.com

ΣΠΟΥΔΕΣ:

6ο Γενικό Λύκειο Ζωγράφου

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών (έτος αποφοίτησης 2012)

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά

Άριστη γνώση

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

05/2012-01/201

Οπλίτης ιατρός Υγειονομικού Σώματος με

Θητεία στο Σ.Τ.Ε.Π. του 95 Τ.Υ.Ε.Θ. στη

Ρόδο

06/2013-08/2014

Ειδικευόμενος ιατρός Χειρουργικής

Κλινικής 401 Γ.Σ.Ν.Α.

09/2014-10/2015

Ειδικευόμενος ιατρός Ορθοπαιδικής

	Κλινικής Γ.Ν. Χαλκίδας
11/2015-01/2016	Άμισθος επιστημονικός συνεργάτης Α΄ Ορθοπαιδικής Κλινικής 401 Γ.Σ.Ν.Α.
01/2016-Σήμερα	Ειδικευόμενος ιατρός Γ΄ Ορθοπαιδικής Κλινικής Γ.Ν.Α. Κ.Α.Τ.

#### ΜΕΛΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ

Έκτακτο μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής & Τραυματολογίας

Member of European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy

## Περίληψη

Οι ιδιότητες του οστού, είναι αυτές που του προσδίδουν την ξεχωριστή θέση που έχει ανάμεσα στους υπόλοιπους ιστούς του σώματος. Αυτές διαμορφώθηκαν μέσα από χιλιάδες χρόνια εξέλιξης, προσαρμοσμένες στις πρωτόγονες και μετέπειτα ανάγκες του. Το οστό εμφανίζει αντιφατικές ιδιότητες έτσι ώστε να μπορεί να ανταπεξέλθει στις εμβιομηχανικές απαιτήσεις του, αλλά και διαφοροποιείται από τα υπόλοιπα όργανα από το γεγονός ότι έχει την δυνατότητα να αντιλαμβάνεται τις βλάβες του, να τις εντοπίζει και τέλος να πυροδοτεί τις διαδικασίες επιδιόρθωσης τους. Μεταβολές στις υλικές ή δομικές ιδιότητες του οστού ή στην ικανότητα του για κατασκευή και ανακατασκευή, οδηγούν σε αύξηση της ευθραυστότητας του. Αντικείμενο της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη των μεταβολών των ιδιοτήτων των οστών στην νόσο της ιδιοπαθούς οστεοπόρωσης, καθώς και η προσπάθεια του ίδιου του ιστού να προσαρμοστεί σε αυτές τις αλλαγές.

## Περιεχόμενα

<b>Βιογραφικό σημείωμα</b>	<b>I</b>
<b>Περίληψη</b>	<b>IV</b>
<b>Περιεχόμενα</b>	<b>IV</b>
<b>Πινάκας Εικόνων</b>	<b>VII</b>
<b>Πινάκας Πινάκων</b>	<b>IX</b>
<b>Πρόλογος</b>	<b>X</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>1</b>
<b>1.Κεφάλαιο 1: Ιεραρχική δομή του οστού</b>	<b>2</b>
<b>1-1: Οργανικό στοιχείο (organic component)</b>	<b>2</b>
1-1-1: Οστεοβλάστες	2
1-1-2: Οστεοκλάστες	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.
1-1-3: Οστεοκύτταρα	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.
1-1-4: Επενδυματικά κύτταρα	4
1-1-5: Κολλαγόνο	4
<b>1-2: Ανόργανο στοιχείο (inorganic component)</b>	<b>4</b>
1-2-1: Κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη	5
<b>2. Κεφάλαιο 2: Μικροαρχιτεκτονική και Αρχιτεκτονική του οστού</b>	<b>7</b>

2-1: Άωρος οστίτης ιστός (Woven Bone)	7
2-2: Πεταλιώδης Οστίτης Ιστός (Lamellar Bone)	7
2-2-1: Φλοιώδης Οστίτης Ιστός	8
2-2-2: Σπογγώδης Οστίτης Ιστός	10
2-2-3: Μακρά οστά (Long Bones)	11
2-2-4: Σπονδυλικά Σώματα (Vertebral Bodies)	14
<b>3. Κεφάλαιο 3: Κατασκευή και Ανακατασκευή Του Οστού</b>	<b>16</b>
3-1: Βασικές Πολυκυτταρικές Μονάδες (Basic Multicellular Unit)	16
3-2: Ο Ρόλος Των Οστεοκυττάρων Στην Οστική Ανακατασκευή	19
<b>4. Κεφάλαιο 4: Εμβιομηχανική Μελέτη του Οστού ως υλικό Οστού</b>	<b>21</b>
4-1: Τύποι Φόρτισης Στο Οστό	21
4-2: Καμπύλη Φορτιού-Παραμόρφωσης	23
<b>5. Κεφάλαιο 5: Μέθοδοι οστικής πυκνομετρίας</b>	<b>27</b>
5-1: Μικροραδιογραφία	27
5-2: Απλή απορρόφηση φωτονίων (Single Photon Absorptiometry, SPA)	27
5-3: Διπλή Απορρόφηση Φωτονίων (Dual Photon Absorptiometry, DPA)	28
5-4: Ποσοτική Υπερηχογραφία ( Quantitative Ultrasound, QUS)	29
5-5: Μέθοδος της Απορροφησιμετρίας Διπλοενεργειακής Δέσμης Ακτινών Χ (Dual Energy X-Ray Absorptiometry: DEXA)	29
5-6: Περιφερική Ποσοτική Υπολογιστική Τομογραφία ( peripheral Quantitative Computed Tomography, pQCT)	30
5-7: Νεότερες Μέθοδοι μελέτης των ιδιοτήτων των οστών	32
<b>6. Κεφάλαιο 6: Αλλαγές που Επιφέρει η Ιδιοπαθής Οστεοπόρωση στην Θεμέλια Ουσία του Οστού</b>	<b>33</b>
6-1: Οι επιπτώσεις των Μη Κολλαγονούχων Πρωτεϊνών στην μείωση της οστικής αντοχής	33
6-1-1: Οστεοποντίνη (Osteopontin, OPN)	38
6-1-2: Οστεοκαλσίνη (osteocalcin ,OC) ή BGP (Bone Gla Protein) _____ <b>Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.</b>	
6-1-3: Οστεονεκτίνη (Osteonectin ON)	40

6-2: Αλλαγές στην δομή και τις μηχανικές ιδιότητες του κολλαγόνου λόγω γήρατος και οστεοπόρωσης _____	41
6-3: Διαταραχή των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη κατά την διάρκεια της οστεοπόρωσης _____	43
6-4: Ο πολυμορφισμός των γονιδίων του κολλαγόνου που έχει άμεση συσχέτιση με την νόσο της οστεοπόρωσης: COL1A1 _____	46
<b>7. Κεφάλαιο 7: Τα κύτταρα του οστού στην ιδιοπαθή οστεοπόρωση _____</b>	<b>47</b>
7-1: Λειτουργία οστεοβλαστών και οστεοκλαστών _____	47
7-1-1: Οστεοβλάστες και οστεοπόρωση _____	47
7-1-2: Αρνητικό ισοζύγιο μεταξύ παραγωγής και απορρόφησης οστίτη ιστού στις βασικές πολυκυτταρικές μονάδες _____	49
7-2: Άτυπα κατάγματα σε ασθενείς που λαμβάνουν αντικαταβολική θεραπεία για την οστεοπόρωση _____	51
<b>8. Κεφάλαιο 8: Αλλαγές στην μικροαρχιτεκτονική των οστών κατά την διάρκεια της ιδιοπαθούς οστεοπόρωσης _____</b>	<b>55</b>
8-1: Μείωση του πάχους των οστεοδοκίδων και απώλεια των συνδέσεων τους _____	55
8-2: Λέπτυνση των οστικών δοκίδων και αυξημένη αραιότητα της ύλης _____	56
8-3: Αντιρροπιστικοί μηχανισμοί της απώλειας οστικής μάζας του φλοιού των μακρών οστών _____	58
<b>9. Κεφάλαιο 9: Ορμονικές αλλαγές στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση _____</b>	<b>59</b>

## Πίνακας Εικόνων

<i>Εικόνα 1-1: Η μικροαρχιτεκτονική των μορίων του κολλαγόνου στο οστό, όπως πρωτοπαρουσιάστηκε από τους Hodge &amp; Petruska (τροποποιημένη κατά Jae-Young Rho 1998(10))</i> .....	6
<i>Εικόνα 2-1: Απεικόνιση του άωρου και πεταλιώδους οστού (τροποποιημένη κατά Fayed F Safadi(12))</i> .....	8
<i>Εικόνα 2-2: Δομική μονάδα του φλοιώδους οστού (τροποποιημένη από Claudio Macias 2014(14))</i> .....	9
<i>Εικόνα 2-3: (a) Το σπογγώδες οστό (b) Εγκάρσια τομή οστεοδοκίδας</i> .....	11
<i>Εικόνα 2-4: Διαφορές στην διαμόρφωση του φλοιού των μακρών οστών μεταξύ ανδρών και γυναικών με την πάροδο της ηλικίας (τροποποιημένη από Ego Seeman 2003 (16))</i> .....	12
<i>Εικόνα 2-5: Διαμόρφωση της μικροαρχιτεκτονικής της μηριαίας κεφαλής και του αυχένα...</i>	14
<i>Εικόνα 2-6: Εμβιομηχανικό μοντέλο για τον προσδιορισμό της αντοχής των οστών (σπονδυλικό σώμα) στις δυνάμεις συμπίεσης. (τροποποίηση κατά Meghan M. Cotter 2011(22) )</i> .....	15
<i>Εικόνα 3-1: Αναπαράσταση Βασικής Πολυκυτταρικής Μονάδας (τροποποιημένη από P. Pivonka 2012(25))</i> .....	17
<i>Εικόνα 3-2: Έναρξη και δράση του μηχανισμού της οστικής ανακατασκευής (Τροποποίηση από Ego Seeman 2008(7))</i> .....	20



<i>Εικόνα 4-1: Οι τέσσερεις βασικοί τύποι φόρτισης του οστού (τροποποίηση κατά Γιαννακόπουλος 2008(35)).....</i>	<i>22</i>
<i>Εικόνα 4-2: Η καμπύλη φορτίου παραμόρφωσης. (τροποποίηση από Γιαννακόπουλος 2008(35)) .....</i>	<i>24</i>
<i>Εικόνα 4-3: Η καμπύλη φορτίου παραμόρφωσης σε δείγματα από φυσιολογικό οστό και από οστό που πάσχει από οστεοπέτρωση και οστεομαλακία. (τροποποιημένη από Γιαννακόπουλο 2007(35))......</i>	<i>25</i>
<i>Εικόνα 4-4: Η ανισοτροπική συμπεριφορά του φλοιώδους οστού στον άξονα ανθρώπινου μηριαίου μετά την εφαρμογή φορτίων. (Τροποποίηση κατά Frankel VH 1980(36) ) .....</i>	<i>26</i>
<i>Εικόνα 5-1: (a) Ακτινογραφία που απεικονίζει την ακριβή θέση που διενεργείται η HR-pQCT στην περιφερική κερκίδα (b) Εγκάρσιες τομές που έχουν ληφθεί από το περιφερικό άκρο της κερκίδας (c) Αντιπροσωπευτική 3D απεικόνιση (τροποποιημένη από Joshua Farr 2015(44))</i>	<i>31</i>
<i>Εικόνα 6-1: Θέσεις εναπόθεσης της Οστεοποντίνης στο οστό.(τροποποιημένη κατά Jahnen-Dechent 2008(56)).....</i>	<i>38</i>
<i>Εικόνα 6-2: Παραλλαγές των χημικών στοιχείων που συνθέτουν των απατίτη. (τροποποίηση κατά Zairin Noor (2013)(70)).....</i>	<i>44</i>
<i>Εικόνα 6-3: Η δομή των κρυστάλλων του φυσιολογικού οστού και του οστεοπορωτικού οστού .(Τροποποίηση κατά Zairin Noor 2013) (70).....</i>	<i>45</i>
<i>Εικόνα 6-4: Συσχέτιση της οστικής αντοχής με το μέγεθος των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη και των δεσμών κολλαγόνου (Τροποποίηση από Γιαννακόπουλο 2007)(35) .....</i>	<i>46</i>
<i>Εικόνα 7-1: : Σπογγώδες οστό πριν και κατά την διάρκεια θεραπείας με αντικαταβολικούς παράγοντες (τροποποίηση κατά Ego Seeman 2006(7)) .....</i>	<i>53</i>
<i>Εικόνα 7-2: Δημιουργία άτυπων καταγμάτων μετά από χρονιά θεραπεία με αντικαταβολικούς παράγοντες. (τροποποιημένη από Unnanuntana 2013(83)) .....</i>	<i>54</i>
<i>Εικόνα 8-1: Διαφορά της απώλειας σπογγώδους οστού σε άνδρες και γυναίκες (τροποποίηση κατά Ego Seeman 2002(86)).....</i>	<i>56</i>
<i>Εικόνα 8-2: Αλλαγές που επέρχονται με την πάροδο της ηλικίας και τον αυξημένο ρυθμό της οστικής ανακατασκευής στο φλοιώδες οστό. ( Τροποποίηση κατά Roger Zebaze (2015)(87). .....</i>	<i>57</i>
<i>Εικόνα 8-3: Η διαφορά της διαμέτρου του φλοιού των οστών νεαρών σε σχέση με ηλικιωμένων ατόμων (Τροποποίηση κατά Ego Seeman (2003) (91)).....</i>	<i>58</i>

Εικόνα 9-1:Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού αλληλεπίδρασης της ανεπάρκειας των οιστογόνων με τις κυτοκίνες στην επαγωγή της οστικής απορρόφησης (Τροποποίηση κατά Zhao R 2012(92)).. ..... 60

## Πίνακας Πινάκων

Πίνακας 6-1: Οι κύριες μη-κολλαγονικές πρωτεΐνες της Ομάδας 1 και οι βασικές λειτουργίες τους. (τροποποίηση από Grażyna E. Sroga 2012(52)).**Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.4**

Πίνακας 6-2: Οι βασικές μη-κολλαγονικές πρωτεΐνες της ομάδας 2 και οι βασικές λειτουργίες τους. (τροποποίηση από Grażyna E. Sroga 2012(52)).**Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.6**

## **Πρόλογος**

Οι ιδιότητες του υλικού του οστού είναι αυτές που προσδίδουν στο οστό την μοναδικότητα του σαν όργανο, καθιστώντας το ικανό να ανταπεξέλθει στις εμβιομηχανικές απαιτήσεις της φόρτισης, χωρίς να αποτυγχάνει μηχανικά. Επιπρόσθετα του επιτρέπει να αντικαθιστά τον παλαιό “γηρασμένο” οστίτη ιστό με νέο και να διορθώνει τις μικρορωγμές που σχηματίζονται σαν αποτέλεσμα της υπέρμετρης φόρτισης του.

Στη νόσο της οστεοπόρωσης οι αλλαγές που επέρχονται τόσο σε μακροσκοπικό όσο και σε μικροσκοπικό επίπεδο στα οστά επηρεάζουν τις ιδιότητες τους με αποτέλεσμα να μειώνουν δραματικά τις ικανότητες και το επίπεδο ζωής των ανθρώπων.



## Εισαγωγή

Το οστό είναι ένα σύνθετο υλικό με εμφανείς μηχανικές λειτουργίες. Κύριες δράσεις του είναι να προστατεύει και να υποστηρίζει τα μαλακά μέρη, να συμμετέχει στην κίνηση του σώματος και να διατηρεί το σχήμα του. Επίσης έχει σημαντικό ρόλο στην μεταφορά φορτίων. Ο ενήλικος ανθρώπινος σκελετός αποτελείται από 206 οστά. Σε μικροσκοπικό επίπεδο τα οστά του ανθρώπινου σκελετού έχουν την ίδια σύσταση, αλλά το καθένα από αυτά βρίσκεται σε διαφορετικό μηχανικό περιβάλλον και εκδηλώνει την δράση του. Παρά την μηχανική του σταθερότητα, το οστό βρίσκεται σε μία διαρκή δυναμική κατάσταση μεταβάλλοντας το σχήμα και την εσωτερική του δομή ανάλογα με τα μηχανικά φορτία που ασκούνται πάνω του.

Η δύναμη και η αντοχή του καθορίζονται από τις ειδικότητες του υλικού του και από την αρχιτεκτονική του. Το οστό πρέπει να είναι άκαμπτο ώστε να μπορεί να αντιστέκεται στην παραμορφωτική δράση που ασκεί η μηχανική φόρτιση, καθιστώντας έτσι δυνατή την φόρτιση του. Εάν το οστό δεν είναι αρκετά άκαμπτο και παρουσιάζεται εύκαμπτο ως προς τα φορτία που ασκούνται πάνω του, θα παραμορφωθεί πέρα από το σημείο της πλαστικής περιοχής και θα επέλθει θραύση του. Το οστό πρέπει να είναι ελαστικό, ώστε να μπορεί να απορροφά την ενέργεια που του ασκείται μέσω της παραμόρφωσης του. Όταν συμπιέζεται να βραχύνεται και να διευρύνεται, ενώ κατά την έλξη του να μπορεί να επιμηκύνεται μειώνοντας το πλάτος του, χωρίς να αποτυγχάνει μηχανικά. Το οστό πρέπει να είναι ελαφρύ, χαρακτηριστικό απαραίτητο ώστε οι μύες να έχουν την δυνατότητα να το μετακινήσουν και να καταστεί δυνατή η κινητικότητα του σκελετού. Αυτές οι αντιφατικές ανάγκες του οστού, που πλάθουν και τα χαρακτηριστικά του, το καθιστούν μοναδικό σαν όργανο.

Γίνεται κατανοητό ότι η ικανότητα του οστού να αντιστέκεται στην μηχανική θραύση εξαρτάται από τις ιδιότητες του υλικού του να απορροφά την ενέργεια που του ασκείται κατά την διάρκεια της φόρτισης του και να την απελευθερώνει όταν αποφορτίζεται. Μια αλλαγή στις υλικές ή δομικές ιδιότητες του οστού ή μια διαταραχή στην ικανότητα του να προσαρμόζει τις

ιδιότητες αυτές στην κατασκευή ή και στην ανακατασκευή του, έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της ευθραυστότητας του.

Μια από τις καταστάσεις που οδηγεί σε διαταραχή της σύνθεσης και της αρχιτεκτονικής του οστού είναι και η οστεοπόρωση. Σαν ιδιοπαθή οστεοπόρωση (μετεμμηνοπαυσιακή ή αντρική) ορίζεται μια συστηματική σκελετική νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική μάζα και μικροαρχιτεκτονικές αλλοιώσεις του οστίτη ιστού, που σαν αποτέλεσμα έχουν αύξηση της οστικής ευθραυστότητας. Έτσι, η κύρια κλινική συνέπεια της νόσου είναι η πρόκληση αναίτιων κατάγματα των οστών.

Αντικείμενο της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας είναι οι ιδιότητες υλικού οστού στην ιδιοπαθή οστεοπόρωση. Ακριβώς όπως για την μελέτη της σταθερότητας μιας κατασκευής χρειάζεται να γίνει αναφορά τόσο στα δομικά υλικά από τα οποία αποτελείται όσο και στο αρχιτεκτονικό της σχέδιο, έτσι και όταν γίνεται προσπάθεια ανάλυσης της ιδιότητας των υλικών της ιδιαίτερης μεταβολικής νόσου της ιδιοπαθούς οστεοπόρωσης πρέπει να μελετηθεί από δύο διαφορετικές σκοπιές, αυτή της ιστολογικής αλλά και της εμβιομηχανικής.

## **1.Κεφάλαιο 1: Ιεραρχική δομή του οστού**

Το οστό έχει μια πολύπλοκη ιεραρχική δομή, η οποία είναι απαραίτητη ώστε να μπορεί να παρέχει τις αξιόλογες εμβιομηχανικές ιδιότητες του. Η δύναμη του οστού δεν εξαρτάται μόνο από την μάζα, το γεωμετρικό του σχήμα σε επίπεδο οργάνου και την μικροαρχιτεκτονική του φλοιώδους και δοκιδώδους οστού, αλλά και από τις ενδογενείς ιδιότητες των υλικών του. Ο οστίτης ιστός είναι ένα εξειδικευμένο είδος συνδετικού ιστού που αποτελείται από οργανικό (organic component) και από ανόργανο (inorganic component) στοιχείο.

### **1-1: Οργανικό στοιχείο (organic component)**

Το οργανικό στοιχείο περιλαμβάνει τα βασικά κύτταρα του οστίτη ιστού (οστεοβλάστες, οστεοκλάστες, οστεοκύτταρα, επενδυματικά κύτταρα) και τη θεμέλια ουσία (organic matrix).

#### **1-1-1: Οστεοβλάστες**

Ως οστικά κύτταρα οι οστεοβλάστες βρίσκονται στην επιφάνεια του οστίτη ιστού και έχουν ως λειτουργική τους αποστολή τον σχηματισμό και την επιμετάλλωση του οστού. Συνθέτουν τις κολλαγονικές πρωτεΐνες (κυρίως το κολλαγόνο τύπου 1) και μη κολλαγονικές πρωτεΐνες (οστεοποντίνη, οστεονεκτίνη, οστική σιαλοπρωτεΐνη και οστεοκαλσίνη). Οι ώριμοι οστεοβλάστες είναι απαραίτητοι για την επιμετάλλωση του οστεοειδούς, δηλαδή την διαδικασία εναπόθεσης υδροξυαπατίτη στην αρχικά μη επιμεταλλωμένη θεμέλιο ουσία, δίνοντας έτσι στο οστό ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά του, την ακαμψία του. Μέσω διάφορων υποδοχέων και διαμεμβρανικών πρωτεϊνών οι οστεοβλάστες επικοινωνούν με τα υπόλοιπα κύτταρα του οστίτη ιστού και την θεμέλιο ουσία και αποκρίνονται στα μηχανικά ερεθίσματα<sup>(1)</sup>. Μια ακόμα βασική λειτουργία των οστεοβλαστών είναι η ρύθμιση της οστικής ανακατασκευής, όπου οι οστεοβλάστες παίρνουν μέρος στην διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών.

### **1-1-2: Οστεοκλάστες**

Οι οστεοκλάστες βρίσκονται στην έσω επιφάνεια του περιόστεου εντός του συστήματος Havers και σε μικρότερους αριθμούς εντός του οστίτη ιστού. Έχουν ως βασική τους λειτουργία την απορρόφηση πλήρως επιμεταλλωμένου και μηχανικά γηρασμένου οστίτη ιστού. Κατά τη διαδικασία αυτή, αποδομούν το οργανικό και ανόργανο μέρος των οστών μέσω απελευθέρωσης οστεολυτικών οξέων και ένζυμων στην επιφάνεια του οστού, δημιουργώντας έτσι μια κοιλότητα απορρόφησης (βοθρία του Howship)<sup>(2)</sup>, την οποία στη συνέχεια γεμίζουν οι οστεοβλάστες με νεοσχηματιζόμενο οστόν.

### **1-1-3: Οστεοκύτταρα**

Τα οστεοκύτταρα έχουν μεγάλη διάρκεια ζωής και είναι διάσπαρτα σε όλη την έκταση του ανθρώπινου σκελετού. Αποτελούν το 90% των κυττάρων του ώριμου σκελετού και εμφανίζουν μεγάλο αριθμό κυτταροπλασματικών προσεκβολών. Στις απολήξεις των προσεκβολών είναι τοποθετημένες χασματοσυνδέσεις (gap junctions). Παράλληλα με τις χασματοσυνδέσεις τα οστεοκύτταρα εκφράζουν και λειτουργικούς ημιδιαύλους που βρίσκονται στην κυτταρική επιφάνεια τους. Τόσο μέσω των ημιδιαύλων όσο και μέσω των χασματοσυνδέσεων τα οστεοκύτταρα επικοινωνούν μεταξύ τους και με τα

υπόλοιπα κύτταρα. Αισθάνονται την μηχανική καταπόνηση και την μετατρέπουν σε βιοχημικά σήματα, προάγοντας την απορρόφηση ή την εναπόθεση του οστίτη ιστού ανάλογα με την ένταση και την κατανομή του σήματος του μηχανικού ερεθίσματος<sup>(3)</sup>. Πρόσφατες μελέτες αναγίνουν τα οστεοκύτταρα ως τα βασικά κύτταρα ρυθμιστές της οστικής εναλλαγής που ελέγχουν την οστική απορρόφηση και οστική κατασκευή<sup>(4)</sup>.

#### **1-1-4: Επενδυματικά κύτταρα**

Τα επενδυματικά κύτταρα προέρχονται από την οστεοβλαστική σειρά, καλύπτουν τις οστικές επιφάνειες στη φάση ηρεμίας, και πρόσφατα υπάρχουν ενδείξεις ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην οστική ανακατασκευή<sup>(5)</sup>.

#### **1-1-5: Κολλαγόνο**

Το οργανικό στοιχείο της θεμέλιας ουσίας σχηματίζεται κατά 90% από κολλαγόνο τύπου I και κατά 10% από μικρού μεγέθους πρωτεϊνογλυκάνες, καθώς και άλλες μη κολλαγονούχες πρωτεΐνες.

Το κολλαγόνο τύπου 1 αποτελείται από τρεις πολυπεπτιδικές αλυσίδες σε δομή τριπλής έλικας, που συγκρατούνται μεταξύ τους με ειδικούς δεσμούς δεοξυπυριδινολίνης (D-PYD crosslinks).

Εκτός της σύστασης και των συνδέσεων των ινών κολλαγόνου σημαντικό ρόλο στην αντοχή του οστού έχει και η κατεύθυνση στην οποία διατάσσονται. Γενικά οι ίνες του κολλαγόνου δεν έχουν επιμήκη διάταξη αλλά διασταυρώνονται μεταξύ τους σύμφωνα με την κατεύθυνση της φόρτισης.

Οι εγκάρσιες συνδέσεις του κολλαγόνου κρατάνε τις έλικες του σε συνοχή. Εάν υπάρχουν λίγες εγκάρσιες συνδέσεις, οι έλικες τείνουν να παρουσιάζουν τάσεις διαχωρισμού, όπως στην περίπτωση της ινομυαλγίας<sup>(6)</sup>, ενώ εάν ο αριθμός τους είναι μεγάλος, τότε η ικανότητα τους να απορροφούν ενέργεια μειώνεται<sup>(7)</sup>. Το κολλαγόνο είναι αυτό που συνεισφέρει σημαντικά στην αντοχή του οστού, στον ελκυσμό αλλά όχι στην συμπίεση, εξαιτίας του υψηλού λόγου μήκους/πάχους που παρουσιάζει με αποτέλεσμα να λυγίζει εύκολα. Επηρεάζει τη σκληρότητα, αλλά έχει μικρή επίδραση στην ακαμψία του.

