



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ
«Θ. ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΤΤΙΚΗΣ Κ.Α.Τ.
Διευθυντής: Καθηγητής Ευστάθιος Χρονόπουλος

**«Μελέτη της επίδρασης του εκχυλίσματος από το φυτό *Ceratonia
siliqua* (χαρούπι) στην πειραματικά επαγόμενη οστεοπόρωση.»**

Διδακτορική διατριβή

Από την
Νέρη Α. Άννα- Αικατερίνη
Κτηνίατρο

Αθήνα 2023

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

To C. siligua στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

To C. siligua στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

To C. siligua στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

«Θ. ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΤΤΙΚΗΣ Κ.Α.Τ.

Διευθυντής: Καθηγητής Ευστάθιος Χρονόπουλος

«Μελέτη της επίδρασης του εκχυλίσματος από το φυτό *Ceratonia siliqua* (χαρούπι) στην πειραματικά επαγόμενη οστεοπόρωση.»

Διδακτορική διατριβή

Από την

Νέρη Α. Άννα- Αικατερίνη

Κτηνίατρο

Αθήνα 2023

To C. siligua στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

ΜΕΛΗ 3ΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Καρατζάς Θεόδωρος (Επιβλέπων)

Δοντά Ισμήνη

Καραμανώλης Γεώργιος

ΜΕΛΗ 7ΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Καρατζάς Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Δοντά Ισμήνη, Καθηγήτρια Πειραματικής Χειρουργικής Έρευνας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Καραμανώλης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Κουρκουλής Σταύρος, Καθηγητής Πειραματικής Μηχανικής ΕΜΠ

Μητάκου Σοφία, Καθηγήτρια Τομέα Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων
Φαρμακευτικής Σχολής ΕΚΠΑ

Σκαλτσούνης Αλέξιος- Λέανδρος, Καθηγητής Τομέα Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών
Προϊόντων Φαρμακευτικής Σχολής ΕΚΠΑ

Χρονόπουλος Ευστάθιος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Καθηγητής Γεράσιμος Σιάσος

To C. siligua στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

Το C. siligua στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

Στους γονείς μου

*Στη Ζοζεφίνα &
στον Τζουτζούκο*

To C. siligua στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	14
Περίληψη.....	16
Summary	17
Εισαγωγή και σκοπός.....	18
Ιστορική αναδρομή.....	22
Οστίτης ιστός και μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση.....	27
Ταξινόμηση οστεοπόρωσης	39
Αίτια και παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης.....	41
Διάγνωση Οστεοπόρωσης.....	45
Βιοχημικοί Δείκτες Μεταβολισμού των Οστών (BTMs).....	48
Μη επεμβατικές Τεχνικές Μέτρησης Οστικής Πυκνότητας.....	54
Απορροφησιομετρία Διπλοενεργειακής Δέσμης Ακτίνων Χ (Dual-Energy X-ray Absorptiometry, DEXA).....	55
Εξέταση Μορφομετρίας (Vertebral Fracture Assessment technology, VFA)	59
Ποσοτική Υπολογιστική Τομογραφία (Quantitative Computed Tomography, QCT)	62
Περιφερική Ποσοτική Υπολογιστική Τομογραφία (pQCT).....	65
Περιφερική DEXA (pDXA).....	66
Trabecular Bone Score (TBS)	67
Μήκος Άξονα Συμμετρίας (Hip Axis Length, HAL)	68
Σύσταση Μάζας Σώματος κ.ά.....	68
Ποσοτική Οστική Υπερηχομετρία (Quantitative Ultrasound, QUS).....	69
Radiofrequency echographic multi spectrometry (REMS).....	71
Ακτινολογική Απορροφησιομετρία (Radiographic Absorptiometry, RA)..	72
Μέθοδος Μαγνητικού Συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging, MRI)	72
Αλγόριθμος αξιολόγησης κινδύνου κατάγματος (FRAX)	73
Θεραπεία	76
Εκλεκτικοί Ρυθμιστές Οιστρογονικών Υποδοχέων (Selective estrogen receptor modulators, SERMs).....	78

Διφωσφονικά (Bisphosphonates)	80
Δενοσουμάμπη (Denosumab).....	81
Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (Hormone replacement therapy, HRT)	82
Πεπτίδια της οικογένειας παραθυρεοειδών ορμονών (Peptides of the parathyroid hormone family)	83
Ρανελικό στρόντιο (Strontium ranelate).....	83
Καλσιτονίνη (Calcitonin)	84
Παράγωγα βιταμίνης D.....	85
Νεότερες θεραπείες	85
Συνδυαστική θεραπεία.....	89
Local osteo-enhancement procedure (LOEP)	92
Άλλοι παράγοντες.....	92
Κινητικότητα και πτώσεις.....	92
Διατροφή.....	92
Παρακολούθηση και διάρκεια θεραπείας	93
Συμμόρφωση στη θεραπεία	94
Υπηρεσίες Συνδέσμου Καταγμάτων (Fracture Liaison Services, FLS)	95
Φυτοοιστρογόνα	97
Χαρούπι (<i>Ceratonia siliqua</i>).....	101
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	105
Υλικά και μέθοδος	106
Ζώα εργαστηρίου.....	106
Σχέδιο μελέτης	107
Παρασκευή και χορήγηση τροφής	108
Μέτρηση DEXA.....	108
Ωοθηκεκτομή.....	110
Ευθανασία και συλλογή ιστών	110
Δοκιμή κάμψης τριών σημείων	111
Εμβιομηχανική ανάλυση.....	112
Στατιστική ανάλυση	113

Αποτελέσματα	115
<i>Μετρήσεις DEXA</i>	<i>115</i>
<i>Δοκιμή κάμψης τριών σημείων.....</i>	<i>119</i>
<i>Σωματικά βάρη.....</i>	<i>121</i>
<i>Βάρος οργάνων και κοιλιακού λίπους.....</i>	<i>122</i>
<i>Σχετικά βάρη</i>	<i>123</i>
<i>Κατανάλωση νερού</i>	<i>123</i>
Συζήτηση	125
Συμπερασματικά	129

Ευχαριστίες

Ένα ταξίδι επιστημονικής μελέτης φτάνει στο τέλος του, με την ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής και νιώθω την ανάγκη να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου προς όλους τους υποστηρικτές της ερευνητικής μου προσπάθειας.

Ειδικότερα θα ήθελα να ευχαριστήσω:

Τον επιβλέποντα της διδακτορικής μου Διατριβής κ. Θεόδωρο Καρατζά, Αναπληρωτή Καθηγητή Χειρουργικής στην Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ με γνωστικό αντικείμενο «Γενική Χειρουργική-Πειραματική Χειρουργική». Τον ευχαριστώ από καρδιάς για την εμπιστοσύνη που επέδειξε στο πρόσωπό μου, για την άμεση και απρόσκοπτη παροχή συμβουλών σε κάθε έκκλησή μου, για την επιστημονική και ανθρώπινη ανταπόκρισή του στις δυσκολίες που συναντούσα.

Την εμπνευστή και μέντορα της διδακτορικής μου Διατριβής, κ. Ισμήνη Δοντά, καθηγήτρια Πειραματικής Χειρουργικής Έρευνας και Διευθύντρια του Εργαστηρίου Έρευνας Παθήσεων του Μυοσκελετικού Συστήματος «Θ. Γαροφαλίδης» κατά την περίοδο καθορισμού του θέματος της διατριβής μου, η οποία στάθηκε αφορμή να εντυφλήσω για ένα ζήτημα οστεοπόρωσης. Την ευχαριστώ εκ βάθους καρδιάς που με εμπιστεύτηκε να πραγματοποιήσω την έρευνα στο εργαστήριο που προΐστατο και για την ηθική και υλική στήριξη που παρείχε. Την ευχαριστώ για τις κατευθύνσεις της, για τον πολύτιμο χρόνο της που μου αφιέρωνε και για την επίλυση των προβληματισμών μου. Οι συμβουλές της, ως απόρροια της επιστημονικής της γνώσης και της μακρόχρονης εμπειρίας της στην έρευνα, υπήρξαν πολύτιμες για εμένα. Οι προσωπικές και επαγγελματικές στάσεις ζωής που τη διακρίνουν, (ευγένεια ψυχής, ηρεμία, προσήλωση στην πορεία για το τελειότερο δυνατό, μεθοδικότητα, δοτικότητα και απλόχερη προσφορά προς όλους τους συνεργάτες), με δίδαξαν έμμεσα τα χαρακτηριστικά που πρέπει να διακρίνουν έναν ερευνητή και σίγουρα συνέβαλλαν στην προσωπική μου βελτίωση. Τής είμαι ευγνώμων.

Τον κ. Γεώργιο Καραμανώλη, Αναπληρωτή Καθηγητή της Γαστρεντερολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ για την άμεση ανταπόκρισή του να είναι μέλος της τριμελούς μου επιτροπής, για το υποστηρικτικό του πνεύμα και για τη διαθεσιμότητά του οσάκις του απευθύνθηκα. Τον Ευχαριστώ από καρδιάς.

Τον κ. Σταύρο Κουρκουλή, Καθηγητή Πειραματικής Μηχανικής στο Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο και την κ. Ερμιόνη Πάσιου καθηγήτρια Στατικής και Αντοχής Υλικών στο τμήμα Μηχανικών για την εμβιομηχανική ανάλυση των οστών στα πειράματα μηχανικής αντοχής αυτών μέσω της κάμψης τριών σημείων. Τους είμαι ευγνώμων για τη συμβολή τους και τη συνεχή υποστήριξή τους.

Την κυρία Σοφία Μητάκου, Καθηγήτρια του Τομέα Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων της Φαρμακευτικής Σχολής ΕΚΠΑ, και την ομάδα της, την κυρία Βοντζαλίδου Αργυρώ και τον κύριο Μιχαηλίδη Δημήτρη, για την παρασκευή της τροφής με το χαρουπάλευρο και την όλη οργάνωση των σχετικών διαδικασιών. Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Μητάκου για την αμέριστη υποστήριξή της καθόλη την διάρκεια της διαδικασίας εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής. Ευχαριστίες για την ένταξη του χαρουπάλευρου στην τροφή οφείλονται και στο Εργαστήριο Φυσιολογίας Θρέψεως & Διατροφής του Τμήματος Επιστήμης Ζωικής παραγωγής του Γεωπονικού Πανεπιστημίου Αθηνών και τον κ. Μουντζούρη Κωνσταντίνο, Καθηγητή Διατροφής Ζώων με έμφαση στη Βιοτεχνολογία και Διευθυντή του Εργαστηρίου, τον κ. Παπαδομιχελάκη Γεώργιο, Αναπληρωτή Καθηγητή του Εργαστηρίου, και τον κ. Ζωΐδη Ευάγγελο, Επίκουρο Καθηγητή Φυσιολογίας Θρέψεως.

Τους κύριο Σκαλτσούνη Αλέξιο-Λέανδρο, Καθηγητή του Τομέα Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων της Φαρμακευτικής Σχολής ΕΚΠΑ, και κύριο Χρονόπουλο Ευστάθιο, Καθηγητή Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών για την συμμετοχή τους στην κρίση της παρούσας διδακτορικής διατριβής και τον χρόνο που διέθεσαν.

Ευχαριστώ ακόμη από καρδιάς τον κ. Γαλάνη Δημήτριο για την υποστήριξη, την παράθεση των γνώσεων, της εμπειρίας του και για τη συμμετοχή του στην πειραματική διαδικασία. Για τη συμμετοχή τους στην πειραματική διαδικασία θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης, την κα. Πεπέ Αγγελική – Ειρήνη, τον κ. Ζωίτση Σπυρίδωνα, τον κ. Ζέρβα Αλέξανδρο, τον κ. Κινικλή Γιώργο για τη βοήθειά του στη χρήση του μηχανήματος της DEXA, τις κυρίες Καψή Χρυσαιγή και Μαστρογιάννη Γεωργία για την αμέριστη συμβολή τους, καθώς και το υπόλοιπο βοηθητικό προσωπικό του Εργαστηρίου Έρευνας Παθήσεων του Μυοσκελετικού Συστήματος «Θ. Γαροφαλίδης». Η συμβολή όλων υπήρξε πολύτιμη και καθοριστική και χωρίς αυτήν θα ήταν ανέφικτη η ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής. Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω και στον κ. Γαλανό Αντώνη, για την όλη την στατιστική ανάλυση και ποικιλότροπη υποστήριξη καθόλη την διάρκεια της παρούσας μελέτης.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω, για την υπομονή τους αλλά και την ενθάρρυνση που μου παρείχαν στις δυσκολίες, τους γονείς μου, χωρίς την ανιδιοτελή υποστήριξη των οποίων τίποτα δεν θα ήταν εφικτό, την ευρύτερη οικογένειά μου και τους φίλους μου που ήταν δίπλα μου σε αυτή τη μακρά πορεία.

Εύχομαι το παρόν πόνημα να συνεισφέρει ένα μικρό λιθαράκι και να εμπλουτίσει την εξέλιξη της έρευνας για αναζήτηση ασφαλέστερης εναλλακτικής θεραπευτικής αγωγής σε οστεοπορωτικά άτομα και έτσι, να δικαιώσει τις προσπάθειες όλων αυτών των ανθρώπων που ποικιλότροπα συνέβαλαν στην ολοκλήρωσή του.

Με ειλικρινή ευγνωμοσύνη προς όλους τους προαναφερθέντες,

Άννα- Αικατερίνη Νέρη.

Περίληψη

Πληθώρα ερευνητικών δεδομένων τεκμηριώνουν το ρόλο των οιστρογόνων στη ρύθμιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης. Ωστόσο, επειδή η χρήση ορμονικής θεραπείας οιστρογόνων συνδέεται με αξιοπρόσεκτες/σοβαρές παρενέργειες, οι προτιμήσεις των γυναικών στρέφονται προς τα φυτοοιστρογόνα ως μία επιπρόσθετη, ασφαλέστερη επιλογή θεραπευτικής αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης. Η δράση των φυτοοιστρογόνων κερδίζει το ενδιαφέρον και πολλών μελετητών. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξεταστεί η επίδραση του φυτού *Ceratonia siliqua* (χαρούπι) στην πειραματικά επαγόμενη οστεοπόρωση, σε αξιόπιστο μοντέλο μελέτης της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Τριάντα θηλυκοί επίμυες φυλής Wistar, ηλικίας 10 μηνών, κατανεμήθηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες των 10 επίμυων η καθεμία: ομάδα ελέγχου, ομάδα ωθηκεκτομής (OVX), και ομάδα ωθηκεκτομής συν *C. siliqua* (OVX+CS). Μετρήθηκε το σωματικό βάρος και η BMD με απορροφησιομετρία διπλής ενέργειας με ακτίνες Χ (DEXA), τη στιγμή έναρξης του πειράματος. Το σωματικό βάρος, η κατανάλωση τροφής και νερού υπολογίζονταν κάθε 2 εβδομάδες. Όλες οι ομάδες έλαβαν τροφή χωρίς σόγια και υποπροϊόντα σόγιας. Η τροφή που χορηγήθηκε στην ομάδα OVX+CS συμπληρώθηκε με *C. siliqua*, σε σταδιακά αυξανόμενη συγκέντρωση, μέχρι την επίτευξη της δόσης των 3 g/kg/ημέρα/επίμυ. Όλοι οι επίμυες υποβλήθηκαν σε τρεις μετρήσεις DEXA. Η πρώτη μέτρηση DEXA πραγματοποιήθηκε για όλα τα ζώα στην ηλικία των δέκα μηνών και προ της ωθηκεκτομής των δύο ομάδων. Η πρώτη μέτρηση και η ωθηκεκτομή αποτέλεσαν τον χρόνο μηδέν (επίπεδο αναφοράς) του πρωτοκόλλου. Οι επόμενες δύο μετρήσεις DEXA έγιναν τον τρίτο και έκτο μήνα, μετά την πρώτη μέτρηση (χρόνος 0, 3 και 6 μηνών). Μετά την τρίτη μέτρηση DEXA, οι επίμυες ευθανατώθηκαν. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης του *C. siliqua*, έδειξαν ότι, α) μεταξύ των ομάδων των ωθηκεκτομημένων επίμυων και των ωθηκεκτομημένων επίμυων που έλαβαν *C. siliqua*, υπήρχε σημαντική βελτίωση της απώλειας οστικής πυκνότητας της εγγύς κνήμης, και μη σημαντικές διαφορές ως προς την οστική πυκνότητα της κνήμης, β) η χορήγηση του *C. siliqua* αύξησε σημαντικά τον δείκτη πάχους σε σύγκριση με την ομάδα της ωθηκεκτομής χωρίς αγωγή, για το δεξι μηριαίο οστό, παρόλο που ο δείκτης πάχους παρέμεινε σημαντικά χαμηλότερος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, όταν αυτός αξιολογήθηκε ανεξαρτήτως του υπό εξέταση άκρου. Τα αποτελέσματα αυτά καταδεικνύουν μια δυνητικά ευεργετική επίδραση του *C. siliqua* στην διαχείριση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, δημιουργώντας νέες εναλλακτικές λύσεις για τη χρήση του *C. siliqua* ως φαρμακολογικού παράγοντα με πιθανό ρόλο στην μείωση της οστικής απώλειας κατά την εμμηνόπαυση. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες, προκειμένου να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα του *C. siliqua* ως οστεοπροστατευτικού παράγοντα.

Summary

A plenitude of research data documents the role of estrogen in the regulation of menopausal symptoms. However, because the use of estrogen hormone therapy is associated with severe side effects, women's preferences are turning to phytoestrogens as an additional, safer treatment option for osteoporosis. The action of phytoestrogens is gaining the interest of many researchers. The present study aimed to examine the effect of *Ceratonia siliqua* (carob) on experimentally induced osteoporosis in a robust animal model of postmenopausal osteoporosis. Thirty 10-month-old female Wistar rats were randomly assigned to three groups of 10 rats each: control group, ovariectomy group (OVX), and ovariectomy plus *C. siliqua* group (OVX+CS). Body weight and BMD were measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) at the start of the study. Body weight, food, and water consumption were evaluated every 2 weeks. All groups received food without soy and soy by-products. The food given to the OVX+CS group was supplemented with *C. siliqua*, in a gradually increasing concentration, until the dose of 3 g/kg/day/rat was reached. All rats underwent three DEXA measurements. The first DEXA measurement was performed for all animals at ten months of age and before ovariectomy. The first DEXA measurement and ovariectomy constituted the protocol's time zero (baseline). The next two DEXA measurements were taken three and six months, after the first measurement (time 0, 3 and 6 months). After the third DEXA measurement, rats were euthanized. The results of the present study of *C. siliqua* indicated that, a) between the groups of ovariectomized rats and ovariectomized rats that received *C. siliqua*, there was a significant improvement in bone density loss of the proximal tibia and non-significant differences in bone tibia density, b) administration of *C. siliqua* significantly increased the thickness index compared to the untreated ovariectomy group, for the right femur, although the thickness index remained significantly lower compared to the control group when it was assessed independently of the leg-factor. These results demonstrate a potentially beneficial effect of *C. siliqua* in the management of postmenopausal osteoporosis, indicating new potential uses as a pharmacological agent with an osteoprotective role by reducing bone loss in menopause. Further studies are required to determine its efficacy as an osteoprotective agent.

Εισαγωγή και σκοπός

Η οστεοπόρωση έχει εξελιχθεί σε σημαντικό ιατρικό πρόβλημα και συσχετίζεται με τον σύγχρονο τρόπο ζωής, του δυτικού κυρίως κόσμου, και με την αύξηση του προσδόκιμου ζωής. Η λέξη οστεοπόρωση είναι σύνθετη και προκύπτει από την αρχαία ελληνική λέξη «όστέον / όστουν + πόρος». Το εννοιολογικό περιεχόμενο της λέξης «οστεοπόρωση» συνδέει, τις ποιοτικές αλλαγές στην μικροαρχιτεκτονική των οστών καθώς και την χαμηλή οστική πυκνότητα με τον υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (1). Γενικότερα, ως οστεοπόρωση ορίζεται η σκελετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ελάττωση της οστικής πυκνότητας με ταυτόχρονη διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού που έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της αντοχής των οστών και τον αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (2).

Στην οστεοπόρωση, το πάχος και η πυκνότητα του οστού μειώνονται και, όπως προαναφέρθηκε, διαταράσσεται η μικροαρχιτεκτονική δομή του οστίτη ιστού. Η δομική εκφύλιση του οστίτη ιστού σε συνδυασμό με την χαμηλή οστική μάζα, έχουν ως επακόλουθο τα οστά να γίνονται πιο αδύναμα και πορώδη, η μηχανική τους αντοχή να ελαττώνεται, η ανεκτικότητα σε καμπτική καταπόνηση να περιορίζεται και η ευθραυστότητά τους να αυξάνεται, όπως και η επιρρέπεια σε αναίτια κατάγματα (3). Πρόκειται για μία σιωπηλή πάθηση, η οποία δεν προειδοποιεί με συμπτώματα μέχρις ότου εμφανιστεί κάταγμα (4–7). Τα συχνότερα οστεοπορωτικά κατάγματα εμφανίζονται στο ισχίο, την σπονδυλική στήλη και τον καρπό (8,9). Γενικά, η πλειοψηφία των καταγμάτων μετά τα 65 έτη γίνονται σε σκελετικές περιοχές που συνίστανται κυρίως από φλοιώδες οστό (2).

Ο οστίτης ιστός, ως ζωντανός ιστός, συνεχώς ανανεώνεται, όταν δεν συντρέχει κάποια άλλη παθολογία. Στους ενήλικες, η ανάπτυξη του οστού αντισταθμίζεται από την επαναρρόφησή του και ανασχηματίζεται για να ανταποκριθεί στις ασκούμενες σε αυτό δυνάμεις. Περίπου κάθε 7 χρόνια παράγεται ποσότητα ίση με αυτή ενός σκελετού, επιτρέποντας την αντικατάσταση ολόκληρου του σκελετού κάθε 7-10 χρόνια (10,11). Το συμπαγές οστό συγκεκριμένα, αντικαθίσταται περίπου κάθε 10 χρόνια, ενώ το σπογγώδες οστό κάθε 3-4 χρόνια (12). Εξειδικευμένα οστικά κύτταρα, οι οστεοκλάστες και οι οστεοβλάστες, έχουν αναλάβει αυτή την διαδικασία η οποία ονομάζεται «οστική ανακατασκευή». Οι οστεοβλάστες αναδομούν το οστό και οι οστεοκλάστες το απορροφούν, το αναδιατάσσουν. Οι οστεοβλάστες συνθέτουν την οργανική θεμέλια ουσία του οστού, συμπεριλαμβανομένου του κολλαγόνου, των πρωτεογλυκανών και των γλυκοπρωτεϊνών, ενώ διαθέτουν και υποδοχείς για την παραθορμόνη. Στο κολλαγόνο προσαρτώνται τα άλατα και σχηματίζεται το επιμεταλλωμένο οστό. Μόλις οι οστεοβλάστες περιβληθούν από θεμέλια ουσία καθίστανται αδρανείς και καλούνται οστεοκύτταρα. Στην πτυχωτή παρυφή της κυτταρικής μεμβράνης των οστεοκλαστών βρίσκεται αντλία πρωτονίων, η οποία κατά την οστική απορρόφηση μεταφέρει ενεργητικά ιόντα H^+ , καθιστώντας το περιβάλλον όξινο και διαλύοντας, κατά αυτόν τον τρόπο, την ανόργανη θεμέλια ουσία. Για την αποδόμηση των οργανικών συστατικών της αφαλατωμένης θεμέλιας ουσίας, οι οστεοκλάστες εκκρίνουν λυσοσωματικές υδρολάσες, μεταλλοπρωτεϊνάσες, κολλαγενάση και ζελατινάση μέσα στο υποστεοκλαστικό διαμέρισμα. Τα ανόργανα στοιχεία καθώς και τα προϊόντα της ενζυμικής αποδόμησης απελευθερώνονται στη συνέχεια από το κυτταρόπλασμα των οστεοκλαστών, στα παρακείμενα τριχοειδή αγγεία. Ωστόσο, μετά τα 35-40 έτη οι οστεοκλάστες παρουσιάζουν μεγαλύτερη δραστηριότητα από τους οστεοβλάστες. Ως

αποτέλεσμα, λόγω ηλικίας ή άλλων παραγόντων, παρατηρείται απώλεια οστικής μάζας, η οποία είναι πιο γρήγορη στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αυτή η απώλεια οστικής μάζας που προκαλείται χαρακτηρίζει την πάθηση της οστεοπόρωσης (13,14).

Η οστεοπόρωση, αναλόγως του αιτιολογικού υποβάθρου, διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Η δευτεροπαθή, είναι αποτέλεσμα της παρουσίας υποκείμενης, εδραιωμένης νόσου, (πχ υπερπαραθυρεοειδισμός) ή λήψης φαρμάκων, (πχ γλυκοκορτικοειδή) (15–18). Τόσο η πρωτοπαθής όσο και η δευτεροπαθής οστεοπόρωση, αναλόγως της έκτασής της μπορεί να είναι γενικευμένη ή περιοχική. Πρόκειται για μία πολυπαραγοντική σκελετική διαταραχή, τόσο ως προς τους παράγοντες που την προκαλούν όσο και ως προς αυτούς που τη διατηρούν (19,20). Οι παράγοντες πρόκλησης της οστεοπόρωσης, μπορεί να είναι ανθρωπομετρικοί, κληρονομικοί, παθογενετικοί, φαρμακευτικοί και τρόπου ζωής (21). Από το σύνολο των παραγόντων, κάποιοι δεν επιδέχονται αλλαγές, ενώ κάποιοι άλλοι επιδέχονται και συνεπώς είναι τροποποιήσιμοι, όπως η άσκηση, το βάρος, η διατροφή και το κάπνισμα. (22,23).

Η διάγνωση της οστεοπόρωσης βασίζεται στην ποιοτική εκτίμηση της οστικής πυκνότητας, η οποία λειτουργεί παράλληλα ως προγνωστικός παράγοντας για πιθανά κατάγματα αλλά, και ως τρόπος παρακολούθησης της πορείας του ασθενούς. Η διάγνωση της οστεοπόρωσης σήμερα γίνεται με τη χρήση της Απορροφησιομετρίας Διπλοενεργειακής Δέσμης Ακτίνων Χ (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA) ενώ η εκτίμηση του οστικού μεταβολισμού, γίνεται με την ιστομορφομετρική ανάλυση των οστών και τους Βιοχημικούς Δείκτες Μεταβολισμού των Οστών (BTMs). Πρόκειται για μία μη επεμβατική τεχνική-μέθοδο διάγνωσης, μέσω της οποίας προσδιορίζονται συμπληρωματικές διαγνωστικές παράμετροι και αντλούνται πρόσθετες πληροφορίες, τόσο για τη φυσιολογία των οστών όσο και για την ανταπόκριση του ασθενούς σε χορηγούμενη θεραπεία για οστεοπόρωση (21,24–28).

Η έγκαιρη διάγνωση της οστεοπόρωσης είναι ιδιαίτερα σημαντική, αν ληφθούν υπόψη η συνεχής αύξηση του αριθμού των πασχόντων χρόνο με το χρόνο, καθώς και οι τεράστιες συνέπειες που έχει ως πάθηση για την ποιότητα ζωής του πάσχοντα, την κοινωνία και την οικονομία (29). Τα οστεοπορωτικά κατάγματα οδηγούν σε ανεπιθύμητα αποτελέσματα (30). Ο πάσχων που θα υποστεί οστεοπορωτικό κάταγμα και είναι ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών, χρειάζεται να νοσηλευτεί στο νοσοκομείο. Μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Βέλγιο έδειξε το μεγάλο κόστος που προκαλείται από κατάγματα ισχίου (31). Άλλα ερευνητικά δεδομένα για το νοσηλευτικό βάρος που συνεπάγονται τα οστεοπορωτικά κατάγματα στη Σουηδία, δείχνουν ότι οι απαιτούμενες ημέρες νοσηλείας είναι περισσότερες εκείνων που απαιτούνται αθροιστικά για τον καρκίνο του μαστού και του προστάτη (32). Στη συνέχεια, η έξοδος του πάσχοντα από το νοσοκομείο δεν συνεπάγεται και την ικανότητά του να αυτοεξυπηρετείται, με αποτέλεσμα συχνά να είναι αναγκαία η αρωγή από το οικογενειακό περιβάλλον, ή το εθνικό σύστημα πρόνοιας ή από κρατικές υπηρεσίες, όπως η βοήθεια στο σπίτι. Παράλληλα, για όσο διάστημα ο οστεοπορωτικός ασθενής νοσηλεύεται ή αναρρώνει επί μακρόν, απέχει από την εργασία του, το εισόδημά του μειώνεται, το ασφαλιστικό του ταμείο επιβαρύνεται όπως και το εθνικό σύστημα υγείας και πρόνοιας, αν π.χ. χρειαστεί σύνταξη αναπηρίας. Ταυτόχρονα, καθώς ο πληθυσμός γηράσκει και τα όρια ηλικίας των εργαζομένων αυξάνονται, πληθαίνει και το εργατικό δυναμικό που μπορεί να βγαίνει εκτός παραγωγικής διαδικασίας λόγω οστεοπορωτικού κατάγματος, με αποτέλεσμα να μεγεθύνονται οι αρνητικές συνέπειες για την οικονομία. Περισσότεροι από 9.9 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν διαγνωστεί με οστεοπόρωση στις ΗΠΑ ενώ στην Ευρώπη

ο αριθμός τους φτάνει τα 27,6 εκατομμύρια κάθε χρόνο. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι κατά το έτος 2010, 43.000 θάνατοι στην Ευρωπαϊκή Ένωση συνδέονταν με οστεοπορωτικά κατάγματα, ενώ κατά το ίδιο έτος το άμεσο οικονομικό κόστος ανήλθε στα €38.7 δισεκατομμύρια για 27 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (33–39).

Οι οικονομικές συνέπειες συνυπάρχουν με ψυχολογικές και κοινωνικές, τόσο για τον ίδιο τον ασθενή, όσο και για την οικογένειά του. Η ποιότητα της ζωής του ασθενούς με οστεοπόρωση υποβαθμίζεται. Ο πάσχων, καθώς συνειδητοποιεί ότι μειώνονται η κινητικότητα του, η εργασιακή του προσφορά και η ενεργός συμμετοχή του σε κοινωνικά δρώμενα, συχνά αρχίζει να χάνει την αυτοπεποίθησή του και να εμφανίζει καταθλιπτικές συμπεριφορές. Παράλληλα, η κατάσταση αυτή, σε συνάρτηση και με την αυξημένη φροντίδα που χρειάζεται ο πάσχων, δημιουργούν ένα βαρύ ψυχολογικό κλίμα και στην οικογένειά του (40,41).

Οι πολύπλευρες συνέπειες της οστεοπόρωσης επιβάλλουν την έγκαιρη και έγκυρη διαχείρισή της. Στη διαχείριση της οστεοπόρωσης περιλαμβάνονται η μυϊκή ενδυνάμωση, η κατάλληλη διατροφή- επαρκής λήψη ασβεστίου, βιταμίνης D και πρωτεΐνης, αλλά και φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Σε αυτές, συγκαταλέγονται επιλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs) όπως η ραλοξιφαίνη, τα διφωσφονικά, πεπτιδία παραθυρεοειδών ορμονών, ακόμη και ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα, η δενοσουμάμπη. Υπό προϋποθέσεις ακολουθείται και ορμονική θεραπεία υποκατάστασης. Επιπλέον, μελετώνται θεραπείες διαγονιδιακές, άλλες με βλαστοκύτταρα, και άλλες με σύμπλεγμα οιστρογόνων με ιστική επιλεκτικότητα (TSECs, φάρμακα τα οποία συνδυάζουν SERMs με οιστρογόνα). Όλες οι εφαρμοσμένες θεραπείες παρουσιάζουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Στα τελευταία συγκαταλέγονται η αποτελεσματικότητά τους υπό συνθήκες και η πληθώρα παρενεργειών, ακόμα και μετά από λήψη για σύντομο χρονικό διάστημα. Αν σε αυτά προστεθεί και η έλλειψη πολλές φορές συμμόρφωσης των ασθενών, τότε καθίσταται επιβεβλημένη η συνέχιση των μελετών για την επέκταση των υπάρχοντων θεραπευτικών επιλογών, μέσω της ανάπτυξης νέων και εναλλακτικών θεραπειών. Ως μία εναλλακτική θεραπεία μελετάται και η χρήση φυτοοιστρογόνων για υποκατάσταση της ορμονικής θεραπείας. Πρόκειται δηλαδή για ουσίες που παρεμβαίνουν στο ενδοκρινικό σύστημα, μιμούμενες τη δράση των οιστρογονικών ορμονών.

Τα φυτοοιστρογόνα είναι μη στεροειδή, φυτικής προέλευσης έκδοχα, τα οποία θα μπορούσαν να προσφέρουν στις γυναίκες μια επιπρόσθετη, ασφαλή επιλογή στη θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης. Η χημική (δομική ή λειτουργική) συγγένεια των φυτοοιστρογόνων με τα ενδογενή- φυσικά οιστρογόνα και τους ενεργούς μεταβολίτες τους, τα καθιστά ικανά να συνδέονται στους υποδοχείς τους (42). Θεωρούνται φυσικοί εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων οιστρογόνων (SERMs), αλλά ασθενέστεροι, με όρους βιολογικής δραστηριότητας.

Πολλές *in vitro* και *in vivo* μελέτες έχουν αποδείξει την ιδιότητα των φλαβονοειδών να αναστέλλουν την οστεοκλαστογένεση και να προωθούν την οστεοβλαστογένεση (43–46).

Βιβλιογραφική μελέτη των Karim A. και Azlan A. αναφέρει ότι το εκχύλισμα των καρπών του φυτού *Ceratonia siliqua* («χαρούπι», Οικογένεια *Fabaceae*) φέρει αντιοξειδωτικές, αγχολυτικές/ ηρεμιστικές, αντικαταθλιπτικές, χημειοπροληπτικές, αντικαρκινικές, αντιδιαρροϊκές ιδιότητες, ενώ μειώνει και τη χοληστερόλη (47). Η αναγνώριση του χαρουπιού στην Αρχαία Ελλάδα, η χρήση του στην διατροφή

ανθρώπων και ζώων, η αξιοποίησή του σε προϊόντα ατομικής υγιεινής και περιποίησης, σε συνδυασμό με ενθαρρυντικά αποτελέσματα από άλλα, φυτικά κυρίως είδη της Μεσογειακής διατροφής, οδήγησαν στην μελέτη του φυτού *Ceratonia siliqua* στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση (48–53).

Για τον λόγο αυτό, η παρούσα μελέτη έχει σαν στόχο την αξιολόγηση της οστεοπροστατευτικής δράσης του φυτού *C. siliqua* σε ωθηκεκτομημένους επίμυες, οι οποίοι αποτελούν το πλέον χρησιμοποιούμενο ζωικό πρότυπο για τη μελέτη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης (54–56). Μετά την ηλικία των 10 μηνών παρατηρείται στους θηλυκούς επίμυες το φαινόμενο της οστικής ανακατασκευής, το οποίο σε συνδυασμό με την ωθηκεκτομή και την επακόλουθη απώλεια οστικής μάζας, αποτελεί ιδανικό υπόστρωμα για τη μελέτη οστεοπροστατευτικών ουσιών.

Ιστορική αναδρομή

Η οστεοπόρωση απασχολεί τους ανθρώπους για περισσότερες από πέντε χιλιετίες. Ωστόσο, έχουν περάσει μόνον μερικοί αιώνες από τότε που εντοπίστηκε και αναγνωρίστηκε. Από μελέτες σε ανευρεθέντες σκελετούς όλων των ιστορικών περιόδων, προκύπτει ότι, η οστική μάζα των γυναικών εμφάνιζε ταχύτερη απώλεια στην εμμηνόπαυση. Συνέπεια της απώλειας αυτής ήταν, η οστική μάζα των γυναικών να είναι μικρότερη, συγκρινόμενη με εκείνη ανδρών της ίδιας ηλικίας και ιστορικής περιόδου. Οι μελέτες αφορούν μοντέρνες έρευνες σε οστεοπορωτικούς σκελετούς γυναικών οι οποίοι ανευρέθηκαν σε αρχαιολογικές ανασκαφές στην Αμερική, την Ευρώπη και την Αφρική. Π.χ. οστεοπορωτικοί σκελετοί μελετήθηκαν από παλαιοπαθολόγους σε αιγυπτιακές μούμιες 4000 ετών με ύβο. Σε άλλες περιπτώσεις, η ηλικία των ευρημάτων οστεοπορωτικών σκελετών υπολογίζεται ότι είναι μεγαλύτερη των επτά χιλιετιών. Τα ευρήματα μελετών οστεοπορωτικών σκελετών που ανήκαν και σε διαφορετικές χρονικά ιστορικές περιόδους, οδήγησαν τους επιστήμονες στην αναζήτηση των αιτίων που την προκαλούν.

Τα αίτια, αν και παραμένουν ασαφή, συνδέθηκαν με την εμφάνιση της μηναρχής και εμμηνόπαυσης-η οποία κάποτε συνέβαινε σε μικρότερη ηλικία από ότι σήμερα- με την πιθανότητα χαμηλή μέγιστη οστική πυκνότητα τότε, και με την παρατεταμένη περίοδο γαλουχίας. Η γαλουχία μειώνει την οστική μάζα, η οποία αποκαθίσταται συνήθως κατά τον απογαλακτισμό, χρόνος που περιορίζονταν από τις πολλαπλές εγκυμοσύνες. Ωστόσο, η διαπιστούμενη από τις μελέτες ύπαρξη οστεοπόρωσης και σε εκείνες τις εποχές, παρά την έλλειψη τροφής τότε, την αυξημένη σωματική δραστηριότητα και το μικρό προσδόκιμο ζωής, φαίνεται να δείχνει ότι τα οιστρογόνα διαδραματίζουν μεγαλύτερο ρόλο στην οστεοπόρωση απ' ότι η διατροφή και το γενετικό υπόβαθρο (57).

Περνώντας από τους οστεοπορωτικούς σκελετούς γυναικών των αρχαιολογικών χρόνων σε νεότερες εποχές, υπήρξαν αρκετές παρατηρήσεις επιστημόνων σχετικές με μεταβολές οστών. Ο διάσημος σκωτσέζος ανατόμος και χειρουργός John Hunter (1728-93), τριακόσια χρόνια πριν, ανακάλυψε την οστική ανακατασκευή. Πιο συγκεκριμένα, παρατήρησε ότι, καθώς το νέο οστό τοποθετείται στο σώμα, το παλιό οστό καταστρέφεται ή επαναρροφάται. Η διαδικασία αυτή στη συνέχεια έγινε γνωστή ως αναδιαμόρφωση ενώ αργότερα αποδείχθηκε ότι παίζει και σημαντικό ρόλο στην οστεοπόρωση, η οποία δεν ήταν μια αναγνωρισμένη νόσος, για περισσότερα από 100 χρόνια μετά το θάνατο του John Hunter. Ένας άλλος συνάδελφός του, ο Σερ Astley Cooper (1768-1841), επίσης ανατόμος και χειρουργός, αναγνώρισε ότι η μειούμενη με την πάροδο της ηλικίας οστική πυκνότητα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Το 1830, ο Jean Georges Chretien Frederic Martin Lobstein (1777-1835) παρατήρησε οπές/πόρους σε οστά, οι οποίες ήταν μεγαλύτερες σε κάποιους ασθενείς σε σχέση με κάποιους άλλους, και χρησιμοποίησε τον όρο «οστεοπόρωση» ή «πορώδες οστό» για να τις περιγράψει. Έναν αιώνα αργότερα, το 1930, ο Fuller Albright, αναρωτιόταν τι ήταν εκείνο που ευαισθητοποιούσε τα οστά των γυναικών μετά την εμμηνόπαυση ώστε να γίνονται εύθραυστα. Δέκα χρόνια αργότερα, χρησιμοποιεί οιστρογόνα για να θεραπεύσει γυναίκες, τα οποία όμως απέτρεπαν τη βλάβη μόνον στα σημεία του σκελετού που είχαν οστική απώλεια (57–60).

Για πολλά χρόνια η οστεοπόρωση θεωρούνταν φυσική απόρροια της ηλικίας και δεν απασχολούσε ιδιαίτερα την Ιατρική. Τα πράγματα αλλάζουν από το 1982, οπότε και εφευρέθηκε η μέθοδος Οστεοπυκνομετρίας με απλή ή διπλή δέσμη φωτονίων, η οποία αρχικά εφαρμοζόταν στην κερκίδα. Ενδεικτικό στοιχείο της αλλαγής του ενδιαφέροντος μπορεί να θεωρηθεί η αυξανόμενη μεταβολή του αριθμού των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από την αναζήτηση του όρου “osteoporosis” στο PubMed. Μέχρι το 1982 η αναζήτηση φέρει 6.309 αποτελέσματα, τα οποία το 1999 φτάνουν στις 21.807 ενώ, από το 2000 μέχρι σήμερα, οι σχετικές δημοσιεύσεις ανέρχονται σε 79.079. Στην εκδήλωση μεγαλύτερου ενδιαφέροντος συνέβαλαν και τα έντονα προβλήματα οστεοπόρωσης που εμφάνιζαν οι κοσμοναύτες, σε συνέχεια της πολύμηνης παραμονής τους στο διάστημα. Αποκορύφωμα αυτών των προβλημάτων, ήταν το παθολογικό κάταγμα κνήμης που υπέστη ένας Σοβιετικός κοσμοναύτης, μόλις πάτησε το πόδι του στη γη. Εκείνη την εποχή, για τη φαρμακευτική υποστήριξη των πασχόντων, τα μόνο σκευάσματα που κυκλοφορούσαν στο εμπόριο ήταν ασβεστίου, μόνα ή, σε συνδυασμό με βιταμίνη D3, και ενός προμεταβολίτη της βιταμίνης D3, της αλφακαλσιδόλης (15).

- Λίγα χρόνια αργότερα στην Ελλάδα, το 1986, στο Ερευνητικό Κέντρο Θεόδωρος Γαροφαλίδης του Νοσοκομείου Ατυχημάτων (ΚΑΤ) εγκαθίσταται το πρώτο μηχάνημα “διπλής ενέργειας απορροφησιμετρία με ακτίνες Χ” (*Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA*) το οποίο προσδιορίζει την οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ή του ισχίου, με τη χρήση δέσμης φωτονίων/ελάχιστης ιονίζουσας ακτινοβολίας. Ήταν μία επανάσταση στη διάγνωση της οστεοπόρωσης, η οποία έως τότε βασιζόταν στην κλινική εικόνα και στα απλά ακτινογραφήματα, τα οποία ήταν επισφαλή. Για την φαρμακευτική υποστήριξη των πασχόντων, κυκλοφορεί το πρώτο σκεύασμα χοίρειας καλσιπονίνης (*Stoporos®*) και το πρώτης γενεάς διφωσφονικό, η νατριούχος κλοδρονάτη (15,61).

- Μόλις ένα χρόνο αργότερα, το 1987, κυκλοφορεί η παμιδρονάτη δινατριούχος, η ενέσιμη καλσιτονίνη σολωμού (*Miacalcic®*). Το ίδιο έτος, δημοσιεύονται τα αποτελέσματα μελέτης των Ροσοκ κ.ά. σε μονοζυγωτικά και ετεροζυγωτικά δίδυμα, από τα οποία προκύπτει η συμβολή της γενετικής στην οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης και του εγγύς μηριαίου. Πρόκειται για τις πρώτες αποδείξεις (15,62).

- Το επόμενο έτος, το 1988, κυκλοφορεί η ανθρώπινη, ενέσιμη καλσιτονίνη (*Cibacalcin®*), η οποία όμως αποδεικνύεται τελικά λιγότερο αποτελεσματική από εκείνη του σολωμού.

- Οι συνεχιζόμενες φαρμακευτικές έρευνες φέρνουν στην αγορά, το 1989, συνθετικό οιστρογόνο-προγεστερινοειδές για την πρόληψη της οστεοπόρωσης, την τιβολόνη (*Livial®*) και αργότερα την ραλοξιφαίνη (*Evista®*). Με τη χρήση της διπλής απορρόφησης φωτονίων (*dual photon absorptiometry - dpa*), οι Seeman κ.ά. παρατήρησαν ότι έχουν μειωμένη οστική πυκνότητα, και πιθανότατα αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων, κόρες γυναικών με συμπτωτικά κατάγματα, οφειλόμενα σε μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Έτσι, συμπέραναν κι αυτοί ότι γενετικοί παράγοντες, εκφρασμένοι ως χαμηλή μέγιστη οστική πυκνότητα, εμπλέκονται στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, ενδεχομένως περισσότερο απ’ ότι η αυξημένη οστική απώλεια (15,63).

- Η πρόληψη και ο περιορισμός της μείωσης της οστικής απώλειας κρατούν σε υψηλά επίπεδα το ερευνητικό ενδιαφέρον και την τελευταία δεκαετία του εικοστού αιώνα. Έτσι, το 1990 έρχεται στην αγορά της Γαλλίας το πρώτο διφωσφονικό άλας, η δινατριούχος επιδονάτρη (Didronel®) και το 1992 κυκλοφορούν τα ρινικά σκευάσματα Καλσιτονίνης Σολωμού (Miacalcic Nasal, Calsynar Spray) και το πρώτο ασβέστιο σε μασώμενη μορφή (Calcioral®). Δύο χρόνια αργότερα, το 1994, προστίθεται στην φαρμακευτική αγορά ένα σκεύασμα φθοριούχου νατρίου (Flurexil®) το οποίο αποσύρεται αργότερα λόγω σημαντικής αλλά μη ποιοτικής αύξησης της οστικής πυκνότητας. Την ίδια χρονιά εμπλουτίζονται οι απεικονιστικές μέθοδοι με την εφεύρεση του πρώτου μηχανήματος μέτρησης οστικής πυκνότητας με υπερήχους, στην πτέρνα ενώ, το 1995 διαδίδεται η χρήση μηχανημάτων διπλής φωτονιακής απορροφησιομέτρησης (DPA, DEXA), και η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας ορίζει τη χρήση του στατιστικού δείκτη Z-score για την μέτρηση της οστικής πυκνότητας (15,64,65). Το επόμενο έτος, το 1996, κυκλοφορούν διφωσφονικά άλατα β γενιάς: η νατριούχος αλεδρονάτη (Fosamax) και το ρισεδρονικό οξύ (Actonel) και το 1999 συμπεραίνεται από τους Κυριακίδου και Χιμωνά κ.ά. ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D₃ αυξάνει τα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό του αίματος σε, μειώνει τον δευτερογενή υπερπαραθυρεοειδισμό καθώς και την οστική ανακατασκευή σε έγχρωμες, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (15,66).

- Στο κατώφλι του εικοστού πρώτου αιώνα, το 2000, οι Giguere και Rousseau υπολόγισαν ότι οι γενετικοί παράγοντες είναι υπεύθυνοι για την έως και 80% ποικιλομορφία/παρέκκλιση/διαφορά που παρουσιάζει η οστική πυκνότητα (67).

- Με την χαρραγή της νέας δεκαετίας, το 2001, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας ορίζει την οστεοπόρωση με βάση τον στατιστικό δείκτη T-score της μέτρησης Οστικής Πυκνότητας. Βάση αυτού, άτομα με T-score μικρότερο του (-2,5) έχουν οστεοπόρωση, με T-score μεταξύ (-2,5) και (-1,0) έχουν Οστεοπενία ενώ όσα έχουν T-score μεγαλύτερο από (-1,0) είναι φυσιολογικά (15). Το ίδιο έτος, οι Harris κ.ά. μελετούν τη συνδυαστική θεραπεία της ρισεδρονάτης με την ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (68). Από την άλλη οι Ringe κ.ά. καταλήγουν ότι η αλεδρονάτη μάλλον έχει καλύτερη δράση έναντι της αλφακαλσιδόλης, στην εγκατεστημένη πρωτοπαθή οστεοπόρωση των ανδρών (69). Παράλληλα, κυκλοφορούν τα διφωσφονικά άλατα με εβδομαδιαία χορήγηση (15).

- Το 2002 ο Johnell κ.ά. συμπεραίνουν ότι, ο συνδυασμός αλεδρονάτης με ραλοξιφαίνη μειώνει περισσότερο την οστική ανακατασκευή, από ότι η καθεμία μόνη της, και οδηγεί σε μεγαλύτερη αύξηση της οστικής πυκνότητας (70). Ο Ralston επισήμανε ότι η οστική πυκνότητα, τα υπερηχοτομογραφικά χαρακτηριστικά των οστών, η οστική γεωμετρία, η οστική ανακατασκευή και η παθογένεια των οστεοπορωτικών καταγμάτων καθορίζονται από τη συνεργική δράση αρκετών γονιδίων με περιβαλλοντικές επιρροές. Ωστόσο, περιστασιακά η οστεοπόρωση ή η ασυνήθιστα αυξημένη οστική μάζα μπορεί να είναι αποτέλεσμα ενός μόνο γονιδίου (71).

- Ένα χρόνο αργότερα, το 2003, οι Drake κ.ά. συμπεραίνουν ότι η αλεδρονάτη είναι το ίδιο ωφέλιμη για όλους τους άνδρες με οστεοπόρωση, ανεξαρτήτως των αρχικών επιπέδων ορμονών ή των δεικτών του οστικού μεταβολισμού (72). Οι Hodsmann κ.ά. βρήκαν ότι η παραθυρεοειδής ορμόνη πλήρους μήκους είναι ασφαλής στη χορήγηση με εξαίρεση κάποια δοσοεξαρτώμενα περιστατικά υπεργλυκαιμίας (73).

- Το επόμενο έτος, το 2004, οι Cameron κ.ά. παρατηρούν ότι, τα συμπληρώματα ασβεστίου προκαλούν τοπική αύξηση της οστικής πυκνότητας τους πρώτους δώδεκα με δεκαοκτώ μήνες, ενώ η αύξηση αυτή δεν διατηρήθηκε στους είκοσι τέσσερις μήνες (74). *Σφάλμα! Το αρχείο προέλευσης της αναφοράς δεν βρέθηκε.* Το ίδιο έτος προστίθεται στις απεικονιστικές δυνατότητες ένα νέο μηχάνημα μέτρησης της οστικής πυκνότητας της κερκίδας με υπερήχους και το ενέσιμο, υποδόριο κλάσμα παραθορμόνης, η τεριπαρατίδη (Forstreo®) (15).

- Το 2005 ανακοινώνεται στο Πανελλήνιο Συνέδριο της Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (EMMO) ο συσχετισμός της ηλικίας με το βάρος, με τον τύπο: $(\text{βάρος-ηλικία}) \cdot 0,2$. Εάν το αποτέλεσμα είναι μεγαλύτερο του ένα, ο εξεταζόμενος είναι υγιής, εάν κυμαίνεται από μείον τρία έως ένα, χρειάζεται διερεύνηση ενώ, αποτέλεσμα μικρότερο του μείον τρία σχετίζεται με οστεοπόρωση (15,75). Οι Parsons κ.λ. προσπαθούν να αναγνωρίσουν τα γονίδια που ρυθμίζουν την οστική πυκνότητα στα διάφορα ζωικά είδη (76). Οι Idris κ.ά αποδεικνύουν την εμπλοκή του υποδοχέα κανναβοειδών-1 στους μύες, στη ρύθμιση της οστικής πυκνότητας μετεμμηνοπαυσιακά (77). Κυκλοφορεί το ρανελικό στρόντιο (Protelos®) (15).

- Το 2007 έρχεται στην φαρμακευτική αγορά το μηνιαίας χορήγησης διφωσφονικό άλας, ιβανδρονικό οξύ και το ετήσιας χορήγησης ζολεδρονικό οξύ (15,61,78).

- Στην αρχή της τελευταίας δεκαετίας, το 2011, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας συστήνει ένα τρίπτυχο παρέμβασης για τους πάσχοντες. Πιο συγκεκριμένα, προτείνει η θεραπεία της εγκατεστημένης οστεοπόρωσης ($T\text{-score} < -2,5$) να συναρτάται από φάρμακα, μυϊκή άσκηση και κανόνες ζωής, όπως αποφυγή καπνίσματος, κατανάλωσης αλκοόλ, καφέ και κρέατος σε μεγάλες ποσότητες, κ.ά. Η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να λαμβάνεται για τουλάχιστον τρία έτη, μέχρι την επόμενη μέτρηση οστικής πυκνότητάς και να περιλαμβάνει ένα βασικό φάρμακο, βιταμίνη D3 και ασβέστιο, στην περίπτωση που είναι ανεπαρκής η προσλαμβανόμενη ποσότητα αυτού με την τροφή (15,79). Κυκλοφορεί η δενοσουμάμπη σε ενέσιμη μορφή, υποδόριας χορήγησης (15).

- Το 2012, έρχεται το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ και προτείνει τα χρονικά μεσοδιαστήματα των μετρήσεων της απώλειας οστικής μάζας να είναι ανάλογα των ευρημάτων της πρώτης μέτρησης. Δηλαδή, βρήκαν ότι η οστεοπόρωση εκδηλώνεται σε λιγότερο από το 10% των γυναικών στην εμμηνόπαυση, με μεσοδιάστημα 15 χρόνων σε γυναίκες με φυσιολογική οστική πυκνότητα ή ήπια οστεοπενία, 5 χρόνων σε γυναίκες με μέση οστεοπενία, και ένα έτος σε γυναίκες με προχωρημένη οστεοπενία (οστεοπόρωση) Η εργασία χρηματοδοτήθηκε από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ (15,80). Στο φαρμακευτικό οπλοστάσιο προστίθεται ο τρίτης γενεάς εκλεκτικός ρυθμιστής των υποδοχέων οιστρογόνων (SERMs), η βαζεδοξιφέννη (Conbriza®), η οποία μπορεί να χορηγείται μακροχρόνια για την πρόληψη της οστεοπόρωσης, χωρίς σοβαρές παρενέργειες (15,79).

- Τρία έτη αργότερα, το 2015, οι Zheng κ.ά. αναγνώρισαν νέες, μη κωδικοποιητικές παραλλαγές χαμηλής συχνότητας, κοντά σε μια νέα περιοχή, EN1, καθοριστικές για την οστική πυκνότητα και τα κατάγματα σε άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής (81).

- Η συνεχιζόμενη έρευνα δημιουργεί ένα νέο φάρμακο για τη θεραπεία γυναικών που βρίσκονται σε εμμηνόπαυση και έχουν σοβαρού βαθμού οστεοπόρωση

και αντιμετωπίζουν κίνδυνο καταγμάτων. Πρόκειται περί ενός ανθρώπινου μονοκλωνικού αντισώματος, τη ρομοσοζουνάμπη και την διακίνηση του φαρμάκου ενέκρινε το 2019, η Επιτροπή Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) (82).

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι, για τον ιατρικό κόσμο, η μελέτη της οστεοπόρωσης είναι μία συνεχής πρόκληση με στόχο την πληρέστερη μελέτη των μεταβλητών που συνδέονται με αυτήν, τον προσδιορισμό των ανθρώπων που ενδέχεται να εμφανίσουν οστεοπόρωση και την ανάπτυξη μέσων, τρόπων και υλικών που θα συμβάλλουν στην πρόληψή της. Σε κάθε περίπτωση σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει και η υπεύθυνη στάση των ανθρώπων, η ενημέρωσή τους για την οστεοπόρωση και η συνειδητοποίηση όλων, καθώς μεγαλώνουν, της σημαντικότητας του θέματος και της αξίας της πρόληψης.

Οστίτης ιστός και μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

Ο οστίτης ιστός αποτελεί τύπο ερειστικού ιστού. Παρότι μεγάλο μέρος του οστίτη ιστού είναι αδρανές, ο ιστός υπόκειται μεταβολές, φέρει κύτταρα (2%), νεύρα και αιμάτωση. Ο οστίτης ιστός είναι επιφορτισμένος με την προστασία ευαίσθητων οργάνων, τη τροφοδοσία (πχ δόντια), την αποθήκευση χημικών ουσιών (πχ ασβέστιο), τη μετάδοση του ήχου (πχ ακουστικά οστάρια μέσου ωτός), την υποστήριξη (πχ σπονδυλική στήλη) και την κίνηση του σώματος (πχ αρθρώσεις) (14).

Τα οστά διαφέρουν στο μέγεθος, στο σχήμα και στο είδος του οστίτη ιστού. Το σχήμα των οστών διαφοροποιείται βάση της θέσης και της λειτουργίας τους στο σώμα (83). Έτσι, τα οστά διακρίνονται βάση σχήματος στα πλατέα, στα μακρά ή αυλοειδή, στα βραχέα, στα οστά ακανόνιστου σχήματος και στις πλευρές (14). Κάποιοι αναφέρουν ως πέμπτη κατηγορία και τα σησαμοειδή οστά ενώ άλλοι διακρίνουν τέσσερις κατηγορίες, με τις τρεις πρώτες να είναι ίδιες (πλατέα, μακρά, βραχέα) και τέταρτη τα αεροφόρα οστά (13,84).

Ο οστίτης ιστός αναπτύσσεται από το μεσέγχυμα. Αποτελείται από κύτταρα, μεσοκυττάρια ουσία και μεσοκυττάρια ίνες. Η μεσοκυττάρια ουσία, συνιστάται από τη θεμέλια ουσία και τα κολλαγόνα ινίδια. Ο οστίτης ιστός διαφέρει από τα άλλα είδη ιστού ως προς την ποσότητα της μεσοκυττάριας ουσίας, η οποία είναι άφθονη, και ως προς την παρουσία ανόργανων αλάτων σε αυτή. Η μη εφαιλατωμένη θεμέλια ουσία του οστίτη οστού καλείται οστεοειδές (13).

Αναλυτικότερα, η ανόργανη ουσία του οστίτη ιστού αποτελείται κυρίως από κρυστάλλους υδροξυαπατίτη φωσφόρου και ασβεστίου και σε μικρότερο ποσοστό από διττανθρακικό άλας, φωσφορικό μαγνήσιο, κάλιο και νάτριο. Αντίστοιχα, η θεμέλια ουσία και το κολλαγόνο, το οποίο είναι κυρίως τύπου I, συνιστούν την οργανική ουσία του οστίτη ιστού. Το οργανικό μέρος της εξωκυττάριας ουσίας του οστίτη οστού περιλαμβάνει επιπλέον γλυκοζαμινογλυκάνες (υαλουρονικό οξύ, θειική χονδροϊτίνη, θειική κερατάνη) και γλυκοπρωτεΐνες (οστεοκαλσίνη, οστεοποντίνη, οστική σιαλοπρωτεΐνη, οστεονεκτίνη) (13).

Συνολικά, ένα οστό αποτελείται κατά 70% από ανόργανα άλατα, κατά 20% από οργανική ουσία και κατά 10% από νερό (85). Όσον αφορά τον όγκο των οστών, τα άλατα αποτελούν το 40% και το κολλαγόνο το 60%. Σχετικά με το βάρος των οστών ισχύει το αντίστροφο, δηλαδή τα άλατα συνιστούν το 60% του βάρους των οστών και το κολλαγόνο το 40% (14).

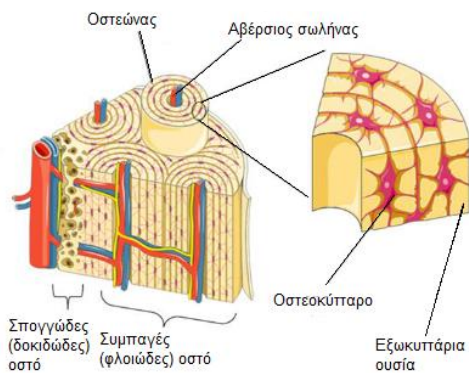
Η παρουσία των ανόργανων αλάτων και η σχέση τους με το κολλαγόνο είναι αυτές οι οποίες προσδίδουν στον οστίτη ιστό τη σκληρότητα και την αντοχή που τον χαρακτηρίζουν. Ανεπαρκής ποσότητα αλάτων κάνει τα οστά εύκαμπτα ενώ ανεπαρκής ποσότητα οργανικής ουσίας οδηγεί σε απώλεια ελαστικότητας, ευθρυπτότητα και καθιστά τα οστά ευαίσθητα στην καταπόνηση. Η μεταξύ τους αναλογία μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της ζωής (83).

Συγκεκριμένα, ο οστίτης ιστός περιέχει άλατα ασβεστίου οργανωμένα γύρω από ίνες κολλαγόνου. Αναλόγως της κατανομής των ινιδίων, το οστό διακρίνεται ιστολογικά στο *ανώριμο* (*πρωτογενές ή δικτυωτό*) και στο *ώριμο* (*δευτερογενές ή με πετάλια*). Το πρώτο εντοπίζεται στην ανάπτυξη και σε συγκεκριμένα σημεία στους ενήλικες. Συνεπώς, το πεταλιώδες οστό, με τις παράλληλες στιβάδες των ινιδίων του κολλαγόνου,

τα πετάλια, είναι αυτό που κυριαρχεί (83). Οι ίνες του κολλαγόνου μπορεί να είναι παράλληλα διατεταγμένες μεταξύ τους ή, συγκεντρικά, γύρω από αγγειακούς άξονες.

Οι κολλαγόνες ίνες κατανέμονται σπειροειδώς, έχουν αντίθετη φορά μεταξύ τους και εναλλάσσονται με στιβάδες οστεοκυττάρων, δομημένες σε ομόκεντρα στρώματα, γύρω από ένα αγγείο, τον *κεντρικό σωλήνα (κανάλι)* ή *αβέρσιο σωλήνα (σωλήνας του Havers)*. Ο σωλήνας αυτός μαζί με τα πετάλιά του συνιστούν μια κυλινδρική μονάδα, τον *οστεώνα* ή *αβέρσιο σύστημα* (σύστημα του Havers) (83). Οι σωλήνες του Havers περιέχουν αιμοφόρα αγγεία και νεύρα. Οι παρακείμενοι αβέρσιοι σωλήνες ενώνονται

Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση οστού.
(Chao Le Meng Bao, Erin Y. Teo, Mark S.K. Chong, Yuchun Liu, Mahesh Choolani, and Jerry K.Y. Chan. Advances in Bone Tissue Engineering. ISBN 978-953-51-1108-5, 2013)



μεταξύ τους με τους σωλήνες του Volkmann (13). Αυτή η «κατασκευή» της οστέινης ουσίας αποτελεί τη *συμπαγή* (ή *πυκνή* ή *φλοιώδη*) μορφή του οστίτη ιστού και συναντάται σε γενικές γραμμές στις επιφάνειες των οστών (Εικόνα 1).

Άλλη μορφή του οστίτη ιστού αποτελεί ο *σπογγώδης* ή *δοκιδώδης*. Αυτός, εντοπίζεται στο εσωτερικό βραχέων και πλατέων οστών και στις επιφύσεις και μεταφύσεις των μακρών. Όπως αποκαλύπτει και η ονομασία του, τα ανωμάλως διατεταγμένα πετάλια του σπογγώδη ιστού περιέχουν κοιλότητες, τις *μυελοκυψέλες*, μέσα στις οποίες εντοπίζεται ο ερυθρός μυελός των οστών (13,83). Τα σπογγώδη οστά δεν έχουν οστεώνες. Λόγω της αραιής διάταξης των οστεοκυττάρων και της μεσοκυττάριας ουσίας, ελαττώνεται το βάρος των οστών. Έτσι, τα συμπαγή οστά είναι πιο ανθεκτικά από τα σπογγώδη (14).