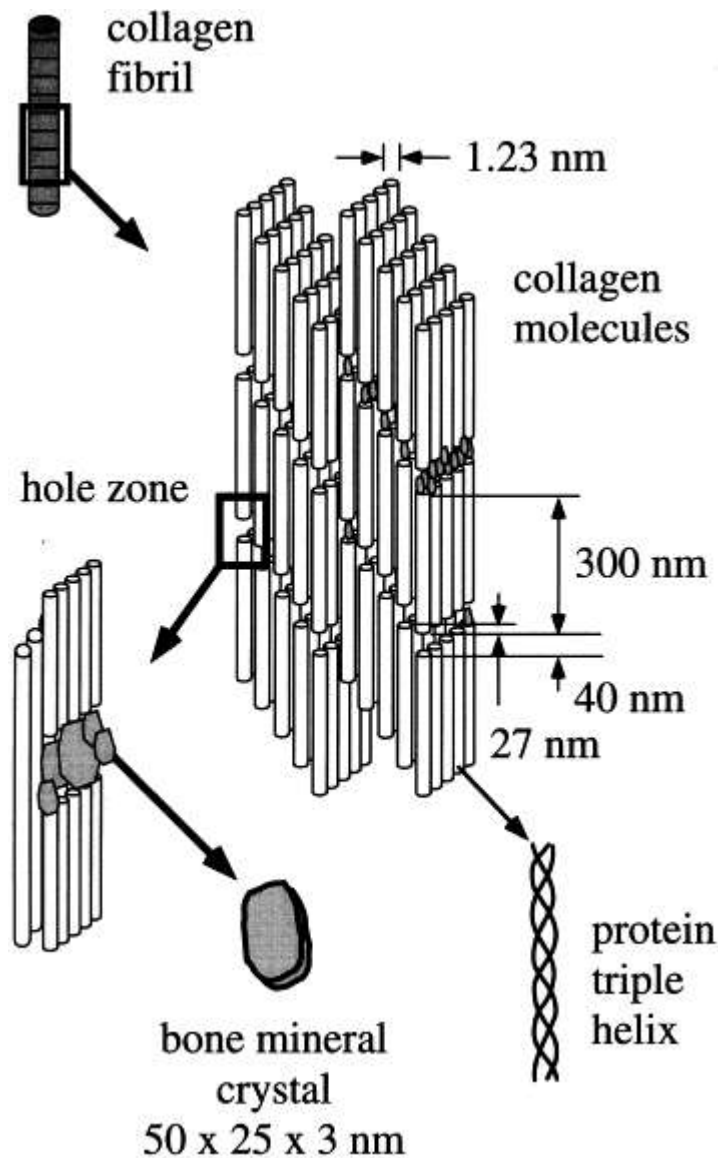


## **1-2: Ανόργανο στοιχείο (inorganic component)**

Το ανόργανο τμήμα του οστού αποτελείται κυρίως από κρυστάλλους υδροξυαπατίτη ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), οι οποίοι βρίσκονται τοποθετημένοι σε ειδικές θέσεις μεταξύ ή εντός των ινών του κολλαγόνου και τείνουν να προσανατολίζονται στην ίδια κατεύθυνση με τις ίνες κολλαγόνου<sup>(8)</sup>.

### **1-2-1: Κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη**

Στον οστίτη ιστό και συγκεκριμένα στην θεμέλιο ουσία του οι ίνες του κολλαγόνου ενσωματώνουν πυρήνες ασβεστίου προς δημιουργία κρυστάλλων υδροξυαπατίτη. Αυτό λαμβάνει χώρα σε ειδικές οπές που βρίσκονται ανάμεσα σε δύο μόρια του<sup>(8)</sup>. Έτσι, η δομή των κολλαγονικών μικροινιδίων περιορίζει το μέγεθος των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη και ελέγχει των προσανατολισμό τους. Επομένως, οι κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη είναι αυτοί που προσδίδουν σκληρότητα και ανθεκτικότητα στο οστό, αλλά συνεισφέρουν περισσότερο στην αντοχή του στην συμπίεση. Η εναπόθεση υδροξυαπατίτη στο παρακείμενο οστεοειδές ονομάζεται επιμετάλλωση.



Εικόνα 1-1: Η μικροαρχιτεκτονική των μορίων του κολλαγόνου στο οστό, όπως πρωτοπαρουσιάστηκε από τους Hodge & Petruska<sup>(9)</sup>. (a) Τα μόρια του κολλαγόνου, θεωρούνται ότι έχουν ευθεία διάταξη και προσμοιάζουν σαν ράβδοι, στοιβάζονται διαδοχικά με 36 nm ενδιάμεσο διάστημα ή «οπές» μεταξύ τους. Εντός των συγκεκριμένων οπών ενθυλακώνονται οι κρύσταλλοι του απατίτη. (τροποποιημένη κατά Jae-Young Rho 1998<sup>(10)</sup>)

Η επιμετάλλωση είναι μια σύνθετη διαδικασία για την οποία σχετικά μικρή γνώση υπάρχει ακόμα και σήμερα<sup>(11)</sup>. Αυτό που γνωρίζουμε είναι ότι διακρίνεται σε πρωτογενή (που διαρκεί μέρες έως εβδομάδες) και δευτερογενή (που διαρκεί μήνες ως χρόνια), μέχρι να σχηματιστεί κάθε φορά ώριμος οστίτης ιστός σε κάθε θέση οστικής ανακατασκευής. Η επιμετάλλωση

φυσιολογικά είναι ετερογενής, που σημαίνει διαφορετική στις διάφορες θέσεις, με στόχο να αναχαιτίζονται οι μικρορωγμές που φυσιολογικά δημιουργούνται με τη μηχανική φόρτιση του οστού και να μην επεκτείνονται με τρόπο που να τις μετατρέπει σε κατάγματα.

## **2.Κεφάλαιο 2: Μικροαρχιτεκτονική και Αρχιτεκτονική του οστού**

Σαν κατασκευή ο οστίτης ιστός, τόσο σε μικροσκοπικό όσο και μακροσκοπικό επίπεδο, αποτελεί ένα αρχιτεκτονικό αριστούργημα της εμβιομηχανικής επιστήμης.

Μικροσκοπικά το οστόν διακρίνεται σε άωρο και πεταλιώδες.

### **2-1: Άωρος οστίτης ιστός (Woven Bone)**

Ο άωρος οστίτης ιστός, αποκαλούμενος και ως πρωτογενής οστίτης ιστός, χαρακτηρίζεται από την τυχαία και ακανόνιστη διάταξη των κυττάρων και των ινών κολλαγόνου. Η σύσταση του τύπου αυτού του οστίτη ιστού παρουσιάζει σχετική έλλειψη προσανατολισμού. Για το λόγο αυτό, ο άωρος οστίτης ιστός επιδεικνύει ιστροπικά μηχανικά χαρακτηριστικά. Παρουσιάζει δηλαδή παρόμοιες μηχανικές ιδιότητες ανεξάρτητα από την κατεύθυνση της εφαρμοζόμενης τάσης. Η εμφάνιση του άωρου οστίτη ιστού συσχετίζεται με τις περιόδους ταχείας αναπτύξεως του οστού, όπως συμβαίνει στα αρχικά στάδια της πώρωσης των καταγμάτων ή της βιολογικής οστεοσύνθεσης. Ο άωρος οστίτης ιστός, ο οποίος εμφανίζει χαμηλή περιεκτικότητα σε μέταλλα, ανακατασκευάζεται σε πεταλιώδες οστό.

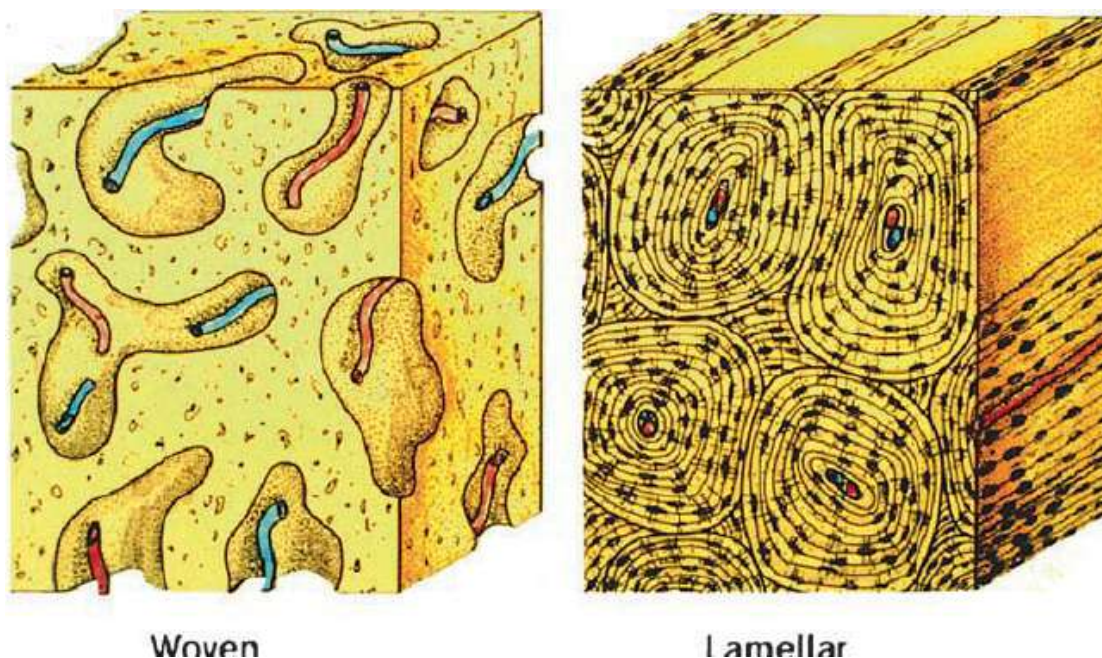
### **2-2: Πεταλιώδης Οστίτης Ιστός (Lamellar Bone)**

Ο πεταλιώδης οστίτης ιστός αποτελεί ώριμη μορφή οστού που σχηματίζεται με βραδύτερο ρυθμό. Χαρακτηρίζεται από την κανονική διάταξη και κατανομή των κυττάρων και τον τακτικό προσανατολισμό των κολλαγόνων ινών του.

Τα πετάλια ενδέχεται να είναι παράλληλα μεταξύ τους ή να διατάσσονται ομόκεντρα, οργανωμένα γύρω από έναν αγγειακό σωλήνα που αποκαλείται σύστημα του Havers ή οστεώνας. Στην περιφέρεια κάθε οστεώνας υπάρχει μια γραμμή τσιμέντου, η οποία αποτελεί μια στενή περιοχή που αποτελείται από

θεμέλια ουσία και γλυκοζαμινογλυκάνες (GAGs). Τόσο οι σωληνίσκοι όσο και οι ίνες του κολλαγόνου δεν διαπερνούν την γραμμή τσιμέντου. Από εμβιομηχανική άποψη, η γραμμή αυτή αποτελεί τον πλέον αδύναμο κρίκο στη μικροσκοπική δομή του οστού. Η οργανωμένη δομή του πεταλιώδους οστού το καθιστά ανισοτροπικό όπως φαίνεται από το γεγονός ότι εμφανίζει μεγαλύτερη αντοχή κατά τις αξονικές φορτίσεις παρά κατά τις εγκάρσιες ή διατμητικές φορτίσεις.

Ο ώριμος οστίτης ιστός ανάλογα με τη θέση των κυττάρων καθώς και την διαφορετικές εκβιομηχανικές υποχρεώσεις τους εμφανίζει δύο διαφορετικές μορφές, τον φλοιώδη και τον σπογγώδη οστίτη ιστό. Και οι δύο τύποι οστού αποτελούνται μορφολογικά από πεταλιώδη οστίτη ιστό.

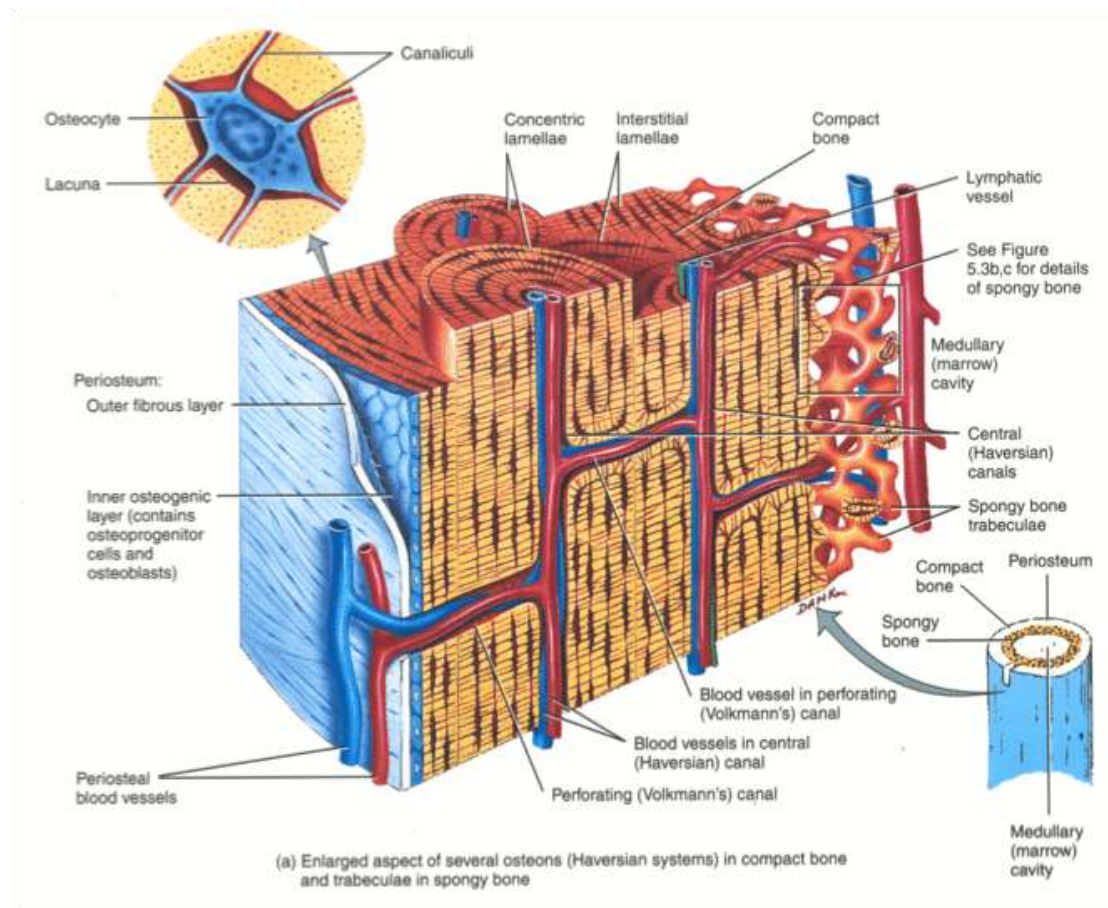


**Εικόνα 2-1: Απεικόνιση του άωρου και πεταλιώδους οστού. Το άωρο (woven) οστό εμφανίζει μια αποδιοργανωμένη μορφή των πεταλίων, εξαιτίας της άναρχης διάταξης των ινιδίων του κολλαγόνου. Η τοποθέτηση των κυττάρων του (οστεοβλάστες και οστεοκύτταρα) τείνει να είναι τυχαίοποιημένη, ενώ η διάταξη των κυττάρων του ώριμου πεταλιώδους οστίτη ιστού διατάσσονται ομόκεντρα, που αντικατοπτρίζουν την δομή των πεταλίων του συστήματος Havers. Τα κανάλια απορρόφησης του ώριμου οστίτη ιστού είναι παράλληλα των καναλιών του Havers. (τροποποιημένη κατά Fayed F Safadi<sup>(12)</sup>)**

## 2-2-1: Φλοιώδης Οστίτης Ιστός

Ο φλοιώδης οστίτης ιστός που αποτελεί και το 80% των οστών έχει ως δομική του μονάδα επικαλυπτόμενους παράλληλους οστεώνες ή συστήματα του Havers. Οι οστεώνες έχουν κυλινδρική δομή και αποτελούνται από αρκετά συγκεντρικά πετάλια οστού.

Στο κέντρο τους διαθέτουν κυλινδρική κοιλότητα, τον αβέρσιο σωλήνα, παράλληλο με τον επιμήκη άξονα των μακρών οστών. Στο εσωτερικό του υπάρχουν αιμοφόρα αγγεία, νεύρα και αραιά κατανεμημένος συνδετικός ιστός. Στο τοίχωμά του είναι ορατές οστικές κοιλότητες που περιέχουν οστεοκύτταρα και οστικά σωληνάκια με αποφύσεις οστεοκυττάρων. Οι σωλήνες Havers επικοινωνούν μεταξύ τους διαμέσου των σωληνών Volkmann οι οποίοι διατρύπουν λοξά ή κάθετα τους αβέρσιους σωλήνες (13).



**Εικόνα 2-2: Δομική μονάδα του φλοιώδους οστού είναι οι επικαλυπτόμενοι παράλληλοι οστεώνες ή συστήματα του Havers. Οι οστεώνες έχουν κυλινδρική δομή και αποτελούνται από αρκετά συγκεντρικά πετάλια οστού. Στο κέντρο τους διαθέτουν κυλινδρική κοιλότητα, τον αβέρσιο σωλήνα, παράλληλο με τον επιμήκη άξονα των**

μακρών οστών. Στο εσωτερικό του υπάρχουν αιμοφόρα αγγεία, νεύρα και αραιά κατανεμημένος συνδετικός ιστός. Στο τοίχωμά του είναι ορατές οστικές κοιλότητες που περιέχουν οστεοκύτταρα και οστικά σωληνάκια με αποφύσεις οστεοκυττάρων. Οι σωλήνες Havers επικοινωνούν μεταξύ τους διαμέσου των σωληνών Volkmann, οι οποίοι διατρύπουν λοξά ή κάθετα τους αβέριους σωλήνες (τροποποιημένη από Claudio Macias 2014<sup>(14)</sup>)

Εντός του συστήματος του Havers τμήματα με διαφορετικό επίπεδο επιμετάλλωσης δημιουργούν μια σύνθετη ετερογενή δομή, που αντιστέκεται στην εμφάνιση των μικρορωγμών και περιορίζει την διάδοση τους μεταξύ των πυκνά κατανεμημένων οστεώνων.

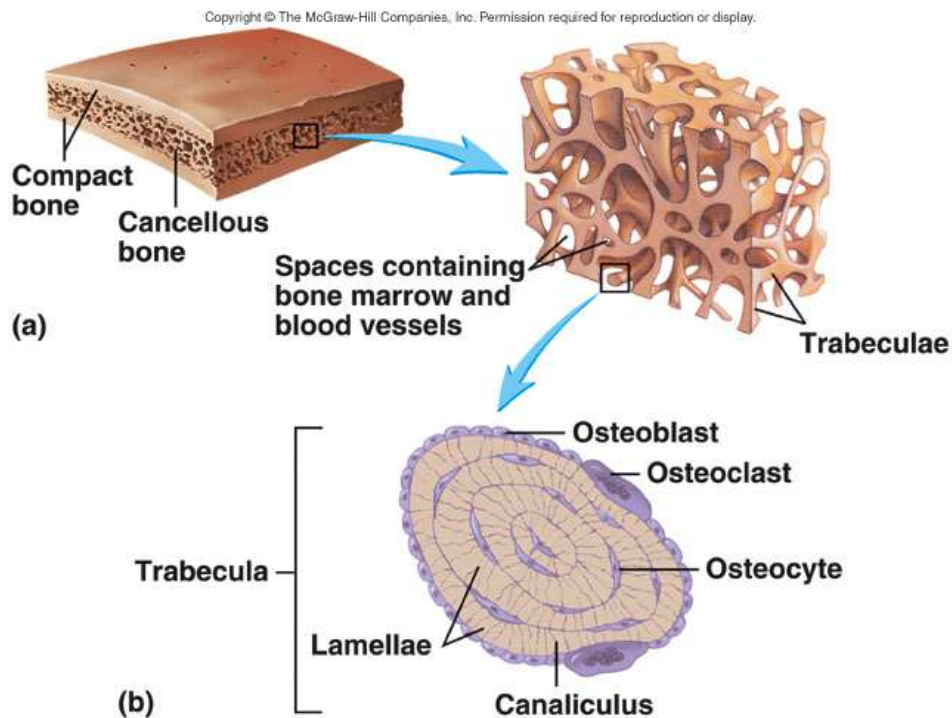
Η είσοδος μιας μικρορωγμής εντός ενός οστεώνα μπλοκάρεται από την συγκολλητική γραμμή ή γραμμή τσιμέντου (cement line), η οποία αποτελεί το επίπεδο οριοθέτησης μεταξύ δυο διαφορετικών οστεώνων, και από τα ομόκεντρα πετάλια (lamellae) που αποτελούνται από επιμεταλλωμένες ίνες κολλαγόνου, οι οποίες διατάσσονται σε ένα μοντέλο με διαφορετική διάταξη και φορά.

Γίνετε κατανοητό ότι οι μικρορωγμές περιορίζονται κυρίως στο παλαιό και περισσότερο επιμεταλλωμένο διάμεσο οστό που βρίσκεται μεταξύ των οστεώνων. Αν και οι μικρορωγμές είναι ένα ανεπιθύμητο φαινόμενο, αποτελούν τον τρόπο με τον οποίο το οστό διαχέει την ενέργεια της φόρτισης του εντός της αρχιτεκτονικής του δομής και τελικά την απορρόφα. Επί ανεπάρκειας αυτού του αμυντικού μηχανισμού έχουμε την απελευθέρωση της ενέργειας και τελικά την μηχανική αποτυχία και θραύση του οστού<sup>(7)</sup>.

### **2-2-2: Σπογγώδης Οστίτης Ιστός**

Ο σπογγώδης οστίτης ιστός είναι λιγότερο πυκνά κατανεμημένος, άρα καθίσταται πιο ελαφρύς. Η αρχιτεκτονική του δομή διαφέρει από τον φλοιώδη ιστό και απουσιάζει το σύστημα Havers. Αποτελείται από δοκίδες και πλάκες. Οι οστικές δοκίδες είναι τοποθετημένες κατά τέτοιο τρόπο, ώστε μεταξύ τους να σχηματίζονται κοιλότητες. Οι κοιλότητες αυτές περιέχουν μυελό τον οστών ή λιπώδη ιστό. Η μορφή του σπογγώδη οστίτη ιστού θυμίζει σπόγγο, γεγονός από το οποίο λαμβάνει το όνομά του. Οι οστικές του δοκίδες έχουν μια

συγκεκριμένη διάταξη· είναι προσανατολισμένες σύμφωνα με την φορά που δέχονται, την μηχανική πίεση και τις φορτίσεις, ανάλογα με τις μηχανικές ανάγκες κάθε οστού.



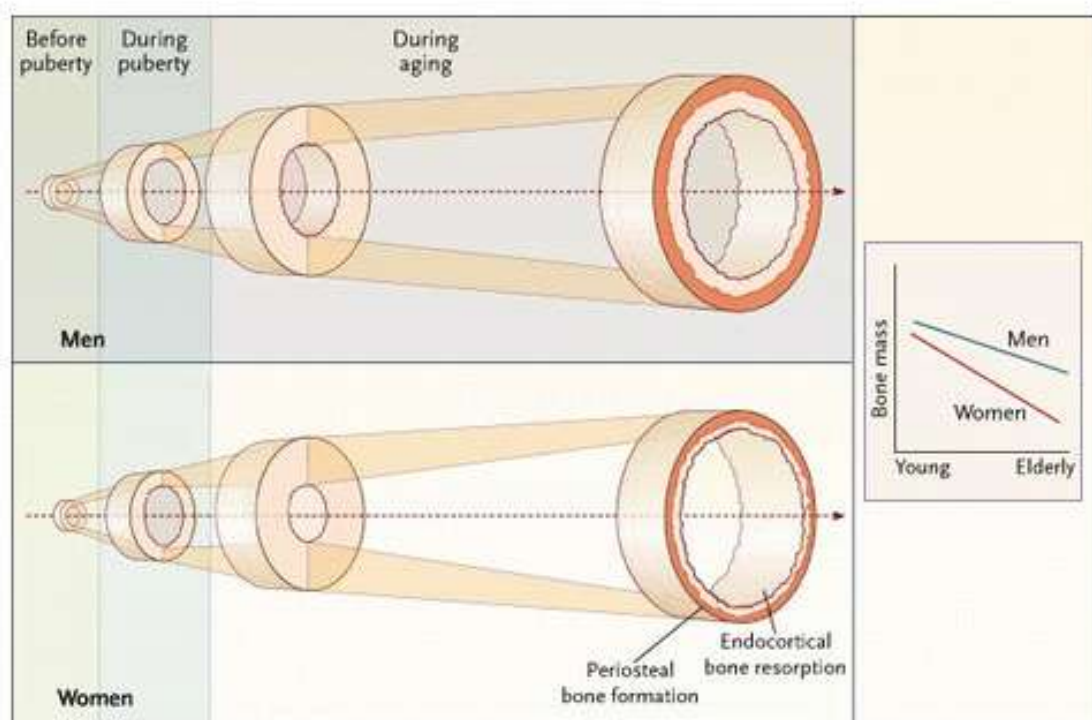
Εικόνα 2-3: (a) Το σπογγώδες οστό αποτελείται από δοκίδες και πλάκες. Οι οστικές δοκίδες είναι τοποθετημένες κατά τέτοιο τρόπο, ώστε μεταξύ τους να σχηματίζονται κοιλότητες. Οι κοιλότητες αυτές περιέχουν μυελό τον οστών ή λιπώδη ιστό. Η μορφή του σπογγώδη οστίτη ιστού θυμίζει σπόγγο, γεγονός από το οποίο λαμβάνει το όνομά του (b) Εγκάρσια τομή οστεοδοκίδας, γύρω από την επιφάνεια της διακρίνονται οι οστεοβλάστες και οι οστεοκλάστες και εντός της θεμέλιας ουσίας τα οστεοκύτταρα.

### 2-2-3: Μακρά οστά (Long Bones)

Η σύσταση των μακρών οστών αποτελείται κυρίως από φλοιώδη οστίτη ιστό. Τα μακρά οστά αποτελούν τον μοχλό, μέσω του οποίου είναι δυνατή η μηχανική φόρτιση των οστών, καθώς και η επίτευξη της κίνησης. Από τις μηχανικές τους ιδιότητες υπερτερεί η ακαμψία έναντι της ελαστικότητας. Η κοιλότητα του μυελού είναι αυτή που παρέχει στο οστό την δομική σκληρότητα και το μειωμένο βάρος του σκελετού. Τα μακρά οστά μεγαλώνουν σε μήκος μέσω της ενδοχόνδριας (endochondral) οστέωσης στο ενδόστεο

(endosteum). Η αύξηση τους σε πλάτος οφείλεται στην περιοστική εναπόθεση οστίτη ιστού (periosteal apposition) στην εξωτερική επιφάνεια του οστού<sup>(7)</sup>.

Κατά την περίοδο της σκελετικής αύξησης η εναπόθεση νέου οστίτη ιστού υπερβαίνει την ενδοστική απορρόφηση, με αποτέλεσμα να αυξάνεται το πάχος του φλοιού με τον μηχανισμό της ενδοστικής απορρόφησης (endosteal resorption), ο οποίος συμβαίνει στην εσωτερική επιφάνεια του οστού στην κοιλότητα του μυελού. Τόσο κατά την διάρκεια της σκελετικής αύξησης όσο και στην ενήλικη ζωή μεταβάλλεται η γεωμετρία των οστών με την οστική μάζα να τοποθετείται περιφερικότερα σε σχέση με τον κατά μήκος άξονα του οστού. Το γεγονός αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία στην αντοχή των οστών, στην κάμψη και στη στρέψη, καθώς ο διπλασιασμός της διαμέτρου ενός κυλίνδρου οδηγεί σε οκταπλασιασμό της αντοχής του στις δυνάμεις κάμψης. Αντίθετα, ο διπλασιασμός του μήκους του ελαττώνει την αντοχή του σε καμπτικές δυνάμεις<sup>(15)</sup>.