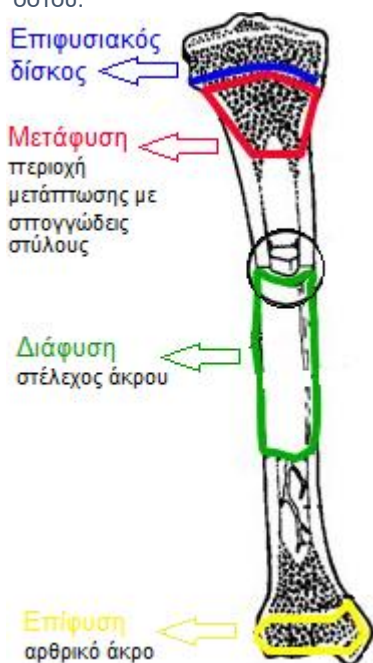
Τη συμπαγή ή σπογγώδη ζώνη στη *διάφυση*, δηλαδή στο *στέλεχος των μακρών οστών*, περιβάλλει το *περιόστεο*. Συγκεκριμένα, το περίοστεο καλύπτει την επιφάνεια των οστών, με εξαίρεση τις αρθρικές επιφάνειες και τις θέσεις πρόσφυσης των τενόντων και των μυών. Το περίοστεο αποτελείται από πυκνό, ακανόνιστο κολλαγόνο συνδετικό ιστό. Αυτό εμφανίζει δύο στιβάδες: την εξωτερική ινώδη στιβάδα, που συμβάλει στον διαμοριασμό των αγγείων και νεύρων, και την εσωτερική κυτταροβριθή στιβάδα, από οστεοπρογονικά κύτταρα και οστεοβλάστες. Το περίοστεο εισχωρεί στο οστό με τις ίνες του Sharpey και επικοινωνεί με το συμπαγές οστό με τους σωλήνες Volkmann (13,83).

Η εσωτερική κοιλότητα των οστών, συμπεριλαμβανομένης της επιφάνειας των δοκίδων, επενδύεται από το *ενδόστεο*. Το ενδόστεο είναι ένας λεπτός υμένας συνδετικού ιστού με μια στιβάδα οστεοπρογονικών κυττάρων και οστεοβλαστών (13).

Συγκεντρωτικά, στον εγκάρσιο άξονα της διάφυσης του βραχιόνιου οστού, συναντάται με σειρά από έξω προς τα έσω, το περίοστεο, το συμπαγές οστό, το σπογγώδες, το ενδόστεο και ο μυελός των οστών (Εικόνα 2).

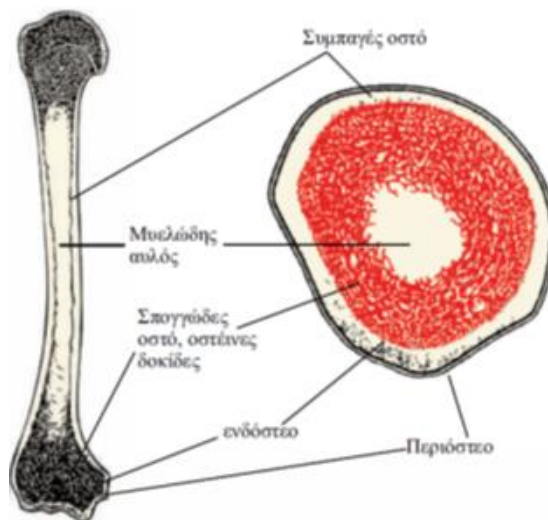
Τα αρθρικά άρθρα των οστών ονομάζονται επιφύσεις ενώ η περιοχή ένωσης της διάφυσης με την επίφυση ονομάζεται *μετάφυση* (Εικόνα 3). Κατά την ανάπτυξη, ανάμεσα στην επίφυση και τη μετάφυση παρεμβάλλεται ο *επιφυσιακός δίσκος* ή *συζευκτικός χόνδρος* (13).

Εικόνα 3. Κατασκευή μακρού οστού.



Εικόνα 2. Στεφανιαία και εγκάρσια τομή βραχιόνιου οστού.

[Papageorgiou, C., Moraitis, K., Nikita, E., Eliopoulos, C., & Vika, E. 2015. Ειδικά θέματα σκελετικής ανθρωπολογίας, ταφονομίας και βιοαρχειολογίας (Undergraduate textbook). Kallipos, Open Academic E]



Αναφορικά με την αγγείωση των οστών, αυτή ξεκινά από το περίοστεο, η οποία αφορά κυρίως τις εξωτερικές στιβάδες των οστών, και από τη τροφοφόρο αρτηρία. Η τελευταία εισέρχεται από το τροφοφόρο τρήμα στη μάζα του οστού, διακλαδίζεται στον ανερχόμενο και κατερχόμενο κλάδο και τροφοδοτεί τον μυελό των οστών, τις κεντρικές στιβάδες της φλοιώδους ουσίας και καταλήγει σε αγκύλες στην περιοχή της μετάφυσης. Οι αγγειακοί κλάδοι που περιέχονται στο συμπαγές οστό, διακρίνονται στους *επιμήκεις* (μέσα στους σωλήνες του Havers) και στους *εγκάρσιους* (μέσα στους σωλήνες του Volkmann). Οι φλέβες, εκτός από την τροφοφόρο, δεν εκτείνονται παράλληλα με τις αρτηρίες. Τα οστά συνήθως δεν έχουν λεμφικά αγγεία. Εξαιρεση αποτελούν για παράδειγμα περιπτώσεις γενικευμένης λεμφικής ανωμαλίας (GLA) ή η

νόσος Gorham-Stout (GSD), όπου αναπτύσσονται έκτοπα λεμφικά αγγεία στα οστά (86). Τέλος, τα αισθητήρια κυρίως νεύρα εντοπίζονται στο περίοστεο, σχηματίζοντας έναν συγκεκριμένο υποτύπο-μοτίβο πλέγματος νεύρων, και εισέρχονται μέσω των εξωτερικών στρωμάτων συνδετικού ιστού, στο εσωτερικό του οστού (87). Ειδικότερα, οι αισθητικές και αυτόνομες ίνες διεισδύουν στο συμπαγές οστό παράλληλα με τα αγγεία, μέσω των καναλιών Volkmann και των αβέρσιων συστημάτων.

Όσον αφορά τα *οστεοπρογονικά* κύτταρα, προέρχονται από πρώιμα εμβρυϊκά μεσεγχυματικά κύτταρα και διαφοροποιούνται σε χονδρογόνα κύτταρα ή σε οστεοβλάστες. Δηλαδή, οι *οστεοβλάστες* είναι εξειδικευμένα μεσεγχυματικά κύτταρα τα οποία φέρουν υποδοχείς για τη παραθορμόνη, τη 1,25 διϋδρόξυ-βιταμίνη D, τα οιστρογόνα και εκκρίνουν το οστεοειδές. Συγκεκριμένα, οι οστεοβλάστες παράγουν αυξητικούς παράγοντες και τα οργανικά συστατικά της θεμέλιας ουσίας (μη εφφαλατωμένο κολλαγόνο τύπου I, μη κολλαγονικές πρωτεΐνες) (13,83). Εντοπίζονται δε,

στην επιφάνεια της οστικής δοκίδας. Όταν ολοκληρωθεί η λειτουργία των οστεοβλαστών και επιμεταλλωθεί το οστό, οι οστεοβλάστες βρίσκονται πλέον σε κοιλότητες (*κυψελίδες/οστικά βοθρία*), ανάμεσα στα πετάλια του οστού, και καλούνται πλέον οστεοκύτταρα (13,83,88). Τα οστεοκύτταρα συμβάλλουν στην ομοιοστάση του ασβεστίου και σε μικρότερο βαθμό στην αποδόμηση και την ανακατασκευή του οστού (2,89,90). Ακόμη, εκκρίνουν την πρωτεΐνη σκληροστίνη, η οποία ρυθμίζει το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt στους οστεοβλάστες, ελέγχοντας την οστεοβλαστογένεση, αναστέλλοντας την περαιτέρω παραγωγή οστού από τους οστεοβλάστες, συνεισφέροντας έτσι στη διατήρηση του οργανικού στοιχείου της εξωκυττάριας ουσίας. Τα οστεοκύτταρα αποτελούν το 95% των κυττάρων του οστίτη ιστού. Σημειώνεται ότι τα κυστίδια θεμέλιας ουσίας που παράγουν οι οστεοβλάστες είναι πλούσια στα ένζυμα αλκαλική φωσφατάση και φωσφωρυλάση. Άλλοι πάλι οστεοβλάστες, όταν σταματήσει η δραστηριότητά τους, αποκτούν επίπεδο σχήμα και μετατρέπονται σε *επένδυτικά κύτταρα* (κύτταρα επένδυσης) τα οποία εντοπίζονται στο ενδόστεο και στο περίοστεο (91).

Παράλληλα, αναπτύσσονται πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα, οι *οστεοκλάστες*, οι οποίοι φέρουν φαγοκυτταρικές ιδιότητες και σχετίζονται με την απορρόφηση και την αναδιοργάνωση του οστού. Οι οστεοκλάστες προέρχονται από τα πρόδρομα κύτταρα της αιμοποιητικής σειράς των μονοκυττάρων/μακροφάγων. Εντοπίζονται σε ενδοοστικές επιφάνειες, στα συστήματα Havers και στο περίοστεο. Τη δραστηριότητά τους φαίνεται να ρυθμίζουν οι παραθυροειδείς αδένες και ο θυροειδής αδένας με την παραθορμόνη και την καλσιτονίνη και λιγότερο η ιντερλευκίνη, η προσταγλανδίνη E₂ και η ηπαρίνη (13,83,89).

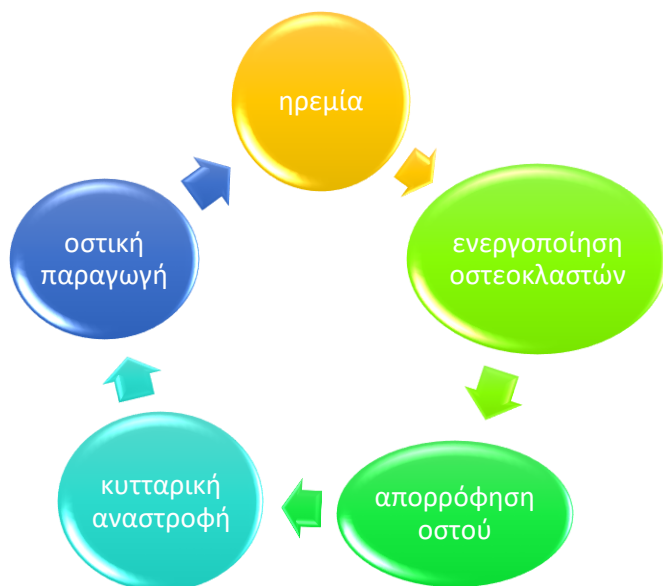
Κατά την ανάπτυξη δραστηριοποιούνται κυρίως οι οστεοβλάστες και μετά την ηλικία των 35-40 ετών, οι οστεοκλάστες. Συνεπώς, επέρχεται μια σταδιακή απώλεια οστικής μάζας η οποία μπορεί να οδηγήσει στην πάθηση της οστεοπόρωσης, την οποία χαρακτηρίζει η μικρότερη της φυσιολογικής μάζα των οστικών αλάτων (14).

Ωστόσο, παρατηρείται το "*φαινόμενο σύζευξης*" κατά το οποίο οι λειτουργίες των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών είναι στενά συνδεδεμένες και εναρμονισμένες έτσι ώστε να επιτυγχάνεται μια ισορροπία μεταξύ εναπόθεσης οστού και απορρόφησης οστού. Δηλαδή πάντα προηγείται η αποδόμηση του οστού, έπεται η σύνθεση και είναι ελεγχόμενες (92). Ανεξέλεγκτη λειτουργία αμφοτέρων θα ήταν καταστροφική για το οστό. Η διαδικασία ανανέωσης των μικρομονάδων των οστών (οστεώνας, οστεοδοκίδα ή τμήμα της), με διαδοχική ενεργοποίηση και λειτουργία των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών, με σκοπό την επιδιόρθωση των μικροφθορών τους, καθώς και την επίτευξη σταθερών τιμών του ιονισμένου ασβεστίου στον εξωκυττάριο χώρο, καλείται *οστική ανακατασκευή* (88,93). Αντίστοιχα, *οστική κατασκευή* ονομάζεται και η διαδικασία αύξησης των οστών, από την παιδική ηλικία έως περίπου το τέλος της εφηβείας, κατά την οποία τα οστά προσλαμβάνουν το τελικό τους σχήμα & μέγεθος.

Η οστική κατασκευή δεν πραγματοποιείται ταυτόχρονα σε όλα τα τμήματα του σκελετού. Ο σκελετός φέρει ανεξάρτητες βασικές κατασκευαστικές μονάδες επιμέρους (Basic Structural Unit, BSU), οι οποίες είναι οι οστεώνες για τα συμπαγή οστά και οι οστεοδοκίδες ή τμήματά τους, για τα σπογγώδη.

Κατά την οστική ανακατασκευή, διακρίνονται πέντε στάδια στο φαινόμενο της σύζευξης (Εικόνα 4) (91,94). Στο πρώτο στάδιο, τη **φάση ηρεμίας** (quiescent phase),

Εικόνα 4. Στάδια οστικής ανακατασκευής.

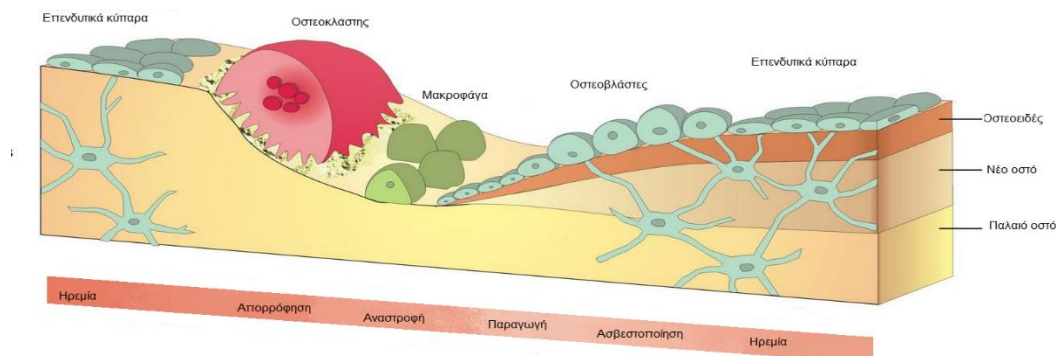


δεν εντοπίζονται οστεοκλάστες ή οστεοβλάστες στις ελεύθερες επιφάνειες των οστών. Κατά τη δεύτερη **φάση της ενεργοποίησης** (activation phase), οι οστεοκλάστες δραστηριοποιούνται από φυσικοχημικά ή ορμονικά ερεθίσματα (92,95,96). Η ενεργοποίηση των πρώιμων οστεοκλαστών πραγματοποιείται από την επίδραση δύο κυρίως ουσιών: του Παράγοντα Διέγερσης Αποικιών Μακροφάγων (Macrophage Colony Stimulating Factor, M-CSF) και του Προσδέτης του ενεργοποιητή του υποδοχέα πυρηνικού παράγοντα κβ (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand, RANKL/ tumor necrosis factor

ligand superfamily member 11, TNFSF11/ TNF-related activation-induced cytokine, TRANCE/ osteoprotegerin ligand, OPGL/ osteoclast differentiation factor, ODF) (97). Οι διαφοροποιημένοι οστεοκλάστες προσκολλώνται στη μεσοκυττάρια ουσία, μέσω των ιντεγκρινικών υποδοχέων που διαθέτουν. Η κυτταρική τους μεμβράνη σχηματίζει μια κροσσωτή επιφάνεια (ruffled border) από επιμήκεις αναδιπλούμενες προσεκβολές με τη μεσοκυττάρια ουσία, διαμορφώνοντας μια οριοθετημένη ζώνη μέσα από την οποία θα διαπεράσουν οστεολυτικά οξέα και ένζυμα.

Ακολουθούν η **απορρόφηση του οστού** (resorption phase) και η **κυτταρική αναστροφή** (reversal phase), ο κυτταρικός θάνατος, η αποκοπή των οστεοκλαστών και η εμφάνιση των οστεοβλαστών. Οι ενεργοί οστεοκλάστες αντλούν ιόντα υδρογόνου, προκαλώντας «πτώση» του pH της περιοχής και κατ' επέκταση τη διάλυση του ανόργανου υλικού (κρύσταλλοι) της θεμέλιας ουσίας. Από την άλλη πλευρά, οι οστεοκλάστες εκκρίνουν και διάφορα ένζυμα (καθεψίνη K, όξινη φωσφατάση, μεταλλοπρωτεϊνάση-9) τα οποία αποσυνθέτουν το οργανικό μέρος της θεμέλιας ουσίας. Έτσι γύρω από κάθε οστεοκλάστη, στις θέσεις ενεργής απορρόφησης του οστού, διαμορφώνεται η κοιλότητα απορρόφησης ή βοθρίο του Howship για τα σπογγώδη οστά ή ο τέμνοντας/κοπτικός κώνος για τα συμπαγή, με τον τελευταίο να συνεχίζει σχηματίζοντας μια κυλινδρική σύριγγα (98). Στη διάσπαση της μεσοκυττάριας ουσίας εμπλέκονται ακόμη και άλλες ουσίες και ένζυμα. Αποτέλεσμα της διάσπασης αυτής είναι η απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων (TGF-β, IGF-I, IGF-II, PDGF), ασβεστίου, φωσφόρου όπως και της υδροξυπολίνης, προϊόν της διάσπασης του κολλαγόνου. Οι αυξητικοί παράγοντες (TGF-β) μειώνουν εμμέσως τη δράση των οστεοκλαστών αναστέλλοντας την παραγωγή RANKL από τους οστεοβλάστες. Αφού απομακρυνθούν οι οστεοκλάστες, σε αυτά τα σημεία παρουσιάζονται οι οστεοβλάστες και αρχίζει η φάση της **οστικής παραγωγής** (formation phase).

Εικόνα 5. Κύκλος οστικής ανακατασκευής.
(Biomedical Tissue Research, University of York)



Οι οστεοβλάστες συσσωρεύονται στον πυθμένα του βοθρίου, δρουν ομαδικά, εκκρίνοντας τα οργανικά συστατικά της μεσοκυτταρίου ουσίας (κολλαγόνο τύπου I και τις υπόλοιπες πρωτεΐνες) και εναποθέτοντας προοδευτικά το προ-οστό (οστοειδές). Στο προ-οστό εναποθέτονται κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη και ασβεστοποιείται. Η ασβεστοποίηση πραγματοποιείται μέσω της αύξησης της τοπικής συγκέντρωσης φωσφόρου και ασβεστίου στην οποία συμβάλει η έκκριση από τους οστεοβλάστες κυστιδίων πλούσιων σε αλκαλική φωσφατάση και άλλα ένζυμα. Το οστό είναι έτοιμο τώρα και ίσο σε ποσότητα με αυτό που απορροφήθηκε. Στη συνέχεια επανέρχεται η φάση της ηρεμίας (92,99).

Πίνακας 1. Διάρκεια φάσεων κύκλου οστικής ανακατασκευής.

	Συμπαγές οστού	Σπογγώδες οστού
Οστική ανακατασκευή	≈ 7 μήνες	≈ 3-4 μήνες
Ενεργοποίηση	5-7 ημέρες	
Απορρόφηση	6-10 εβδομάδες	3-4 εβδομάδες
Κυτταρική αναστροφή	5-7 ημέρες	
Οστική παραγωγή	5 μήνες	2-3 μήνες

Στόχος της οστικής ανακατασκευής είναι:

- η διατήρηση της δομικής ακεραιότητας και σύστασης του οστού
- η προσαρμογή του οστού σε μηχανικές καταπονήσεις (νόμος του Wolff)
- η αποκατάσταση των μικροφθορών και καταγμάτων
- η ορθή λειτουργία του οστού ως μεταβολική «αποθήκη» ασβεστίου και φωσφόρου
- η κινητοποίηση του ασβεστίου από το σκελετό, με στόχο την διατήρηση της ομοιοστασίας του στον ορό του αίματος (91,100).

Δηλαδή, αιτίες για την εκκίνηση της οστικής ανακατασκευής αποτελούν η έλλειψη ασβεστίου ή οι μεταβολές στη μηχανική φόρτιση του άκρου.

Αναλυτικότερα, ο μεταβολισμός των οστών εξαρτάται από τροφικούς, ορμονικούς και μηχανικούς παράγοντες (89). Οι τροφικοί παράγοντες είναι απαραίτητοι για τη σύνθεση του οργανικού υποστρώματος (λευκώματα, βιταμίνες A και C) και την οστεοποίησή του (ασβέστιο, φώσφορος και βιταμίνη D). Εκτός από τη παραθορμόνη, άλλοι ορμονικοί παράγοντες που επιδρούν στον μεταβολισμό των οστών είναι η αυξητική ορμόνη, η καλσιτονίνη, οι γεννητικές ορμόνες (ανδρογόνα/οιστρογόνα), τα

γλυκοκορτικοειδή και η θυροξίνη. Για παράδειγμα, μεγάλες ποσότητες τριιωδιοθυρονίνης (T3) και θυροξίνης (T4) αυξάνουν τον καταβολισμό των πρωτεϊνών των οστών και μπορεί να προκαλέσουν υπερβολική απελευθέρωση ασβεστίου και κατ' επέκταση, οστεοπόρωση (101). Τέλος, μηχανικοί παράγοντες όπως είναι η σύσπαση των μυών, η κινητικότητα και η επίδραση της βαρύτητας, είναι αναγκαίοι για τη διατήρηση των αλάτων στα οστά καθώς και για τον προσανατολισμό των οστικών πεταλίων και δοκίδων ώστε να επιτευχθεί η ωρίμανση του οστίτη οστού (89).

Παράδειγμα βασικού ρυθμιστικού παράγοντα της διαδικασίας της οστικής ανακατασκευής αποτελεί το σύστημα RANK-RANKL-OPG. Ο RANKL είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη της οικογένειας του TNF και εκφράζεται από οστεοκύτταρα, μακροφάγα, οστεοβλάστες, βλαστικά κύτταρα μυελού των οστών και ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα (102–104). Ο RANKL έχει ουσιαστικό ρόλο στον μεταβολισμό των οστών καθώς ρυθμίζει την ανάπτυξη, τη συντήρηση και την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών (97,105–107). Ο κύριος ρόλος του RANKL που εκφράζεται στην επιφάνεια των οστεοβλαστών είναι να προάγει τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών μέσω ενεργοποίησης επαφής που εξαρτάται από κύτταρα σε κύτταρο. Ο RANKL δηλαδή, είναι απαραίτητο για την πλήρη διαφοροποίηση των πρόδρομων κυττάρων οστεοκλαστών σε ώριμους οστεοκλάστες (108). Ο RANKL αναστέλλει επίσης την απόπτωση των οστεοκλαστών. Όταν ο RANKL προσδένεται στον υποδοχέα RANK των οστεοκλαστών, ρυθμίζει τον σχηματισμό, τη διαφοροποίηση και τη δράση τους. Όταν όμως εκκρίνεται η πρωτεΐνη οστεοπροτεγερίνη (OPG) από τις οστεοβλάστες κυρίως και τα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών, η οποία, συνδέεται με τον RANKL, με συγγένεια περίπου 500 φορές υψηλότερη από ότι αυτή με τον RANK (102,109–111). Δηλαδή, η OPG εμποδίζει τον RANKL να προσδεθεί στον υποδοχέα RANK με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η παραγωγή, η διαφοροποίηση και η ωρίμανση των οστεοκλαστών ενώ προάγεται και η απόπτωσή τους (102,109,110). Η οστεοπροτεγερίνη δηλαδή εμποδίζει την επίδραση του RANKL. Έτσι, ο λόγος OPG / RANKL είναι σημαντικός για τη διατήρηση της πυκνότητας και της αντοχής των οστών. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, επάγουν την οστεοκλαστογένεση μέσω της ίδιας οδού RANKL/RANK/ OPG, αυξάνοντας την επιβίωση των ώριμων οστεοκλαστών. Τα αυξημένα επίπεδα των ελευθέρων ριζών οξυγόνου σχετίζονται με διάφορες εκφυλιστικές διαταραχές που συμβαίνουν κατά την γήρανση, μεταξύ των οποίων είναι και η μείωση της οστικής κατασκευής που παρατηρείται στην προχωρημένη ηλικία και η αύξηση της οστικής απορρόφησης που προκαλείται από την ανεπάρκεια οιστρογόνων (2,112,113).

Πίνακας 2. Ενδεικτικές δράσεις παραγόντων που εμπλέκονται στην ρύθμιση της οστικής ανακατασκευής.

οστική απορρόφηση		οστεοβλαστική δραστηριότητα	
την αυξάνουν	την αναστέλλουν	την αυξάνουν	την αναστέλλουν
προσταγλανδίνες (E)	οιστρογόνα (↑OPG)	προσταγλανδίνες (E, χαμηλή συγκέντρωσή)	κορτικοειδή (φαρμακολογικές δόσεις, ↑RANKL, ↓OPG)
TNF*, RANKL	οστεοπροτεγερίνη (OPG, OCIF)	πρωτεΐνες Wnt	λευκοτριένια
ιντερλευκίνες IL-1, IL-6, IL-11	μονοξείδιο του αζώτου (NO, υψηλές συγκεντρώσεις)	β- κατενίνη	σκληροστίνη (υψηλές συγκεντρώσεις)
M-CSF	αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β (TGF-β)	αυξητικοί παράγοντες (προερχόμενοι από τα οστά), TGF-β, οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs)	± καλσιτριόλη

		αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας (PDGF), ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας (FGF), επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF)	(1,25-διυδροξυ βιταμίνη D, ενεργός μεταβολίτης βιταμίνης D)
vascular endothelial growth factor A (VEGF-A)	καλσιπονίνη	ινσουλίνη, ινσουλινοειδείς αυξητικοί παράγοντες I & II (IGF-I, IGF-II)	
καλσιτριόλη (1,25-διυδροξυ βιταμίνη D, ενεργός μεταβολίτης βιταμίνης D: ↑RANKL)		σωματομεδίνες	
τριωδοθυρονίνη (T3), θυροξίνη (T4)		Notch	
Παραθορμόνη (PTH: ↑RANKL, ↓OPG)		παραθορμόνη (PTH)	
*κύρια δράση (91,102,105,108,114–117)			

Έναν άλλο ρυθμιστή της οστικής ανακατασκευής αποτελεί ο TGF-β ο οποίος απελευθερώνεται από τη μεσοκυττάρια ουσία κατά την οστική απορρόφηση. Ο TGF-β αυξάνει την παραγωγή της OPG, αναστέλλει την παραγωγή και την διαφοροποίηση νέων οστεοκλαστών, διεγείρει την παραγωγή και την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών ενώ και ασκεί αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση στους τελευταίους (91,108).

Στην περίπτωση της οστικής παραμόρφωσης η ανακατασκευή βασίζεται στην αρχή: συμπίεση οστού- ηλεκτρικό δυναμικό- οστεογένεση (89). Ενδέχεται η παραμόρφωση του οστού να μεταβάλλει τα τοπικά ηλεκτρικά φορτία επιφανείας και να ενισχύει την παραγωγή προσταγλανδινών τοπικά, η οποία δύναται να δραστηριοποιήσει τους οστεοβλάστες (92). Οι εξωγενείς παράγοντες σχηματισμού οστών διέπονται από το νόμο του Wolff, σύμφωνα με τον οποίο το νεοπαραχθέν οστό αναδιαμορφώνεται αναλόγως των μηχανικών δυνάμεων που υφίσταται, των πιεζοηλεκτρικών φορτίων και του νόμου Hueter-Volkmann (100). Ο νόμος Hueter-Volkmann αναφέρει ότι η διαμήκης ανάπτυξη των οστών, η αναδιαμόρφωσή τους και η επιδιόρθωση των καταγμάτων επηρεάζονται από μηχανικούς παράγοντες. Όταν ένα οστό υφίσταται έλξη ή τάση, εμφανίζεται θετικό ηλεκτρικό φορτίο στην επιφάνειά του και αρνητικό φορτίο στο εσωτερικό του, με αποτέλεσμα την παραγωγή ηλεκτρικού ρεύματος λόγω πιεζοηλεκτρικού φαινομένου (118–123). Η παρουσία θετικού φορτίου σε μια περιοχή σχετίζεται με οστεοκλαστική δραστηριότητα σε αυτή, ενώ η παρουσία αρνητικού φορτίου, σχετίζεται με οστεοβλαστική δραστηριότητα (118,121). Με αυτόν τον τρόπο, όταν το οστό υφίσταται τάση υπάρχει θετική φόρτιση και δραστηριοποιούνται οι οστεοκλάστες, οι οποίοι εισέρχονται στο οστό και απορροφούν το πλεονάζον. Αντίστοιχα, κατά την άσκηση πίεσης εμφανίζονται, αρνητικά ηλεκτρικά φορτία, οστεοβλαστική δραστηριότητα και οστεοειδές, το οποίο αποτιτανώνεται σχηματίζοντας ομόκεντρα και διάμεσα πετάλια. Τα πετάλια ευθυγραμμίζονται παράλληλα προς τον επιμήκη άξονα, που δέχεται τη μεγαλύτερη φόρτιση. Για αυτόν τον λόγο, η επαρκής φόρτιση καθίσταται απαραίτητη για την ευθυγράμμιση του κατάγματος, το σχηματισμό πώρου και την ανακατασκευή του πεταλιώδους οστού. Αυτό αποτελεί και την ερμηνεία του νόμου του Wolff (118,122,123).

Σε κάθε κύκλο οστικής ανακατασκευής, το νέο οστό πρέπει να είναι ίδιας ποσότητας, ποιότητας και αρχιτεκτονικής με εκείνο που αντικαταστάθηκε. Σε έναν ενήλικα, υπολογίζεται ότι ετησίως ανακατασκευάζεται το 10% περίπου του οστού του σκελετού. Η μέγιστη οστική μάζα που θα αποκτήσει ένας οργανισμός κατά τη διάρκεια

της ανάπτυξης και σκελετικής του αύξησης, η επανομαζόμενη κορυφαία οστική μάζα (peak bone mass), επιτυγχάνεται μέχρι και την τρίτη δεκαετία της ζωής. Η κορυφαία οστική μάζα εξαρτάται από τον τύπο του οστού, και από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες (διατροφή, διαβίωση) (2). Η οστική μάζα διατηρείται σταθερή μέχρι την ηλικία των 30-45 ετών (2,124). Στη συνέχεια η οστεοβλαστική δραστηριότητα αρχίζει να μειώνεται και η απορρόφηση του οστού να υπερέχει του σχηματισμού του. Ως εκ τούτου, η μετέπειτα οστική μάζα αποτελεί συνισταμένη της κορυφαίας τιμής της και του ρυθμού της οστικής απώλειας. Η ετήσια απώλεια της οστικής μάζας κυμαίνεται στο 1% ετησίως, με δυνατότητα αύξησης, σε οποιαδήποτε στάδιο της ζωής, λόγω διαταραχών του οστικού μεταβολισμού. Η προκαλούμενη οστική απώλεια γίνεται μεγαλύτερη μετά την ηλικία των 65 ετών. Ωστόσο, οι άνδρες είναι λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν οστεοπόρωση συγκριτικά με τις γυναίκες, επειδή αποκτούν περισσότερη οστική μάζα κατά την εφηβεία, και δεν βιώνουν το ισοδύναμο της εμμηνόπαυσης, όπως οι γυναίκες στις οποίες η απώλεια της οστικής μάζας αυξάνεται στο 2-3% ανά έτος (2,124,125). Στο γυναικείο πληθυσμό, η BMD αρχίζει να μειώνεται περίπου ένα έτος πριν από το τέλος της εμμηνορροϊκής περιόδου και συνεχίζει να μειώνεται τα πρώτα έτη μετά την εμμηνόπαυση, με ελαφρά μικρότερο ρυθμό για περίπου 2-3 έτη μετά την τελευταία εμμηνορροϊκή περίοδο (126–129), ενώ ρυθμός οστικής απώλειας παραμένει υψηλός και για τα επόμενα 4-8 έτη μετά την εμμηνόπαυση. Η μέση μείωση της BMD κατά τη διάρκεια της μετάβασης στην εμμηνόπαυση είναι περίπου 10 %, δηλαδή οι γυναίκες χάνουν έως και 10-20% της BMD σε αυτά τα 5-6 χρόνια γύρω από την εμμηνόπαυση (130,131). Από την εμμηνόπαυση έως τα 75 έτη, παρατηρείται στις γυναίκες απώλεια περίπου του 22% της συνολικής οστικής τους μάζας, με το 13,3 % αυτής να αποδίδεται στη γήρανση και το 7,7% στην ανεπάρκεια των οιστρογόνων (2). Η διατάραξη της οστικής ανακατασκευής ποικίλει στις διάφορες σκελετικές θέσεις.

Πίνακας 3. Παράμετροι οστικής αντοχής.

Παράμετροι Οστικής Αντοχής	
Ποσότητα	Ποιότητα
– Μάζα	– Μακροαρχιτεκτονική
– Πυκνότητα	– Μικροαρχιτεκτονική
– Μέγεθος	– Οστική ανακατασκευή
	– Ιδιότητες οστού (επιμετάλλωση κτλ)

Η διακοπή ενός κύκλου οστικής ανακατασκευής σε οποιαδήποτε φάση, έχει ως αποτέλεσμα την οστική απώλεια. Οι οστεοκλάστες μπορεί να δημιουργούν μεγαλύτερες ή βαθύτερες κοιλότητες ή, οι οστεοβλάστες να μην δύνανται να τις πληρώσουν ή, και τα δύο. Μια τέτοια διαταραχή είναι και η οστεοπόρωση, κατά την οποία οι οστεοβλάστες δεν μπορούν να γεμίσουν πλήρως τις πέραν του κανονικού κοιλότητες που δημιουργήσαν οι οστεοκλάστες. Έτσι, η οστεοπόρωση έχει ως αποτέλεσμα αφενός την μείωση του πάχους της συμπαγούς ζώνης λόγω ενδοοστικής απορρόφησης, και αφετέρου τη λέπτυνση και αρραίωση των δοκίδων στο σπογγώδες οστό, εξαιτίας της μειωμένης παραγωγής οστού (124).

Η έλλειψη οιστρογόνων κατά την εμμηνόπαυση επίσης διαταράσσει τον κύκλο της οστικής ανακατασκευής. Πιο συγκεκριμένα οδηγεί στην αύξηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας, χωρίς να υπάρχει αντίστοιχη αύξηση και της οστεοβλαστικής δραστηριότητας («αποσύνδεση»). Ως εκ τούτου, η ποσότητα του οστού που απορροφάται είναι μεγαλύτερη από την ποσότητα που έχει εναποθετηθεί με επακόλουθο την απώλεια οστού και την ακόμη μεγαλύτερη καταστροφή του. Από το περι-εμμηνοπαυσιακό στάδιο ακόμη (το διάστημα πριν από το τέλος της εμμηνορροϊκής

περιόδου, κατά το οποίο η γρήγορη οστική απώλεια ακολουθείται από βραδύτερο ρυθμό οστικής απώλειας, με το τέλος της εμμηνορροϊκής περιόδου), η συμπαγής οστική μάζα μειώνεται λόγω της απορρόφησης του ενδοστέου από οστεοκλάστες. Αντισταθμιστικά, εναποτίθεται οστό στην επιφάνεια του περισστέου διαδικασία που αυξάνει την διάμετρο μακρών οστών, όπως είναι ο αυχένας του μηριαίου (126,128,129). Η περίοδος της ταχείας οστικής απώλειας του σπογγώδους κυρίως οστού, οφείλεται κυρίως στην διάτρηση των δοκίδων και στην απώλεια της συνδετικότητάς τους ενώ, η περίοδος της βραδείας οστικής απώλειας επηρεάζει κυρίως το φλοιώδες οστό. Κατά την διάρκεια αυτής της βραδείας οστικής απώλειας, η οποία εμφανίζεται και στα δύο φύλα, παρατηρούνται μείωση του αριθμού των οστεοβλαστών, μείωση του ρυθμού οστικής κατασκευής και μείωση του αριθμού των δοκίδων του σπογγώδους οστού, σύμφωνα με ιστομορφομετρικές μελέτες σε ηλικιωμένους άνδρες και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Η ανεπάρκεια οιστρογόνων μπορεί επίσης να συμβάλλει στην ανάπτυξη της οστεοπόρωσης στους άνδρες (2,132–134).

Έχει αποδειχθεί ότι τα οιστρογόνα αφενός αναστέλλουν τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών παρεμβαίνοντας στη σηματοδότηση RANK και αφετέρου προκαλούν την απόπτωσή τους (108,135–137). Μελέτες έδειξαν ότι έλλειψη του οιστρογονικού υποδοχέα τύπου α (ERα), εκλεκτικά στους οστεοκλάστες, επέδρασε στον οστικό φαινότυπο μόνο των θηλυκών επίμυων ενώ, η έλλειψή του από τα προγονικά κύτταρα των οστεοβλαστών προκάλεσε μείωση της οστικής μάζας του φλοιώδους οστού και στα δύο φύλα (2).

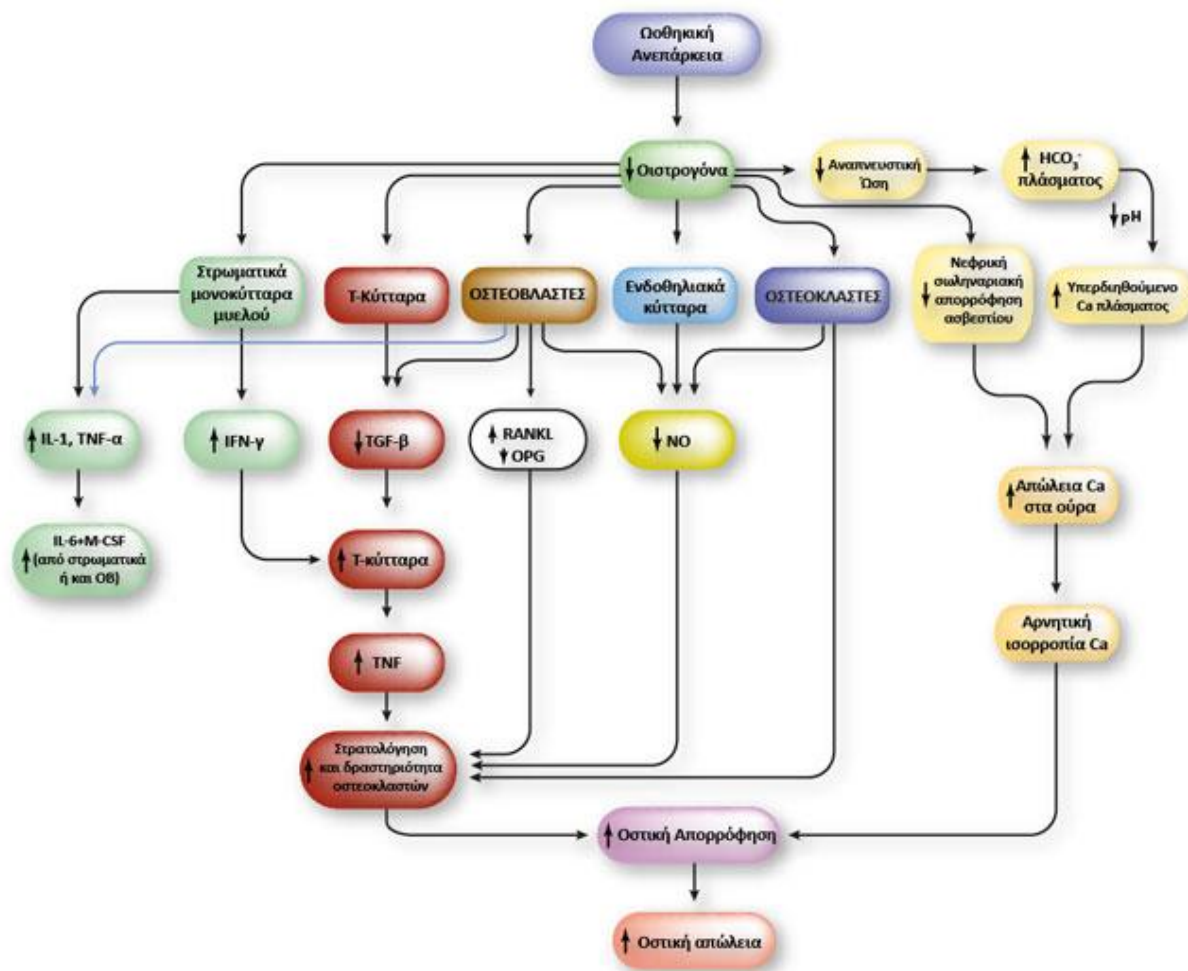
Αναλυτικά, τα οιστρογόνα προάγουν την οστεοβλαστογένεση εις βάρος της λιπογένεσης από τα πρόδρομα μεσεγχυματικά κύτταρα και αυξάνουν τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών καθώς και την παραγωγή οστεοβλαστικών πρωτεϊνών, όπως για παράδειγμα ο ινσουλινόμορφος παράγοντας-1, (IGF-1), το προκολλαγόνο τύπου I, ο ογκόμορφος αυξητικός παράγοντας-β (TGF-β) και οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs) (2,138,139). Επιπρόσθετα, τα οιστρογόνα διεγείρουν την έκκριση από τους οστεοβλάστες του ισχυρού αναστολέα της οστεοκλαστογένεσης, της OPG, με επακόλουθο, η έκκριση αυτής να είναι ανάλογη των οιστρογόνων. Η OPG που εκκρίνεται από τα στρωματικά κύτταρα οστεοβλαστών, αποτελεί τον φυσικό ανταγωνιστή του RANKL, της τελικής κυτοκίνης στην διαδικασία της οστεοκλαστογένεσης. Ο RANKL επίσης εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες, και συνδέεται στον υποδοχέα RANK στους οστεοκλάστες (130,140–142).

Παράλληλα, τα οιστρογόνα αναστέλλουν την απόπτωση των οστεοβλαστών και των οστεοκυττάρων (2,143,144). Η μείωση της οστεοκλαστογένεσης ενισχύεται και από την κατασταλτική δράση των οιστρογόνων σε κυτοκίνες όπως, η ιντερλευκίνη-1 και 6 (IL-1, IL-6) και ο νεκρωτικός παράγοντας των όγκων-α (TNFα), οι οποίες αποτελούν ισχυρούς διεγέρτες της οστεοκλαστογένεσης και οστεοκλαστικής δραστηριότητας στα κύτταρα του μυελού των οστών και στα μονοκύτταρα (2,145–151). Η μειωμένη διάρκεια ζωής των οστεοκλαστών φαίνεται να μεσολαβείται από τον ογκόμορφο αυξητικό παράγοντα-3β (TGF-3β). Ο ογκόμορφος αυξητικός παράγοντας-β (TGF-β), αναστέλλει την οστεοκλαστογένεση ρυθμίζοντας την παραγωγή του TNFα από τα T-λεμφοκύτταρα (2,152,153). Λόγω της μείωσης της οστεοκλαστογένεσης, θεωρείται ότι τα οιστρογόνα φέρουν αντι-απορροφητικές ιδιότητες. Έτσι, καταστέλλονται τα M-CSF, IL-6, και ο RANKL ενώ μειώνεται και η ανταπόκριση των προδρόμων οστεοκλαστών στον RANKL. Τα οιστρογόνα ρυθμίζουν και την έκφραση και δράση ορμονών όπως είναι η ωοθυλακιότροπος (FSH) και η αυξητική ορμόνη (GH), οι οποίες σχετίζονται με τον

οστικό μεταβολισμό (2,154,155). Επίσης, τα οιστρογόνα αυξάνουν τα επίπεδα του νιτρικού οξειδίου (NO), συνεισφέροντας τοιούτοτρόπως στη συνολική αντι-οστεοκλαστική δραστηριότητα που παρουσιάζουν. Τέλος, τα οιστρογόνα έχουν και αντιοξειδωτικές ιδιότητες, και μειώνουν την απόπτωση των οστεοκυττάρων (2,154–158). Στον Πίνακα 5, παρουσιάζονται συνοπτικά οι μηχανισμοί επίδρασης της ανεπάρκειας των οιστρογόνων στον οστικό μεταβολισμό.

Εικόνα 6. Μηχανισμοί δράσης των οιστρογόνων στον οστικό μεταβολισμό.

Γιαβροπούλου ΜΠ, Γιώβος ΙΓ, Μανώλας Σ. 12.6 Η παθογένεση της οστεοπόρωσης | e-Ενδοκρινολογία



Η μειωμένη παραγωγή οιστρογόνων κατά την εμμηνόπαυση, οδηγεί στην μειωμένη παραγωγή OPG και στην έναρξη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Η έλλειψη οιστρογόνων αυξάνει και την παραγωγή του TNFα. Οι TNF και IL-1 διεγείρουν τα στρωματικά κύτταρα/προστεοβλάστες προκαλώντας την απελευθέρωση αρκετών κυτοκινών [IL-6, M-CSF, IL-11, παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), TGF]. Η αυξημένη παραγωγή οστεοκλαστογενετικών κυτοκινών (IL-1, IL-6, IL-7, TNF, προσταγλανδίνη E₂, M-CSF, RANKL), η ενεργοποίηση της ενδοκυττάριας οδού της NF-κΒ, και η αύξηση του πληθυσμού των T και B λεμφοκυττάρων, σχετίζεται και με την αύξηση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου που συμβαίνει σε κυτταρικό επίπεδο στο μυελό των οστών, η οποία αποδίδεται εξίσου στην ανεπάρκεια των οιστρογόνων και στην

γήρανση (2,156,159). Η αντισταθμιστική αύξηση της παραγωγής του RANKL οδηγεί στον σχηματισμό του συμπλέγματος RANKL-RANK, ενώ η ανταγωνιστική αναστολή της OPG έχει παρεμποδιστεί. Ως αποτέλεσμα, η απορρόφηση των οστών είναι μεγαλύτερη και κατ' επέκταση και η μείωση της οστικής τους πυκνότητας. Με την πάροδο της ηλικίας, μειώνεται και η έκφραση των σχετιζόμενων με την “αυτοφαγία” γονιδίων, η οποία αποτελεί μία διαδικασία αυτοσυντήρησης των οστεοκυττάρων, μέσω της οποίας προάγεται η αντίσταση και η ανθεκτικότητα τους στην απόπτωση, η οποία προκαλείται από το οξειδωτικό στρες (2,160).

Σε άτομα με οστεοπόρωση, υπάρχει σχετική αύξηση της αγγειακής ασβεστοποίησης (97,130,161,162). Οι αγγειακές επασβεστώσεις και ο κίνδυνος οστεοπόρωσης αυξάνουν παράλληλα με την άνοδο της ηλικίας. Ο βαθμός της επασβεστώσεως της αορτής συγκεκριμένα, είναι αντιστρόφως ανάλογος της οστικής πυκνότητας κι έχει άμεση σχέση με τον καταγματικό κίνδυνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (2,163).

Συμπερασματικά, η υπερβολική οστεοκλαστική δραστηριότητα δύναται να προκαλέσει διάτρηση ολόκληρων των δοκίδων στο σπογγώδες οστό, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει υπόστρωμα για να δράσουν οι οστεοβλάστες. Τα συμπαγή οστά γίνονται πορώδη. Αντίθετα, μειωμένη οστεοβλαστική δραστηριότητα προξενεί λέπτυνση μόνο των δοκίδων.

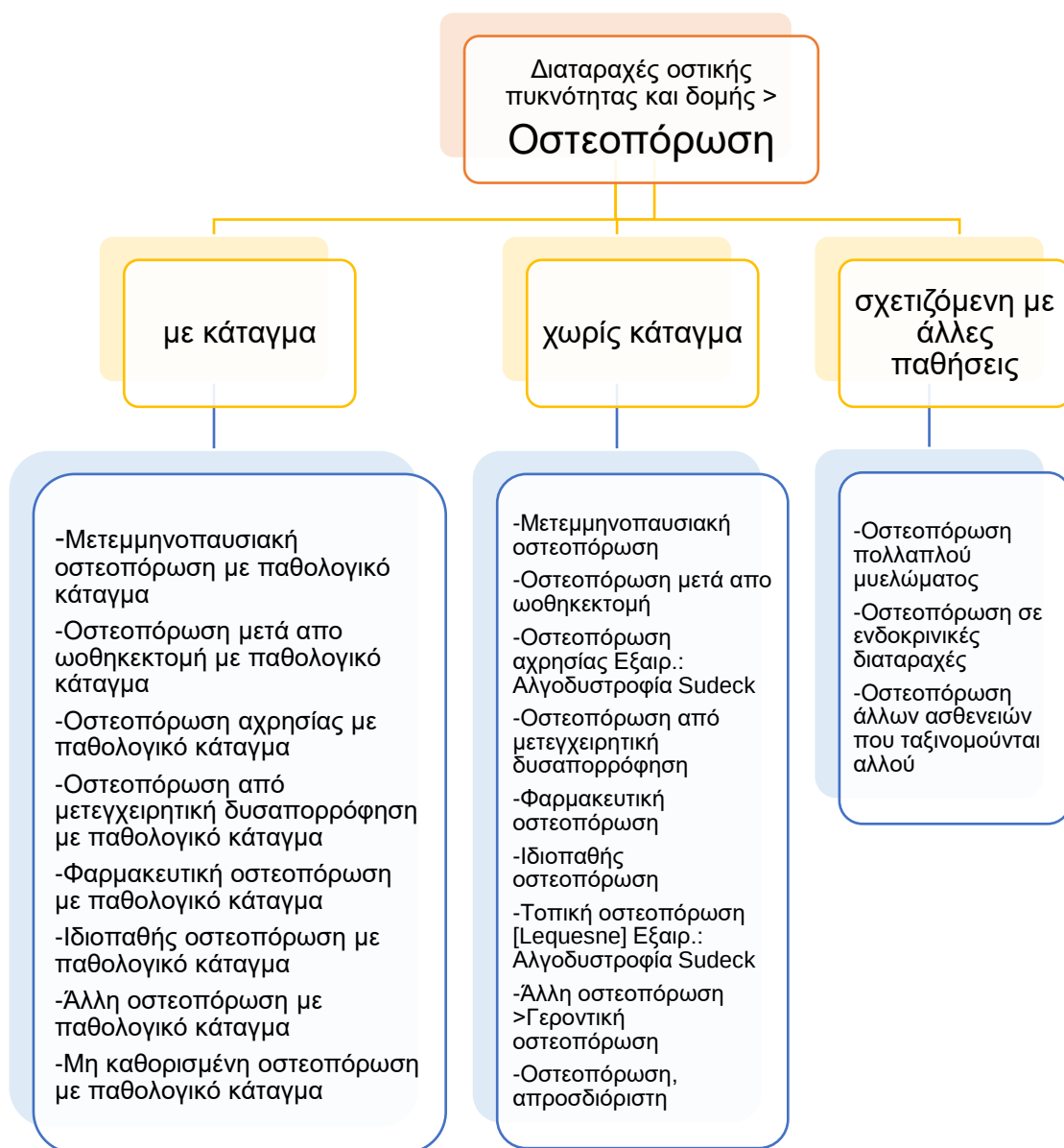
Ταξινόμηση οστεοπόρωσης

Η οστεοπόρωση αναλόγως του αιτιολογικού υποβάθρου διακρίνεται, σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή και αναλόγως της έκτασής της, σε γενικευμένη και περιοχική (15–17,24). Τόσο η πρωτοπαθής όσο και η δευτεροπαθής οστεοπόρωση, μπορεί να είναι γενικευμένη ή περιοχική. Στην τοπική μορφή οστεοπόρωσης συγκαταλέγονται η οστεοπόρωση μετά από ακινητοποίηση καταγμάτων, η αντανεκλαστική συμπαθητική αλγοδυστροφία (σύνδρομο Sudeck), η ιδιοπαθής παροδική οστεοπόρωση μιας άρθρωσης, συνήθως του ισχίου κ.ά.

Στην πρωτοπαθή οστεοπόρωση ανήκουν: η μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, η γεροντική και η ιδιοπαθής (15). Η πρωτοπαθής οστεοπόρωση τύπου 1 αφορά τις γυναίκες στην οστεοπόρωση, όπου τα μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως είναι οι ιντερλευκίνες (IL-1, IL-6), τα οποία αυξάνουν την δραστηριότητα των οστεοκλαστών, διαταράσσοντας κατά αυτόν τον τρόπο την ισορροπία του οστικού μεταβολισμού και προκαλώντας τελικά απώλεια οστού. Ο παθολογικός μηχανισμός της τύπου 2 πρωτοπαθούς οστεοπόρωσης δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως και συνήθως αφορά οστική ατροφία που δεν σχετίζεται με το φύλο (16,24,164).

Η δευτεροπαθής οστεοπόρωση εμφανίζεται ως συννοσηρότητα διαφόρων νόσων ή καταστάσεων, οι οποίες επενεργούν αρνητικά στη δράση του οστικού μεταβολισμού. Ενδεικτικά αναφέρονται η νόσος του Cushing, ο διαβήτης, ο υπερπαραθυρεοειδισμός, η χρήση κορτικοστεροειδών, η δρεπανοκυτταρική αναιμία, το πολλαπλούν μυέλωμα, η παρατεταμένη ακινητοποίηση, κ.ά. (15,16,24). Τα αίτια της δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης πρέπει να διαχωρίζονται από τους παράγοντες κινδύνου, δεδομένου του πολυπαραγοντικού χαρακτήρα της οστεοπόρωσης και του διαφορετικού βαθμού συμβολής έκαστου παράγοντα κινδύνου σε αυτή. Η δευτεροπαθής οστεοπόρωση, και τα σχετιζόμενα με αυτή παθολογικά κατάγματα, εμφανίζονται περισσότερο στους άντρες από ότι στις γυναίκες (125,165,166).

Εικόνα 7. Ταξινόμηση διαταραχών οστικής πυκνότητας και δομής που αφορούν στην οστεοπόρωση σύμφωνα με την δέκατη αναθεώρηση (ICD-10) της Διεθνούς Στατιστικής Ταξινόμησης των Νόσων και των Σχετικών Προβλημάτων Υγείας (2010).



Αίτια και παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης

Η καθημερινή απομάκρυνση μικρών ποσοτήτων ανόργανης ουσίας από τα οστά κατά την ενήλικη ζωή (απορρόφηση), εξισορροπείται με ίση εναπόθεση νέας, προκειμένου να διατηρηθεί η αντοχή των οστών. Μέσω της προαναφερθείσας εξισορρόπησης ο σκελετός αναπτύσσεται, θεραπεύεται και γενικά «ανταποκρίνεται» στο περιβάλλον του. Αυτή η συνεχής απορρόφηση και επαναπόθεση ανόργανης ουσίας, ή αλλιώς η αέναη αναδιαμόρφωση των οστών, και η επίδρασή της στη μικροαρχιτεκτονική των οστών, είναι στενά συνδεδεμένη με την παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης. Όταν αυτή η ισορροπία διαταράσσεται και στρέφεται προς την υπερβολική απορρόφηση, τα οστά εξασθενούν και με την πάροδο του χρόνου μπορεί να γίνουν εύθραυστα και επιρρεπή σε κατάγματα (οστεοπόρωση).

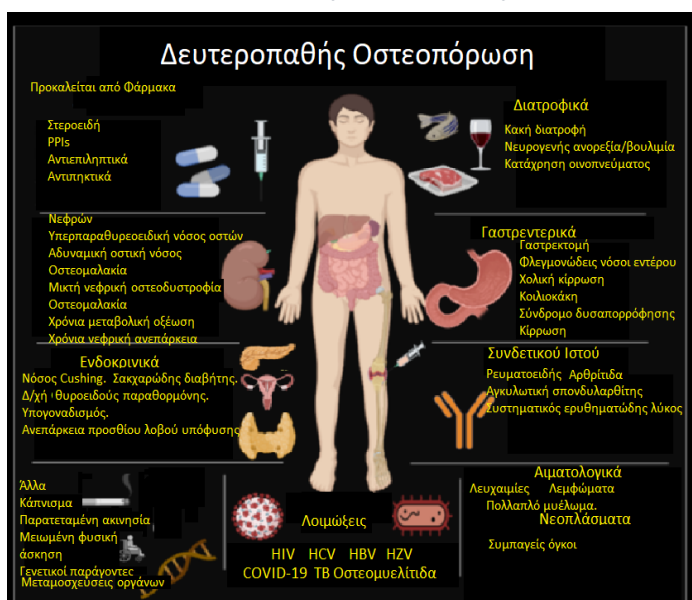
Προϊούσης της ηλικίας, η καθημερινή αναδιαμόρφωση οδηγεί σε σταδιακή απορρόφηση της ανόργανης ουσίας του εσωτερικού της φλοιώδους στιβάδας, σε οστική κοιλότητα, και σε σημαντική απώλεια του δοκιδωτού οστού. Αυτό αντισταθμίζεται εν μέρει με τη σταδιακή προσθήκη επιπλέον στρωμάτων ανόργανης ουσίας στο εξωτερικό της φλοιώδους στιβάδας (167,168). Η απώλεια του φλοιώδους οστού στις γυναίκες συνδέεται με την έλλειψη οιστρογόνων, ενώ η απώλεια σπογγώδους οστού σχετίζεται περισσότερο με την ηλικία και δεν εξαρτάται από τα επίπεδα των οιστρογόνων (2,112,169).

Οι ορμόνες είναι πιθανώς οι πιο κρίσιμοι ρυθμιστές του σχηματισμού οστών. Τα οιστρογόνα, η παραθυρεοειδική ορμόνη, και σε μικρότερο βαθμό η τεστοστερόνη, άμεσα ή έμμεσα μέσω της μετατροπής της σε οιστρογόνο είναι απαραίτητα για τη βέλτιστη ανάπτυξη και συντήρηση των οστών (167,170–173). Από τα παραπάνω, τα οιστρογόνα πιστεύεται ότι έχουν την πιο άμεση επίδραση στα οστικά κύτταρα, αλληλοεπιδρώντας με συγκεκριμένες πρωτεΐνες ή υποδοχείς, στην επιφάνεια των

οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών (167,174). Ως αποτέλεσμα, τα σχετικά χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων κατά τη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη οστεοπόρωσης (24).

Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οστεοπόρωσης έχουν μελετηθεί εκτενώς και είναι καλά τεκμηριωμένοι (24,175,176). Πλην των χαμηλών επιπέδων οιστρογόνων, άλλοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οστεοπόρωσης είναι η χαμηλή οστική πυκνότητα, η

Εικόνα 8. Αίτια δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης.



προχωρημένη ηλικία, η σωματική αδυναμία/ευπάθεια ή η ίδια η αναφορά ενός ατόμου της κακής κατάστασης της υγείας του, και το οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης

(17,24,175,176). Στους παραπάνω παράγοντες κινδύνου προστίθεται κι ένας αυξανόμενος κατάλογος άλλων ασθενειών που αφορούν όλες σχεδόν τις ενότητες της Εσωτερικής Παθολογίας, όπως είναι ο υπερθυρεοειδισμός και τα ρευματικά νοσήματα, φάρμακα που μπορούν να συντελέσουν σε οστική απώλεια και σκελετική ευθραυστότητα, οι πτώσεις, καθώς και προηγούμενα κατάγματα (24,25,127,177–180). Τα γλυκοκορτικοειδή (ΓΙΟΡ) αποτελούν την πιο κοινή αιτία δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης με τη χρόνια θεραπεία να οδηγεί σε κατάγματα στο 30 έως 50% των ασθενών (24,181–183). Λόγω και της σημασίας της ανεπάρκειας των βιταμίνης D και ασβεστίου, προτείνεται η λήψη λεπτομερούς διαιτολογικού ερωτηματολογίου κατά την γενική προσέγγιση της δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης, προκειμένου να εκτιμηθεί η επαρκής πρόσληψή τους, σε συνδυασμό με τις πρόσθετες, γενικές εξετάσεις (184).

Η κλινική σημασία της οστεοπόρωσης επικεντρώνεται στα κατάγματα που προκύπτουν. Έτσι, η διάγνωση της οστεοπόρωσης με τη χρήση μετρήσεων BMD είναι ταυτόχρονα μια αξιολόγηση ενός παράγοντα κινδύνου για την πιθανότητα και την κλινική έκβαση του κατάγματος. Όπως και στην οστεοπόρωση, έτσι και στον κίνδυνο κατάγματος, εμπλέκεται μια ποικιλία παραγόντων, ανθρωπομετρικοί, κληρονομικοί, παθογενετικοί, φαρμακευτικοί, καθώς και ο τρόπος ζωής (21,24,185–187).

Ομάδα υψηλότερου κινδύνου αποτελούν οι ηλικιωμένοι, ιδιαίτερα αν είναι επιρρεπής σε πτώση, όπως για παράδειγμα με προβλήματα όρασης, ή αδύναμοι- η μυϊκή δύναμη μειώνεται κατά 10 με 20% ανά δεκαετία μετά την ηλικία των 50 ετών (2,24,188). Μετά την ηλικία των 50 ετών αυξάνει επίσης ο κίνδυνος κατάγματος σπονδύλου και μετά τα 70 έτη, ισχίου. Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος σπονδυλικού κατάγματος αυξάνει για τους άντρες μετά τα 65 έτη, ενώ για τις γυναίκες ήδη από τα πρώτα μετεμμηνοπαυσιακά χρόνια. Σχετικά με τους άλλους δείκτες, αξίζει να αναφερθεί ότι αυξάνουν οι πιθανότητες κατάγματος σε άτομα με δείκτη μάζας σώματος μικρότερο του 20, ενώ επηρεάζεται και από τον αριθμό των προηγούμενων καταγμάτων (21,24).

Κλινικοί παράγοντες κινδύνου που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της πιθανότητας κατάγματος.

Κέντρο Μεταβολικών Νοσημάτων των Οστών,
Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου του Σέφιλντ,
Ηνωμένο Βασίλειο, Πανεπιστήμιο του Σέφιλντ, ΗΒ.

- Ηλικία
- Φύλο
- Χαμηλός δείκτης μάζας σώματος
- Προηγούμενο κάταγμα ευθραυστότητας, (ιδιαίτερα ισχίου, καρπού, σπονδυλικής στήλης & μορφομετρικού σπονδυλικού κατάγματος ενηλίκων
- Γονικό ιστορικό κατάγματος ισχίου
- Θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή (> 5 mg πρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου/ ημερησίως*≥3 μήνες)
- Ενεργός καπνιστής
- Αλκοόλ ≥3 μονάδες/ ημερησίως
- Αιτίες δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Άνευ θεραπείας υπογοναδισμού (&πρόωρη εμμηνόπαυση)
- αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή ή ορχεκτομή, νευρική ανορεξία
- Χημειοθεραπεία για καρκίνο του μαστού, υποϋποφυσισμό, στέρηση ανδρογόνων
- Θεραπεία καρκίνου του προστάτη
- Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, π.χ. Νόσος του Crohn και ελκώδης κολίτιδα
- Η παρατεταμένη ακινησία, π.χ. κάκωση νωτιαίου μυελού, νόσος του Πάρκινσον, εγκεφαλικό, μυϊκή δυστροφία, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
- Μεταμόσχευση οργάνων
- Διαβήτης τύπου 1 και τύπου 2
- Διαταραχές του θυρεοειδούς αδένα
- Κατασταλτική θεραπεία
- Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- Λοίμωξη από τον ιό HIV

Πίνακας 4. Παράγοντες κινδύνου ανάλογοι της ηλικίας των ασθενών, ενδεικτικοί για μέτρηση της οστικής πυκνότητας, σύμφωνα με το ΚΕ.Σ.Υ. (2017)

<50 ΕΤΩΝ	50-64 ΕΤΩΝ	≥65 ΕΤΩΝ
Κατάγματα χαμηλής βίας	Κάταγμα χαμηλής βίας μετά το 40 ^ο έτος	Όλοι
Υπογοναδισμός/ Πρώιμη εμμηνόπαυση(<45 ετών) Σύνδρομο δυσαπορρόφησης	Κάταγμα ισχίου γονέα	
Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός	Κάταγμα σπονδύλου ή/και οστεοπενική απεικόνιση οστών BMI <20 kg/m ² ή/και απώλεια βάρους >10% από εκείνο της ηλικίας των 25 ετών	
Ύψαρμακευτική αγωγή σχετιζόμενη με απώλεια οστικής μάζας ή/και κίνδυνο κατάγματος	≥25-30gr οίνοπνεύματος ημερησίως ή/και κάπνισμα	
Άλλα νοσήματα σχετικά με απώλεια οστικής μάζας ή/και κίνδυνο κατάγματος	Άλλα νοσήματα σχετικά με απώλεια οστικής μάζας ή/και κίνδυνο κατάγματος	

Παρά το γεγονός ότι οι κατευθυντήριες γραμμές αξιολόγησης βασίζονται παραδοσιακά στην BMD, οι περιορισμοί της έχουν προκαλέσει την ανάπτυξη μηχανών υπολογισμού κινδύνου κατάγματος, οι οποίες περιλαμβάνουν και διάφορους παράγοντες που προδιαθέτουν για κάταγμα (189,190). Τέτοια συστήματα υπολογισμού του καταγματικού κινδύνου είναι τα: Garvan, QFracture® και FRAX® (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>), με το τελευταίο να χρησιμοποιείται πιο εκτεταμένα λόγω της κάλυψης που παρέχει (189,191–194). Ο FRAX® είναι διαθέσιμος σε 34 γλώσσες και σε 64 χώρες, για τις οποίες είναι βαθμονομημένος, λαμβάνοντας υπόψη τη διαφορετική επιδημιολογία του κατάγματος και του θανάτου των περιοχών, καλύπτοντας το 80% του παγκόσμιου πληθυσμού (189,195). Συγκεκριμένα, πρόκειται για έναν αλγόριθμο που υπολογίζει την πιθανότητα ενός κατάγματος ισχίου ή άλλου μεγάλου κατάγματος (ισχίου, σπονδυλικής στήλης, βραχιονίου ή καρπού), τα επόμενα δέκα χρόνια (189,194). Ο FRAX® προβλέπει τον κίνδυνο κατάγματος συνυπολογίζοντας την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος, τυχόν προηγούμενο κάταγμα ευθραυστότητας ή ρευματοειδή αρθρίτιδα, γονικό ιστορικό κατάγματος ισχίου, εάν είναι το υπό έλεγχο άτομο ενεργός καπνιστής ή του χορηγήθηκαν

Εικόνα 9. Απεικόνιση ιστότοπου εργαλείου αξιολόγηση κινδύνου κατάγματος FRAX.