**Εικόνα 2-4: Διαφορές στην διαμόρφωση του φλοιού των μακρών οστών μεταξύ ανδρών και γυναικών με την πάροδο της ηλικίας. Η περιοστική εναπόθεση και η**

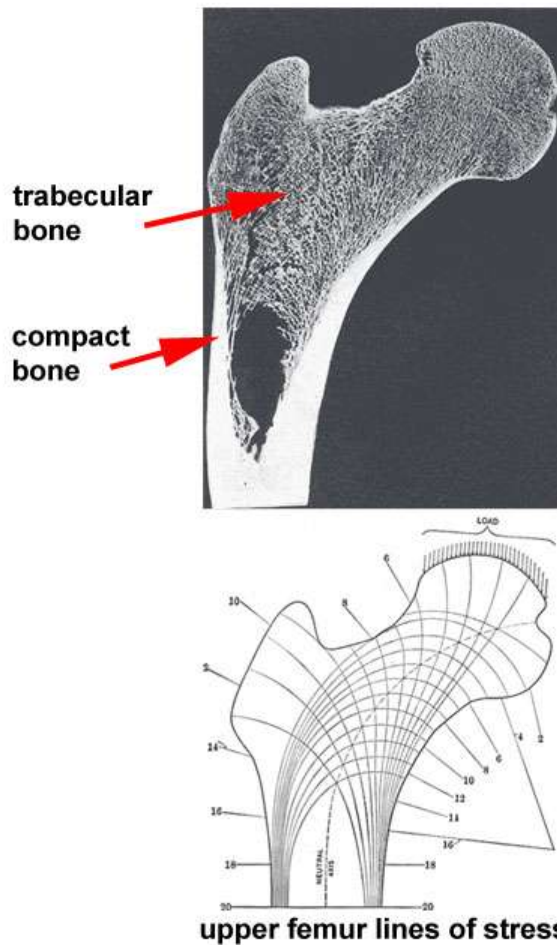


ενδοστική απορρόφηση μεταβάλλουν τη γεωμετρία των οστών, τόσο πριν και μετά την εφηβεία αλλά και στην ενήλικη ζωή. (τροποποιημένο από Ego Seeman 2003 <sup>(16)</sup>)

Έχει περιγραφεί ποικιλομορφία όσον αφορά την περιοστική εναπόθεση και την ενδοστική απορρόφηση του οστίτη ιστού κατά την διάρκεια της ανάπτυξης και της γήρανσης του με βάση το φύλο και την φυλή. Παρατηρήθηκαν διαφορές στην διάμετρο και στο πάχος του φλοιού των μακρών οστών, καθώς και στην απόσταση της μάζας του οστού από τον εγκάρσιο άξονα του με αποτέλεσμα διαφορετική οστική αντοχή<sup>(17-19)</sup>.

Τα μακρά οστά δεν παρουσιάζουν την ίδια αρχιτεκτονική με έναν κύλινδρο, όπου η διάμετρος του και το πάχος του είναι παρόμοιο σε όλο το μήκος του. Η κωνική μετάφυση παίρνει το σχήμα της από την οστική ανακατασκευή που λαμβάνει χώρα στο περιόστεο, ενώ η ενδοστική οστεοποίηση σχηματίζει το σπογγώδες τμήμα τους. Το εξωτερικό και εσωτερικό περίγραμμα διαφέρει σε κάθε σημείο κατά μήκος του άξονα του οστού. Για παράδειγμα, το τμήμα του αυχένα του μηριαίου που βρίσκεται παρακείμενα στον άξονα είναι ελλειπτικό με τη μεγαλύτερη διάμετρο του κεντρικά και περιφερικά και το μεγαλύτερο πάχος του φλοιού στην κάτω επιφάνεια του. Αυτά τα χαρακτηριστικά μειώνουν την κάμψη του οστού. Κοντά στην κεφαλή του μηριαίου όπου οι δυνάμεις είναι κυρίως συμπιεστικές, ο αυχένας του έχει κυκλικό σχήμα και αποτελείται από σπογγώδες οστό που ειδικεύεται στην αντοχή στην συμπίεση.

# Femur



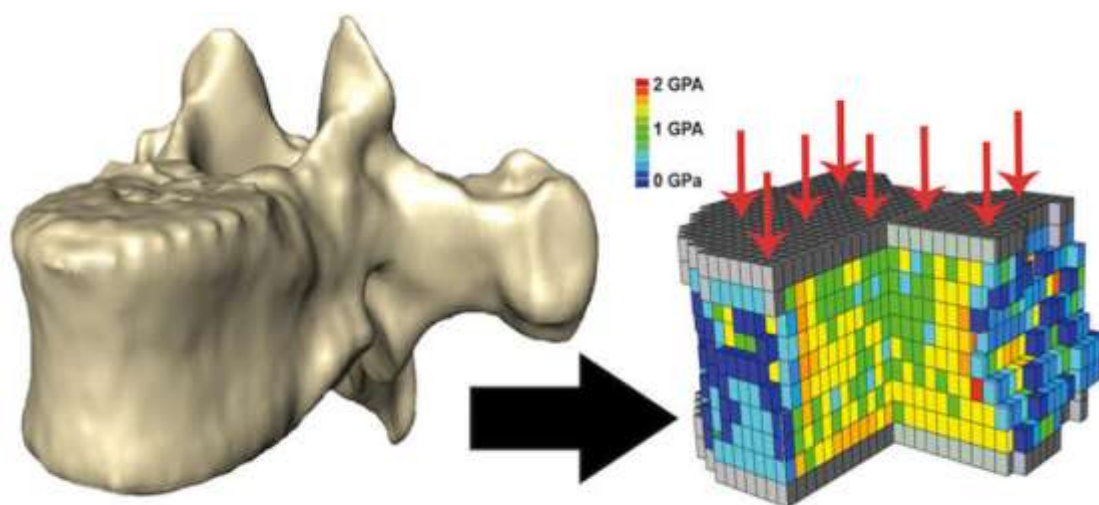
Εικόνα 2-5: Διαμόρφωση της μικροαρχιτεκτονικής της μηριαίας κεφαλής και του αυχένα.. Κοντά στην κεφαλή, όπου οι δυνάμεις είναι κυρίως συμπιεστικές, ο αυχέννας του έχει κυκλικό σχήμα και αποτελείται από σπογγώδες οστό που ειδικεύεται στην αντοχή στην συμπίεση.

Αυτή η δομική προσαρμογή στις δυνάμεις φόρτισης δεν ανευρίσκεται στα τετράποδα. Γίνεται έτσι αντιληπτό ότι τα μακρά οστά προσαρμόζουν την αρχιτεκτονική τους με βάση τις μηχανικές τους ανάγκες<sup>(20)</sup>.

## 2-2-4: Σπονδυλικά Σώματα (Vertebral Bodies)

Ο οσίτης ιστός, που σχηματίζει τα σπονδυλικά σώματα, αποτελείται κυρίως από σπογγώδες οστό. Το αρχιτεκτονικό του σχήμα, που προσομοιάζει με κυψελίδες, έχει περισσότερο την μηχανική συμπεριφορά ενός ελατηρίου παρά ενός μοχλού. Αυτή η κατασκευή μπορεί να απορροφά

περισσότερη ενέργεια, μέσω της παραμόρφωσης σε σχέση με τα μακρά οστά, προτού υποστεί μηχανική αποτυχία. Όμως θυσιάζει την ικανότητα του να μπορεί να ανέχεται τα μέγιστα φορτία, σε αντίθεση με τα μακρά οστά. Το σπογγώδες οστόν της περιοχής αυτής εξασφαλίζει ένα πολύπλοκο δίκτυο, το οποίο συμβάλλει στην κατανομή των δυνάμεων που προκύπτουν από την φόρτιση του σπονδύλου. Έτσι οι οστικές δοκίδες του σπογγώδους οστού επιτυγχάνουν ελαστικότητα, ενώ υπολείπονται σε ακαμψία, και συντελούν στο μειωμένο βάρος του ανθρώπινου σκελετού<sup>(21)</sup>.



**Εικόνα 2-6: Εμβιομηχανικό μοντέλο για τον προσδιορισμό της αντοχής των οστών στις δυνάμεις συμπίεσης. (Α) 3D απεικόνιση σπονδυλικού σώματος, η οποία μετατράπηκε σε μοντέλα πεπερασμένων στοιχείων προς εμβιομηχανική ανάλυση. (Β) Συμπιεστικά φορτία ασκούνται (βέλη) πάνω στο μοντέλο πεπερασμένου στοιχείου. Οι χρωματική διαφοροποίηση των στοιχείων του οστού αντιπροσωπεύει διαφορές στην πυκνότητα και στο μέτρο ελαστικότητας των διάφορων περιοχών του. (τροποποίηση κατά Meghan M. Cotter 2011<sup>(22)</sup>).**

Τα μεγάλα φορτία είναι περισσότερο ανεκτά από τους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες και σε μερικές φυλές περισσότερο από άλλες. Αυτό οφείλεται στις διαστάσεις των οστών<sup>(17)</sup>. Οι άνδρες και οι γυναίκες έχουν πανομοιότυπη ογκομετρική πυκνότητα και ύψος των σπονδυλικών σωμάτων τους. Εκεί που φαίνεται ότι υπάρχει διαφορά είναι στο μέγεθος της εγκάρσιας διατομής των σπονδυλικών σωμάτων στους άνδρες<sup>(17)</sup>. Οι άνθρωποι της μαύρης φυλής έχουν πλατύτερα αλλά πιο κοντά σε ύψος σπονδυλικά σώματα, ενώ

αποτελούνται από υψηλότερη ογκομετρική πυκνότητα σε σχέση με τους λευκούς<sup>(23)</sup>.

### **3. Κεφάλαιο 3: Κατασκευή και Ανακατασκευή Του Οστού**

Όπως διατυπώθηκε αρχικά από τον Γερμανό ανατόμο και χειρουργό Julius Wolff το 19ο αιώνα και αργότερα από τον H. Frost με την θεωρία του Μηχανοστάτη ο οστίτης ιστός αποτελεί ένα ζωντανό όργανο, το οποίο μέσω βιολογικών μηχανισμών προσαρμόζει την οστική μάζα και την αρχιτεκτονική του στις ανάγκες που επιβάλλει η φυσική του δραστηριότητα.

Οι κυτταρικοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την προσαρμογή του οστού στις μηχανικές του ανάγκες είναι η κατασκευή (modeling) και η ανακατασκευή (remodeling) του οστού.

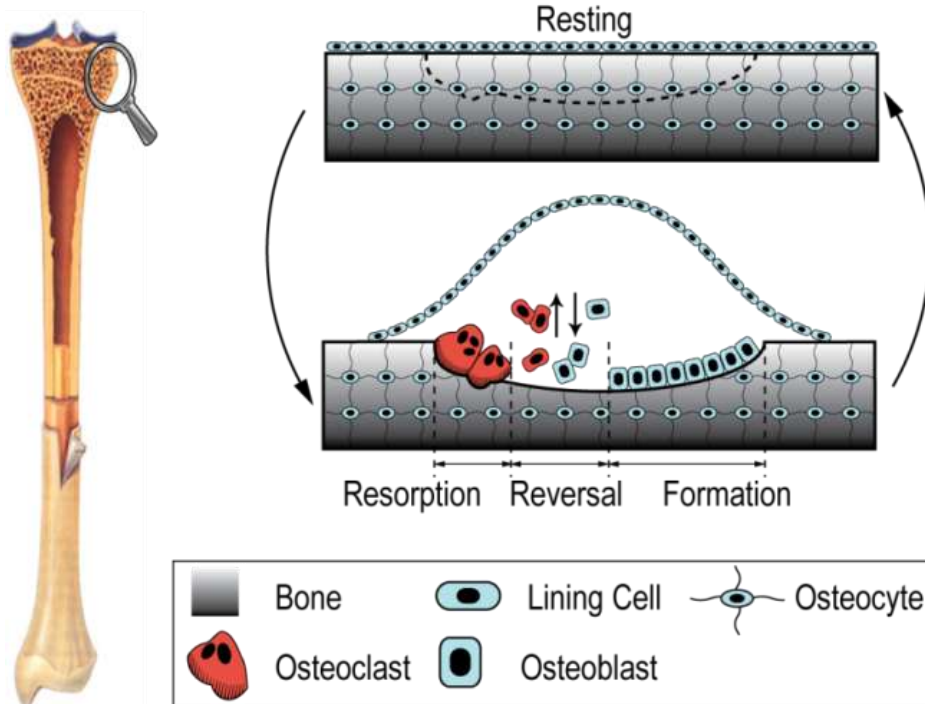
Η οστική κατασκευή είναι υπεύθυνη για τις αλλαγές σε μέγεθος και σε σχήμα των οστών με βάση τις μηχανικές ανάγκες που προκύπτουν κατά τη φόρτιση στην διάρκεια παραγωγής νέου οστίτη ιστού, χωρίς να έχει προηγηθεί οστική απορρόφηση.

Η οστική ανακατασκευή είναι η ιδιότητα του οστίτη ιστού να αλλάζει συνεχώς δομικά ανάλογα με τις μηχανικές του ανάγκες. Ουσιαστικά πρόκειται για απάντηση σε εξωτερικούς και εσωτερικούς παράγοντες (ορμονικές αλλαγές ,φυσική άσκηση κ.α.). Έτσι έχουμε απορρόφηση του παλαιού και εναπόθεση νέου οστίτη ιστού και τελικά την επιμετάλλωση του, μέσω της διαδοχικής ενεργοποίησης και της λειτουργίας των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών.

#### **3-1: Βασικές Πολυκυτταρικές Μονάδες (Basic Multicellular Unit)**

Η διαδικασία της οστικής ανακατασκευής λαμβάνει χώρα εντός των βασικών πολυκυτταρικών μονάδων (Basic Multicellular Unit, BSU) που αποτελούνται από μια σειρά κυττάρων εντός της κοιλότητας της οστικής ανακατασκευής. Οι ΒΠΜ ανακατασκευάζουν το οστό σε διαφορετικές θέσεις εντός του ενδόστευου, καθώς και σε μικρότερο βαθμό στο περίοστεο<sup>(24)</sup>. Η οστική κατασκευή και ανακατασκευή τροποποιούν το εξωτερικό περίγραμμα και το μέγεθος του οστού. Επίσης, μεταβάλουν την εσωτερική του αρχιτεκτονική, μέσω της εναπόθεσης νέου και της αφαίρεσης του παλαιού

οστίτη ιστού, προκαλώντας πάχυνση του φλοιώδους και του δοκιδώδους οστίτη ιστού στην ανάπτυξη και λέπτυνση του στην διάρκεια του γήρατος.



**Εικόνα 3-1: Αναπαράσταση Βασικής Πολυκυτταρικής Μονάδας (Basic Multicellular Unit, BSU), η οποία αποτελείται από διαφορετικούς τύπους κυττάρων του οστού. (Τροποποιημένη από P. Pivonka 2012<sup>(25)</sup>)**

Οι ΒΓΜ παράγονται σε διαφορετικές φάσεις του κύκλου της οστικής ανακατασκευής από τις συντονισμένες δραστηριότητες των οστικών κυττάρων, σύμφωνα με τις οποίες οι οστεοβλάστες συνθέτουν, εκκρίνουν και αποθηκεύουν το πλέγμα κολλαγόνου, το οποίο στη συνέχεια σταδιακά επιμεταλλώνουν. Έτσι κάθε ΒΓΜ όχι μόνο γεμίζει το βοθρίο με νεοσχηματισμένο οστό (οστεοειδές) αλλά και περιέχει ανόργανα στοιχεία, η ποσότητα των οποίων εξαρτάται από το χρόνο εναπόθεσής τους.

Οι ΒΓΜ είναι αυτές που επιτυγχάνουν την ετερογένεια της επιμετάλλωσης μέσα από δυο διαδικασίες, την χρονική πορεία της αύξησης της περιεκτικότητας σε ανόργανα στοιχεία στην νέο-σχηματισμένη θεμέλιο ουσία μετά την έναρξη της επιμετάλλωσης (γνωστή και ως κινητική της επιμετάλλωσης Mineralization Kinetics) και το ρυθμό της οστικής εναλλαγής (το ρυθμό που συμβαίνει ο σχηματισμός νέου και η απορρόφηση παλαιού

οστού). Ως αποτέλεσμα της οστικής εναλλαγής και της κινητικής της επιμετάλλωσης το υλικό των οστών είναι εξαιρετικά ετερογενές, καθώς αποτελείται από ΒΠΜ διαφορετικής ηλικίας (ως ιστός) με διαφορετική ικανότητα επιμετάλλωσης. Έτσι, οι νέες ΒΠΜ έχουν χαμηλότερη και οι παλαιές υψηλότερη περιεκτικότητα σε ανόργανα στοιχεία. Μελέτες που χρησιμοποιούν νανοσκληρομέτρηση (nanoindentation) και θραυστομηχανική έχουν αποκαλύψει ότι αυτή η ετερογένεια των οστών είναι επωφελής για την διάχυση της ενέργειας κατά την διάρκεια των μικρορωγμών (cracking). Ως εκ τούτου αυξάνεται η αντίσταση στην θραύση.

Το οστό σαν κάθε άλλη κατασκευή βλάπτεται από την συνεχιζόμενη φόρτιση. Μια από τις χαρακτηριστικές του ιδιότητες, που του προσδίδει μοναδικότητα σαν ιστό, είναι ότι κατέχει τον μηχανισμό με τον οποίο είναι σε θέση να αντιλαμβάνεται την τοποθεσία και το μέγεθος της βλάβης, να την αφαιρεί δημιουργώντας νέο οστίτη ιστό στην θέση της και στην συνέχεια να ανακατασκευάζει την μικροαρχιτεκτονική και αρχιτεκτονική του<sup>(26)</sup>.

Η οστική απορρόφηση, εκτός από τα αρνητικά αποτελέσματα, όπως είναι η μείωση της αντοχής του οστού, έχει και θετικές επιπτώσεις. Έτσι, κατά την διάρκεια της ανάπτυξης έχει ουσιαστικό ρόλο στην δημιουργία της κοιλότητας του μυελού των οστών, καθώς και στην διαμόρφωση του φλοιώδους και σπογγώδους οστού. Στους ενήλικες, στην φάση της απορρόφησης του κύκλου της οστικής ανακατασκευής, γίνεται η απομάκρυνση του οστίτη ιστού, που έχει υποστεί βλάβη λόγω της μηχανικής φόρτισης, και η αντικατάστασή του με νέο κατά την φάση της οστικής εναπόθεσης. Η δομική αποκατάσταση της αρχιτεκτονικής του οστού απαιτεί μια ισορροπημένη ανακατασκευή, όπου η ποσότητα του οστού που απορροφάται είναι ίση με την ποσότητα που παράγεται.

Από έρευνες έχει φανεί ότι η κυριότερη αιτία όπου μια αδρανής επιφάνεια οστού εισέρχεται στον κύκλο της οστικής ανακατασκευής είναι η αφαίρεση οστίτη ιστού που έχει υποστεί βλάβη<sup>(27, 28)</sup>. Ένα εύλογο ερώτημα που προκύπτει είναι το πώς το οστό είναι σε θέση να γνωρίζει την θέση της βλάβης, καθώς και την ποσότητα του οστού που πρέπει να αφαιρεθεί και στην συνέχεια να αντικατασταθεί; Η διαδικασία της οστικής ανακατασκευής

εξαρτάται άμεσα από την φυσιολογική παραγωγή, εργασία και διάρκεια ζωής των οστεοκλαστών και οστεοβλαστών, αλλά σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα φαίνεται ότι και τα οστεοκύτταρα συμμετέχουν στην διαδικασία.

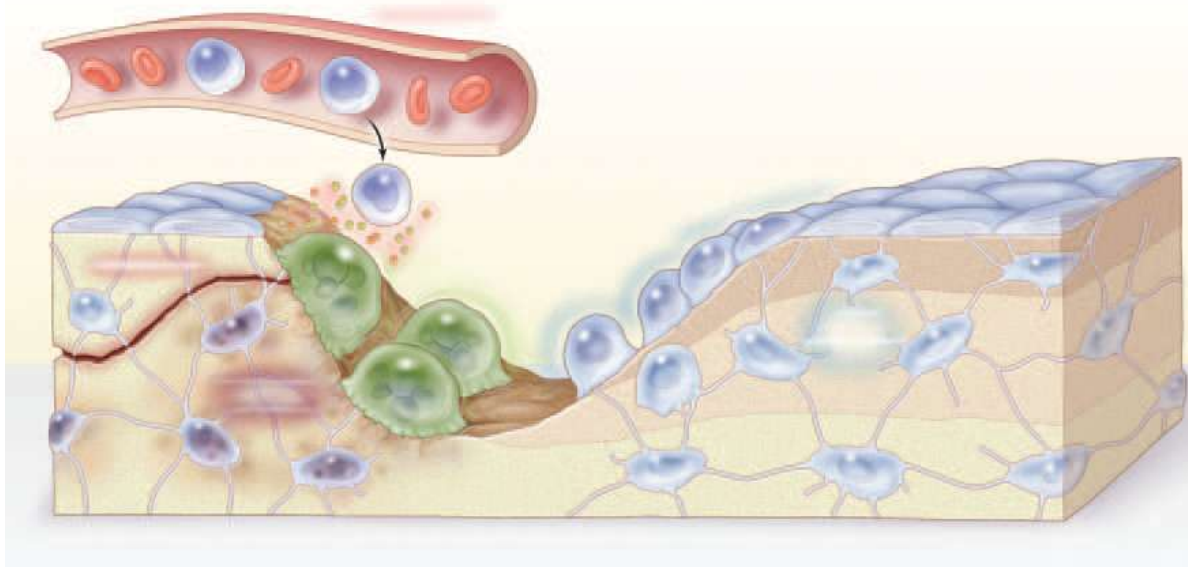
### **3-2: Ο Ρόλος Των Οστεοκυττάρων Στην Οστική Ανακατασκευή**

Τα οστεοκύτταρα είναι τα πολυπληθέστερα και μακροβιότερα κύτταρα του σκελετού. Πρόκειται για οστεοβλάστες που εγκλωβίστηκαν εντός της νεοσχηματισμένης θεμέλιας ουσίας (οστεοειδές) κατά την διάρκεια παραγωγής της. Αυτοί οι οστεοβλάστες είναι που μέσω μορφολογικών αλλαγών μετατρέπονται σε οστεοκύτταρα. Με τις χασματοσυνδέσεις τους τα οστεοκύτταρα δημιουργούν δίκτυο επικοινωνίας, μέσω του οποίου είναι ικανά να αντιλαμβάνονται διαταραχές ολόκληρου του οστίτη ιστού. Οι ιδιότητες αυτές υποδεικνύουν ότι τα οστεοκύτταρα αποτελούν τμήμα ενός ευρύτερου μηχανισμού ο οποίος διαφυλάττει την δομική και υλική ακεραιότητα του οστίτη ιστού<sup>(26-29)</sup>.

Τα οστεοκύτταρα δισαθάνονται τις αλλαγές στην συνοχή και σύσταση του οστίτη ιστού. Έτσι, σηματοδοτούν την έναρξη τις οστικής ανακατασκευής μέσω της οποίας το οστό προσαρμόζεται σε μέγεθος, σχήμα και δομή, ώστε να μπορεί να ανταπεξέλθει στα ασκούμενα φορτία<sup>(28)</sup>. Ο θάνατος των οστεοκυττάρων με απόπτωση, που συμβαίνει στην έλλειψη οιστρογόνων κατά την διάρκεια λήψης κορτικοστεροειδών, καθώς και μετά από βλάβη του οστού, σχετίζεται άμεσα με την απώλεια αντοχής του οστού πριν από οποιαδήποτε απώλεια οστίτη ιστού<sup>(30, 31)</sup>. Ο θάνατος αυτών των κυττάρων πιθανότατα προαναγγέλλει, μέσω βιοχημικών σημάτων, την ύπαρξη βλάβης και την έναρξη της στοχευμένης οστικής ανακατασκευής. Οι περιοχές που έχουν υποστεί μικρορωγμές περιέχουν οστεοκύτταρα σε απόπτωση σε αντίθεση με τις ήρεμες ζώνες του οστίτη ιστού<sup>(32)</sup>.

Το πρώτο βήμα στην διαδικασία της οστικής ανακατασκευής είναι η οστική απορρόφηση. Οι οστεοκλάστες πρέπει πρώτα να σχηματιστούν και, μέσω βιοχημικών σημάτων, να καθοδηγηθούν στην τοποθεσία της βλάβης και να καθορίσουν την ποσότητα οστίτη ιστού που θα απορροφήσουν. Οι οδηγίες αυτές φαίνεται ότι δίνονται μέσω σημάτων που παράγονται μετά την απόπτωση των οστεοκυττάρων, καθορίζοντάς έτσι την τοποθεσία της βλάβης,

καθώς και την ποσότητα του οστίτη ιστού που πρέπει να απορροφηθεί. Αυτά τα σήματα φαίνεται ότι αναδιανέμονται από κύτταροπλασματικές προσεκβολές των πεπλατυσμένων οστεοβλαστικών επενδυματικών κυττάρων<sup>(26)</sup>. Όπως ειπώθηκε αυτά τα επενδυματικά κύτταρα καλύπτουν την κοιλότητα της οστικής ανακατασκευής, εντός της οποίας τοπικοί παράγοντες που παράγονται από τα οστεοκύτταρα και τα επενδυματικά κύτταρα (πχ. RANKL) προσελκύουν αγγειακούς αυξητικούς παράγοντες, πρόδρομους οστεοκλάστες, μακροφάγα, ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα και πρόδρομους οστεοβλάστες, όπου όλα μαζί συμμετέχουν στην οστεοκλαστογένεση. Τα οστεοκύτταρα δρουν ως οι κύριες πηγές του RANKL προάγοντας την οστεοκλαστογένεση και τον ρυθμό της οστικής ανακατασκευής<sup>(33)</sup>. Μετά την ολοκλήρωση της οστικής απορρόφησης οι οστεοκλάστες υφίστανται απόπτωση. Κατά την επόμενη φάση της οστικής ανακατασκευής, πρόδρομα κύτταρα της μεσεγχυματικής σειράς μεταναστεύουν στις κοιλότητες απορρόφησης και διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες ικανούς να παράγουν οστεοειδές. Η οστική παραγωγή συνδέεται με την οστική απορρόφηση μέσω προϊόντων που προκύπτουν από την απορρόφηση της θεμέλιας ουσίας, καθώς και από παράγοντες των οστεοκλαστών, οι οποίοι διεγείρουν τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και την οστική παραγωγή<sup>(34)</sup>.





**Εικόνα 3-2:** Τα μικροκατάγματα προκαλούν διακοπή της συνέχειας των οστικών σωληναρίων (canaliculi), προκαλώντας έτσι την απόπτωση των οστεοκυττάρων, η οποία μέσω σημάτων προς τα επενδυματικά κύτταρα οριοθετεί την έκταση και την τοποθεσία της βλάβης. Τα επενδυματικά κύτταρα και τα οστεοκύτταρα απελευθερώνουν τοπικούς παράγοντες οι οποίοι προσελκύουν κύτταρα από το αίμα και τον μυελό εντός της κοιλότητας της οστικής ανακατασκευής, όπου συμβαίνει η οστεοκλαστογένεση. Τα οστεοκύτταρα απορροφούν τη θεμέλιο ουσία και τα μικροκατάγματα και στη συνέχεια διαδοχικές ομάδες οστεοβλαστών εναποθέτουν νέο οστόν. Οι οστεοβλάστες που εγκλωβίζονται εντός της θεμέλιας ουσίας μετατρέπονται σε οστεοκύτταρα, ενώ άλλοι είτε πεθαίνουν είτε σχηματίζουν νέα αποπλατυσμένα κύτταρα, τα επενδυματικά κύτταρα. (Τροποποίηση από Ego Seeman 2008<sup>(7)</sup>)

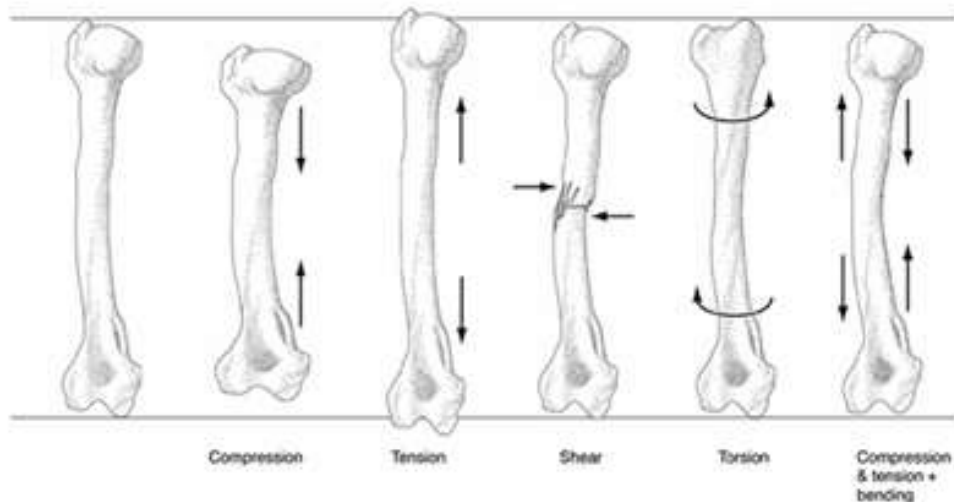
Έτσι τα οστεοκύτταρα εμπλέκονται στην έναρξη της οστικής αναπαραγωγής και σαν επακόλουθο αυτού έχουμε μια αμφίδρομη τοπική ρύθμιση, όπου οι πρόδρομοι των οστεοβλαστών επάγουν την οστεοκλαστογένεση και οι παράγοντες από τους οστεοκλάστες και τα προϊόντα της θεμέλιας ουσίας, που προκύπτουν από την οστική απορρόφηση, ρυθμίζουν την οστική παραγωγή.

#### **4. Κεφάλαιο 4: Εμβιομηχανική Μελέτη του Οστού ως υλικό Οστού**

Παραμόρφωση ονομάζεται η ανάγκη ενός υλικού να προσαρμόζεται, μεταβάλλοντας το σχήμα και το μέγεθος του έτσι ώστε να μπορέσει να ανταπεξέλθει στην επίδραση μιας δύναμης και να μην αποτυγχάνει μηχανικά. Η σχέση που έχει το εφαρμοζόμενο φορτίο με την προκύπτουσα παραμόρφωση καθορίζει τις ιδιότητες του<sup>(28)</sup>. Τα οστά ανάλογα με το σχήμα και την λειτουργία τους εμφανίζουν διαφορετικές ιδιότητες.

##### **4-1: Τύποι Φόρτισης Στο Οστό**

Υπάρχουν τέσσερεις βασικοί τύποι φόρτισης του οστού : η συμπίεση, ο ελκυσμός, η διάτμηση και η στρέψη. Στην πραγματικότητα η φόρτιση του οστού αποτελείται από συνδυασμό των παραπάνω φορτίσεων.



**Εικόνα 4-1: Υπάρχουν τέσσερις βασικοί τύποι φόρτισης του οστού : η Συμπίεση(Compression), ο Ελκυσμός (Tension), Διάτμηση (Shear) Στρέψη (Torsion). Στην πραγματικότητα η φόρτιση του οστού αποτελείται από συνδυασμό των παραπάνω φορτίσεων ( τροποποίηση κατά Γιαννακόπουλος 2008<sup>(35)</sup> )**

Οι φορτίσεις ελκυσμού αφορούν την εφαρμογή ίσων και αντίθετων δυνάμεων (φορτίων) με φορά από την επιφάνεια του οστού προς τα έξω. Ο ελκυσμός εφαρμόζεται κάθετα στην επιφάνεια διατομής του οστού, όπως και η συμπίεση, και τείνει να το επιμηκύνει. Οι μικροσκοπικές μελέτες αποδεικνύουν ότι η αποτυχία των οστών, που διαθέτουν σύστημα του Havers στις δυνάμεις ελκυσμού, οφείλεται στην απώλεια των συνδέσεων των γραμμών τσιμέντου και την αποκόλληση των οστεώνων. Τα οστά που διαθέτουν μεγάλο ποσοστό σπογγώδους οστίτη ιστού εμφανίζουν κατάγματα των οστεοδοκίδων μετά την εφαρμογή φορτίων ελκυσμού.

Τα φορτία συμπίεσης ορίζονται ως η εφαρμογή ίσων και αντίθετων δυνάμεων με φορά προς την επιφάνεια του οστού. Κάτω από την επίδραση των συμπιεστικών δυνάμεων τα υλικά εμφανίζουν ελάττωση του μήκους (βράχυνση) και αύξηση της διατομής (πάχυνση). Οι μικροσκοπικές μελέτες δείχνουν ότι η αποτυχία λόγω συμπίεσης οφείλεται στην λοξή διάρρηξη των οστεώνων του φλοιώδους οστού και τη λοξή διάρρηξη των δοκίδων του σπογγώδους οστού. Τα κατάγματα των σπονδυλικών σωμάτων, ιδιαίτερα

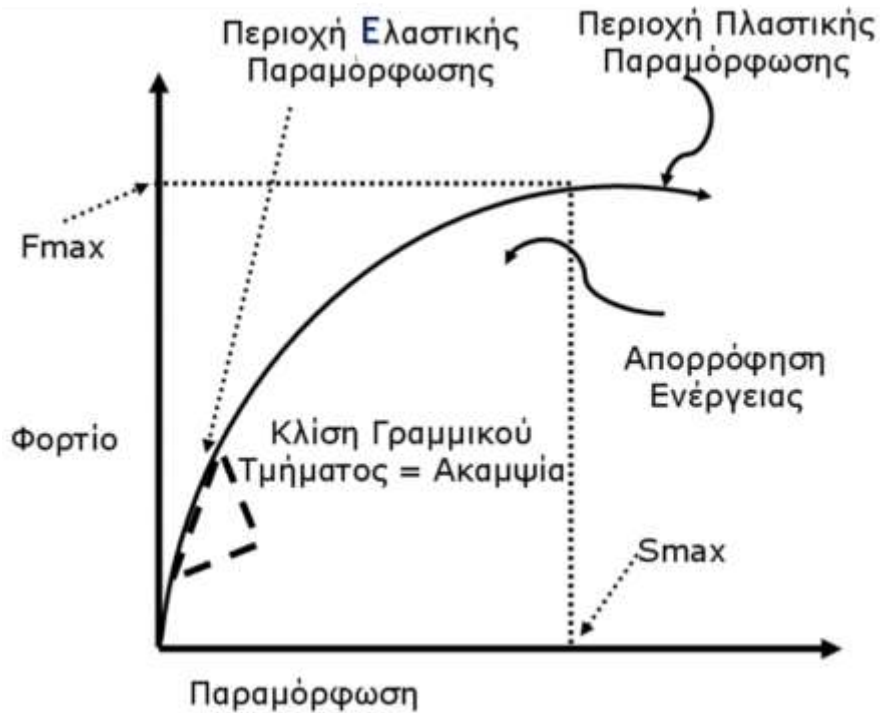
όταν συσχετίζονται με την ύπαρξη οστεοπόρωσης, είναι αποτέλεσμα συμπιεστικών φορτίων.

Η εφαρμογή φορτίων ελκυσμού ή συμπίεσης προκαλεί την εμφάνιση της τάσης διάτμησης στο υλικό. Τα διατμητικά φορτία συνίστανται στην εφαρμογή φορτίων παράλληλων προς την επιφάνεια του υλικού, ενώ η παραμόρφωση που προκύπτει είναι γωνιώδης. Οι κλινικές μελέτες δείχνουν ότι τα κατάγματα που οφείλονται σε δυνάμεις διάτμησης είναι συνηθέστερα σε περιοχές με μεγάλο ποσοστό σπογγώδους οστού, όπως είναι η περιοχή των κνημιαίων κονδύλων.

Κατά την στρέψη το οστό τείνει να περιστραφεί γύρω από έναν κεντρικό άξονα και στο εσωτερικό του αναπτύσσονται στροφικές ροπές. Επίσης αναπτύσσονται διατμητικές πιέσεις και παραμορφώσεις σε επίπεδα κάθετα και παράλληλα προς τον άξονα στρέψης, καθώς και συμπιεστικές και διατμητικές πιέσεις και παραμορφώσεις σε επίπεδα διαγώνια προς τον ίδιο άξονα.

#### **4-2: Καμπύλη Φορτιού-Παραμόρφωσης**

Οι ιδιότητες του οστού ως υλικό γίνονται αρχικά αντιληπτές με την φόρτιση του και καταγραφή της καμπύλης φορτιού-παραμόρφωσης. Η κλήση της καμπύλης αποκαλείται ακαμψία (Young's modulus of Elasticity). Ουσιαστικά ένα τμήμα της καμπύλης αναφέρεται στην ικανότητα των οστών να προσαρμόζονται στο φορτίο-τάση που δέχονται μέσω αναστρέψιμης παραμόρφωσης (ελαστική περιοχή) και μετάπτωση τους στο σημείο, όπου η παραμόρφωση είναι πλέον μη αναστρέψιμη (πλαστική περιοχή). Εάν η φόρτιση επιμείνει, το υλικό υφίσταται πλήρη μηχανική αποτυχία και τελικά θραύση, ονομάζοντας το αντίστοιχο φορτίο παραμορφωτικό φορτίο και την παραμόρφωση που δημιουργείται παραμόρφωση θραύσης.



Εικόνα 4-2: Η καμπύλη φορτίου παραμόρφωσης.  $F_{max}$ , το μέγιστο φορτίο και  $S_{max}$ , η μέγιστη παραμόρφωση. Η ακαμψία του γραμμικού τμήματος της καμπύλης εκφράζει την ακαμψία του υλικού. (τροποποίηση από Γιαννακόπουλος 2008<sup>(35)</sup>)

Επειδή οι εμβιομηχανικές ιδιότητες των οστών εξαρτώνται από το μέγεθος, το σχήμα, την πυκνότητα και την μάζα τους, για να είναι δυνατή η σύγκριση διαφορετικών μελετών μεταξύ τους έγινε εισαγωγή των εννοιών της τάσης και της μήκυνσης.

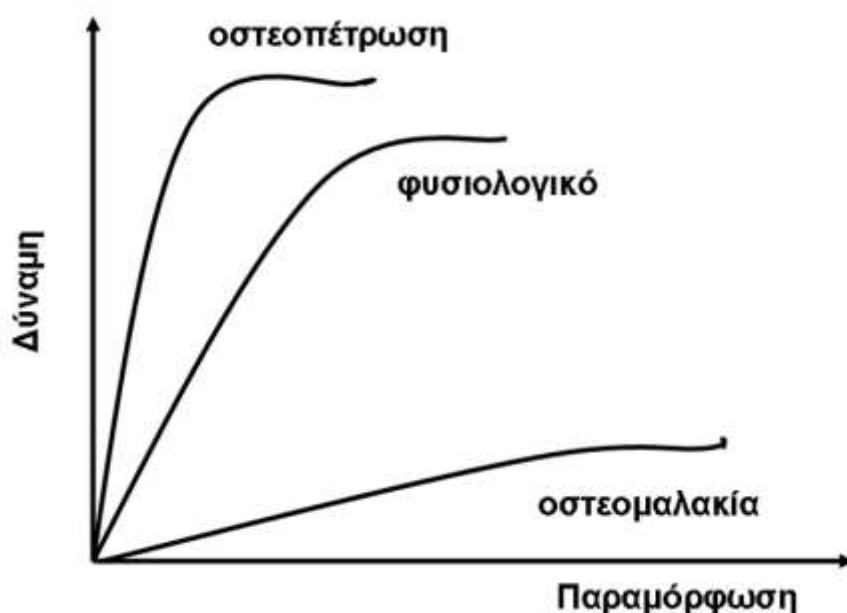
Η δύναμη η οποία εφαρμόζεται σε ένα υλικό ανά μονάδα αρχικής επιφάνειας του ορίζεται ως τάση. Η τάση μπορεί να αφορά σε δυνάμεις ελκυσμού ή συμπίεσης.

Η μήκυνση (strain) είναι η μεταβολή του μήκους ενός υλικού σε σχέση με το αρχικό του μήκος. Ένα υλικό όταν υφίσταται την επίδραση μιας εξωτερικής δύναμης είναι να βραχυνθεί ή να επιμηκυνθεί<sup>(35)</sup>. Πρόκειται για παράμετρο χωρίς διαστάσεις και εκφράζεται ως ποσοστό (%). Το οστό όταν συμπιέζεται δημιουργείται μήκυνση περίπου 0.3% ενώ μηχανική αποτυχία παρουσιάζεται

στο 0.7%. Σε φορτία ελκυσμού η μέγιστη μήκυνση που είναι ανεκτή από ένα οστό είναι 1.2% και σε διατμητικά φορτία στο 1.5%.

Η τάση και η μήκυνση δεν εξαρτώνται από το σχήμα και το μέγεθος του οστού επιτρέποντας έτσι την σύγκριση διαφορετικών μελετών μεταξύ τους, καθώς και την σύγκριση των ιδιοτήτων διαφορετικών οστών. Όταν πραγματοποιείται μηχανικός έλεγχος ενός οστού με εφαρμογή δυνάμεων ελκυσμού και συμπίεσης καταγράφεται η καμπύλη τάσης-μήκυνσης, η οποία έχει το ίδιο σχήμα με την καμπύλη φορτίου-παραμόρφωσης.

Η ακαμψία εξαρτάται από την σχετική περιεκτικότητα σε κολλαγόνο και κρυστάλλους και τη μεταξύ τους αναλογία. Έτσι οστά με παθολογικά χαμηλή επιμετάλλωση, όπως για παράδειγμα στη νόσο της οστεομαλακίας, έχουν μεγάλη ελαστικότητα, καθιστώντας το οστό όλκιμο, αυξάνοντας έτσι την πλαστική του παραμόρφωση. Επειδή είναι όμως μαλακά υφίστανται θραύση με χαμηλότερη δύναμη σε σύγκριση με φυσιολογικά. Αντίθετα, οστά με παθολογικά υψηλή επιμετάλλωση, όπως στη νόσο της οστεοπέτρωσης, αντέχουν υψηλά φορτία (δυνάμεις), αλλά σπάζουν επίσης εύκολα διότι δεν μπορούν να απορροφήσουν το ίδιο ποσό ενέργειας όσο τα φυσιολογικά, που έχουν μεγαλύτερη ελαστικότητα.

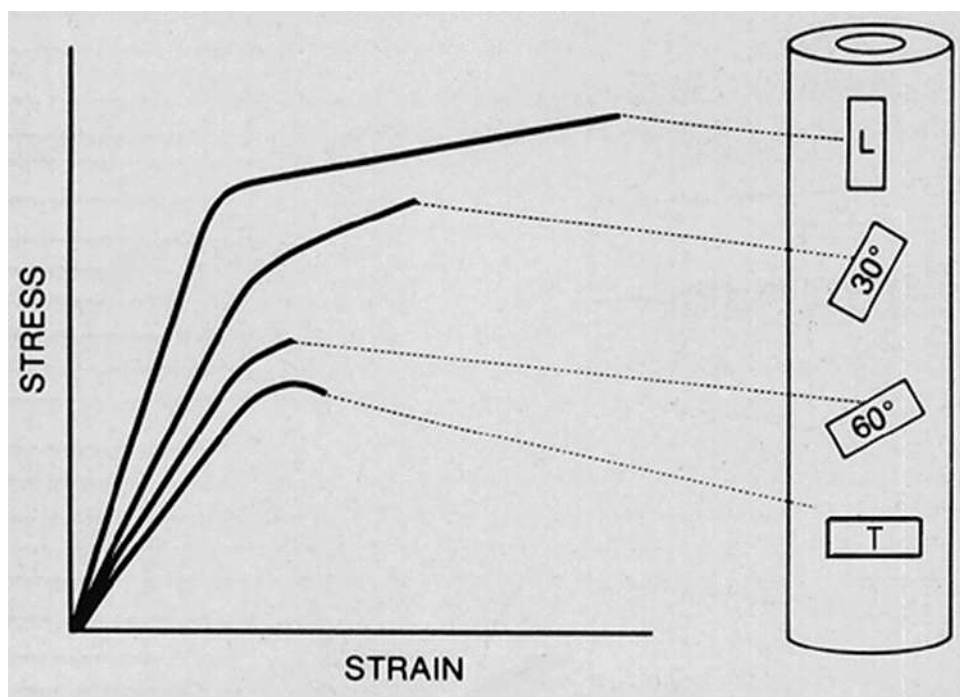


Εικόνα 4-3: Η καμπύλη φορτίου παραμόρφωσης σε δείγματα από φυσιολογικό οστό και από οστό που πάσχει από οστεοπέτρωση και οστεομαλακία. Το οστεοπετρωτικό οστό έχει ψαθυρή συμπεριφορά, γιατί ενώ παρουσιάζει μεγάλη αντοχή στην φόρτιση

υφίσταται θραύση νωρίτερα από το φυσιολογικό. Σε αντίθεση το οστό που πάσχει από οστεομαλακία, ενώ παρουσιάζει μικρότερη οστική αντοχή στην φόρτιση, παραμορφώνεται πολύ περισσότερο από το φυσιολογικό οστό πρώτου αυτό αποτύχει μηχανικά, συμπεριφορά όλκιμου υλικού. (τροποποιημένη από Γιαννακόπουλο 2007<sup>(35)</sup>)

Επίσης, η μείωση της ποσότητας και των δεσμών μεταξύ των ινών κολλαγόνου επηρεάζει σημαντικά την μηχανική αντοχή του οστού. Πέρα από το κολλαγόνο, οι μεταβολές στο ανόργανο τμήμα του οστίτη ιστού και ιδίως στους κρυστάλλους υδροξυαπατίτη μειώνουν την οστική αντοχή<sup>(35)</sup>.

Το οστό σαν υλικό (σπογγώδες και φλοιώδες) είναι ανισότροπο, που σημαίνει ότι παρουσιάζει διαφορετικές ιδιότητες σε διαφορετικές κατευθύνσεις. Επομένως, υπάρχουν διακυμάνσεις στην αντοχή και στην ακαμψία του ανάλογα με τον τύπο της φόρτισης, καθώς και με τον προσανατολισμό του δείγματος που εξετάζεται (επιμήκης ή εγκάρσιος). Σε γενικές γραμμές το οστό προσαρμόζει την μέγιστη αντοχή και ακαμψία του με βάση την κατεύθυνση των συνηθέστερα εφαρμοζόμενων φορτίων. Έτσι το φλοιώδες οστόν εμφανίζει την μεγαλύτερη αντοχή του στον επιμήκη άξονα.



Εικόνα 4-4: Η ανισοτροπική συμπεριφορά του φλοιώδους οστού στον άξονα ανθρώπινου μηριαίου μετά την εφαρμογή φορτίων. Η κατεύθυνση της εφαρμογής του

φορτίου- Επιμήκης άξονας (L), κλίση 30°, κλίση 60°, Εγκάρσιος άξονας (T).

Παρατηρείται η ανισότροπη συμπεριφορά του φλοιώδους οστού σε σχέση με την κατεύθυνση του ασκούμενου φορτίου, με την μεγαλύτερη αντοχή να εμφανίζεται στον επιμήκη του άξονα. (Τροποποίηση κατά Frankel VH 1980<sup>(36)</sup>)

Ως προς τον τύπο του εφαρμοζόμενου φορτίου, τα οστά έχουν μεγαλύτερη αντοχή στα συμπιεστικά φορτία και μικρότερη αντοχή σε διατμητικές φορτίσεις, αυτή η ιδιότητα τους φαίνεται ότι αποδίδεται στο ότι οι οστεώνες είναι εγκάρσια ισότροπες κατασκευές (έχουν διαφορετικές ιδιότητες στους δύο από τους τρεις άξονες)<sup>(35)</sup>.

## **5. Κεφάλαιο 5: Μέθοδοι οστικής πυκνομετρίας**

Στην Ιδιοπαθή οστεοπόρωση (μετεμμηνοπαυσιακή ή αντρική) υπάρχουν ελάχιστες αποδείξεις ως τώρα για το πώς μεταβάλλονται οι ιδιότητες του υλικού του οστίτη ιστού. Ένας βασικός περιορισμός αποτελεί ότι η μελέτη in vivo του οργανικού και ανόργανου στοιχείου γίνεται με ειδικές και ιδιαίτερα απαιτητικές τεχνικές, οι οποίες βασίζονται στην μελέτη οστικού τεμαχίου κατόπιν βιοψίας.

### **5-1: Μικροραδιογραφία**

Η μικροραδιογραφία ήταν η πρώτη τεχνική που απεικόνισε και ποσοτικοποίησε την τοπική εναλλαγή των ανόργανων στοιχείων στο σπογγώδες και φλοιώδες οστόν, εμφάνιζε ότι τα νεοσχηματισμένα βασικά πολυκυτταρικά διαμερίσματα εμφανίζουν μια χαμηλότερη περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα<sup>(37)</sup>.

### **5-2: Απλή απορρόφηση φωτονίων (Single Photon Absorptiometry, SPA)**

Η μέθοδος αρχικά περιγράφηκε από τους Cameron και Sorensen το 1963. Πρόκειται για μια μέθοδο η οποία χρησιμοποιεί ως πηγή φωτονίων το ισότοπο I-125 με χρόνο ημιζωής τις 60 ημέρες. Ο μηχανισμός λειτουργίας της βασίζεται στην διέλευση φωτονίων υψηλής ενέργειας εντός του ανθρώπινου σώματος. Στην συνέχεια καταμετρείται η ενέργεια των φωτονίων που απορροφάται. Το ποσοστό της ενέργειας αυτής είναι ανάλογο με την

περιεκτικότητα του οστού σε ανόργανα στοιχεία. Κύριο μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί το γεγονός ότι μεγάλο ποσοστό ενέργειας απορροφάται από τα μαλακά μόρια, ως εκ τούτου έχουμε μη αξιόπιστα αποτελέσματα. Ειδικά εάν θέλουμε να ελέγξουμε περιοχές με πληθώρα μαλακών μορίων όπως σπονδυλική στήλη και ισχία. Πλεονέκτημα της είναι η χρήση χαμηλών δόσεων ακτινοβολίας.

Σήμερα η μέθοδος έχει αντικατασταθεί κυρίως από την απορροφησιμετρία μονοενεργειακών φωτονίων από ακτίνες X (Single-energy X-ray absorptiometry, SXA) για μετρήσεις που αφορούν τον περιφερικό σκελετό (πτέρνα και καρπό), επειδή ακριβώς είναι εύκολη στην χρήση της και έχει την ικανότητα της επαναληψιμότητας. Με την SXA αποφεύγουμε την έκθεση σε ραδιενεργές πηγές ενέργειας. Απαιτεί βύθιση του άκρου σε λουτρό γεμάτο με νερό και μετρά την οστική μάζα σε περιφερική οστά, όπως τα οστά του αντιβραχίου και του άκρου ποδός<sup>(38)</sup>.

### **5-3: Διπλή Απορρόφηση Φωτονίων (Dual Photon Absorptiometry, DPA)**

Πρόκειται για τροποποίηση της μεθόδου SPA. Σε αυτήν την μέθοδο χρησιμοποιείται ένα ραδιοϊσότοπο όπου εκπέμπει φωτόνια δύο ενεργειών. Μια δέσμη υψηλότερης και μια χαμηλότερης ενέργειας. Η δέσμη χαμηλότερης ενέργειας απορροφάται κυρίως από τα μαλακά μόρια, ενώ αντίθετα η δέσμη υψηλότερης ενέργειας απορροφάται κυρίως από το οστό. Με αυτόν τον τρόπο η μέθοδος αποτελεί εξέλιξη της SPA, όπου η απορρόφηση των φωτονίων γινόταν χωρίς διάκριση, τόσο από μαλακούς ιστούς όσο και από οστό. Σαν πηγή φωτονίων χρησιμοποιείται το ραδιοϊσότοπο Gd-153 που έχει χρόνο ημιζωής 242 ημέρες. Η τεχνική αυτή αναπτύχθηκε το 1966 και χρησιμοποιήθηκε για μετρήσεις της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου.

Σήμερα εφαρμόζεται για τη διάγνωση της πρώιμης οστεοπόρωσης, για τον υπολογισμό του παράγοντα κινδύνου κατάγματος που έχει ένα άτομο και για την επίδραση που μπορεί να έχει μία πάθηση ή μία θεραπεία στο ποσό της οστικής μάζας. Πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι προσμετράται η ικανότητα εκτίμησης ακόμα και μικρών μεταβολών της οστικής μάζας, καθώς



και ότι παρακάμπτει την λάθος απορρόφηση φωτονίων από τα μαλακά μόρια. Μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι οι μετρήσεις επηρεάζονται από τοπικές παθήσεις της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, μεταλλικά αντικείμενα, εμφυτεύματα και η λήψη βαρίου<sup>(38)</sup>.

#### **5-4: Ποσοτική Υπερηχογραφία ( Quantitative Ultrasound, QUS)**

Η QUS χρησιμοποιείται την τελευταία δεκαετία για τον έλεγχο της οστικής πυκνότητας. Στηρίζεται στην αρχή του πομπού και του δέκτη. Ουσιαστικά μετρά την ταχύτητα μετάδοσης των ηχητικών σημάτων, όπως διέρχονται διαμέσου των ιστών. Οι μετρήσεις γίνονται στην πλειονότητα τους στο οπίσθιο τμήμα της πτέρνας και λιγότερο στην άπω μετάφυση των εγγύς φαλάγγων. Πλεονεκτήματα αποτελούν το χαμηλό κόστος και η μηδενική έκθεση σε ακτινοβολία. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνονται η απουσία μεγάλης βάσης δεδομένων νεαρών ατόμων αναφοράς, η ακαταλληλότητα της μεθόδου για την διάγνωση και τον έλεγχο της οστεοπόρωσης σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 65 χρονών, ο σημαντικός αριθμός ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων<sup>(39)</sup>.

#### **5-5: Μέθοδος της Απορροφησιομετρίας Διπλοενεργειακής Δέσμης Ακτινών Χ (Dual Energy X-Ray Absorptiometry: DEXA)**

Παγκοσμίως θεωρείται η μέθοδος εκλογής για την μέτρηση της οστικής πυκνότητας. Η μέθοδος χρησιμοποιεί τις δυνατότητες και τα πλεονεκτήματα των ακτινών Χ. Συγκεκριμένα βασίζεται σε λυχνία παραγωγής ακτίνων Χ υψηλής τεχνολογίας με σταθερό δυναμικό λειτουργείας, όπως είναι γνωστό έχουν πολύ μεγαλύτερη διάρκεια ζωής από ότι οι ραδιενεργές πηγές<sup>(40)</sup>.

Η μέθοδος αυτή εκτιμά την περιεκτικότητα του οστού σε μεταλλικά στοιχεία, επομένως εκτιμά έμμεσα τον υπολογισμό της οστικής πυκνότητας. Ο υπολογισμός της οστικής μάζας είτε γίνεται με ταυτόχρονη δίοδο της ακτινοβολίας από γνωστής πυκνότητας ομοιώματα (phantoms), ή με την επίλυση ειδικών εξισώσεων.