FRAX[®] Εργαλείο αξιολόγησης του κινδύνου κατάγματος

Αρχική Εργαλείο υπολογισμού Διαγράμματα Συχνές ερωτήσεις Βιβλιογραφικές Αναφορές CE Ελληνικά

Εργαλείο υπολογισμού

Παρακαλείστε να απαντήσετε στις παρακάτω ερωτήσεις για τον υπολογισμό της δεκαετούς πιθανότητας κατάγματος βάσει της οστικής πυκνότητας.

Χώρα: **Ελλάδα** Όνομα/Κωδικός: Σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου

Ερωτηματολόγιο:

- Ηλικία (μεταξύ 40 και 90 ετών) ή την ημερομηνία γέννησης
Ηλικία: Ημερομηνία γέννησης: Ε: Μ: Η:
- Φύλο ☐ Άνδρας ☐ Γυναίκα
- Βάρος (κιλά)
- Ύψος (εκατοστά)
- Προηγούμενο κάταγμα ☒ Όχι ☐ Ναι
- Ιστορικό κατάγματος ισχίου σε γονέα ☒ Όχι ☐ Ναι
- Κάπνισμα ☒ Όχι ☐ Ναι
- Γλυκοκορτικοειδή ☒ Όχι ☐ Ναι
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα ☒ Όχι ☐ Ναι
- Δευτεροπαθής οστεοπόρωση ☒ Όχι ☐ Ναι
- 3 ή περισσότερες μονάδες αλκοόλ ημερησίως ☒ Όχι ☐ Ναι
- BMD αυχένα μηριαίου (g/cm²)
επιλέξτε BMD

Μετατροπή του βάρους
Λίβρες ➔ κιλά

Μετατροπή του ύψους
Ίντσες ➔ εκατοστά

00252638
Άτομα με κίνδυνο κατάγματος που αξιολογήθηκαν από την 1η Απρ. 2012

ποτέ/κάποτε μακροχρόνια γλυκοκορτικοειδή από του στόματος, τη κατανάλωση αλκοολούχων ποτών, άλλα αίτια δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης (Εικόνα 9), και προαιρετικά την BMD του αυχένα του μηριαίου οστού, η οποία ενισχύει την πρόβλεψη κινδύνου κατάγματος (187,196). Μια θεμελιώδης διαφορά ανάμεσα στο FRAX και τα Garvan και QFracture[®] είναι ότι οι παράμετροι του κινδύνου διαφέρουν (επίπτωση έναντι πιθανοτήτων) με αποτέλεσμα τα συγκριτικά δεδομένα να μην ερμηνεύονται εύκολα (189,197).

Διάγνωση Οστεοπόρωσης

Η οστεοπόρωση ορίζεται μέσω της μέτρησης της οστικής πυκνότητας (bone mineral density, BMD) και των T- και Z- score (21). Η πλέον ευρέως επικυρωμένη τεχνική για τη μέτρηση της BMD είναι η Απορροφησιομετρία Διπλοενεργειακής Δέσμης Ακτίνων Χ (DEXA). Ο λειτουργικός ορισμός της οστεοπόρωσης βασίζεται στο T-score για τη BMD που προσδιορίζεται με τη DEXA στον αυχένα του μηριαίου οστού ή στη σπονδυλική στήλη. Ως BMD ορίζεται τιμή 2,5 SD ή λιγότερο από το μέσο όρο των νεαρών ενήλικων γυναικών. Για κλινικούς σκοπούς, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση άλλες τοποθεσίες και τεχνικές (187). Το T-score πάλι, δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αδιακρίτως σε διάφορα σημεία και τεχνικές καθώς ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης, η κατηγοριοποίηση των ατόμων και ο κίνδυνος κατάγματος θα παρουσίαζαν μεγάλες διακυμάνσεις. Ως εκ τούτου, επιλέχθηκε ως σημείο αναφοράς ο αυχένας του ισχίου (189).

Οι απεικονιστικές εξετάσεις για την αξιολόγηση της οστεοπόρωσης συμπληρώνονται και με βιοχημικές, μέσω των οποίων ελέγχονται δευτεροπαθή αίτια οστεοπόρωσης και εκτιμάται ακριβέστερα η πιθανότητα κατάγματος (21,198,199). Η διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς εξαρτάται από τα κλινικά ευρήματα (πχ βαρύτητα οστεοπόρωσης, ηλικία εμφάνισής της, τυχόν σπονδυλικά κατάγματα) και, σύμφωνα με τους IOF και ESCO, μπορεί να περιλαμβάνει (21,189):

- ✓ λήψη ιστορικού, παράγοντες κινδύνου (FRAX[®])
- ✓ κλινική εξέταση, ύψος και βάρος ασθενούς
- ✓ υπολογισμό του FRAX
- ✓ εργαστηριακό έλεγχο:

- Γενική αίματος
- Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών, ως δείκτες υγείας και φλεγμονής, η οποία θα αύξανε την απώλεια οστού.
- Φώσφορο
- Ασβέστιο ορού (διορθωμένο ως προς αλβουμίνη ορού). Μη φυσιολογικές συγκεντρώσεις ασβεστίου και φωσφόρου, συνδέονται με παθολογίες όπως η διαταραχή της λειτουργίας των παραθυρεοειδών αδένων.
- Αλβουμίνη ορού, για τον προσδιορισμό του ασβεστίου.
- Κρεατινίνη ορού. Η νεφρική λειτουργία επηρεάζει αρκετούς δείκτες και συμβάλει στην επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής για τον ασθενή (21,176,200).
- Αλκαλική φωσφατάση ορού (ALP). Μεταβολές των συγκεντρώσεων της ALP συνδέονται με παθήσεις του ήπατος, της χοληδόχου κύστης και των οστών. Έτσι, ο προσδιορισμός της ALP χρησιμοποιείται για τη διάγνωση και την ανταπόκριση στην αγωγή της νόσου Paget, του ραχιτισμού, της οστεομαλακίας, μεταστάσεων σε οστά κ.ά. Η αυξημένη συγκέντρωση της ALP πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι δεν οφείλεται σε διαταραχή της λειτουργίας του ήπατος, με προσδιορισμό των ηπατικών ενζύμων. Χαμηλές τιμές ALP συμβάλουν στη διάγνωση της υποφωσφατασίας, την οποία θα επιβεβαιώσουν οι υψηλές τιμές από βιταμίνης B6 στον ορό

(21,201). Μελέτες έχουν δείξει ότι η ALP μειώνεται κατά τη θεραπεία με αλεδρονάτη (από 79.7 U/L σε 64.8 U/L) καθώς και ότι ALP >129 U/L αποτελεί ένδειξη οστεοπόρωσης για τους άντρες. Δηλαδή, η ALP μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης ανταπόκρισης στην αγωγή για την οστεοπόρωση. Ωστόσο, το ευρύ φάσμα των τιμών της ολικής ALP και μικρή τυχόν αλλαγή της μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα λανθασμένη διάγνωση οστεοπόρωσης για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (202).

→ Τρανσαμινάσες (ALT / SGPT, AST / SGOT)

→ Δείκτες Οστικού Μεταβολισμού (BTMs), Βιοχημικούς Δείκτες Οστικής Εναλλαγής

Ο εργαστηριακός έλεγχος σύμφωνα με το ΕΛΙΟΣ και τις ευρωπαϊκές οδηγίες μπορεί να περιλαμβάνει επιπλέον (21,189):

- ± Βιταμίνη D (ολική 25 υδροξυ-βιταμίνη D) ορού. Σημαντικό περιορισμό στον προσδιορισμό της αποτελούν οι σημαντικές αποκλίσεις των αποτελεσμάτων των διαθέσιμων εμπορικών μεθόδων, με αποτελέσματα να μην μπορούν να είναι πάντα συγκρίσιμα μεταξύ τους, καθώς και η διαφωνία αναφορικά με τα ιδανικά για τα οστά, επίπεδα της βιταμίνης D.
- ± Ασβέστιο ούρων του 24ώρου (μετά από νηστεία)
- ± Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH), ελεύθερη θυροξίνη (FT4)-έλεγχος λειτουργίας θυροειδούς αδένος. Είναι σύνηθες, ασθενείς με πρωτοπαθή οστεοπόρωση να εμφανίζουν στη συνέχεια ήπιο υπερπαραθυρεοειδισμό, υπερθυρεοειδισμό, συστηματική μαστοκυττάρωση κ.ά.
- ± Παραθορμόνη ορού (PTH), προσδιορίζεται συνήθως σε περιπτώσεις μη φυσιολογικών τιμών ασβεστίου ή φωσφόρου
- ± Άνδρες: (ελεύθερη) τεστοστερόνη, σε υποψία υπογοναδισμού, προλακτίνη, γοναδοτροπίνη
- ± Γυναίκες: ωοθυλακιότροπος ορμόνη (FSH) και οιστραδιόλη για την επιβεβαίωση της εμμηνόπαυσης.
- ± Ανοσοηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού-ούρων
- ± Κορτιζόλη (ελεύθερη) μέτρηση ούρων 24-ώρου ή κορτιζόλη ορού μετά από καταστολή με δεξαμεθαζόνη, σε υποψία συνδρόμου Cushing's
- ± Τρυπτάση ορού, σε υποψία μαστοκύτωσης
- ± Αντισώματα έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (anti t TG), σε υποψία κοιλιοκάκης
- ± Αντισώματα IgA έναντι του ενδομυΐου (EmA)
- ± Βιοψία λαγόνιου οστού και οστική ιστομορφομετρία αποτελούν τεχνική αναφοράς (gold standard) για την αξιολόγηση του οστικού μεταβολισμού (bone turnover assesment). Η ιστομορφομετρία εξετάζει, ποιοτικά και ποσοτικά, τα κύτταρα του οστίτη ιστού, την επίδρασή τους και το αποτέλεσμα της δράσης τους και, κατά επέκταση την οστική κατασκευή (modeling) και ανακατασκευή (remodeling) Ωστόσο, η βιοψία λαγόνιου δεν διενεργείται συχνά καθώς είναι επίπονη, αφορά μικρό δείγμα του σημείου, προκαλεί αύξηση της οστικής εναλλαγής για άγνωστο διάστημα και η επαναληψιμότητά της

συναρτάται με την εμπειρία του εξεταστή. Έχει δε και υψηλό κόστος (25).

± (σπάνια) για την εκτίμηση του οστικού μεταβολισμού:

- ✓ πλάγιο ακτινογράφημα της θωρακικής και οσφυϊκής μοίρας της ΣΣ
- ✓ οστική πυκνομετρία- DEXA ΣΣ, ισχίου ή και πλάγια DEXA για Εξέταση Μορφομετρίας (VFA)

Η λήψη ιστορικού της/του ασθενούς και ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος αυτού, αποσκοπεί στο να:

- εντοπιστούν οστεοπορωτικά αίτια και παράγοντες κινδύνου
- αξιολογηθεί η σοβαρότητα της οστεοπόρωσης και η πρόγνωση της νόσου
- επιλεχθεί η κατάλληλη θεραπεία
- ορισθούν οι αρχικές τιμές των κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων για την ακόλουθη παρακολούθηση της θεραπείας.
- αποκλειστούν ασθένειες που προσομοιάζουν με την οστεοπόρωση πχ η οστεομαλακία, η οποία σχετίζεται με τη βιταμίνη D, τη μεταφορά του φωσφόρου και τη χρόνια χορήγηση κάποιων φαρμάκων όπως είναι τα άλατα αλουμινίου, τα αντισπασμωδικά και οι υψηλές δόσεις φθοριούχου νατρίου ή/και ετιδρονάτης. Επιπλέον, η οστεοπόρωση χρίζει διαφοροποίησης από την οστική απώλεια και τα κατάγματα λόγω νεοπλασιών, όπως είναι το πολλαπλό μυέλωμα ή, λόγω μεταστατικών εστιών. Ειδικότερα, τα σπονδυλικά κατάγματα λόγω οστεοπόρωσης πρέπει να διακρίνονται από άλλες παραμορφώσεις της ΣΣ, πχ από τη σκολίωση.

Βιοχημικοί Δείκτες Μεταβολισμού των Οστών (BTMs)

Επί του παρόντος, η διάγνωση της οστεοπόρωσης γίνεται με τη χρήση της DEXA και η εκτίμηση του οστικού μεταβολισμού με την ιστομορφομετρική ανάλυση των οστών (24). Εναλλακτική της ιστομορφομετρίας, μη επεμβατική μέθοδο εκτίμησης του οστικού μεταβολισμού αποτελούν οι BTMs (21).

Οι Βιοχημικοί Δείκτες Μεταβολισμού των Οστών (Bone Turnover Markers, BTMs) προσδιορίζονται συνήθως ως βοηθητικές-συμπληρωματικές διαγνωστικές παράμετροι (24,25). Οι BTMs είναι ενδογενώς εκκρινόμενες πρωτεΐνες ή παράγωγά τους, που συντίθενται από οστεοβλάστες και οστεοκλάστες κατά τον μεταβολισμό των οστών (24). Συγκεκριμένα, οι ΒΔΟΑ είναι προϊόντα του καταβολισμού του κολλαγόνου ή οστεοκλαστικά ένζυμα, ενώ οι ΒΔΟΣ είναι πρωτεϊνικά «θραύσματα» προκύπτοντα κατά την διαδικασία σύνθεσης του κολλαγόνου, πρωτεΐνες της θεμέλειας ουσίας (matrix proteins) ή οστεοβλαστικά ένζυμα. Τα επίπεδα των BTMs στο αίμα και στα ούρα προσδιορίζονται από το ρυθμό παραγωγής, διάσπασης και αποβολής τους από τον οργανισμό. Ο προσδιορισμός τους, παρέχει μια ποσοτική εκτίμηση του οστικού μεταβολισμού και του ισοζυγίου μεταξύ οστικού σχηματισμού και οστικής αποδόμησης. Εμπειρικά, μέσω παρακολούθησης, μελετήθηκαν οι BTMs σε μεταβολικά και μεταστατικά νοσήματα των οστών καθώς και η ικανότητά τους να αντανakλούν την οστική ανακατασκευή (21). Το 2015 συντάχθηκαν και σχετικές οδηγίες από ομάδα εργασίας της Διεθνούς Εταιρείας Έρευνας για την Οστεοαρθρίτιδα (OARSI), για τα πιθανά οφέλη των BTMs (24).

Οι BTMs χρησιμοποιούνται δηλαδή για πληροφορίες σχετικά με τη φυσιολογία των οστών αλλά και την ανταπόκριση του οστεοπορωτικού ασθενούς στην ακολουθούμενη θεραπευτική προσέγγιση (24,26–28). Η αξιοποίηση των BTMs, σε προκλινικό και κλινικό επίπεδο, αποσκοπεί στην επιβεβαίωση της διάγνωσης, τη σταδιοποίηση, παρακολούθηση και πρόγνωση της έκβασης της νόσου, καθώς και στον προσδιορισμό βιολογικού ή φαρμακολογικού μηχανισμού δράσης (24,203). Οι BTMs μπορούν να αξιοποιηθούν και για την πρόβλεψη πιθανότητας καταγμάτων, όταν δεν είναι διαθέσιμη η BMD. Αρκετές μελέτες συσχετίζουν τους οστικούς δείκτες με τον ρυθμό οστικής απώλειας, δεδομένου ότι αυτοί αυξάνουν μετά την εμμηνόπαυση (189,204). Αύξηση των τιμών των BTMs σε σχέση με τις πριν την εμμηνόπαυση τιμές τους, συσχετίστηκαν σε αρκετές μελέτες με έως και διπλάσιο κίνδυνο κατάγματος, ανεξάρτητα από την BMD ή την ηλικία (189,205). Τα υπάρχοντα δεδομένα όμως, δεν επαρκούν ώστε να χρησιμοποιηθούν οι BTMs στον προσδιορισμό του κινδύνου κατάγματος (21,206). Υπάρχει μια μέτρια αλλά σημαντική σχέση μεταξύ των δεικτών αμινοτελικό προπεπτιδίο προκολλαγόνου τύπου 1 (serum procollagen type I N propeptide, sP1NP), καρβοξυλικό τελοπεπτιδίο κολλαγόνου τύπου 1 (serum C-terminal telopeptide of type I collagen, sCTX) στον ορό του αίματος, και του μελλοντικού κινδύνου καταγμάτων (21,24). Επί του παρόντος, καταβάλλονται προσπάθειες από το Διεθνές Ίδρυμα Οστεοπόρωσης (IOF) και την Διεθνή Ομοσπονδία Κλινικής Χημείας (IFCC) για την εναρμόνιση των BTMs. Εάν οι προσπάθειές του επιτύχουν, θα προωθήσουν τη χρήση των BTMs στην πρόβλεψη του καταγματικού κινδύνου (21).

Σύμφωνα με την κοινή ομάδα εργασίας των IOF και IFCC, οι ισχύοντες δείκτες αναφοράς για την αξιολόγηση της οστικής υγείας είναι το sP1NP, ως δείκτης του σχηματισμού των οστών, και το sCTX, για την οστική απορρόφηση (24,205). Μεταβολή της τάξεως του 30% σε αυτούς αποτελεί ένδειξη ανταπόκρισης στην θεραπεία (21,205,207).

Το προκολλαγόνο τύπου 1 συντίθεται από ινοβλάστες και οστεοβλάστες. Έχει δε, αμινοτελικές και καρβοξυλοτελικές επεκτάσεις, οι οποίες απομακρύνονται από συγκεκριμένες πρωτεάσες κατά τη μετατροπή του προκολλαγόνου σε κολλαγόνο. Έτσι ο P1NP αποτελεί ειδικό δείκτη της εναπόθεσης κολλαγόνου τύπου 1, επειδή απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος κατά τον σχηματισμό του στον ενδοκυττάριο χώρο. Το P1NP απελευθερώνεται συνήθως σε τριμερή δομή (προέρχεται από τη δομή τριμερούς κολλαγόνου) και στη συνέχεια διασπάται γρήγορα σε μονομερή (202).

Η μεταβολική ομοιοστασία του οστίτη ιστού βασίζεται στη συνεχή, αρμονική αλληλεπίδραση του σχηματισμού και της ανακατασκευής του. Έτσι, οι BTMs μπορούν να διακριθούν σε δύο κατηγορίες (24,181):

1. **Βιοχημικοί Δείκτες Οστικού Σχηματισμού (ή Παραγωγής, ΒΔΟΣ)**, όταν συνδέονται με την οστεοβλαστική δραστηριότητα ή οστική παραγωγή (21). Σε αυτούς εντάσσονται διάφορες πρωτεΐνες της μεσοκυττάριας ουσίας του οστού, όπως η οστεοκαλσίνη (OC, συντίθεται από οδοντοβλάστες, υπερτροφικά χονδροκύτταρα και ώριμους οστεοβλάστες- το sOC θεωρείται βιοδείκτης συγκεκριμένου για τη λειτουργία των οστεοβλαστών), καρβοξυτελικό προπεπτιδίο προκολλαγόνου τύπου I (PICP, το sP1CP είναι ΒΔΟΣ για την αξιολόγηση/ sP1CP για της επίδρασης της δεκανοϊκής νανδρολόνης και των γυναικείων ορμονών) και PINP (24,202). Ένζυμα, όπως η αλκαλική φωσφατάση (ALP) και το οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης (BALP), θεωρούνται επίσης ΒΔΟΣ.

2. **Βιοχημικοί Δείκτες Οστικής Απορρόφησης (ΒΔΟΑ)**, όταν συνδέονται με την οστεοκλαστική δραστηριότητα ή οστική απορρόφηση. Σε αυτούς περιλαμβάνονται κυρίως δείκτες αποικοδόμησης κολλαγόνου, όπως η δεοξυπυριδινολίνη (DPD), η πυριδινολίνη (PYD) και, το αμινοτελικό (NTX-I) και το καρβοξυτελικό (CTX-I), διασταυρούμενο τελοπεπτιδίο του κολλαγόνου τύπου I. Μεταξύ των ενζύμων που ρυθμίζουν το σχηματισμό των οστών, η ανθεκτική στο τρυγικό οξύ όξινη φωσφατάση (TRACP) κατέχει σημαντικό ρόλο, ως οστεοκλαστικό ένζυμο, στον μεταβολισμό των οστών.

Η DPD είναι ένα μόριο που σταθεροποιεί μηχανικά το κολλαγόνο συνδέοντας τα μεμονωμένα πεπτιδία κολλαγόνου μεταξύ τους και εντοπίζεται κυρίως στο οστό και στην οδοντίνη (202,208). Συνεπώς, κατά την επαναρόφηση των οστών, τα διασυνδεδεμένα πεπτιδία κολλαγόνου διασπώνται πρωτεολυτικά, το DPD απελευθερώνεται στην κυκλοφορία και απεκκρίνεται με ούρα. Ως εκ τούτου, το DPD χρησιμοποιείται ως ειδικός βιοδείκτης για την απορρόφηση των οστών. Ομοίως και οι διασταυρούμενοι δεσμοί του κολλαγόνου με την PYD δρουν σαν σταθεροποιητές του κολλαγόνου με αποτέλεσμα την απελευθέρωσή της στην κυκλοφορία κατά την διάσπαση του ώριμου κολλαγόνου. Τόσο η PYD όσο και η DPD είναι παράγωγα του 3-υδροξυ-πυριδινίου που σχηματίζονται κατά την εξωκυττάρια ωρίμανση του κολλαγόνου.

Το TRACP 5b συνήθως εκκρίνεται από οστεοκλάστες κατά την απορρόφηση των οστών και χρησιμοποιείται ως δείκτης αναφοράς της δραστηριότητας και του αριθμού των οστεοκλαστών (202,209,210). Στην κυκλοφορία, το υδρολυμένο TRAP 5b μεταβολίζεται στο ήπαρ και στη συνέχεια απεκκρίνεται στα ούρα.

Άλλοι ΒΔΟΑ είναι η υδροξυπρολίνη (hydroxyproline, HYP), η υδροξυλυσίνη (hydroxylysine, HYL), η οστική σιαλοπρωτεΐνη (bone sialoprotein, BSP), η οστεοποντίνη (osteopontin, OP/ BSP-1) και η καθεψίνη K (cathepsin K, CTSK).

Η HYP είναι ένα αμινοξύ που προέρχεται από την υδροξυλίωση της προλίνης και παρέχει περίπου το 12 -14% της συνολικής περιεκτικότητας του ώριμου κολλαγόνου σε αμινοξέα. Επειδή HYP προέρχεται και από άλλους κολλαγονικούς ιστούς, διαφορετικούς των οστών οστά, από νεοσχηματιζόμενο κολλαγόνο (το 10% του HYP προέρχονται από πρόσφατα συντεθειμένα προκολλαγόνα πεπτίδια κατά τη διάρκεια του σχηματισμού των οστών) και από δίαιτα (δέρμα, χόνδρος, κατά τον μεταβολισμό της ελαστίνης και της C1Q) (202,211). Λόγω της προέλευσής της και από άλλους κολλαγονικούς ιστούς διαφορετικούς των οστών, θεωρείται μη ειδικός ΒΔΟΑ και έχει αντικατασταθεί από άλλους, πιο ευαίσθητους και ειδικούς βιοδείκτες για την αξιολόγηση της οστεοπόρωσης (202,204).

Η HYL είναι ένα αμινοξύ που παράγεται από τη λυσίνη με τη χρήση του ενζύμου υδροξυλάση της λυσίνης και έχει δύο μορφές, τη γλυκοσυλο-γαλακτοσυλο-υδροξυλυσίνη (GGHYL) και τη γαλακτοσυλο-υδροξυλυσίνη (GHYL), οι οποίες απελευθερώνονται στην κυκλοφορία κατά την αποικοδόμηση του κολλαγόνου (202,212). Το GHYL προέρχεται μόνο από την απορρόφηση των οστών και άρα είναι πιο ειδικός βιοδείκτης από το GGHYL, το οποίο μπορεί να βρεθεί και στο δέρμα. Ωστόσο, η κλινική εφαρμογή του GHYL είναι ακόμη περιορισμένη, λόγω της απουσίας εύκολων μεθόδων ρουτίνας για τον προσδιορισμό του.

Το BSP είναι μια φωσφορυλιωμένη γλυκοπρωτεΐνη, η οποία θεωρείται βασικό προϊόν σύνθεσης των ενεργών οστεοβλαστών, οδοντοβλαστών και οστεοκλαστών. Αντιστοιχεί στο 5-10% (8%) του μη-κολλαγονικού πρωτεϊνικού τμήματος της θεμέλιας ουσίας του οστού. Εντοπίζεται κυρίως σε επιμεταλλωμένους ιστούς (π.χ. οστά, οδοντίνη, ασβεστοποιημένο χόνδρο) αλλά εντοπίστηκε και σε σειρές κακοηθών κυττάρων και κυττάρων ομοιοζόντων με οστεοκλάστες. Το BSP βελτιώνει την προσκόλληση των οστεοκλαστών και οστεοβλαστών στην ελεύθερη επιφάνεια του οστού, συνδέεται με την α2 αλυσίδα του κολλαγόνου και ενεργοποιεί την οστική απορρόφηση από τους οστεοκλάστες. Ως ΒΔΟΑ δύναται να χρησιμοποιηθεί και η οστική σιαλοπρωτεΐνη-1 (bone sialoprotein 1, BSP-1), γνωστή και ως οστεοποντίνη (OP).

Η CTSK ανήκει στις κυστεϊνικές πρωτεάσες και εκφράζεται εκλεκτικά στους οστεοκλάστες. Σε περιπτώσεις προβλήματος επαναρρόφησης του οστού, για την αποδόμηση των πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας του οστού συμπεριλαμβανομένου του κολλαγόνου τύπου 1, της οστεοποντίνης και της ζελατίνης, οι ενεργοί οστεοκλάστες εκκρίνουν το ένζυμο αλλά και την ελαστίνη, με αποτέλεσμα να διασπάζονται οστά και χόνδρους.

Όπως συστήνεται από τους IOF και IFCC οι CTX και P1NP είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι δείκτες σε πολλές κλινικές μελέτες (205). Το CTX-I είναι ένα μεταβολικό κατάλοιπο του κολλαγόνου τύπου I, που απελευθερώνεται κατά τη διάσπαση ανέπαφου οστικού κολλαγόνου από την καθεψίνη K (24,213). Τα επίπεδα sCTX-I παρουσιάζουν μια κίρκαδική παραλλαγή (μέγιστα 05:00 π.μ., ελάχιστα στις 02:00 μ.μ.), επηρεάζονται ελαφρώς από διάφορες καταστάσεις π.χ. φύλο, ηλικία, κατάσταση εμμηνόπαυσης, καθώς και από προηγούμενη λήψη φαγητού (24,205). Κατά τη στιγμή της μέγιστης οστικής μάζας τα έφηβα αγόρια παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα OC, BALP και sCTX-I από τα κορίτσια της αντίστοιχης ηλικίας (24,178). Σε άλλη μελέτη, παρουσιάστηκε μια ενδιαφέρουσα αλλαγή της σχέσης της ηλικίας και του φύλου με το β-ισομερές της CTX-I και του P1NP, τα οποία ήταν πιο υψηλά σε άνδρες <50 ετών και σε γυναίκες > 50 ετών (24,214). Όπως συστήνεται από τους IOF και IFCC οι CTX και P1NP είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι δείκτες σε πολλές κλινικές μελέτες (205). Το CTX-I είναι ένα μεταβολικό κατάλοιπο του κολλαγόνου

τύπου I, που απελευθερώνεται κατά τη διάσπαση ανέπαφου οστικού κολλαγόνου από την καθεψίνη K (24,213). Τα επίπεδα sCTX-I παρουσιάζουν μια κιρκαδική παραλλαγή (μέγιστα 05:00 π.μ., ελάχιστα στις 02:00 μ.μ.), επηρεάζονται ελαφρώς από διάφορες καταστάσεις π.χ. φύλο, ηλικία, κατάσταση εμμηνόπαυσης, καθώς και από προηγούμενη λήψη φαγητού (24,205). Κατά τη στιγμή της μέγιστης οστικής μάζας τα έφηβα αγόρια παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα OC, BALP και sCTX-I από τα κορίτσια της αντίστοιχης ηλικίας (24,178). Σε άλλη μελέτη, παρουσιάστηκε μια ενδιαφέρουσα αλλαγή της σχέσης της ηλικίας και του φύλου με το β-ισομερές της CTX-I και του P1NP, τα οποία ήταν πιο υψηλά σε άνδρες <50 ετών και σε γυναίκες > 50 ετών (24,214).

Επί του παρόντος, γίνονται προσπάθειες για την τυποποίηση μεθόδων χρήσης των CTX-I και P1NP ως BTMs. Οι Szulc κ.ά. έκαναν μια εκτενή βιβλιογραφική ανασκόπηση αναφορικά με την προ-αναλυτική μεταβλητότητα που παρουσιάζουν αυτοί οι δείκτες (24,176). Από την ανασκόπηση προέκυψε ότι οι συγκεκριμένοι δείκτες επηρεάζονται από καταστάσεις που επιταχύνουν (υπερπαραθυρεοειδισμός, ακινησία), μειώνουν (υποθυρεοειδισμός) ή γενικά συνδέονται (ρευματοειδές αρθρίτιδα, πολλαπλό μυέλωμα) με τον οστικό μεταβολισμό, καθώς και από ελεγχόμενους (κιρκαδικές παραλλαγές, πρόσληψη τροφής, τρόπος ζωής) και μη, παράγοντες (ηλικία κ.ά.). Με βάση τις παραπάνω διαπιστώσεις, οι μελετητές, συμπέραναν ότι κατά τον προσδιορισμό των BTMs πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ο κιρκάδιος ρυθμός τους και οι ανεξέλεγκτοι παράγοντες (24). Για παράδειγμα, εάν δεν είναι εφικτό οι ασθενείς να εξετάζονται την ίδια χρονική στιγμή κάθε φορά, θεωρείται καταλληλότερη η χρήση των P1NP ή BALP απ' ό,τι των CTX και NTX, που εμφανίζουν μεγάλες κιρκαδικές παραλλαγές. Οι BALP επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με μη φυσιολογική νεφρική ή ηπατική λειτουργία (215).

Η διακύμανση των BTMs αξιολογήθηκε και σε σχέση με την φαρμακευτική, αντι-οστεοπορωτική αγωγή. Οι CTX, NTX, DPD μειώθηκαν σημαντικά, σε διάστημα 2-4 εβδομάδων, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπό αγωγή με αλεδρονάτη και ετιδρονάτη (24,216). Οι OC και BALP επίσης μειώθηκαν σε 56 και 84 ημέρες, αντίστοιχα. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες επίσης, οι Reginster κ.ά. έδειξαν ότι η μείωση των sCTX-I και uCTX-I είναι δόσοεξαρτώμενη σε περίπτωση αγωγής με ιβανδρονάτη (24,217). Παρόμοια μελέτη των Binkley κ.ά. έδειξε ότι 150 mg ιβανδρονικού οξέος μείωσαν σημαντικά το sCTX-I, εντός 3 ημερών από την έναρξη της θεραπείας και παρέμειναν κατεσταλμένες, εμφανίζοντας μηνιαίες διακυμάνσεις, για έξι μήνες (24,218). Σε άλλη μελέτη, εφάπαξ δόση 4 mg ζολεδρονικού οξέος μείωσε τα επίπεδα των CTX-I και BALP σε σχέση με τα αρχικά ακόμη και μετά από 18 μήνες παρακολούθησης, οπότε και διαπιστώθηκε αύξηση της BMD.

Σε μελέτη των Kaufman κ.ά., τα sCTX επίπεδα μειώθηκαν σημαντικά σε άνδρες με πρωτοπαθή οστεοπόρωση μετά από αγωγή με ημερήσια χορήγηση 2 g ρανελικού στροντίου για διάστημα 2 ετών, συγκριτικά με όσους λάμβαναν εικονική αγωγή (placebo), εύρημα συμβατό με τη συμπεριφορά των BTMs σε μετεμμηνοπαυσιακές, οστεοπορωτικές γυναίκες (24,219). Σε μια κλινική μελέτη των Rizzoli κ.ά., διάρκειας δύο ετών, όταν χορηγήθηκε σε μετεμμηνοπαυσιακές, οστεοπορωτικές γυναίκες ημερήσια φαρμακευτική αγωγή που περιλάμβανε 500 mg ασβεστίου, 400 IU βιταμίνης D και 2 g ρανελικού στροντίου τα sCTX μειώθηκαν σημαντικά και επίσης σημαντικά αυξήθηκαν τα επίπεδα BALP, σε σύγκριση με όσες έλαβαν εικονική αγωγή (placebo). Όταν όμως το ρανελικό στρόντιο αντικαταστάθηκε από εβδομαδιαία χορήγηση 70 mg αλενδρονικού

οξέος, τα επίπεδα BALP παρέμειναν χαμηλά, κάτω από τα όρια, καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου δοκιμής (24,220).

Οι Park κ.ά. αξιολόγησαν τον μεταβολισμό των οστών σε εμμηνοπαυσιακές Κορεάτισσες με sCTX-I, OC ορού, DPD ούρων και BMD. Μεταξύ των ποσοτικοποιημένων BTMs, μόνο το sCTX-I παρουσίασε στατιστικά μεγαλύτερη τιμή τόσο στην ομάδα των 6-10 ετών από την εμμηνόπαυση, όσο και κατά τη σύγκριση γυναικών με οστεοπόρωση και χωρίς, το ίδιο χρονικό διάστημα (24,221).

Εκτός από τους καθιερωμένους BTMs, επιχειρείται και η σύγκριση των επιπέδων κυκλοφορούντων προ- και αντι-απορροφητικών κυτοκινών κατά τον μειωμένο μεταβολισμό των οστών. Οι Azizieh κ.ά. αξιολόγησαν τα κυκλοφορούντα επίπεδα επιλεγμένων κυτοκινών, λιποκινών και BTMs σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με φυσιολογική και χαμηλή BMD (24,188). Τα επίπεδα του sCTX-I δεν έδειξαν σημαντική αλλαγή αλλά, η P1NP και η αναλογία P1NP / CTX ήταν σημαντικά χαμηλότερη στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή BMD. Από τις κυτοκίνες, μόνο ο TGF-β ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε ασθενείς με οστεοπενία, συγκριτικά με την ομάδα οστεοπόρωσης.

Ως BTMs μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ρυθμιστές του οστικού μεταβολισμού. Τέτοιοι ρυθμιστές είναι ο συνδέτης του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κάππα Β (receptor activator of nuclear factor κB -ligand, RANKL) με την οστεοπροτεγερίνη (OPG), οι οποίοι εκκρίνονται από τους οστεοβλάστες κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αναδιαμόρφωσης των οστών για τη ρύθμιση της διαφοροποίησης και της ωρίμανσης των οστεοκλαστών. Άλλοι ρυθμιστές είναι και η Dickkopf-1 (DDK-1) και η σκληροστίνη (sclerostin), οι οποίοι αναστέλλουν την Wnt σηματοδότηση. Η DDK-1 παράγεται από οστεοβλάστες και η σκληροστίνη από οστεοκύτταρα. Η παρουσία της σκληροστίνης, αναστέλλει το μονοπάτι Wnt και κατ' επέκταση τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών.

Σε βιβλιογραφική ανασκόπηση των Klege κ.ά. η πρωτεΐνη PINP που προέρχεται από οστεοβλάστες, παρουσίασε σημαντική αύξηση μόλις 3 μήνες μετά την έναρξη θεραπείας με τεριπαρατίδη και καλή συσχέτιση με τις οστικές ιστομορφομετρικές παραμέτρους (24,222). Οι BTMs δύναται δηλαδή να έχουν προγνωστική αξία στην αξιολόγηση της οστεοπόρωσης, αλλά η ταυτόχρονη αξιολόγησή τους με την BMD κρίνεται αναγκαία για την ορθή αξιολόγηση της μετεμμηνοπαυσιακής περιόδου.

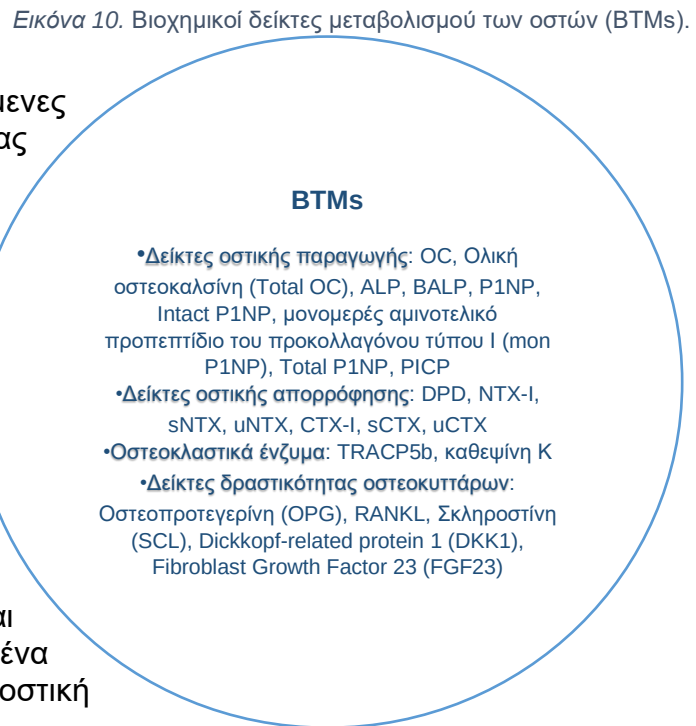
Σε μεγάλη μελέτη κοόρτης 370 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, που πραγματοποιήθηκε από τους Chavassieux κ.ά., καταγράφηκε ότι η συσχέτιση μεταξύ των BTMs σχηματισμού οστού (P1NP, BALP), απορρόφησης οστού (sCTX-I) και των αντίστοιχων αποτελεσμάτων ιστομορφομετρίας είναι χαμηλή (24,180). Η χαμηλή συσχέτισή τους, μπορεί να οφείλεται στα διαφορετικά δεδομένα των BTMs από εκείνων της ιστομορφομετρίας. Οι BTMs δεικνύουν γενικά τον μεταβολισμό των οστών και τις μεταβολές του ενώ, η ιστομορφομετρία προσφέρει μια ακριβή εκτίμηση μιας περιοχής των οστών, γι' αυτό και η οστική ιστομορφομετρία δεν μπορεί να χρησιμεύσει ως δείκτης της ακεραιότητας ολόκληρου του σκελετού (24). Στα πλεονεκτήματα των BTMs περιλαμβάνεται επιπλέον και η ελάχιστη εξάρτησή τους από τον χειριστή.

Γενικά, κατά την χρήση των BTMs πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (21,25,208,223–225):

- ✓ Η έλλειψη ιστικής ειδικότητας. Το κολλαγόνο τύπου I παρουσιάζεται σε διάφορους ιστούς.
- ✓ Τα επίπεδά τους αφορούν το μεταβολισμό του συνόλου του σκελετού.

- ✓ Αντανακλούν περισσότερο τη δράση των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών από ότι των οστεοκυττάρων τα οποία κυριαρχούν στην διατήρηση του σκελετού.
- ✓ Δεν σχετίζονται με ενδεχόμενες δομικές ανωμαλίες της θεμέλιας ουσίας, οι οποίες εμπλέκονται σημαντικά στην ευθραυστότητα των οστών.
- ✓ Η παραγωγή των BTMs επηρεάζεται και από το μέγεθος του σκελετού, ενώ αφορούν περισσότερο τον μεταβολισμό του σπογγώδους οστού, αφού είναι μεταβολικά πιο ενεργό από τη φλοιώδη μοίρα του οστού.
- ✓ Τα επίπεδα των BTMs μπορούν να επηρεαστούν σημαντικά και από μακροχρόνια ακινησία, ένα κάταγμα ή μια εντοπισμένη οστική νόσο και,
- ✓ μεταβάλλονται σημαντικά μεταξύ των ασθενών, αλλά και στον ίδιο τον ασθενή, αφού επηρεάζονται από την ηλικία, το φύλο και την εμμηνόπαυση. Δηλαδή, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η σημαντική διακύμανση και βιολογική μεταβλητότητα (ενδοατομική, διατομική) που παρουσιάζουν (21,25,176,223). Προβλήματα διακύμανσης προκύπτουν και από τις διαφορετικές μεθόδους ανάλυσης (διαφορετική ακρίβεια κι επαναληψιμότητα) του κάθε εργαστηρίου, καθώς και από την προαναλυτική διακύμανση με τροποποιησίμους (π.χ. διατροφή, άσκηση, κιρκάδιος ρυθμός) και μη (π.χ. ηλικία, φύλο, εθνικότητα) παράγοντες. Για παράδειγμα, σε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας η μέθοδος του Total PINP παρουσιάζει συστηματικά πιο υψηλές τιμές σε σχέση με εκείνη του intact-P1NP.

Οι εμπορικά διαθέσιμες εργαστηριακές δοκιμασίες μέτρησης των CTX και P1NP παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματά τους. Αυτό συμβαίνει ακόμη και κατά την αξιολόγηση του CTX, όπου όλες οι εμπορικά διαθέσιμες μέθοδοι μέτρησης χρησιμοποιούν το οκταπεπτίδιο EKAHD-βGGR των διασταυρούμενων διμερών του CTX. Για την μέτρηση του P1NP υπάρχουν δύο μέθοδοι· η μία ανιχνεύει το «άθικτο» μόριο (intact-P1NP) και αναγνωρίζει το τριμερές, ενώ η άλλη τα αναγνωρίζει και το τριμερές και τα μονομερή μόρια και αναφέρεται σαν «ολικό» P1NP (total-P1NP). Για τον λόγο αυτό, προτείνεται η παρακολούθηση των ασθενών στο ίδιο εργαστήριο, με την ίδια μέθοδο, σε μονάδες μg/L για το P1NP και ng/L για το CTX, χωρίς τη χρήση δεκαδικών ψηφίων (21,226). Υπολείπεται η προτύπωση των μεθόδων και των τιμών αναφοράς, των ορίων απόφασης και στόχων βάσει της συχνότητας των καταγμάτων και της συσχέτισής τους με τον κίνδυνο κατάγματος (21).



Μη επεμβατικές Τεχνικές Μέτρησης Οστικής Πυκνότητας

Οι μη επεμβατικές τεχνικές μέτρησης της οστικής πυκνότητας (ΟΠ/BMD) αποσκοπούν στη διάγνωση και αξιολόγηση αφενός των επιπέδων οστεοπόρωσης και αφετέρου της πιθανότητας εμφάνισης κατάγματος. Οι τεχνικές αυτές διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τη μεθοδολογία τους, την κλινική εφαρμογή, τη διαθεσιμότητα και το κόστος (227–231).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ./ WHO), η μέθοδος της Απορροφησιομετρίας Διπλοενεργειακής Δέσμης Ακτίνων Χ (DEXA), και η μέθοδος της Ογκομετρικής Ποσοτικής Υπολογιστικής Τομογραφίας (vQCT) ανήκουν στις πρωτεύουσες μεθόδους μέτρησης της οστικής πυκνότητας. Στις δευτερεύουσες μεθόδους μέτρησης της οστικής πυκνότητας περιλαμβάνονται η μέθοδος της περιφερικής DEXA (pDXA), η μέθοδος της περιφερικής ποσοτικής υπολογιστικής τομογραφίας (pQCT) και η μέθοδος της Ποσοτικής Υπερηχοτομογραφίας (QUS) (21,232). Μελλοντικά, η DXA-based 3D modelling αποτελεί την πιο υποσχόμενη προσέγγιση (233,234).

Πίνακας 5. Μέθοδοι αξιολόγησης οστικής πυκνότητας.

Μέθοδος	Περιοχή Ανάλυσης	Μονάδες Μέτρησης	Ακρίβεια (%CV)
DEXA	σπονδυλική στήλη	BMD (g/cm ²)	1%
	μηριαίο οστό		1-2%
	ολόκληρο σώμα		1%
QCT	σπονδυλική στήλη	BMD (g/cm ²)	3%
pDXA	πήχης πέλμα	BMD (g/cm ²)	1-2%
pQCT	πήχης	BMD (g/cm ²)	1-2%
QUS	πέλμα	BUA (dB/MHz)	2-5%
	κνήμη	SOS (m/s)	1-2%
RA	φάλαγγες	BMD (g/cm ²)	1-2%

Μέθοδοι αξιολόγησης Οστικής Πυκνότητας
DEXA: Dual-energy X-ray Absorptiometry, p: Peripheral, QCT: Quantitative Computed Tomography, QUS: Quantitative Ultrasound, RA: Radiographic absorptiometry, BMD: Bone Mineral Density, BUA: Broadband, Ultrasonic Attenuation, SOS: Speed Of Sound

Απορροφησιμετρία Διπλοενεργειακής Δέσμης Ακτίνων Χ (Dual-Energy X-ray Absorptiometry, DEXA)

Η ανακάλυψη της Απορροφησιμετρίας Διπλοενεργειακής Δέσμης Ακτίνων Χ (DEXA) τριάντα χρόνια πριν, επέτρεψε την καλύτερη διάκριση του οστού από τους μαλακούς ιστούς (μύες, όργανα, λίπος κ.ά.) και αποτέλεσε, στη συνέχεια, τη μέθοδο αναφοράς για τη μη επεμβατική μέτρηση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ/BMD) (235–239).

Η DEXA υπολογίζει την περιεκτικότητα του οστού σε μεταλλικά στοιχεία και εμμέσως, την πυκνότητά του. Το αποτέλεσμα της μέτρησης ονομάζεται μέση τιμή οστικής πυκνότητας (bone mineral density, BMD), εκφράζεται σε g/cm² και είναι ανάλογη της πραγματικής οστικής μάζας, εφόσον η σχέση κολλαγόνου προς υδροξυαπατίτη είναι σταθερή (21,240).

Η DEXA βασίζεται στη μέτρηση της διάδοσης των ακτίνων Χ, δύο φωτονίων διαφορετικών ενεργειακών επιπέδων, μέσα στο σώμα/όργανο (227,241). Μία αποτελεσματική δόση θεωρείται ότι είναι αυτή που κυμαίνεται μεταξύ 1-13μSv. Ο συντελεστής απορρόφησης εξαρτάται από τον ατομικό αριθμό και την ενέργεια του φωτονίου. Ως αποτέλεσμα, η μέτρηση της διάδοσης των ακτίνων Χ σε δύο διαφορετικά ενεργειακά επίπεδα, παρέχει τις επιφανειακές πυκνότητες των διαφορετικών τύπων ιστού (233,242–244). Βάση της περιεκτικότητας των οστών σε μεταλλικά άλατα (bone mineral content, BMC) και της BMD ο ασθενής κατατάσσεται σε φυσιολογικό, οστεοπενικό ή οστεοπορωτικό (21). Η νέα γενιά DEXA χρησιμοποιεί δέσμη σωματιδίων με σχισμή σε ζεύξη και ανιχνευτές στερεάς κατάστασης σε γραμμική διάταξη, με αποτέλεσμα την καλύτερη ανάλυση εικόνας, μικρότερους χρόνους σάρωσης (5-10'→10-30") αλλά και μεγαλύτερη ακτινοβολία (227,245).

Το 1994 ο Π.Ο.Υ. πρότεινε τον ορισμό της οστεοπόρωσης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με τη χρήση του 'T-score' της DEXA (235,246,247). Αυτό προκύπτει από την μέτρηση της ΟΠ [ποσότητα οστικής ανόργανης ουσίας (υδροξυαπατίτη, gr) ανά μονάδα προβαλλόμενη επιφανείας- σκιάς οστού (cm²)] στο εγγύς τμήμα του μηριαίου οστού, την οποία συγκρίνει με τη μέση ΟΠ ενός νεαρού ατόμου (20-29 ετών), σε κλίμακα τυπικής απόκλισης (Εικόνα 11) (21,189). Ο ορισμός αυτός έχει έκτοτε τροποποιηθεί αρκετές φορές από διάφορους φορείς (235).

Εικόνα 11. Υπολογισμός T-score.

$$T\text{-score} = \frac{\text{ΟΠ ασθενή} - \text{Μέση ΟΠ Νεαρού Ατόμου}}{\text{Τυπική Απόκλιση ΟΠ Νεαρού Ατόμου}}$$

Πίνακας 6. Κατηγοριοποίηση πληθυσμού βάση T-score.

T-score > -1.0 SD	φυσιολογική οστική πυκνότητα	Βάση των τιμών του T-score ο πληθυσμός κατηγοριοποιείται σε φυσιολογικό, οστεοπενικό και εγκετεστημένης οστεοπόρωσης, όπως φαίνεται στον πίνακα που παρατίθεται (Πίνακας 6). Σημειώνεται ότι έχει προταθεί η τροποποίηση της κατηγοριοποίησης ως εξής: άτομα με T-score ≤ -2,5 SD να θεωρείται
-2,5 SD < T-score < -1.0 SD	οστεοπενία/ χαμηλή οστική μάζα/ χαμηλή οστική πυκνότητα	
T-score ≤ -2.5 SD	εγκετεστημένη οστεοπόρωση	

ότι έχουν οστεοπόρωση και προστίθεται μία άλλη, τέταρτη κατηγορία της «εγκατεστημένης οστεοπόρωσης» για άτομα με T-score $\leq -2,5$ SD και παράλληλη ύπαρξη ενός τουλάχιστον κατάγματος στην περιοχή του καρπού, της σπονδυλικής στήλης ή του ισχίου. Ο ορισμός του ΠΟΥ και η κατηγοριοποίηση του πληθυσμού, αποσκοπεί στην εκτίμηση της πιθανότητας κατάγματος (227).

Η ακρίβεια της μεθόδου, δηλαδή η απόκλιση της μετρούμενης τιμής της BMD από την αντίστοιχη πραγματική, κυμαίνεται από 0,5 έως 2%. Η ακρίβεια αυξάνεται όταν η μέτρηση εστιάζει στην περιοχή ενδιαφέροντος. Η επαναληψιμότητα της μεθόδου (μέση τιμή επανειλημμένων μετρήσεων ΟΠ ιδίου δείγματος), ανέρχεται σε 1%. Στον επανέλεγχο συγκρίνονται πάντα τιμές BMD και δεν αξιολογούνται μεταβολές της BMD μικρότερες του 5% (21,248).

Σήμερα η DEXA χρησιμοποιείται για διάγνωση της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε άντρες άνω των 50 ετών, με μέτρηση της ΟΠ της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ), του αυχένα της κεφαλής του μηριαίου οστού, ολόκληρου του ισχίου ή, σε κάποιες περιπτώσεις, του κάτω τρίτου της κερκίδας (235,249). Τα σημεία/περιοχές μελέτης είναι τα ίδια για όλους τους ενήλικες. Σε κάθε ασθενή ελέγχεται η ΟΜΣΣ και το μη επικρατούν ισχίο, και αξιολογείται η χαμηλότερη τιμή (21). Η μέτρηση στο ισχίο είναι πιο αξιόπιστη για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης καταγμάτων του, ενώ στη ΣΣ προτιμάται για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην θεραπευτική αγωγή, λόγω του σπογγώδους τμήματος των σπονδύλων, το οποίο είναι μεταβολικά ενεργό (227,250,251). Στα παιδιά ο έλεγχος πραγματοποιείται σε ολόκληρο το σώμα και στην ΣΣ, εξαιρουμένης της κεφαλής, μέσου προγράμματος αντίστοιχου της ηλικίας (βρεφικό ή παιδιατρικό) (235,252). Η ολόσωμη DEXA (Σύσταση Μάζας Σώματος, Body Composition), συμπεριλαμβανομένης της κεφαλής, ενδείκνυται σε ασθενείς υπό αντιρετροϊκή αγωγή, βαριατρική χειρουργική θεραπεία ή με σαρκοπενία (21).

Ο πληθυσμός αναφοράς του T-score για το ισχίο, ανεξαρτήτως φύλου, είναι λευκές γυναίκες (NHANES III) ενώ για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ), παρέχεται σχετικό λογισμικό από τον κατασκευαστή του μηχανήματος (235,249,253–255).

Η ΟΠ μετράται και σε 'Z-score' (Εικόνα 12, 13), το οποίο επίσης εκφράζεται σε μονάδες τυπικής απόκλισης (SD). Το 'Z-score' διαφέρει από το T-score ως προς τον πληθυσμό με τον οποίο συγκρίνεται η ΟΠ του ασθενούς. Στο 'Z-score' συγκρίνεται η ΟΠ του ασθενούς, με τον μέσο όρο ΟΠ της ομάδας στην οποία εντάσσεται ο

Εικόνα 132. Υπολογισμός Z-score.

$$\text{Z-score} = \frac{\text{ΟΠ ασθενή} - \text{Μέση ΟΠ Νεαρού Ατόμου}}{\text{Τυπική Απόκλιση ΟΠ Αντίστοιχης Ηλικιακής Ομάδας}}$$

μονάδες τυπικής απόκλισης (SD). Το 'Z-score' διαφέρει από το T-score ως προς τον πληθυσμό με τον οποίο συγκρίνεται η ΟΠ του ασθενούς. Στο 'Z-score' συγκρίνεται η ΟΠ του ασθενούς, με τον μέσο όρο ΟΠ της ομάδας στην οποία εντάσσεται ο

ασθενής, ως προς την ηλικία, το φύλο και την εθνικότητα. Η χρήση του 'Z-score' προτιμάται σε νεαρούς άντρες κάτω των πενήντα ετών, σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ασθενείς άνω των 80 ετών και παιδιά (κάτω των είκοσι ετών) (235,256). Σημειώνεται ότι σε αυτές τις πληθυσμιακές ομάδες, η διάγνωση της οστεοπόρωσης δεν μπορεί να στηρίζεται μόνον στη μέτρηση της ΟΠ (235,252,257).

Z-score > -2	αναμενόμενο για την ηλικία
Z-score < -2	κατώτερο του αναμενόμενου για την ηλικία

Εικόνα 123. Αξιολόγηση Z-score.

Γενικά, οι προς εξέταση ασθενείς διακρίνονται σε δύο ομάδες (21):

α)μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών (T-score) και

β)προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες ηλικίας μικρότερης των 50 ετών (Z-score).

Τα T- και Z- scores περιλαμβάνονται στις εθνικές και διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές για την οστεοπόρωση (196,235,248,255,258,259). Η επιλογή διαφορετικών πληθυσμιακών ομάδων αναφοράς για τον υπολογισμό των T- και Z- scores αλλάζει τις τιμές των αποτελεσμάτων, αφού η ΟΠ διαφοροποιείται αναλόγως του φύλλου, της ηλικίας και της εθνικότητας (235,254,255). Ως βάσεις δεδομένων αναφοράς χρησιμοποιούνται:

1) ομοιογενής γυναικείος, Καυκάσιος πληθυσμός, για έλεγχο γυναικών ανεξαρτήτως εθνικότητας,

2) ομοίως, ομοιογενής Καυκάσιος πληθυσμός φυσιολογικών γυναικών, για έλεγχο ανδρών,

3) NHANES III (γυναίκες λευκής φυλής, 20-29 ετών) για το T-score του αυχένα του μηριαίου και του ολικού ισχίου,

4) T-score της ΟΜΣΣ ανά κατασκευαστική μονάδα και

5) ειδικός πληθυσμός, βάση εθνικότητας του ασθενούς, για το Z-score (21,248).

Μια μέτρηση για να είναι έγκυρη, πρέπει να είναι ακριβής και αξιόπιστη (Πίνακας 7) (235,260). Η γνώση των κριτηρίων βάσει των οποίων ένας ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε έλεγχο, ο τρόπος διενέργειας της εξέτασης, η σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων καθώς και η ποιότητα της DEXA είναι καθοριστικά για την διαχείριση ασθενών με (πιθανή) οστεοπόρωση. Μελέτη των Lewiecki EM, Binkley N και Petak SM αναφέρει ότι ένας στους τέσσερις κλινικούς γιατρούς και ένας στους τρεις τεχνολόγους, έχουν εντοπίσει κακής ποιότητας αποτελέσματα DEXA, γεγονός το οποίο είχε επίπτωση στους ασθενείς (235,261).

Πίνακας 7. Λεπτομέρειες που πρέπει να περιλαμβάνονται στις γνωματεύσεις DEXA (21).

Βασική Γνωμάτευση DEXA:	
✓	δημογραφικά στοιχεία (ημερομηνία εξέτασης, όνομα, αύξοντα αριθμό, ηλικία, φύλο)
✓	παραπέμποντα ιατρό
✓	ενδείξεις εξέτασης
✓	κατασκευαστή και μοντέλο της μονάδας DEXA
✓	έκδοση λογισμικού
✓	βάση αναφοράς
✓	τυχόν περιορισμούς της εξέτασης- αν έχει εξαιρεθεί μια περιοχή
✓	τιμή BMD (g/cm ²) για την κάθε περιοχή μελέτης
✓	T-score και/ή Z-score (αναλόγως του πληθυσμού)
✓	διάγνωση βάσει του T-score ή του Z-score
✓	παράγοντες κινδύνου και πληροφορίες για πρόσφατο, μη τραυματικό κάταγμα
✓	αναφορά κινδύνου κατάγματος για καθορισμένο πληθυσμό αναφοράς
✓	αναφορά για έλεγχο δευτεροπαθών αιτίων οστεοπόρωσης σε ιδιαίτερα χαμηλές τιμές BMD
✓	χρονικό διάστημα επανελέγχου.
Επιπλέον σε γνωμάτευση επανελέγχου περιλαμβάνει:	
✓	λεπτομέρειες για τον προηγούμενο έλεγχο και την ανατομική περιοχή που επιλέχθηκε για σύγκριση
✓	την LSC και τη στατιστική σημαντικότητα της σύγκρισης
✓	εάν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλλαγή μεταξύ των δύο μετρήσεων, σε g/cm ² , και των ποσοστιαίων δεδομένων τους.
✓	αναγκαιότητα και χρονικό διάστημα επανελέγχου.

Στην μέτρηση της DEXA στην ΟΜΣΣ χρησιμοποιούνται τέσσερις σπόνδυλοι για ανάλυση (Ο1-Ο4), εκτός εάν φέρουν εντοπισμένη αλλοίωση, ή, διαφορά T-score μεγαλύτερη της 1.0 SD από παρακείμενο σπόνδυλο ή, υπάρξει τεχνικό σφάλμα (artifact) (21). Τα τεχνικά σφάλματα έχουν ακόμη μεγαλύτερη σημασία για ασθενείς με χαμηλή ΟΠ (262,263). Στις προαναφερθείσες περιπτώσεις, ή όταν προτείνεται από τον κατασκευαστή, χρησιμοποιούνται τρεις σπόνδυλοι. Εάν δεν γίνεται διαφορετικά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και δύο σπόνδυλοι αλλά ποτέ ένας. Στην περίπτωση του ενός σπονδύλου επιλέγεται επανάληψη της μέτρησης, σε διαφορετική ανατομική θέση. Η χρήση της πλάγιας DEXA στην ΟΜΣΣ περιορίζεται στην παρακολούθηση της οστεοπόρωσης, λόγω της αλληλοεπικάλυψης των σπονδύλων με άλλα ανατομικά στοιχεία, που έχει ως αποτέλεσμα τη μέτρηση ενός μόνο σπονδυλικού σώματος, συνήθως του Ο3 (21).

Η πλάγια λήψη της DEXA έχει χαμηλή ακρίβεια και επαναληψιμότητα (21,255). Έτσι, εάν η μέτρηση υποδείξει μείωση του ύψους του σπονδυλικού σώματος, θα πρέπει να ακολουθήσουν απλά, πλάγια ακτινογραφήματα της ΣΣ ή, εξέταση μορφομετρίας (Vertebral Fracture Assessment technology, VFA), δεδομένου ότι απώλεια της τάξεως του 20% ή 4mm θέτει υποψία κατάγματος (21).

Στην μέτρηση της DEXA στον αυχένα μηριαίου οστού εκτιμάται η εκεί μέση ΟΠ και η ολική μέτρηση και, αξιολογείται η χαμηλότερη τιμή. Η μέτρηση είναι δυνατόν να γίνει και στα δύο ισχία αλλά δεν είναι γνωστό πως μπορεί να αξιοποιηθεί πέραν της παρακολούθησης της μέσης ΟΠ και του μέσου όρου των T-score των δύο ισχίων (21).

Συχνές επαναληπτικές μετρήσεις οστικής πυκνότητας συμβάλουν στη συμμόρφωση των ασθενών με τη θεραπεία τους. Διαδοχικές μετρήσεις BMD χρησιμεύουν (21):

- ✓ στην έναρξη θεραπευτικής αγωγής, όταν υπάρχει σημαντική απώλεια BMD,
- ✓ στον έλεγχο της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή,
- ✓ στην επαναξιολόγηση της θεραπευτικής αγωγής, όταν δεν υπάρχει ανταπόκριση σε αυτήν και,
- ✓ στην διερεύνηση περιπτώσεων δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης (21,248).

Το μεσοδιάστημα μεταξύ των επανελέγχων της BMD πρέπει να εξατομικεύεται, αναλόγως του χρόνου κατά τον οποίο αναμένεται η αλλαγή των τιμών της BMD να είναι μεγαλύτερη ή, ίση της ελάχιστης σημαντικής μεταβολής (LSC). Για παράδειγμα, η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή προκαλεί ταχύτερη οστική απώλεια και κατ' επέκταση τακτικό επανέλεγχο. Όταν έχει ξεκινήσει η αγωγή ή αλλάζει, γίνεται επανέλεγχος συνήθως στον χρόνο. Εάν πάλι έχει επιτευχθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα, το μεταξύ των ελέγχων μεσοδιάστημα μπορεί να αυξηθεί (21). Για την αποφυγή τεχνικών σφαλμάτων κατά την επαναληπτική μέτρηση DEXA συστήνεται η χρήση του ίδιου μηχανήματος και της ίδιας περιοχής ενδιαφέροντος (262,264).

Η μέθοδος μέτρησης DEXA υπόκειται και σε περιορισμούς που συνδέονται με την ευαισθησία και την ειδικότητά της. Τα δεδομένα της, παρέχουν ευαισθησία μικρότερη από 50% και ειδικότητα μεγαλύτερη από 80%. Συγκεκριμένα, η θετική προγνωστική αξία της μεθόδου είναι μικρότερη από 10% και η αρνητική προγνωστική αξία μεγαλύτερη από 98% (235,265). Τα σφάλματα της DEXA στον πήχη, στη σπονδυλική στήλη και την κεφαλή του μηριαίου ανέρχονται αντίστοιχα σε 3%, 5% και 6% (227,266). Παρά την υψηλή ακρίβεια και επαναληψιμότητα, η μέθοδος ενδέχεται να δείχνει λανθασμένα χαμηλή οστική πυκνότητα σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, με αποτέλεσμα να μην είναι παθογνωμονική για αυτές (21,267). Παραδείγματα τέτοιων καταστάσεων είναι τα περισσότερα μεταβολικά νοσήματα των οστών, (π.χ. πρωτοπαθής

οστεοπόρωση, οστεομαλακία, υπερπαραθυρεοειδισμός, υπερκορτιζολαιμία, κ.ά.), η έλλειψη βιταμίνης D, οι κακοήθειες του οστίτη και του αιμοποιητικού ιστού, και τα οστεοπορωτικά κατάγματα. Στα τελευταία, η ΟΠ εμφανίζεται λανθασμένα χαμηλή εξαιτίας της χαμηλότερης οστικής πυκνότητας της περιοχής του κατάγματος, σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα της ίδιας ηλικίας (21).