Ως ανατομική θέση μέτρησης προτιμάται η οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (Ο1-Ο4 ή Ο2-Ο4). Αποκλείονται οι σπόνδυλοι που φέρουν artifact ή εντοπισμένη αλλοίωση. Ως ιδανική μέτρηση θεωρείται αυτή των τεσσάρων

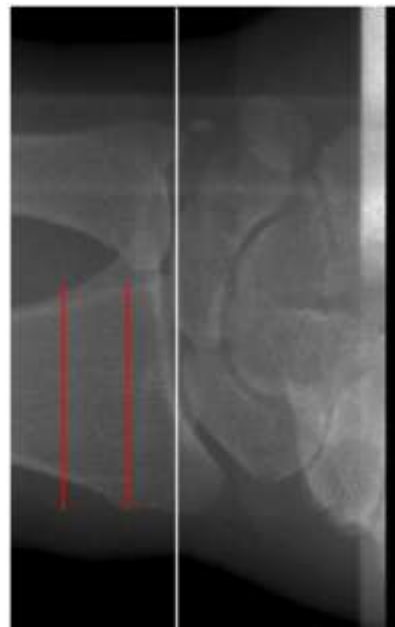
οσφυϊκών σπονδύλων, μπορούν να μετρηθούν και λιγότεροι ποτέ όμως δεν μετράτε μόνο ένας<sup>(41)</sup>. Μια ακόμα περιοχή που χρησιμοποιείται για εξέταση είναι ο αυχέννας του μηριαίου. Εδώ προτιμώνται οι μετρήσεις στο μη επικρατές ισχίο. Επίσης εξετάζεται το περιφερικό τμήμα της κερκίδας-ωλένης (Peripheral Dual Energy X-ray Absorptiometry, pDXA), όπου χρησιμοποιείται όταν υπάρχει αδυναμία μέτρησης στο ισχίο, στην Ο.Μ.Σ.Σ. και στην περίπτωση υπέρβαρου ασθενούς. Η συγκεκριμένη περιοχή ελέγχεται για πιθανό κίνδυνο κατάγματος και όχι ως περιοχή μέτρησης για την παρακολούθηση της οστικής πυκνότητας<sup>(41)</sup>. Τέλος η ολόσωμη μέτρηση παρουσιάζει συνολικά, αλλά και κατά τμήματα την οστική πυκνότητα, καθώς και τις τιμές της οστικής μάζας.

Πλεονεκτήματα της μεθόδου αποτελούν η ταχεία και χωρίς μεγάλη έκθεση σε ακτινοβολία μέτρηση της οστικής πυκνότητας, καθώς και η ύπαρξη φίλτρου Καισίου. Αποτέλεσμα της ύπαρξης του φίλτρου είναι η ταυτόχρονη παραγωγή φωτονίων σε δύο λεπτές ενεργειακές ζώνες. Έτσι αυξάνεται η χωρική διακριτικής ικανότητας της μεθόδου, ενώ μειώνεται η ακτινολογική επιβάρυνση του εξεταζόμενου. Τα αρνητικά της είναι ότι η μέτρηση οστικής πυκνότητας με την μέθοδο DXA δεν αποδίδει καθόλου πληροφορίες για το οργανικό στοιχείο του οστού και επίσης μας πληροφορεί έμμεσα και σε επίπεδο οργάνου και όχι ιστού για την επιμετάλλωση και καθόλου για την σχετική αναλογία οργανικού προς ανόργανο στοιχείου ή το είδος της επιμετάλλωσης (ετερογενής–ομοιογενής). Τέλος, δεν παρέχει πληροφορίες που αφορούν την γεωμετρική κατανομή και την σύνθεση του φλοιώδους και του σπογγώδους οστού και οι μετρήσεις επηρεάζονται από τα παρακείμενα μαλακά μόρια<sup>(42)</sup>.

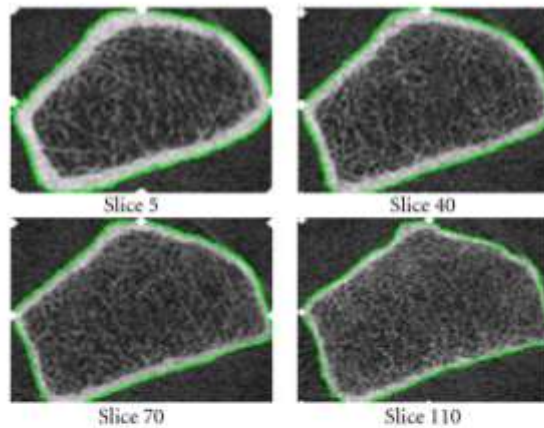
## **5-6: Περιφερική Ποσοτική Υπολογιστική Τομογραφία ( peripheral Quantitative Computed Tomography, pQCT)**

Πρόκειται για μικρών διαστάσεων πρώτης γενεάς αξονικό τομογράφο (μονής τομής ή πολυτομικό/hr-pQCT). Τα πρώτα p-QCT είχαν περιορισμένη δυνατότητα εφαρμογών και χρησίμευαν αποκλειστικά για χρήση στο αντιβράχιο ή στην κνήμη<sup>(43)</sup>. Η ανάγκη διερεύνησης των ιδιοτήτων ολόκληρου του οστίτη ιστού οδήγησε σε εξέλιξη των p-QCT και την δημιουργία του ΧCT

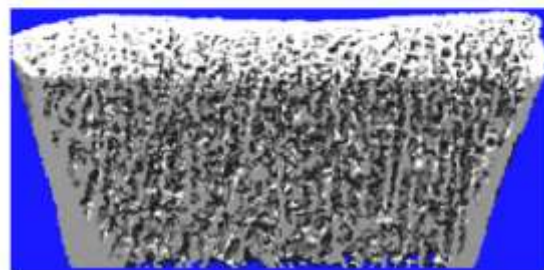
3000, όπου μπορεί να μετρά όλα τα τμήματα του περιφερικού σκελετού εκτός της σπονδυλικής στήλης.



(a)



(b)



(c)

**Εικόνα 5-1: (a) Ακτινογραφία που απεικονίζει την ακριβή θέση που διενεργείται η HR-pQCT στην περιφερική κερκίδα. Η λευκή γραμμή βρίσκεται στο εγγύς επίπεδο της αρθρικής επιφάνειας και οι κόκκινες γραμμές είναι στο επίπεδο των τομών που έχουν ληφθεί από το οστό (b) Εγκάρσιες τομές που έχουν ληφθεί από το περιφερικό άκρο**

της κερκίδας (c) Αντιπροσωπευτική 3D απεικόνιση. Εικόνες ελήφθησαν χρησιμοποιώντας το αρχικό πρωτότυπο του σαρωτή HR-pQCT. (τροποποιημένη από Joshua Farr 2015<sup>(44)</sup>)

Χαρακτηριστικό του p-QCT είναι ότι πραγματοποιεί ξεχωριστές μετρήσεις για το σπογγώδες και το φλοιώδες οστό και εκτίμα τις γεωμετρικές παραμέτρους του οστού. Έτσι η μέθοδος μετρά τη μέση τιμή της οστικής πυκνότητας (BMD), καθώς και την ογκομετρική ποσότητα της οστικής μάζας (BMC). Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε  $\text{mg}/\text{cm}^3$ .

Οι μετρήσεις με p-QCT παρέχουν δείκτες που περιγράφουν την οστική αντοχή και προδιάθεση του σκελετού να υποστεί κάταγμα. Ανάμεσα τους οι πιο διαδεδομένοι είναι οι δείκτες SSIp (stress strain index, εξαρτώμενο από το μέτρο ελαστικότητας, την ογκομετρική πυκνότητα και την επιφάνεια διατομής του οστού) και BSI (bone strength index)<sup>(42, 45)</sup>.

Δυνατότητες της μεθόδου είναι η εκτίμηση του σπογγώδους οστού, η εκτίμηση της οστικής μάζας, η μέτρηση της αντοχής στην συμπίεση, η παροχή δεικτών σχετικών με την αντοχή στην κάμψη και στην στρέψη και τέλος η εκτίμηση της ποιότητας του οστού.

Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου συμπεριλαμβάνονται επίσης η χαμηλή δόση ακτινοβολίας που ασκείται σε μεμονωμένες περιοχές, η ξεχωριστή μελέτη του σπογγώδους και του φλοιώδους οστού, η αυξημένη ευαισθησία και επαναληψιμότητα και τέλος το p-QCT κάνει εφικτή την έρευνα της οστικής αρχιτεκτονικής και αντοχής του οστού. Μειονεκτήματα αποτελούν η αδυναμία μετρήσεων στην σπονδυλική στήλη και το ακριβό κόστος εξοπλισμού.

## **5-7: Νεότερες Μέθοδοι μελέτης των ιδιοτήτων των οστών**

Τις τελευταίες δεκαετίες νέες μέθοδοι έχουν προστεθεί για την διερεύνηση των ιδιοτήτων του οστίτη ιστού. Έτσι ποιο εξελιγμένες και ευαίσθητες τεχνικές είναι η quantitative backscattered electron imaging (qBEI), η synchrotron radiation micro computed tomography (SRμCT) καθώς και η Bone mineralization density distribution (BMDD) η οποία μετρά το ποσοστό από τα ανόργανα στοιχεία που περιέχει η θεμέλιος ουσία του οστού.

## **6. Κεφάλαιο 6: Αλλαγές που Επιφέρει η Ιδιοπαθής Οστεοπόρωση στην Θεμέλια Ουσία του Οστού**

### **6-1: Οι επιπτώσεις των Μη Κολλαγονούχων Πρωτεϊνών στην μείωση της οστικής αντοχής**

Η οστική πυκνότητα (BMD) δεν μπορεί, αξιόπιστα από μόνη της, να προβλέψει τον κίνδυνο κατάγματος ή τη μείωση της οστικής αντοχής. Ως εκ τούτου, και άλλοι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ποιότητας των οργανικών συστατικών της θεμέλιας ουσίας και της αλληλεπίδρασης τους, μπορεί να αποτελέσουν στοιχεία καίριας σημασίας για την κατανόηση της αντοχής του οστού.

Νεοεμφανιζόμενες έρευνες παρουσιάζουν εκτός από κολλαγόνο, ορισμένες μη κολλαγονούχες πρωτεΐνες (noncollagenous proteins, NCPs) να έχουν πολύ σημαντικό ρόλο στην δομή του οστού σαν κατασκευή, καθώς και να επηρεάζουν τις εμβιομηχανικές του ιδιότητες.

Έως τώρα οι επιμεταλλωμένες ίνες κολλαγόνου θεωρούνταν ως το πιο σημαντικό στοιχείο από το οποίο εξαρτώνται οι εμβιομηχανικές ιδιότητες του οστού, επειδή ακριβώς παρέχουν την ελαστικότητα και μεγάλο τμήμα της αντοχής του. Σήμερα, η μέτρηση της οστικής πυκνότητας, με βάση τα ανόργανα συστατικά του οστού, χρησιμοποιείται για να προβλέψει τον καταγματικό κίνδυνο και για να εκτιμήσει την ανταπόκριση στην θεραπεία. Παρόλα αυτά, παρά τη συσχέτιση μεταξύ μειωμένης οστικής μάζας και του αυξημένου κινδύνου κατάγματος, υπάρχει μια γκρίζα ζώνη στην οστική πυκνότητα (BMD) μεταξύ ασθενών με φυσιολογικό και αυξημένο καταγματικό κίνδυνο<sup>(46)</sup>. Επιπλέον, ένα μικρό ποσοστό των ασθενών που υποβάλλονται σε μακροχρόνια θεραπεία με διφωσφονικά παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για άτυπα κατάγματα του μηριαίου παρά την αυξημένη BMD<sup>(47, 48)</sup>.

Όπως αναφέρθηκε η εκτίμηση της BMD βασίζεται κυρίως στην μέθοδο DEXA, μια τεχνική η οποία παρέχει περιορισμένες πληροφορίες για την δομή του οστού σαν υλικό, όσο και για την θεμέλιο ουσία του. Άλλες μέθοδοι, όπως η p-QCT και ο μαγνητικός συντονισμός (MR) παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την αρχιτεκτονική του οστού, αλλά το κόστος τους καθιστά απαγορευτική

την ευρεία χρήση τους. Πρέπει να αναφερθεί ότι καμία από τις παραπάνω τεχνικές δεν είναι ικανή να μελετήσει τις αλλαγές της ποιότητας της θεμελίου ουσίας, που προκύπτουν από μεταβολές του οργανικού τμήματος της. Αυτές οι μεταβολές αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που καθορίζουν το όριο ελαστικότητας και την μηχανική αποτυχία του οστού<sup>(49)</sup>.

Η υποβάθμιση της ποιότητας του οστού που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ευθραυστότητας του, δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά σε ένα στοιχείο των οστών, αλλά αποτελεί αθροιστικό αποτέλεσμα των αλλαγών στο οργανικό τμήμα του οστού, στο κολλαγόνο αλλά και στις μη κολλαγονικές πρωτεΐνες (NCPs). Οι NCPs ρυθμίζουν την συγκρότηση της θεμέλιας ουσίας και υφίστανται αλλαγές κατά την διάρκεια του γήρατος, ασθενειών αλλά και κατά την διάρκεια λήψης αντιστεοπορωτικών φαρμάκων<sup>(50, 51)</sup>.

Η θεμέλια ουσία περιέχει περίπου 180 με 200 μη κολλαγονικές πρωτεΐνες. Μπορούμε να τις κατατάξουμε σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Η πρώτη περιλαμβάνει πρωτεΐνες που έχουν πρωτεύοντα ρόλο στις δομικές και μηχανικές ιδιότητες του οστού (πίνακας 1). Η δεύτερη ρυθμίζει τη λειτουργία οστικών κυττάρων αλληλοεπιδρώντας με κυτταρικούς υποδοχείς, πρωτεάσες, ορμόνες, πρωτεογλυκάνες και κολλαγόνο (πίνακας 2). Κάποιες πρωτεΐνες έχουν πολλαπλούς ρόλους και δεν μπορούν να κατηγοριοποιηθούν (π.χ. οστεοκαλσίνη [osteocalcin, OC] ή οστεοποντίνη [osteopontin, OPN]).

Όνομα πρωτεΐνης	Λειτουργία
<u>Κολλαγονικές πρωτεΐνες :</u> Τύπου I  Τύπος III  Τύπος V	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ο πιο άφθονος τύπος κολλαγόνου στο οστό, σχηματίζει ικρίωμα για την εναπόθεση του ανόργανου τμήματος του, δεσμεύει μια σειρά πρωτεϊνών που παίζουν διαφορετικούς ρόλους στην θεμέλια ουσία του.</li> <li>• Σχηματίζει ίνες, ρυθμίζει τη διάμετρο των ινών.</li> <li>• Σχηματίζει ίνες, έχει το ρόλο πρότυπου για τον σχηματισμό του κολλαγόνου τύπου I.</li> </ul>

<p>Τύπος VI</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Σχηματίζει αναδιπλούμενα μικροϊνίδια, παρενθέτει πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας των οστών.</li> </ul>
<p><u>Μη-κολλαγονικές πρωτεΐνες (NCPs) :</u></p> <p>Οστεοκαλσίνη (Osteocalcin, OC)</p> <p>Οστεονεκτίνη (Osteonectin, ONT)</p> <p>Φιμπρονεκτίνη (Fibronectin)</p> <p>Θρομβοσπονδίνη-2 (Thrombospondin-2 TSP2)</p> <p>Φιμπριλλίνες (Fibrillins, FBN)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μια πολυλειτουργική πρωτεΐνη. Ρυθμίζει την οστική απορρόφηση και εναπόθεση, σχηματίζει οστεοειδές μαζί με το κολλαγόνο τύπου I, ρυθμίζει την οστική επιμετάλλωση.</li> <li>• Πολυλειτουργική πρωτεΐνη, ενισχύει την οστική ανακατασκευή, ρυθμίζει την διάμετρο των ινών κολλαγόνου, έναρξη και ρύθμιση οστικής επιμετάλλωσης, ρύθμιση άωρων μεσεγχυματικών κυττάρων.</li> <li>• Πολυλειτουργική πρωτεΐνη, ρυθμίζει την διαφοροποίηση και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, έμμεση ρύθμιση επιμετάλλωσης μέσω σύνδεσης σε άλλες πρωτεΐνες τροποποιώντας την λειτουργία τους.</li> <li>• Ρύθμιση άωρων μεσεγχυματικών κυττάρων, συμμετέχουν στη ρύθμιση του σχηματισμού των κολλαγόνων μικροϊνιδίων.</li> <li>• Αλληλεπίδραση με TGF-β και BMPs .</li> </ul>
<p><u>Πρωτεΐνες SIBLING (Small Integrin-Binding Ligand N-Linked Glycoproteins</u></p> <p>Οστεοποντίνη (Osteopontin, OPN)</p> <p>Οστική σιαλοπρωτεΐνη (Bone</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πρωτεΐνη με πολλές λειτουργίες, ρυθμίζει την οστική απορρόφηση και εναπόθεση, μαζί με το κολλαγόνο τύπου I σχηματίζει το οστεοειδές, ρυθμίζει την επιμετάλλωση.</li> <li>• Ρυθμίζει την επιμετάλλωση.</li> </ul>

<p>sialoprotein BSP)</p> <p>Εξωκυττάρια φωσφογλυκοπρωτεΐνη της θεμέλιας ουσίας (Matrix extracellular protein, MEPE)</p> <p>Σιαλοπρωτεΐνη της οδοντίνης (Dentin sialophosphoprotein DSPP)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ρυθμίζει την επιμετάλλωση.</li> <li>• Ρύθμιση της οστικής επιμετάλλωσης και της οδοντίνης.</li> </ul>
--	--

**Πίνακας 6-1: Ομάδα I αποτελείται από βασικές εξωκυττάρια πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας, οι οποίες συμβάλουν σημαντικά στην δημιουργία ενός ικριώματος (οστεοειδές), πάνω στο οποίο γίνεται η εναπόθεση του ανόργανου στοιχείου του οστού και στηρίζονται οι εμβιομηχανικές ιδιότητες του. (τροποποίηση από Grażyna E. Sroga 2012<sup>(52)</sup>).**

Μη-κολλαγονική πρωτεΐνη	Βασικές λειτουργίες
<p><b><u>Αυξητικοί παράγοντες</u></b></p> <p>Μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας (Transforming Growth Factor-β, TGF-β ).</p> <p>Ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας -1 (Insulin-like Growth Factor, IGF-1).</p> <p>Οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες, BMP-2 (Bone morphogenetic proteins).</p> <p>BMP-3 (osteogenin).</p> <p>BMP-5</p> <p>BMP-6 (Vrg1, Dvr6)</p> <p>BMP-7 (OP1)</p> <p>BMP-8a (OP2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Οστική ανάπτυξη και διατήρηση.</li> <li>• Οστική ανάπτυξη και διατήρηση.</li> <li>• Ρύθμιση οστικής ανακατασκευής.</li> <li>• Αρνητική ρύθμιση οστικής μορφογένεσης.</li> <li>• Ανάπτυξη των άκρων, ρύθμιση μορφογένεσης οστού και χόνδρου.</li> <li>• Ρύθμιση οστικής μορφογένεσης.</li> <li>• Ρύθμιση οστικής αναγέννησης και επισκευής</li> </ul>



BMP-9 (GDF2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ρύθμιση οστικής μορφογένεσης.</li> </ul>
BMP-14	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ρύθμιση οστικής μορφογένεσης.</li> </ul>
BMP-16	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ρύθμιση οστικής ανακατασκευής και αναγέννησης.</li> <li>• Ρύθμιση οστικής ανακατασκευής και αναγέννησης.</li> </ul>
<p><b><u>SLRPs (small leucine-rich proteoglycans)</u></b></p> <p>Διγλικάνη (Biglycan, SLRP, PG-I)</p> <p>Δεκορίνη (Decorin, PG-II)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ρύθμιση κορυφαίας οστικής μάζας,</li> <li>• Ρύθμιση διαμέτρου κολλαγόνων ινιδίων, προστασία τους από της πρωτεάσες.</li> </ul>

**Πίνακας 6-2: Οι βασικές μη-κολλαγονικές πρωτεΐνες της ομάδας 2 και οι βασικές λειτουργίες τους (τροποποίηση από Grażyna E. Sroga 2012<sup>(52)</sup>).**

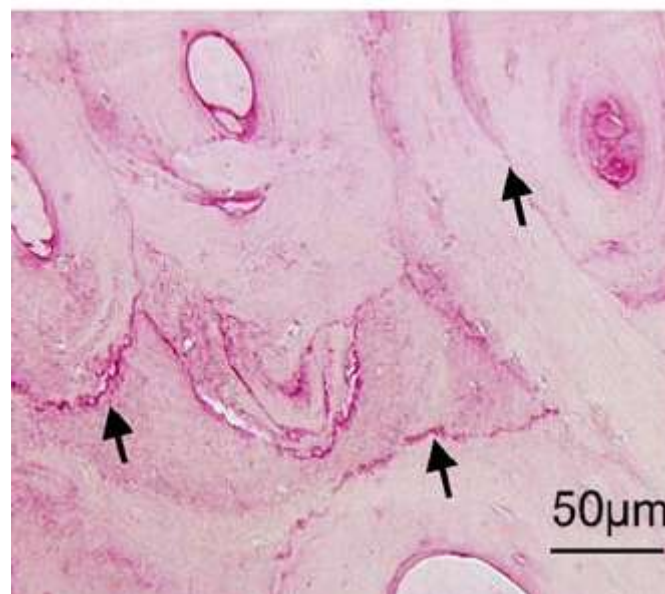
Οι μη κολλαγονικές πρωτεΐνες αποτελούν συνολικά ένα 10% του οργανικού τμήματος της θεμέλιας ουσίας<sup>(53)</sup>. Ένας αριθμός από NCPs αλληλοεπιδρά με τις ίνες κολλαγόνου και μπορεί να λειτουργήσουν σαν “κόλλα” αυξάνοντας την αντίσταση στην μηχανική αποτυχία του οστού. Οι NPCs ρυθμίζουν την ωρίμανση και ανάπτυξη των κρυστάλλων, καθώς και το σχήμα τους<sup>(54)</sup>. Έτσι εμπλέκονται άμεσα στον σχηματισμό βασικού στοιχείου δόμησης του σκελετού, των επιμεταλλωμένων ινών κολλαγόνου.

### **6-1-1: Οστεοποντίνη (Osteopontin, OPN)**

Η OPN είναι μία από τις πιο άφθονες μη-κολλαγονικές πρωτεΐνες της θεμέλιου ουσίας των οστών (1% με 2% από το συνολικό 10% των NCPs στο

υγιές οστό). Εκφράζεται σε μεγάλες ποσότητες από το οστό αλλά και από άλλα όργανα. Φαίνεται ότι έχει ποικίλη δράση και εμπλέκει τόσο φυσιολογικές όσο και παθολογικές διεργασίες που περιλαμβάνουν: την επιμετάλλωση, την φλεγμονώδη διαδικασία, την στρατολόγηση λευκοκυττάρων αλλά και την κυτταρική επιβίωση. Ενώ οι περισσότερες μη-κολλαγονικές πρωτεΐνες είναι ομοιόμορφα κατανεμημένες στο οστό, έχουν παρατηρηθεί μεγάλες ποσότητες της οστεοποντίνης στις γραμμές τσιμέντου μεταξύ των οστεώνων κατά την διάρκεια της οστικής ανακατασκευής<sup>(55)</sup>.

### Osteopontin



**Εικόνα 6-1: Χρώση της OPN μετά από ανοσοεπισήμανση, φανερώνει μεγάλη συγκέντρωση της στις γραμμές τσιμέντου, στις διαχωριστικές γραμμές μεταξύ των οστεώνων (βέλη), στο πεταλιώδες (lamellar) οστού (τροποποιημένη κατά Jahnhen-Dechent 2008<sup>(56)</sup>)**

Στο οστό, η οστεοποντίνη δρα συγκολλητικά μεταξύ των μικροινιδίων του κολλαγόνου, αποτελώντας έτσι έναν επιπρόσθετο αμυντικό μηχανισμό για την αποτροπή των μικροκαταγμάτων που οδηγούν στην μηχανική αποτυχία μέσω του διαχωρισμού των επιμεταλλωμένων ινιδίων του. Αυτή η προστατευτική δράση, βασίζεται στην διάχυση ενέργειας μέσα από την ρήξη των αδύναμων ενδομοριακών δεσμών της πρωτεΐνης και της διάτασης. Οι ενδομοριακοί δεσμοί που υπάρχουν στην οστεοποντίνη είναι μεν ασθενείς, αλλά υπάρχουν σε πολύ μεγάλους αριθμούς, λόγω της αφθονίας της οστεοποντίνης στην

θεμέλια ουσία (0,1% με 0,2%) και το μεγάλο της σχετικά μέγεθος. Επομένως για σαν συμβεί μηχανική αποτυχία του οστού και κάταγμα θα πρέπει πρώτα οι μηχανικές πιέσεις να σπάσουν τους δεσμούς της οστεοποντίνης. Οι μοριακοί δεσμοί που διασπάστηκαν κατά την φόρτιση αναγεννώνται, γεγονός που επαναφέρει το οστό μερικά ή ολικά στα αρχικά επίπεδα αντοχής<sup>(52)</sup>.

Βιοχημικές μελέτες απέδειξαν ότι το νεοσχηματισμένο οστό σε σχέση με το παλαιότερο περιέχει 3 με 4 φορές περισσότερη οστεοποντίνη, ενδεικτικό τόσο της συμμετοχής της στην οστική ανακατασκευή, αλλά και της μείωσης της με την αύξηση της ηλικίας<sup>(57)</sup>. Μείωση της OPN συνεπάγεται και μειωμένη ικανότητα συγκράτησης των επιμεταλλωμένων ινιδίων κολλαγόνου μεταξύ τους κατά την επίδραση ενός φορτίου, με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της αντοχής του οστού. Είναι επίσης γνωστό ότι η οστεοποντίνη σε δομικό επίπεδο αλληλοεπιδρά με το κολλαγόνο, την οστεοκαλσίνη και άλλες NCPs. Η ηλικιοεξαρτώμενη μείωση της οστεοποντίνης έχει σαν αντίκτυπο να επηρεάζονται αυτές οι αλληλεπιδράσεις και σαν τελικό αποτέλεσμα να βλάπτεται η δομή και αρχιτεκτονική του οστού<sup>(58)</sup>.

#### **6-1-2: Οστεοκαλσίνη (osteocalcin ,OC) ή BGP (Bone Gla Protein)**

Η οστεοκαλσίνη αποτελεί την πιο άφθονη μη-κολλαγονική πρωτεΐνη της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και παράγεται αποκλειστικά από τους οστεοβλάστες<sup>(52)</sup>. Η πρωτεΐνη αυτή έχει πολλούς ρόλους στο οστό. Θεωρείται ρυθμιστής της αύξησης και του μεγέθους των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη. Επίσης μαζί με άλλες μη-κολλαγονικές πρωτεΐνες και κολλαγόνο σχηματίζουν το οστεοειδές, που πλέον είναι έτοιμο για επιμετάλλωση. Μελέτες πάνω σε επίμυες μας φανέρωσαν ότι η έλλειψη οστεοκαλσίνης έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένη οστική επιμετάλλωση, η οποία οφείλεται πιθανότατα σε αδυναμία ελέγχου του μεγέθους και της ωρίμανσης των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη, δημιουργώντας μεγαλύτερους σε μέγεθος και ακανόνιστους σε σχήμα κρυστάλλους<sup>(52)</sup>.

Πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι ο νεοσχηματιζόμενος οστίτης ιστός περιέχει πολύ περισσότερο οστεοκαλσίνη (όπως αναφέρθηκε παραπάνω) από παλαιότερα σχηματισμένη θεμέλιο ουσία<sup>(57)</sup>. Συγκεκριμένα, η ποσότητα της οστεοκαλσίνης είναι εικοσαπλάσια σε σχέση με το παλαιό οστό. Αιτία

αποτελεί ότι τόσο η οστεοποντίνη όσο και η οστεονεκτίνη ρυθμίζουν την οστική ανακατασκευή<sup>(52)</sup>, καθώς και ότι με το γήρας έχουμε ελάττωση της θεμέλιας ουσίας, με αποτέλεσμα μείωση της ποιότητας του οστού.

### **6-1-3: Οστεονεκτίνη (Osteonectin ON)**

Η οστεονεκτίνη είναι γνωστή ως και SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine). Πρόκειται για οικογένεια γλυκοπρωτεϊνών η οποία εκφράζεται στο οστό αλλά και σε άλλους ιστούς<sup>(59)</sup>. Η οστεονεκτίνη υποστηρίζει την οστική ανακατασκευή, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την αλληλεπίδραση των κυττάρων με το κολλαγόνο και την θεμέλιο ουσία.

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι το σύμπλοκο οστεονεκτίνη – κολλαγόνου τύπου I αυξάνει τη συγγένεια του με τους κρυστάλλους υδροξυαπατίτη και τα ελεύθερα ιόντα ασβεστίου. Επίσης το σύμπλοκο πιστεύεται ότι ξεκινά τη διαδικασία της επιμετάλλωσης του οστού<sup>(52)</sup>. Στα οστά, η πρωτεΐνη εντοπίζεται στο επιμεταλλωμένο δοκιδώδες οστό και παρουσιάζει μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στην θεμέλιο ουσία παρά στα κύτταρα του οστού<sup>(60)</sup>.

Σε μελέτες με επίμυες, όπου αδρανοποιήθηκε το γονίδιο που κωδικοποιεί την οστεονεκτίνη (ONT-/-), ενώ αρχικά δεν παρατηρήθηκαν εμφανείς ανωμαλίες, 1,5 μήνα μετά την γέννηση τους εμφάνισαν σοβαρή απώλεια του σπογγώδους οστού κυρίως στους σπονδύλους και στις μεταφύσεις των μακρών οστών (60% λιγότερο δοκιδώδες οστό σε σχέση με μάρτυρες επίμυες)<sup>(61)</sup>. Οι γενετικά τροποποιημένοι επίμυες παρουσίαζαν ελαττωμένη οστική πυκνότητα και όγκο, καθώς και διαταραχές στην μικροαρχιτεκτονική τους.

Στον άνθρωπο το φυσιολογικό σπογγώδες οστό έχει 20 με 40 φορές περισσότερη οστεονεκτίνη από το σπογγώδες<sup>(62)</sup>. Έτσι το δοκιδώδες οστό είναι πιο ευαίσθητο στις ηλικιοεξαρτώμενες μεταβολές της οστεονεκτίνης κατά το γήρας. Έχει περιγραφεί, ότι πολυμορφισμοί στα γονίδια της οστεονεκτίνης έχουν συσχετιστεί με χαμηλή οστική πυκνότητα, γεγονός που μπορεί να οδηγεί σε γενετική προδιάθεση στην ιδιοπαθή οστεοπόρωση<sup>(63)</sup>.

## 6-2: Αλλαγές στην δομή και τις μηχανικές ιδιότητες του κολλαγόνου λόγω γήρατος και οστεοπόρωσης

Όπως αναφέρθηκε ο τύπος 1 του κολλαγόνου είναι η βασική δομική πρωτεΐνη του οστού και αποτελεί το μεγαλύτερο ποσοστό της θεμέλιας ουσίας του. Ο τύπος 1 του κολλαγόνου αποτελείται από μόρια τροποκολλαγόνου που περιέχουν τρεις πολυπεπτιδικές αλυσίδες (α- αλυσίδες) οι οποίες σχηματίζουν μια τριπλή έλικα. Κάθε αλυσίδα είναι μια αριστερόστροφη έλικα η οποία χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση μίας μοναδικής αλληλουχίας αμινοξέων που περιλαμβάνει είτε την γλυκίνη – προλίνη –X είτε την γλυκίνη – X υδροξυπρολίνη, όπου X είναι ένα άλλο αμινοξύ (λυσίνη, αργινίνη).

Αυτή η μοναδική αλληλουχία από τα αμινοξέων των τριών πολυπεπτιδικών αλυσίδων, τους δίνει την δυνατότητα να περιτυλίγονται η μία γύρω από την άλλη με αριστερόστροφη φορά, δημιουργώντας έτσι μια τριπλή έλικα στην οποία η γλυκίνη βρίσκεται στο κέντρο της και τα υπόλοιπα αμινοξέα στην επιφάνεια της. Τα αμινοξέα επιφανείας της τριπλής έλικας, καθώς και αυτά που βρίσκονται στα N και C τελοπεπτιδικά της άκρα συμμετέχουν σε δύο διαφορετικά βιοχημικά μονοπάτια, που σκοπό έχουν να σχηματίσουν ομοιοπολικούς δεσμούς με τα γειτονικά μόρια τροποκολλαγόνου και να διευκολύνουν την ενσωμάτωση μορίων στις ίνες τους<sup>(50)</sup>.

Το πρώτο μονοπάτι για τη δημιουργία δεσμών απαιτεί τη δράση ενός ενζύμου της οξειδάσης της λυσίνης, για τη δημιουργία αλδεϋδών λυσίνης και υδροξυλυσίνης, μέσω της οξειδωτικής απαμίνωσης των υπολειμμάτων της λυσίνης ή της υδροξυλυσίνης στην τελοπεπτιδική περιοχή των μορίων του κολλαγόνου. Στη συνέχεια οι αλδεϋδες μεταξύ γειτονικών μορίων κολλαγόνου συμπυκνώνονται και τελικά μετατρέπονται σε πιο ώριμους τρισθενείς, ινιδικούς δεσμούς που ανιχνεύονται σαν πυριδινολίνες (HL-Pyr, L-Pyr) και δεσμούς πυριδινολίνης<sup>(64)</sup>.

Αντίθετα, το δεύτερο μονοπάτι δεν απαιτεί την δράση ενζύμου και κατατάσσεται σαν μια μη ενζυματική αντίδραση. Πάνω σε αυτό το μοτίβο, μια αλδεϋδη της ανοικτής αλυσίδας με την μορφή γλυκόζης αντιδρά με την ε-αμινομάδα της λυσίνης ή της υδροξυλυσίνης και η προκύπτουσα αλδιμίνη (γλυκόζη – λυσίνη) υφίσταται αναδιάταξη προς σχηματισμό μιας βάσης Schiff

και/ή προϊόν Amadori. Τόσο η βάση Schiff και το προϊόν Amadori υφίστανται περαιτέρω αντιδράσεις με άλλες αμινομάδες για να σχηματίσουν τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs).

Σε ένα αριθμό από νόσους τα μονοπάτια παραγωγής διασυνδέσεων κολλαγόνου που περιεγραφήκαν υφίστανται αλλαγές με αποτέλεσμα να επηρεάζονται οι ιδιότητες του οστού και αύξηση της ευθραυστότητας του. Για παράδειγμα ο Knott και οι συνεργάτες<sup>(65)</sup> απέδειξαν σε μελέτες πάνω σε πτηνά με οστεοπόρωση την αύξηση της υδροξυλίωσης της λυσίνης, όπου έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση των δεσμών πυριδινολίνης και τη μείωση στη μηχανική αντοχή του οστού. Παρόμοιες αλλαγές ανευρέθησαν σε δείγματα από βιοψίες από τη λαγόνια ακρολοφία ασθενών που πάσχουν από οστεοπόρωση και έχουν εμφανίσει πολλαπλά αυτόματα κατάγματα<sup>(66)</sup>. Έχει παρατηρηθεί ότι οι ίνες κολλαγόνου είναι λεπτότερες στο οστεοπορωτικό οστό, καθώς και ότι υφίσταται αύξηση της υδροξυλίωσης της λυσίνης. Οι συγκεντρώσεις των διασταυρούμενων ινών κολλαγόνου μειώνονται κατά 25-30% και πιστεύεται ότι μειώνουν την αντοχή του οστού παρόλο που η πυκνότητα του κολλαγόνου παραμένει αμετάβλητη.

Η in vitro συσσώρευση στο κολλαγόνο, των διασταυρούμενων δεσμών που προκύπτουν μέσω της μη-ενζυματικής γλυκοζυλίωσης (nonenzymatic glycation, NEG), έχει άμεση συσχέτιση με την ακαμψία της θεμέλιας ουσίας των οστών<sup>(67)</sup>. Η αυξημένη ακαμψία της θεμέλιας ουσίας έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την παραμόρφωση του κολλαγόνου και την ικανότητα του οστού να δημιουργεί μικροκατάγματα<sup>(67)</sup>. Το οστό αντιστέκεται στα μηχανικά φορτία που ασκούνται πάνω του και μπορούν να προκαλέσουν κάταγμα, μέσω της παραμόρφωσης των μικροϊνιδίων του κολλαγόνου του, καθώς και με την δημιουργία των μικροκαταγμάτων που απορροφούν την ασκούμενη ενέργεια κατά την διάδοση των φορτίων<sup>(68, 69)</sup>.

Το οστό έχει τη μοναδική ικανότητα κατά την διάρκεια της υπέρμετρης φόρτισης του να δημιουργεί μικροκατάγματα, με στόχο να απορροφήσει τμήμα της ασκούμενης ενέργειας. Η ποιότητα του υλικού του οστού μπορεί να επηρεάσει το σχηματισμό και τη μορφολογία των μικροκαταγμάτων<sup>(55)</sup>. Επομένως, η μορφολογία και οι συγκεντρώσεις των μικροκαταγμάτων

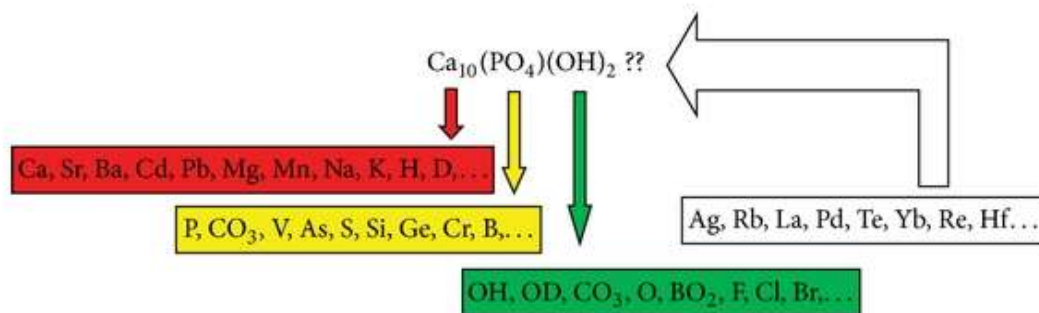
αποτελούν από μόνα τους παράγοντες κινδύνου για τη δημιουργία οστεοπορωτικών καταγμάτων. Τόσο οι ενζυματικές (φωσφορυλίωση), όσο και οι μη-ενζυματικές (γλυκοζυλίωση, οξειδωση) μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις των πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας των οστών και του κολλαγόνου αποτελούν σημαντικούς παράγοντες της ποιότητας του οστού. Αυτό γιατί επηρεάζουν την επιμετάλλωση, τη δημιουργία των μικροκαταγμάτων και τις μηχανικές ιδιότητες των οστών.

Έχει παρατηρηθεί ότι τα AGEs ανευρίσκονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στο κολλαγόνο των οστών και προκαλούν αλλαγές στις μηχανικές ιδιότητες του. Επηρεάζουν αρνητικά τον ρυθμό ανακατασκευής του, την αλληλεπίδραση των κυττάρων με την θεμέλιο ουσία και τέλος τα σηματοδοτικά μονοπάτια π.χ. του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των αρχέγονων μεσεγχυματικών κυττάρων. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι το οστό να εμφανίζει ελαττωμένη σκληρότητα και αυξημένη δυσκαμψία, καθιστώντας το περισσότερο επιρρεπές στα μικροκατάγματα. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι τα οστά που έχουν υποστεί κάταγμα έχουν μεγάλη περιεκτικότητα σε AGEs<sup>(41)</sup>. Έτσι, η δημιουργία των AGEs έχει σχέση με την αύξηση της ηλικίας, την διατροφή και νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η νόσος Alzheimer.

### **6-3: Διαταραχή των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη κατά την διάρκεια της οστεοπόρωσης**

Οι κρύσταλλοι του υδροξυαπατίτη είναι παράγωγα του ασβεστίου των οστών. Περιέχουν έναν αριθμό από μέταλλα σε φυσιολογικές αναλογίες. Μεταξύ αλλά και γύρω από της ίνες κολλαγόνου υπάρχουν κενές θέσεις εντός των οποίων εισέρχονται οι κρύσταλλοι. Οι ίνες του κολλαγόνου δεν είναι παράλληλες, αλλά διασταυρώνονται μεταξύ τους σε διάφορες γωνίες.

Η οστεοπόρωση είναι μία διαταραχή που προκαλεί μείωση της οστικής μάζας που υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι επιμεταλλωμένη. Οι αλλαγές στην οστική επιμετάλλωση δέχονται μεγάλη επιρροή από την φύση των ατόμων που συντάσσουν τα στοιχεία και τελικά συνθέτουν την χημική ένωση του απατίτη<sup>(70)</sup>.

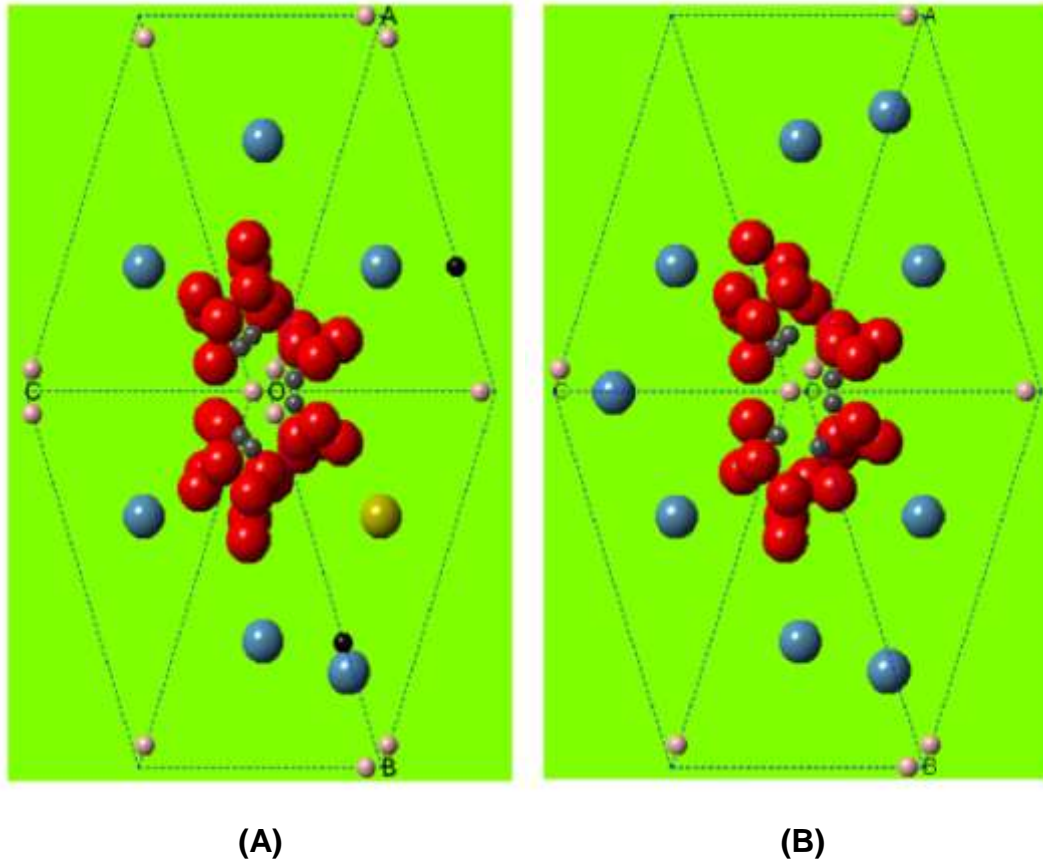


**Εικόνα 6-2: Παραλλαγές των χημικών στοιχείων που συνθέτουν των απατίτη. (Τροποποίηση κατά Zairin Noor (2013)<sup>(70)</sup>)**

Οι κρύσταλλοι του υδροξυαπατίτη στο οστό είναι εξαιρετικά μικροί, με ένα μέσο μήκος 50nm (με εύρος 20-150 nm), μέσο πλάτος 25 nm (με εύρος 10–80 nm), και πάχος μόνο 2–5 nm. Το ποσοστό της επιμετάλλωσης του οστού ποικίλει ανάλογα με την ηλικία και πάντα εξαρτάται από την έλλειψη ασβεστίου, καθώς τα ανθρακικά και φωσφορικά ιόντα είναι τμήμα του κρυσταλλικού πλέγματος. Η φόρμουλα  $Ca_{8.3}(PO_4)_4.3(CO)_3x(HPO_4)_y(OH)_{0.3}$  αντικατοπτρίζει την μέση σύσταση του οστού, όπου το  $y$  μειώνεται και το  $x$  αυξάνεται με την ηλικία και η πρόσθεση του  $x + y$  θα είναι σταθερή και ίση με 1.7. Οι κρύσταλλοι του υδροξυαπατίτη αναπτύσσονται με σαφή προσανατολισμό σε σχέση με τις ίνες του κολλαγόνου, όπου ο  $c$ -άξονας του κρυστάλλου είναι παράλληλος με τον επιμήκη άξονα της ίνας κολλαγόνου στην θέση πρόσδεσης του<sup>(70)</sup>.

Οι κρύσταλλοι του οστεοπορωτικού οστού αποτελούνται από υδροξείδιο του φωσφορικού ασβεστίου με χημική φόρμουλα  $Ca_{10}(OH)_2(PO_4)_6$ . Οι κρύσταλλοι του φυσιολογικού οστού είναι όξινο φωσφορικό ασβέστιο με ένυδρο ανθρακικό νάτριο με χημική φόρμουλα  $Ca_8H_2(PO_4)_6H_2O-NaHCO_3-H_2O$ . Η διαφορά βρίσκεται στα άτομα ασβεστίου.

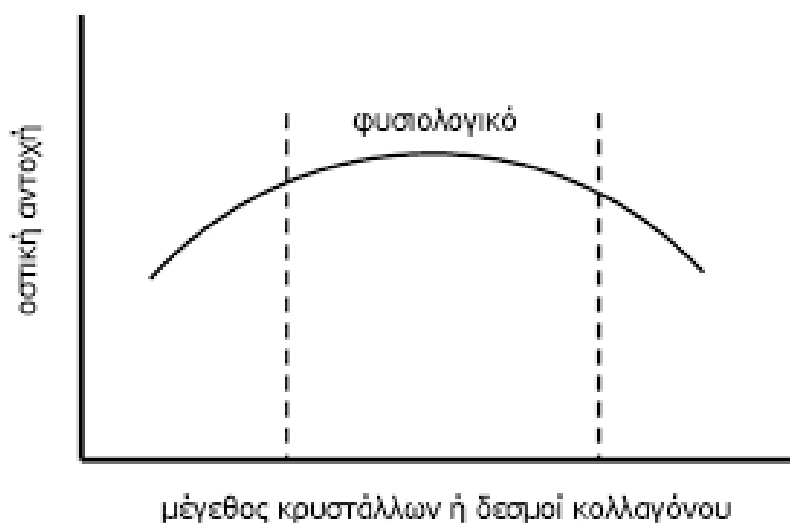




**Εικόνα 6-3:** Η δομή των κρυστάλλων του φυσιολογικού οστού (A) και του οστεοπορωτικού οστού (B). Οι φυσιολογικοί κρύσταλλοι είναι όξινο φωσφορικό ασβέστιο με ένυδρο ανθρακικό νάτριο και έχουν σαν χημική φόρμουλα  $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6\text{H}_2\text{O}-\text{NaHCO}_3-\text{H}_2\text{O}$ . Η δομή των κρυστάλλων του οστεοπορωτικού οστού είναι υδροξείδιο του φωσφορικού ασβεστίου με χημική φόρμουλα  $\text{Ca}_{10}(\text{OH})_2(\text{PO}_4)_6$ . Η διαφορά βρίσκεται στα άτομα ασβεστίου (τοπικά αυξημένη επιμετάλλωση) και η παρουσία του  $\text{H}_2\text{O}-\text{NaHCO}_3-\text{H}_2\text{O}$ . (Τροποποίηση κατά Zairin Noor 2013)<sup>(70)</sup>.

Το μέγεθος του κρυστάλλου στο οστεοπορωτικό οστό είναι μικρότερο σε σχέση με το φυσιολογικό οστό. Ακόμα περισσότερο, η κρυσταλλικότητα του οστεοπορωτικού οστού είναι μικρότερη σε σχέση με το φυσιολογικό οστό.

Έχει γίνει φανερό, μέσα από μελέτες, ότι το μέγεθος των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη έχει συσχετιστεί με την οστική αντοχή, με αποτέλεσμα, όταν παρεκκλίνουν από το φυσιολογικό εύρος (είτε μεγαλύτεροι, είτε μικρότεροι) να προκύπτει πτώση της οστικής αντοχής<sup>(35)</sup>. Στην οστεοπόρωση οι κρύσταλλοι έχουν μικρό μέγεθος και έχουν συσχετισθεί με την μείωση της αντοχής του οστού.



**Εικόνα 6-4:** Συσχέτιση της οστικής αντοχής με το μέγεθος των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη και των δεσμών κολλαγόνου. Στην οστεοπόρωση οι κρύσταλλοι έχουν μικρό μέγεθος και έχουν συσχετισθεί με την μείωση της αντοχής του οστού. (Τροποποίηση από Γιαννακόπουλο 2007)<sup>(35)</sup>

#### **6-4: Ο πολυμορφισμός των γονιδίων του κολλαγόνου που έχει άμεση συσχέτιση με την νόσο της οστεοπόρωσης: COL1A1**

Στους δυτικούς πληθυσμούς έχει παρατηρηθεί ένας πολυμορφισμός του κολλαγόνου τύπου 1 στο α1 (COL1A1) γονίδιο που επηρεάζει το κολλαγόνο. Έχει αναπτυχθεί έντονο ενδιαφέρον γύρω από το εν λόγω γονίδιο, καθώς μπορεί να αποτελέσει μέσω γενετικής στοχοποίησης πληθυσμιακών ομάδων που βρίσκονται σε άμεσο κίνδυνο να αναπτύξουν οστεοπόρωση. Μείζων δυσκολία αποτελεί ο καθορισμός της επίπτωσης που έχει ο κάθε γονότυπος. Άνθρωποι με ποιο σπάνιους γονότυπους φαίνεται ότι έχουν μεγαλύτερη απώλεια οστικής μάζας και είναι περισσότερο επιρρεπείς σε κατάγματα. Αυτό που είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον σχετικά με τον συγκεκριμένο πολυμορφισμό είναι ότι επηρεάζει ξεχωριστά την επίπτωση του καταγματικού κινδύνου σε σχέση με το αντίκτυπο στην μάζα των οστών<sup>(71)</sup>.

Ο McGuigan και οι συνεργάτες του πρότειναν ότι η ποιότητα του κολλαγόνου μπορεί να επηρεάζεται από διαφορές στην αναλογία των

αλυσίδων α1 και α2 στο κολλαγόνο τύπου I σε διαφορετικούς φαινοτύπους του COLIA1.

Όταν αυτές οι έρευνες οδηγήσουν σε συμπεράσματα, μπορεί να αποκαλυφθούν διαφορές στην ποιότητα των οστών που προκαλούνται από τις συγκεκριμένες αλλαγές στη δομή του κολλαγόνου.

## **7. Κεφάλαιο 7: Τα κύτταρα του οστού στην ιδιοπαθή οστεοπόρωση**

### **7-1: Λειτουργία οστεοβλαστών και οστεοκλαστών**

Κατά την ιδιοπαθή οστεοπόρωση παρατηρείται απώλεια οστίτη ιστού ως αποτέλεσμα της έλλειψης ισορροπίας στην δραστηριότητα των οστεοκλαστών και οστεοβλαστών, κατά την διάρκεια της οστικής ανακατασκευής. Αυτό επιτυγχάνεται με δυο μηχανισμούς. Τη δυσλειτουργία των ίδιων των οστεοβλαστών σαν κύτταρα και την αύξηση του ρυθμού της οστικής ανακατασκευής

#### **7-1-1: Οστεοβλάστες και οστεοπόρωση**

Στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση έχουμε απώλεια οστικής μάζας, λόγω ανεπάρκειας των οιστρογόνων και της οστεοαναβολικής τους δράσης, ενώ στη γεροντική οστεοπόρωση έχουμε δυσλειτουργία των ίδιων των οστεοβλαστών σαν κύτταρα.

Στην οστεοπορωτική νόσο οι οστεοβλάστες χαρακτηρίζονται από μειωμένη πολλαπλασιαστική ικανότητα και ελαττωματική λειτουργία σε σχέση με τους φυσιολογικούς οστεοβλάστες.

Ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 1 (insulin-like Growth Factor 1, IGF-1) παράγεται κυρίως στο ήπαρ αλλά και στους οστεοβλάστες, ενώ η έκκριση του διεγείρεται ύστερα από την επίδραση παραγόντων όπως θυρεοειδικές ορμόνες, οιστρογόνα, παραθορμόνη. Κύρια δράση του IGF-1 στα οστά είναι η διέγερση της οστεοβλαστικής λειτουργίας. Αυξάνει την σύνθεση του κολλαγόνου τύπου 1, ενώ ταυτοχρόνως ευνοεί την οστική παραγωγή μέσω της μείωσης της κολλαγενάσης 3<sup>(72)</sup>. Πειραματικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι οι οστεοβλάστες που προέρχονται από οστεοπορωτικούς

ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη φωσφορυλίωση της τυροσίνης του IGF-1 υποδοχέα, αποδεικνύοντας ότι τόσο η μείωση της οστικής παραγωγής όσο και η μείωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού οφείλονται σε διαταραχές του IGF σηματοδοτικού μονοπατιού<sup>(73)</sup>.

Τόσο οι οστεοβλάστες όσο και τα λιποκύτταρα έχουν κοινή προέλευση. Μείζων ρόλο στη διέγερση και τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών, καθώς και στη διαφοροποίηση των προγονικών μεσεγχυματικών κυττάρων προς οστεοβλάστες έχει η αυξητική ορμόνη ( Growth Hormone, GH ), η οποία παράγεται από τα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης και λειτουργεί εις βάρος της λιποκυτταρογένεσης. Από μελέτες έχει φανεί ότι η αύξηση του όγκου του λιπώδους ιστού στον μυελό των οστών σχετίζεται με την απώλεια του οστίτη ιστού σε ασθενείς με οστεοπόρωση. Έτσι, έχει γίνει συσχέτιση της λιπογεννητικής διαδικασίας με την οστική απώλεια. Στην οστεοπόρωση, η μειωμένη παραγωγή κυττάρων της οστεογενετικής σειράς εξισορροπείται από την αυξημένη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων.

Εκτός από τις διαταραχές των IGF-1/ GH κατά την οστεοπόρωση, έχουμε τη μείωση των επιπέδων τους και με την πάροδο της ηλικίας<sup>(74)</sup>.