Άλλος περιορισμός της DEXA είναι η εκτίμηση των δύο μόνο διαστάσεων, με αποτέλεσμα η BMD να μεταβάλλεται σύμφωνα με το μέγεθος του οστού και να γίνονται σημαντικά συστηματικά σφάλματα, όταν συγκρίνονται άτομα με διαφορετικό σωματότυπο. Επίσης, οι μετρήσεις της μεθόδου επηρεάζονται κι από την σύνθεση των περιβαλλόντων μαλακών ιστών σε ασθενικές, μεγάλης ηλικίας γυναίκες, το σφάλμα δύναται να ανέλθει στο 20%. Ακόμη, η DEXA δεν εκτιμά τη σύνθεση του φλοιώδους και σπογγώδους οστού ούτε την γεωμετρική κατανομή του (21,268). Τέλος, δεν είναι εύκολα διαθέσιμη.

Μελέτες δείχνουν ότι υπάρχουν πολλοί παράγοντες οι οποίοι εμπλέκονται στην πρόβλεψη των καταγμάτων (196,235,236,269–271). Η μέτρηση της ΟΠ με τη DEXA δεν επαρκεί για την εκτίμηση της πιθανότητας κατάγματος. Η BMD από μόνη της έχει υψηλή ειδικότητα και χαμηλή ευαισθησία για την πρόβλεψη καταγμάτων (177,233,272,273). Το σημαντικό ποσοστό λάθους συνδέεται με την μέτρηση της ποσότητας του οστίτη οστού κι όχι με τη μέτρηση της ποιότητας αυτού. Στον υπολογισμό πιθανού κατάγματος περιλαμβάνονται συνδυασμοί της ΟΠ με κλινικούς και άλλους παράγοντες κινδύνου, αυξάνοντας έτσι τις πιθανότητες επιτυχούς πρόβλεψης (223,235,272,274–277). Για παράδειγμα, το μήκος του άξονα συμμετρίας (Hip Axis Length, HAL) του εγγύ μηριαίου ανήκει στις παραμέτρους αξιολόγησης του κινδύνου κατάγματος του ισχίου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (21,278,279). Από το 2010 κυκλοφορούν διεθνούς κύρους και εφαρμογής συστάσεις για την καλύτερη πρόβλεψη πιθανού κατάγματος, οι οποίες και πάλι χρίζουν βελτίωσης (196,235,280).

Η σημασία της DEXA στην κλινική πράξη αναδεικνύεται από το γεγονός ότι:

- i. είναι η πλέον διαδεδομένη μέθοδος κλινικά για την αξιολόγηση της πυκνότητας της ανόργανης ουσίας του οστού (235)
- ii. η μέτρηση της ΟΠ με DEXA περιλαμβάνεται στον ορισμό του Π.Ο.Υ. για το T-score και στις περισσότερες μεθόδους υπολογισμού κινδύνου πιθανού κατάγματος
- iii. είναι καλά τεκμηριωμένη και υψηλής επαναληψιμότητας (21,235)
- iv. έχει χαμηλή έκθεση στην ακτινοβολία (1-10 μ Sv), η οποία συγκρίνεται με τη μέση φυσική ημερήσια ακτινοβολία (7 μ Sv) στην οποία εκτίθεται ένας μέσος υγιής άνθρωπος (227,281)
- v. γίνεται με ταχεία σάρωση
- vi. υπάρχουν σχετικές οδηγίες και συστάσεις αναφορικά με τη διαδικασία της εξέτασης, την τυποποίηση, την ανάλυση και την αναφορά των αποτελεσμάτων της για την ΟΠ
- vii. εξελίσσεται, αφού προκύπτουν νέες εφαρμογές χρήσης της που αφορούν είτε στην ανάλυση των εικόνων μέσω καινούργιων λογισμικών, είτε στην απεικόνιση άλλων, νέων ιστών ή περιοχών.

Εξέταση Μορφομετρίας (Vertebral Fracture Assessment technology, VFA)

Νέες τεχνολογίες ενσωματώθηκαν στη DEXA, όπως η εξέταση μορφομετρίας (VFA) η οποία χρησιμοποιεί την οπτική ημιποσοτική τεχνική κατά H.Genant και τη μορφομετρία σπονδύλων (21,282). Η VFA αναγνωρίζει κατάγματα και παραμορφώσεις

στην θωρακική και ΟΜΣΣ, που πολλές φορές είναι χωρίς κλινικά συμπτώματα, ή για παράδειγμα, δεν είναι τόσο επώδυνα ώστε να υπάρξει σχετική υποψία (235,283–285). Μόνο μία στις τέσσερις παραμορφώσεις σπονδύλων αναγνωρίζεται (286,287). Η αναγνώριση των σπονδυλικών καταγμάτων απαιτεί προσθιοπίσθια και πλάγια απεικόνιση της θωρακικής και ΟΜΣΣ. με απλά ακτινογραφήματα, η οποία, πέρα από το κόστος, εκθέτει τον ασθενή και σε σημαντική ακτινοβολία. Παράλληλα, στις περισσότερες εγκαταστάσεις που υπάρχει η DEXA δεν συνυπάρχει δυνατότητα λήψης συμβατικών ακτινογραφιών, πραγματικότητα που δυσχεραίνει τη διάγνωση των ασυμπτωματικών σπονδυλικών καταγμάτων με τη χρήση απλών ακτινογραφημάτων. Η εξέταση VFA, στις προσθιοπίσθιες και πλάγιες απεικονίσεις, χρησιμοποιεί συστήματα στα οποία η γεωμετρία της δέσμης ακτινοβολίας είναι τύπου «βεντάλιας» (fan beam). Στη συνέχεια, οι απεικονίσεις των σπονδύλων της περιοχής Θ5 με Ο4 αναλύονται ποσοτικά ή ημιποσοτικά για πιθανά κατάγματα. Επιπλέον, η VFA απεικόνιση μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την κατάταξη της σοβαρότητας των καταγμάτων σύμφωνα με την ημιποσοτική μέθοδο Genant (228,286).

Πίνακας 8. Κατάταξη σπονδύλων με την οπτική ημιποσοτική τεχνική κατά Genant.

Κατάταξη Σπονδύλων		
Βαθμός 0		φυσιολογικός
Βαθμός 0,5		οριακή παραμόρφωση
Βαθμός 1	μέση παραμόρφωση	μείωση ύψους πρόσθιου/ μέσου/ οπίσθιου σπονδυλικού σώματος 20-25%
Βαθμός 2		μείωση ύψους πρόσθιου/ μέσου/ οπίσθιου σπονδυλικού σώματος 25-40%
Βαθμός 3	σοβαρή παραμόρ- φωση	μείωση ύψους πρόσθιου/ μέσου/ οπίσθιου σπονδυλικού σώματος >40%

κίνδυνο νέου κατάγματος σε άλλο σπόνδυλο, ακόμη κι αν έχουν υψηλή ΟΠ, συγκριτικά με γυναίκες με χαμηλή ΟΠ αλλά χωρίς ιστορικό προηγούμενου κατάγματος σπονδύλου (286,287). Τα κατάγματα σπονδύλων, ένα ή πολλαπλά, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης νέων (286,290). Κάταγμα σπονδύλου αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων και σε άλλα σημεία, όπως πχ στο ισχίο.

Η ευαισθησία της εξέτασης VFA στην αναγνώριση των καταγμάτων υπολογίζεται στο 95%, η ειδικότητά της στο 82%, ενώ συμφωνεί κατά 96.3% με απλά ακτινογραφήματα, τα οποία αναλύθηκαν ημιποσοτικά (286,291,292). Συγκεκριμένα, η ευαισθησία της στα μέτρια και σοβαρά κατάγματα είναι 91.9% και η αρνητική

Οι σπόνδυλοι αποτελούν συχνά σημεία καταγμάτων, ειδικά στην περιοχή μεταξύ Θ5-Ο5 και, σε αντίθεση με τα υπόλοιπα είδη οστεοπορωτικών καταγμάτων, δεν έπονται κάποιας πτώσης (235,288). Ο επιπολασμός των παραμορφώσεων των σπονδύλων εκτιμάται στο 11% των γυναικών ηλικίας 50 έως 59 ετών και στο 54% για τις άνω των 80 ετών (30,286). Σε έλεγχο 482 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με VFA, με μέσο όρο ηλικίας τα 72 έτη, το 18.3% εμφάνιζε κάποιο κάταγμα (286,289). Γυναίκες με ιστορικό προηγούμενου τραυματισμού σπονδύλου, αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο

προγνωστική αξία 98%. Συγκρίνοντας την ευαισθησία της διάγνωσης της οστεοπόρωσης, με αποκλειστικό κριτήριο τη χαμηλή ΟΠ ή την παρουσία σπονδυλικών καταγμάτων, υπήρχε μια διακύμανση από 40% (μέτρηση ισχίου) έως 74% (μέτρηση κεντρικού τμήματος). Η διακύμανση αυτή, υποδηλώνει ότι το 26% έως 60% των ασθενών δύναται να διαγνωστεί λανθασμένα, όταν δεν υπάρχει ταυτόχρονη απεικόνιση της ΣΣ με απακόλουθο το 11-18.7% των γυναικών με σπονδυλικά κατάγματα να κατατάσσεται ως μη-οστεοπορωτικές (286,291).

Συνεπώς σε περιπτώσεις όπου ενδείκνυται μέτρηση της ΟΠ, θα πρέπει να προτιμάται η VFA, εάν ενδέχεται να εμπλέκονται κατάγματα σπονδύλων. Για παράδειγμα (286):

- Αποδεδειγμένη απώλεια ύψους μεγαλύτερου των 2 εκ ή, απώλεια μεγαλύτερη από 4 εκ από την ενηλικίωση
- Κάταγμα μετά τα 50 έτη
- Χρόνια χορήγηση γλυκοκορτικοειδών
- Ιστορικό ή/ και ευρήματα, ενδεικτικά κατάγματος σπονδύλου, χωρίς ωστόσο να έχει προηγηθεί ακτινολογικός έλεγχος.

Πίνακας 9. Παράθεση εθνικών και διεθνών ενδείξεων για διενέργεια εξέτασης μορφομετρίας (VFA).

Ενδείξεις VFA	
Διεθνείς	Εθνικές
T-score <1,0 και ένα από τα παρακάτω:	
1 – γυναίκες ≥70 ετών – άνδρες ≥80 ετών	Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπενία και + >70 ετών + απώλειας ύψους >4 cm + σταδιακή απώλειας ύψους >2 cm + μη διαγνωσμένο σπονδυλικό κάταγμα + τουλάχιστον δύο από: ± ηλικία 60-69 ετών ± μη σπονδυλικό κάταγμα ± απώλεια ύψους 2-4 cm ± χρόνια νοσήματα με αυξημένο κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα
2 Απώλεια ύψους >4 cm	Άνδρες με οστεοπενία και + >80 ετών + απώλειας ύψους >6 cm + σταδιακή απώλειας ύψους >3 cm + μη διαγνωσμένο σπονδυλικό κάταγμα + τουλάχιστον δύο από: ± 70-79 ετών ± μη σπονδυλικό κάταγμα ± απώλεια ύψους 3-6 cm ± ανδρογονικό αποκλεισμό ± ορχεκτομή ± χρόνια νοσήματα με αυξημένο κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος π.χ. χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
3 Μη διαγνωσμένο σπονδυλικό κάταγμα	>5mg πρεδνιζόνη/ ημέρα για ≥3μήνες
4 ≥5mg πρεδνιζόνη (ή αντίστοιχο)/ ημέρα για ≥3μήνες	Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες με οστεοπόρωση + ≥1 σπονδυλικά κατάγματα (21,248,293)

Νέα δεδομένα προσθέτουν στις ενδείξεις της VFA την τελευταίως χρησιμοποιούμενη ή μακροχρόνια *per os* θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή και το T-score ≤ -2.5 (187). Στους ^{Εικόνα 14. Ενδείξεις εξέτασης μορφομετρίας (VFA) για επιπρόσθετο απεικονιστικό έλεγχο.} περιορισμούς της VFA περιλαμβάνεται η σκολίωση, σκιάσεις στη περιοχή της ωμοπλάτης ή των πλευρών και σοβαρού βαθμού παραμορφώσεις, λόγω οστεοαρθρίτιδας ή πολλαπλών συμπιεστικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης. Η μειονεξία της VFA σε σχέση με τα απλά ακτινογραφήματα, είναι οι ήπιες δυστροφίες, οι παραμορφώσεις των τελικών κινητικών πλακών και η κακή απεικόνιση των άνω θωρακικών σπονδύλων.

Αποτελέσματα της VFA χρήζοντα περαιτέρω απεικονιστικό έλεγχο:

- δύο και περισσότερες παραμορφώσεις αποκλειστικά 1ου βαθμού,
- σπονδυλικές αλλοιώσεις μη συμβατές με καλοήγη αίτια,
- σπονδυλικές αλλοιώσεις σε ασθενείς κακοήθεια,
- δυσχερή απεικόνιση των σπονδύλων Θ7-Θ4,
- διφορούμενα κατάγματα,
- σκληρυντικές ή λυτικές περιοχές ή ευρήματα αποδιδόμενα σε μη οστεοπορωτικά αίτια

Ποσοτική Υπολογιστική Τομογραφία (Quantitative Computed Tomography, QCT)

Η ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (QCT) ^{ανάλυει} τρισδιάστατα την περιοχής ενδιαφέροντος ανά voxel (VOI), την ολική οστική (ογκομετρικής, vQCT) πυκνότητα, με πρότυπο σαρωτή αξονικής τομογραφίας (CT). Υπάρχει και παλαιότερη δισδιάστατη μέθοδος (2D: ανάλυση περιοχής ενδιαφέροντος ανά pixel/ROI) . Και η QCT στηρίζεται στην μεγαλύτερη απορρόφηση των ακτίνων-X από τα μεταλλικά στοιχεία του σκελετού (21).

Η QCT χρησιμοποιεί μονάδες Hounsfield Units (HU) και φέρει πρότυπο βαθμονόμησης που τις μετατρέπει σε μονάδες BMD (gr/cm) (227,293). Η δόση έκθεσης για μια QCT απεικόνιση της ΟΜΣΣ κυμαίνεται μεταξύ 50-500 μSv, αναλόγως το του επιλεχθέντος πρωτοκόλλου (233). Επιπλέον, η QCT περιλαμβάνει και ειδικά προγράμματα για την εκτίμηση ποσοτικών παραμέτρων, κατά την ανάλυση των εικόνων (21).

Η QCT χρησιμοποιείται για μέτρηση κυρίως της BMD στην ΟΜΣΣ και τα ισχία. Ωστόσο, δύναται να αξιοποιηθεί για μέτρηση της BMD και στην κάτω γνάθο, στην κνήμη και στο αντιβράχιο (με χρήση πολυτομικών παραμέτρων, multidetector CT). Συνήθως για τη μέτρηση χρησιμοποιείται ένα στερεό, εξωτερικό πρότυπο, βαθμονομημένο ως αντικείμενο αναφοράς (phantom), το οποίο τοποθετείται κάτω από τον ασθενή, για τη βαθμονόμηση των τομών που λαμβάνονται. Τα αντικείμενα αναφοράς είναι συνήθως από υδροξυαπατίτη ασβεστίου (CaHAP) ή φωσφορικό κάλιο (K₂HPO₄) και αντιπροσωπεύουν ισοδύναμες, διαφορετικές οστικές πυκνότητες. Πολλά μηχανήματα φέρουν και λογισμικό το οποίο καθορίζει αυτόματα την περιοχή ενδιαφέροντος στο σώμα των σπονδύλων. Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται και η QCT με «ασύγχρονη» βαθμονόμηση, αποκαλούμενη Διπλοενεργειακή Δέσμη Ακτίνων Χ μέσω πολυτομικής Υπολογιστικής Τομογραφίας (CTXA), με ή χωρίς ομοίωμα.

Στην νQCT σαρώνονται δύο σπόνδυλοι (Θ12-Ο3) και ακολουθεί τρισδιάστατη ανασύνθεσή τους. Στο μέσο αυτής, επιλέγεται στο εγκάρσιο επίπεδο ελλειπτική περιοχή και τίθενται τα όριά της στα άλλα δύο επίπεδα, ήτοι την περιοχή μέτρησης όγκου-volume of interest, VOI. Η VOI μπορεί να πραγματοποιηθεί και σε άλλα οστά (segmentation) (21).

Στο μηριαίο οστόν πραγματοποιείται η ελικοειδής ή, η πιο πρόσφατα χρησιμοποιούμενη πολυτομική σάρωση, η οποία ξεκινά 1-2 εκ από την κεφαλή του μηριαίου οστού, και περιλαμβάνει τον μείζονα τροχαντήρα, το εγγύς τμήμα της διάφυσης του μηριαίου και τουλάχιστον 1,5 εκ μετά τον ελάσσονα τροχαντήρα (21,294). Μελετάται επιπλέον ο δείκτης HAL και η ροπή αδράνειας (cross sectional moment of inertia). Σπανιότερα, και κυρίως σε ερευνητικά πρωτόκολλα, πραγματοποιείται η ελικοειδής ή πολυτομική σάρωση στο αντιβράχιο. Ξεκινά 0,5 εκ περιφερικά της στυλοειδούς απόφυσης της κερκίδας και εκτείνεται μέχρι 10 εκ. Για το προσδιορισμό της οστικής αντοχής και την παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος, βάσει της θεωρίας της Στροφικής Ενέργειας (von Mises-Henry-Huber) χρησιμοποιείται το Μοντέλο Πεπερασμένων Στοιχείων (Finite Element Analysis, FEA) (21). Στο FEA κάθε voxel αντιπροσωπεύει ένα πεπερασμένο στοιχείο με

Πίνακας 10. Εκτιμήσεις της μεθόδου QCT από την εφαρμογή της στην σπονδυλική στήλη και το μηριαίο οστό .

Η QCT προσδιορίζει:			
Θ12-Ο3 νQCT		ΙΣΧΙΟ Multidetector CT	
✓ μέση τιμή οστικής πυκνότητας	-στο σπογγώδες (tBMD)	✓ μέση τιμή οστικής πυκνότητας	- ολικό - φλοιώδες - σπογγώδες αυχένος
	-στο μέσο του σπονδυλικού σώματος (mid vertebral trabecular VOI)		- ολικό - φλοιώδες - σπογγώδες τροχαντήρων
✓ το εμβαδόν (area)	-στο φλοιώδες οστόν (cBMD, vertebral body VOI)	✓ εμβαδόν (cross sectional area)	- αυχένα - μείζονα τροχαντήρα
	-στο ολικό (integral, iBMD, osteo VOI)	✓ Hip Axis Length, HAL	
✓ το ύψος	-στις επιφυσιακές πλάκες (osteo VOI, vertebral body VOI)	✓ ροπή αδράνειας (cross sectional moment of inertia)	
✓ τον ολικό όγκο (bone volume, iVOL)			
✓ τον όγκο φλοιώδους οστού (cVOL)			
✓ την μέση τιμή οστικής μάζας (BMC)			
✓ δείκτες οστικής αντοχής (BSI, Compstr)			

*Tanno M, Horiuchi T, Nakajima I, et al. Age-related changes in cortical and trabecular bone mineral status. A quantitative CT study in lumbar vertebrae. Acta Radiol 2001; 42(1):15-9 *Berthold LD, Haras G, Mann M, et al. Trabecular bone mineral density measured by quantitative CT of the lumbar spine in children and adolescents: reference values and peak bone mass. Rofo 2006; 178(12):1235-42. *Vertebrae in peri- and postmenopausal patients with and without osteoporosis. Osteoporos Int 2000; 11:304-309. *Engelke K, Mastmeyer A, Bousson V, et al. Reanalysis precision of 3D quantitative computed tomography (QCT) of the spine. Bone 2009; 44:566-572. *Crawford RP, Cann CE, Keaveny TM. Finite element models predict in vitro vertebral body compressive strength better than quantitative computed tomography. Bone 2 0 03; 33:74 4 -75 0 . *Lang TF, Guglielmi G, van Kuijk C, et al. Measurement of bone mineral density at the spine and proximal femur by volumetric quantitative computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry in elderly women with and without vertebral fractures. Bone 2002; 30:247-250.

καθορισμένες φυσικές ιδιότητες (233,295). Για την έναρξη θεραπευτικής αγωγής συστήνεται να λαμβάνεται υπόψη ο συνδυασμός των αποτελεσμάτων της FEA QCT με κλινικούς παράγοντες. Η οστική αντοχή του μηριαίου συσχετίζεται άμεσα και με τον καταγματικό κίνδυνο. Τα αποτελέσματα πρόβλεψης σπονδυλικών καταγμάτων, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και ηλικιωμένους άνδρες, που προκύπτουν από την μελέτη της οστικής αντοχής με FEA QCT, είναι συγκρίσιμα με εκείνα της DEXA (21,248,296,297). Αξίζει να αναφερθεί ότι με βάση τη FEA QCT γίνονται προσπάθειες, μοντελοποίησης τόσο της οστικής δύναμης όσο και του ορισμού, ουδού των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων των οστών, αναφορικά με τα κατάγματα για κάθε ασθενή (233,298–300). Στη συγκεκριμένη περίπτωση η ουδός προσδιορίζεται ως λόγος των εξωτερικών δυνάμεων που ασκούνται στο οστό προς την οστική δύναμη, υπολογισμένη με FEA QCT (233,301).

Η χρήση του Z-score θεωρείται πιο αξιόπιστη για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Τιμή Z-score μεγαλύτερη του -2,0 θεωρείται παθολογική. Στην QCT, για την κατάταξη των ασθενών χρησιμοποιούνται περισσότερο οι τιμές της mid trabecular BMD (21).

Πίνακας 11. Ερμηνεία αποτελεσμάτων mid trabecular BMD.

Mid Trabecular BMD (mg/cm ³)	Κίνδυνος Κατάγματος WHO	Κατάταξη Κατά ISCD
<120		οστεοπενία
80-110	χαμηλός	οστεοπενία
50-80	μέσος	οστεοπόρωση
50	υψηλός	οστεοπόρωση

Guglielmi G. Bone densitometry-the Essentials (including the new fracture risk WHO criteria). ESSR, Ismir, Turkey, 2007.
Engelke K, Adams JE, Armbricht G, et al. Clinical use of QCT and pQCT in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD official positions. J Clin Densitom 2008; 11:123-162.

Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνονται η τρισδιάστατη απεικόνιση, η δυνατότητα αξιολόγησης των ηλικιακών και νοσολογικών μεταβολών στο οστό, καθώς και η πολύ μικρότερη δόση ακτινοβολίας, συγκρινόμενη με μία τυπική μέτρηση αξονικού τομογράφου. Επιπλέον, δύναται να αναλύσει μεμονωμένα τις οστικές πυκνότητες των δύο επιφανειών καθώς και το σπογγώδες οστό, το οποίο μεταβολικά είναι πιο ενεργό από το φλοιώδες. Προσδιορίζει δε, με σαφήνεια τα όρια των επιφυσιακών πλακών, με αποτέλεσμα να διαθέτει μεγαλύτερη ακρίβεια μέτρησης, ιδιαίτερα για την οριοθέτηση των σπονδύλων. Τέλος, η νQCT μελετά ικανοποιητικά τη μηχανική αντοχή ορισμένων περιοχών και γενικότερα, των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων των οστών, μέσω της χρήσης ειδικών προγραμμάτων (21,302,303). Τα συγκεκριμένα προγράμματα διευκολύνουν την εκτίμηση της BMD της κοτύλης (ζώνες Gruen) καθώς και των περιοχών πέριξ του εμφυτεύματος, στην αρθροπλαστική του ισχίου (21,304).

Η μέθοδος χαρακτηρίζεται από υψηλή ακρίβεια και ευαισθησία. Η ακρίβεια της μεθόδου κυμαίνεται στο 5-10%, και η επαναληψιμότητα στο 1%. Μάλιστα η μέτρηση της BMD με τη νQCT, παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία από τη DEXA τόσο σε περιπτώσεις επιβεβαιωμένης οστεοπόρωσης από γλυκοκορτικοειδή όσο και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όπως έδειξε κλινική μελέτη εστιασμένη στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης (21,305). Γενικότερα, η QCT προτιμάται όταν η DEXA δεν είναι διαθέσιμη. Ωστόσο, υπάρχουν και περιπτώσεις στις οποίες η QCT υπερτερεί της DEXA όπως, όταν πρόκειται για ιδιαίτερους σωματότυπους (π.χ. υπερβολικά παχύσαρκους ασθενείς), για προχωρημένες εκφυλιστικές σπονδυλοπάθειες και για περιπτώσεις ακριβούς παρακολούθησης της μεταβολικής δραστηριότητας του δοκιδωτού οστού (233,306).

Τα παραπάνω θετικά της μεθόδου συνυπάρχουν και με μειονεκτήματα, κάποια από τα οποία περιορίζουν τη διαθεσιμότητα και την αξιοποίησή της. Στα μειονεκτήματα

συγκαταλέγονται η έκθεση σε σχετικά υψηλή ιονίζουσα ακτινοβολία, η διάρκεια της εξέτασης, ο συσχετισμός της επαναληψιμότητας με την εμπειρία και την κατάρτιση του χειριστή, και το υψηλό κόστος του εξοπλισμού και της μέτρησης (21).

Πίνακας 12. Στοιχεία βασικής γνωμάτευσης QCT (21,248).

Βασική Γνωμάτευση QCT
✓ δημογραφικά στοιχεία (ημερομηνία εξέτασης, όνομα, αύξοντα αριθμό, ηλικία, φύλο)
✓ παραπέμποντα ιατρό
✓ ενδείξεις εξέτασης
✓ κατασκευαστή και μοντέλο της μονάδας QCT
✓ έκδοση λογισμικού
✓ βάση αναφοράς
✓ παράμετροι εξέτασης: τομογραφική ακολουθία, ανασύνθεση, kV, mAs, πάχος τομής, μήτρα ανακατασκευής, ύψος τράπεζας, βήμα μετακίνησης τράπεζας
✓ τιμές QCT: Z-score, BMD (iBMD, tBMD, cBMD), BMC (αποδεκτοί και BSI, Compstr)
✓ περιοχή μέτρησης και ποιότητα εξέτασης
✓ παράγοντες κινδύνου (και πληροφορίες για πρόσφατο, μη τραυματικό κατάγμα)
✓ διάγνωση βάσης του mid trabecular BMD (χαμηλού/ μέσου/ υψηλού κινδύνου κατάγματος)
✓ αναφορά κινδύνου κατάγματος για καθορισμένο πληθυσμό αναφοράς
✓ εκτίμηση ενδείξεων για δευτεροπαθή αίτια οστεοπόρωσης
✓ χρονικό διάστημα επανελέγχου

Περιφερική Ποσοτική Υπολογιστική Τομογραφία (pQCT)

Η pQCT πραγματοποιείται με τη χρήση μικρού, τροχήλατου αξονικού τομογράφου, είτε μονής τομής, είτε πολυτομικό (high-resolution peripheral QCT, hr-pQCT) και αξιοποιείται στη μελέτη του άνω τμήματος της κερκίδας-ωλένης. Ο μονοτομικός τομογράφος ωστόσο μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στο άνω τμήμα της κνήμης (21,307–309). Για την ρύθμιση (calibration) της μονάδας χρησιμοποιείται βαθμονομημένο ομοίωμα υδροξυαπατίτη (hydroxyapatite, HA), το οποίο περιέχει και ισοδύναμο μαλακών ιστών (21).

Οι μετρήσεις αφορούν στην ογκομετρική ποσότητα της οστικής μάζας (BMC), της BMD, και της υποφλοιώδους ζώνης, στα εμβαδά τους, στο πάχος υπο-/φλοιώδους μοίρας (CTh, SubTh), στην περίμετρο ενδο-/περιοστική (EndoC, PeriC), στη μηχανική αντοχή (BSI, SSI), στη ροπή αδρανείας (minimum moment of inertia), στον δείκτη εκκεντρικότητας (eccentricity index I_y/I_x) και στην προσαρμογή του οστού στο μυϊκό σύστημα (21,310–314). Επιπλέον, η pQCT κνήμης συσχετίζει την οστική επιφάνεια διατομής με την αντίστοιχη επιφάνεια των μυών, η οποία εκτός εξαιρέσεων, είναι γραμμική (21).

Η ελάχιστη ροπή αδρανείας, (minimum moment of inertia) αποτελεί δείκτη της αντίστασης του οστού στη στροφή και διατηρείται σταθερή στους άνδρες με την πάροδο της ηλικίας, ενώ παρουσιάζει σταδιακή μείωση στις γυναίκες. Αυτό συμβαίνει επειδή η απόκλιση της οστικής πυκνότητας του φλοιώδους οστού (cortical bone density, cBMD) είναι γραμμική για τους άνδρες και πιο απότομη για τις γυναίκες. Παράλληλα, παρατηρείται και αύξηση του μεγέθους του οστού, η οποία είναι μεγαλύτερη στους άνδρες. Η οστική πυκνότητα του σπογγώδους οστού (trabecular bone density, tBMD) σε σχέση με την ηλικία είναι γραμμική (21,310).

Σημαντικά πλεονεκτήματα της pQCT είναι η μέτρηση της ΟΠ ξεχωριστά στο σπογγώδες και φλοιώδες οστό, η χαμηλή δόση ιονίζουσας ακτινοβολίας και οι γεωμετρικές πληροφορίες για το οστό. Επίσης, φαίνεται πως ενδείκνυται και για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής αγωγής (21,315,316).

Συγκρινόμενη με την κεντρική QCT, η pQCT χρησιμοποιεί μικρότερες δόσεις ακτινοβολίας (0.01 mSv) και είναι εύκολα διαθέσιμη (233,243). Επιπρόσθετα, μπορεί και αξιολογεί τη «μονάδα μυός-οστού» (muscle-bone unit) μέσω του ταυτόχρονου υπολογισμού BMD, γεωμετρικών παραμέτρων μυών και οστών και βιομηχανικών παραμέτρων (233,243). Συνεπώς, δίνει τη δυνατότητα μιας έγκυρης προσέγγισης και εκτίμησης της υγείας και λειτουργίας των οστών (233,317).

Η HR-pQCT έχει μεγαλύτερη δόση έκθεσης (3–4 μ Sv) αλλά ταυτόχρονα παρέχει τόσο υψηλής ποιότητας ογκομετρικές απεικονίσεις ώστε να αποκαλείται εικονική βιοψία (233,318,319). Από τις απεικονίσεις της είναι δυνατό να αναπαραχθούν micro-FE μοντέλα και προσομοιάσεις μηχανικών τεστ, ώστε να υπολογιστεί η ακαμψία ή δυσκαμψία της περιοχής και κατά επέκταση η αντοχή του οστού. Ο αυξημένος όμως αριθμός συστατικών των οστών τα οποία συνυπολογίζει η HR-pQCT δυσχεραίνουν την πλήρη αξιολόγηση της οστικής αντοχής. Σε μελέτες αξιολόγησης της εγκυρότητας, η micro-FEA προβλέπει την αστοχία φόρτισης του οστού καλύτερα από οποιαδήποτε άλλη παράμετρο που βασίζεται στην πυκνότητα (233,320).

Άλλες μελέτες δείχνουν ότι η pQCT κερκίδας έχει παρόμοια ή μικρότερη ευαισθησία από την DEXA στην αναγνώριση της οστεοπόρωσης (21,312,321–325). Στα μειονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνονται η περιορισμένη της διαθεσιμότητα, τα περιορισμένα δεδομένα τιμών αναφοράς, και η ευαισθησία σε τεχνικά σφάλματα, λόγω κίνησης (233,309,322,324). Η μέθοδος δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους (21,248).

Πίνακας 13. Στοιχεία βασικής γνωμάτευσης Περιφερική Ποσοτική Υπολογιστική Τομογραφία (pQCT) (21,248).

Βασική Γνωμάτευση pQCT
✓ δημογραφικά στοιχεία (ημερομηνία εξέτασης, όνομα, αύξοντα αριθμό, ηλικία, φύλο)
✓ παραπέμποντα ιατρό
✓ ενδείξεις εξέτασης
✓ κατασκευαστή και μοντέλο της μονάδας pQCT
✓ έκδοση λογισμικού
✓ βάση αναφοράς
✓ παράμετροι εξέτασης: μονή/ πολυτομική μονάδα, τομογραφική ακολουθία, ανασύνθεση, πάχος τομής, μήτρα ανακατασκευής
✓ τιμές: BMD (iBMD, tBMD, cBMD, υποφλοιώδους ζώνης), BMC (iBMC, tBMC, cBMC), SSI, ροπή αδρανείας (αποδεκτοί και BSI, δείκτης εκκεντρικότητας, total bone area)
✓ περιοχή μέτρησης και ποιότητα εξέτασης
✓ παράγοντες κινδύνου (και πληροφορίες για πρόσφατο, μη τραυματικό κάταγμα)
✓ αναφορά κινδύνου κατάγματος για καθορισμένο πληθυσμό αναφοράς
✓ εκτίμηση ενδείξεων για δευτεροπαθή αίτια οστεοπόρωσης
✓ χρονικό διάστημα επανελέγχου

Περιφερική DEXA (pDXA)

Η μέτρηση στο περιφερικό άκρο του αντιβραχίου (pDXA) εντάσσεται στις δευτερεύουσες μεθόδους μέτρησης οστικής πυκνότητας και πραγματοποιείται μέσω της τεχνικής SPA (single-photon absorptiometry). Η τεχνική SPA αρχικά είχε ως

πηγή το ραδιονουκλίδιο ^{125}I [το οποίο αντικαταστάθηκε από ραδιονουκλίδιο με χαμηλής τάσης ακτίνες -X (40-60 kVp) (227,326). Η pDEXA ενδύκνεται μόνο σε αδυναμία μέτρησης στην ΟΜΣΣ ή στον αυχένα του μηριαίου οστού, σε περιπτώσεις υπερπαραθυρεοειδισμού και υπέρβαρων ασθενών. Χρησιμοποιεί τις αρχές της DEXA για τις μετρήσεις της BMD σε κερκίδα και πτέρνα. Η μέτρηση πραγματοποιείται στο 33% της κερκίδας του μη επικρατούντος άκρου της. Λόγω της χαμηλής επαναληψιμότητας δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για παρακολούθηση παρά μόνον για εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος (21,227,248,327). Στα πλεονεκτήματα της pDEXA περιλαμβάνονται η εξαιρετικά χαμηλή δόση ακτινοβολίας (0.1 μSv), το σχετικά μικρό κόστος της εξέτασης και των μηχανημάτων καθώς και ο μικρός όγκος αυτών (227,328).

Trabecular Bone Score (TBS)

Άλλη εφαρμογή της DEXA είναι το trabecular bone score (TBS). Πρόκειται για έναν έμμεσο, χωρίς μονάδες, δείκτη της μικροαρχιτεκτονικής του σπογγώδους οστού, ο οποίος χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για την αξιολόγησή της. Το TBS βασίζεται στην DEXA απεικόνιση μέσω ειδικού λογισμικού (TBS iNsight® , Medimaps Group SA, Geneva, Switzerland), λαμβάνεται από τοπόγραμμα της ΟΜΣΣ μονάδων GE Lu-nar ή Hologic και εκτιμά τα αντίστοιχα εικονοστοιχεία (pixels) (21,193,233,329–331). Τα αποτελέσματα αφορούν είτε το σύνολο της ΟΜΣΣ είτε κάθε σπόνδυλο ξεχωριστά (Ο1-Ο4). Με τη μέθοδο TBS δύναται να προβλέπονται πιθανά κατάγματα ανεξάρτητα από την ΟΠ (235,332–334). Αρκετές μελέτες, για να αξιολογήσουν την ικανότητα του TBS στην πρόβλεψη καταγμάτων, στηρίχτηκαν στην βάση δεδομένων της επαρχίας Μανιτόμπα του Καναδά η οποία αναφέρεται σε 29.407 γυναίκες άνω των 50 ετών. Η μέθοδος χρησιμοποιείται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας. Το TBS σε συνδυασμό με τη BMD και κλινικούς παράγοντες, μπορεί να συμβάλει στην αναγνώριση ατόμων με υψηλό κίνδυνο κατάγματος και στην καθοδήγηση αυτών για την έναρξη θεραπευτικής αγωγής (233,329). Για τον προσδιορισμό της πιθανότητας κατάγματος χρησιμοποιείται συνήθως σε συνδυασμό με το εργαλείο FRAX® και areal BMD. Αλλαγή του TBS της ΟΜΣΣ δεν αποτελεί δείκτη κινδύνου κατάγματος (21,233,335). Γενικά, οι περιορισμοί του TBS είναι οι ίδιοι με αυτούς της μέτρησης της areal BMD της ΟΜΣΣ («θόρυβος», λειτουργία σάρωσης για κάποια μοντέλα πχ GE Lunar Prodigy, πάχος του μαλακού ιστού περίξ της ΣΣ, εξάρτηση από τον ΔΜΣ για τους άνδρες κ.ά) (21,233). Όπως και στην DEXA, εκτός από τον «θόρυβο», το αυξημένο πάχος του μαλακού ιστού μπορεί να προκαλέσει μείωση της τιμής του TBS. Έτσι, το TBS εμφανίζει βέλτιστες τιμές για ΔΜΣ από 15 ως 35 kg/m². Το TBS υπερεκτιμάται σε άτομα με υψηλή άπαχη σωματική μάζα και υποεκτιμάται σε άτομα χαμηλής άπαχης σωματικής μάζας (330). Επιπλέον το TBS δεν χρησιμεύει στην παρακολούθηση μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών σε θεραπεία με διφωσφονικά ενώ σχετίζεται σημαντικά με οστεοπορωτικά κατάγματα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΔ τύπου II (21,336). Άλλη μελέτη, στην προαναφερθείσα βάση δεδομένων, υποστηρίζει τη χρήση του TBS στην ΟΜΣΣ για την πρόβλεψη καταγμάτων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II (233,337). Τέλος, υπάρχει διχογνωμία κατά πόσο η TBS αποτυπώνει την εκτίμηση της οστικής αντοχής της ΣΣ (233,338,339).

Μήκος Άξονα Συμμετρίας (Hip Axis Length, HAL)

Το Μήκος Άξονα Συμμετρίας (Hip Axis Length, HAL) είναι για παράδειγμα η απόσταση από τη βάση του μείζονος τροχαντήρα έως το έσω χείλος της πυέλου. Η μέθοδος HAL, μέσω της DEXA πάντα, θεωρείται ότι θα μπορούσε, να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της οστικής αντοχής του ισχίου (233,340). Η συσχέτιση του μήκους του άξονα συμμετρίας με την πρόβλεψη των καταγμάτων ισχίου είναι αμφιλεγόμενη (233,341). Ως εκ τούτου, αναπτύχθηκε το λογισμικό Δομικής Ανάλυσης Ισχίου (Hip Structural Analysis, HSA) το οποίο αξιολογεί για το ισχίο ταυτόχρονα τις γεωμετρικές πληροφορίες και εκείνες που προκύπτουν για την μεταλλική του μάζα από τις εικόνες DEXA (233,342). Η κλινική εφαρμογή του HSA για την αξιολόγηση της ευθραυστότητας των οστών είναι υπό μελέτη.

Σύσταση Μάζας Σώματος κ.ά.

Μέσω μιας άλλης εφαρμογής της DEXA, της Σύστασης Μάζας Σώματος, εκτιμώνται κι άλλοι παράμετροι όπως, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), η ολική μάζα (total mass), η ολική μυϊκή μάζα (total lean mass), η ολική μάζα λίπους (total fat mass) και η επί τοις % αναλογία της σύστασης μάζας λίπους, χρησιμοποιώντας συγκεκριμένες βάσεις αναφοράς. Παρέχονται κι άλλοι παράμετροι όπως το σπλαχνικό λίπος (visceral adipose tissue, VAT), η κατανομή ανδροειδούς-γυναικοειδούς τύπου (A/G ratio), η κατανομή της λιπώδους μάζας του κορμού προς την λιπώδη μάζα των άκρων, ο δείκτης μυϊκής μάζας (total lean mass, LMI), προς τον δείκτη μάζας λίπους (total fat mass, FMI) και τον δείκτη σκελετικής μυϊκής μάζας άκρων (appendicular lean mass index, ALMI) ως παράμετρος για τη μυϊκή μάζα. Μέσω της μεθόδου «Σύσταση Μάζας Σώματος» και σε συνδυασμό με την μυϊκή λειτουργία, δύναται να υπολογιστούν οι πιθανότητες πτώσης, δεδομένου ότι σε αυτές οφείλεται το 90% των καταγμάτων, εξαιρουμένων εκείνων της ΣΣ. Η μέτρηση της σύστασης μάζας σώματος αντενδείκνυται σε εγκυμονούσες, χρήστες ραδιοφαρμάκων, υπέρβαρους ασθενείς και ανθρώπους που πρόσφατα έλαβαν σκιαγραφική ουσία *per os*. Τέλος, ένας άλλος περιορισμός είναι και τα τεχνικά σφάλματα (21,343,344).

Ποσοτική Οστική Υπερηχομετρία (Quantitative Ultrasound, QUS)

Η Ποσοτική Οστική Υπερηχομετρία (QUS) αναπτύχθηκε και χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη από τη δεκαετία του 90'. Κατέχει τη δεύτερη θέση μεταξύ των μεθόδων αξιολόγησης της οστικής ισχύος (345,346). Η QUS αξιολογεί κι αυτή τον περιφερειακό σκελετό, συνήθως στο οπίσθιο τμήμα της πτέρνας του μη επικρατούντος

Εξίσωση 1. Quantitative ultrasound index (QUI).

$$QUI = 0.41 \times (SOS + BUA) - 571$$

άκρου (21,227,347). Το οπίσθιο τμήμα της πτέρνας περιλαμβάνει επαρκή όγκο σπογγώδους οστού μέσα σε σχετικά επίπεδες επιφάνειες, το οποίο διευλοκύνει τις υπερηχοτομογραφικές μετρήσεις. Μελέτες συνδέουν τις μετρήσεις της QUS με τις ιδιότητες του δοκιδωτού οστού και με το φορτίο αστοχίας στο εγγύ μηριαίο οστό.

Ο ηχητικός παλμός παράγεται μέσω μετατροπένων ενέργειας υψηλής διακριτικής ικανότητας (ηχωβολέων/ transducers), απορροφάται από το σπογγώδες τμήμα του οστού και εξασθενεί καθώς διέρχεται το οστό (μονάδα μέτρησης: decibel, dB) (21). Η σχέση μεταξύ της εξασθένησης του σήματος και της συχνότητάς του, αναφέρεται ως Εξασθένηση της Ηχητικής Δέσμης (Broadband Ultrasound Attenuation, BUA), είναι γραμμική και μετράται σε dB/MHz. Η BUA στις υψηλές συχνότητες είναι μεγαλύτερη στα δυνατά οστά σε σχέση με τα αδύναμα (233,348). Πολλά νέα συστήματα QUS καταγράφουν και την ταχύτητα του ήχου SOS (Speed of Sound), η οποία είναι ευθέως ανάλογη της BMD (233,348). Στις μετρήσεις των προαναφερθέντων νέων συστημάτων διαιρείται η απόσταση μεταξύ των ηχογραφικών επιταχυνσιομέτρων με το χρόνο διάδοσης (μετράται σε m/s). Οι τιμές τόσο της BUA όσο και του SOS είναι μειωμένες σε ασθενείς με οστεοπόρωση. Ο συνδυασμός των δεικτών BUA και SOS θεωρείται ότι αποτυπώνει μία πιο ακριβή εικόνα της κατάστασης του οστού απ' ό,τι έκαστος μεμονωμένα (349). Μερικά συστήματα συνδυάζουν τους δύο δείκτες (BUA, SOS) σε ένα νέο δείκτη, ο οποίος αναφέρεται ως «δυσκαμψία» (δείκτης ακαμψίας, Stiffness Index, SI) ή ως Ποσοτικός Δείκτης Υπερηχομετρίας (Quantitative Ultrasound Index, QUI). Κάποια συστήματα, όπως το λογισμικό «Sahara», υπολογίζουν αυτόματα την BMD από τον Ποσοτικό Δείκτη Υπερηχομετρίας (233,345). Γενικά, αρκετά μηχανήματα διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους ως προς τις δυνατότητες που έχουν και συνεπώς, και ως προς τις παραμέτρους που φέρουν (345).

Το T-score του QUS προκύπτει ομοίως με αυτό της DEXA. Ωστόσο, δεν είναι ούτε ισοδύναμα, ούτε ευθέως συγκρίσιμα μεταξύ τους, διότι στα δεδομένα που καταγράφουν εμφανίζονται διαφορές ως προς, τον ρυθμό οστικής απώλειας, την πυκνότητα των οστών στις διάφορες ανατομικές περιοχές του σκελετού, τις βάσεις δεδομένων και την κορυφαία τιμή οστικής μάζας. Για παράδειγμα το λογισμικό «Sahara» παρέχει τιμές αναφοράς για Καυκάσιες γυναίκες κάθε ηλικίας, από εννέα διαφορετικά κέντρα των ΗΠΑ (345). Έτσι, σύμφωνα με το Διεθνές Ινστιτούτο Οστεοπόρωσης (International Osteoporosis Foundation, IOF) θεωρείται πιθανό να είναι φυσιολογική η οστική μάζα σε άλλες ανατομικές περιοχές, μόνον εάν η τιμή του T-score_{QUS} είναι μεγαλύτερη ή ίση της μονάδας (21).

Σε σχέση με τη DEXA, μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση QUS πτέρνας για την πρόβλεψη καταγμάτων, ιδιαίτερα αυτών του ισχίου, έχει παρόμοια ευαισθησία, αλλά χαμηλότερη ειδικότητα από την DEXA στον εντοπισμό καταγμάτων (233,332–334,350). Πολλά αποτελέσματα της QUS συμφωνούν με αυτά της DEXA. Συνήθως όμως οι

διαγνωστικές επιδόσεις της είναι κατώτερες εκείνων της DEXA. Έτσι, η QUS πτέρνας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική της DEXA για την εκτίμηση κινδύνου πιθανού κατάγματος, μη συμπεριλαμβανομένων όσων αφορούν τη ΣΣ (233,351).

Στα πλεονεκτήματα της QUS συγκαταλέγονται η δυνατότητα χρήσης για την εκτίμηση κινδύνου πιθανού κατάγματος, η απουσία ιοντίζουσας ακτινοβολίας, ο φθηνός εξοπλισμός, η μικρού χρόνου διάρκεια της εξέτασης, η δυνατότητα μεταφοράς του, και κατά επέκταση η ευκολότερη διαθεσιμότητά του, καθώς και οι μειωμένες απαιτήσεις χώρου (21,227,233).

Η αναπαραγωγιμότητα της QUS είναι υπό εξέταση διότι π.χ. μέτρηση στον ίδιο ασθενή μέσα σε διάστημα λίγων ωρών, μπορεί να παρουσιάσει μεταβολή 10-20% (21,349). Τα αποτελέσματα εξαρτώνται από τον χειριστή, την ανατομική περιοχή, τη σχετική θέση του οστού και τον μετατροπέα των υπερήχων (233,295,352).

Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα αποτελέσματα της QUS και της πυκνομετρίας συσχετίζονται σε υψηλό βαθμό, εφόσον μετρούνται στο ίδιο σημείο και προς μία μόνον κατεύθυνση. Αν μια εξέταση πραγματοποιηθεί σε τρεις κάθετες κατευθύνσεις, ο υπέρηχος εμφανίζει σημαντικές διαφορές, ανάλογα με την κατεύθυνση διάδοσής του, αντίθετα από την πυκνομετρία οστού που βασίζεται στις ακτίνες Χ. Η διαφοροποίηση ανάλογα με την κατεύθυνση διάδοσης του υπερήχου οφείλεται στην ανισότροπη δομή του οστού, την ελαστικότητα, και την αντοχή του (349,353–355). Στα μειονεκτήματα ανήκουν και η απουσία βάσεων δεδομένων αναφοράς νεαρών ατόμων, καθώς και η αδυναμία άμεσης σύγκρισης των μετρήσεων μεταξύ των διάφορων μηχανημάτων, προερχόμενων από διαφορετικές κατασκευαστικές εταιρείες (21,356,357).

Τέλος, η QUS αφενός δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να οριστεί η οστεοπόρωση και αφετέρου, δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει τα σχετικά κριτήρια του ΠΟΥ που αφορούν μετρήσεις στην ΣΣ, το ισχίο, και το αντιβράχιο (227,358). Οι προαναφερθέντες περιορισμοί, συμβάλλουν ώστε να παραμένει αμφιλεγόμενη η χρήση της στην αναγνώριση της οστεοπόρωσης. Ο υπέρηχος θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για μια πρώτη αναγνώριση ασθενών ευρισκομένων σε κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης, αν και δεν έχουν οριστεί ακόμη σχετικά κριτήρια (345). Σύμφωνα με τον IOF οι μετρήσεις που γίνονται στο οπίσθιο τμήμα της πτέρνας συνιστάται να χρησιμοποιούνται μόνο για την εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος (21). Ο ISCD, σχετικά με την αναγνώριση πληθυσμών ευρισκομένων σε χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης, έχει ως επίσημη θέση τη χρήση QUS αποκλειστικά στην πτέρνα για ασθενείς άνω των 65 ετών αλλά σε συνδυασμό και με κλινικούς παράγοντες (233,248,352). Στην κλινική πράξη η QUS χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της οστεοπόρωσης και όχι για τη διάγνωσή της ή την παρακολούθηση ασθενών, σε γυναίκες λευκής φυλής, ηλικίας άνω των 65 ετών (21,359,360).

Πίνακας 14. Ελάχιστα στοιχεία αναφοράς σε βασική γνωμάτευση QUS (21).

Βασική Γνωμάτευση QUS
✓ δημογραφικά στοιχεία (ημερομηνία εξέτασης, όνομα, αύξοντα αριθμό, ηλικία, φύλο)
✓ παραπέμποντα ιατρό
✓ ενδείξεις εξέτασης
✓ κατασκευαστή και μοντέλο της μονάδας QUS
✓ έκδοση λογισμικού
✓ βάση αναφοράς
✓ τιμές QUS: T-score, BMD, BMC, BUA, SOS (αποδεκτή και η αναφορά σε SI, QUI)
✓ διάγνωση βάσει του T-score _{QUS} (χαμηλού/ μέσου/ υψηλού κινδύνου κατάγματος)
✓ περιοχή μέτρησης και ποιότητα εξέτασης
✓ παράγοντες κινδύνου (και πληροφορίες για πρόσφατο, μη τραυματικό κάταγμα)
✓ αναφορά κινδύνου κατάγματος για καθορισμένο πληθυσμό αναφοράς
✓ εκτίμηση ενδείξεων για δευτεροπαθή αίτια οστεοπόρωσης

✓ χρονικό διάστημα επανελέγχου.

Radiofrequency echographic multi spectrometry (REMS)

Η REMS είναι μια άλλη, μη-ιονίζουσα μέθοδος για την διάγνωση της οστεοπόρωσης. Βασική της αρχή είναι η ανάλυση των ακατέργαστων υπερηχητικών σημάτων της ΟΜΣΣ και του αυχένα του μηριαίου οστού, τα αποκαλούμενα υπερηχητικά σήματα ραδιοσυχνότητας (RF). Η απουσία φίλτρων επιτρέπει την απόκτηση των περισσότερων δυνατών πληροφοριών για τα χαρακτηριστικά των εξεταζόμενων ιστών. Η κατάσταση των οστών εκτιμάται συγκρίνοντας την ανάλυση των φασμάτων του σήματος με αυτά προηγούμενων αναλύσεων φασματικών μοντέλων αναφοράς, παθολογικών και φυσιολογικών καταστάσεων (233,361,362). Τα δεδομένα που προκύπτουν αφορούν στην ποιότητα και ποσότητα του οστού, με αποτέλεσμα να μπορεί θεωρητικά να αξιολογηθεί η οστική ισχύς και να εκτιμηθεί η πιθανότητα κατάγματος. Βέβαια, το REMS εξελίσσεται με στόχο την εφαρμογή του και σε άλλους ιστούς του μυοσκελετικού για την αναγνώριση της έναρξης και την παρακολούθηση της εξέλιξης και άλλων παθήσεων, όπως π.χ. η σαρκοπενία.

Αναλυτικότερα, ο υποβολέας εφαρμόζεται στην κοιλιά ή το ισχίο, ανάλογα το οστό-στόχο, και επιλέγονται τα κατάλληλα βάθος και εστίαση. Στη συνέχεια, το λογισμικό αναγνωρίζει τις επιφάνειες του οστού και τις περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) προς αξιολόγηση. Δηλαδή, η REMS εκμεταλλεύεται τη B-mode για την αναγνώριση των οστικών επιφανειών και των ROIs, σε συνδυασμό με τις RF, που σημαίνει ότι επεξεργάζεται ταυτόχρονα αφιλτράριστα σήματα από πολλαπλές γραμμές σάρωσης. Η ανάλυση φασμάτων μίας γραμμικής σάρωσης, ενός μόνο γραμμικού φάσματος, αποκλείεται αυτόματα όταν φέρει σήματα με διαφορετικά χαρακτηριστικά από εκείνα των φυσιολογικών, πχ οστεόφυτα, ασβεστοποιήσεις. Τα επιλεγμένα δεδομένα συνθέτουν ένα εξατομικευμένο σύνολο φασμάτων του εξεταζόμενου οστού, το οποίο συγκρίνεται με τα φασματικά μοντέλα αναφοράς για την αντίστοιχη ηλικία, τοποθεσία/οστό και BMI. Τα δεδομένα που προκύπτουν από τη σύγκριση καθορίζουν την εκτίμηση της BMD και, επακόλουθα την κατηγοριοποίηση του ασθενή σε υγιή, οστεοπενικό ή οστεοπορωτικό. Η κατηγοριοποίηση του ασθενή βασίζεται στο Οστεοπορωτικό Σκορ, το οποίο αντιστοιχεί στο ποσοστό των φασμάτων που κατηγοριοποιήθηκαν ως οστεοπορωτικά (21,233,361,362). Τέλος, η αξιοποίηση γραμμικών εξισώσεων διευκολύνει τη μετατροπή του Οστεοπορωτικού Σκορ σε BMD.

Η ευθραυστότητα (Fragility Score, FS), ο δείκτης ποιότητας του οστού που υπολογίζει η REMS, αποτελεί έναν άλλον τρόπο εκτίμησης του καταγματικού κινδύνου, ανεξάρτητου από την BMD. Κυμαίνεται από 0-100 και δεν φέρει μονάδες. Ο δείκτης ευθραυστότητας προκύπτει από τη σύγκριση του φάσματος του ασθενή με άλλα φάσματα αναφοράς ασθενών, με και χωρίς οστεοπορωτικά κατάγματα.

Κάποιες αρχικές μελέτες δείχνουν η FS έχει καλή ακρίβεια στη διάκριση των καταγματικών οστών από μη καταγματικά. Επιπλέον, φαίνεται, να σχετίζεται σημαντικά με τον κίνδυνο κατάγματος, όπως αυτός υπολογίζεται από το FRAX® όταν ο τελευταίος περιλαμβάνει τα αποτελέσματα της πυκνομετρίας και του αυχένα του μηριαίου (233,363–365).

Ακτινολογική Απορροφησιμετρία (Radiographic Absorptiometry, RA)

Η Ακτινολογική Απορροφησιμετρία (RA) είναι μια παλαιότερη μέθοδος αξιολόγησης της οστικής πυκνότητας της άκρας χείρας, η οποία όμως τροποποιήθηκε τα τελευταία χρόνια (227,366).

Η RA χρησιμοποιεί τον κλασσικό εξοπλισμό ακτίνων-Χ συνήθως με μια μικρή «σφήνα», τις περισσότερες φορές από αλουμίνιο, η οποία εξυπηρετεί τη βαθμονόμηση. Το ραδιογράφημα στη συνέχεια υπόκειται σε ψηφιακή επεξεργασία από την οποία προκύπτει η BMD των φαλάγγων.

Η χρήση του παραδοσιακού εξοπλισμού, η γενικευμένη εφαρμογή της, η έλλειψη ανάγκης για ειδική εκπαίδευση και οι χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας σε σχέση με τις pDEXA και pQCT για τον εξεταζόμενο και το προσωπικό, αποτελούν τα πλεονεκτήματα της μεθόδου. Ωστόσο, για την εκτίμηση του κινδύνου καταγμάτων, είναι ασφαλέστερες οι μετρήσεις που πραγματοποιούνται στο ισχίο και την σπονδυλική στήλη συγκρινόμενες με τις κατά προσέγγιση μετρήσεις περιφερειακών τμημάτων, όπως οι φάλαγγες των δαχτύλων (227,250).

Μέθοδος Μαγνητικού Συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging, MRI)

Η μέθοδος του MRI χρησιμοποιείται στην οστεοπόρωση για την αναγνώριση μεταβολών του σήματος του μυελού των οστών, της αρχιτεκτονικής του σπογγώδους οστού και των οστεοδοκίδων (21,367). Αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την διαφοροποίηση των οστεοπορωτικών σπονδυλικών καταγμάτων από εκείνων κακοήθους αιτιολογίας.

Πίνακας 15. Ενδείξεις σπονδυλικών καταγμάτων στον Μαγνητικό Συντονισμό.

MRI Ενδείξεις Καταγμάτων ΣΣ	
Οστεοπορωτικά	Κακοήθη
θωρακοσφυϊκή μοίρα (συχνότερα) προηγούμενα φυσιολογικό οστό και μυελός	εστιακή μείωση οστικής αντοχής παθολογικός μυελός πολλαπλές αλλοιώσεις μυελού

Δύο ακόμη υπό μελέτη εφαρμογές της MRI στην οστεοπόρωση αποτελούν ο Υψηλής Ευκρίνειας Μαγνητικός Συντονισμός (HR-MRI) και η Φασματοσκοπία (MR spectroscopy). Η HR-MRI εφαρμόζεται στον περιφερικό σκελετό, λόγω του «θορύβου» στον κεντρικό σκελετό (21,368,369). Η Φασματοσκοπία ποσοτικοποιεί το ενδοοστικό νερό και λίπος. Το λίπος του μυελού των οστών αυξάνεται γραμμικά σε σχέση με την ηλικία, με αποτέλεσμα η τεχνική να παρέχει πληροφορίες για τον οστικό μεταβολισμό με μη επεμβατικό τρόπο (21,370–372).

Τόσο η MRI, όσο και η HR-MRI, αξιοποιούν τα άτομα υδρογόνου των μορίων του νερού ώστε να δημιουργηθεί η αντίθεση μεταξύ του σήματος του μυελού (υπερ-έντονο) και του δοκιδωτού (υπο-έντονο). Με την συγκεκριμένη μη-ιονίζουσα μορφή απεικόνισης, μπορούν να καταγραφούν δομικές παράμετροι του δοκιδωτού (πχ πάχος, σχήμα) καθώς και να χρησιμοποιηθεί η FEA, όπως στη QCT (233,373).

Στα μειονεκτήματα της MRI περιλαμβάνονται το υψηλό κόστος, η μεγάλη διάρκεια σάρωσης, τα τεχνικά σφάλματα λόγω κίνησης και οι επιδράσεις του μερικού όγκου (233,374).

Αλγόριθμος αξιολόγησης κινδύνου κατάγματος (FRAX)

Ο αλγόριθμος αξιολόγησης κινδύνου κατάγματος (FRAX) υπολογίζει σε βάθος δεκαετίας την πιθανότητα κατάγματος, του ισχίου ή μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος (ΣΣ, αντιβραχίου, ισχίου, ώμου). Ο υπολογισμός της πιθανότητας κατάγματος σε βάθος δεκαετίας πραγματοποιείται για ηλικίες μεταξύ 40 και 90 ετών. Μέσω του αλγόριθμου που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της προαναφερθείσας πιθανότητας, εντοπίζονται άτομα τα οποία διατρέχουν στατιστικώς αποδεδειγμένα υψηλό κίνδυνο κατάγματος, βάση του ιστορικού τους (21).

Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με παράγοντες καταγματικού κινδύνου πρέπει να χρησιμοποιείται το FRAX της κάθε χώρας για την εκτίμηση της πιθανότητας κατάγματος. Σε άτομα με ενδιάμεσο κίνδυνο, πρέπει να πραγματοποιείται μέτρηση της BMD χρησιμοποιώντας τη DEXA και να εκτιμάται εκ νέου η πιθανότητα κατάγματος FRAX. Το TBS μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά των μετρήσεων της BMD και του FRAX (187).

Ο αλγόριθμος δύναται να υπολογιστεί και ανεξάρτητα από την ΟΠ. Η συγκεκριμένη δυνατότητα είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς επιδημιολογικές μελέτες απέδειξαν ότι, άτομα με οστεοπενία, ευρισκόμενα σε υψηλό καταγματικό κίνδυνο, δεν θα λάμβαναν αγωγή με μόνο κριτήριο την οστεοπυκνομετρία. Επισημαίνεται ότι ο αλγόριθμος αφορά μόνον σε άτομα που δεν έχουν λάβει αγωγή, δεδομένου ότι οι συγκεκριμένες μελέτες βασίζονται σε αντίστοιχα επιδημιολογικά στοιχεία (21,375).

Ο αλγόριθμος αναπτύχθηκε βάσει επιδημιολογικών μελετών-καταγραφών των καταγμάτων ΣΣ, αντιβραχίου, ισχίου και ώμου. Από τις μελέτες προκύπτει ότι η πιθανότητα κατάγματος διαφέρει όχι μόνο από χώρα σε χώρα αλλά και μεταξύ διαφορετικών φυλετικών ομάδων εντός της ίδιας χώρας π.χ. ΗΠΑ) (21,194,236,376–379). Η χρησιμότητα των ηλικιακών FRAX ορίων στον έλεγχο του πληθυσμού αποδείχθηκε πρόσφατα ως εφαρμόσιμη, αποτελεσματική και οικονομικά βιώσιμη για την υγεία (187). Έτσι, εκτός της εθνικότητας, ο FRAX αναγνωρίζει και περιλαμβάνει ως επιδημιολογικό παράγοντα κινδύνου και τα κάτωθι:

- ✓ Ηλικία- ημερομηνία γέννησης
- ✓ Φύλο
- ✓ δείκτη μάζας σώματος, BMI (βάρος σε κιλά, ύψος σε εκατοστά)
- ✓ Ιστορικό κατάγματος (ακόμη και εάν αποτελεί μόνο ακτινολογική παρατήρηση) κατά την ενήλικη ζωή
- ✓ Ιστορικό κατάγματος ισχίου σε γονέα
- ✓ Ενεργό κάπνισμα
- ✓ Ρευματοειδή αρθρίτιδα
- ✓ Κατανάλωση οινοπνεύματος τριών ή περισσότερων μονάδων ημερησίως
- ✓ Δευτεροπαθή οστεοπόρωση: υπογοναδισμός/ πρόωρη εμμηνόπαυση (<45 ετών), ο μη θεραπευόμενος μακροχρόνιος υπερθυρεοειδισμός- παθήσεις θυρεοειδούς,

ατελής οστεογένεση ενηλίκων, παρατεταμένη ακινητοποίηση, φλεγμονώδεις παθήσεις του πεπτικού/ δυσαπορρόφηση/ χρόνιος υποσιτισμός, χρόνια ηπατική νόσος, μεταμόσχευση οργάνων, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (21,189,375).

- ✓ Γλυκοκορτικοειδή (τουλάχιστον 5mg προδνιζολόνης ημερησίως για διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών, οποτεδήποτε). Η τιμή FRAX μειώνεται κατά 20% ή αυξάνεται κατά 15%, εάν η ημερήσια δόση κορτιζόνης ήταν έως 2,5 mg ή μεγαλύτερη των 7,5 mg, αντίστοιχα (21,331).