Μέσω των παραπάνω μηχανισμών βλάπτεται η λειτουργία και η δράση των οστεοβλαστών. Χαμηλά επίπεδα των συγκεκριμένων ορμονών έχουν παρατηρηθεί και στην ανδρική οστεοπόρωση. Η νόσος έχει συνδεθεί με τη δραματική μείωση τόσο των οστεοβλαστών όσο και των οστεοκλαστών<sup>(75)</sup>. Άμεσες αποδείξεις για την μεταβολή της λειτουργίας των οστεοβλαστών είναι η μείωση του πάχους του τοιχώματος των οστών, η οποία αντικατοπτρίζει τη μειωμένη παραγωγική ικανότητα κατά τον κύκλο της οστικής ανακατασκευής (μειωμένη απόδοση), καθώς και τη μείωση των οστεοπαραγωγικών κυττάρων. Επομένως, αυτή η διαταραχή της παραγωγικότητας των οστεοβλαστών παρουσιάζει σαν αντίκτυπο μείωση του ποσοστού της παραγόμενης θεμέλιου ουσίας, καθώς και των διαθέσιμων θέσεων ενθυλάκωσης κρυστάλλων υδροξυαπατίτη. Μελέτες δείχνουν ως αποτέλεσμα των παραπάνω, τη μείωση του ποσοστού του υδροξυαπατίτη στη θεμέλιου ουσία κατά την διαδικασία της πρωτογενούς επιμετάλλωσης, άρα και τη μείωση στη σκληρότητα-αντοχή του οστού.

### **7-1-2: Αρνητικό ισοζύγιο μεταξύ παραγωγής και απορρόφησης οστίτη ιστού στις βασικές πολυκυτταρικές μονάδες**

Το αρνητικό ισοζύγιο στις βασικές πολυκυτταρικές μονάδες μπορεί να προκαλέσει είτε απώλεια οστίτη ιστού, είτε αύξηση του ρυθμού της οστικής ανακατασκευής ή και τα δυο, επηρεάζοντας αρνητικά την αντοχή του οστού. Κατά την διάρκεια της ανάπτυξης, το ισοζύγιο μεταξύ της ποσότητας του οστού που απορροφάται και που παράγεται από τις βασικές πολυκυτταρικές μονάδες είναι θετικό, έτσι ώστε κάθε κύκλος οστικής ανακατασκευής να προσθέτει μικρή ποσότητα νεοσχηματισμένου ιστού στην επιφάνεια του δοκιδώδους οστού. Η ανάγκη για ταχεία οστική ανακατασκευή και για θετικό ισοζύγιο στις βασικές πολυκυτταρικές μονάδες προς όφελος της οστικής παραγωγής μειώνεται, καθώς ο σκελετός ολοκληρώνει την ανάπτυξη του. Έτσι ο ρυθμός της οστικής ανακατασκευής μειώνεται, καθώς παύει η επιμήκης ανάπτυξη των οστών με το κλείσιμο των επιφυσιακών πλακών<sup>(76)</sup>. Μείωση της ποσότητας του παραγόμενου οστίτη ιστού έχουμε και όταν ο όγκος του οστού που παράγεται είναι ίσος με αυτόν που απορροφάται.

Στους ενήλικες, μια από της πρώτες αλλαγές στον μηχανισμό της οστικής ανακατασκευής που οδηγεί σε οστική απώλεια είναι η μείωση της οστικής παραγωγής εντός των βασικών πολυκυτταρικών μονάδων. Υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν την πτώση της παραγωγής στους μεσήλικες<sup>(77)</sup>. Μείωση του παραγόμενου οστού εμφανίζεται και σε νέους ενήλικες που ολοκληρώνουν την ανάπτυξη του σκελετού τους<sup>(78)</sup>. Επομένως, ενώ έχουμε μείωση της παραγωγής, η απορρόφηση από τους οστεοβλάστες παραμένει στα προηγούμενα επίπεδα και έτσι κάθε κύκλος οστικής ανακατασκευής κλείνει με αρνητικό ισοζύγιο υπέρ της απορρόφησης οστού, διαταράσσοντας την δομική αρχιτεκτονική του σκελετού.

Τόσο το θετικό ισοζύγιο μεταξύ παραγωγής και απορρόφησης κατά την διάρκεια της σκελετικής ανάπτυξης, όσο και το αρνητικό κατά την διάρκεια του γήρατος επιφέρουν μικρές αλλαγές στην πυκνότητα και στην δομή του οστού. Η αύξηση της οστικής πυκνότητας κατά την ανάπτυξη, καθώς και η μείωση της στο γήρας, επηρεάζεται από τον ρυθμό της οστικής ανακατασκευής και πολύ λιγότερο από το ισοζύγιο μεταξύ παραγωγής και απορρόφησης στις

βασικές πολυκυτταρικές μονάδες. Αποδείξεις της παραπάνω υπόθεσης αποτελούν μελέτες στις οποίες έγινε φανερό ότι η απώλεια του οστίτη ιστού ξεκινά μεταξύ των ηλικιών δεκαοκτώ και τριάντα, αλλά σαν διαδικασία συμβαίνει αργά γιατί ακριβώς ο ρυθμός της οστικής ανακατασκευής είναι αργός με αποτέλεσμα να μην υπάρχει σημαντική απώλεια οστού<sup>(79)</sup>.

Η ταχεία οστική ανακατασκευή (ανεξάρτητα θετικού ή αρνητικού ισοζυγίου στις βασικές πολυκυτταρικές μονάδες) είναι συνδεδεμένη με αυξημένο καταγματικό κίνδυνο για πολλούς λόγους. Πρώτον, η απορρόφηση του επιμεταλλωμένου με μεγάλη πυκνότητα παλαιού οστίτη ιστού αντικαθίσταται από νεότερο, λιγότερο επιμεταλλωμένο και πυκνό οστίτη ιστό, μειώνοντας έτσι την ακαμψία του<sup>(80)</sup>. Σαν αποτέλεσμα αυτού, το οστό γίνεται πιο ελαστικό, κάμπτεται υπερβολικά και υφίσταται θραύση όταν εκτίθεται σε συνθήκες φυσιολογικής φόρτισης. Δεύτερον, οι κοιλότητες της οστικής απορρόφησης παραμένουν προσωρινά κενές (εξαιτίας της καθυστέρησης τόσο στην έναρξη όσο και στην ολοκλήρωση της εναπόθεσης νέου οστού), δημιουργώντας έτσι ευένδοτα σημεία όπου ασκούμενα φορτία μπορούν να προκαλέσουν εντοπισμένη καταστροφή. Τρίτον, ο αυξημένος ρυθμός της οστικής ανακατασκευής έχει αρνητική επίπτωση στον ισομερισμό και την ωρίμανση του κολλαγόνου, με αποτέλεσμα αύξηση της ευθραυστότητας του οστού<sup>(8)</sup>, πιθανότατα μέσω διαταραχών στις εγκάρσιες συνδέσεις μεταξύ παρακείμενων ινών κολλαγόνου.

Η έλλειψη οιστρογόνων που συμβαίνει μετά την εμμηνόπαυση, αυξάνει τον ρυθμό της οστικής ανακατασκευής και την ποσότητα του οστού που απορροφάται παρατείνοντας τη διάρκεια ζωής των οστεοκλαστών. Επίσης μειώνει την ποσότητα του οστού που παράγεται μέσω της ελάττωσης του χρόνου ζωής των οστεοβλαστών, επιδεινώνοντας έτσι το αρνητικό ισοζύγιο μεταξύ παραγωγής και απορρόφησης εντός των βασικών πολυκυτταρικών μονάδων<sup>(81)</sup>. Ο συνδυασμός του ταχύτατου ρυθμού της οστικής ανακατασκευής, καθώς και το αρνητικό ισοζύγιο εντός των βασικών πολυκυτταρικών μονάδων που συμβαίνουν κατά την διάρκεια της μετεμμηνόπαυσιακής οστεοπόρωσης επιταχύνουν την απώλεια του οστίτη ιστού και την αποδόμηση της αρχιτεκτονικής του.

## **7-2: Άτυπα κατάγματα σε ασθενείς που λαμβάνουν αντικαταβολική θεραπεία για την οστεοπόρωση**

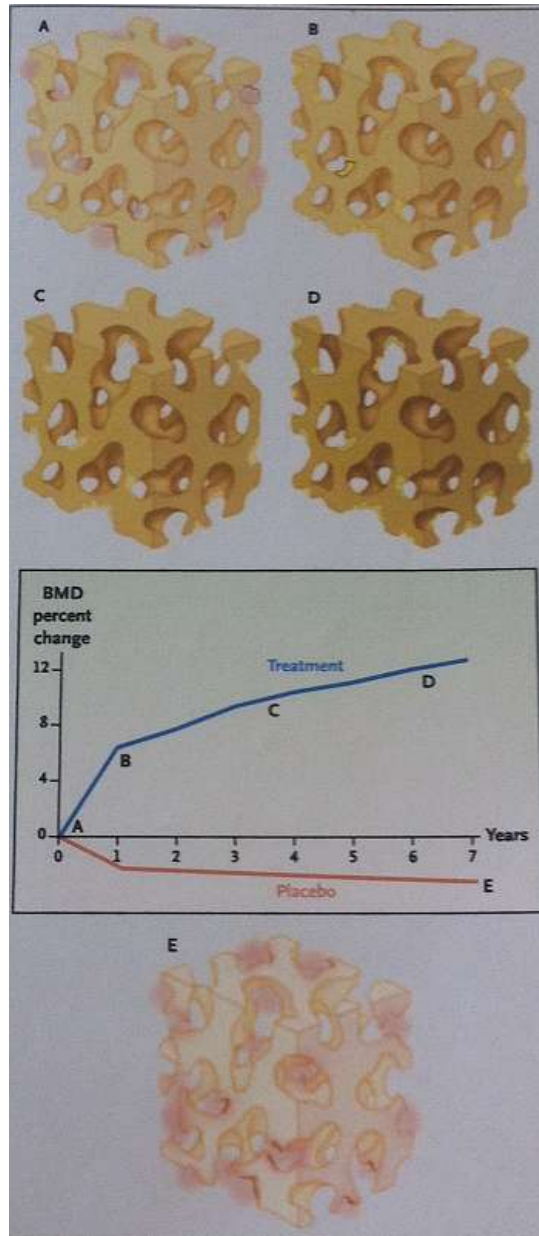
Στις περισσότερες μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, ο ρυθμός της οστικής ανακατασκευής είναι αυξημένος. Ένας μεγάλος αριθμός από βασικές πολυκυτταρικές μονάδες απορροφούν οστίτη ιστό δημιουργώντας κοιλότητες απορρόφησης, ενώ άλλες βρίσκονται σε διαφορετικές φάσεις του κύκλου της οστικής ανακατασκευής. Όταν ο ασθενής λαμβάνει την αντικαταβολική θεραπεία αυτή η σταθερή διαδικασία διαταράσσεται<sup>(82)</sup>. Με την έναρξη της αντικαταβολικής θεραπείας η δημιουργία νέων πολυκυτταρικών μονάδων μειώνεται δραστικά, ενώ οι υπάρχουσες βασικές πολυκυτταρικές μονάδες που βρίσκονται σε διάφορες φάσεις του κύκλου της οστικής ανακατασκευής ολοκληρώνουν την διαδικασία με την εναπόθεση οστού, μειώνοντας το βάθος από τις κοιλότητες απορρόφησης. Το νεοσχηματισμένο οστό υφίσταται πρωτοπαθή επιμετάλλωση και αργότερα, με πιο αργούς ρυθμούς, δευτεροπαθή επιμετάλλωση (πρωτοπαθής επιμετάλλωση είναι η ταχύτατη εναπόθεση υδροξυαπατίτη κατά την διάρκεια της αποθήκευσης οστεοειδούς στην φάση της οστικής παραγωγής του κύκλου της οστικής ανακατασκευής. Η δευτεροπαθής επιμετάλλωση αφορά την αργή διεύρυνση των κρυστάλλων που συμβαίνει μεταγενέστερα). Αυτή η αποθήκευση οστού μειώνει την αραιότητα της ύλης (Porosity) του φλοιώδους οστού και το εστιακό stress, έτσι προλαμβάνει τις μικροβλάβες που υφίσταται το οστό. Αυτές οι πρώιμες υλικές και δομικές αλλαγές αντιστρέφουν μερικώς την ευθραυστότητα με το να βοηθούν την ανάκτηση της οστικής αντοχής, η οποία φαίνεται να ευθύνεται για την μείωση του κινδύνου κατάγματος κατά τη διάρκεια της πρώιμης φάσης της αντιστεοπορωτικής θεραπείας.

Η αύξηση της επιμετάλλωσης του οστού και η μείωση της αραιότητας της ύλης του προοδευτικά αυξάνουν την αντοχή του. Η αντικαταβολική θεραπεία δεν απαλλάσσει τους οστεοπορωτικούς ασθενείς από τα κατάγματα, τα καθιστά όμως λιγότερο συχνά σε σχέση με τους ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία, στους οποίους η ταχύτητα οστικής ανακατασκευής και το αρνητικό ισοζύγιο μεταξύ παραγωγής και απορρόφησης αυξάνουν κατά πολύ την οστική ευθραυστότητα. Έτσι στην αρχή της θεραπείας οι αντικαταβολικοί παράγοντες επανακτούν μερικώς την αντοχή του οστού, μειώνοντας τον

ρυθμό της οστικής ανακατασκευής και προωθώντας τη διαδικασία της οστικής κατασκευής στις βασικές πολυκυτταρικές μονάδες (που υπήρχαν προτού δοθεί θεραπεία).

Λαμβάνοντας υπόψιν ότι ο σκοπός της οστικής ανακατασκευής είναι να διατηρεί την αντοχή του οστού, με το να επανορθώνει τα μικροκατάγματα που είναι αποτέλεσμα της υπέρμετρης φόρτισης. Τίθεται ένα καίριο ερώτημα, εάν η καταστολή της οστικής ανακατασκευής μπορεί να αποδειχθεί επιβλαβής; Η κατανομή του επιμεταλλωμένου ιστού στο οστό χαρακτηρίζεται από ετερογένεια. Με τις νεοσχηματισμένες, λιγότερο επιμεταλλωμένες περιοχές, παρακείμενα σε παλαιότερο και περισσότερο επιμεταλλωμένο ιστό, επιτυγχάνεται η παρεμπόδιση της εξέλιξης των μικροκαταγμάτων. Κατά την διάρκεια της θεραπείας με αντικαταβολικούς παράγοντες, ο ρυθμός της οστικής ανακατασκευής μειώνεται. Έτσι δίνεται περισσότερος χρόνος για να επιτευχθεί η διαδικασία της δευτερογενούς επιμετάλλωσης στο νεοσχηματισμένο οστόν που έχει αποθηκευτεί στις εστίες της οστικής απορρόφησης (οι οποίες προϋπήρχαν της θεραπείας) και σε σημείο του οστού στο οποίο δεν έχει υποστεί την διαδικασία της οστικής ανακατασκευής (γιατί βρίσκεται μακριά από την επιφάνεια του ενδόστεου). Ο αργός ρυθμός της οστικής ανακατασκευής επιτρέπει την αύξηση της οστικής πυκνότητας, με αποτέλεσμα απώλεια της ετερογένειας στην κατανομή του επιμεταλλωμένου ιστού, και σαν προέκταση, της πυκνότητας παρακείμενων περιοχών του οστού.

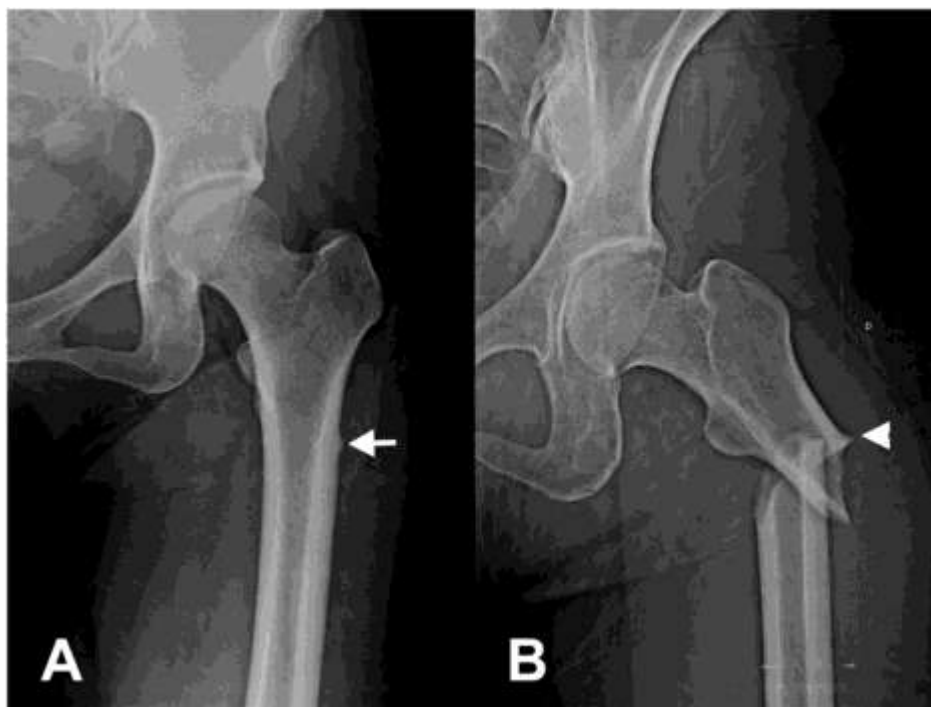




Εικόνα 7-1: : Σπογγώδες οστό πριν και κατά την διάρκεια θεραπείας με αντικαταβολικούς παράγοντες. Πριν από την θεραπεία, η ταχύτερη οστική ανακατασκευή και η απορρόφηση του οστίτη ιστού σε κάθε βασική πολυκυτταρική μονάδα έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία κοιλοτήτων απορρόφησης στην επιφάνεια του σπογγώδους οστού (απεικονίζονται ροζ) (εικόνα A και σημείο A στο διάγραμμα). Η θεραπεία με αντικαταβολικούς παράγοντες καταστέλλει την δημιουργία νέων βασικών πολυκυτταρικών μονάδων, ενώ οι παλιοί συνεχίζουν την οστική ανακατασκευή με την εναπόθεση νέου οστού (απεικονίζεται κίτρινο) (εικόνα B και σημεία A και B στο διάγραμμα). Ο νέο-αποθηκευμένος οστίτης ιστός διατηρεί μερικώς τη δομή των οστών. Η μείωση του ρυθμού της οστικής ανακατασκευής κατά την διάρκεια της θεραπείας επιτρέπει την ολοκλήρωση της δευτεροπαθούς επιμετάλλωσης τόσο στο νεοσχηματισμένο, όσο και στο παλαιό οστό (σκοτεινότερο χρώμα) (εικόνες C και D), η οποία αυξάνει αργά επί χρόνια την οστική πυκνότητα (

σημεία B και D στο διάγραμμα). Η οστική ανακατασκευή συνεχίζεται, αλλά λιγότερες και πιο ρηχές επιφάνειες απορρόφησης (απεικονίζονται κίτρινες) απορροφούν λιγότερο οστό (εικόνα D). Στην ομάδα placebo, η ταχύτερη οστική ανακατασκευή μειώνει την οστική πυκνότητα (απεικονίζεται γκρι) και η οστική απορρόφηση που συμβαίνει εντός των κοιλοτήτων της οστικής απορρόφησης, προκαλούν την λέπτυνση των οστικών δοκίδων, την αύξηση της αραιότητας της ύλης και τη μείωση των συνδέσεων (απεικονίζεται σαν ροζ), με όλα τα παραπάνω να προκαλούν μείωση της πυκνότητας του οστού (εικόνα E και σημεία A και E στο διάγραμμα). (τροποποίηση κατά Ego Seeman 2006<sup>(7)</sup>)

Όσο μεγαλύτερη είναι η ομοιογένεια του οστίτη ιστού, τόσο λιγότερη είναι και η αντίσταση στην διάδοση των μικροκαταγμάτων<sup>(74, 75)</sup>. Αυτό συμβαίνει γιατί ακριβώς αυτή η ετερογένεια της επιμετάλλωσης του οστίτη ιστού, της κατεύθυνσης των ινών του κολλαγόνου του, ο αριθμός των οστεώνων, καθώς και οι γραμμές τσιμέντου που βρίσκονται γύρω από τους οστεώνες, αποτελούν την γραμμή άμυνας του οστού στην διάδοση των μικροκαταγμάτων, που συμβαίνουν ως αποτέλεσμα της υπέρμετρης φόρτισής του. Η έλλειψη της ετερογένειας οδηγεί στη δημιουργία των άτυπων καταγμάτων επειδή ακριβώς δεν υπάρχουν γραμμές άμυνας από το οστό για να εμποδίσει την διάδοση των μικροκαταγμάτων.



**Εικόνα 7-2: Δημιουργία άτυπων καταγμάτων μετά από χρονιά θεραπεία με αντικαταβολικούς παράγοντες. Οι βασικές πολυκυτταρικές μονάδες δεν είναι ομοιογενώς επιμεταλλωμένες. Αυτή η ετερογένεια δημιουργεί μια κατασκευή, η οποία αντιστέκεται στην εμφάνιση και στην διάδοση των μικροκαταγμάτων. Η απώλεια της ετερογένειας της οστικής πυκνότητας, όπως συμβαίνει με την θεραπεία με διφωσφονικά, εξαλείφει την ικανότητα να προλαμβάνεται η εμφάνιση και η προώθηση των μικροκαταγμάτων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση των άτυπων καταγμάτων. (τροποποίηση κατά Unnanuntana 2013<sup>(83)</sup>)**

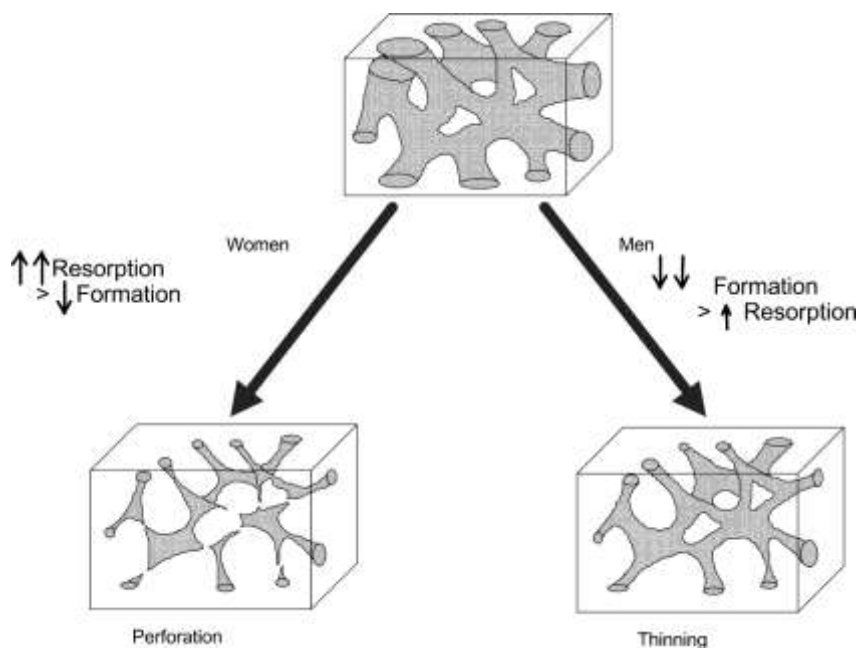
## **8. Κεφάλαιο 8: Αλλαγές στην μικροαρχιτεκτονική των οστών κατά την διάρκεια της ιδιοπαθούς οστεοπόρωσης**

### **8-1: Μείωση του πάχους των οστεοδοκίδων και απώλεια των συνδέσεων τους**

Η οστική ανακατασκευή λαμβάνει χώρα πάνω στις οστικές επιφάνειες. Το σπογγώδες οστό είναι διαμορφωμένο με περισσότερη επιφάνεια από το φλοιώδες οστό. Υπάρχουν περισσότερες περιοχές όπου συμβαίνει οστική ανακατασκευή ανά μονάδα όγκου στον σπογγώδη οστίτη ιστό σε σχέση με το φλοιώδες. Μεγαλύτερο ποσοστό από δοκιδώδες οστό απορροφάται σε κάθε κύκλο οστικής ανακατασκευής σε σχέση με αυτό που εναποτίθεται στην

επιφάνεια του<sup>(84)</sup>. Ο υψηλός ρυθμός της ανακατασκευής και το βάθος από τις κοιλότητες απορρόφησης δημιουργούν απώλειες στον όγκο των οστικών δοκίδων καθώς και στις συνδέσεις τους, το οποίο προκαλεί μεγαλύτερη μείωση της αντοχής του οστού από την λέπτυνση των οστεοδοκίδων του<sup>(85)</sup>.

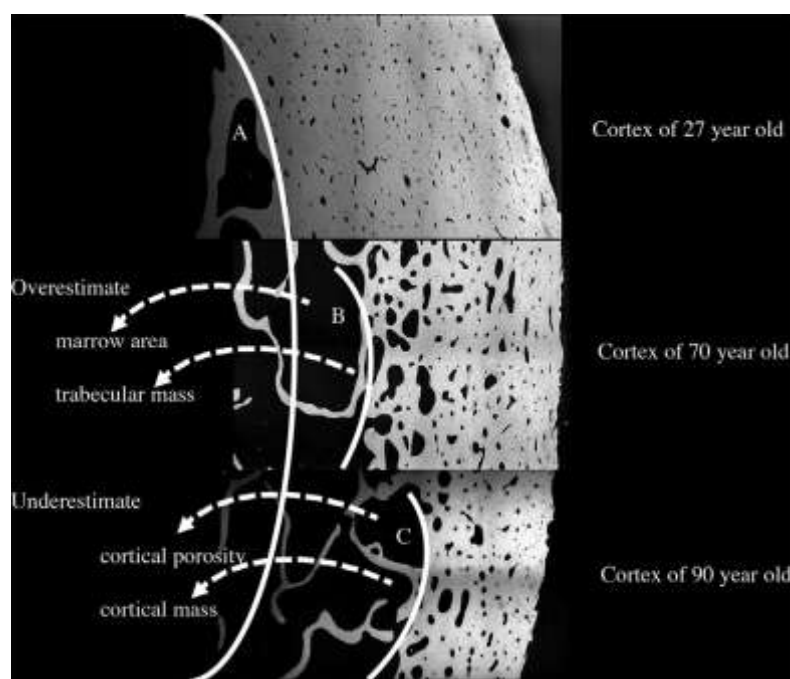
Η ευθραυστότητα των οστών είναι πιο συχνή στις γυναίκες. Ένας από τους κύριους λόγους είναι ότι η μείωση της παραγωγής των ορμονών του φύλου στους άνδρες δεν συμβαίνει ταχύτατα (όπως στην εμμηνόπαυση), με αποτέλεσμα να μην υπάρχει μεγάλη αύξηση του ρυθμού της οστικής ανακατασκευής. Η διαφορά ανδρών και γυναικών στον τρόπο με τον οποίο επέρχεται απώλεια του σπογγώδους οστού, επισημαίνεται στο ότι στις γυναίκες έχουμε μεγαλύτερη μείωση του αριθμού των ακέραιων οστεοδοκίδων σε σχέση με τους άνδρες, όπου έχουμε κυρίως λέπτυνση τους (λόγω του μειωμένου ρυθμού της οστικής ανακατασκευής εντός των βασικών πολυκυτταρικών μονάδων).



**Εικόνα 8-1: Διαφορά της απώλειας σπογγώδους οστού σε άνδρες και γυναίκες. Οι γυναίκες χάνουν σημαντικό αριθμό των ακέραιων οστεοδοκίδων, αυξάνοντας την διατηρητότητα του οστού. Σε αντίθεση με τους άνδρες που παρουσιάζουν κυρίως λέπτυνση τους. (τροποποίηση κατά Ego Seeman 2002<sup>(86)</sup>)**

## 8-2: Λέπτυνση των οστικών δοκίδων και αυξημένη αραιότητα της ύλης

Ο αυξημένος ρυθμός της οστικής ανακατασκευής δεν μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας, αλλά συνεχίζεται, εξαιτίας του εμμένου υπογοναδισμού στις γυναίκες, καθώς και του αναδυόμενου υπογοναδισμού που εμφανίζεται σε ορισμένους άνδρες και σχετίζεται με την ανδρική οστεοπόρωση. Με την πάροδο της ηλικίας και καθώς η διαδικασία της οστικής ανακατασκευής συνεχίζεται, οι οστικές δοκίδες του σπογγώδους οστού γίνονται διάτρητες ως συνέπεια της απώλειας όγκου από τον οστίτη ιστό. Κάποιες από τις οστικές δοκίδες, λόγω του παραπάνω μηχανισμού, εξαφανίζονται τελείως με αποτέλεσμα η οστική ανακατασκευή να παραμένει ενεργής στην ενδοαυλική επιφάνεια (δηλαδή στην επιφάνεια του φλοιώδους οστού) παρά στις εναπομείναντες οστικές δοκίδες του σπογγώδους οστού, εξαιτίας της έλλειψης αυτού. Η ενεργής οστική ανακατασκευή που συμβαίνει τόσο στην εξωτερική επιφάνεια όσο και εντός της ενδοαυλικής επιφάνειας του φλοιώδους οστού διαβρώνει το φλοιό με μεγαλύτερη ταχύτητα. Έτσι η απώλεια οστού σε τελικό επίπεδο αφορά σε μεγάλο ποσοστό το φλοιώδες οστό<sup>(87)</sup>.



Εικόνα 8-2: Αλλαγές που επέρχονται με την πάροδο της ηλικίας και τον αυξημένο ρυθμό της οστικής ανακατασκευής στο φλοιώδες οστό. Η οστική ανακατασκευή, που

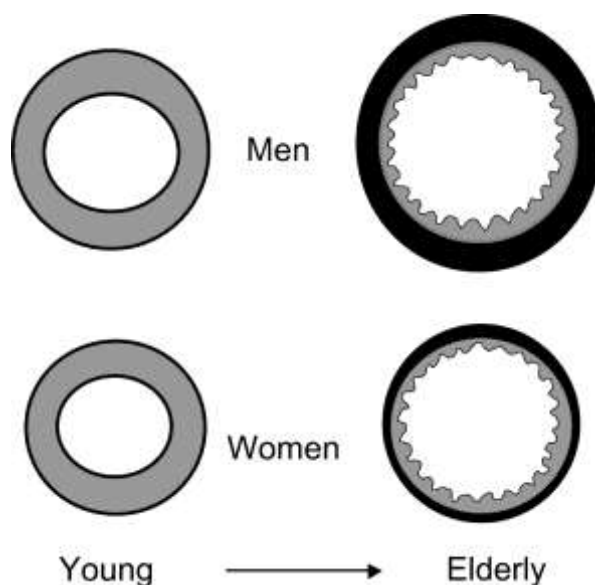
συμβαίνει τόσο στην εξωτερική επιφάνεια όσο και εντός της ενδοαυλικής επιφάνειας του φλοιώδους οστού, διαβρώνει το φλοιό. Η ενδοφλοιώδης επιφάνεια (απεικονίζεται σαν γραμμή Α στο δείγμα φλοιού από 27χρονο) υποδηλώνει την αληθή μυελική κοιλότητα/πάχος φλοιού μετά την ολοκλήρωση της ανάπτυξης. Βλέπουμε τις αλλαγές που επέρχονται με την πάροδο της ηλικίας και τον αυξημένο ρυθμό της οστικής ανακατασκευής (λευκή γραμμή Β σε 70χρονο ή C σε 90χρονο). (Τροποποίηση κατά Roger Zebaze (2015)<sup>(87)</sup>)

Η δομική φθορά επιταχύνεται καθώς κάθε κύκλος οστικής ανακατασκευής αφαιρεί οστό από το συνεχές μειούμενο συνολικό όγκο του οστίτη ιστού. Το παλαιό και πιο πυκνά επιμεταλλωμένο διάμεσο οστό βρίσκεται μακριά από την επιφάνεια, όπου συμβαίνει η οστική ανακατασκευή. Αποτελείται από μικρότερο αριθμό οστεοκυττάρων και συγκεντρώνει τις μικροκαταστροφές του οστού<sup>(88)</sup>. Η λέπτυνση του φλοιώδους οστού και η αύξηση της αραιότητας της ύλης του μειώνουν την αντίσταση που προβάλλει το οστό στην διάδοση των μικροκαταγμάτων. Οι πόροι που σχηματίζονται ενώνονται και η μειωμένη οστική μάζα δεν μπορεί πλέον να απορροφήσει την ενέργεια που μεταδίδεται από μία πτώση.

### **8-3: Αντιρροπιστικοί μηχανισμοί της απώλειας οστικής μάζας του φλοιού των μακρών οστών**

Η περιοστική εναπόθεση (periosteal apposition) πραγματοποιείται από τα οστεογεννητικά κύτταρα του περιόστεου με σκοπό την αποθήκευση νέου οστού υποπεριοστικά. Είναι υπεύθυνη για την αύξηση του οστού σε πλάτος και πραγματοποιείται στην διάφυση των μακρών οστών. Ταυτόχρονα με την περιοστική εναπόθεση, έχουμε και την ενδοστική απορρόφηση (endosteal resorption) μηχανισμός που λαμβάνει χώρα στην εσωτερική επιφάνεια του οστού και επιτυγχάνεται η διεύρυνση της μυελικής κοιλότητας των μακρών οστών<sup>(7)</sup>. Κατά την περίοδο της αύξησης του σκελετού η περιοστική εναπόθεση του οστού υπερβαίνει την ενδοστική απορρόφηση, αυξάνοντας το πάχος του φλοιού. Ταυτόχρονα η οστική μάζα τοποθετείται περιφερικότερα σε σχέση με τον κατά μήκος άξονα του οστού αυξάνοντας την αντοχή των μακρών οστών σε κάμψη και στρέψη, καθώς ο διπλασιασμός της διαμέτρου των μακρών οστών προκαλεί αύξηση της αντοχής κατά οκτώ φορές.

Κατά την διάρκεια του γήρατος και με την έλευση της οστεοπόρωσης επέρχεται λέπτυνση του φλοιού και μείωση της μάζας του οστού. Η μείωση της οστικής μάζας αντirroπείται με την διεύρυνση της μυελικής κοιλότητας, αυξάνοντας την αντοχή των οστών, καθώς διπλασιάζοντας την διάμετρο χωρίς μεταβολή της οστικής μάζας η αντοχή σε κάμψη αυξάνεται<sup>(89, 90)</sup>.



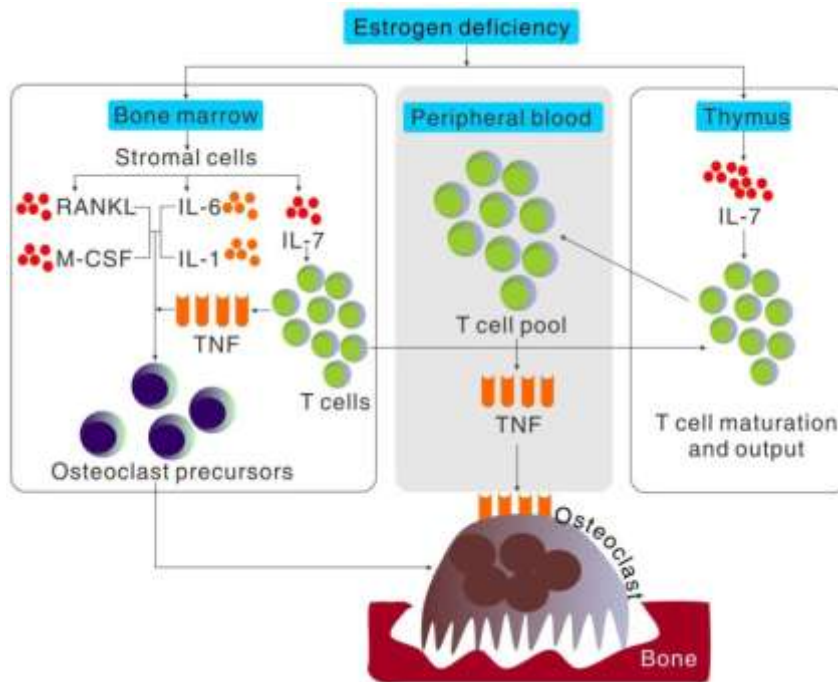
Εικόνα 8-3: Η διαφορά της διαμέτρου του φλοιού νεαρών σε σχέση με ηλικιωμένων ατόμων. Σε μεγάλες ηλικίες η μείωση της οστικής μάζας και του φλοιού των μακρών οστών αντirroπείται με τη διεύρυνση της μυελικής κοιλότητας και την τοποθέτηση της οστικής μάζας περιφερικότερα σε σχέση με τον κατά μήκος άξονα του οστού, αυξάνοντας την αντοχή σε κάμψη κατά οκτώ φορές. Πιστεύεται ότι η περιστική εναπόθεση είναι μεγαλύτερη στους άνδρες σε σχέση με της γυναίκες. (Τροποποίηση κατά Ego Seeman (2003)<sup>(91)</sup>)

## 9. Κεφάλαιο 9: Ορμονικές αλλαγές στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

Στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση η μείωση των οιστρογόνων προκαλεί μείωση της οστικής μάζας (αλλά και η ανδρική οστεοπόρωση φαίνεται να έχει σχέση περισσότερο με τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων από ότι με τα επίπεδα των ανδρογόνων).

Η έλλειψη αυτή των οιστρογόνων από την συστηματική κυκλοφορία έχει σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση κυτοκινών (IL-1 ,TNF-a, IL-7), που

προάγουν την οστική απορρόφηση και την μείωση της έκκρισης της παραθορμόνης(η οποία οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή της 1,25(OH)2D3 και σε αυξημένη νεφρική αποβολή του ασβεστίου).



**Εικόνα 9-1:** Η ρύθμιση του σχηματισμού των οστεοκλαστών από τις κυτοκίνες προάγεται από την έλλειψη οιστρογόνων στην συστηματική κυκλοφορία. Η απώλεια του οστίτη ιστού που προκαλείται από την έλλειψη των οιστρογόνων είναι αποτέλεσμα της ρύθμισης της οστεοκλαστογένεσης από τις κυτοκίνες. Η έλλειψη οιστρογόνων προκαλεί μια γενικευμένη αύξηση της παραγωγής της IL-7 ειδικά στο θύμο αδένα, στο μυελό των οστών και στο σπλήνα. Η αυξημένη παραγωγή της IL-7 στον μυελό των οστών αυξάνει τον πληθυσμό και την δράση των T- λεμφοκυττάρων που με την σειρά τους αυξάνουν την παραγωγή του TNF και την εισαγωγή των πρόδρομων αιμοποιητικών κυττάρων στο θύμο αδένα. Η αύξηση της IL-7 στο θύμο αυξάνει την παραγωγή των CD4+T κυττάρων που μεταναστεύουν στο περιφερικό αίμα, μεγαλώνοντας έτσι τα αποθέματα των T-λεμφοκυττάρων που προάγουν την παραγωγή του TNF. Η ανεπάρκεια των οιστρογόνων αυξάνει επίσης τον πληθυσμό κυτοκινών όπως η IL-6, IL-1, RANKL και M-CSF, αυτό προωθεί τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των πρόδρομων κυττάρων των οστεοκλαστών με δράση ανεξάρτητη ή συνεργική με τον μυελό των οστών. (τροποποιημένη από Zhao R 2012<sup>(92)</sup>)



Λόγω της μειωμένης παραγωγής της 1,25(OH)2D3 μειώνονται τα επίπεδα της, με αποτέλεσμα ελλαττωματική εντερική απορρόφηση Ca. Από μελέτες έχει γίνει φανερό ότι αυτή η μείωση του Ca εμφανίζεται τόσο στα σπογγώδη όσο και στα φλοιώδη οστά. Αυτό μεταφράζεται ιστομορφομετρικά με ελλείματα στον όγκο των οστών. Έτσι αυτή η μειωμένη συγκέντρωση Ca της θεμέλιου ουσίας συμβάλει στις μειωμένες μετρήσεις οστικής πυκνότητας.

## Βιβλιογραφία

1. Sommerfeldt DW, Rubin CT. Biology of bone and how it orchestrates the form and function of the skeleton. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society.* 2001;10 Suppl 2:S86-95.
2. Roodman GD. Cell biology of the osteoclast. *Experimental hematology.* 1999;27(8):1229-41.
3. Bonewald LF. Mechanosensation and Transduction in Osteocytes. *BoneKEy osteovision.* 2006;3(10):7-15.
4. Xiong J, Piemontese M, Onal M, Campbell J, Goellner JJ, Dusevich V, et al. Osteocytes, not Osteoblasts or Lining Cells, are the Main Source of the RANKL Required for Osteoclast Formation in Remodeling Bone. *PLoS one.* 2015;10(9):e0138189.
5. Hauge EM, Qvesel D, Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Cancellous bone remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 2001;16(9):1575-82.
6. Sprott H, Muller A, Heine H. Collagen crosslinks in fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism.* 1997;40(8):1450-4.
7. Seeman E. Bone quality: the material and structural basis of bone strength. *Journal of bone and mineral metabolism.* 2008;26(1):1-8.
8. Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2006;17(3):319-36.
9. Hodge A. J. PJA. In *Aspects of protein structure.* NY: Academic Press. 1963:pp. 289–300.
10. Rho J-Y, Kuhn-Spearing L, Zioupos P. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. *Medical Engineering & Physics.* 1998;20(2):92-102.

11. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3 Suppl 3:S131-9.
12. Popoff FFSMFBSMAMCRRRAAJLSN. BONE PATHOLOGY 2009.
13. Yang Y. Skeletal morphogenesis during embryonic development. *Critical reviews in eukaryotic gene expression*. 2009;19(3):197-218.
14. Macias C. Available from: <https://www.quora.com/What-are-bone-cells-made-out-of-And-how-do-they-fill-up-with-calcium>.
15. Ruff CB, Hayes WC. Sex differences in age-related remodeling of the femur and tibia. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 1988;6(6):886-96.
16. Seeman E. Periosteal Bone Formation — A Neglected Determinant of Bone Strength. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(4):320-3.
17. Duan Y, Seeman E. Bone fragility in Asian and Caucasian men. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2002;31(1):54-66.
18. Theobald TM, Cauley JA, Gluer CC, Bunker CH, Ukoli FA, Genant HK. Black-white differences in hip geometry. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1998;8(1):61-7.
19. Nieves JW, Formica C, Ruffing J, Zion M, Garrett P, Lindsay R, et al. Males Have Larger Skeletal Size and Bone Mass Than Females, Despite Comparable Body Size. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005;20(3):529-35.
20. Ohman JC, Krochta TJ, Lovejoy CO, Mensforth RP, Latimer B. Cortical bone distribution in the femoral neck of hominoids: implications for the locomotion of *Australopithecus afarensis*. *American journal of physical anthropology*. 1997;104(1):117-31.
21. Turner CH. Biomechanics of bone: determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2002;13(2):97-104.
22. Cotter MM, Loomis DA, Simpson SW, Latimer B, Hernandez CJ. Human Evolution and Osteoporosis-Related Spinal Fractures. *PLoS one*. 2011;6(10).
23. Gilsanz V, Roe TF, Mora S, Costin G, Goodman WG. Changes in Vertebral Bone Density in Black Girls and White Girls during Childhood and Puberty. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(23):1597-600.
24. Orwoll ES. Toward an Expanded Understanding of the Role of the Periosteum in Skeletal Health. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003;18(6):949-54.
25. P. Pivonka PRBaCRD. A Systems Approach to Understanding Bone Cell Interactions in Health and Disease. In: Gowder S, editor. *Cell Interaction 2012*
26. Parfitt AM. Targeted and nontargeted bone remodeling: relationship to basic multicellular unit origination and progression. *Bone*. 2003;33(1):5-7.
27. Verborgt O, Gibson GJ, Schaffler MB. Loss of Osteocyte Integrity in Association with Microdamage and Bone Remodeling After Fatigue In Vivo. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000;15(1):60-7.

28. Han Y, Cowin SC, Schaffler MB, Weinbaum S. Mechanotransduction and strain amplification in osteocyte cell processes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(47):16689-94.
29. Taylor D. Bone maintenance and remodeling: A control system based on fatigue damage. *Journal of Orthopaedic Research*. 1997;15(4):601-6.
30. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology*. 2004;145(4):1835-41.
31. Taylor D. Bone maintenance and remodeling: a control system based on fatigue damage. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 1997;15(4):601-6.
32. Emerton K, Hu B, Woo A, Sinofsky A, Hernandez C, Majeska R, et al. OSTEOCYTE APOPTOSIS AND CONTROL OF BONE RESORPTION FOLLOWING OVARIECTOMY IN MICE. *Bone*. 2010;46(3):577-83.
33. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-hora M, Feng JQ, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nature medicine*. 2011;17(10):1231-4.
34. Martin TJ, Sims NA. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. *Trends in Molecular Medicine*. 11(2):76-81.
35. Γιαννακόπουλος ΧΚ. Αρχές Εμβιομηχανικής των Οστών Οστούν 2007;18(1):11-7.
36. Frankel VH NM. *Basic Biomechanics of the Skeletal System* 1980.
37. Engström A. Microradiography of normal bone. In: Diethelm L, editor. *Skeletanatomie (Röntgendiagnostik) Teil 1 / Anatomy of the Skeletal System (Roentgen Diagnosis) Part 1. Handbuch der Medizinischen Radiologie / Encyclopedia of Medical Radiology*. 4 / 1: Springer Berlin Heidelberg; 1970. p. 296-316.
38. Singh K, Lee SH, Kim KC. Osteoporosis: New biomedical engineering aspects. *Journal of Mechanical Science and Technology*. 20(12):2265-83.
39. Μπαλτάς Χ. Η αξία της Ποσοτικής Υπερηχογραφίας (QUS) στην πρόβλεψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων. *Ελληνική Ακτινολογία* 2006;37(1):68-76.
40. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgraduate medical journal*. 2007;83(982):509-17.
41. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *Journal of Clinical Densitometry*. 2008;11(1):75-91.
42. Russo CR, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Iorio A, Volpato S, et al. Aging bone in men and women: beyond changes in bone mineral density. *Osteoporosis International*. 2003;14(7):531-8.
43. Rüeggsegger P, Elsasser U, Anliker M, Gnehm H, Kind H, Prader A. Quantification of Bone Mineralization Using Computed Tomography. *Radiology*. 1976;121(1):93-7.
44. Farr JN, Khosla S. Skeletal changes through the lifespan[mdash]from growth to senescence. *Nature reviews Endocrinology*. 2015;11(9):513-21.

45. Rittweger J, Beller G, Ehrig J, Jung C, Koch U, Ramolla J, et al. Bone-muscle strength indices for the human lower leg. *Bone*.27(2):319-26.
46. Schuit SCE, van der Klift M, Weel AEAM, de Laet CEDH, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2004;34(1):195-202.
47. Sellmeyer DE. Atypical fractures as a potential complication of long-term bisphosphonate therapy. *Jama*. 2010;304(13):1480-4.
48. Yoon RS, Hwang JS, Beebe KS. Long-term bisphosphonate usage and subtrochanteric insufficiency fractures. A cause for concern? 2011;93-B(10):1289-95.
49. Vashishth D. Rising crack-growth-resistance behavior in cortical bone. *Journal of biomechanics*. 2004;37(6):943-6.
50. Vashishth D. The role of the collagen matrix in skeletal fragility. *Current osteoporosis reports*. 2009;5(2):62-6.
51. Tang S, Allen MR, Phipps R, Burr DB, Vashishth D. Changes in non-enzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1-year treatment with risedronate or alendronate. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2009;20(6):887-94.
52. Sroga Gż E, Vashishth D. Effects of Bone Matrix Proteins on Fracture and Fragility in Osteoporosis. *Current osteoporosis reports*. 2012;10(2):141-50.
53. Olszta MJ, Cheng X, Jee SS, Kumar R, Kim Y-Y, Kaufman MJ, et al. Bone structure and formation: A new perspective. *Materials Science and Engineering: R: Reports*. 2007;58(3–5):77-116.
54. Qiu SR, Wierzbicki A, Orme CA, Cody AM, Hoyer JR, Nancollas GH, et al. Molecular modulation of calcium oxalate crystallization by osteopontin and citrate. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(7):1811-5.
55. McKee MD, Nanci A. Osteopontin deposition in remodeling bone: An osteoblast mediated event. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1996;11(6):873-4.
56. Jahnen-Dechent W, Schäfer C, Ketteler M, McKee MD. Mineral chaperones: a role for fetuin-A and osteopontin in the inhibition and regression of pathologic calcification. *Journal of Molecular Medicine*. 2008;86(4):379-89.
57. Sroga Gż E, Karim L, Colón W, Vashishth D. Biochemical Characterization of Major Bone-Matrix Proteins Using Nanoscale-Size Bone Samples and Proteomics Methodology. *Molecular & cellular proteomics : MCP*. 2011;10(9).
58. Turner PJ, Chen CG, Ionova-Martin S, Sun L, Harman A, Porter A, et al. Osteopontin Deficiency Increases Bone Fragility but Preserves Bone Mass. *Bone*. 2010;46(6):1564-73.
59. Termine JD, Kleinman HK, Whitson SW, Conn KM, McGarvey ML, Martin GR. Osteonectin, a bone-specific protein linking mineral to collagen. *Cell*.26(1):99-105.

60. Delany A, Amling M, Priemel M, Howe C, Baron R, Canalis E. Osteopenia and decreased bone formation in osteonectin-deficient mice. *The Journal of clinical investigation*. 2000;105(7):915-23.
61. Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature*. 1996;382(6590):448-52.
62. Ninomiya JT, Tracy RP, Calore JD, Gendreau MA, Kelm RJ, Mann KG. Heterogeneity of human bone. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1990;5(9):933-8.
63. Delany AM, McMahon DJ, Powell JS, Greenberg DA, Kurland ES. Osteonectin/SPARC polymorphisms in Caucasian men with idiopathic osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2008;19(7):969-78.
64. Bailey AJ, Sims TJ, Ebbesen EN, Mansell JP, Thomsen JS, Mosekilde L. Age-related changes in the biochemical properties of human cancellous bone collagen: relationship to bone strength. *Calcified tissue international*. 1999;65(3):203-10.
65. Knott L, Whitehead CC, Fleming RH, Bailey AJ. Biochemical changes in the collagenous matrix of osteoporotic avian bone. *The Biochemical journal*. 1995;310(Pt 3):1045-51.
66. Paschalis EP, Shane E, Lyritis G, Skarantavos G, Mendelsohn R, Boskey AL. Bone Fragility and Collagen Cross-Links. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2004;19(12):2000-4.
67. Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI, Schaffler MB, Kimura J, Fyhrie DP. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone*. 2002;28(2):195-201.
68. Thompson JB, Kindt JH, Drake B, Hansma HG, Morse DE, Hansma PK. Bone indentation recovery time correlates with bond reforming time. *Nature*. 2001;414(6865):773-6.
69. Vashishth D, Behiri JC, Bonfield W. Crack growth resistance in cortical bone: Concept of microcrack toughening. *Journal of biomechanics*. 2003;30(8):763-9.
70. Noor Z. Nanohydroxyapatite Application to Osteoporosis Management. *Journal of osteoporosis*. 2013;2013:6.
71. Role of collagen and other organics in the mechanical properties of bone. *Osteoporosis International*. 2003;14(5):29-36.
72. Tahimic CGT, Wang Y, Bikle DD. Anabolic effects of IGF-1 signaling on the skeleton. *Frontiers in Endocrinology*. 2013;4.
73. Hill TP, Später D, Taketo MM, Birchmeier W, Hartmann C. Canonical Wnt/β-Catenin Signaling Prevents Osteoblasts from Differentiating into Chondrocytes. *Developmental cell*. 2004;8(5):727-38.
74. Khosla S, L. Joseph Melton I, Achenbach SJ, Oberg AL, Riggs BL. Hormonal and Biochemical Determinants of Trabecular Microstructure at the Ultradistal Radius in Women and Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(3):885-91.
75. Veldhuis JD, Bowers CY. Human GH pulsatility: An ensemble property regulated by age and gender. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2014;26(9):799-813.

76. Parfitt AM, Travers R, Rauch F, Glorieux FH. Structural and cellular changes during bone growth in healthy children. *Bone*.27(4):487-94.
77. Lips P, Courpron P, Meunier PJ. Mean wall thickness of trabecular bone packets in the human iliac crest: Changes with age. *Calcified Tissue Research*.26(1):13-7.
78. Stenderup K, Justesen J, Eriksen EF, Rattan SIS, Kassem M. Number and Proliferative Capacity of Osteogenic Stem Cells Are Maintained During Aging and in Patients with Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001;16(6):1120-9.
79. Gilsanz V, Gibbens DT, Carlson M, Ines Boechat M, Cann CE, Schulz EE. Peak trabecular vertebral density: A comparison of adolescent and adult females. *Calcified tissue international*.43(4):260-2.
80. Boivin G, Meunier PJ. Changes in Bone Remodeling Rate Influence the Degree of Mineralization of Bone Which is a Determinant of Bone Strength: Therapeutic Implications. In: Majumdar S, Bay BK, editors. *Noninvasive Assessment of Trabecular Bone Architecture and the Competence of Bone*. Boston, MA: Springer US; 2001. p. 123-7.
81. Manolagas SC. Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis. *Endocrine reviews*. 2000;21(2):115-37.
82. Delmas PD. How does antiresorptive therapy decrease the risk of fracture in women with osteoporosis? *Bone*.27(1):1-3.
83. Unnanuntana A, Saleh A, Mensah KA, Kleimeyer JP, Lane JM. Atypical Femoral Fractures: What Do We Know About Them? *AAOS Exhibit Selection*. 2013;95(2):e8.
84. Parfitt AM, Mathews CH, Villanueva AR, Kleerekoper M, Frame B, Rao DS. Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. Implications for the microanatomic and cellular mechanisms of bone loss. *The Journal of clinical investigation*. 1983;72(4):1396-409.
85. Van Der Linden JC, Homminga J, Verhaar JAN, Weinans H. Mechanical Consequences of Bone Loss in Cancellous Bone. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001;16(3):457-65.
86. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *The Lancet*. 2002;359(9320):1841-50.
87. Zebaze R, Seeman E. Cortical Bone: A Challenging Geography. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30(1):24-9.
88. Qiu S, Sudhaker Rao D, Fyhrie DP, Palnitkar S, Parfitt AM. The morphological association between microcracks and osteocyte lacunae in human cortical bone. *Bone*. 2005;37(1):10-5.
89. AARON JE, MAKINS NB, SAGREIYA K. The Microanatomy of Trabecular Bone Loss in Normal Aging Men and Women. *Clinical orthopaedics and related research*. 1987;215:260-71.
90. Legrand E, Chappard D, Pascaretti C, Duquenne M, Krebs S, Rohmer V, et al. Trabecular Bone Microarchitecture, Bone Mineral Density, and Vertebral Fractures in Male Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000;15(1):13-9.
91. Seeman E. Invited Review: Pathogenesis of osteoporosis. *Journal of applied physiology*. 2003;95(5):2142-51.

92. Zhao R. Immune Regulation of Osteoclast Function in Postmenopausal Osteoporosis: A Critical Interdisciplinary Perspective. *International Journal of Medical Sciences*. 2012;9(9):825-32.