Στον ιστότοπο του FRAX αναφέρεται (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) και η προαιρετική εισαγωγή της BMD του αυχένα του μηριαίου (σε g/cm²), μετά από επιλογή του μοντέλου DEXA που χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση. Εναλλακτικά, καταχωρείται η τιμή T-score βάσει των δεδομένων αναφοράς της έρευνας NHANES για τις γυναίκες ηλικίας 20-29 ετών. Οι ίδιες απόλυτες τιμές χρησιμοποιούνται για τους άνδρες. Στην περίπτωση εισαγωγής της BMD ο αλγόριθμος αυτόματα αποκλείει την δευτεροπαθή οστεοπόρωση, καθώς σε αυτά τα άτομα θεωρείται ότι η επιπλέον επιβάρυνση της πιθανότατος οστεοπορωτικού κατάγματος εκφράζεται ακριβέστερα από την οστική πυκνομετρία (21).

Στα πλεονεκτήματά του συγκαταλέγεται ότι προσδιορίζει την πιθανότητα κατάγματος, συνυπολογίζοντας τόσο τον κίνδυνο κατάγματος όσο και τον κίνδυνο θανάτου, ενώ, η χρήση κλινικών παραγόντων κινδύνου σε συνδυασμό με την BMD και την ηλικία βελτιώνει την ευαισθησία της πρόβλεψης κατάγματος, χωρίς να επηρεάζει την ειδικότητα (187,276). Ωστόσο, δεν αξιολογεί τη βαρύτητα του κάθε παράγοντα, όπως για παράδειγμα ότι το ιστορικό του ατόμου περιλαμβάνει ένα ή περισσότερα προηγούμενα καταγμάτα (187,380). Επίσης, ο αλγόριθμος δεν ενσωματώνει βιοχημικούς δείκτες οστικής εναλλαγής, κυρίως λόγω έλλειψης διαθεσιμότητας σε παγκόσμιο επίπεδο κοινά αποδεκτών φυσιολογικών τιμών, ακρίβειας και επαναληψιμότητας. Επίσης δεν αναφέρεται σε πτώσεις, καθώς δεν υπάρχει σχετικό ερωτηματολόγιο τυποποιημένο και σταθμισμένο ως προς την εγκυρότητά του (21). Άλλοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την ερμηνεία της μέτρησης FRAX είναι το μήκος του άξονα συμμετρίας και τυχόν μεταναστεύσεις. Η ερμηνεία των βαθμολογιών FRAX μπορεί να επηρεαστεί από τυχόν μετανάστευση του ατόμου από/σε άλλη χώρα, το TBS, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και το ιστορικό πτώσεων (187). Ο αλγόριθμος του Ινστιτούτου Garvan, μεταξύ των άλλων παραγόντων κινδύνου, λαμβάνει υπόψη και το ιστορικό πτώσεων των τελευταίων 12 μηνών. Οι παράγοντες που συνεκτιμά είναι λιγότεροι εκείνων του FRAX. Η προγνωστική του ικανότητα φέρεται να είναι ίδια ή, και καλύτερη από του FRAX για κάποιες περιπτώσεις (21,375,381). Ωστόσο, ο FRAX έχει μεγαλύτερη αναγνώριση, με αποτέλεσμα να «εμπλουτίζεται» και να «ανανεώνεται» περισσότερο (21).

Πίνακας 16. Σύγκριση διαφορετικών μεθόδων αξιολόγησης του καταγματικού κινδύνου.

Other fracture risk assessment models

	Dubbo/Garvan	Qfracture	FRAX
Externally validated	Yes (a few countries)	Yes (UK only)	Yes
Calibrated	No	Yes (UK only)	Yes
Applicability	Unknown	UK	45 countries
Falls as an input variable	Yes	Yes	No
BMD as an input variable	Yes	No	Yes
Prior fracture as an input variable	Yes	No	Yes
Family history as an input variable	No	Yes	Yes
Output	Incidence	Incidence	Probability
Treatment responses assessed	No	No	Yes

“On this basis, FRAX is the preferred tool for fracture risk assessment.”
Cooper C (2012) BMJ;344:e4191

Θεραπεία

Σκοπός της θεραπείας στην οστεοπόρωση είναι η μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από κατάγματα ασθενών πασχόντων από μειωμένο σχηματισμό οστού.

Σύμφωνα με το Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας (ΚΕΣΥ, 2017), η απόφαση χορήγησης θεραπείας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες πενήντα ετών είναι αποτέλεσμα συνεκτίμησης πολλών παραγόντων (21,382). Πιο συγκεκριμένα, λαμβάνονται υπόψη:

- ✓ Το ιστορικό, πχ προηγούμενα κατάγματα,
- ✓ Το FRAX και
- ✓ HBMD υπολογισμένη με τη μέθοδο DEXA.

Βάσει αυτών, αποφασίζεται η χορήγηση αγωγής σε ασθενείς με:

- Σπονδυλικό κάταγμα χαμηλής βίας
- Κάταγμα ισχίου χαμηλής βίας
- Περισσότερα του ενός άλλα κατάγματα χαμηλής βίας (πχ κάταγμα κερκίδας)
- Μέτρηση οστικής πυκνότητας ισχίου (ολικό ισχίο ή αυχένιας μηριαίου) ή/και ΟΜΣΣ με T-score $\leq -2,5$
- οστεοπενία ($-2,5 < \text{T-score} < -1,0$) και $\text{FRAX} \geq 10\%$ για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα ή/και $\geq 2,5\%$ για κάταγμα ισχίου, σε άτομα ηλικίας 50-75 ετών.
- οστεοπενία ($-2,5 < \text{T-score} < -1,0$) και $\text{FRAX} \geq 15\%$, για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα ή/και $\geq 5\%$ για κάταγμα ισχίου, σε άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών.

Σε γυναίκες στην εμμηνόπαυση, ηλικίας άνω των 65 ετών και με προηγούμενο κάταγμα ευθραυστότητας, μπορεί να εξεταστεί και το ενδεχόμενο θεραπείας χωρίς την ανάγκη περαιτέρω αξιολόγησης (383). Σημειώνεται ότι τα ηλικιακά όρια παρέμβασης καθορίζουν και την κλινικά κατάλληλη θεραπεία.

Σε άλλες περιπτώσεις, πλην των παραπάνω, συνιστάται επανεκτίμηση σε χρονικό διάστημα όχι μικρότερο του ενός έτους, εκτός εάν στο μεσοδιάστημα προκύψει κάταγμα χαμηλής βίας, συννοσηρότητα ή άλλη φαρμακευτική αγωγή. Πιο συχνός έλεγχος μπορεί να χρειάζεται σε άτομα υψηλότερου κινδύνου όπως μεγαλύτερης ηλικίας, με πολλαπλά κατάγματα ή πολύ χαμηλή BMD (384). Υπάρχουν αρκετές κατευθυντήριες οδηγίες για την οστεοπόρωση. Σε μια συστηματική ανασκόπηση, οι Solomon κ.ά. εξέτασαν 18 από αυτές, μεταξύ των οποίων αυτές του Εθνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης (NOF), του American College of Rheumatology (ACR) και της Αμερικανικής Ένωσης Κλινικών Ενδοκρινολόγων και του Αμερικανικού Κολλεγίου Ενδοκρινολογίας (AAACE/ACE) (40,385). Το Εθνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης (NOF) συνιστά την παρακολούθηση της BMD ένα έως δύο χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας και κάθε δύο χρόνια στη συνέχεια. Άλλες μελέτες, προτείνουν τη διενέργεια δοκιμών τουλάχιστον κάθε τέσσερα χρόνια (40,80,386,387). Η Εταιρεία Εμμηνόπαυσης της Βόρειας Αμερικής (NAMS) προτείνει την επανεξέταση γυναικών που είναι στην εμμηνόπαυση και δεν λαμβάνουν αγωγή κάθε δύο με πέντε χρόνια. Για τις γυναίκες εκείνες που λαμβάνουν αγωγή, η NAMS συστήνει επανεξέτασή τους ένα με δύο χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας (40,388).

Τα αντιαπορροφητικά φάρμακα (διφωσφονικά [BPs], δενοσουμάμπη, ρανελικό στρόντιο, θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνων [ERT] και εκλεκτικός διαμορφωτής υποδοχέα οιστρογόνου [SERM]) μειώνουν τον ρυθμό απορρόφησης των οστών και τον

ρυθμό σχηματισμού οστού. Οι συνολικές αλλαγές σχετίζονται με αυξήσεις της BMD, αλλά έως ένα ορισμένο σημείο, λόγω της σύζευξης μεταξύ της απορρόφησης και του σχηματισμού των οστών. Τα αναβολικά φάρμακα (τεριπαρατίδη, ρομοσοζουμάμπη) διεγείρουν τον σχηματισμό οστού και εν μέρει την απορρόφηση των οστών.

Ο στόχος της φαρμακευτικής θεραπείας σε έναν ασθενή με οστεοπόρωση είναι η σημαντική αύξηση της αντοχής των οστών, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος κατάγματος. Οι θεραπευτικές δυνατότητες (Πίνακας 17) μπορούν να διακριθούν σε δύο κύριες ομάδες:

α) τα αντιαπορροφητικά (αντικαταβολικά) φάρμακα που μειώνουν την απορρόφηση και τον ρυθμό σχηματισμού των οστών: διφωσφονικά, επιλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχών οιστρογόνων SERMs, ενεργοποιητής υποδοχέα αναστολέων πυρηνικού παράγοντα κΒ (RANK), καλσιτονίνη, ασβέστιο, φυτοοιστρογόνα (HRT), βιταμίνη D και παράγωγά της. Οι συνολικές αλλαγές σχετίζονται με αυξήσεις της BMD, αλλά έως ένα ορισμένο σημείο λόγω της σχέσης της απορρόφησης με τον σχηματισμό των οστών (389,390).

β) τα αναβολικά φάρμακα (αναδιαμόρφωσης), που αυξάνουν τον σκελετικό σχηματισμό και εν μέρει την απορρόφηση των οστών: το ρανελικό στρόντιο, το οποίο έχει διπλή δράση, η παραθορμόνη και οι αναστολείς της Wnt σηματοδότησης (24,182,183,389).

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι παράγοντες στην Ευρώπη είναι η ραλοξιφαίνη, τα διφωσφονικά (αλενδρονικό οξύ, ιβανδρονικό οξύ, ρισεδρονικό οξύ, ζολεδρονικό οξύ), παράγωγα της παραθυρεοειδούς ορμόνης, η δενοσουμάμπη και το ρανελικό στρόντιο. Μέχρι πρόσφατα, χρησιμοποιούνταν ευρέως και η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης. Έχει αποδειχθεί ότι όλα μειώνουν τον κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος, κάποια και των μη σπονδυλικών καταγμάτων, ενώ ορισμένα μειώνουν τον κίνδυνο κατάγματος στο ισχίο (πχ ρανελικό στρόντιο) (187,189,391–393).

Πίνακας 17. Φάρμακα για την οστεοπόρωση εγκεκριμένα σε Αμερική και Ευρώπη (394,395).

εγκεκριμένα από	Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA)	Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA)	οδός χορήγησης	συχνότητα χορήγησης	διάρκεια χορήγησης
αλενδρονικό οξύ	(Fosamax TM , Fosamax TM Plus D)	αλενδρονικ ό οξύ / χοληκαλσιφ ερόλης: Fosavance, Adrovanse, Vantavo	per os	καθημερινή, εβδομαδιαία	>3 ετών
ρισεδρονικό οξύ	(Actonel TM , Actonel TM με ασβέστιο	Ο συνδυασμό ς νατριούχος ρισεδρονάτ	per os	καθημερινή, εβδομαδιαία	>3 ετών

	και Atelvia™)	ης, ανθρακικού ασβεστίου και χοληκασιφ ερόλης είναι υπο αναθεώρησ η			
ιβανδρονικό οξύ	(Boniva™)	Boniva, Ibandronic Acid Teva	per os, iv	καθημερινή, εβδομαδιαία , μηνιαία	>3 ετών
ζολεδρονικό οξύ	(Reclast™)	Aclasta	iv	κάθε 12-18 μήνες	>3 ετών
δενοσουμάμπ η	(Prolia™)	Prolia	sc	εξάμηνη	>3 ετών
τεριπαρατίδη	(Forteo™)	Movymia, Forsteo, Teriparatide Sun, Terrosa, Livogiva, Sondelbay	sc	καθημερινή	όχι περισσότε ρο από 2 έτη
θεραπεία με οιστρογόνα ή ορμονοθεραπε ία	✓	✓	per os, διαδερμικ ή, ενδοκολπι κή	καθημερινή	>3 ετών
ραλοξιφαίνη	(Evista™)	Optruma, Evista, Raloxifene Teva	per os	καθημερινή	>3 ετών
βαζεδοξιφένη και οιστρογόνα	(Duavee™)	Duavive	per os	καθημερινή	>3 ετών
αμπαλοπαρατί δη	(Tymlos™)	Eladynos	sc	καθημερινή	όχι περισσότε ρο από 2 έτη
ρομοσοζουνά μπη	(Evenity™)	(Evenity™)	sc	μηνιαία	για 12 μήνες

Εκλεκτικοί Ρυθμιστές Οιστρογονικών Υποδοχέων (Selective estrogen receptor modulators, SERMs)

Οι επιλεκτικοί ρυθμιστές των οιστρογόνων-υποδοχέων (SERMs) είναι μη στεροειδείς παράγοντες που συνδέονται με τον υποδοχέα οιστρογόνων και δρουν ως

αγωνιστές ή ανταγωνιστές των οιστρογόνων, ανάλογα με τον ιστό στόχο. Η ραλοξιφαίνη είναι το μοναδικό SERM που διατίθεται ευρέως για την πρόληψη και θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Η ραλοξιφαίνη αποτρέπει την απώλεια οστού και μειώνει τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων, κατά 30-50% σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή οστική μάζα και οστεοπόρωση (189,396,397). Η αποτελεσματικότητα της ραλοξιφαίνης έχει αποδειχθεί για γυναίκες με οστεοπενία και δεν εξαρτάται από το επίπεδο κινδύνου κατάγματος, που αξιολογείται από το FRAX (189,398,399). Σε γυναίκες με σοβαρά κατάγματα της σπονδυλικής στήλης, κατά την έναρξη της θεραπείας, μειώθηκαν σημαντικά τα μη σπονδυλικά κατάγματα (189,396). Δεν μειώνει σημαντικά τα μη σπονδυλικά κατάγματα. Σε μελέτες, εμφάνισε σημαντική μείωση και του κινδύνου διηθητικού καρκίνου του μαστού (κατά περίπου 60%) (189,400). Γενικά, δεν έχει καμία επίδραση στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, εγκεφαλικού επεισοδίου ή καρδιαγγειακό θάνατο (189,401). Στις παρενέργειές της, αναφέρεται η σπάνια, αύξηση του βαθύ φλεβικού θρομβοεμβολισμού, συχνές εξάψεις και κράμπες των κάτω άκρων. Συνολικά, η αναλογία οφέλους-κινδύνου της ραλοξιφαίνης είναι ευνοϊκή και το φάρμακο έχει εγκριθεί ευρέως για πρόληψη και θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης (189).

Η βαζεδοξιφένη (bazedoxifene) είναι ένας άλλος SERMs που έχει εγκριθεί στην Ευρώπη, αλλά διατίθεται μόνο στην Ισπανία και τη Γερμανία. Σε κλινικές δοκιμές φάσης 3 σε γενικά υγιείς, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, η βαζεδοξιφένη αποδείχθηκε πως μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης νέου σπονδυλικού κατάγματος, με ευνοϊκές επιδράσεις στην οστική πυκνότητα, στους δείκτες ανανέωσης των οστών και το προφίλ των λιπιδίων (189,402,403). Αυτή η μελέτη αξιολόγησε και τη μακροπρόθεσμη (7ετή) αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της βαζεδοξιφένης, οι οποίες διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου (79,187). Σε μια υποομάδα γυναικών αυξημένου κινδύνου κατάγματος, η βαζεδοξιφένη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο μη σπονδυλικών καταγμάτων. Σε αντίθεση με τη ραλοξιφαίνη, η αποτελεσματικότητα της βαζεδοξιφένης εξαρτάται από το επίπεδο κινδύνου κατάγματος που αξιολογείται από το FRAX (189,404). Τα κοινά με τη ραλοξιφαίνη είναι, φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια, θρομβώσεις κυρίως των εν τω βάθει φλεβών, κράμπες στα πόδια και εξάψεις, τα οποία αναφέρθηκαν συχνότερα συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (placebo) (189,405).

Η βαζεδοξιφένη συνδυάστηκε με συζευγμένο οιστρογόνο ιπποειδών με σκοπό τη δημιουργία ενός εκλεκτικού για τον ιστό, συμπλέγματος οιστρογόνου για τη διαχείριση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων και την πρόληψη της σχετικής με την εμμηνόπαυση, οστεοπόρωσης (187,406). Μια σειρά από πέντε μελέτες φάσης III, γνωστές ως μελέτες Selective estrogen, Menopause And Response To Therapy (SMART), οδήγησαν στην έγκριση, από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και την Ευρώπη, της ημερήσιας δόσης του συνδυασμού βαζεδοξιφένης με συζευγμένο οιστρογόνο ιπποειδούς, σε 20 mg και 0,45 mg αντίστοιχα. Ο συνδυασμός αυτός βελτίωσε τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, ενώ αντιτέθηκε στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του μαστού και του ενδομητρίου, αποτρέποντας την απορρόφηση των οστών και βελτιώνοντας τα λιπιδικά προφίλ [203]. Ο συνδυασμός χορηγήθηκε για 12 μήνες σε ευρωπαϊκές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και μείωσε τους BTMs, βελτίωσε τη BMD της ΣΣ και του ισχίου καθώς και τη βαθμολογία της αγγειοκινητικής λειτουργίας, χωρίς να έχει κάποια επίδραση στον καταγματικό κίνδυνο (187,407).

Σε έμμεση σύγκριση της επίδρασης της βαζεδοξιφένης έναντι των *per os* ΔΦ, όπως οι αλενδρονάτη, ιβανδρονάτη και ρισεδρονάτη, η βαζεδοξιφένη έχει τουλάχιστον συγκρίσιμη σχετική μείωση του κινδύνου σπονδυλικού και μη κατάγματος

(187,408,409). Σε μια μετέπειτα ανάλυση, η βαζεδοξιφαίνη μείωσε τον κίνδυνο των μη σπονδυλικών καταγμάτων γυναικών με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (187,408,409).

Διφωσφονικά (Bisphosphonates)

Τα διφωσφονικά (ΔΦ) είναι σταθερά ανάλογα του πυροφωσφορικού, φέρουν δύο φωσφορικές ομάδες στο μόριο τους και χαρακτηρίζονται από τον δεσμό P-C-P. Έχει συντεθεί ποικιλία ΔΦ, οι δυνατότητες των οποίων εξαρτώνται από το μήκος και τη δομή της πλευρικής αλυσίδας. Από τις δύο πλάγιες αλυσίδες που φέρουν, η μια βοηθά στην πρόσδεση του ΔΦ στο οστόν και η άλλη καθορίζει τις φαρμακολογικές του ιδιότητες. Τα ΔΦ έχουν ισχυρή συγγένεια με τον απατίτη των οστών, η οποία αποτελεί τη βάση για την κλινική τους χρήση. Συγκεκριμένα, τα ΔΦ δρουν στους οστεοκλάστες μέσω της εκλεκτικής καθήλωσής τους στις οστικές επιφάνειες, όπου η οστεοκλαστική δραστηριότητα είναι αυξημένη. Τα ΔΦ είναι ισχυροί αναστολείς της απορρόφησης των οστών, την οποία επιτυγχάνουν μειώνοντας τη στρατολόγηση και δραστηριότητα των οστεοκλαστών και αυξάνοντας την απόπτωσή τους. Αναλυτικότερα, κατά την απορρόφηση του οστού, οι οστεοκλάστες απορροφούν με ενεργή ενδοκυττάρωση τα συνδεδεμένα με τον υδροξυαπατίτη ΔΦ με αποτέλεσμα, να κορένονται και να αποτίπτουν ή αποσύρονται (αντιοστεοκλαστική δράση) (189,410). Επιπλέον, δρουν και στην κασπάση των οστεοκλαστών, επισπεύδοντας την απόπτωσή τους (411).

Η δραστηριότητα και η χημική συγγένεια των ΔΦ με τα οστά καθορίζει την επίδρασή τους στην αναστολή της απορρόφησης των οστών, και ποικίλλει πολύ μεταξύ των διαφορετικών ενώσεων. Οι *in vitro* διαφορές δυναμικότητας εμφανίζουν μεγάλη ποικιλία, η οποία αντανακλάται και στην ποικιλία των κλινικά χρησιμοποιούμενων δόσεων (189).

Τα ΔΦ διακρίνονται σε ομάδες πρώτης, δεύτερης και τρίτης γενιάς, ανάλογα με τη χημική τροποποίηση του βασικού μορίου, το χρόνο σύνθεσης και δράσης και την αντιοστεοκλαστική ισχύ τους.

Τα ΔΦ πρώτης γενιάς (π.χ κλοδρονάτη, ετιδρονάτη και τιλουδρονάτη) συσσωρεύονται ενδοκυτταρικά στους οστεοκλάστες και προκαλούν απόπτωση αυτών. Τα νεότερα ΔΦ που περιέχουν άζωτο (π.χ. αλεδρονάτη, ιμπαδρονάτη, παμιδρονάτη, ριζεδρονάτη, ζολεδρονάτη) παρεμβαίνουν στην οδό του μεβαλονικού οξέος και αναστέλλουν τη στρατολόγηση και λειτουργία των οστεοκλαστών.

Τα απλά, 1ης γενιάς ΔΦ (πλάγια αλυσίδα αλκυλίου), όπως η χλωδρονάτη και η ετιδρονάτη, δεν περιέχουν αμινομάδες και μοιάζουν περισσότερο με το πυροφωσφορικό οξύ. Μεταβολίζονται για να σχηματίσουν κυτταροτοξικά ανάλογα ATP στα οποία η ομάδα P-O-P αντικαθίσταται από την ομάδα P-C-P των διφωσφονικών.

Η ετιδρονάτη, όπως και η κλοδρονάτη, θεωρούνται αδύναμα ΔΦ. Η ετιδρονάτη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα σπονδυλικά κατάγματα για όσο διαρκεί η θεραπεία, χωρίς σημαντική επίδραση στα μη σπονδυλικά κατάγματα (189,412). Έτσι, στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες δεν θεωρείται φάρμακο πρώτης γραμμής για την οστεοπόρωση. Η κλοδρονάτη, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο σπονδυλικών και μη καταγμάτων σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (189,413,414). Έχει άδεια χρήσης για την οστεοπόρωση σε λίγες μόνο χώρες, αλλά διατίθεται ευρέως για τη θεραπεία της νεοπλασματικής νόσου των οστών.

Παγκοσμίως, τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα ΔΦ άλατα είναι η αλεδρονάτη (2ης γενιάς, αμινοδιφωσφονικά) των 70 mg μία φορά την εβδομάδα και η ριζεδρονάτη (3ης γενιάς, κυκλικές πλάγιες αλυσίδες) των 35 mg, χορηγούμενη επίσης μία φορά την εβδομάδα (189).

Τα αμινοδιφωσφονικά (nitrogen-containing bisphosphonates, NBPs) περιέχουν άτομο αζώτου, είτε σε μια αλκυλομάδα είτε μέσα σε ετεροκυκλική δομή και αποτελούν συνθετικά παράγωγα του πυροφωσφορικού, στον P-O-P δεσμό του οποίου το οξυγόνο αντικαθίσταται με άνθρακα (P-C-P). Τα NBPs αναστέλλουν την αδενοσινωτριφωσφατάση (ATPase) και τροποποιούν τον κυτταροσκελετό. Συγκεκριμένα, τα NBPs αναστέλλουν το στάδιο της σύνθεσης του πυροφωσφορικού φαρνεσυλίου στη μεταβολική οδό του μεβαλονικού οξέος, τροποποιώντας την ισοπρενυλίωση των πρωτεϊνών την οποία συνδέουν με την τριφωσφορική γουανοσίνη (189).

Τα ΔΦ στο σύνολό τους θεωρούνται ασφαλή. Τα *per os* ΔΦ σχετίζονται με ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές και ορισμένα (αλενδρονάτη και παμιδρονάτη), πιο σπάνια, με οισοφαγίτιδα (189). Μεταξύ των ΔΦ, το ζολεδρονικό οξύ έχει την υψηλότερη πιθανότητα να προκαλέσει γαστρεντερικές διαταραχές, πιθανώς σχετιζόμενες με ναυτία (187,415). Ουκ ολίγα στοιχεία υποστηρίζουν ότι γεννόσημα σκευάσματα της αλενδρονάτης είναι λιγότερο ανεκτά, με αποτέλεσμα σημαντικά χαμηλότερη προσήλωση στη θεραπεία και κατ' επέκταση, αποτελεσματικότητα (187,416). Άλλα πάλι *in vivo* NBPs μπορεί να προκαλέσουν μια παροδική, οξεία αντίδραση με πυρετό και πόνο στα οστά και στους μυς (189,417). Σε καρκινοπαθείς ή σε θεραπείες μεγάλης διάρκειας, έχει περιγραφεί οστεονέκρωση της γνάθου, ιδιαίτερα μετά από υψηλές δόσεις ενδοφλέβιας παμιδρονάτης ή ζολεδρονάτης στους πρώτους (187,418–421). Ερευνάται ακόμη πιθανή συσχέτισή τους με κολπική μαρμαρυγή, καρκίνο του οισοφάγου, άτυπα υποτροχανθήρια κατάγματα ή, και με χαμηλότερους κινδύνους θνησιμότητας και καρκίνου (189,422–426). Η αναλογία κινδύνου-οφέλους παραμένει ευνοϊκή για τη χρήση ΔΦ στην πρόληψη καταγμάτων (427).

Στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση χρησιμοποιούνται αρχικά, στις περισσότερες περιπτώσεις, τα από του στόματος ΔΦ (αλενδρονάτη, ρισεδρονάτη και ιβανδρονάτη). Για γυναίκες στις οποίες αντενδείκνυνται ή έχουν δυσανεξία σε αυτά, καταλληλότερες εναλλακτικές λύσεις αποτελούν η ενδοφλέβια χορήγησή τους ή η δεινιδομάρμη. Η ραλοξιφαίνη ή ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, αποτελούν πρόσθετες επιλογές (383).

Δεινιδομάρμη (Denosumab)

Η δεινιδομάρμη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο αντίσωμα που συνδέεται ειδικά με το RANKL με πολύ υψηλή συγγένεια, αποτρέποντας την αλληλεπίδρασή του με τον υποδοχέα RANK (189,428). Ο ενεργοποιητής του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (Receptor Activator of Nuclear factor. NF-κΒ, RANK), ο συνδότης του RANKL, ένα μέλος της υπερικογένειας του παράγοντα νέκρωσης όγκου, και η οστεοπροτεγερίνη (OPG), η οποία δρα ως υποδοχέας αναστολής του RANKL, αποτελούν κρίσιμα μόρια για τη διαφοροποίηση, ενεργοποίηση και επιβίωση των οστεοκλαστών.

Η υποδόρια χορήγηση 60 mg δεινιδομάρμης σε μετεμμηνοπαυσιακές οστεοπορωτικές γυναίκες, κάθε 6 μήνες, μείωσε κατά 68 % την εμφάνιση νέων σπονδυλικών καταγμάτων μετά από 3 χρόνια. Η συχνότητα εμφάνισης κλινικών σπονδυλικών καταγμάτων μειώθηκε επίσης κατά 69%. Η συχνότητα των μη σπονδυλικών καταγμάτων μειώθηκε κατά 20% και των καταγμάτων ισχίου κατά 40% (189,429). Σε 7ετή συνεχή χορήγηση δεινιδομάρμης παρατηρήθηκε μετά το 3^ο έτος περαιτέρω μείωση του ρυθμού των μη σπονδυλικών καταγμάτων, η οποία ήταν σημαντική μετά το 4^ο έτος. Ο βαθμός στον οποίο η δεινιδομάρμη μειώνει περαιτέρω

τον κίνδυνο μη σπονδυλικών καταγμάτων φαίνεται να επηρεάζεται από την πυκνότητα των οστών του ισχίου που επιτυγχάνεται με την αρχική θεραπεία (187,430). Οι επιδράσεις της δеноσουμάμπης στον κίνδυνο κατάγματος έχουν ιδιαίτερη σημασία για ασθενείς με υψηλή πιθανότητα κατάγματος (189,431).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η διακοπή της δеноσουμάμπης πρέπει να συνοδεύεται από την έναρξη άλλης αντιοστεοπορωτικής αγωγής, όπως αυτή με ΔΦ (21,383). Σε διαφορετική περίπτωση, καταγράφεται ταχεία αντιστάθμιση της δράσης της:

- ✓ σε μία μελέτη, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της θεραπείας, παρατηρήθηκε γρήγορη μείωση της BMD στις τιμές αναφοράς μέσα σε διάστημα 12-18 μηνών (21,187,432).
- ✓ στην ίδια μελέτη, σημειώθηκε αύξηση των BTMs πάνω από τα αρχικά επίπεδα, και επιστροφή αυτών στις τιμές αναφοράς, εντός ενός έως δύο έτη μετά τη διακοπή της θεραπείας (187,432),
- ✓ ανάκαμψη του ρυθμού σπονδυλικών καταγμάτων, και πιθανός υψηλός κίνδυνος εμφάνισης πολλαπλών σπονδυλικών καταγμάτων (21,383). Σε σχέση με ομάδα που έλαβε εικονικό-placebo φάρμακο, η ομάδα της δеноσουμάμπης εμφάνισε σε υψηλότερο ποσοστό πολλαπλά σπονδυλικά κατάγματα μετά τη διακοπή της θεραπείας, αύξηση η οποία δεν αναφέρθηκε και για τα μη σπονδυλικά κατάγματα (187,433,434).

Μετά από 10ετή χορήγηση δеноσουμάμπης η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών έτεινε να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου, ενώ τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν σταθερά: άτυπα κατάγματα μηριαίου και οστεονέκρωση της γνάθου (187,435). Σε άλλη μελέτη αναφέρθηκαν, σε μη σημαντικό βαθμό, συμβάντα σχετικά με μόλυνση, νεοπλασία διακοπής της μελέτης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και θανάτου (187,436).

Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (Hormone replacement therapy, HRT)

Τα οιστρογόνα μειώνουν την αυξημένη οστική ανακατασκευή που προκαλεί η εμμηνόπαυση και αποτρέπουν την απώλεια οστού, ανεξάρτητα από την ηλικία και τη διάρκεια της θεραπείας. Όμως, όταν η θεραπεία αντικατάστασης ορμονών (HRT) σταματήσει, η απώλεια οστού συνεχίζεται με τον ίδιο ρυθμό όπως μετά εμμηνόπαυση και ο ρυθμός οστικής απώλειας επανέρχεται στα προ της θεραπείας επίπεδα, αλλά ωστόσο παραμένει αναμφισβήτητα για αρκετά χρόνια η προστασία που παρέχει από κατάγματα, εφόσον χορηγείται τα πρώτα μετεμμηνοπαυσιακά χρόνια (189,437,438). [230, 231].

Η Women's Health Initiative υποστηρίζει ότι οι μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι της HRT υπερτερούν των οφελών. Σε μεγάλη ομάδα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών στην έκτη δεκαετία της ζωής τους, η συνδυασμένη χρήση συζευγμένων οιστρογόνων και μεδροξυπρογεστερόνης συσχετίστηκε με 30% αύξηση του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (CHD) και καρκίνου του μαστού, με 40% αύξηση του κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου και με μια μικρή αύξηση του κινδύνου άνοιας (426,439–441). Παράλληλα, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών όσον αφορά την υγεία, όπως είναι διαταραχές του ύπνου [189,442]. Άλλοι πάλι υποστηρίζουν ότι τα οφέλη της HRT υπερτερούν των κινδύνων

σε νεότερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή, ότι η HRT δεν σχετίζεται με θνησιμότητα από καρκίνο, καρδιαγγειακό ή άλλο κίνδυνο (187,189,443–445). Στις περισσότερες χώρες, η HRT συνιστάται μόνο για κλιμακτηρικά συμπτώματα, στην ελάχιστη δυνατή δόση και για περιορισμένο χρονικό διάστημα (189).

Πεπτίδια της οικογένειας παραθυρεοειδών ορμονών (Peptides of the parathyroid hormone family)

Η συνεχής ενδογενής παραγωγή ή η εξωγενής χορήγηση, παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH), μπορεί να έχει ως επακόλουθο επιβλαβείς συνέπειες για τον σκελετό, ιδιαίτερα το φλοιώδες οστό (189). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή του μεταβολισμού του ασβεστίου και του φωσφόρου στα οστά και τους νεφρούς. Συγκεκριμένα, η PTH διεγείρει τη λειτουργία των οστεοβλαστών, αυξάνει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και την επανααπορρόφησή του από το νεφρικό σωληνάριο (446). Ωστόσο, διαλείπουσα χορήγηση PTH (π.χ. καθημερινή χορήγηση με υποδόριες ενέσεις) αυξάνει τον αριθμό και τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών, οδηγώντας σε αύξηση της οστικής μάζας και βελτίωση της σκελετικής αρχιτεκτονικής τόσο στο σπογγώδες όσο και στο φλοιώδες οστό (189).

Η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη παραθορμόνη, η οποία είναι πανομοιότυπη με το πλήρους μήκους πολυπεπτίδιο 84 αμινοξέων της ενδογενούς παραθορμόνης (αμινοξέα 1-84), καθώς και ένα ανασυνδυασμένο τμήμα της ενδογενούς παραθορμόνης, η τεριπαρατίδη (αλληλουχία των αμινοξέων 1-34), χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Η χορήγησή τους μειώνει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης των σπονδυλικών καταγμάτων (189,383). Στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, η τεριπαρατίδη προτιμάται σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο κατάγματος (383). Η τεριπαρατίδη αποδείχθηκε ότι επηρεάζει και τα μη σπονδυλικά κατάγματα και η σχετική ευεργετική επίδρασή της παραμένει για έως και 30 μήνες μετά τη διακοπή της (189,447). Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας με τεριπαρατίδη είναι 24 μήνες με ημερήσια δόση 20 µg υποδορίως. Η τεριπαρατίδη αποτελεί φάρμακο πρώτης επιλογής για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (Βαθμός Α) (21). Η χρήση της συστήνεται ιδιαίτερος σε άτομα υψηλού κινδύνου για σπονδυλικό κάταγμα (187,448).

Σε ασθενείς με φυσιολογικές συγκεντρώσεις ασβεστίου, παρατηρήθηκαν ελαφρές και παροδικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων του ασβεστίου στον ορό, μετά την ενέσιμη χορήγηση PTH ή τεριπαρατίδης. Ναυτία, πόνος στα άκρα, πονοκέφαλος και ζάλη είναι οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ασθενών που έλαβαν PTH ή τεριπαρατίδη. Η χορήγηση των πεπτιδίων της οικογένειας PTH αντενδείκνυται σε παθήσεις που χαρακτηρίζονται από ασυνήθιστα αυξημένη οστική ανακατασκευή, όπως πχ προϋπάρχουσα υπερασβεσταιμία καθώς και σε περιπτώσεις σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (189).

Ρανελικό στρόντιο (Strontium ranelate)

Το ρανελικό στρόντιο έχει καταχωρηθεί και διατίθεται στο εμπόριο για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης και τη μείωση του κινδύνου καταγμάτων ΣΣ και ισχίου. Το ρανελικό στρόντιο μειώνει τον ρυθμό των καταγμάτων σε παρόμοιο βαθμό με τα *per os* ΔΦ (189,449,450). Θεωρείται ότι έχει διπλή δράση

[αυξάνει την εναπόθεση νέου οστού από τους οστεοβλάστες και μειώνει την απορρόφηση των οστών από τους οστεοκλάστες (dual action bone agent, DABA)], αλλά ο ακριβής μηχανισμός δράσης του στους ανθρώπους παραμένει ασαφής (189,389).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται με τη χορήγησή του είναι συνήθως ήπιες και παροδικές. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ναυτία και η διάρροια, που συμβαίνουν γενικά στην αρχή της θεραπείας και συνήθως εξαφανίζονται μετά τον τρίτο μήνα αυτής. Αναφέρθηκε ακόμη αύξηση της συχνότητας εμφάνισης φλεβικού θρομβοεμβολισμού (VTE) με αποτέλεσμα να αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό θρομβοφλεβίτιδας και σε υψηλό κίνδυνο για VTE, όπως σε παρατεταμένη ακινητοποίηση χωρίς τη λήψη κατάλληλων προληπτικών μέτρων (189,451). Σε άλλη μεταγενέστερη μελέτη, οι χρήστες ρανελικού στρόντιου δεν παρουσίασαν μεγαλύτερο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν αλενδρονάτη (452,453).

Μετά την κυκλοφορία του ρανελικού στρόντιου, αναφέρθηκαν περιπτώσεις αντίδρασης στο φάρμακο με συμπτώματα εωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (189,454). Δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμη μια αιτιολογική σύνδεση, καθώς το στρόντιο είναι ένα ιχνοστοιχείο που υπάρχει φυσικά στο ανθρώπινο σώμα και το ρανελικό οξύ απορροφάται ελάχιστα. Λόγω της πιθανής θνησιμότητας που συνδέεται με αυτό το σύνδρομο, είναι σημαντικό να διακοπεί αμέσως η χορήγηση του ρανελικού στρόντιου και άλλης ταυτόχρονης θεραπείας, σε περίπτωση εμφάνισης ύποπτων σοβαρών δερματικών διαταραχών εντός 2 μηνών από την έναρξη της θεραπείας (189,455). Το ρανελικό στρόντιο αυτή τη στιγμή δεν έχει έγκριση από τον Ευρωπαϊκό ή Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων (EMA, FDA) αλλά χρησιμοποιείται σε αρκετές χώρες συμπεριλαμβανομένου και του Ηνωμένου Βασιλείου (Aristo) (454,456).

Καλσιτονίνη (Calcitonin)

Η καλσιτονίνη είναι μια ενδογενής πολυπεπτιδική ορμόνη που αναστέλλει την οστεοκλαστική απορρόφηση των οστών (189,457). Χρησιμοποιείται και η καλσιτονίνη σολομού, η οποία είναι περίπου 40-50 φορές πιο ισχυρή από την αντίστοιχη ανθρώπινη (189,458).

Η καλσιτονίνη προκαλεί μέτρια αύξηση της οστικής πυκνότητας της ΟΜΣΣ και του αντιβραχίου (189,459,460). Υπάρχει πιθανότητα η καλσιτονίνη να μειώνει τον κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος ενώ η επίδρασή της στα μη σπονδυλικά κατάγματα παραμένει διφορούμενη (189,460–462). Η καλσιτονίνη έχει αναλγητική δράση σε γυναίκες με οξύ σπονδυλικό κάταγμα, το οποίο φαίνεται να είναι ανεξάρτητο από την επίδρασή της στην οστεοκλαστική απορρόφηση (189,458).

Η καλσιτονίνη εκτός από ενέσιμα χορηγείται και ενδορινικά. Το υψηλό κόστος της για ενδορινική χρήση και οι επαναλαμβανόμενες ενέσεις, αποκλείουν τη μακροχρόνια χρήση καλσιτονίνης ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την οστεοπόρωση. Οι αναλγητικές της ιδιότητες ωστόσο, την καθιστούν μια ενδιαφέρουσα επιλογή για τον οξύ πόνο που έπεται κατάγματος της σπονδυλικής στήλης (189).

Παράγωγα βιταμίνης D

Η αλφακαλσιδόλη (1-OH-D₃, alfacalcidol) είναι ένα συνθετικό ανάλογο, προφάρμακο, της ορμόνης καλσιτριόλη(1,25-(OH)₂-D₃, calcitriol). Η αλφακαλσιδόλη μεταβολίζεται σε καλσιτριόλη μέσω της 25-υδροξυλίωσής της στο ήπαρ (189). Η καλσιτριόλη είναι ο κύριος δραστικός μεταβολίτης της βιταμίνης D και ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες ρύθμισης της ομοιοστασίας ασβεστίου και φωσφόρου. Έτσι, η αλφακαλσιδόλη προσφέρει στον οργανισμό ικανά επίπεδα ανακυκλούμενης καλσιτριόλης και κατ' επέκταση, αυξάνει την εντερική απορρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου, προάγει την προσθήκη μετάλλων στα οστά, μειώνει τα επίπεδα παραθυρεοειδικών ορμονών στο πλάσμα του αίματος και την οστική απορρόφηση, με αποτέλεσμα να καταπραΰνονται ο οστικός και μυϊκός πόνος. Η αλφακαλσιδόλη προσφέρει την ορμόνη χωρίς το σημαντικό κίνδυνο υπερασβεστιαμίας ή/και υπερασβεστιουρίας που μπορεί να προκαλέσει (463,464). Είναι δε, λιγότερο ισχυρή από την καλσιτριόλη (189).

Τόσο η αλφακαλσιδόλη όσο και η καλσιτριόλη χρησιμοποιούνται σε ορισμένες χώρες για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Αρκετές, αλλά όχι όλες οι μελέτες, δείχνουν μείωση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων (189,465–467). Οι επιδράσεις αλφακαλσιδόλης και καλσιτριόλης στην οστική πυκνότητα μελετήθηκαν λιγότερο. Μερικές αναφορές έδειξαν ότι δρουν άμεσα στη μυϊκή ισχύ και μειώνουν την πιθανότητα πτώσης σε ηλικιωμένα άτομα (189,468).

Το κύριο πρόβλημα με τη χρήση των παραγώγων της βιταμίνης D παραμένει ο κίνδυνος υπερασβεστιαμίας και υπερασβεστιουρίας. Ως εκ τούτου, απαιτείται συχνή παρακολούθηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου στον ορό, και πιθανώς και στα ούρα των ασθενών που λαμβάνουν τα παράγωγά της (189).

Νεότερες θεραπείες

Κάποια νεότερα ή υπό έρευνα φάρμακα για την θεραπεία της οστεοπόρωσης αποτελούν η ρομοσοζουμάμπη (romosozumab), η οντανασατίμπη (odanacatib), και η αμπαλοπαρατίδη (abaloparatide) (21,469).

Η **ρομοσοζουμάμπη** είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της πρωτεΐνης σκληροστίνη, η οποία παράγεται από τα οστεοκύτταρα και αναστέλλει τον οστικό σχηματισμό μέσω αναστολής του Wnt σηματοδοτικού μονοπατιού.

Στις 9 Δεκεμβρίου 2019, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων αποφάσισε ότι τα οφέλη της ρομοσοζουμάμπης (Evenity[®]) υπερτερούν των κινδύνων που απορρέουν από τη χρήση της, την ενέκρινε και χορήγησε άδεια κυκλοφορίας, με ισχύ σε ολόκληρη την ΕΕ, για τη θεραπεία σοβαρής οστεοπόρωσης μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με υψηλό κίνδυνο κατάγματος. Η ρομοσοζουμάμπη χορηγείται με δύο υποδόριες ενέσεις, σε διαφορετικά σημεία του σώματος (210 mg συνολικά), μία φορά το μήνα και για 12 μήνες (470).

Σχετικές μελέτες έδειξαν αύξηση της ογκομετρικής BMD (volumetric BMD) στο σπογγώδες και στο φλοιώδες οστό της ΟΜΣΣ και στο σπογγώδες οστό του ισχίου και μεγαλύτερη μηχανική ισχύ σε σχέση με τη τεριπαρατίδη, μάλλον λόγω της επιπρόσθετης αντικαταβολικής δράσης της ρομοσοζουμάμπης (469,471,472).

Σε σχέση με τον καταγματικό κίνδυνο μελέτες παρουσιάζουν τη ρομοσοζουμάμπη να μειώνει στατιστικά σημαντικά τα νέα σπονδυλικά κατάγματα (469,473). Μελέτη των Liu Y κ.ά για την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση έδειξε σημαντική μείωση του κινδύνου και των μη σπονδυλικών καταγμάτων και των καταγμάτων ισχίου (469,474). Σε άλλες μελέτες, η χορήγηση της ρομοσοζουμάμπης (Evenity®) για 12 μήνες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, έδειξε ότι μειώνει τον αριθμό των νέων καταγμάτων τόσο σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (placebo) όσο και σε σύγκριση με την αλενδρονάτη. Στην πρώτη περίπτωση, την θεραπεία της ρομοσοζουμάμπης ακολούθησε αυτή της δενοσουμάμπης και τα οφέλη της διατηρήθηκαν/ 24 μήνες. Στη δεύτερη μελέτη, η θεραπεία συντήρησης με αλενδρονάτη συγκρίθηκε με τη συνεχή θεραπεία με αλενδρονάτη, με τα ίδια αποτελέσματα στους 24 μήνες: μείωση του αριθμού των νέων σπονδυλικών καταγμάτων και συνέχιση της διατήρησης των οφελών κατά τη διάρκεια των 12 μηνών συντήρησης της αλενδρονάτης. Στην πρώτη ομάδα που έλαβε θεραπεία με ρομοσοζουμάμπη το σύνολο των καταγμάτων διατηρήθηκε μικρότερο και μετά από περίπου 33 μήνες (470).

Όσον αφορά ανεπιθύμητες ενέργειες, η ρομοσοζουμάμπη μπορεί να προκαλέσει αύξηση των καρδιαγγειακών επεισοδίων, υπερευαισθησία και ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι αυτής, υπασβεστιαμία, ρινοφαρυγγίτιδα, αρθραλγία και πιο σπάνια σοβαρές λοιμώξεις, οστεονέκρωση της κάτω γνάθου και άτυπα κατάγματα του μηριαίου, σε ποσοστά παρόμοια όμως με τα υπόλοιπα αντιοστεοκλαστικά φάρμακα (469,475,476). Λόγω των σοβαρών επιπτώσεων στο καρδιαγγειακό σύστημα, όπως είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου (καρδιακή προσβολή) και το εγκεφαλικό επεισόδιο, το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν ήδη υποστεί καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό (476). Επειδή η ρομοσοζουμάμπη αποτελεί παράγοντα σχηματισμού των οστών και ενεργοποιητή της Wnt σηματοδότησης, έχουν εγερθεί ερωτήματα αναφορικά με κίνδυνο καρκινογένεσης (469).

Η οντανασατίμπη, είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της καθεψίνης K, ο οποίος ερευνήθηκε για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης και των μεταστάσεων στα οστά (477). Η καθεψίνη K εκκρίνεται από ώριμους οστεοκλάστες για να αποικοδομήσει τις πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας του οστού, συμπεριλαμβανομένου του κολλαγόνου τύπου 1 (478–480). Εννοιολογικά, η επιλεκτική αναστολή της καθεψίνης K στους οστεοκλάστες μειώνει την απορροφητική τους δράση αλλά διατηρεί την ακεραιότητά τους, επιτρέποντας την παρακρινική σηματοδότηση των οστεοβλαστών (478,479). Η προαναφερθείσα επιλεκτική αναστολή, πιστεύεται ότι οδηγεί στην ακέραη λειτουργία των οστεοβλαστών, σε αντίθεση με άλλα αντι-απορροφητικά φάρμακα που μειώνουν ταυτόχρονα τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών. Αυτή η διατήρηση της διακυτταρικής επικοινωνίας μπορεί επίσης να μειώνει τον κίνδυνο οστεονέκρωσης της γνάθου. Σε αντίθεση με τη μπαλικατίμπη (balicatib, AAE581) και τη ρελακατίμπη (relacatib), των οποίων τα προγράμματα ανάπτυξης φαρμάκων σταμάτησαν λόγω δερματικών παρενεργειών που σχετίζονται με τη περιορισμένη ειδικότητα φαρμάκων, οι πιο ειδικοί αναστολείς της καθεψίνης K, ONO-5334 και οντανασατίμπη υποβλήθηκαν σε κλινικές δοκιμές (478,481).

Σε μελέτη φάσης 2, η θεραπεία από του στόματος με χορήγηση 50 mg οντανασατίμπης σε εβδομαδιαία συχνότητα, για διάστημα έως 8 χρόνια σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα (BMD), είχε ως αποτέλεσμα

συνεχιζόμενες ή διατηρούμενες αυξήσεις της BMD σε πολλαπλά σημεία. Οι δείκτες επαναρρόφησης των οστών παρέμειναν μειωμένοι, χωρίς να παρατηρείται σημαντική αλλαγή στους δείκτες σχηματισμού οστού. Η θεραπεία με οντανασατίμπη για 8 χρόνια ήταν καλά ανεκτή (482). Σε άλλη τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, 24μηνιαία μελέτη φάσης 2, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που είχαν προηγουμένως λάβει αλενδρονάτη για διάστημα ίσο ή μεγαλύτερο των ≥ 3 ετών, χορηγήθηκε οντανασατίμπη στο ίδιο με πριν δοσολογικό σχήμα. Στην ομάδα που έλαβε την οντανασατίμπη, η BMD ήταν σημαντικά διαφορετική στον αυχένα του μηριαίου, στον τροchanτήρα, στο ολικό ισχίο και της οσφυϊκής μοίρας στους 24 μήνες, μειώθηκε σημαντικά το κλάσμα των N-τελοπεπτιδίων του κολλαγόνου τύπου 1 στο ούρο προς τη κρεατινίνη, αύξησε σημαντικά το N-τερματικό προπεπτιδίο ορού κολλαγόνου τύπου 1 του ορού, ενώ αυξήθηκαν και τα C-τελοπεπτιδία κολλαγόνου τύπου 1 στον ορό αυξήθηκαν απροσδόκητα με θεραπεία ODN. Δεν παρατηρήθηκε κάποια διαφορά όσον αφορά την ασφάλεια του φαρμάκου μεταξύ των ομάδων (478,483).

Σε άλλη, διεθνή, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, 2ετή μελέτη φάσης 3, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η οντανασατίμπη βελτίωσε την ογκομετρική BMD στο δοκιδωτό, στο φλοιώδες και σε ολόκληρο οστό και τη περιεκτικότητά του σε μέταλλα (bone mineral content, BMC) σε όλες τις περιοχές του μηρού σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Ο όγκος και το πάχος του φλοιού αυξήθηκε σημαντικά σε όλες τις περιοχές, εκτός από τον αυχένα του μηριαίου. Η αύξηση του όγκου του φλοιού και της BMC παραλληλίζει την αύξηση της ογκομετρικής BMD του φλοιώδους οστού, καταδεικνύοντας μια συνεπή επίδραση της οντανασατίμπης στο φλοιώδες οστό. Το μισό του απόλυτου κέρδους της BMC εμφανίστηκε στο φλοιώδες οστό (469,484). Σε τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, καθοδηγούμενη από συμβάντα μελέτη φάσης 3, (LOFT; NCT00529373) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, η οντανασατίμπη είχε σημαντική αποτελεσματικότητα κατά των καταγμάτων, η οποία μελέτη όμως τερματίστηκε λόγω αυξημένου κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου (478,485–488). Σε όλες τις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα διατροφικά συμπληρώματα βιταμίνης D και ασβεστίου και στις δύο ομάδες (478).

Μετά από μακροχρόνια χορήγηση οντανασατίμπης αναφέρθηκε περίπτωση μιας γυναίκας η οποία παρουσίασε πολλαπλά (πέντε) σπονδυλικά κατάγματα, σε χρονικό διάστημα περίξ των 8 μηνών, μετά την διακοπή της (478,489). Η DEXA παρουσίασε μείωση της BMD και ουσιαστική μείωση στο TBS μετά τη διακοπή της θεραπείας ενώ ο εργαστηριακός έλεγχος δεν αποκάλυψε δευτερογενή αιτία απώλειας οστού (478).

Σημειώνεται ότι δεν εντοπίστηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική της οντανασατίμπης, και στη μεταξύ τους σχέση, ανάμεσα σε ηλικιωμένους άνδρες και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ακόμη, η οντανασατίμπη χρησιμοποιείται στην οστεοπόρωση σε παιδιά και σε συνδυασμό με (D3) χοληκαλσιφερόλη (odanacatib / colecalciferol) (395,490).

Παρ' όλα αυτά, η γνώση που απορρέει από τη χρήση της οντανασατίμπης αποτελεί απόδειξη της θεωρίας ότι τα οστεοκλαστικά ένζυμα μπορούν να ανασταλούν ισχυρά. Μελλοντικά, μικρά μόρια και θεραπείες μικρής παρέμβασης, βασισμένες στο RNA, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν κατά προσφάτως αναγνωρισμένων οστεοκλαστικών ενζύμων (478).

Η **αμπαλοπααρατίδη** αποτελεί ένα συνθετικό πεπτιδίο, ανάλογο πεπτιδίου σχετικού με την παραθορμόνη (parathyroid hormone-related peptide, PTHrP) και

εκλεκτικό ενεργοποιητή του μονοπατιού της PTH. Η αμπαλοπαρατίδη χορηγείται στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, όταν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κατάγματος. Γίνονται προσπάθειες για την επίτευξη διαδερμικής χορήγησής της (21,469).

Συγκρινόμενη με την τεριπαρατίδη, η αμπαλοπαρατίδη προκαλεί μια μάλλον πιο παροδική επίδραση στον υποδοχέα τύπου I της PTH και επομένως καλύτερη αναβολική δράση (469,491). Επίσης φαίνεται να έχει ασθενέστερη επίδραση στους δείκτες οστικής ανακατασκευής και ενδεχομένως μια πιο μέτρια επίδραση στην οστική απορρόφηση, που μπορεί να αποτελεί πλεονέκτημα έναντι της τεριπαρατίδης (469,492). Το μέγιστο χρονικό διάστημα χορήγησής της είναι και για αυτή τα 2έτη.

Η αποτελεσματικότητα της αμπαλοπαρατίδης ήταν παρόμοια σε όλες τις εθνικότητες και γεωγραφικές περιοχές (469,493). Μελέτες την έχουν συσχετίσει με δοσοεξαρτώμενη αύξηση της BMD στην ΟΜΣΣ, στον αυχένα του μηριαίου και το ολικό ισχίο, με την τελευταία να είναι μεγαλύτερη από την αντίστοιχη που επιτεύχθηκε με την τεριπαρατίδη, βελτίωση της μικροαρχιτεκτονικής βάση TBS, και με μείωση της συχνότητας σπονδυλικών και μη καταγμάτων (469,492,494–496). Η αποτελεσματικότητά της όμως στα μη σπονδυλικά κατάγματα δεν είναι στατιστικά σημαντική (470). Η προκαλούμενη μείωση του καταγματικού κινδύνου φαίνεται να είναι ανεξάρτητη τόσο των παραγόντων κινδύνου για οστεοπόρωση όσο και του αρχικού καταγματικού κινδύνου, όπως αυτός υπολογίστηκε με το FRAX (469,497).

Στις ανεπιθύμητες παρενέργειες της αμπαλοπαρατίδης περιλαμβάνονται (που μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) η υπερασβεστιουρία (υψηλά επίπεδα ασβεστίου στα ούρα) και η ζάλη. Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα) είναι πόνος στην πλάτη, ναυτία, πονοκέφαλος, πόνος στις αρθρώσεις, υψηλή αρτηριακή πίεση, αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης και αίσθημα παλμών. Παρατηρήθηκε μια δοσοεξαρτώμενη σημαντική αύξηση του μέσου καρδιακού ρυθμού μετά την ενέσιμη χορήγησή της, η οποία παρέμεινε για περισσότερο από 12 ώρες. Αυτή η αξιοσημείωτη αύξηση του καρδιακού ρυθμού πιθανότατα προκαλείται μέσω περιφερικής αγγειοδιαστολής και άμεσης χρονοτροπικής επίδρασης στα καρδιομυοκύτταρα, όπως υποδεικνύεται από μη κλινικές μελέτες. Επιπλέον, στην Ευρώπη, όπως και στις ΗΠΑ, οι αναβολικοί παράγοντες, όπως η αμπαλοπαρατίδη, συνιστούν φάρμακα δεύτερης γραμμής. Συνεπώς, η χορήγησή της αποσκοπεί περισσότερο σε ευπαθή πληθυσμό ο οποίος αναμένεται να είναι περισσότερο ευάλωτος με συνυπάρχοντα καρδιαγγειακά νοσήματα. Αυτός ο κίνδυνος ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων, που σχετίζονται με την αύξηση του καρδιακού ρυθμού σε έναν πραγματικό πληθυσμό οστεοπόρωσης, δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Συμπερασματικά, λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς και τους πιθανούς κινδύνους που συνδέονται με την αύξηση του καρδιακού ρυθμού, η αποτελεσματικότητα της αμπαλοπαρατίδης δεν θεωρείται αποδεδειγμένη σε τέτοιο βαθμό που να υπερτερεί των κινδύνων στον προτεινόμενο πληθυσμό-στόχο (470).

Πίνακας 18. Νεότερα φάρμακα θεραπείας της οστεοπόρωσης.

Δραστική ουσία	Κατάσταση	Χορήγηση	Κύρια δράση	Ποσοστό μείωσης
				σπονδυλικών καταγμάτων

Ρομοσοζουμάμπη (μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της πρωτεΐνης σκληροστίνη)	εγκρίθηκε	210 mg/μήνα, υποδόρια	μικτή (αναβολική, αντιαπορροφητική)	73%
Οντανασατίμπη (εκλεκτικός αναστολέας της καθεψίνης K)	τερματίστηκε	50 mg/εβδομάδα, από του στόματος	αντιαπορροφητική	54%
Αμπαλοπαράτιδη (συνθετικό ανάλογο πεπτιδίου σχετικού με την παραθορμόνη)	εγκρίθηκε	80 mg/ημέρα, υποδόρια	αναβολική	86%

Συνδυαστική θεραπεία

Η συνδυαστική θεραπεία περιλαμβάνει την ταυτόχρονη ή η διαδοχική χρήση ενώσεων που μοιράζονται τον ίδιο τρόπο δράσης (π.χ. δύο ή περισσότερους αναστολείς της απορρόφησης των οστών) ή παραγόντων με διαφορετικές δραστηριότητες (π.χ. ένας αναστολέας της απορρόφησης με έναν αναβολικό παράγοντα). Υπάρχουν δεδομένα που υποδηλώνουν ότι η χορήγηση ενός αναστολέα της απορρόφησης (ΔΦ ή SERMs) μετά τη θεραπεία με ανάλογα της PTH διατηρεί ή ενισχύει το σκελετικό όφελος που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της αναβολικής θεραπείας (189,498,499).

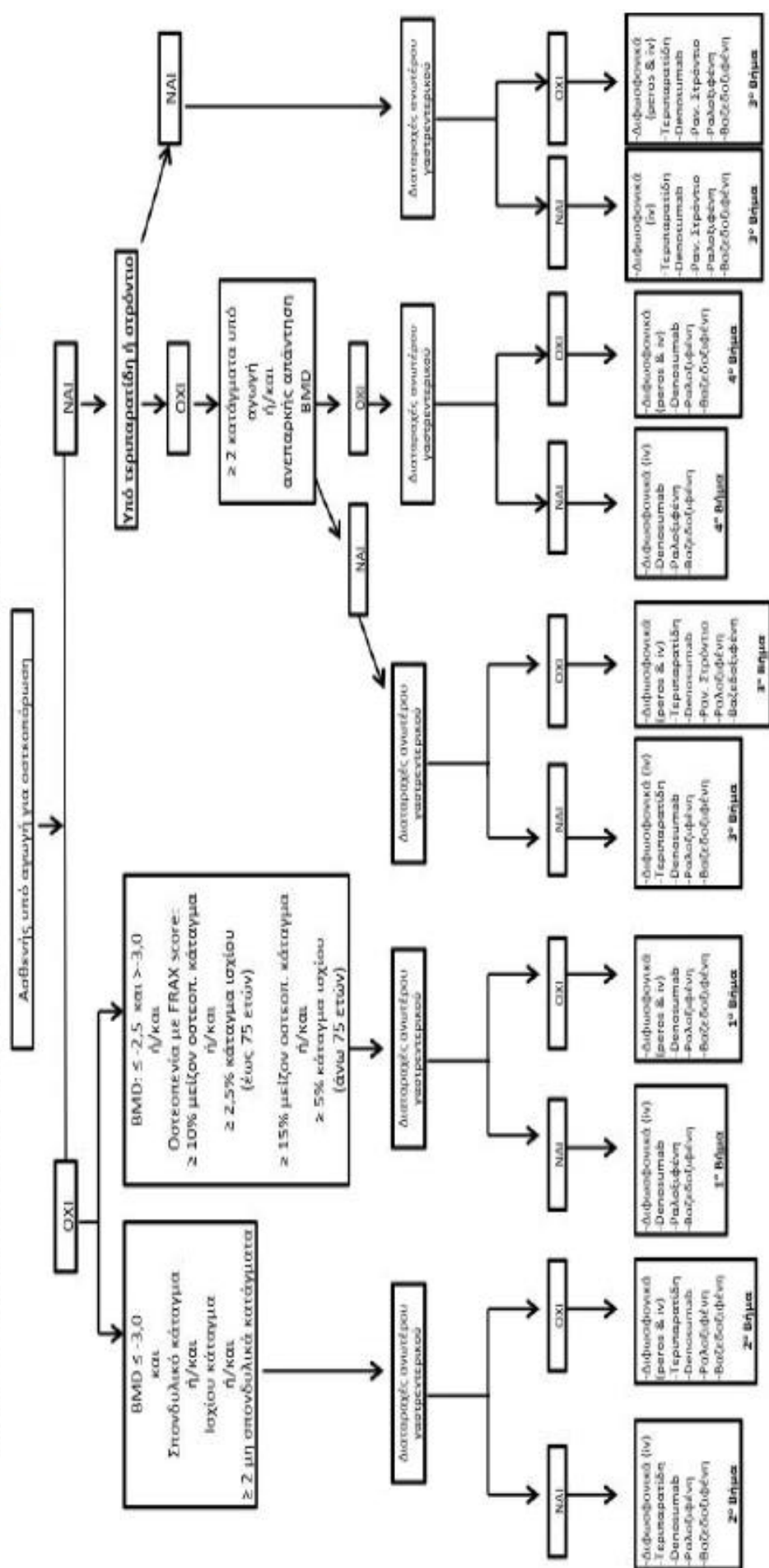
Αρχικά, η προηγούμενη χορήγηση ΔΦ, συσχετίστηκε με μεγαλύτερη καταστολή της οστικής ανακατασκευής, μετρίαση ή επιβράδυνση των αποτελεσμάτων της επακόλουθης χορήγησης ενέσιμου ΔΦ, PTH, δеноσουμάμπης και/ή ρανελικού στρόντιου (189,500–506). Σε άλλη, νεότερη μελέτη για τις μετεμμηνοπαυσιακές, οστεοπορωτικές γυναίκες που αλλάζουν την από του στόματος με διφωσφονικά θεραπεία, σε ενέσιμη, η δеноσουμάμπη συσχετίστηκε με μεγαλύτερες αυξήσεις της BMD σε όλες τις σκελετικές θέσεις και με μεγαλύτερη αναστολή της οστικής ανακατασκευής, σε σύγκριση με το ζολεδρονικό οξύ (187,421,507). Για τη τεριπαρατίδη, μελέτες από βιοψίες οστών έδειξαν ότι διεγείρει το σχηματισμό οστών σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία, και έχουν λάβει ή βρίσκονται, σε αγωγή με διφωσφονικά. Κατ’ επέκταση, προτείνεται να προηγείται αναβολική θεραπεία και να ακολουθείται από αντιαπορροφητική θεραπεία, για παράδειγμα χορήγηση τεριπαρατίδη μετά από αλενδρονάτη. Μια ελεγχόμενη σύγκριση επιβεβαίωσε ότι η συνδυαστική θεραπεία αλενδρονάτης με τεριπαρατίδη είχε μεγαλύτερη η επίδραση στη BMD και στη δύναμη του ισχίου απ’ ότι η αλλαγή της θεραπείας από αλενδρονάτη σε τεριπαρατίδη. Επιπλέον, η συνήθης, αντίθετη πρακτική, η μετάβαση δηλαδή σε τεριπαρατίδη μετά από ανεπαρκή ανταπόκριση (ταυτόχρονο κάταγμα ή ανεπαρκές αποτέλεσμα στη BMD) στην αντιαπορροφητική αγωγή, όχι μόνο δεν αποτελεί βέλτιστη αξιοποίηση της αναβολικής θεραπείας, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε παροδική απώλεια της BMD του ισχίου και της αντοχής του (187,508).

Δεδομένου ότι οι θεραπείες με αναβολικούς παράγοντες περιορίζονται σε 18-24 μήνες και ότι η αποτελεσματικότητά τους ελαττώνεται με τη διακοπή της θεραπείας, το πραγματικό ζήτημα είναι εάν η μεγαλύτερη επίδρασή τους στη BMD και στα κατάγματα μπορεί να διατηρηθεί με τη χρήση αντιαπορροφητικών παραγόντων με το πέρας της θεραπείας (187,509). Ελλείψει μετέπειτα χρήσης αντιαπορροφητικού παράγοντα, τα οφέλη που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τεριπαρατίδη εξαφανίζονται προοδευτικά, ενώ διατηρούνται όταν συνταγογραφείται δενοσουμάμπη, το συντομότερο δυνατό μετά τη διακοπή της αναβολικής παρέμβασης (187,498,510).

Όταν η τεριπαρατίδη συνδυάστηκε με τη δενοσουμάμπη προκάλεσε μεγαλύτερη αύξηση της BMD και της εκτιμώμενης οστικής αντοχής, σε σύγκριση με τη μεμονωμένη χορήγηση οποιουδήποτε από τα δύο, υποστηρίζοντας την περαιτέρω έρευνα αυτού του συνδυασμού (187,510,511).

Οι πρώτες προσπάθειες συνδυασμού της αλενδρονάτης με τη PTH ήταν απογοητευτικές.

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ 2018



Local osteo-enhancement procedure (LOEP)

Η τοπική διαδικασία ενίσχυσης της οστεογένεσης (Local osteo-enhancement procedure, LOEP) αποτελεί μια υπό μελέτη, τοπική, ελάχιστα επεμβατική διαδικασία τοπικής οστεοενίσχυσης. Η LOEP συνιστάται σε έγχυση υπό μορφή ένεσης, στον αυχένα του μηριαίου ενός συνθετικού, απορροφήσιμου, υποκατάστατου οστικού μοσχεύματος, το οποίο περιέχει ένα πατενταρισμένο εμφύτευμα τριφασικού θειικού ασβεστίου / φωσφορικού ασβεστίου (187,512).

Άλλοι παράγοντες

Κινητικότητα και πτώσεις

Η ακινητοποίηση είναι μια σημαντική αιτία απώλειας οστού. Ακινητοποίηση διάρκειας μιας εβδομάδας προκαλεί την ίδια απώλεια οστού με αυτή που θα χανόταν σε ένα χρόνο. Για τον λόγο αυτό, η φυσιοθεραπεία είναι ιδιαίτερα σημαντική κατά την αποκατάσταση μετά από κάποιο κάταγμα. Επιπλέον, η καλή φυσική κατάσταση μπορεί να αποτρέψει τις πτώσεις βελτιώνοντας την αυτοπεποίθηση και τον συντονισμό στις κινήσεις, τη διατήρηση της οστικής μάζας, διεγείροντας τον σχηματισμό και μειώνοντας την απορρόφηση του οστού, και διατηρώντας τη μυϊκή δύναμη (189). Συνιστάται τακτική άσκηση με βάρη, προσαρμοσμένη στις ανάγκες και τις ικανότητες του κάθε ασθενούς (187,383). Η υιοθέτηση κατάλληλων διαιτητικών μέτρων διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και για άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως είναι για παράδειγμα η όραση (189).

Διατροφή

Σε κάθε στάδιο της ζωής, η επαρκής διατροφική πρόσληψη θρεπτικών συστατικών-κλειδιά για τα οστά, όπως είναι το ασβέστιο, η βιταμίνη D και οι πρωτεΐνες, συμβάλλει στην υγεία των οστών και μειώνει τον κίνδυνο οστεοπόρωσης και κατ' επέκταση κατάγματος (189,513).

Για την πρόσληψη ασβεστίου προτιμώνται οι διατροφικές πηγές έναντι των συμπληρωμάτων, τα οποία πρέπει να απευθύνονται μόνο σε όσους δεν λαμβάνουν επαρκές ασβέστιο μέσω της διατροφής τους και διατρέχουν υψηλό κίνδυνο οστεοπόρωσης (189). Τα συμπληρώματα ασβεστίου από μόνα τους δεν είναι ικανά να μειώσουν το ποσοστό των καταγμάτων, και έχουν παρενέργειες, με συνεθέστερα αναφερόμενες τις γαστρεντερικές διαταραχές και τη νεφρολιθίαση (514,515). Ως εκ τούτου, τα συμπληρώματα ασβεστίου αν δεν μπορούν να αποφευχθούν, προτείνεται να χρησιμοποιούνται με προσοχή. Οι ημερήσιες διατροφικές ανάγκες σε ασβέστιο είναι 700-1300 mg/dl (514). Συστήνεται η ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου να κυμαίνεται μεταξύ 800 και 1200 mg και να λαμβάνεται επαρκή διαιτητική πρωτεΐνη, ιδανικά μέσω γαλακτοκομικών προϊόντων. Εάν η ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου είναι μικρότερη από 800 mg τότε ενδείκνυται η χρήση διατροφικού συμπληρώματος (383).

Τα συμπληρώματα βιταμίνης D μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο κατάγματος και πτώσης, σε ημερήσιες δόσεις μεγαλύτερες των 700 IU (189,516). Η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D εξετάζεται σε ασθενείς που κινδυνεύουν ή, παρουσιάζουν

ενδείξεις ανεπάρκειας βιταμίνης D. Ημερήσια δόση 800 IU χοληκαλσιφερόλης συνιστάται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουσες αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (383,514). Υψηλές δόσεις βιταμίνης D σε ετήσιο επίπεδο, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος του ισχίου και, σε μία άλλη μελέτη συσχετίστηκαν με πτώσεις (189,517,518). Οι ημερήσιες διατροφικές ανάγκες σε βιταμίνη D είναι 600 IU/d για ηλικίες 1-70 έτη και 800 IU/d για μεγαλύτερες ηλικίες. Παραδείγματα διατροφικών πηγών πλούσια σε βιταμίνη D αποτελούν η ωμή ρέγκα, ο σολωμός, οι σαρδέλες κ.ά. (514).

Η ταυτόχρονη χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής βιταμίνης D και ασβεστίου, οδηγεί σε μέτρια μείωση του καταγματικού κινδύνου και υποστηρίζεται μόνο σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας ασβεστίου και βιταμίνης D ή σε όσους λαμβάνουν θεραπεία για οστεοπόρωση (514). Γενικά, η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 0,5-1,2 g και 400-800 IU, για τα διατροφικά συμπληρώματα του ασβεστίου και της βιταμίνης D αντίστοιχα, σε ασθενείς υπό οστεοπροστατευτική αγωγή (187,515).

Ενώ η σταδιακή μείωση της πρόσληψης θερμίδων με την αύξηση της ηλικίας μπορεί να θεωρηθεί ως κατάλληλη προσαρμογή στην προοδευτική μείωση της ενεργειακής δαπάνης, η παράλληλη μείωση της πρόσληψης πρωτεΐνης μπορεί να είναι επιζήμια για τη διατήρηση της ακεραιότητας και της λειτουργίας πολλών οργάνων ή συστημάτων, συμπεριλαμβανομένου των σκελετικών μυών και των οστών. Απαιτείται επαρκής πρόσληψη πρωτεΐνης τόσο για τη διατήρηση της λειτουργίας του μυοσκελετικού συστήματος, όσο και για τη μείωση των επιπλοκών που έπονται οστεοπορωτικού κατάγματος. Η διόρθωση της διατροφής ως προς την πρόσληψη πρωτεΐνης σε ασθενείς με πρόσφατο κάταγμα ισχίου, αποδείχτηκε πως βελτιώνει την επακόλουθη κλινική πορεία, μειώνοντας σημαντικά το ποσοστό επιπλοκών (189,519).

Παρακολούθηση και διάρκεια θεραπείας

Η θεραπευτική αγωγή της οστεοπόρωσης θεωρείται επιτυχής όταν η ΟΠ αυξάνει ή παραμένει (187,520), και όταν δεν υπάρχουν ενδείξεις εξέλιξης προϋπάρχοντος κατάγματος ή εμφάνισης νέου. Η εμφάνιση ενός μόνο κατάγματος υποδεικνύει υψηλό καταγματικό κίνδυνο και ανάγκη αλλαγής της αγωγής (520). Μετά από κάθε νέο κάταγμα ο καταγματικός κίνδυνος επιβάλλεται να επανεκτιμάται (383). Ενδείξεις αναγκασιότητας αλλαγής της αγωγής αποτελούν η σημαντική μείωση της ΟΠ και η μη μείωση διαδοχικών μετρήσεων των BTMs, σε περίπτωση αντιαπορροφητικής αγωγής.

Η φαρμακευτική αγωγή δύναται να ακολουθείται από τον πάσχοντα εφόρου ζωής, δεδομένου ότι η διακοπή της προκαλεί αύξηση της οστικής εναλλαγής, της οστικής απώλειας, του καταγματικού κινδύνου και περαιτέρω αύξηση στη διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής των οστών. Αρχικά, η πενταετής διάρκεια της αγωγής θεωρείται αναγκαία (21,521).

Στην περίπτωση των διφωσφονικών για παράδειγμα, όταν η BMD επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα η θεραπεία μπορεί να διακοπεί, υπό την προϋπόθεση ότι θα παρακολουθούνται η οστική πυκνότητα και οι δείκτες οστικής εναλλαγής του ασθενούς (21,521). Για παράγοντες όπως το ρανελικό στρόντιο και τα παράγωγα της PTH, η επαγόμενη από τη θεραπεία αύξηση, ή η φαινομενική αύξηση στην περίπτωση του ρανελικού στρόντιου, είναι πολύ πιο γρήγορη και μπορεί να χρειάζονται συχνότερες εξετάσεις της BMD (189). Σε άλλα φάρμακα πάλι, για τα οποία υπάρχει μικρή εμπειρία,

συνιστάται η αγωγή να χορηγείται για το χρονικό διάστημα το οποίο αναφέρεται στις σχετικές κλινικές μελέτες (21,427).

Στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση συγκεκριμένα, οι αυξήσεις που προκαλούνται στην BMD από θεραπεία με αναστολείς της οστικής ανακατασκευής, είναι μέτριες (συνήθως 2% ετησίως) συγκριτικά με το σφάλμα ακριβείας των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (συνήθως 1-2%), έτσι ώστε το χρονικό μεσοδιάστημα των επαναλαμβανόμενων εκτιμήσεων να είναι αρκετά μεγάλο και να εκτιμηθεί εάν η οποιαδήποτε αλλαγή είναι πραγματική (189,522). Κατά τη διαχείριση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης με ΔΦ, η θεραπευτική αγωγή επαναξιολογείται για τα μεν ενδοφλέβια με την παρέλευση τριετίας, για τα δε χορηγούμενα από του στόματος μετά από 5 έτη (187,520). Γενικά, εάν δεν προκύψει κάποιο άλλο κλινικό πρόβλημα, χρησιμοποιείται το διάστημα των πέντε ετών ως χρόνος επαναξιολόγησης της θεραπείας (189). Αναλύσεις αναφέρουν ότι η «περίοδος διακοπών των φαρμάκων ("drug holiday")», αυξάνει 20-40 % τον κίνδυνο νέων κλινικών καταγμάτων και σχεδόν διπλασιάζει τον κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος (187,523–526). Υπάρχουν λίγα στοιχεία για τη λήψη αποφάσεων χορήγησης θεραπείας, της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης για διάστημα πέραν των 10 ετών και οι επιλογές διαχείρισης της θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να εξατομικεύονται (383,520).

Αναφέρεται και η χορήγηση αντιοστεοκλαστικής θεραπείας κατά την περιεμμηνόπαυση, σε ασθενείς έχοντες υψηλό κίνδυνο για κατάγματα ευθραυστότητας και ανάγκη για αντιοστεοπορωτική αγωγή (527,528). Η χορήγηση γίνεται μετά από προσεκτική εκτίμηση της σχέσης οφέλους/κόστους για έκαστο ασθενή.

Οι μεταβολές που προκαλούνται από τη θεραπεία στους οστικούς δείκτες είναι πιο γρήγορες από τις μεταβολές στη BMD. Οι δείκτες συνήθως μετρούνται περίπου 3 έως 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, όταν αναμένεται να είναι εμφανέστερες οι προκαλούμενες από τη θεραπεία αλλαγές. Σε μελέτη χρήσης αντιεπαναρροφητικών παραγόντων, αναφέρθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της βραχυπρόθεσμης μείωσης των δεικτών οστικής ανακατασκευής και των οφελών της BMD (189,529,530). Πιο συγκεκριμένα, με τη χρήση αντιεπαναρροφητικών παραγόντων (ραλοξιφαίνη και διφωσφονικά), αναφέρθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της βραχυπρόθεσμης μείωσης των δεικτών οστικής ανακατασκευής και της μείωσης του κινδύνου σπονδυλικών και μη καταγμάτων (189,205,531–535). Το ρανελικό στρόντιο προκαλεί μικρές μεταβολές των δεικτών οστικής ανακατασκευής με επακόλουθο να μην είναι κλινικά χρήσιμες για την παρακολούθηση της θεραπείας (189,449). Απαιτείται περισσότερη έρευνα προτού δοθούν σχετικές συστάσεις.

Συμμόρφωση στη θεραπεία

Η βελτίωση της συμμόρφωσης στη θεραπεία της οστεοπόρωσης προϋποθέτει αποτελεσματική επικοινωνία μεταξύ ασθενούς-γιατρού και στενή παρακολούθηση του ασθενούς για την έγκαιρη αναγνώριση παρεκκλίσεων από την θεραπεία. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων της BMD ή των βιοχημικών δεικτών της οστικής ανακατασκευής, και η εξήγηση της σχέσης τους με τη μείωση του καταγματικού κινδύνου, συμβάλλουν στη συμμόρφωση των ασθενών στην αγωγή (189). Ομάδα των IOF, ECTS σύστησε τον προσδιορισμό των BTMs, P1NP και CTX, κατά την έναρξη θεραπείας με από του στόματος διφωσφονικά και επανάληψη της μέτρησης 3 μήνες

μετά, ώστε να ελέγχεται τυχόν έλλειψη συμμόρφωσης στη θεραπεία (187,536). Στη βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών με τη θεραπεία της οστεοπόρωσης συνεισφέρουν επίσης η πίστη των ασθενών στην αγωγή, καθώς και η στενή συσχέτισή της με τα αναμενόμενα οφέλη, όπως ο μειωμένος κίνδυνος κατάγματος και η κατ' επέκταση βελτιωμένη ποιότητα ζωής. Άλλος τρόπος ενθάρρυνσης της συμμόρφωσης των ασθενών με την θεραπευτική αγωγή είναι η επιλογή απλών ή φιλικών προς τον ασθενή θεραπευτικών αγωγών (189,537,538).

Η συμμόρφωση στη θεραπεία αποτελεί έναν γενικό όρο που περιλαμβάνει τις ακόλουθες πτυχές, όπως αναλύονται στη συνέχεια.

- Η διατήρηση περιγράφει το χρονικό διάστημα λήψης του φαρμάκου, τις ημέρες έως την εγκατάλειψή του ή, το ποσοστό της κοόρτης που εξακολουθεί να λαμβάνει την αγωγή για ένα δεδομένο χρονικό διάστημα από την πρώτη συνταγή. Η μη διατήρηση θεωρείται ταυτόσημη της διακοπής, εάν είναι μεγαλύτερη από έναν καθορισμένο αριθμό ημερών (189). Σε ασθενείς που σταματούν τη θεραπεία αυξάνεται ο κίνδυνος νέων κλινικών και σπονδυλικών καταγμάτων (383).

- Η συμμόρφωση υποδηλώνει την εγγύτητα με τις συστάσεις της θεραπείας, όπως αυτές αναφέρονται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (SPC). Παραδείγματα συμμόρφωσης είναι η σωστή ώρα της ημέρας, υπερβολικά μεγάλες δόσεις για την αντιστάθμιση δόσεων που παραλείφθηκαν, η απόρριψη χαπιών, η λήψη φαρμάκων με τροφή για τα από του στόματος ΔΦ κ.ά.

- Η πρωταρχική μη συμμόρφωση είναι όταν συνταγογραφείται στον ασθενή μια αγωγή, την οποία δεν εκτελεί στη συνέχεια ποτέ. Ως ανεπαρκής τήρηση της αγωγής μπορεί να θεωρηθεί και η ακατάλληλη διαχείριση του φαρμάκου, ακόμη και όταν δεν παραλείπονται δόσεις, πχ δυσσπορόφηση των *per os* ΔΦ όταν λαμβάνονται μαζί με τροφή. Εκτιμάται ότι, μόνο οι μισοί από τους ασθενείς συμμορφώνονται με μακροχρόνια θεραπεία, από τους οποίους μια σημαντική μειονότητα δεν εκτελεί καν τη συνταγή τους. Ως αποτέλεσμα, η μη τήρηση της θεραπείας αποτελεί ένα διαδεδομένο, κοινό και συχνό πρόβλημα της δημόσιας υγείας (189).

Η κακή τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής αντανakλάται στην έκβαση της οστεοπόρωσης, με μικρότερη μείωση της οστικής ανακατασκευής, μικρότερα κέρδη στην BMD, και σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο κατάγματος (189,539–542). Η μερική συμμόρφωση έχει επίσης σημαντικό αντίκτυπο στη σχέση οφέλους-κόστους της αγωγής (189,543).

Υπηρεσίες Συνδέσμου Καταγμάτων (Fracture Liaison Services, FLS)

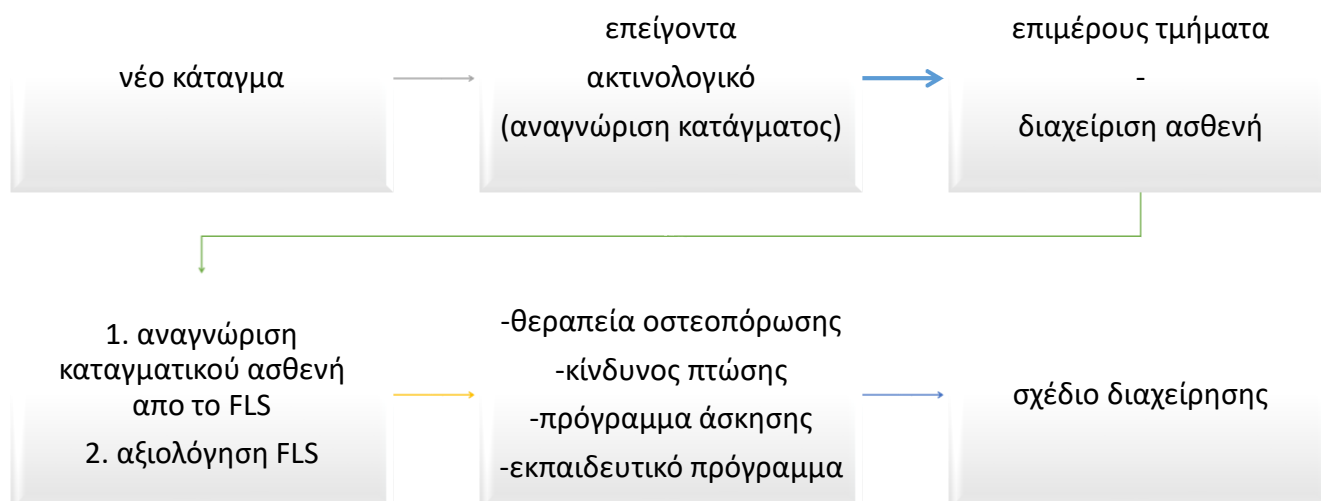
Συχνά, η ανάγκη αντιμετώπισης ενός κατάγματος αποτελεί την πρώτη αιτία για την κλινική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης (187). Ωστόσο, σε πολλούς ασθενείς, περίπου στο 80% αυτή τη στιγμή, δεν πραγματοποιείται έλεγχος και θεραπεία για την οστεοπόρωση (544). Σε μια προσπάθεια συντονισμένης και καλύτερης κάλυψης των αναγκών ασθενών με κάταγμα, αναπτύχθηκε μια νέα υπηρεσία, τα προγράμματα συντονισμού (187,545). Μέσω των προγραμμάτων συντονισμού παρέχεται αξιολόγηση ρουτίνας και θεραπεία οστεοπόρωσης ασθενών μετά από κάταγμα, εφόσον κρίνεται ως αναγκαία. Επίσης, παρέχεται σύστημα για την τακτική αξιολόγηση και διαχείριση των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και των ηλικιωμένων ανδρών, που έχουν υποστεί

κάταγμα ευθραυστότητας (187,546–548). Τα προγράμματα συντονισμού και διαχείρισης της οστεοπόρωσης, γνωστά και ως Υπηρεσίες Συνδέσμου Καταγμάτων (FLS), χρησιμοποιούν μια συστηματική προσέγγιση διαχείρισης των ασθενών με κάταγμα και αξιολόγησης αυτών (εκτίμηση κινδύνου νέου κατάγματος και ανάγκης θεραπείας) (187,546–548).

Η αξία των προγραμμάτων συντονισμού στην εξασφάλιση κατάλληλης διαχείρισης των ασθενών μετά από κάταγμα, είναι εδραιωμένη, όπως και η αποδοτικότητα του κόστους τους (187,549–557). Η χρήση ενός τέτοιου προγράμματος συσχετίστηκε με μείωση κατά 40% των καταγμάτων του ισχίου (187,556). Στην αξία των προγραμμάτων αυτών συγκαταλέγεται και η ενίσχυση της επικοινωνίας παρν υγειονομικής περίθαλψης και ασθενών (187).

Το IOF ξεκίνησε παγκόσμια καμπάνια με σύνθημα «Καταγράψτε το κάταγμα» ('Capture the fracture®'), και με στόχο την προώθηση της καταγραφής ως προσέγγιση για την πρόληψη νέων καταγμάτων (187,550,551). Η καμπάνια και η πρωτοβουλία του IOF αποσκοπεί στον ορισμό διεθνώς εγκεκριμένων προτύπων βέλτιστης πρακτικής, διευκολύνοντας την εφαρμογή των FLS που περιλαμβάνουν πλαίσια βέλτιστων πρακτικών, διεπιστημονικά μοντέλα και FLS ερωτηματολόγια. Τελικός στόχος είναι τα FLS να εξελιχθούν ώστε να εντοπίζουν ομάδες υψηλού κινδύνου και να προλαμβάνονται τα κατάγματα πριν συμβούν (187).

Εικόνα 15. Ροή εργασιών κατά τη χρήση των FLS.



Φυτοοιστρογόνα

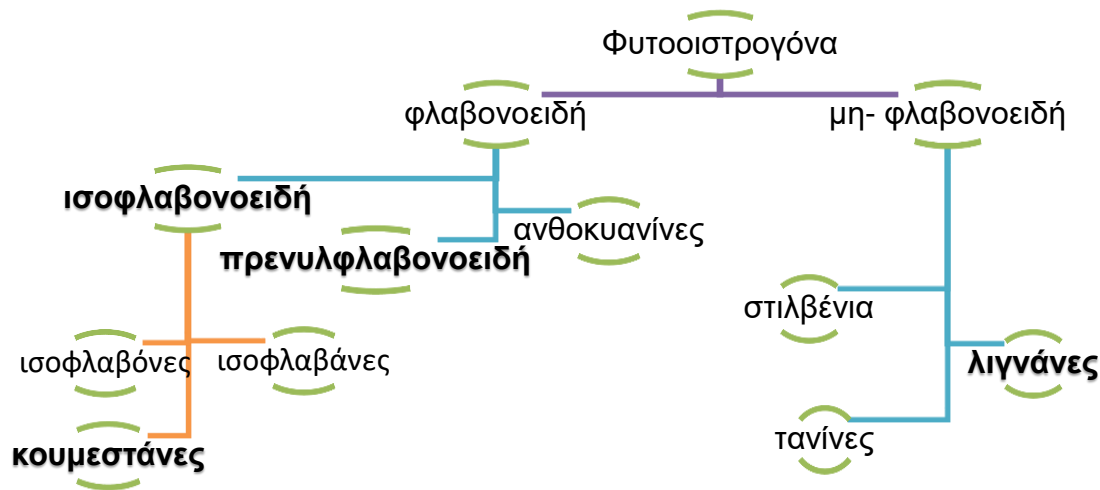
Οι πολύπλευρες συνέπειες της οστεοπόρωσης επιβάλλουν την έγκαιρη και έγκυρη διαχείρισή της. Στη διαχείριση της οστεοπόρωσης περιλαμβάνονται η μυϊκή ενδυνάμωση, η κατάλληλη διατροφή- επαρκής λήψη ασβεστίου, βιταμίνης D και πρωτεΐνης, αλλά και παρεμβάσεις φαρμακευτικές, διαγονιδιακές, μονοκλωνικά αντισώματα, βλαστοκύτταρα, επιλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs) και σύμπλεγμα οιστρογόνων με ιστική επιλεκτικότητα (TSECs, φάρμακα τα οποία συνδυάζουν SERMs με οιστρογόνα). Όλες οι εφαρμοσμένες θεραπείες παρουσιάζουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Στα τελευταία συγκαταλέγονται η αποτελεσματικότητά τους υπό συνθήκες και η πληθώρα παρενεργειών, ακόμα και μετά από λήψη για σύντομο χρονικό διάστημα. Αν στα μειονεκτήματα προστεθεί και η συχνή έλλειψη συμμόρφωσης των ασθενών, τότε καθίσταται επιβεβλημένη η συνέχιση των μελετών για την επέκταση των υπάρχοντων θεραπευτικών επιλογών και την ανάπτυξη νέων και εναλλακτικών θεραπειών.

Ως μία εναλλακτική θεραπεία μελετάται και η χρήση φυτοοιστρογόνων για υποκατάσταση της ορμονικής θεραπείας. Πρόκειται δηλαδή για ουσίες δομικά όμοιες με την οιστραδιόλη, που παρεμβαίνουν στο ενδοκρινικό σύστημα μιμούμενες τη δράση των οιστρογονικών ορμονών. Η χημική (δομική ή λειτουργική) συγγένεια των φυτοοιστρογόνων με τα ενδογενή- φυσικά οιστρογόνα και τους ενεργούς μεταβολίτες τους, τα καθιστά ικανά να συνδέονται στους υποδοχείς τους (42). Θεωρούνται φυσικοί εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων οιστρογόνων (SERMs), αλλά ασθενέστεροι με όρους βιολογικής δραστηριότητας. Η δράση των φυτοοιστρογόνων στον άνθρωπο μπορεί να είναι οιστρογόνος, αντι-οιστρογόνος ή, και με άλλες επιδράσεις. Οι άλλες επιδράσεις ενδέχεται να είναι είτε δυσμενείς είτε ευεργετικές και ενδεχομένως διαφορετικές μεταξύ των ποικίλων υποομάδων του πληθυσμού (558). Οι διαφορετικές επιδράσεις των φυτοοιστρογόνων αποδίδονται στις διαφορές της αποτελεσματικότητας, και της συγγένειας δέσμευσης με τον υποδοχέα των οιστρογόνων, και της εξάρτησης από την εγγενή οιστρογονική κατάσταση (δηλ. προεφηβική, προεμμηνοπαυσιακή, μετεμμηνοπαυσιακή) του ιστού-στόχου (559).

Πλην των φυτοοιστρογόνων, άλλες ουσίες που δεσμεύονται στους υποδοχείς οιστρογόνων και μπορούν να ανταγωνίζονται ή να υποκαθιστούν την ορμόνη, είναι τα ξеноοιστρογόνα και τα μυκοοιστρογόνα. Ο όρος ξеноοιστρογόνα αναφέρεται σε έναν τύπο ξеноορμόνης- χημικής ουσίας με οιστρογόνο δράση. Κάποιοι περιλαμβάνουν σε αυτή την κατηγορία και φυσικές χημικές ενώσεις ενώ άλλοι περιλαμβάνουν μόνο συνθετικές ή ημι-συνθετικές (560–562). Τα μυκοοιστρογόνα προέρχονται συγκεκριμένα από μύκητες (563).

Από χημικής άποψης, πρόκειται για φαινολικές ενώσεις οι οποίες διακρίνονται σε φλαβονοειδή και μη. Ισχυρότερη δράση εμφανίζουν τα ισοφλαβονοειδή (ισοφλαβόνες, κουμεστάνες), τα πρενυλφλαβονοειδή και οι λιγνάνες (564–568).

Εικόνα 16. Ταξινόμηση φυτοοιστρογόνων και επισήμανση με έντονο χρώμα των πλέον δραστικών.



Πίνακας 19. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα κατανάλωσης φυτοοιστρογόνων.

+	-
μείωση υπέρτασης;	σχέση με καρκίνο της ουροδόχου κύστης, του ενδομητρίου και του θυρεοειδούς αδένες;
μείωση επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα;	εκκρεμεί συμπέρασμα για τη σχέση του καρκίνου του προστάτη με σύντομη έκθεση σε φυτοοιστρογόνα μέσω της διατροφής
καθημερινή χορήγηση 50 mg φυτοοιστρογόνων για 3 μήνες γενιστεΐνης (&αντιοξειδωτική δράση), δαϊδζεΐνης, κουμεστρόλης και equol βρέθηκαν ότι αναστέλλουν σε καλλιέργεια την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων του προστάτη ανθρώπων χωρίς να επιδρά στις FSH, τεστοστερόνη	-καθημερινή χορήγηση 50 mg φυτοοιστρογόνων για 3 μήνες γενιστεΐνης, δαϊδζεΐνης, κουμεστρόλης και equol δεν επέδρασε στα επίπεδα χοληστερόλης - καθημερινή χορήγηση 40 mg των ίδιων φυτοοιστρογόνων για 2 μήνες δεν είχε κάποια επίδραση στην ποιότητα και τον αριθμό των σπερματοζωαρίων - ημερήσια χορήγηση δισκίου 100 mg φυτοοιστρογόνων (γενιστεΐνη, δαϊδζεΐνη και γλυκιτεΐνη) για 1 μήνα είχαν παρόμοια επίδραση στην εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη σε 3 άνδρες με αυτή που παρατηρήθηκε με τη θεραπεία με οιστρογόνα.
σύντομη έκθεση σε φυτοοιστρογόνα μέσω της διατροφής δεν συσχετίζεται με καρκίνο του στήθους	αυξημένη πρόσληψη φυτοοιστρογόνων συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού
Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες: Η πρωτεΐνη σόγιας καταστέλλει τις στην μέση του ωοθυλακικού κύκλου κορυφές της LH και της FSH, και αυξάνει σημαντικά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης, το οποίο διήρκεσε έως και 3 μήνες μετά την διακοπή της κατανάλωσης σόγιας.	Στείρωση (ζώα) Σε ζώα εργαστηρίου: η κουμεστρόλη επιδρά στον οιστρικό κύκλο, και σε σεξουαλικά ώριμα ζώα, στην απόκριση της LH. Τα φυτοοιστρογόνα έχουν προκαλέσει ανδρογένεση σε θηλυκά ζώα και θηλυκοποίηση σε αρσενικά. Τα αποτελέσματα ποικίλλουν ανάλογα με το χρόνο και τη διάρκεια της πρόσληψης
Προστασία από την οστεοπόρωση;	

Τα φυτοοιστρογόνα είναι μη στεροειδή, φυτικής προέλευσης έκδοχα, τα οποία θα μπορούσαν να προσφέρουν στις γυναίκες μια επιπρόσθετη, ασφαλή επιλογή στη θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης. Ήδη έχει συσχετισθεί η λήψη συμπληρωμάτων διατροφής λιναρόσπορου με μείωση των μετεμμηνοπαυσιακών εξάψεων. Αυτό υποδηλώνει ότι οι λιγνάνες που περιέχει μπορεί να έχουν ευεργετικές επιδράσεις στα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης (558).

Η καθημερινή λήψη, για ένα χρόνο, 40 mg των φυτοοιστρογόνων γενιστεΐνη, δαΐδζεΐνη, βιοχανίνη Α και φορμονονεΐνη, υπό μορφή δισκίου ως συμπλήρωμα διατροφής, βρέθηκε ότι δεν επηρέασε τον σχηματισμό των οστών αλλά μειώνει ελαφρώς τα επίπεδα των δεικτών οστικής απορρόφησης στα ούρα προ- και περι- εμμηνοπαυσιακών γυναικών, όχι όμως και των μετεμμηνοπαυσιακών. Η γενιστεΐνη ανέστειλε την κυτταρική ανάπτυξη, προκάλεσε κυτταρικό θάνατο και παρενέβη στις κυτταρικές αλληλεπιδράσεις σε καλλιέργειες ανθρώπινων κύτταρων που σχηματίζουν οστά. Επίσης, σε κυτταρικές καλλιέργειες, μείωσε τη λειτουργία κυττάρων χοίρου που εμπλέκονται στην οστική απορρόφηση. Οι προαναφερθείσες επιδράσεις εμφανίστηκαν μόνο σε υψηλές συγκεντρώσεις γενιστεΐνης (δηλαδή 10 μ M), οι οποίες είναι πολύ μεγαλύτερες αυτών που δύνανται να εμφανιστούν στον οργανισμό μέσω της διατροφής. Συνολικά, από τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής προέκυψε ότι τα φυτοοιστρογόνα έχουν ασθενή ευεργετική επίδραση στην απώλεια οστικής μάζας, αν και η σημασία αυτής της επίδρασης μένει να τεκμηριωθεί, ιδιαίτερα για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (558).

Ως προς την απορρόφηση των φυτοοιστρογόνων, οι ισοφλαβόνες φαίνεται ότι απορροφώνται εύκολα από τη γαστρεντερική οδό, αφού επιτεύχθηκαν υψηλές συγκεντρώσεις τους στο αίμα, μέσα σε λίγες ώρες από την κατανάλωση τροφών σόγιας (558). Οι φυτικής προέλευσης ισοφλαβόνες, συνδέονται κυρίως με τα υπολείμματα σακχάρων και είναι ανενεργές. Οι ενεργές αγλυκόνες απελευθερώνονται στο γαστρεντερικό σωλήνα από τη μικροχλωρίδα του εντέρου και στη συνέχεια, απορροφώνται και μεταβολίζονται (559). Η αύξηση της κατανάλωσης φυτοοιστρογόνων αυξάνει αντίστοιχα τα επίπεδα των φυτοοιστρογόνων στο αίμα και στα ούρα όμως με μη γραμμικό τρόπο. Ο μη γραμμικός τρόπος αύξησης υποδηλώνει ότι τα υψηλά επίπεδα πρόσληψης τροφών σόγιας μπορεί να μην οδηγούν απαραίτητα και σε ισοδύναμη αύξηση των επιπέδων φυτοοιστρογόνων στο αίμα και στα ούρα. Αξίζει να σημειωθεί ότι υπήρξε καλή συσχέτιση μεταξύ των μέγιστων επιπέδων των ισοφλαβόνων στο αίμα και των επιπέδων τους σε ούρα 24ωρου (όχι όμως με ένα μόνο δείγμα ούρων). Η γενιστεΐνη και η δαΐδζεΐνη δεν μπόρεσαν να ανιχνευθούν στις απεκκρίσεις του εντέρου, γεγονός που υποδηλώνει ότι δεν απεκκρίνονται από το σώμα μέσω της αφόδευσης ή μεταβολίζονται εκτενώς στο έντερο. Η μορφή των τροφίμων επίσης επηρέασε την απορρόφησή τους. Τα τρόφιμα σε υγρή μορφή, όπως το γάλα σόγιας, φάνηκε να απορροφώνται ταχύτερα των τροφίμων στέρεης μορφής. Τα μη συζευγμένα φυτοοιστρογόνα ήταν περισσότερο βιοδιαθέσιμα από τις συζευγμένες μορφές τους. Τα αποτελέσματα της επίδρασης του φύλου στην απορρόφησή των φυτοοιστρογόνων είναι αμφίβολα βάση μελετών σε ανθρώπους. Μελέτη σε επίμους έδειξε διαφορές ανάλογα με το φύλο, ως προς την συσσώρευση, συγκέντρωση στο αίμα και ως προς την απέκκριση της γενιστεΐνης και των

μεταβολιτών της. Η απορρόφηση των φυτοοιστρογόνων δεν φαίνεται να επηρεάζεται από την ηλικία. Τέλος, η προετοιμασία και το μαγείρεμα μπορεί να επιδρούν σημαντικά στην περιεκτικότητα των τροφίμων σε φυτοοιστρογόνα. Η περιεκτικότητα των φρούτων και των λαχανικών σε φυτοοιστρογόνα μειώνεται σημαντικά όταν βράζονται και όταν ξεφλουδίζονται (558).

Πολλές *in vitro* και *in vivo* μελέτες απέδειξαν την ιδιότητα των φλαβονοειδών να αναστέλλουν την οστεοκλαστογένεση και να προωθούν την οστεοβλαστογένεση. Νέα δεδομένα υποστηρίζουν επιπρόσθετα την ευεργετική τους επίδραση στην οστική πυκνότητα και στους δείκτες της, μετά από εξάμηνη χορήγησή τους σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (43–46).

Βιβλιογραφική μελέτη των Karim A. και Azlan A. αναφέρει ότι το εκχύλισμα των καρπών του φυτού *Ceratonia siliqua* («χαρούπι», Οικογένεια *Fabaceae*) φέρει αντιοξειδωτικές, αγχολυτικές/ ηρεμιστικές, αντικαταθλιπτικές, χημειοπροληπτικές, αντικαρκινικές, αντιδιαρροϊκές ιδιότητες ενώ μειώνει και τη χοληστερόλη (47). Η αναγνώριση του χαρουπιού στην Αρχαία Ελλάδα, η χρήση του στην διατροφή ανθρώπων και ζώων, η αξιοποίησή του σε προϊόντα ατομικής υγιεινής και περιποίησης, σε συνδυασμό με ενθαρρυντικά αποτελέσματα από άλλα, φυτικά κυρίως είδη της Μεσογειακής διατροφής, οδήγησαν στην μελέτη του φυτού *Ceratonia siliqua* στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση (48–53).

Χαρούπι (Ceratonia siliqua)

Οι λέξεις «χαρουπιά» και «ξυλοκερατιά», από την αρχαιοελληνική λέξη κεράτιον, και "τερασιά" στην Κύπρο, αποτελούν την κοινή ονομασία του γένους Αγγειόσπερμων (συνομοταξία, Magnoliophyta) Δικότυλων (ομοταξία, Magnoliopsida) φυτών Κερατονία (ή κερωνία ή κερατέα η έλλοβος, λατινικά: *Ceratonia siliqua*, αγγλικά: carob, γαλλικά: caroubier). Πρόκειται για ένα αείφυλλο δέντρο με πυκνό φύλλωμα, το οποίο εντοπίζεται σε όχθες ποταμών και παράκτιες περιοχές της Μεσογείου. Κατατάσσεται στην οικογένεια των Φαβίδων/ Κυαμοειδών (*Fabaceae/ Leguminosae*) της τάξης των Φαβώδη/ Κυαμωδών (*Fabales*). Η καρποφορία



της χαρουπιάς αρχίζει συνήθως το έκτο με έβδομο έτος. Η ανθοφορία της ξεκινά το φθινόπωρο και ολοκληρώνεται τέλη Αυγούστου του επόμενου έτους οπότε αρχίζουν να πέφτουν οι ώριμοι καρποί. Τα φύλλα της είναι ωοειδή με λείες παρυφές και ο καρπός της είναι πεπλατυσμένος, μακρύς, στριφτός λοβός. Οι καρποί της είναι σκληροί, πράσινου χρώματος όταν είναι άγουροι και ξυλώδη, καστανού χρώματος, όταν είναι ώριμοι. Εσωτερικά των καρπών (χαρούπια ή ξυλοκέρατα ή χέδρωπες) εντοπίζονται κατά μήκος του είκοσι καστανόχρωμα, φακοειδή και πολύ σκληρά σπέρματα. Είναι σακχαρώδης και έχει ευχάριστη, γλυκιά γεύση (569,570). Είναι σακχαρώδης και έχει ευχάριστη, γλυκιά γεύση (569,570).

Το *Ceratonia siliqua* φέρει μεγάλες ποσότητες αντιοξειδωτικών ενώσεων, όπως είναι τα φλαβονοειδή και οι πολυφαινόλες, τα οποία έχουν

ισχυρή αντιοξειδωτική δράση (571–575). Αυτό επιβεβαιώνεται και από την προστατευτική δράση που παρουσιάζουν οι καρποί και τα εκχύλισματά του κατά του οξειδωτικού στρες σε διάφορα όργανα (576–583). Συνεπώς, προϊόντα του *C. siliqua* μπορούν να καταπολεμήσουν τις βλαβερές επιδράσεις των ελεύθερων ριζών, του οξειδωτικού στρες και της προκαλούμενης από αυτά, φλεγμονής.

Σε μια μελέτη, το υδροαλκοολικό εκχύλισμα από σπόρους χαρουπιού αύξησε τα επίπεδα των ορμονών του φύλου (583). Στην περσική παραδοσιακή ιατρική, οι καρποί του χαρουπιού χρησιμοποιούνται ως αφροδισιακοί και θεραπεία για την ανδρική υπογονιμότητα, με πολλές μελέτες να έχουν πραγματοποιηθεί προς την κατεύθυνση αυτή (571,582,584,585). Η τούρκικη παραδοσιακή ιατρική θεωρεί το χαρούτι ευεργετικό όχι μόνο για την ανδρική υπογονιμότητα αλλά και για την υγεία γενικότερα (582,585,586). Ακόμη, η παραδοσιακή ιρανική ιατρική το σχετίζει με τη θεραπεία αιμορραγιών, γαστρεντερικών, και νεφρικών προβλημάτων (586–588). Εκτός από αντιδιαρροϊκές ιδιότητες, το *C. siliqua* μειώνει τη χοληστερόλη κι έχει επίσης, ηπατοπροστατευτικές, αγχολυτικές/ηρεμιστικές, αντικαταθλιπτικές, χημειοπροληπτικές, αντιβακτηριακή, αντιμυκητιακή, αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αναλγητικές και αντικαρκινικές ιδιότητες (47,589–594). Το *C. siliqua* εμφανίζει ευεργετικές επιδράσεις και κατά της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, του μεταβολικού συνδρόμου, του διαβήτη, και της υπερλιπιδαιμίας (53,593,594). Λόγω της υψηλής περιεκτικότητας του *C. siliqua* σε τανίνες, διερευνώνται και πιθανές ανθελμινθικές ιδιότητες, ώστε να αποτελέσει μια πιθανή εναλλακτική λύση στα χημικά φάρμακα (595).

Ειδικότερα, η αντικαταθλιπτική δράση του *C. siliqua* μεσολαβείται από την ντοπαμίνη και τη νοραδρεναλίνη (596). Το μεθανολικό εκχύλισμα λοβών χαρουπιού απέτρεψε την διαταραχή λειτουργίας της βραχυπρόθεσμης μνήμης που οφείλεται σε χρόνιο στρες, πιθανώς, ως αποτέλεσμα πρόληψης της μείωσης των επιπέδων BDNF στον ιππόκαμπο (597).

Σε άλλη χρήση σχετική με τις αγγειοδιασταλτικές και βρογχοδιασταλτικές δράσεις των λοβών του *C. siliqua*, μελέτες έδειξαν ότι το φυτικό εκχύλισμα ήταν μη τοξικό και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί δια βίου στη διαχείριση καρδιαγγειακών και αναπνευστικών παθήσεων, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες (598).

Στο γαστρεντερικό σύστημα, το *C. siliqua* εμφανίζει δράση κατά της δυσκοιλιότητας, αντι-ελκώδη και αντι-απορροφητική έναντι της γλυκόζης (589). Υδατικό εκχύλισμα από ανώριμους λοβούς χαρουπιού, παρουσίασε δοσοεξαρτώμενη μείωση της εξαρτώμενης από το νάτριο μεταφοράς γλυκόζης σε απομονωμένη νήστιδα τρωκτικών, βελτιώνοντας την ανοχή στη γλυκόζη και μειώνοντας την γλυκόζη του αίματος σε διαβητικά τρωκτικά, καθιστώντας το έτσι, κατάλληλο ως συμπλήρωμα διατροφής σε θεραπείες υπεργλυκαιμίας και διαβήτη (599). Υψηλή δόση χαρουπιού παρουσιάζει *in vivo* αντιυπεργλυκαιμική δράση. Ακόμη, ο λοβός του χαρουπιού ανέστειλε τις α-αμυλάση και α-γλυκοσιδάση, χωρίς να προκαλέσει κάποια εμφανή οξεία συστηματική τοξικότητα (591).

Ο πολτός χαρουπιού έχει αναγνωριστεί ως αποτελεσματικό φυσικό προϊόν για τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας. Τα δύο κύρια συστατικά του πολτού του χαρουπιού, οι πολυφαινόλες και οι αδιάλυτες φυτικές ίνες, πιστεύεται ότι έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στον μεταβολισμό των λιπιδίων, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της συγκέντρωσης χοληστερόλης στο

αίμα. Μελέτες σε ανθρώπους και ζώα επιβεβαίωσαν τις επιδράσεις της στη μείωση των λιπιδίων (592,600,601). Το χαρουπάλευρο βρέθηκε ότι δεσμεύει ποσότητες χολικών οξέων συγκρίσιμες με εκείνες που δεσμεύει η χολεστυραμίνη, ένα γνωστό φάρμακο μείωσης της χοληστερόλης. Αυτή η ικανότητα του χαρουπάλευρου να δεσμεύει τη χοληστερόλη μειώνεται έως και 40% κατά το ψήσιμο, το οποίο υποδηλώνει ότι οι τανίνες και τα αδιάλυτα συστατικά παίζουν σημαντικό ρόλο στη δέσμευση των χολικών αλάτων, ως αποτέλεσμα υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων (601). Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για να εξηγήσουν αυτό το φαινόμενο, δηλαδή επηρεάζοντας τρία συστήματα οργάνων: 1) γαστρεντερικό σωλήνα, 2) ήπαρ και 3) λιπώδη ιστό. Οι πλούσιες σε πολυφαινόλες αδιάλυτες φυτικές ίνες των λοβών του χαρουπιού αίρουν τις βλαβερές επιδράσεις της ηπατικής δυσλιπιδαιμίας μέσω των οδών SIRT1 και PKC-1^α (592,600). Επίσης, τα προϊόντα χαρουπιού έχουν και αγγειοπροστατευτική δράση (592).

Το *C. siliqua*, αποτελεί τρόφιμο υψηλής διατροφικής αξίας και μεγάλης οικονομικής σημασίας, λόγω της μοναδικής του σύνθεσης (593). Οι ταμπλέτες χαρουπιού και το χαρουπάλευρο θα μπορούσαν να ταξινομηθούν ως λειτουργικά τρόφιμα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη και χαμηλού γλυκαιμικού φορτίου. Το χαρούπι εμφανίζει χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, με υψηλή περιεκτικότητα σε μέταλλα, φυτικές ίνες, και κυρίως υψηλά επίπεδα αδιάλυτων φυτικών ινών (602,603). Οι σπόροι του χαρουπιού αποτελούν πολύτιμη πηγή όχι μόνο φαινολικών ενώσεων και αντιοξειδωτικών, αλλά και πρωτεϊνών, λιπιδίων, γαλακτομαννάνης (604). Ειδικότερα το ανώριμο χαρούπι αποτελεί ισχυρή πηγή γαλλοταννινών, με πιθανή *in vivo* αντιφλεγμονώδη δράση, και πηγή κατεχινών, οι οποίες είναι ευεργετικές για την πρόληψη και την προστασία από ασθένειες προκαλούμενες λόγω οξειδωτικού στρες (605).

Από το εκχύλισμα των λοβών του, απομονώθηκαν και ταυτοποιήθηκαν δώδεκα ενώσεις. Οι πρώτες τρεις ενώσεις ελήφθησαν ως κίτρινες σκόνες και ο μοριακός τύπος τους προσδιορίστηκε αντίστοιχα ως C₂₃H₂₄O₁₃, C₂₁H₃₀O₁₀, και C₂₃H₂₄O₁₁. Οι υπόλοιπες απομονωμένες ενώσεις ήταν: (7S,8R)-διυδροδεϋδροδικονιφερυλική αλκοόλη, (+)-syringaresinol, (+)-lirioresinol-A, 1-feruloyl-β-D-glucopyranoside, syringin, 1'-O-κουμαροϋλ-6'-O-γαλλοϋλ-β-D-γλυκοπυρανόζη, τριλεπισιουμικό οξύ, διυδροσυριγγενίνη και πυροκατεχόλη. Οι ενώσεις (7S,8R)-dihydrodehydrodiconiferyl alcohol, (p)-syringaresinol και pyrocatechol εμφάνισαν ανασταλτική δράση έναντι της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) (606). Στα φύλλα *Ceratonia*, εντοπίστηκαν εννέα διαφορετικά φλαβονοειδή με κυριότερο την μυρικετίνη (607).

Το φύλο, μαζί με τη διαδικασία εκχύλισης, αποδείχθηκαν οι σημαντικότεροι παράγοντες που επηρεάζουν την πολυφαινολική σύνθεση (608). Το φύλο και η ποικιλία, επηρεάζουν έντονα τις αντιοξειδωτικές και τις κυτταροτοξικές δράσεις του πολτού των καρπών της χαρουπιάς (609). Τέλος, η εξαγωγή με υπερκρίσιμο υγρό αποτέλεσε την πιο αποτελεσματική τεχνική επειδή προστατεύει τις πολυφαινόλες από την αποσύνθεση (608).

Οι λοβοί χαρουπιών (E 410) είναι εγκεκριμένο πρόσθετο τροφίμων στην ΕΕ. Οι καρποί χαρουπιών είναι πρακτικά άπεπτο, δεν απορροφάται, άθικτο, αλλά ζυμώνεται σημαντικά από εντερικά βακτήρια στον άνθρωπο (610). Η πιο σημαντική περιεκτικότητα σε φαινολικά και φλαβονοειδή καθώς και αντιοξειδωτικές δράσεις παρατηρήθηκαν μετά τη γαστρική και εντερική φάση για μη ενθυλακωμένα και ενθυλακωμένα εκχυλίσματα, αντίστοιχα. Η μικροενθυλάκωση των πολυφαινολών χαρουπιών έδειξε προστατευτική δράση

έναντι των αλλαγών του pH και των ενζυματικών δραστηριοτήτων κατά την πέψη, προάγοντας έτσι μια ελεγχόμενη απελευθέρωση και στοχευμένη παροχή της έγκλειστης ένωσης, η οποία συνέβαλε στην αύξηση της βιοπροσβασιμότητας της στο έντερο (611).

Σε μελέτες τοξικότητας και καρκινογένεσης διάρκειας 90 ημερών, σε τρωκτικά σε υψηλές δόσεις, δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, ούτε ανησυχητικές ενδείξεις σχετικά με γονοτοξικότητα και αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα των λοβών χαρουπιού (E 410). Ομάδα μελέτης της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει ανησυχία για την ασφάλεια του γενικού πληθυσμού—ως πρόσθετο τροφίμων. Εξαίρεση μπορεί να αποτελέσουν, τα βρέφη και τα μικρά παιδιά που καταναλώνουν τροφές για ειδικούς ιατρικούς σκοπούς και τα οποία μπορεί να παρουσιάσουν μεγαλύτερη ευαισθησία στις γαστρεντερικές επιδράσεις των λοβών του χαρουπιού, λόγω της υποκείμενης ιατρικής κατάστασής τους (610).

Στα πλαίσια όλων αυτών των ιδιοτήτων του πλούσιου σε φυτοοιστρογόνα *C. siliqua*, και κυρίως των αντιοξειδωτικών, αλλά και της περιεκτικότητάς του σε ασβέστιο (612,613), επιλέχθηκε η διερεύνησή του σε αξιόπιστο μοντέλο μελέτης της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Ήδη, μελέτη σε επίμυες Sprague-Dawley, ηλικίας 7 εβδομάδων, στους οποίους χορηγήθηκε διατροφή με 0,46% χαρουπάλευρο για τρεις μήνες, τρεις μήνες μετά την ωοθηκεκτομή, έδειξε βελτίωση στις ιστοπαθολογικές και ιστοχημικές αλλαγές, και στις μορφομετρικές παραμέτρους των οστών (614).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Υλικά και μέθοδος

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Γενική Διεύθυνση Κτηνιατρικής Νομαρχίας (αριθμός άδειας K4505/10-7-2014), σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία (Προεδρικό Διάταγμα 56/2013, σε συμμόρφωση με την Ευρωπαϊκή Οδηγία 2010/63/EU).

Ζώα εργαστηρίου

Τριάντα θηλυκοί επίμυες φυλής Wistar, ηλικίας 3 μηνών με ελάχιστη διαφορά στο σωματικό τους βάρος, αγοράστηκαν από την εκτροφική μονάδα του Ελληνικού Ινστιτούτου Παστέρ. Η μεταφορά των ζώων έγινε με χρήση ειδικών κλωβών και σύμφωνα με τις ισχύουσες διατάξεις.

Μετά τον κτηνιατρικό έλεγχο και την καταγραφή του σωματικού βάρους των επίμυων, ακολούθησε η τυχαία κατανομή τους σε ομάδες των τριών ή τεσσάρων, και τοποθετήθηκαν σε απλά, διαφανή κλουβιά από πολυανθρακικό, με ανοιχτή οροφή, διαστάσεων 45×30×20 εκατοστών και ειδικό πριονίδι ως υπόστρωμα. Η σήμανση των επίμυων πραγματοποιήθηκε με χρήση ανεξίτηλου μαρκαδόρου στην ουρά, διαφορετικού χρώματος για την κάθε ομάδα (μπλε, κόκκινο, μαύρο). Μια παχιά γραμμή στην βάση της ουράς δήλωνε την πεντάδα ενώ άλλες λεπτές γραμμές στην άκρη της ουράς, τις μονάδες. Οι κλωβοί φιλοξενήθηκαν σε πρότυπες εργαστηριακές συνθήκες, στο χώρο φύλαξης των ζώων εργαστηρίου, με εναλλαγές σκότους/φωτός ανά 12 ώρες (6:00-18:00), σε θερμοκρασία ελεγχόμενη στους 22°C (μέγιστη επιτρεπτή απόκλιση $\pm 2^\circ\text{C}$), με σχετική υγρασία 55-65% και 15 αλλαγές αέρα ανά ώρα. Τα ζώα είχαν ελεύθερη πρόσβαση (*ad libitum*) σε πόσιμο νερό βρύσης και σε τυπική τροφή συντήρησης επίμυων. Σε όλη την διάρκεια της μελέτης, οι επίμυες παρακολουθούνταν καθημερινά, υπόκειντο σε τακτικό κτηνιατρικό έλεγχο και πραγματοποιούνταν εβδομαδιαία ή ανά δεκαπενθήμερο καταγραφή του σωματικού τους βάρους και της κατανάλωσης της τροφής τους.

Αρχικά οι επίμυες τέθηκαν σε καραντίνα. Οι επόμενες δύο εβδομάδες ήταν περίοδος εγκλιματισμού των ζώων στις νέες περιβαλλοντικές συνθήκες. Όλοι οι χειρισμοί στα ζώα ήταν προσεκτικοί και ήπιοι καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος ώστε να μειωθεί στο ελάχιστο η καταπόνησή τους. Σε όλη την διάρκεια της μελέτης δόθηκε ιδιαίτερη σημασία στην ευζωία των επίμυων, όπως η ελευθερία τους να εκφραστούν, να κοινωνικοποιηθούν κ.ά. Ο κλωβός διαβίωσής τους εμπλουτιζόταν με κατάλληλα υλικά (πχ γάζες) μετά από κάθε χειρισμό. Ο εμπλουτισμός αποσκοπεί αφενός στην μείωση του άγχους που προκαλούν οι χειρισμοί στους επίμυες και αφετέρου, αποτελεί ένα είδος επιβράβευσης για αυτούς που οδηγεί προοδευτικά στον περιορισμό του άγχους τους σε κάθε επόμενο χειρισμό (615–617).

Από την ηλικία των 26-29 εβδομάδων και μέχρι τη στιγμή έναρξης των χειρουργείων, οι επίμυες ζυγίζονταν σε μηνιαία βάση. Το ζύγισμα πραγματοποιούνταν με τη χρήση ψηφιακού ζυγού και μεταλλικού κλωβού, εντός του οποίου τοποθετούνταν ένας επίμυς κάθε φορά, και αποτελούσε τον τρόπο παρακολούθησης της κλινικής και αναπτυξιακής πορείας αυτού. Το σωματικό τους βάρος ήταν φυσιολογικό για τη φυλή, το φύλο και την ηλικία

τους. Φυσιολογική ήταν και η κλινική τους εικόνα. Στην ηλικία των εννέα μηνών έγινε το τελευταίο ζύγισμα και, από τον επόμενο μήνα, ξεκίνησαν οι πρώτες μετρήσεις οστικής πυκνότητας και ωοθηκεκτομές.

Σχέδιο μελέτης

Στην ηλικία των 10 μηνών, οι επίμυες κατανεμήθηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες των 10 επίμυων η καθεμία: στην ομάδα ελέγχου, ωοθηκεκτομής (OVX), και ωοθηκεκτομής συν *C. siliqua* (OVX+CS). Μετρήθηκε το σωματικό βάρος και η BMD τη στιγμή έναρξης του πειράματος. Η ομάδα ελέγχου παρείχε πληροφορίες σχετικά με τις αντίστοιχες αλλαγές της BMD στην ίδια ομάδα ζώων (στέλεχος, προέλευση, ηλικία κ.λπ.), που δεν επηρεάζονται από την ωοθηκεκτομή ή την θεραπεία. Καθ' όλο το διάστημα διεξαγωγής του πειράματος, ανά δεκαπέντε ημέρες, καταγράφονταν το σωματικό βάρος των ζώων καθώς και η κατανάλωση τροφής και νερού, μέσω της διαφοράς των μετρήσεων τους ανά δύο διαδοχικές ημέρες. Ένας επίμυς της ομάδας OVX ευθανατώθηκε λόγω σοβαρής διαταραχής της ευζωίας του (τελικό σημείο πρωτοκόλλου, 20% απώλεια σωματικού βάρους), 6 ημέρες πριν από την τελευταία μέτρηση DEXA. Η νεκροψία δεν ήταν κατηγορηματική ως προς τα αίτια. Όλες οι διαδικασίες γίνονταν το πρωί. Ο πειραματικός σχεδιασμός συνοψίζεται στην ακόλουθη Εικόνα 17.

Εικόνα 17. Σύντομη περιγραφή του πειραματικού σχεδιασμού. DEXA: Απορρόφηση ακτίνων X διπλής ενέργειας.

Την δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα, όλα τα ζώα άρχισαν να λαμβάνουν τροφή χωρίς σόγια ή κάποιο παραπροϊόν της, καθώς η σόγια είναι κι εκείνη φυτοοιστρογόνο και θα μπορούσε να αλλοιώσει τα αποτελέσματα της μελέτης. Η πρόσβαση των ομάδων OVX και OVX+CS στην τροφή προσαρμόστηκε σύμφωνα με την κατανάλωση της ομάδας ελέγχου για την πρόληψη της παχυσαρκίας (pair feeding) (618). Αν και αυτός ο περιορισμός στην κατανάλωση της τροφής στις άλλες ομάδες δεν ήταν αναγκαίος, πιθανές αποκλίσεις στο σωματικό βάρος ή, η αύξηση του σωματικού βάρους μετά την ωοθηκεκτομή μέσω της κατά βούληση σίτισης, μπορεί να επηρεάσουν την οστική πυκνότητα και δύναμη (619). Επιπλέον, αυτός ο τρόπος σίτισης συμβάλλει στη μελέτη της επίδρασης του *C. siliqua* στο σωματικό βάρος ή, και τη σύσταση του σώματος, αποφεύγοντας την επίδραση της διαφορετικής ενεργειακής πρόσληψης στους επίμυες (620).

Παρασκευή και χορήγηση τροφής

Για να αποφευχθεί οποιαδήποτε πιθανότητα μεροληψίας, όπως η ισχυρή οιστρογονική επίδραση της διατροφής στην BMD, όλες οι ομάδες έλαβαν τροφή χωρίς σόγια και υποπροϊόντα σόγιας (4RF21; Mucedola S.r.l., Μιλάνο, Ιταλία). Η τροφή που χορηγήθηκε στην ομάδα OVX+CS συμπληρώθηκε με *C. siliqua* (χαρουπάλευρο, Οικογένεια Χαϊτογλου, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα). Το *Ceratonia siliqua* αναμίχθηκε με τη τροφή, σε δόση 3 g/kg/ημέρα/επίμυ, λαμβάνοντας υπόψη ότι ένας επίμυς καταναλώνει περίπου 20g τροφής την ημέρα. Η δόση του *C. siliqua* υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο για την ανθρώπινη ισοδύναμη δόση (HED): $HED (mg/kg) = \text{δόση ζώου} (mg/kg) \times (K_m \text{ ζώου} / k_m \text{ ανθρώπου})$, όπου το K_m είναι 37 για έναν άνθρωπο 60 kg, και 6 για τους επίμυες. Ως ανθρώπινη ισοδύναμη δόση (HED) επιλέχθηκε το 0.5 g/kg/ημέρα (610,621,622). Η χορήγηση του στη τροφή προτιμήθηκε λόγω της σύστασης του *C. siliqua* και της έλλειψης του στρες που προκαλείται στα ζώα από άλλες μεθόδους χορήγησης, καθώς το χρόνιο στρες είναι γνωστό ότι επηρεάζει τις ορμόνες του φύλου. Η τροφή των επίμυων αλέστηκε σε σφυρόμυλο μέσω σίτας 5mm για να γίνει σαν πουρές. Αυτής της σύστασης η τροφή αναμίχθηκε με το χαρουπάλευρο σε έναν περιστροφικό αναμικτήρα και μετατράπηκε εκ νέου σε πέλλετ με τη χρήση πελετομηχανής Lister (Lister Co., Hardwicke, HB). Το *Ceratonia siliqua* προστέθηκε στην τροφή της ομάδας OVX+CS σε σταδιακά αυξανόμενη συγκέντρωση από την τρίτη και τέταρτη μετεγχειρητική ημέρα ώστε να εξοικειωθούν τα ζώα με τη γεύση του.

Μέτρηση DEXA

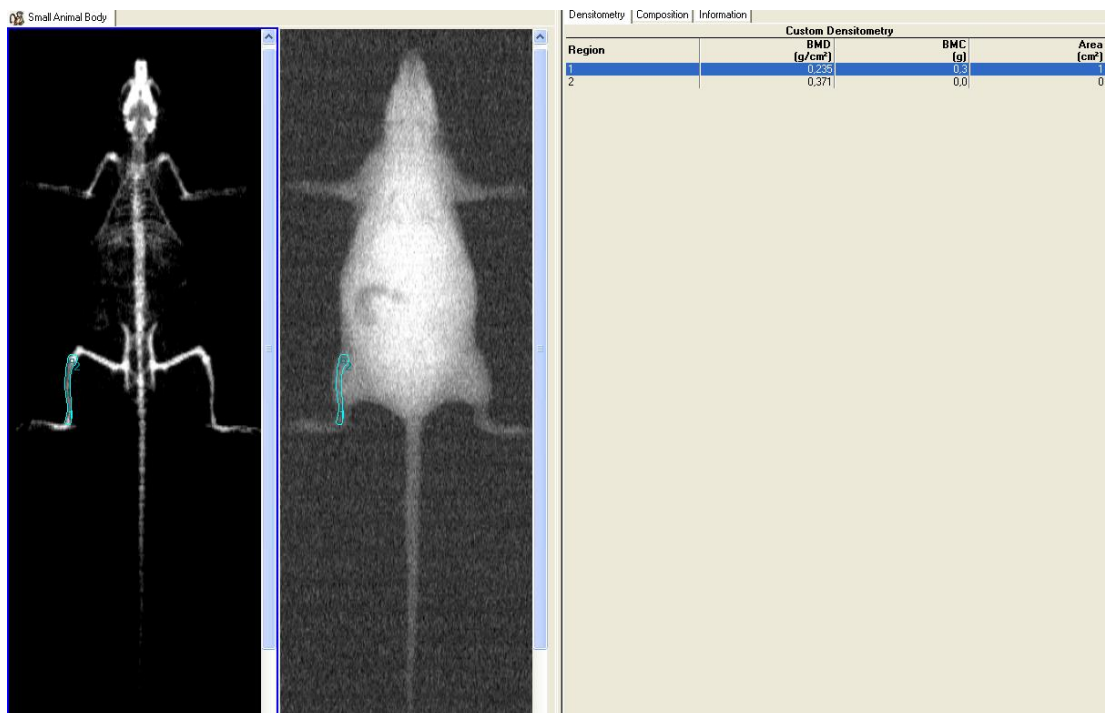
Όλοι οι επίμυες υποβλήθηκαν σε τρεις μετρήσεις απορροφησιμετρίας διπλής ενέργειας με ακτίνες X (DEXA), χρησιμοποιώντας ένα πυκνόμετρο GE Lunar Prodigy (General Electric Healthcare, Madison, WI, ΗΠΑ) που περιλαμβάνει ειδικό λογισμικό για μικρά ζώα, για την αξιολόγηση της BMD της κνήμης (ολόκληρης και εγγύς). Η πρώτη μέτρηση DEXA πραγματοποιήθηκε για όλα τα ζώα στην ηλικία των δέκα μηνών και συγκεκριμένα προ της ωοθηκεκτομής των δύο ομάδων, των ωοθηκεκτομημένων επίμυων (OVX) και του χαρουπιού. Η πρώτη μέτρηση και η ωοθηκεκτομή αποτέλεσαν τον χρόνο μηδέν (επίπεδο αναφοράς) του πρωτοκόλλου. Οι επόμενες δύο μετρήσεις DEXA έγιναν τον τρίτο και έκτο μήνα, μετά την πρώτη μέτρηση (χρόνος 0, 3 και 6 μηνών).

Προκειμένου οι επίμυες να παραμείνουν ακίνητοι κατά τη διενέργεια της DEXA, αναισθητοποιήθηκαν στο χώρο προετοιμασίας, με ενδομυϊκή έγχυση δεξμεδετομιδίνης (Dexdomitor, Zoetis Hellas SA, Αθήνα, Ελλάδα) και κεταμίνης (Ketaset, Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε., Αθήνα, Ελλάδα) χαμηλών δόσεων (0.25 mg/kg και 50 mg/kg αντίστοιχα). Η αναισθητοποίηση επιβεβαιώθηκε κλινικά, και στη συνέχεια, οι επίμυες μεταφέρθηκαν στον ειδικό επίπεδο φορέα του μηχανήματος μέτρησης της οστικής πυκνότητας. Σε όλη τη διάρκεια της κάθε αναισθητοποίησης οι οφθαλμοί των επίμυων προστατεύονταν με τακτική τοποθέτηση ενυδατικής οφθαλμικής αλοιφής, καθώς οι οφθαλμοί τους παραμένουν ανοιχτοί κατά την διάρκεια της αναισθησίας, γεγονός που ενδέχεται να προκαλέσει ξηρότητα και τραυματισμό του κερατοειδούς. Με το

πέρασ των δύο πρώτων μετρήσεων, οι επίμυες μεταφέρθηκαν εκ νέου στον χώρο της προετοιμασίας, όπου πραγματοποιήθηκε αντιστροφή της αναισθησίας με ενδομυϊκή χορήγηση ατιπαμεζόλης (Antisedan, Zoetis Hellas SA, Αθήνα, Ελλάδα) σε δόση 1 mg/kg. Στη συνέχεια, τα ζώα παρέμειναν υπό την επίβλεψη του προσωπικού μέχρι την πλήρη ανάνηψή τους. Έγινε κλινική επιβεβαίωση της ανάνηψής τους και στη συνέχεια μεταφέρθηκαν στους κλωβούς τους. Μετά την τρίτη μέτρηση DEXA, οι επίμυες δεν ανένηψαν αλλά ευθανατώθηκαν μετά από χορήγηση επιπρόσθετης δόσης (μισή από την αρχική δόση) αναισθησίας και τελική αιμοληψία.

Προηγίτο βαθμονόμηση του συστήματος και στη συνέχεια γινόταν οι μετρήσεις της κάθε ομάδας (54). Το λογισμικό DEXA υπολογίζει την BMD εκτιμώντας την περιεκτικότητα μιας περιοχής ενδιαφέροντος (ROI) σε μεταλλικά στοιχεία και διαιρώντας την με το εμβαδόν της (cm²) (49,623). Καθορίστηκαν δύο διαφορετικές περιοχές ενδιαφέροντος (ROI, Εικόνα 18). Με το εργαλείο ROI του προγράμματος, επιλέχθηκε ως ROI1 ολόκληρη η κνήμη για τον υπολογισμό της οστικής της πυκνότητας (BMD), περιλαμβάνοντας τόσο φλοιώδες όσο και δοκιδωτό οστό. Στη συνέχεια, επιλέχθηκε ως ROI2 μια άλλη περιοχή (0.19 x 0.19 mm²), σε απόσταση 3mm από το κνημιαίο πλατό, ως περισσότερο αντιπροσωπευτική της εγγύς κνημιαίας μετάφυσης και χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της BMD του εγγύς κνημιαίου, το οποίο είναι πλούσιο σε δοκιδωτό οστό. Η επιλογή των ROI πραγματοποιήθηκε από τον ίδιο χειριστή για όλους τους επίμυες. Η *in vitro* ακρίβεια (συντελεστής διακύμανσης) του συστήματος ήταν 0.5%.

Εικόνα 18. Απεικόνιση μέτρησης DEXA επίμου (ομάδα ελέγχου).



Ωοθηκεκτομή

Η ωοθηκεκτομή των ζώων της δεύτερης (OVX) και της τρίτης ομάδας (OVX+CS) πραγματοποιήθηκε υπό άσηπτες συνθήκες, μετά το πέρας δέκα ημερών από την αναισθησία της πρώτης μέτρησης DEXA, ώστε να έχουν ανακάμψει πλήρως οι επίμυες από το προηγούμενο στρες. Οι επίμυες μεταφέρθηκαν στον χώρο της προετοιμασίας, όπου πραγματοποιήθηκε η αναισθητοποίησή τους, ακολουθώντας την ίδια διαδικασία, που εφαρμόστηκε και προηγουμένως για τις μετρήσεις DEXA. Επιπλέον, χορηγήθηκε υποδορίως στους επίμυες προληπτική αναλγησία με καρπροφένη (Rimadyl, Zoetis Hellas SA, Αθήνα, Ελλάδα) και ενροφλοξασίνη (Baytril, Bayer, Leverkusen, Γερμανία) για χημειοπροφύλαξη, σε δόση 4 mg/kg και 10 mg/kg, αντίστοιχα.

Της αναισθησίας ακολούθησε ευπρεπισμός της περιοχής, μεταφορά των επίμυων σε θερμαινόμενο υπόστρωμα επί της χειρουργικής τράπεζας, και η υπόλοιπη προετοιμασία του χειρουργικού πεδίου (τοποθέτηση, αντισηψία). Διενεργήθηκε τομή του δέρματος στο χειρουργικό πεδίο, στη μέση γραμμή και σε μήκος ίσο με το μισό της απόστασης από τον ομφαλό ως την ηβοϊσχιακή σύμφυση. Διανοίχτηκε ο υποδόριος ιστός προς αποκάλυψη της λευκής γραμμής και διενέργεια της τομής επ' αυτής. Μετά την είσοδο στην περιτοναϊκή κοιλότητα, εντοπίστηκε η αριστερή ωοθήκη, διαχωρίστηκε ο πλατύς σύνδεσμος, και πραγματοποιήθηκαν με απορροφήσιμο ράμμα 4-0 δύο απολινώσεις: η μία στο ύψος του ίδιου συνδέσμου της ωοθήκης και η άλλη στον κρεμαστήρα σύνδεσμο, κεφαλικά της ωοθήκης. Ακολούθησε αφαίρεση της ωοθήκης. Η ίδια διαδικασία επαναλήφθηκε και για τη δεξιά ωοθήκη. Στη συνέχεια, έγινε σύγκλειση του χειρουργικού τραύματος κατά στρώματα, με απλές χωριστές ραφές, χρησιμοποιώντας απορροφήσιμο ράμμα 4-0. Στο δέρμα αντίθετα, χρησιμοποιήθηκε μη απορροφήσιμο ράμμα και οριζόντιες Π ραφές. Η ωοθηκεκτομή επιβεβαιώθηκε στο τέλος της μελέτης, κατά τη νεκροψία, από την ατροφία της μήτρας και την απουσία των ωοθηκών.

Της ωοθηκεκτομής ακολούθησε αντιστροφή της αναισθησίας, η ανάνηψη των ζώων σε θερμαινόμενο υπόστρωμα και η στενή μετεγχειρητική παρακολούθησή τους. Την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα, ξεκίνησε η παράθεση τροφής άνευ οιστρογόνων/σόγιας στους επίμυες όλων των ομάδων. Στην τρίτη ομάδα (OVX+CS) ειδικότερα, ξεκίνησε η παράθεση της αναμειγμένης με χαρουπάλευρο τροφής, σε σταδιακά αυξανόμενη ποσότητα μέχρι την επίτευξη της επιθυμητής ποσότητας/ δόσης, ώστε να είναι ευκολότερα αποδεκτή από τα ζώα.

Ευθανασία και συλλογή ιστών

Μετά την τρίτη μέτρηση της DEXA, την επιβεβαίωση του χειρουργικού βάθους της αναισθησίας, και την επιπρόσθετη χορήγηση αναισθησίας, οι επίμυες ευθανατώθηκαν με τελική αιμοληψία από την οπίσθια κοίλη φλέβα, με σκοπό την μελλοντική αξιοποίηση του αίματος και, την κατά αυτόν τον τρόπο, μείωση του αριθμού των χρησιμοποιούμενων ζώων στην έρευνα. Το αίμα συλλέχθηκε σε σωλήνες επικαλυμμένους με EDTA και φυγοκεντρήθηκε. Το πλάσμα αποθηκεύτηκε στους -80°C σε φιαλίδια Eppendorf. Ακολούθησε

νεκροψία, για αξιολόγηση της ωοθηκεκτομής και έλεγχο πιθανών παθολογικών ευρημάτων.

Ακόμη, μετά την επιβεβαίωση της ευθανασίας, σε μια απλή, «τυφλή» διαδικασία, συλλέχθηκαν, εξετάστηκαν και ζυγίστηκαν τα ακόλουθα: ήπαρ, εγκέφαλος, καρδιά, αριστερός νεφρός, μήτρα, σπλαχνικό λίπος και γαστροκνήμιος μυς. Τα όργανα ζυγίστηκαν, επειδή μια αλλαγή στο βάρος ενός εσωτερικού οργάνου μπορεί να είναι το μόνο σημάδι παθογένειας. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στον γρήγορο χειρισμό των ιστών, αφού μετά την αφαίρεσή τους από το σώμα, αφυδατώνονται και χάνουν βάρος, κάτι που είναι ιδιαίτερα σημαντικό για μικρά όργανα όπως η μήτρα (624,625). Επιπλέον, για να προσδιοριστεί εάν το *C. siliqua* είχε άμεση επίδραση σε ένα όργανο, υπολογίστηκε και αναλύθηκε ο λόγος του βάρους του οργάνου προς το τελικό σωματικό βάρος του ζώου, γνωστό ως σχετικό βάρος οργάνου.

Οι κνήμες και τα μηριαία οστά συλλέχθηκαν και αφαιρέθηκαν γρήγορα οι περιβάλλοντες ιστοί. Η δεξιά κνήμη τοποθετήθηκε σε φιαλίδιο αλκοόλης και η αριστερή κνήμη σε διάλυμα φορμαλίνης. Τα μηριαία οστά προκειμένου να υποβληθούν στην δοκιμή κάμψης τριών σημείων, τυλίχθηκαν σε γάζα, εμποτίστηκαν σε ισοτονικό φυσιολογικό ορό (0,9%) για να διατηρήσουν την υγρασία τους, και τοποθετήθηκαν σε ειδικά δοχεία στους -20°C. Τα μηριαία οστά στάλθηκαν στη Μονάδα Εμβιομηχανικής, Τμήμα Μηχανικής, Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου, για να εκτιμηθεί η μηχανική τους αντοχή μέσω δοκιμής κάμψης τριών σημείων. Το πλάσμα και τα όργανα παραμένουν διαθέσιμα για περαιτέρω έρευνα, μειώνοντας τον αριθμό των ζώων που χρησιμοποιούνται στην έρευνα σύμφωνα με τις αρχές των 3Rs (Replacement, Reduction and Refinement).

Δοκιμή κάμψης τριών σημείων

Η δοκιμή κάμψης τριών σημείων αποτελεί μια *ex vivo* μέθοδο αξιολόγησης των μηχανικών ιδιοτήτων του οστού. Σε αυτό, ένα μεγάλο έμβολο κατευθύνεται προς τα κάτω, όπου υπάρχει μια ειδικά διαμορφωμένη αρπάγη πάνω στην οποία στηρίζονται τα οστά. Το 3PBT καθορίζει την ελάχιστη ακτίνα κάμψης και το μέγιστο φορτίο που δέχεται το οστό πριν από τη θραύση του, υποδεικνύοντας έτσι τη μηχανική σταθερότητα και την ευκαμψία του οστού (626,627). Επιπλέον, το 3PBT επιλέχθηκε επειδή είναι εύκολα εφαρμόσιμο στους επίμυες, έχει παρόμοια κατανομή εσωτερικής φόρτισης του οστού με την πραγματική, και παράγει αξιόπιστες μετρήσεις με ελάχιστες παραλλαγές στο σχήμα της επιφάνειας του καταγματικού σημείου.

Την ημέρα της δοκιμής, τα συσκευασμένα μηριαία οστά αφέθηκαν να αποψυχθούν σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, το οποίο δεν επηρεάζει σημαντικά τις μηχανικές ιδιότητες των οστών (628). Όπως και πριν με τη DEXA, ο εξοπλισμός βαθμονομήθηκε πριν από κάθε δοκιμή.

Η δοκιμή κάμψης τριών σημείων πραγματοποιήθηκε με χρήση ηλεκτρομηχανικού συστήματος δοκιμής υλικών (MaterialsTest System, Eden Prairie, MN, USA). Τα μηριαία οστά τοποθετήθηκαν σε δύο κυλινδρικά στηρίγματα έχοντας μεταξύ τους απόσταση ίση με 16 mm). Για την άσκηση του φορτίου στο μέσο του οστού χρησιμοποιήθηκε στρογγυλεμένος διατρητήρας.

Υιοθετήθηκε ένα σχέδιο ελέγχου φόρτισης- μετατόπισης. Ο ρυθμός άσκησης του φορτίου ήταν σταθερός σε όλα τα πειράματα και ίσος με 0,1 mm/min, εξασφαλίζοντας σχεδόν στατικές συνθήκες φόρτισης.

Πριν από κάθε δοκιμή, σημειώθηκε ο προσανατολισμός της εφαρμόσιμης δύναμης. Κατά τη διάρκεια των δοκιμών, η απόκλιση στην κεντρική διατομή των οστών (όπως, το τμήμα στο οποίο εφαρμόστηκε το φορτίο) καταγράφηκε με τη βοήθεια ενός κατάλληλα βαθμονομημένου βιντεοεκτασιόμετρου (RTSS video-extensometer, Limes Messtechnik & Software GmbH, Krefeld, Γερμανία). Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε συνεχόμενη μέτρηση και καταγραφή του εφαρμοζόμενου φορτίου (με τη βοήθεια βαθμονομημένου φορτίου) σε συνάρτηση με τον χρόνο, μέχρι το κάταγμα των οστών.

Μετά από κάθε δοκιμή, το ένα από τα δύο θραύσματα οστών χρησιμοποιήθηκε για περαιτέρω εμβιομηχανική μελέτη. Το θραύσμα τοποθετήθηκε κάθετα μέσα σε ένα πλαστικό κύπελλο το οποίο στη συνέχεια πληρώθηκε με λιωμένη ρητίνη. Μετά την ωρίμανση της ρητίνης, αφαιρέθηκε το κατασκεύασμα (θραύσμα οστού και ρητίνη) από το κύπελλο και η ελεύθερη επιφάνειά του γυαλίστηκε προσεκτικά, χρησιμοποιώντας όλο και πιο λεπτά λειαντικά χαρτιά. Η γυαλισμένη επιφάνεια φωτογραφήθηκε με στερεοσκόπιο.

Εμβιομηχανική ανάλυση

Οι φωτογραφίες από το στερεοσκόπιο αξιολογήθηκαν με εμπορικά διαθέσιμο λογισμικό. Αρχικά, σχεδιάστηκαν ο άξονας φόρτωσης και η γεωμετρία της διατομής του καταγματικού οστού, δηλαδή, η εξωτερική και η εσωτερική περίμετρος. Η ορθή επεξήγηση αυτών των σχεδίων παρέχει: (i) το εμβαδόν διατομής (cross-sectional area), (ii) αντιστοιχεί το κέντρο της διατομής με ένα βοηθητικό σύστημα αναφοράς, (iii) την εκκεντρότητα του άξονα φόρτισης σε σχέση με το κέντρο, (iv) το μέσο πάχος του φλοιώδους οστού, και (v) την περιοχή που περικλείεται από τη διάμεση γραμμή.

Δευτερευόντως, εισήχθη ένα κεντροειδές σύστημα αναφοράς $x_c C y_c$, με τον άξονα y_c παράλληλο προς τη γραμμή φόρτωσης, όπως είναι η τυποποιημένη διαδικασία ανάλυσης των δοκιμών κάμψης, σύμφωνα προς την κλασική τεχνική θεωρία Bernoulli-Euler (629). Μετά, προσδιορίστηκαν ο τανυστής των δεύτερων ροπών της περιοχής (δηλαδή, οι ποσότητες I_{xcxc} , I_{ycyc} , I_{xcyc}) και οι αντίστοιχες κύριες δευτερεύουσες ροπές της περιοχής (δηλαδή, $I_{xpxp}=I_{min}$, $I_{ypyp}=I_{max}$), μαζί με τον προσανατολισμό των αντίστοιχων αξόνων.

Οι στιγμές κάμψης, M_x και M_y , του κύριου άξονα υπολογίστηκαν με τις εξισώσεις:

$$M_y = \frac{P_x L}{4}, \quad M_x = \frac{P_y L}{4}$$

όπου P_x και P_y είναι τα καρτεσιανά στοιχεία κατά μήκος των δύο κύριων αξόνων της δύναμης P που εφαρμόζεται, και L είναι η μεταξύ των στηριγμάτων απόσταση.

Επιπλέον, η αντίστοιχη (παρασιτική) ροπή στρέψης υπολογίστηκε από:

$$M_{\text{torsional}} = P_e$$

όπου e είναι η εκκεντρότητα της γραμμής φορτίου ως προς το κέντρο της διατομής.

Υποθέτοντας τη γραμμική ανταπόκριση των οστών (μια υπόθεση αρκετά λογική για ένα εύθραυστο υλικό όπως ο οστίτης ιστός) και υιοθετώντας τη τεχνική θεωρία κάμψης που εισήγαγαν οι Bernoulli και Euler (629), η εξίσωση της ουδέτερης γραμμής (δηλαδή η γραμμή στην οποία το κανονικό αξονικό στρες είναι μηδέν) προσδιορίστηκε ως:

$$\sigma_{\text{bending}} = 0 \Rightarrow \pm \frac{M_x}{I_{x_p x_p}} y \mp \frac{M_y}{I_{y_p y_p}} x = 0$$

όπου τα σύμβολα «+» και «-» εναλλάσσονται, ανάλογα εάν το αντίστοιχο στοιχείο τάσης είναι φύσει εφελκυστικό ή θλιπτικό. Τέλος, η μέγιστη κανονική (εφελκυστική) τάση, ήτοι η τάση που αναπτύχθηκε στο κρίσιμο σημείο του τμήματος, (δηλαδή στο σημείο με την μεγαλύτερη απόσταση από την ουδέτερη γραμμή), υπολογίστηκε ως εξής:

$$\sigma_{\text{bending}} = \pm \frac{M_x}{I_{x_p x_p}} y_k \mp \frac{M_y}{I_{y_p y_p}} x_k$$

όπου x_k και y_k αντιστοιχούν στις συντεταγμένες του κρίσιμου σημείου. Η αντίστοιχη (παρασιτική) διατμητική τάση υπολογίστηκε ως:

$$\tau_{\text{torsional}} = \frac{M_{\text{torsional}}}{2A_m t}$$

όπου A_m είναι η περιοχή που περιβάλλεται μέσα στη μέση γραμμή της διατομής του οστού (65).

Υπενθυμίζεται ότι η (παρασιτική) διατμητική τάση, που δίνεται από την προαναφερθείσα εξίσωση, προκαλείται από την αναπόφευκτη εκκεντρικότητα μεταξύ του άξονα φόρτισης και του κέντρου της διατομής, το μέγεθος των οποίων δεν είναι αμελητέο. Αντίθετα, αγνοούνται οι διατμητικές τάσεις που προκαλούνται από την ίδια τη διατμηματική δύναμη, δεδομένου ότι οι περιορισμοί της θεωρίας της τεχνικής κάμψης, που αφορούν την αναλογία μήκους προς ύψος, πληρούνται σίγουρα από όλα τα εξετασθέντα δείγματα.

Στατιστική ανάλυση

Ο αριθμός των επίμυων που απαιτούνταν για τη μελέτη προσδιορίστηκε με εκτίμηση μεγέθους δείγματος, χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα G*Power 3.1.9.2 (G*Power - Universität Düsseldorf: Psychologie - HHU, Ντίσελντορφ, Γερμανία) (66). Το μέγεθος δείγματος των 10 ζώων ανά ομάδα προσφέρει 80% πιθανότητα να δείξει μια στατιστικά σημαντική διαφορά, 15%, μεταξύ των ομάδων (OVX: -35% έναντι OVX+CS: -20%, τυπική απόκλιση 10%), στην ποσοστιαία μεταβολή, από την έναρξης έως τους 6 μήνες, για την εγγύς κνημιαία BMD με επίπεδο σημαντικότητας 1,7% (διόρθωση Bonferroni για τρεις ομάδες). Ο μεμονωμένος επίμυς χρησιμοποιήθηκε ως πειραματική μονάδα.

Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση $\pm$ τυπική απόκλιση. Η δοκιμή Shapiro-Wilks επιβεβαίωσε την κανονική κατανομή των παραμέτρων.

Για την ανάλυση των μετρήσεων BMD, χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο της αμφίδρομης μικτής ανάλυσης διακύμανσης (ANOVA), χρησιμοποιώντας ως παράγοντες την παρέμβαση (μεταξύ ομάδων) και τον χρόνο (εντός της ομάδας) και την διόρθωση Bonferroni για όλες τις ανά ζεύγη συγκρίσεις είτε μεταξύ είτε εντός των ομάδων.

Μεταξύ των ομάδων, πραγματοποιήθηκε σύγκριση, των αποτελεσμάτων κάμψης τριών σημείων για έναστο μηνιαίο οστό, των σωματικών βαρών, των βαρών των οργάνων και των σχετικών βαρών των οργάνων, χρησιμοποιώντας το μονής κατεύθυνσης μοντέλο ANOVA. Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας την δοκιμή Bonferroni.

Η ανάλυση ευαισθησίας των μετρήσεων της BMD, σχετικά με την αρχική ισορροπία μεταξύ των ομάδων, πραγματοποιήθηκε με δύο μεθόδους:

i) Μετρήθηκε η μέση ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή, μετά από 3 και 6 μήνες αντίστοιχα, όπου η σύγκριση των ποσοστιαίων μεταβολών των παραμέτρων της BMD μεταξύ των ομάδων από την αρχή, κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης, αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το μονής κατεύθυνσης μοντέλο ANOVA και την δοκιμή Bonferroni, για τις ανά ζεύγη συγκρίσεις. Οι δοκιμές Kruskal-Wallis και Mann-Whitney χρησιμοποιήθηκαν στις περιπτώσεις παραβίασης της κανονικότητας.

ii) Μετρήθηκε (ή υπολογίστηκε) η απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή μετά από 3 και 6 μήνες χρησιμοποιώντας το μοντέλο της συνδιακύμανσης και θεωρώντας την απόλυτη μεταβολή από την πρώτη, αρχική τιμή, ως εξαρτημένη μεταβλητή, τις ομάδες ως παράγοντα, και την αρχική τιμή των μέτρων ως συμμεταβλητή.

Όλες οι δοκιμές ήταν διπλής όψης και το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε $p < 0,05$. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο SPSS VR 21.00 (IBM Corporation, Somers, Νέα Υόρκη, ΗΠΑ).

Αποτελέσματα

Μετρήσεις DEXA

Τα αποτελέσματα της DEXA για την οστική πυκνότητα της κνήμης παρουσιάζονται στον Πίνακα 20. Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, υπήρξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των παραγόντων παρέμβασης και του χρόνου ($p < 0.005$), για την ολική και την εγγύ κνημιαία οστική πυκνότητα.

Πίνακας 20. Σύγκριση της πυκνότητας των οστών της κνήμης (BMD, g/cm²) μεταξύ των ομάδων ελέγχου, ωοθηκεκτομής (OVX) και ωοθηκεκτομής και *Ceratonia siliqua* (OVX+CS), κατά την περίοδο της μελέτης.

Κνημιαία BMD	Ομάδα	10 μήνες	13 μήνες	16 μήνες
Ολικής	Ελέγχου	0.228±0.011	0.235±0.012	0.237±0.011
	OVX	0.236±0.021	0.217±0.010 ^{a,c}	0.204±0.012 ^{a,c,d}
	OVX+CS	0.232±0.018	0.215±0.010 ^{a,c}	0.204±0.014 ^{a,c,d}
Εγγύ	Ελέγχου	0.363±0.043	0.380±0.030	0.382±0.033
	OVX	0.374±0.048	0.255±0.033 ^{a,c}	0.243±0.027 ^{a,c}
	OVX+CS	0.355±0.034	0.300±0.018 ^{a,b,c}	0.283±0.022 ^{a,b,c,d}

a: $p < 0.05$ έναντι ελέγχου, b: $p < 0.05$ έναντι OVX, c: $p < 0.05$ έναντι 10 μήνες, d: $p < 0.05$ έναντι 13 μήνες

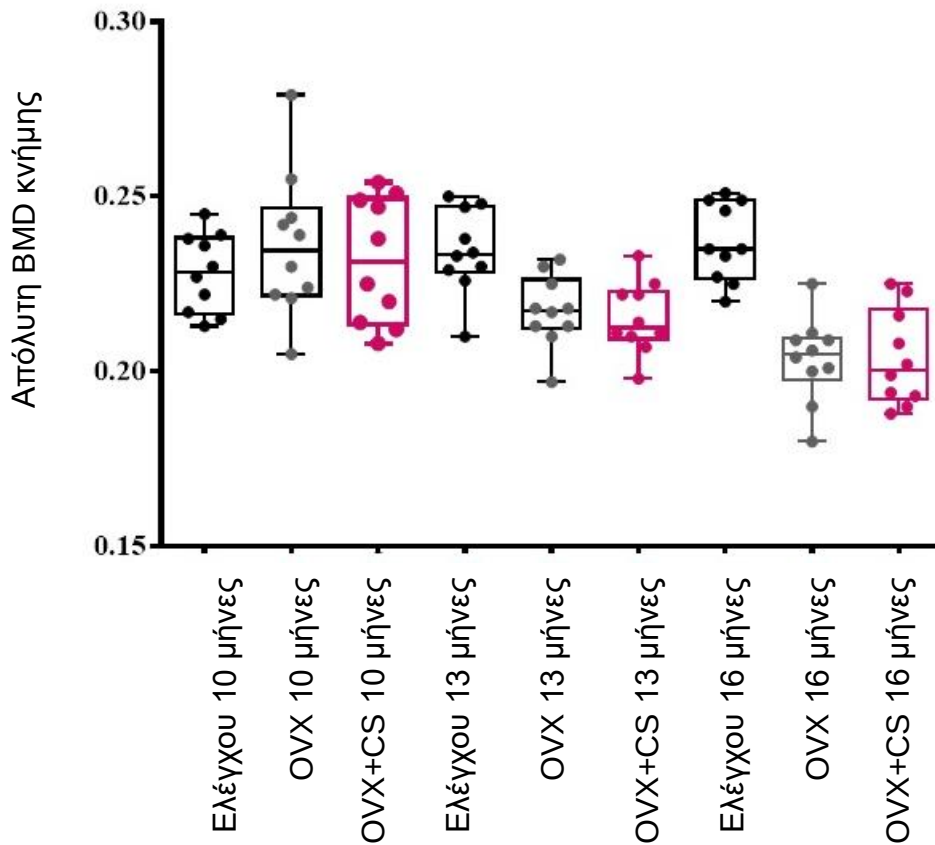
Όλες οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση.

Ολική BMD κνήμης

Διαφορές εντός ομάδων: Στην ομάδα ελέγχου, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των μετρήσεων με την πάροδο του χρόνου. Στην ομάδα OVX, η τιμή μειώθηκε σημαντικά τόσο σε τρεις ($p < 0.005$) όσο και σε έξι ($p < 0.005$) μήνες μετά. Η μείωση μεταξύ τρίτου και έκτου μήνα ήταν επίσης σημαντική ($p < 0.005$). Η τιμή της ολικής BMD της κνήμης της ομάδας OVX+CS κατά την έναρξη της μελέτης ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με την αντίστοιχη στους 13 ($p < 0.005$) και τους 16 ($p < 0.005$) μήνες. Επιπλέον, η συνολική οστική πυκνότητα της κνήμης της ομάδας OVX+CS στους 3 μήνες, ήταν σημαντικά υψηλότερη από αυτή στους 6 μήνες ($p < 0.005$).

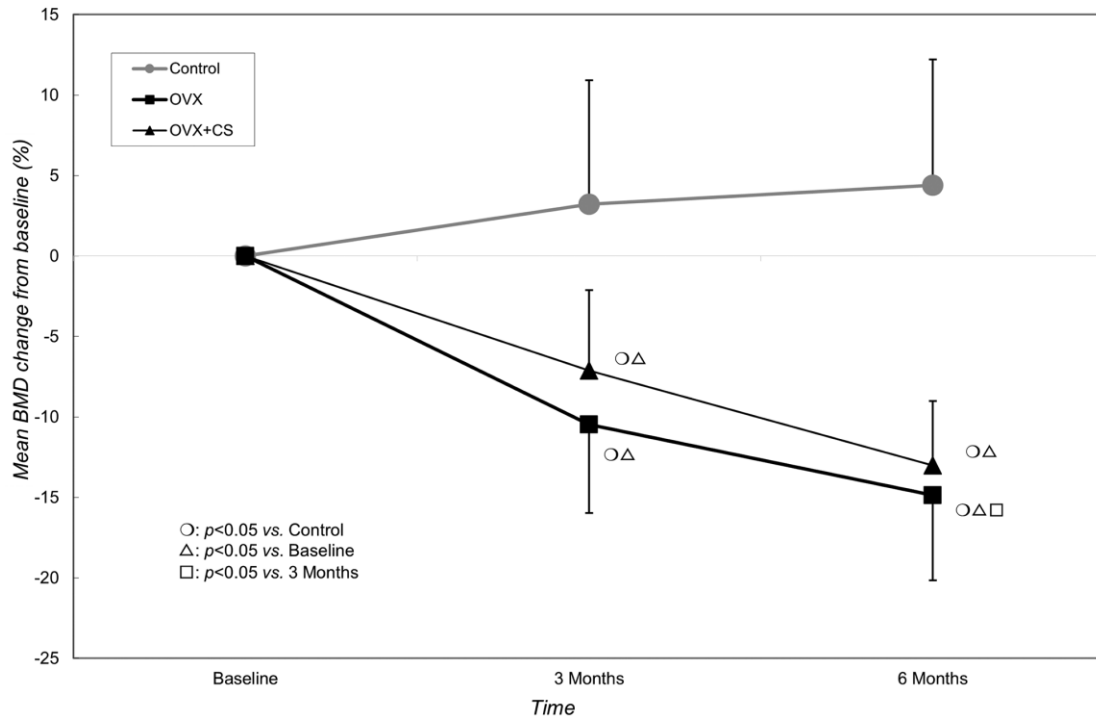
Διαφορές μεταξύ των ομάδων: Κατά την έναρξη της μελέτης, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων. Η ομάδα ελέγχου παρουσίασε στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες τιμές σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες τόσο μετά από 3 ($p < 0.005$) όσο και μετά από 6 ($p < 0.005$) μήνες, ενώ δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων OVX και OVX+CS σε όλη την περίοδο της μελέτης ($p > 0.99$). Ανεξάρτητα από το χρόνο, η ομάδα ελέγχου παρουσίασε υψηλότερες τιμές BMD (0.233 ± 0.004) σε σύγκριση με τις ομάδες OVX (0.219 ± 0.004 , $p = 0.040$) και OVX+CS (0.217 ± 0.004 , $p = 0.016$), ενώ δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο τελευταίων ομάδων ($p > 0.99$).

Εικόνα 19. Απόλυτες τιμές της ολικής οστικής πυκνότητας της κνήμης για τις ομάδες.



Μεταβολή της συνολικής οστικής πυκνότητας της κνήμης από την έναρξη της μελέτης: Η ομάδα ελέγχου εμφάνισε σημαντικά αυξημένη BMD σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες τόσο στους 13 ($p < 0.005$) όσο και στους 16 ($p < 0.005$) μήνες. Η μεταβολή της BMD για την ομάδα OVX+CS δεν διέφερε σημαντικά από αυτή της ομάδας OVX στους 13 μήνες (-6.84 ± 4.96 έναντι -7.62 ± 4.97 , $p > 0.99$) ούτε στους 16 μήνες (-11.98 ± 2.75 έναντι -13.53 ± 4.94 , $p > 0.99$) (Εικόνα 19).

Εικόνα 20. Σύγκριση της μέσης ποσοστιαίας μεταβολής της ολικής οστικής πυκνότητας της κνήμης (BMD) από την αρχική τιμή στη των ομάδων ελέγχου, ωθηκεκτομής (OVX) και ωθηκεκτομής συν αγωγή με *Ceratonia siliqua* (OVX+CS) κατά την περίοδο της μελέτης.



Οι απόλυτες μεταβολές στη συνολική οστική πυκνότητα της κνήμης από στην αρχή και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης (Πίνακας 21) ακολούθησαν παρόμοιο μοτίβο με αυτό που φαίνεται στην ανάλυση της μέσης ποσοστιαίας μεταβολής της ολικής οστικής μάζας κνήμης (Εικόνα 20).

Πίνακας 21. Σύγκριση απόλυτων μεταβολών της συνολικής και εγγύς οστικής πυκνότητα της κνήμης (BMD, g/cm²) από την αρχική τιμή, στους 13 και 16 μήνες μεταξύ των ομάδων ελέγχου, ωθηκεκτομής (OVX) και ωθηκεκτομής συν *Ceratonia siliqua* (OVX+CS).

Κνημιαία BMD		Μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχή (95% CI)	
	Ομάδα	13 μήνες	16 μήνες
Ολική	Ελέγχου	0.004 (-0.001--0.010)	0.007 (0.001--0.013)
	OVX	-0.016 (-0.022--0.011) ^a	-0.031 (-0.036--0.025) ^a
	OVX+CS	-0.017 (-0.022--0.011) ^a	-0.017 (-0.034--0.023) ^a
Εγγύ	Ελέγχου	0.016 (-0.002--0.034)	0.019 (0.003--0.034)
	OVX	-0.111 (-0.129--0.093) ^a	-0.125 (-0.140--0.109) ^a
	OVX+CS	-0.063 (-0.081--0.045) ^{a, b}	-0.078 (-0.093--0.062) ^{a, b}

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης. Σημαντικά διαφορετικό σε $p < 0.05$ έναντι: ^aControl και ^bOVX.

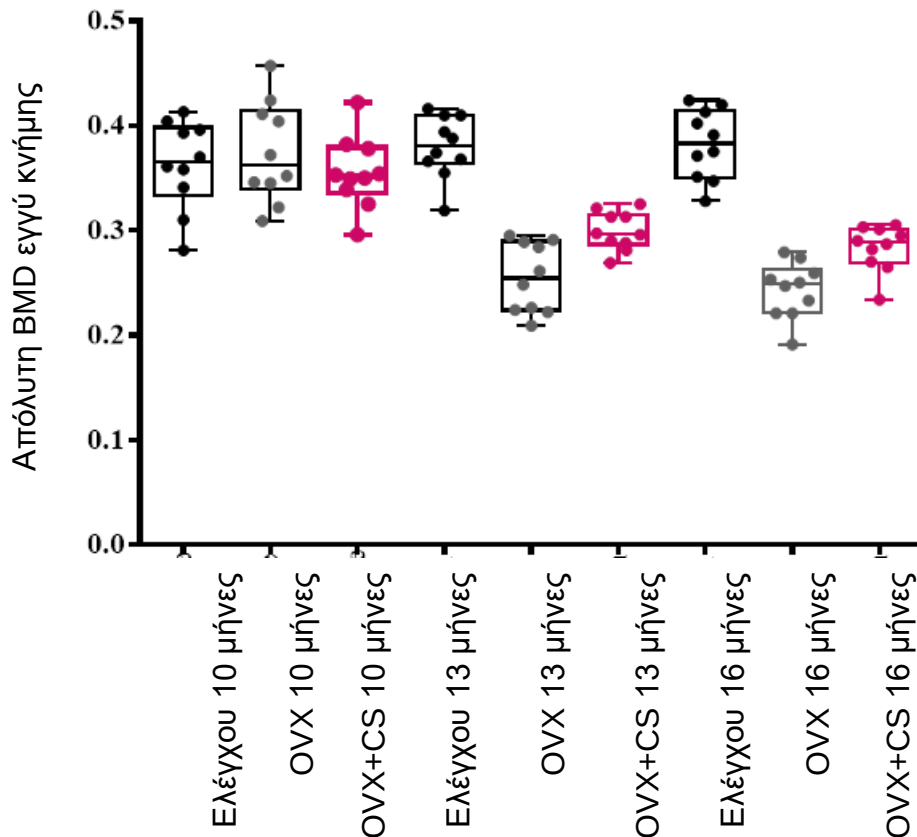
Εγγύς BMD κνήμης

Διαφορές εντός των ομάδων: Στην ομάδα ελέγχου, δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές στην εγγύ κνημιαία BMD κατά την περίοδο παρατήρησης. Η βασική τιμή της ομάδας OVX ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με

αυτήν, τόσο στους 13 ($p<0.005$) όσο και στους 16 ($p<0.005$) μήνες. Στην ομάδα OVX+CS, η τιμή της εγγύς κνημιαίας οστικής μάζας ήταν σημαντικά υψηλότερη κατά την έναρξη σε σύγκριση με εκείνες στους 13 και 16 μήνες (και οι δύο $p<0.005$). Και για τις δύο ομάδες OVX ($p=0.235$) και OVX+CS ($p=0.076$), δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των τιμών BMD τον τρίτο και τον έκτο μήνα της παρατήρησης.

Διαφορές μεταξύ των ομάδων: Κατά την πρώτη μέτρηση, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων. Η ομάδα ελέγχου είχε σημαντικά υψηλότερη τιμή σε σύγκριση με τις OVX και OVX+CS 3 και 6 μήνες (και οι δύο $p<0.005$) μετά. Ομοίως, η εγγύς κνημιαία τιμή BMD της ομάδας OVX+CS ήταν υψηλότερη από την ομάδα του OVX στους 3 μήνες ($p<0.005$) και στους 6 μήνες ($p=0.009$). Ανεξαρτήτως χρόνου, η ομάδα ελέγχου (0.375 ± 0.008) παρουσίασε σημαντικά υψηλότερες τιμές BMD σε σύγκριση με τις ομάδες OVX (0.291 ± 0.008 , $p<0.005$) και OVX+CS (0.312 ± 0.008 , $p<0.005$) ενώ δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο τελευταίων ομάδων ($p=0.225$).

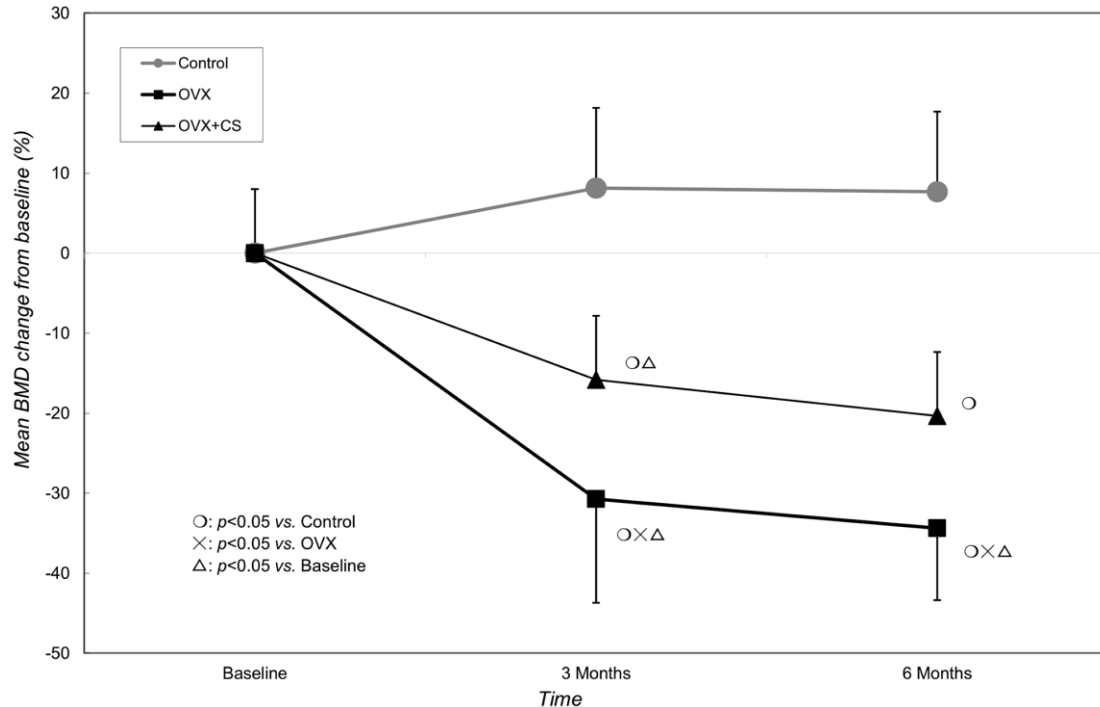
Εικόνα 21. Απόλυτες τιμές της οστικής πυκνότητας της εγγύ κνήμης για τις ομάδες.



Μεταβολή της BMD της εγγύς κνήμης από την αρχική τιμή. Η εγγύς κνημιαία BMD της ομάδας ελέγχου ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με των άλλων ομάδων στους 3 και 6 μήνες (και οι δύο $p<0.005$) (Εικόνα 21). Η BMD για την ομάδα OVX+CS ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με της ομάδας OVX και στους 3 μήνες (-15.14 ± 7.56 έναντι

-30.72 ± 13.64 , $p=0.009$) και στους 6 μήνες (-19.79 ± 7.42 έναντι -34.37 ± 9.44 , $p<0.005$).

Εικόνα 22. Σύγκριση της μέσης ποσοστιαίας αλλαγής της εγγύς κνημιαίας οστικής πυκνότητας (BMD) από την αρχική τιμή στις ομάδες ελέγχου, ωθηκετομής (OVX) και ωθηκετομής συν *Ceratonia siliqua* (OVX+CS), κατά την περίοδο της μελέτης.



Οι απόλυτες διαφορές στην εγγύ κνημιαία οστική πυκνότητα από την αρχική τιμή κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης (Πίνακας 21) ακολούθησαν ένα παρόμοιο μοτίβο με αυτό που φαίνεται στην ανάλυση της μέσης ποσοστιαίας αλλαγής στην εγγύ κνημιαία οστική πυκνότητα (Εικόνα 22).

Δοκιμή κάμψης τριών σημείων

Η σύγκριση μεταξύ των ομάδων δεν έδειξε διαφορά για τα mises stress, bending stress, και torsional stress. Τα αποτελέσματα της δοκιμής εμφανίζονται στον Πίνακα 22. Ο δείκτης Thickness ήταν σημαντικά υψηλότερος στις ομάδες OVX+CS ($p=0.026$) και ελέγχου ($p=0.029$) σε σύγκριση με την ομάδα OVX για το δεξί μηριαίο οστό. Όσον αφορά το αριστερό μηριαίο οστό, ο δείκτης επιφάνειας διατομής ($p=0.037$) ήταν οριακά σημαντικά υψηλότερος στην ομάδα OVX+CS ($p=0.041$) από εκείνον της ομάδας ελέγχου. Για το πηλίκο δεξί/αριστερό πόδι, υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τον δείκτη Thickness, όπου η ομάδα OVX+CS έχει μικρότερη τιμή σε σχέση με την ομάδα Ελέγχου ($p=0.039$).

Πίνακας 22. Αποτελέσματα της δοκιμής κάμψης τριών σημείων των ομάδων ελέγχου, ωσθηεκτομής (OVX) και ωσθηεκτομή συν *Ceratonia siliqua* (OVX+CS).

Μηριαίο	Δείκτης	Ομάδα			p-Value
		Ελέγχου	OVX	OVX+CS	
Δεξι	Mises stress, MPa	191.92±35.03	179.90±34.75	199.97±53.07	0.588
	Bending stress, MPa	191.81±34.97	179.68±34.78	199.66±53.00	0.589
	Torsional stress, MPa	3.13±2.37	3.95±3.26	4.79±4.67	0.589
	Cross-sectional area, mm	5.02±0.45	5.07±0.23	5.14±0.50	0.093
	Thickness, mm	0.67±0.09 ^b	0.58±0.05	0.64±0.04 ^b	0.010
Αριστερό	Mises stress, MPa	223.67±44.90	198.18±22.87	202.14±40.18	0.292
	Bending stress, MPa	223.50±44.93	197.80±22.99	201.81±39.96	0.285
	Torsional stress, MPa	4.26±2.75	5.75±4.19	5.58±4.57	0.658
	Cross-sectional area, mm	4.81±0.40	5.17±0.36	5.29±0.46 ^a	0.037
	Thickness, mm	0.63±0.09	0.59±0.07	0.67±0.07	0.101
Δεξι/Αριστερό	Mises stress, MPa	89.36±24.03	90.67±13.31	101.92±30.51	0.453
	Bending stress, MPa	89.39±24.04	90.71±13.18	101.90±30.48	0.455
	Torsional stress, MPa	72.36(233.22)	47.50(84.66)	83.06(376.74)	0.852
	Cross-sectional area, mm	104.64±2.75	98.44±6.57	97.47±9.23	0.123
	Thickness, mm	106.42±10.12	98.40±9.57	95.39±7.98 ^a	0.036

α: $p < 0.05$ έναντι ελέγχου, b: $p = 0.05$ έναντι OVX.

Όλες οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση.

Πίνακας 23. Two-way ANOVA mixed model για την διερεύνηση αλληλεπίδρασης ανάμεσα στους παράγοντες “δείκτης” και “άκρο” της δοκιμής κάμψης τριών σημείων.

	Ελέγχου	OVX	OVX+CS	p-value	p-value
	Ανεξαρτήτως άκρου				interaction
Mises stress	207.80±9.52	189.04±10.04	201.05±9.53	0.406	0.800
Bending stress	207.65±9.53	188.74±10.04	200.74±9.53	0.400	0.801
Torsional stress	3.69±0.82	4.85±0.86	5.18±0.82	0.418	0.090
Cross-sectional	4.91±0.11	5.12±0.12	5.22±0.11	0.172	0.130
Thickness	0.65±0.021 ^a	0.58±0.022	0.66±0.021 ^b	0.039	0.031

a: $p = 0.084$ έναντι OVX, b: $p = 0.060$ έναντι OVX

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του Πίνακα 23 υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση ανάμεσα στους παράγοντες “παρέμβαση” και “πόδι” για τον δείκτη Thickness ($p = 0.031$). Αυτό σημαίνει ότι οι διαφορές μεταξύ των ομάδων στον δείκτη Thickness επηρεάζονται, (από το εάν) εξετάσουμε το δεξί ή το αριστερό μηριαίο. Σχετικά με τους υπόλοιπους δείκτες, μπορούν να αξιολογηθούν τα αποτελέσματά τους συγκεντρωτικά ανεξαρτήτως δεξιού ή

αριστερού άκρου (ποδιού), , οπότε και παρατηρείται ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες παρέμβασης για αυτούς τους δείκτες. Σχετικά με τον δείκτη Thickness οι ομάδες OVX+CS ($p=0.060$) και ελέγχου ($p=0.084$) έχουν οριακά μεγαλύτερη τιμή σε σχέση με την ομάδα OVX.

Σωματικά βάρη

Από την έναρξη έως τη 10η εβδομάδα, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στα σωματικά βάρη μεταξύ των ομάδων. Αντίθετα, από τη 12η εβδομάδα μέχρι το τέλος της μελέτης, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στα σωματικά βάρη μεταξύ των ομάδων: Οι επίμυες στην ομάδα ελέγχου παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο σωματικό βάρος σε σύγκριση με αυτούς της ομάδας OVX ($p<0.05$). Από τη 12η εβδομάδα και μετά, τα ζώα της ομάδας OVX+CS είχαν παρόμοια σωματικά βάρη με τα ζώα της ομάδας ελέγχου και OVX. Οι μεταβολές του μέσου σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της μελέτης εμφανίζονται στα Πίνακας 24, Εικόνα 23.

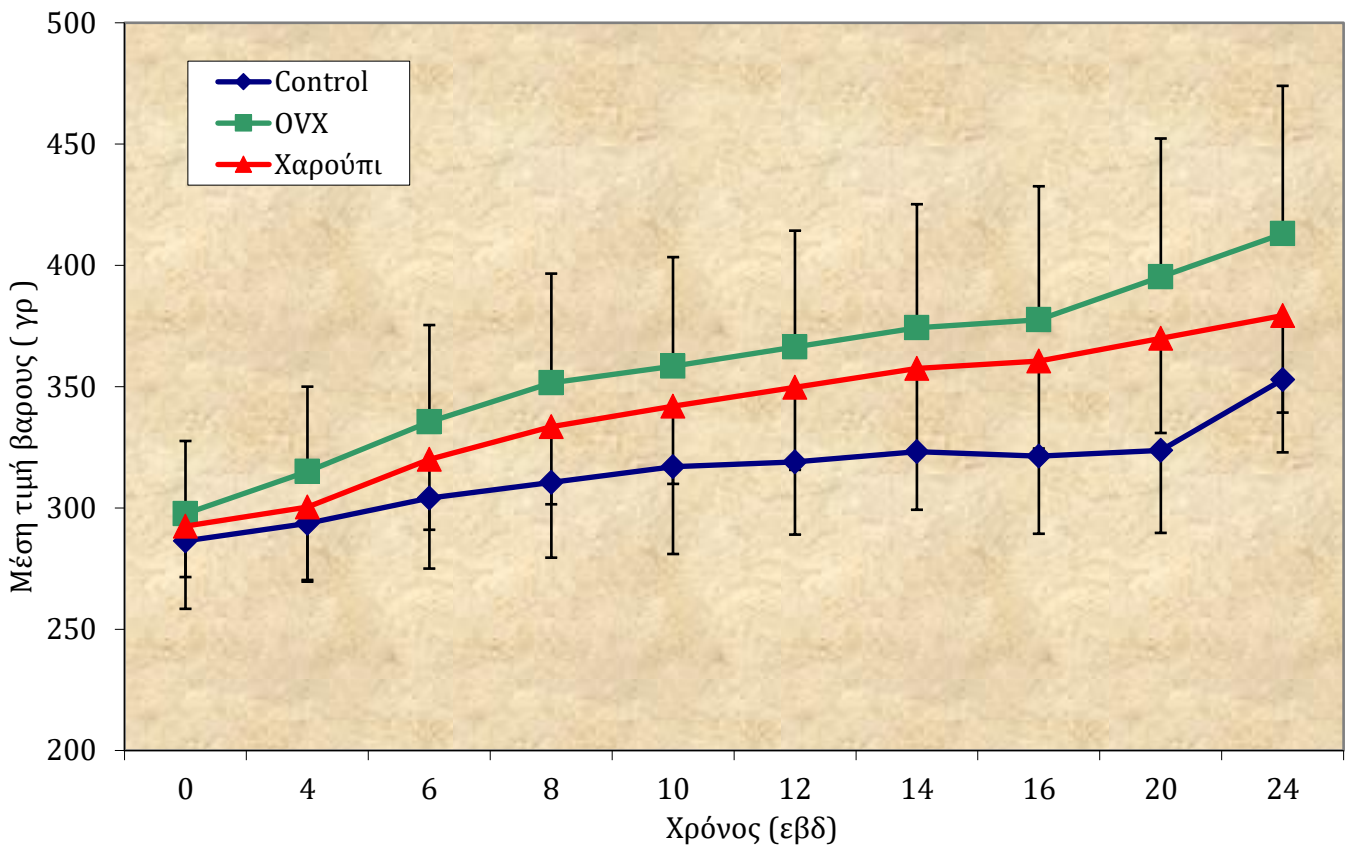
Πίνακας 24. Σύγκριση αποτελεσμάτων σωματικού βάρους (g) ανάμεσα στις ομάδες ελέγχου, ωοθηκεκτομής (OVX) και ωοθηκεκτομής συν *C. siliqua* (OVX+CS).

Εβδομάδα	Ομάδα			p-Value
	Ελέγχου	OVX	OVX+CS	
0	286.4±28.8	297.7±30.2	292.5±21.4	0.656
4	293.6±23.6	315.0±34.7	300.3±33.2	0.108
6	304.0±28.6	335.4±39.7	320.0±28.9	0.112
8	310.5±31.3	351.60±45.0	333.5±31.9	0.062
10	317.0±36.3	358.4±45.3	341.9±31.8	0.070
12	319.0±29.9	366.3 ±48.3 ^a	349.7±34.1	0.032
14	323.3±24.2	374.2 ±51.5 ^a	357.5±36.6	0.022
16	321.4±31.9	377.6±55.1 ^a	360.5±35.8	0.018
20	323.7±34.3	395.3±56.7 ^a	369.9±39.2	0.004
24	352.9±28.5	413.0±59.1 ^a	379.3±43.1	0.022

^a Σημαντικά διαφορετικό $p<0.05$ έναντι της ομάδας ελέγχου.

Όλες οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση.

Εικόνα 23. Γραφική απεικόνιση της διαχρονικής μεταβολής του σωματικού βάρους των ομάδων.



Βάρος οργάνων και κοιλιακού λίπους

Το βάρος της μήτρας, του ήπατος και των νεφρών δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων OVX και OVX+CS. Το σημαντικά χαμηλότερο βάρος της μήτρας των ομάδων OVX ($p < 0,005$) και OVX+CS ($p < 0,005$) σε σύγκριση με αυτό της ομάδας ελέγχου επιβεβαίωσε ότι η ωθηκεκτομή ήταν επιτυχής (Πίνακας 25). Ο εγκέφαλος ζύγιζε σημαντικά λιγότερο στις ομάδες ελέγχου ($p = 0,046$) και OVX+CS ($p = 0,014$) σε σύγκριση με την ομάδα OVX, ενώ το κοιλιακό λίπος είχε παρόμοιο βάρος στις ομάδες ελέγχου και OVX+CS.

Πίνακας 25. Σύγκριση βάρους οργάνων (g) ανάμεσα στις ομάδες ελέγχου, ωθηκεκτομής (OVX) και ωθηκεκτομής συν *C. siligua* (OVX+CS).

Ιστός	Ομάδα			p-Value
	Ελέγχου	OVX	OVX+CS	
Καρδιά	0.833±0.134	0.936±0.098	0.880±0.104 ^b	0.163
Αριστερός νεφρός	1.279±0.153	1.057±0.080 ^a	0.953±0.116 ^a	<0.05
Σπλαχνικό λίπος	23.16±3.35	38.91±11.23 ^a	27.55±7.48 ^b	<0.05
Γαστροκνήμιος μυς	1.786±0.143	1.676±0.325	1.714±0.125	0.518
Εγκέφαλος	1.947±0.068	2.072±0.087 ^a	1.923±0.144 ^b	0.011
Μήτρα	0.573±0.107	0.197±0.054 ^a	0.133±0.028 ^a	<0.05
Ήπαρ	10.91±1.47	9.17±1.23 ^a	8.91±1.58 ^a	0.010

α: $p < 0.05$ έναντι ελέγχου, b: $p < 0.05$ έναντι OVX.

Όλες οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση.

Σχετικά βάρη

Το σχετικό βάρος του κοιλιακού λίπους ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα OVX σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου ($p=0,001$) και OVX+CS ($p=0,009$), στις οποίες ήταν παρόμοιο (Πίνακας 26). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα σχετικά βάρη της μήτρας, του ήπατος και των νεφρών μεταξύ των ομάδων OVX και OVX+CS, το οποίο σημαίνει ότι το *C. siliqua* δεν φαίνεται να τα επηρεάζει. Τα σχετικά βάρη της καρδιάς και του εγκεφάλου ήταν επίσης παρόμοια μεταξύ των ομάδων. Η ομάδα OVX+CS είχε χαμηλότερο σχετικό βάρος οργάνου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου όσον αφορά στους νεφρούς ($p < 0,005$), στη μήτρα ($p < 0,005$) και στο ήπαρ ($p < 0,005$). Η ομάδα OVX είχε χαμηλότερο σχετικό βάρος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου όσον αφορά στους νεφρούς ($p < 0,005$), στη μήτρα ($p < 0,005$), στο ήπαρ ($p < 0,005$) και στον γαστροκνήμιο μυ ($p < 0,005$).

Πίνακας 26. Σύγκριση του σχετικού βάρους των οργάνων (βάρος οργάνου/βάρος σώματος) μεταξύ ομάδων ελέγχου, ωθηκετομής (OVX) και ωθηκετομής συν *C. siliqua* (OVX+CS).

Ιστός	Ομάδα			p-Value
	Ελέγχου	OVX	OVX+CS	
Καρδιά	0.235 $\pm$ 0.024	0.226 $\pm$ 0.025	0.233 $\pm$ 0.025	0.678
Αριστερός νεφρός	0.362 $\pm$ 0.030	0.256 $\pm$ 0.03 ^a	0.252 $\pm$ 0.026 ^a	<0.05
Σπλαχνικό λίπος	6.54 $\pm$ 0.65	9.10 $\pm$ 1.66 ^a	7.18 $\pm$ 1.34 ^b	<0.05
Γαστροκνήμιος μυς	0.507 $\pm$ 0.033	0.396 $\pm$ 0.073 ^a	0.455 $\pm$ 0.041	<0.05
Εγκέφαλος	0.556 $\pm$ 0.059	0.504 $\pm$ 0.086	0.511 $\pm$ 0.057	0.211
Μήτρα	0.165 $\pm$ 0.041	0.048 $\pm$ 0.012 ^a	0.035 $\pm$ 0.005 ^a	<0.05
Ήπαρ	3.086 $\pm$ 0.271	2.205 $\pm$ 0.265 ^a	2.346 $\pm$ 0.281 ^a	<0.05

a: $p < 0.05$ έναντι ελέγχου, b: $p < 0.05$ έναντι OVX.

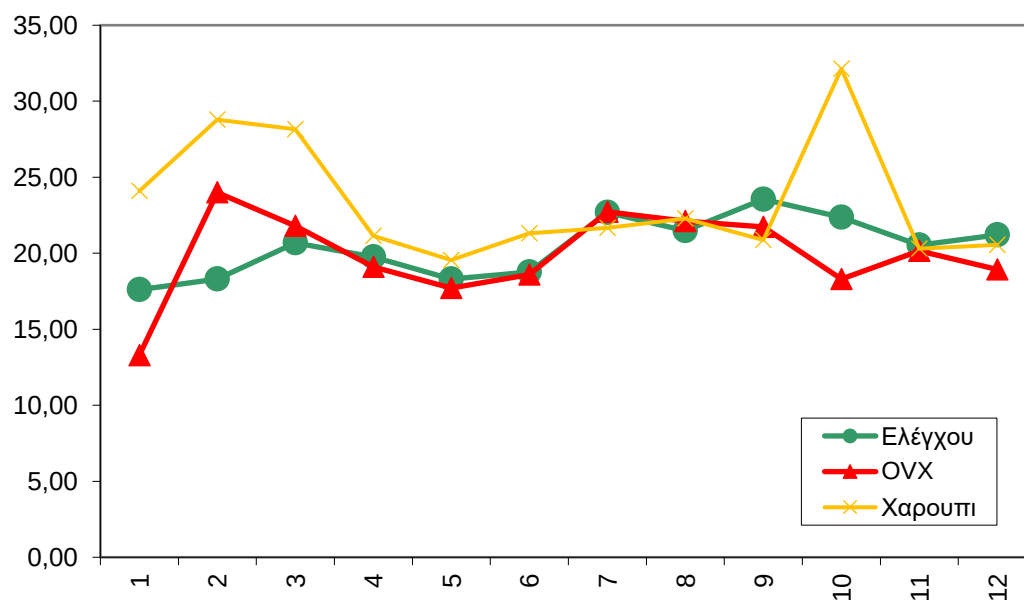
Όλες οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση.

Κατανάλωση νερού

Τα αποτελέσματα της διακύμανσης της κατανάλωσης νερού, όπως αυτά παρουσιάζονται στην Εικόνα 24, υποδηλώνουν ότι η συγκεκριμένη κατανάλωση επηρεάστηκε κυρίως από την εισαγωγή της νέας τροφής/ γεύσης και τις περιβαλλοντικές συνθήκες.

Το *C. siligua* στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

Εικόνα 24. Η ανά δεκαπενθήμερο κατανάλωση νερού (ml) στα ζώα των ομάδων.



Συζήτηση

Ο ρόλος των οιστρογόνων στη ρύθμιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης υποστηρίζεται από αυξανόμενα δεδομένα (187,630). Στην εμμηνόπαυση, τα επίπεδα των οιστρογόνων μειώνονται, η οστική απορρόφηση υπερβαίνει τον σχηματισμό οστού, η οστική πυκνότητα μειώνεται και, στη συνέχεια, αυξάνεται ο κίνδυνος κατάγματος. Οι περισσότερες τρέχουσες θεραπείες της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης ασκούν κυρίως αντι-απορροφητική δράση (83,130,187,631). Η χορήγηση οιστρογόνων σχετίζεται με σημαντικές παρενέργειες όπως είναι, το εγκεφαλικό επεισόδιο, η θρομβοεμβολή, ο καρκίνος του μαστού και οι αγγειακές παθήσεις (43,187,632). Ως εκ τούτου, οι μη στεροειδείς, βιοδραστικές ουσίες που προέρχονται από φυτά, επειδή μοιάζουν με τα ενδογενή οιστρογόνα, ή, τα ρυθμίζουν, και στερούνται των παραπάνω αναφερθέντων κινδύνων, θεωρούνται ένα ασφαλές, αποτελεσματικό φάρμακο ή/και συμπλήρωμα στη διαχείριση των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων (633,634). Η προτίμηση των γυναικών στα φυτοοιστρογόνα, μαζί με τα οφέλη τους για την υγεία, έχουν κεντρίσει την προσοχή περί αυτών των ενώσεων (630,635).

Εχει ήδη βρεθεί ότι οι αγλυκόνες ισοφλαβόνης επιδρούν θετικά στην απώλεια οστικής μάζας που προκαλείται από ανεπάρκεια οιστρογόνων (636). Η *Ceratonia siliqua* αποτελεί ένα πλούσιο σε φλαβονοειδή φυτοοιστρογόνο (ελεύθερη και γλυκοζυλιωμένη αγλυκόνη). Οι Vaya και Mahmood εντόπισαν εννέα διαφορετικά φλαβονοειδή στα φύλλα του (607). Έτσι, η *C. siliqua* μελετήθηκε σε μια περίοδο 6 μηνών για πιθανή οστεοπροστατευτική δράση έναντι της μετεμμηνοπαυσιακής απώλειας οστικής πυκνότητας. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ωθηκεκτομημένους επίμυες ηλικίας 10 μηνών, ένα σύνηθες πειραματικό πρότυπο στην έρευνα της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Στην ηλικία των 10 μηνών των επιμύων παρατηρείται το φαινόμενο της οστικής ανακατασκευής, το οποίο, σε συνδυασμό με την ωθηκεκτομή και την επακόλουθη απώλεια οστικής μάζας, αποτελεί ιδανικό υπόστρωμα για τη μελέτη οστεοπροστατευτικών ουσιών.

Η ωθηκεκτομή επιδρά διαφορετικά στα μεταλλικά στοιχεία και την μικροαρχιτεκτονική των οστών μεταξύ των διάφορων σκελετικών θέσεων (637). Αυτή η διαφορετική επίδραση ίσως, είναι ο λόγος, για ορισμένες διαφορετικές αντιδράσεις των διαφορετικών οστών κατά την διαχείριση της οστεοπόρωσης (638). Η εγγύς κνήμη των επιμύων είναι η πρώτη που εμφανίζει διαφορές μετά την ωθηκεκτομή, και μάλιστα και τις περισσότερες διαφορές, συγκριτικά με τη σπονδυλική στήλη, το περιφερικό άκρο του μηριαίου οστού και το εγγύ μηριαίο οστό. Η εγγύς κνήμη παρουσιάζει τις υψηλότερες τιμές οστικής πυκνότητας πριν από την ωθηκεκτομή και τη μεγαλύτερη απώλεια οστικής πυκνότητας μετά. Συγκεκριμένα, επιδεινώνεται η μικροαρχιτεκτονική της μετάφωσης της εγγύς κνήμης. Οι μεταφυσιακές δοκίδες της κνήμης των επιμύων είναι πιο επιρρεπείς στην οστική απώλεια (όχι του πάχους) που προκαλείται από ανεπάρκεια οιστρογόνων (637,639). Το δοκιδωτό οστό συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με τη μηχανική απόδοση και την αντοχή των

οστών. Συγκεκριμένα, ο αριθμός των δοκίδων και η πυκνότητα συνδεσιμότητας (αριθμός δοκίδων ανά κυβικό χιλιοστό (640)) σχετίζονται στενότερα με την οστική πυκνότητα απ' ό,τι το πάχος του. Αντίθετα, οι επιφυσιακές δοκίδες ενισχύονται κυρίως με πάχυνση και η μεγαλύτερή τους οστική πυκνότητα δεν επηρεάζεται από το χρόνο. Οι διαφορετικές διακυμάνσεις μπορεί να προκύψουν από διαφορετικά μηχανικά φορτία (639,641,642). Η αντίδραση κάθε περιοχής δοκιδωτού οστού εξαρτάται επίσης από την ηλικία. Η θέση αυτή επιβεβαιώνεται και από μια μελέτη των Francisco et al., στην οποία επίμυες ηλικίας 24 και 44 εβδομάδων παρουσίασαν μια πιο αξιόπιστη οστεοπορωτική αντίδραση στην ωοθηκεκτομή, (μειωμένες ιδιότητες οστού και μικροαρχιτεκτονικές ιδιότητες) σε σχέση με επίμυες νεότερης ηλικίας (μειωμένη συνδεσιμότητα δοκίδων και αλλαγή μορφής από τύπο πλάκας σε τύπο ράβδου) (637,643–647).

Ομοίως με τα ευρήματα των Francisco et al., τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης της *C. siliqua*, έδειξαν ότι, μεταξύ των ομάδων των ωοθηκεκτομημένων επίμυων και των ωοθηκεκτομημένων επίμυων που έλαβαν *C. siliqua*, υπήρχε σημαντική βελτίωση της απώλειας οστικής πυκνότητας της εγγύς κνήμης, και μη σημαντικές διαφορές ως προς την οστική πυκνότητα της κνήμης. Η σημαντική βελτίωση της απώλειας της εγγύς κνημιαίας οστικής πυκνότητας που ακολούθησε την χορήγηση του *C. siliqua*, παρατηρήθηκε τόσο τον τρίτο όσο και τον έκτο μήνα, με την απόλυτη τιμή της εγγύς κνημιαίας οστικής πυκνότητας να είναι υψηλότερη στην ομάδα των ωοθηκεκτομημένων επίμυων που έλαβαν *C. siliqua*, ειδικά τον τρίτο μήνα, σε σύγκριση με την ομάδα των ωοθηκεκτομημένων επίμυων. Η προστασία της εγγύς κνημιαίας οστικής πυκνότητας, μετά από τη χορήγηση του *C. siliqua*, επιβεβαιώθηκε επίσης από τις ποσοστιαίες μεταβολές της, οι οποίες παρουσίασαν αύξηση σε σύγκριση με εκείνες της ομάδας της ωοθηκεκτομής τον τρίτο μήνα, η οποία έγινε σημαντικά υψηλότερη τον έκτο μήνα χορήγησής του. Έτσι, αυτή η αναστολή της απώλειας όγκου δοκιδωτού οστού στην εγγύς κνήμη μπορεί να αντιπροσωπεύει μια δυνητικά προστατευτική δράση του *C. siliqua* έναντι της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης.

Η ισχύς του οστού καθορίζεται από τις ποσοτικές (οστική μάζα, οστική πυκνότητα και μέτρο ελαστικότητας) και ποιοτικές ιδιότητές του, όπως είναι τα χαρακτηριστικά της δομής του δοκιδωτού οστού (προσανατολισμός δοκίδων και πάχος, μήκος, αριθμός και αποστάσεις διαχωρισμού των δοκίδων). Συγκεκριμένα, στην δοκιμή κάμψης τριών σημείων, θεωρούνται δείκτες της μηχανικής αντοχής των οστών η περιεκτικότητα του φλοιώδους οστού σε μεταλλικά στοιχεία στο μέσο της διάφησης, η επιφάνεια διατομής του φλοιώδους οστού (cortical bone cross-section surface), το ποσοστό της επιφάνειας διατομής του φλοιώδους οστού προς ολόκληρη την επιφάνεια διατομής, καθώς και το πάχος και η πυκνότητα του φλοιώδους οστού (648–650). Η λέπτυνση του φλοιώδους και του δοκιδωτού τμήματος των οστών σημειώνεται σε μελέτες τόσο σε ωοθηκεκτομημένα ζώα όσο και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (63,651–653). Σύμφωνα με τους Jiang et al, η ωοθηκεκτομή στους επίμυες προκαλεί σημαντική μείωση της συνολικής οστικής πυκνότητας, αλλά δεν επηρεάζει το πάχος του φλοιώδους οστού, την

οστική του πυκνότητα ή την περιοχή του φλοιώδους οστού (654). Ωστόσο, η συνολική οστική πυκνότητα, η περιοχή του φλοιώδους οστού και το πάχος του, συσχετίστηκαν σημαντικά με το φορτίο κατάγματος-ανεπάρκειας του μηριαίου οστού, υπονοώντας ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες του. Στην ίδια μελέτη, το πάχος του φλοιώδους οστού παρουσίασε τη μεγαλύτερη συσχέτιση με το φορτίο κατάγματος-ανεπάρκειας. Ακόμη και το καταγματικό σημείο έχει αναφερθεί ότι επηρεάζεται από το πάχος των οστών (655). Τα προαναφερθέντα ευρήματα υπογραμμίζουν τη σημασία του αποτελέσματος της δοκιμής κάμψης τριών σημείων ότι η χορήγηση του *C. siliqua* αύξησε σημαντικά τον δείκτη πάχους σε σύγκριση με την ομάδα της ωθηκεκτομής χωρίς αγωγή, για το δεξί μηριαίο οστό, παρόλο που ο δείκτης πάχους παρέμεινε σημαντικά χαμηλότερος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, όταν αυτός αξιολογήθηκε ανεξαρτήτως του υπό εξέταση άκρου. Τα μηριαία οστά των τρωκτικών θεωρούνται τα βέλτιστα για την αξιολόγηση των ιδιοτήτων καταγματικής αντοχής σε μελέτες με μικρά ζωικά πρότυπα (656).

Η επιφάνεια της διατομής των οστών (bone cross-sectional area) είναι ένας δείκτης της αξονικής αντοχής και της μάζας του φλοιώδους οστού, η οποία επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τον προσδιορισμό της αντοχής των οστών. Η επιφάνεια της διατομής του φλοιώδους οστού (cross-sectional cortical area) στην διάφυση, θεωρείται ο καλύτερος προγνωστικός παράγοντας για το μέτρο ελαστικότητας του μηριαίου οστού (657,658). Έτσι, ο σημαντικά μειωμένος δείκτης επιφάνειας διατομής της ομάδας ελέγχου, σε σύγκριση με την ομάδα του *C. siliqua* για το αριστερό μηριαίο οστό, μπορεί να είναι άλλη μια ένδειξη της οστεοπροστατευτικής δράσης του. Αυτό το αποτέλεσμα γίνεται πιο σημαντικό λαμβάνοντας υπόψη ότι η δοκιμή κάμψης τριών σημείων αξιολογεί τις μηχανικές ιδιότητες του φλοιώδους οστού του μηριαίου, αφού αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος της διάφυσης (659–661). Στους επίμυες, το φλοιώδες οστό αργεί να «ανταποκριθεί» στην ωθηκεκτομή σε σύγκριση με το δοκιδωτό οστό, ειδικά σε επίμυες ηλικίας μεγαλύτερης των 9 μηνών (662). Κατά συνέπεια, περίοδοι μελέτης μεγαλύτερες των έξι μηνών (>6 μήνες) και η ανάγκη για μια πιο ευαίσθητη προσέγγιση στην περίπτωση ηλικιωμένων ζώων, μπορεί να είναι οι λόγοι που δεν παρατηρούνται άλλες στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων, σχετικά με τις εμβιομηχανικές δοκιμές σε οστεοπορωτικές μελέτες σαν κι αυτή (663–665). Η ενδεχόμενη επίδραση της περιορισμένης διάρκειας της μελέτης, ως πιθανή αιτία των αποτελεσμάτων κάμψης τριών σημείων, έχει συζητηθεί επαρκώς από τους Zervas et al. (660). Ακόμη, παρατηρήθηκε μια αύξηση στο πάχος του φλοιώδους οστού κατά τη γήρανση, και σχετίζεται με το φαινόμενο «cortical drift» (625,666). Τέλος, για τον δείκτη επιφάνειας διατομής αναφέρθηκε ότι επηρεάζεται από το σωματικό βάρος των ζώων και αυξάνεται ιδιαίτερα με την ηλικία των ζώων (658,659,665).

Τα σωματικά βάρη των ζώων όλων των ομάδων ήταν παρόμοια από τη 12η εβδομάδα και μετά. Τα ζώα στην ομάδα ελέγχου ζύγιζαν σημαντικά λιγότερο από τα ζώα στην ομάδα της ωθηκεκτομής, αλλά δεν υπήρχε σημαντική διαφορά όταν συγκρίθηκαν τα βάρη των ζώων της ομάδας του *C. siliqua* με εκείνα των ομάδων ελέγχου και ωθηκεκτομής. Το σωματικό βάρος επηρεάζεται κυρίως από αυξητικούς παράγοντες. Επίσης, δεν συσχετίζεται με

το βάρος της μήτρας, το οποίο επηρεάζεται από ορμόνες όπως τα οιστρογόνα (667). Η μήτρα αντιδρά στα οιστρογόνα αυξάνοντας το βάρος της, αρχικά λόγω της απορρόφησης νερού, την οποία διαδέχεται η ανάπτυξη των ιστών (667,668). Ειδικά στα τρωκτικά εργαστηρίου, τα οιστρογόνα διεγείρουν τη μήτρα η οποία αναπτύσσεται γρήγορα και έντονα, αφού ο οιστρικός τους κύκλος διαρκεί περίπου 4 ημέρες. Ως εκ τούτου, η μήτρα των επίμυων είναι κατάλληλη για διαλογή για αγωνιστές και ανταγωνιστές οιστρογόνων. Μετά από μια επιτυχή ωθηκεκτομή, αναμένεται μείωση του βάρους της μήτρας, ήδη από την 1η με 3η μετεγχειρητική εβδομάδα, όπως έγινε και στην παρούσα μελέτη, στην οποία η μήτρα των ζώων της ομάδας ελέγχου ζύγιζε σημαντικά περισσότερο (662). Ένα στατιστικά σημαντικά υψηλότερο μέσο βάρος μήτρας της ομάδας του *C. siliqua* στα αποτελέσματα θα έδειχνε θετική απόκριση στο *C. siliqua*, αλλά αυτό δεν ίσχυε ούτε για το βάρος της μήτρας αλλά ούτε και για το σχετικό της βάρος (667). Το *C. siliqua* βρέθηκε ότι δεν επηρεάζει ούτε το βάρος του γαστροκνήμιου μυός.

Στατιστικά σημαντική διαφορά σημειώθηκε μεταξύ των τριών ομάδων ως προς το κοιλιακό λίπος και το βάρος του εγκεφάλου. Όπως αναμενόταν, αυτοί οι ιστοί ζύγιζαν σημαντικά περισσότερο στην ομάδα των ωθηκεκτομημένων επίμυων σε σύγκριση με αυτούς της ομάδας του *C. siliqua*, της οποίας τα βάρη ήταν παρόμοια με της ομάδας ελέγχου. Η έλλειψη οιστρογόνων μπορεί να τροποποιεί τον μεταβολισμό του λιπώδους ιστού και την κατανομή του κοιλιακού λίπους (668). Το σχετικό βάρος του κοιλιακού λίπους ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα της ωθηκεκτομής χωρίς χαρούπτι αλλά και πάλι δεν διέφερε μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας του *C. siliqua*. Αυτά τα αποτελέσματα συμφωνούν με εκείνα των Fujita et al. υποδεικνύοντας ότι το *C. siliqua* μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά της παχυσαρκίας, καθώς οι πολυφαινόλες του κατέστειλαν τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων μέσω της μεταμεταγραφικής ρύθμισης του CEBPB (139,597). Στα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, τα σχετικά βάρη της καρδιάς και του εγκεφάλου δεν επηρεάστηκαν από το *C. siliqua*. Σε άλλες μελέτες, βέθηκε ότι το μεθανολικό εκχύλισμα λοβών χαρουπιού αποτρέπει τη βραχυπρόθεσμη εξασθένηση της μνήμης των επίμυων από το χρόνιο στρες, πιθανώς λόγω της αναστολής της μείωσης του επιπέδου του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα στον ιππόκαμπο (576). Επιπλέον, η θεραπεία με υδατικό εκχύλισμα χαρουπιού, πριν και μετά την αμιοδαρόνη, βελτίωσε τις επιπτώσεις της (σε ένα μοντέλο τοξικότητας στους πνεύμονες επίμυων), καθώς και εκείνες στον εγκέφαλο και τους πνεύμονες, από την έκθεση σε καπνό πίτσας (παθητικό κάπνισμα), πιθανώς λόγω της αντιοξειδωτικής της επίδρασης (576,577,669).

Εκτός από την εξάμηνη χρονική διάρκεια της μελέτης, ο χρόνος έναρξης χορήγησης του *C. siliqua* μπορεί να θεωρηθεί ένας άλλος πιθανώς περιοριστικός παράγοντας της παρούσας μελέτης ο οποίος πρέπει να ληφθεί υπόψη. Κατά τη διάρκεια της πρώιμης εμμηνόπαυσης, τα οστά ενδέχεται να παρουσιάσουν μικρότερη ανταπόκριση σε διατροφικές παρεμβάσεις λόγω των ορμονικών αλλαγών (670). Επιπλέον, η οδηγία του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (Ο.Ο.Σ.Α./ OECD) για τον έλεγχο χημικών ουσιών σε επίμυες για οιστρογονικές ιδιότητες, αναφέρει ότι η χορήγησή τους πρέπει

να ξεκινά τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την ωθηκεκτομή, έτσι ώστε η μήτρα να έχει υποχωρήσει. Επιπλέον, συνιστώνται τουλάχιστον δύο ομάδες δόσης για περισσότερες από 3 ημέρες, καθώς αυτή η διάρκεια χορήγησης υπερβαίνει τον χρόνο απόκρισης της μήτρας στα ενδογενή οιστρογόνα και ασθενώς δραστηκότερος ουσίες μπορεί να αναγνωριστούν ευκολότερα. Η συχνότητα χορήγησης, η φαρμακοκινητική του *C. siliqua*, ο τρόπος χορήγησης και η δοσολογία *per se* αποτελούν άλλα σημεία προς εξέταση. Ακόμη, δεν διερευνήθηκε η πιθανή έκθεση των ζώων σε άλλα οιστρογόνα. Για παράδειγμα, πρέπει να εξετάζεται η κλινοστρωμνή (π.χ. η από το καλαμπόκι προερχόμενη επιδεικνύει αντι-οιστρογονικές επιδράσεις) ή το υλικό του κλουβιού (τα ζώα που διατηρούνται σε κλουβιά από πολυανθρακικό και πολυσουλφόνη, ειδικά τα κάποιας παλαιότητας, εκτίθενται στη δυσφαινόλη Α, ένα μονομερές με οιστρογόνο δράση). Επίσης, σύμφωνα με τον Ο.Ο.Σ.Α., η απουσία οίστρου θα έπρεπε να είχε επιβεβαιωθεί με την παρατήρηση επιθηλιακών κυττάρων που έχουν αφαιρεθεί από τους κόλπους των επίμυων, για παράδειγμα, 10-14 ημέρες μετά την ωθηκεκτομή, για τουλάχιστον 5 συνεχόμενες ημέρες (625,667,670,671).

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι, μια ομάδα εργασίας (Committee On Toxicity, UK) το 2003 εξέτασε την τότε διαθέσιμη επιστημονική βιβλιογραφία και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η πλειονότητα των δημοσιευμένων μελετών που εξέταζαν τις επιδράσεις των φυτοοιστρογόνων σε ζωικά πρότυπα δεν μπορούσαν να επεκταθούν στους ανθρώπους και σύστησε ότι η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να διεξάγεται σε ανθρώπους όπου είναι δυνατόν (558).

Συμπερασματικά, το *Ceratonia siliqua* ασκεί ευεργετικά αποτελέσματα στην εγγύς κνημιαία οστική πυκνότητα και στο κοιλιακό λίπος. Παρ'όλα αυτά, το *C. siliqua* δεν κατάφερε να βελτιώσει τη μηχανική αντοχή της διάφυσης του μηριαίου κατά τη δοκιμή κάμψης τριών σημείων. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα, για παράδειγμα σχετικά με την περίοδο χορήγησης του *C. siliqua*, τη δοσολογία και τη συχνότητα χορήγησής του, προκειμένου να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα του *C. siliqua* ως οστεοπροστατευτικού παράγοντα.

Βιβλιογραφία

1. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal Osteoporosis. New England Journal of Medicine [Internet]. 2016 Jan 21 [cited 2022 Oct 23];374(3):254–62. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1513724>
2. Γιαβροπούλου ΜΠ, Γιώβος ΙΓ, Μανώλαγας Σ. 12.6 Η παθογένεση της οστεοπόρωσης | e-Ενδοκρινολογία [Internet]. [cited 2022 Oct 19]. Available from: https://e-endocrinology.gr/?page_id=928
3. Ε.Ι.ΡΕ. Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογίας [Internet]. [cited 2022 Oct 23]. Available from: http://www.elire.gr/info_det.php?di=21
4. Sotiropoulou P. Physical-mathematical methodology for the determination of new characteristic parameters of osteoporosis using X-ray radiation of two actions (kVp) with the aim of optimizing the diagnosis and time monitoring of the disease. [Internet] [PhD Thesis]. [Patra]: University of Patras; 2016 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://nemertes.library.upatras.gr/bitstreams/13d34cb2-c444-4f64-a780-05a8aecb44bb/download>
5. Shanb AA, Youssef EF. The impact of adding weight-bearing exercise versus nonweight bearing programs to the medical treatment of elderly patients with osteoporosis. J Family Community Med. 2014 Sep;21(3):176–81.
6. McMillan LB, Zengin A, Ebeling PR, Scott D. Prescribing Physical Activity for the Prevention and Treatment of Osteoporosis in Older Adults. Healthcare (Basel). 2017 Nov 6;5(4).
7. Senderovich H, Kosmopoulos A. An Insight into the Effect of Exercises on the Prevention of Osteoporosis and Associated Fractures in High-risk Individuals. Rambam Maimonides Med J [Internet]. 2018 Jan 29 [cited 2022 Oct 16];9(1):e0005. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5796736/>
8. McArdle DW, Katch IF, Katch LVi. Διατροφή στην Άσκηση και τη Σωματική Δραστηριότητα. Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης; 2018. 912 p.
9. Λυρίτης ΓΠ. Οστεοπόρωση. Εκδόσεις Press Line; 1996.
10. Rs W, Sc M. Apoptosis and osteoporosis. The American journal of medicine [Internet]. 2000 Feb [cited 2022 Oct 23];108(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11126309/>
11. Stebbing T. A cybernetic view of biological growth: the Maia hypothesis. Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 2011. 442 p.
12. Moini J. Anatomy and physiology for health professionals. Third edition. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning; 2020. 840 p.
13. Gartner LP, Hiatt JL. Color textbook of histology. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. 577 p.
14. Cameron JR, Skofronick JG, Grant RM, Cameron JR. Physics of the body. 2nd ed. Madison, Wis: Medical Physics Pub; 1999. 394 p.

15. Osteoporosis. In: Wikipedia [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 18]. Available from: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Osteoporosis&oldid=1113091474>
16. Mulder JE, Kulak CAM, Shane E. CHAPTER 43 - Secondary Osteoporosis. In: Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP, editors. Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism (Second Edition) [Internet]. Burlington: Academic Press; 2006 [cited 2022 Oct 23]. p. 717–37. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780120885626500443>
17. Hendrickx G, Boudin E, Van Hul W. A look behind the scenes: the risk and pathogenesis of primary osteoporosis. Nat Rev Rheumatol [Internet]. 2015 Aug [cited 2022 Oct 23];11(8):462–74. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrrheum.2015.48>
18. Ganesan K, Jandu JS, Roane D. Secondary Osteoporosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Oct 16]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470166/>
19. Sandhu SK, Hampson G. The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis. J Clin Pathol [Internet]. 2011 Dec 1;64(12):1042. Available from: <http://jcp.bmj.com/content/64/12/1042.abstract>
20. Lien CY, Chih-Yuan Ho K, Lee OK, Blunn GW, Su Y. Restoration of Bone Mass and Strength in Glucocorticoid-Treated Mice by Systemic Transplantation of CXCR4 and Cbfa-1 Co-Expressing Mesenchymal Stem Cells. Journal of Bone and Mineral Research [Internet]. 2009 May [cited 2022 Oct 14];24(5):837–48. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.081257>
21. Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης. ΝΕΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ & ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ. Αθήνα: Μονογραφίες ΕΛΙΟΣ; 2018.
22. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. BMJ. 1997 Oct 4;315(7112):841–6.
23. Osteoporosis: Risk factors, diagnosis, and treatment [Internet]. [cited 2022 Oct 23]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/155646>
24. Nagy EE, Nagy-Finna C, Popoviciu H, Kovács B. Soluble Biomarkers of Osteoporosis and Osteoarthritis, from Pathway Mapping to Clinical Trials: An Update. Clinical Interventions in Aging [Internet]. 2020 Apr 23 [cited 2022 Oct 23];15:501–18. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/CIA.S242288>
25. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. The Lancet Diabetes & Endocrinology [Internet]. 2017 Nov [cited 2022 Oct 23];5(11):908–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858717301845>
26. Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. Clinical Chemistry [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Oct 23];63(2):464–74. Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article/63/2/464/5612856>
27. Bauer DC. Clinical Use of Bone Turnover Markers. JAMA. 2019 Aug 13;322(6):569–70.

28. Morris HA, Eastell R, Jorgensen NR, Cavalier E, Vasikaran S, Chubb S a. P, et al. Clinical usefulness of bone turnover marker concentrations in osteoporosis. *Clin Chim Acta*. 2017 Apr;467:34–41.
29. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and Economic Burden of Osteoporosis-Related Fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2007 Mar [cited 2022 Oct 14];22(3):465–75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.061113>
30. Melton LJ. Adverse outcomes of osteoporotic fractures in the general population. *J Bone Miner Res*. 2003 Jun;18(6):1139–41.
31. Autier P, Haentjens P, Bentin J, Baillon JM, Grivegnée AR, Closon MC, et al. Costs induced by hip fractures: a prospective controlled study in Belgium. Belgian Hip Fracture Study Group. *Osteoporos Int*. 2000;11(5):373–80.
32. Johnell O, Kanis JA, Jonsson B, Oden A, Johansson H, De Laet C. The burden of hospitalised fractures in Sweden. *Osteoporos Int* [Internet]. 2005 Feb [cited 2022 Oct 23];16(2):222–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-004-1686-2>
33. Shuai Y, Zhang Z, Guo T, Yang R, Jin L, Liu W. Postmenopausal Osteoporosis: A Mini Review. *EMJ* [Internet]. 2019 Jul 29 [cited 2022 Dec 24];6(1):90–100. Available from: <https://www.emjreviews.com/rheumatology/article/postmenopausal-osteoporosis-a-mini-review/>
34. Wright NC, Looker AC, Saag KG, Curtis JR, Delzell ES, Randall S, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res*. 2014 Nov;29(11):2520–6.
35. Office of the Surgeon General (US). Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General [Internet]. Rockville (MD): Office of the Surgeon General (US); 2004 [cited 2022 Dec 24]. (Reports of the Surgeon General). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45513/>
36. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8(1):136.
37. The Editor. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2022 Dec 24];21(1):25–388. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1247-9>
38. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 24];8(1):137. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880492/>

39. Kanis JA, Compston J, Cooper C. The burden of fractures in the European Union in 2010. *Osteoporos Int.* 2012;23(2):S57.
40. Tu KN, Lie JD, Wan CKV, Cameron M, Austel AG, Nguyen JK, et al. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. *P T.* 2018 Feb;43(2):92–104.
41. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS - 2016. *Endocr Pract.* 2016 Sep 2;22(Suppl 4):1–42.
42. Μώρος Μ, Πανουλής Κ. Εναλλακτικοί και φυσικοί τρόποι αντιμετώπισης των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων. In: Οδηγός Εμμηνόπαυσης για τους επαγγελματίες υγείας. Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης (Εκδοτική επιμέλεια: Ειρήνη Λαμπρινουδάκη); 2015. p. 22–6.
43. Poluzzi E, Piccinni C, Raschi E, Rampa A, Recanatini M, De Ponti F. Phytoestrogens in postmenopause: the state of the art from a chemical, pharmacological and regulatory perspective. *Curr Med Chem.* 2014;21(4):417–36.
44. Lagari VS, Levis S. Phytoestrogens for menopausal bone loss and climacteric symptoms. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 Jan;139:294–301.
45. Atmaca A, Kleerekoper M, Bayraktar M, Kucuk O. Soy isoflavones in the management of postmenopausal osteoporosis. *Menopause.* 2008 Aug;15(4 Pt 1):748–57.
46. Poulsen RC, Kruger MC. Soy phytoestrogens: impact on postmenopausal bone loss and mechanisms of action. *Nutr Rev.* 2008 Jul;66(7):359–74.
47. Karim AA, Azlan A. Fruit Pod Extracts as a Source of Nutraceuticals and Pharmaceuticals. *Molecules* [Internet]. 2012 Oct 10 [cited 2022 Oct 14];17(10):11931–46. Available from: <http://www.mdpi.com/1420-3049/17/10/11931>
48. Dontas I, Halabalaki M, Moutsatsou P, Mitakou S, Papoutsis Z, Khaldi L, et al. Protective effect of plant extract from *Onobrychis ebenoides* on ovariectomy-induced bone loss in rats. *Maturitas.* 2006 Jan 20;53(2):234–42.
49. Dontas IA, Lelovas PP, Kourkoulis SK, Aligiannis N, Paliogianni A, Mitakou S, et al. Protective effect of *Sideritis euboica* extract on bone mineral density and strength of ovariectomized rats. *Menopause.* 2011 Aug;18(8):915–22.
50. Kassi E, Paliogianni A, Dontas I, Aligiannis N, Halabalaki M, Papoutsis Z, et al. Effects of *Sideritis euboica* (Lamiaceae) aqueous extract on IL-6, OPG and RANKL secretion by osteoblasts. *Nat Prod Commun.* 2011 Nov;6(11):1689–96.
51. S B, D M. Locust bean gum: processing, properties and food applications--a review. *International journal of biological macromolecules* [Internet]. 2014 May [cited 2022 Oct 19];66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24548746/>
52. Custódio L, Escapa AL, Fernandes E, Fajardo A, Aligué R, Alberício F, et al. Phytochemical profile, antioxidant and cytotoxic activities of the carob tree (*Ceratonia siliqua* L.) germ flour extracts. *Plant Foods Hum Nutr.* 2011 Mar;66(1):78–84.

53. Durazzo A, Turfani V, Narducci V, Azzini E, Maiani G, Carcea M. Nutritional characterisation and bioactive components of commercial carobs flours. *Food Chem.* 2014 Jun 15;153:109–13.
54. Jee WS, Yao W. Overview: animal models of osteopenia and osteoporosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2001 Mar;1(3):193–207.
55. Pp L, Tt X, Se T, Gp L, Ia D. The laboratory rat as an animal model for osteoporosis research. *Comparative medicine* [Internet]. 2008 Oct [cited 2022 Oct 16];58(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19004367/>
56. Turner RT, Maran A, Lotinun S, Hefferan T, Evans GL, Zhang M, et al. Animal models for osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2001 Jan;2(1):117–27.
57. Stride P, Patel N, Kingston D. The history of osteoporosis: why do Egyptian mummies have porotic bones? *J R Coll Physicians Edinb* [Internet]. 2013 Sep 30 [cited 2022 Oct 18];43(3):254–61. Available from: <http://www.rcpe.ac.uk/sites/default/files/Stride.pdf>
58. History of Osteoporosis - Sciencebeta [Internet]. 2007 [cited 2022 Oct 18]. Available from: <https://sciencebeta.com/history-osteoporosis/>
59. Meikle MC. Control mechanisms in bone resorption: 240 years after John Hunter. *Ann R Coll Surg Engl* [Internet]. 1997 Jan [cited 2022 Oct 18];79(1):20–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2502607/>
60. Lobstein JF. *Lehrbuch der Pathologischen Anatomie*. Forgotten Books; 2018. 568.
61. Fischer J, Ganellin CR, editors. *Analogue-based drug discovery*. Weinheim: Wiley-VCH; 2006. 575 p.
62. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest* [Internet]. 1987 Sep 1 [cited 2022 Oct 18];80(3):706–10. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/113125>
63. Seeman E. Structural basis of growth-related gain and age-related loss of bone strength. Proceedings of a satellite symposium held on the occasion of the EULAR Congress, Paris, France, June 13, 2008. *Rheumatology* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2022 Oct 14];47(Supplement 4):iv2–8. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/ken177>
64. Γκούβας Χ. Εμπειρία από χρήση Φθοριούχου Νατρίου (Flurexil) σε 50 ασθενείς με Οστεοπόρωση. 1996.
65. International Congress for Osteoporosis. In 1995.
66. Kyriakidou-Himonas M, Aloia JF, Yeh JK. Vitamin D Supplementation in Postmenopausal Black Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1999 Nov [cited 2022 Oct 18];84(11):3988–90. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.84.11.6132>

67. Giguère Y, Rousseau F. The genetics of osteoporosis: 'complexities and difficulties': The genetics of osteoporosis. Clinical Genetics [Internet]. 2000 Mar [cited 2022 Oct 18];57(3):161–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1034/j.1399-0004.2000.570301.x>
68. Harris ST, Eriksen EF, Davidson M, Ettinger MP, Moffett AH, Baylink DJ, et al. Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2001 May;86(5):1890–7.
69. Ringe JD, Faber H, Dorst A. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Nov;86(11):5252–5.
70. Johnell O, Scheele WH, Lu Y, Reginster JY, Need AG, Seeman E. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Mar;87(3):985–92.
71. Ralston SH. Genetic control of susceptibility to osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Jun;87(6):2460–6.
72. Drake WM, Kendler DL, Rosen CJ, Orwoll ES. An investigation of the predictors of bone mineral density and response to therapy with alendronate in osteoporotic men. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Dec;88(12):5759–65.
73. Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, Bolognese MA, Fox J, Metcalfe AJ, et al. Efficacy and safety of human parathyroid hormone-(1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Nov;88(11):5212–20.
74. Cameron MA, Paton LM, Nowson CA, Margerison C, Frame M, Wark JD. The effect of calcium supplementation on bone density in premenarcheal females: a co-twin approach. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Oct;89(10):4916–22.
75. Διάγνωση Οστεοπόρωσης με απλό μαθηματικό τύπο. In Hilton; 2005.
76. Parsons CA, Mroczkowski HJ, McGuigan FEA, Albagha OME, Manolagas S, Reid DM, et al. Interspecies synteny mapping identifies a quantitative trait locus for bone mineral density on human chromosome Xp22. Human Molecular Genetics [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2022 Oct 18];14(21):3141–8. Available from: <http://academic.oup.com/hmg/article/14/21/3141/2355807/Interspecies-synteny-mapping-identifies-a>
77. Idris AI, van 't Hof RJ, Greig IR, Ridge SA, Baker D, Ross RA, et al. Regulation of bone mass, bone loss and osteoclast activity by cannabinoid receptors. Nat Med. 2005 Jul;11(7):774–9.
78. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med [Internet]. 2007 May 3 [cited 2022 Oct 18];356(18):1809–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa067312>

79. Palacios S, Silverman SL, de Villiers TJ, Levine AB, Goemaere S, Brown JP, et al. A 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: effects on bone density and fracture. *Menopause*. 2015 Aug;22(8):806–13.
80. Gourlay ML, Fine JP, Preisser JS, May RC, Li C, Lui LY, et al. Bone-Density Testing Interval and Transition to Osteoporosis in Older Women. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2012 Jan 19 [cited 2022 Oct 18];366(3):225–33. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1107142>
81. Zheng HF, Forgetta V, Hsu YH, Estrada K, Rosello-Diez A, Leo PJ, et al. Whole-genome sequencing identifies EN1 as a determinant of bone density and fracture. *Nature* [Internet]. 2015 Oct [cited 2022 Oct 18];526(7571):112–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature14878>
82. EMA. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products Human Use (CHMP) 14-17 October 2019 [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cited 2022 Oct 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-14-17-october-2019>
83. Platzer W. *Color Atlas of Human Anatomy: Locomotor system*. Thieme; 2009. 484 p.
84. Papageorgopoulou C, Moraitis K, Nikita E, Eliopoulos C, Vika E, Παπαγεωργοπούλου Χ, et al. Ειδικά θέματα σκελετικής ανθρωπολογίας, ταφονομίας και βιοαρχαιολογίας [Internet]. 2016 [cited 2022 Dec 24]. Available from: <http://repository.kallipos.gr/handle/11419/4761>
85. Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. *Osteoporos Int*. 2006;17(3):319–36.
86. Monroy M, McCarter AL, Hominick D, Cassidy N, Dellinger MT. Lymphatics in bone arise from pre-existing lymphatics. *Development*. 2020 Apr 20;147(21):dev184291.
87. Brazill JM, Beeve AT, Craft CS, Ivanusic JJ, Scheller EL. Nerves in Bone: Evolving Concepts in Pain and Anabolism. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2019 Aug [cited 2022 Dec 24];34(8):1393–406. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.3822>
88. Δοντά Ι. Μάθημα Επιλογής, Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών [Internet]. Available from: <https://eclass.uoa.gr/modules/document/file.php/MED944/%CE%94%CE%9F%CE%9D%CE%A4%CE%91%CE%9C%CE%AC%CE%B8%CE%B7%CE%BC%CE%B1%CE%95%CF%80%CE%B9%CE%BB%CE%9F%CF%83%CF%84%CE%B5%CE%BF%CE%B2%CE%BB%CE%AC%CF%83%CF%84%CE%B7%CF%82%CE%9F%CF%83%CF%84%CE%B5%CE%BF%CE%BA%2020.pdf>
89. Συμεωνίδης ΠΠ. Ορθοπαιδική. Κακώσεις και παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος,. Δεύτερη έκδοση. Θεσσαλονίκη: University Studio Press; 1996. 525 p.
90. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Hayes T, Skonier JE, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J*. 2003 Dec 1;22(23):6267–76.

91. Νικολαΐδης Ν. Μοντέλα Οστικής Αναδόμησης [Διπλωματική Εργασία]. [Αθήνα]: Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών, Εθνικό Μετσόβιο Πανεπιστήμιο; 2019.
92. Βερβερίδου Ν. Οστική πυκνότητα σε νέες γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά δισκία. [Διδακτορική Διατριβή]. [Θεσσαλονίκη]: Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης; 2018.
93. Μακρολέφα Ι. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΥΤΟΦΑΓΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΟΓΕΝΕΣΗ ΥΠΟ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΜΙΚΡΟΒΑΡΥΤΗΤΑΣ [Διπλωματική Εργασία, Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών 'Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών']. [Αθήνα]: Εθνικό και Καποδιστρικό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική ΣΧολή; 2017.
94. Κοντογιάννη Μ. Ο πιθανός ρόλος ορμονών του λιπώδους ιστού (λεπτίνης & αντιπονεκτίνης) στην οστεοπενία περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών [Διδακτορική Διατριβή]. [Αθήνα]: Τμήμα Επιστήμης Διατροφής- Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο; 2004.
95. Mundy GR. Regulation of bone formation by bone morphogenetic proteins and other growth factors. Clin Orthop Relat Res. 1996 Mar;(324):24–8.
96. Teitelbaum SL. Osteoclasts, integrins, and osteoporosis. J Bone Miner Metab. 2000;18(6):344–9.
97. Kohli S, Kohli V. Role of RANKL-RANK/osteoprotegerin molecular complex in bone remodeling and its immunopathologic implications. Indian J Endocr Metab [Internet]. 2011 [cited 2022 Dec 24];15(3):175. Available from: <https://journals.lww.com/10.4103/2230-8210.83401>
98. Bonucci E, Ballanti P. Osteoporosis—Bone Remodeling and Animal Models. Toxicol Pathol [Internet]. 2014 Aug [cited 2022 Dec 24];42(6):957–69. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0192623313512428>
99. Lee SK, Lorenzo JA. Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: correlation with osteoclast-like cell formation. Endocrinology. 1999 Aug;140(8):3552–61.
100. Jayakumar P, Di Silvio L. Osteoblasts in bone tissue engineering. Tanner KE, Dalby MJ, editors. Proc Inst Mech Eng H [Internet]. 2010 Dec [cited 2022 Nov 20];224(12):1415–40. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1243/09544119JEIM821>
101. Σμοκοβίτης Α. Φυσιολογία. Κυριακίδη Αφοί; 2004. 1031 p.
102. Noh JY, Yang Y, Jung H. Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutics for Osteoporosis. IJMS [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2022 Dec 24];21(20):7623. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/20/7623>
103. Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, Kostenuik PJ, Dougall WC, Sullivan JK, et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG–RANK–RANKL pathway and the development of

- denosumab. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2012 May [cited 2022 Dec 24];11(5):401–19. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrd3705>
104. Mori G, D’Amelio P, Faccio R, Brunetti G. The Interplay between the Bone and the Immune System. Clinical and Developmental Immunology [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 24];2013:1–16. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jir/2013/720504/>
105. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell. 1998 Apr 17;93(2):165–76.
106. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. Nature. 1999 Jan 28;397(6717):315–23.
107. Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, Ring BD, Van G, Capparelli C, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. J Cell Biol. 1999 May 3;145(3):527–38.
108. Khosla S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK System. Endocrinology [Internet]. 2001 Dec 1 [cited 2022 Nov 20];142(12):5050–5. Available from: <https://doi.org/10.1210/endo.142.12.8536>
109. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature [Internet]. 2003 May [cited 2022 Dec 24];423(6937):337–42. Available from: <http://www.nature.com/articles/nature01658>
110. Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL–RANK–OPG System in Immunity, Bone, and Beyond. Front Immunol [Internet]. 2014 Oct 20 [cited 2022 Dec 24];5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00511/abstract>
111. Infante M, Fabi A, Cognetti F, Gorini S, Caprio M, Fabbri A. RANKL/RANK/OPG system beyond bone remodeling: involvement in breast cancer and clinical perspectives. J Exp Clin Cancer Res [Internet]. 2019 Dec [cited 2022 Dec 24];38(1):12. Available from: <https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-018-1001-2>
112. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. Endocr Rev. 2010 Jun;31(3):266–300.
113. Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. Cell. 2005 Feb 25;120(4):483–95.
114. van’T Hof RJ, Ralston SH. Nitric oxide and bone. Immunology [Internet]. 2001 Jul [cited 2022 Dec 24];103(3):255–61. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2567.2001.01261.x>
115. Karner CM, Long F. Wnt signaling and cellular metabolism in osteoblasts. Cell Mol Life Sci [Internet]. 2017 May [cited 2022 Dec 24];74(9):1649–57. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00018-016-2425-5>

116. Ren W, Dziak R. Effects of leukotrienes on osteoblastic cell proliferation. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 1991 May [cited 2022 Dec 24];49(3):197–201. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02556118>
117. Britto JM, Fenton AJ, Holloway WR, Nicholson GC. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. *Endocrinology* [Internet]. 1994 Jan [cited 2022 Dec 24];134(1):169–76. Available from: <https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/endo.134.1.8275930>
118. Μπουρσινός ΑΘΛ. Η συγκριτική επίδραση της βραχυχρόνιας χορήγησης της ροφεκοξίμπης, της μελοξικάμης, της ινδομεθακίνης και της πρεδνιζολόνης στην πώρωση των καταγμάτων. Πειραματική μελέτη σε λευκούς κόνικλους New Zealand. [Διδακτορική Διατριβή]. [Λάρισα]: Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας; 2007.
119. Bassett CA, Becker RO. Generation of electric potentials by bone in response to mechanical stress. *Science*. 1962 Sep 28;137(3535):1063–4.
120. Newton CD, Nunamaker DM, editors. Textbook of small animal orthopaedics. Philadelphia: Lippincott; 1985. 1140 p.
121. Bourne HG, editor. The biochemistry and physiology of bone. 3: Development and Growth. 2. ed. New York: Acad. Pr; 1976. 604 p.
122. Rockwood CA, editor. Rockwood and Green's fractures in adults. Philadelphia: Lippincott; 19.
123. LaStayo PC, Winters KM, Hardy M. Fracture healing: bone healing, fracture management, and current concepts related to the hand. *J Hand Ther*. 2003;16(2):81–93.
124. Δρακουλίδου Σ. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ DXA [Διπλωματική Εργασία, Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών 'Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών']. [Αθήνα]: Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος 'Θ.Γαροφαλίδης', Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή; 2014.
125. Χατζηδάκης ΔΙ. 12.6 Δευτεροπαθείς οστεοπορώσεις | e-Ενδοκρινολογία [Internet]. Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία, Πανελλήνια Ένωση Ενδοκρινολόγων. 2015 [cited 2022 Oct 19]. Available from: https://e-endocrinology.gr/?page_id=100481
126. Karlamangla AS, Burnett-Bowie SAM, Crandall CJ. Bone Health during the Menopause Transition and Beyond. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2018 Dec [cited 2022 Dec 24];45(4):695–708. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6226267/>
127. Greendale GA, Sowers M, Han W, Huang MH, Finkelstein JS, Crandall CJ, et al. Bone Mineral Density Loss in Relation to the Final Menstrual Period in a Multi-ethnic Cohort: Results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Bone Miner Res* [Internet]. 2012 Jan [cited 2022 Dec 24];27(1):111–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3378821/>
128. Heaney RP, Barger-Lux MJ, Davies KM, Ryan RA, Johnson ML, Gong G. Bone dimensional change with age: interactions of genetic, hormonal, and body size variables. *Osteoporos Int*. 1997;7(5):426–31.

129. Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK. Bone Loss and Bone Size after Menopause. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2003 Jul 24 [cited 2022 Dec 24];349(4):327–34. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022464>
130. Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jul;142:155–70.
131. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res*. 1999 Sep;14(9):1614–21.
132. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med*. 1994 Oct 20;331(16):1056–61.
133. Han ZH, Palnitkar S, Rao DS, Nelson D, Parfitt AM. Effects of ethnicity and age or menopause on the remodeling and turnover of iliac bone: implications for mechanisms of bone loss. *J Bone Miner Res*. 1997 Apr;12(4):498–508.
134. Parfitt AM, Villanueva AR, Foldes J, Rao DS. Relations between histologic indices of bone formation: implications for the pathogenesis of spinal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1995 Mar;10(3):466–73.
135. Hughes DE, Dai A, Tiffée JC, Li HH, Mundy GR, Boyce BF. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. *Nat Med*. 1996 Oct;2(10):1132–6.
136. Shevde NK, Bendixen AC, Dienger KM, Pike JW. Estrogens suppress RANK ligand-induced osteoclast differentiation via a stromal cell independent mechanism involving c-Jun repression. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2000 Jul 5 [cited 2022 Nov 20];97(14):7829–34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC16630/>
137. Srivastava S, Toraldo G, Weitzmann MN, Cenci S, Ross FP, Pacifici R. Estrogen Decreases Osteoclast Formation by Down-regulating Receptor Activator of NF-κB Ligand (RANKL)-induced JNK Activation *. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 2001 Mar 23 [cited 2022 Nov 20];276(12):8836–40. Available from: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)46175-9/abstract](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)46175-9/abstract)
138. Okazaki R, Inoue D, Shibata M, Saika M, Kido S, Ooka H, et al. Estrogen promotes early osteoblast differentiation and inhibits adipocyte differentiation in mouse bone marrow stromal cell lines that express estrogen receptor (ER) alpha or beta. *Endocrinology*. 2002 Jun;143(6):2349–56.
139. Fujita K, Norikura T, Matsui-Yuasa I, Kumazawa S, Honda S, Sonoda T, et al. Carob pod polyphenols suppress the differentiation of adipocytes through posttranscriptional regulation of C/EBPβ. Loo JJ, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2021 Mar 8 [cited 2022 Oct 14];16(3):e0248073. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0248073>
140. Pacifici R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1996 Aug;11(8):1043–51.

141. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res.* 1998 May;13(5):763–73.
142. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2000 Jan;15(1):2–12.
143. Gohel A, McCarthy MB, Gronowicz G. Estrogen prevents glucocorticoid-induced apoptosis in osteoblasts in vivo and in vitro. *Endocrinology.* 1999 Nov;140(11):5339–47.
144. Tomkinson A, Reeve J, Shaw RW, Noble BS. The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in human bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Sep;82(9):3128–35.
145. Kameda T, Mano H, Yuasa T, Mori Y, Miyazawa K, Shiokawa M, et al. Estrogen inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone-resorbing osteoclasts. *J Exp Med.* 1997 Aug 18;186(4):489–95.
146. Syed F, Khosla S. Mechanisms of sex steroid effects on bone. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Mar 18;328(3):688–96.
147. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995 Feb 2;332(5):305–11.
148. Ryan MR, Shepherd R, Leavey JK, Gao Y, Grassi F, Schnell FJ, et al. An IL-7-dependent rebound in thymic T cell output contributes to the bone loss induced by estrogen deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Nov 15;102(46):16735–40.
149. Cenci S, Toraldo G, Weitzmann MN, Roggia C, Gao Y, Qian WP, et al. Estrogen deficiency induces bone loss by increasing T cell proliferation and lifespan through IFN-gamma-induced class II transactivator. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Sep 2;100(18):10405–10.
150. Rogers A, Eastell R. Effects of estrogen therapy of postmenopausal women on cytokines measured in peripheral blood. *J Bone Miner Res.* 1998 Oct;13(10):1577–86.
151. Sunyer T, Lewis J, Collin-Osdoby P, Osdoby P. Estrogen's bone-protective effects may involve differential IL-1 receptor regulation in human osteoclast-like cells. *J Clin Invest.* 1999 May 15;103(10):1409–18.
152. Kimble RB, Srivastava S, Ross FP, Matayoshi A, Pacifici R. Estrogen deficiency increases the ability of stromal cells to support murine osteoclastogenesis via an interleukin-1 and tumor necrosis factor-mediated stimulation of macrophage colony-stimulating factor production. *J Biol Chem.* 1996 Nov 15;271(46):28890–7.
153. Gao Y, Qian WP, Dark K, Toraldo G, Lin ASP, Guldborg RE, et al. Estrogen prevents bone loss through transforming growth factor beta signaling in T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Nov 23;101(47):16618–23.

154. Friend KE, Hartman ML, Pezzoli SS, Clasey JL, Thorner MO. Both oral and transdermal estrogen increase growth hormone release in postmenopausal women--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jun;81(6):2250–6.
155. Sun L, Peng Y, Sharrow AC, Iqbal J, Zhang Z, Papachristou DJ, et al. FSH directly regulates bone mass. *Cell*. 2006 Apr 21;125(2):247–60.
156. Almeida M, Han L, Martin-Millan M, Plotkin LI, Stewart SA, Roberson PK, et al. Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids. *J Biol Chem*. 2007 Sep 14;282(37):27285–97.
157. Mann V, Huber C, Kogianni G, Collins F, Noble B. The antioxidant effect of estrogen and Selective Estrogen Receptor Modulators in the inhibition of osteocyte apoptosis in vitro. *Bone*. 2007 Mar;40(3):674–84.
158. Ralston SH. The Michael Mason Prize Essay 1997. Nitric oxide and bone: what a gas! *Br J Rheumatol*. 1997 Aug;36(8):831–8.
159. Almeida M, Han L, Ambrogini E, Bartell SM, Manolagas SC. Oxidative stress stimulates apoptosis and activates NF-kappaB in osteoblastic cells via a PKCbeta/p66shc signaling cascade: counter regulation by estrogens or androgens. *Mol Endocrinol*. 2010 Oct;24(10):2030–7.
160. Onal M, Piemontese M, Xiong J, Wang Y, Han L, Ye S, et al. Suppression of autophagy in osteocytes mimics skeletal aging. *J Biol Chem*. 2013 Jun 14;288(24):17432–40.
161. Saika M, Inoue D, Kido S, Matsumoto T. 17beta-estradiol stimulates expression of osteoprotegerin by a mouse stromal cell line, ST-2, via estrogen receptor-alpha. *Endocrinology*. 2001 Jun;142(6):2205–12.
162. Parhami F, Demer LL. Arterial calcification in face of osteoporosis in ageing: can we blame oxidized lipids? *Curr Opin Lipidol*. 1997 Oct;8(5):312–4.
163. Navab M, Ananthramaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fonarow GC, et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res*. 2004 Jun;45(6):993–1007.
164. Damjanov I. Chapter 20 - Bones and Joints. In: Damjanov I, editor. *Pathology Secrets* (Third Edition) [Internet]. Philadelphia: Mosby; 2009 [cited 2022 Dec 24]. p. 409–33. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323055949000209>
165. Reid DM, Harvie J. Secondary osteoporosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1997 Apr;11(1):83–99.
166. Hajjar RR, Kamel HK. Osteoporosis for the home care physician. Part 1: etiology and current diagnostic strategies. *J Am Med Dir Assoc*. 2004;5(3):192–6.
167. Pathophysiology | International Osteoporosis Foundation [Internet]. [cited 2022 Dec 24]. Available from: <https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/about-osteoporosis/pathophysiology>

168. Seeman E. From Density to Structure: Growing Up and Growing Old on the Surfaces of Bone. *Journal of Bone and Mineral Research* [Internet]. 1997 [cited 2022 Dec 24];12(4):509–21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1359/jbmr.1997.12.4.509>
169. Khosla S, Melton LJ, Riggs BL. The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: is a revision needed? *J Bone Miner Res*. 2011 Mar;26(3):441–51.
170. Lindsay R. Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet*. 1993 Mar 27;341(8848):801–5.
171. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006 Sep;92(1):4–8.
172. Seeman E. The structural basis of bone fragility in men. *Bone*. 1999 Jul;25(1):143–7.
173. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Zmierzczak H, Kaufman JM. Perturbed sex steroid status in men with idiopathic osteoporosis and their sons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Oct;89(10):4949–53.
174. Zallone A. Direct and indirect estrogen actions on osteoblasts and osteoclasts. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Apr;1068:173–9.
175. Qvist P, Christgau S, Pedersen BJ, Schlemmer A, Christiansen C. Circadian variation in the serum concentration of C-terminal telopeptide of type I collagen (serum CTx): effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight, serum cortisol, and fasting. *Bone* [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2022 Dec 24];31(1):57–61. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328202007913>
176. Szulc P, Naylor K, Hoyle NR, Eastell R, Leary ET, for the National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. *Osteoporos Int* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Dec 24];28(9):2541–56. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4082-4>
177. Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, Lane JM. The Assessment of Fracture Risk. *JBJS* [Internet]. 2010 Mar [cited 2022 Dec 24];92(3):743. Available from: https://journals.lww.com/jbjsjournal/Abstract/2010/03000/The_Assessment_of_Fracture_Risk.28.aspx
178. Fares JE, Choucair M, Nabulsi M, Salamoun M, Shahine CH, Fuleihan GEH. Effect of gender, puberty, and vitamin D status on biochemical markers of bone remodeling. *Bone* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2022 Dec 24];33(2):242–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328203001601>
179. Bhattoa HP. Laboratory aspects and clinical utility of bone turnover markers. *EJIFCC* [Internet]. 2018 Jul 11 [cited 2022 Dec 24];29(2):117–28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6053812/>
180. Chavassieux P, Portero-Muzy N, Roux JP, Garnero P, Chapurlat R. Are Biochemical Markers of Bone Turnover Representative of Bone Histomorphometry in 370

- Postmenopausal Women? The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Dec 24];100(12):4662–8. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2957>
181. Shetty S, Kapoor N, Bondu JD, Thomas N, Paul TV. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism [Internet]. 2016 Dec [cited 2022 Dec 24];20(6):846. Available from: https://journals.lww.com/indjem/Fulltext/2016/20060/Bone_turnover_markers__Emerging_tool_in_the.20.aspx
 182. Ivanova S, Vasileva L, Ivanova S, Peikova L, Obreshkova D. Osteoporosis: Therapeutic Options. Folia Med (Plovdiv). 2015;57(3–4):181–90.
 183. Dominguez LJ, Scalisi R, Barbagallo M. Therapeutic options in osteoporosis. Acta Biomed. 2010;81 Suppl 1:55–65.
 184. Bours SPG, van Geel TACM, Geusens PPM, Janssen MJW, Janzing HMJ, Hoffland GA, et al. Contributors to secondary osteoporosis and metabolic bone diseases in patients presenting with a clinical fracture. J Clin Endocrinol Metab. 2011 May;96(5):1360–7.
 185. Facts & Statistics | International Osteoporosis Foundation [Internet]. [cited 2022 Dec 24]. Available from: <https://www.osteoporosis.foundation/facts-statistics>
 186. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Dec 24];31(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05176-3>
 187. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019 Jan;30(1):3–44.
 188. Azizieh FY, Shehab D, Jarallah KA, Mojiminiyi O, Gupta R, Raghupathy R. <p>Circulatory pattern of cytokines, adipokines and bone markers in postmenopausal women with low BMD</p>. JIR [Internet]. 2019 Apr 26 [cited 2022 Dec 24];12:99–108. Available from: <https://www.dovepress.com/circulatory-pattern-of-cytokines-adipokines-and-bone-markers-in-postme-peer-reviewed-fulltext-article-JIR>
 189. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 24];24(1):23–57. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3587294/>
 190. 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. J Clin Densitom. 2008;11(1):75–91.
 191. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. Osteoporos Int. 2008 Oct;19(10):1431–44.

192. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores | The BMJ [Internet]. [cited 2022 Dec 24]. Available from: <https://www.bmj.com/content/339/bmj.b4229>
193. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int*. 2011 Mar;22(3):839–47.
194. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2005 Jun;16(6):581–9.
195. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation; 2003.
196. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2022 Dec 24];19(4):399–428. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0560-z>
197. Sawka AM, Boulos P, Beattie K, Thabane L, Papaioannou A, Gafni A, et al. Do hip protectors decrease the risk of hip fracture in institutional and community-dwelling elderly? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int*. 2005 Dec;16(12):1461–74.
198. Makras P, Vaiopoulos G, Lyritis GP, Greek National Medicine Agency. 2011 guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis in Greece. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2012 Mar;12(1):38–42.
199. Lee J, Vasikaran S. Current Recommendations for Laboratory Testing and Use of Bone Turnover Markers in Management of Osteoporosis. *Ann Lab Med* [Internet]. 2012 Mar [cited 2022 Dec 24];32(2):105–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3289774/>
200. Miller PD. Chronic kidney disease and the skeleton. *Bone Res* [Internet]. 2014 Dec 23 [cited 2022 Dec 24];2:14044. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4472138/>
201. Oda K, Kinjoh NN, Sohda M, Komaru K, Amizuka N. [Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and hypophosphatasia]. *Clin Calcium*. 2014 Feb;24(2):233–9.
202. Kuo TR, Chen CH. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. *Biomark Res* [Internet]. 2017 Dec [cited 2022 Dec 24];5(1):18. Available from: <http://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40364-017-0097-4>
203. Floyd E, Mcshane TM. Development and Use of Biomarkers in Oncology Drug Development. *Toxicol Pathol* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2022 Dec 24];32(1_suppl):106–15. Available from: <https://doi.org/10.1080/01926230490425021>
204. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J, Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation]. The use of biochemical markers

- of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2000;11 Suppl 6:S2-17.
205. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011 Feb;22(2):391–420.
206. Johansson H, Odén A, Kanis JA, McCloskey EV, Morris HA, Cooper C, et al. A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2014 May;94(5):560–7.
207. Cavalier E, Bergmann P, Bruyère O, Delanaye P, Durnez A, Devogelaer JP, et al. The role of biochemical of bone turnover markers in osteoporosis and metabolic bone disease: a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Dec 24];27(7):2181–95. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3561-3>
208. Seibel MJ. Biochemical Markers of Bone Turnover Part I: Biochemistry and Variability. *Clin Biochem Rev* [Internet]. 2005 Nov [cited 2022 Dec 25];26(4):97–122. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1320175/>
209. Halleen JM, Alatalo SL, Suominen H, Cheng S, Janckila AJ, Väänänen HK. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2000 Jul;15(7):1337–45.
210. Väänänen HK, Zhao H, Mulari M, Halleen JM. The cell biology of osteoclast function. *J Cell Sci.* 2000 Feb;113 (Pt 3):377–81.
211. Prockop DJ, Kivirikko KI, Tuderman L, Guzman NA. The biosynthesis of collagen and its disorders (first of two parts). *N Engl J Med.* 1979 Jul 5;301(1):13–23.
212. Cunningham LW, Ford JD, Segrest JP. The Isolation of Identical Hydroxylsyl Glycosides from Hydrolysates of Soluble Collagen and from Human Urine. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 1967 May 25 [cited 2022 Dec 25];242(10):2570–1. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925818960011>
213. Cremers S, Garnero P, Seibel MJ. Chapter 87 - Biochemical Markers of Bone Metabolism. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ, editors. *Principles of Bone Biology (Third Edition)* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2008 [cited 2022 Dec 25]. p. 1857–81. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123738844000203>
214. Nguyen LT, Nguyen UDT, Nguyen TDT, Ho-Pham LT, Nguyen TV. Contribution of bone turnover markers to the variation in bone mineral density: a study in Vietnamese men and women. *Osteoporos Int* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Dec 25];29(12):2739–44. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4700-9>
215. Wu CH, Chang YF, Chen CH, Lewiecki EM, Wüster C, Reid I, et al. Consensus Statement on the Use of Bone Turnover Markers for Short-Term Monitoring of Osteoporosis Treatment in the Asia-Pacific Region. *Journal of Clinical Densitometry*

- [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Dec 25];24(1):3–13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1094695019300368>
216. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, Masino M, Cucinotta E, Norbiato G. Short-Term Variations in Bone Remodeling Biochemical Markers: Cyclical Etidronate and Alendronate Effects Compared. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1997 Sep 1 [cited 2022 Dec 25];82(9):3034–9. Available from: <https://doi.org/10.1210/jcem.82.9.4193>
217. Reginster JY, Wilson KM, Dumont E, Bonvoisin B, Barrett J. Monthly Oral Ibandronate Is Well Tolerated and Efficacious in Postmenopausal Women: Results from the Monthly Oral Pilot Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2022 Dec 25];90(9):5018–24. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1750>
218. Binkley N, Silverman SL, Simonelli C, Santiago N, Kohles JD, Dasic G, et al. Monthly ibandronate suppresses serum CTX-I within 3 days and maintains a monthly fluctuating pattern of suppression. *Osteoporos Int* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2022 Dec 25];20(9):1595–601. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0827-4>
219. Kaufman JM, Audran M, Bianchi G, Braga V, Diaz-Curiel M, Francis RM, et al. Efficacy and Safety of Strontium Ranelate in the Treatment of Osteoporosis in Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2022 Dec 25];98(2):592–601. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3048>
220. Rizzoli R, Chapurlat RD, Laroche JM, Krieg MA, Thomas T, Frieling I, et al. Effects of strontium ranelate and alendronate on bone microstructure in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2022 Dec 25];23(1):305–15. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1758-z>
221. The Changes of CTX, DPD, Osteocalcin, and Bone Mineral Density During the Postmenopausal Period [Internet]. [cited 2022 Dec 25]. Available from: <https://www.e-arm.org/journal/view.php?doi=10.5535/arm.2018.42.3.441>
222. Krege JH, Lane NE, Harris JM, Miller PD. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2022 Dec 25];25(9):2159–71. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2646-0>
223. Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2008 Dec;19(12):1683–704.
224. Seibel MJ. Clinical use of markers of bone turnover in metastatic bone disease. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2005 Oct [cited 2022 Dec 25];2(10):504–17. Available from: <https://www.nature.com/articles/ncponc0320>
225. Garnero P. New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis. *Bone*. 2014 Sep;66:46–55.
226. Vasikaran SD, Chubb SAP, Schneider HG. Towards optimising the provision of laboratory services for bone turnover markers. *Pathology*. 2014 Jun;46(4):267–73.

227. Σακκάς ΓΚ. Εγχειρίδιο για την σωματική αξιολόγηση ειδικών πληθυσμών: Δοκιμασίες εργαστηρίου και πεδίου για την επιστημονική υποστήριξη προγραμμάτων άσκησης για υγεία. Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών; 2015.
228. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glüer CC, Grampp S, Harris ST, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res*. 1996 Jun;11(6):707–30.
229. Cranney A, Coyle D, Welch V, Lee KM, Tugwell P. A review of economic evaluation in osteoporosis. *Arthritis Care Res*. 1999 Dec;12(6):425–34.
230. Roux C, Laugier P. [Evaluation of post-menopausal osteoporosis using ultrasound]. *J Radiol*. 1999 Mar;80(3):279–84.
231. Von Mühlen D, Visby Lunde A, Barrett-Connor E, Bettencourt R. Evaluation of the simple calculated osteoporosis risk estimation (SCORE) in older Caucasian women: the Rancho Bernardo study. *Osteoporos Int*. 1999;10(1):79–84.
232. Gugliemi G. Bone densitometry-the Essentials (including the new fracture risk WHO criteria). ESSR; 2007.
233. Diez-Perez A, Brandi ML, Al-Daghri N, Branco JC, Bruyère O, Cavalli L, et al. Radiofrequency echographic multi-spectrometry for the in-vivo assessment of bone strength: state of the art—outcomes of an expert consensus meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2019 [cited 2022 Dec 25];31(10):1375–89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6763416/>
234. Winzenrieth R, Humbert L, Di Gregorio S, Bonel E, García M, Del Rio L. Effects of osteoporosis drug treatments on cortical and trabecular bone in the femur using DXA-based 3D modeling. *Osteoporos Int*. 2018 Oct;29(10):2323–33.
235. Carey JJ, Buehring B. Current imaging techniques in osteoporosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Sep 1;36 Suppl 114(5):115–26.
236. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002 Jun 1;359(9321):1929–36.
237. Lewiecki EM, Binkley N. DXA: 30years and counting: Introduction to the 30th anniversary issue. *Bone*. 2017 Nov;104:1–3.
238. Miller PD. The history of bone densitometry. *Bone*. 2017 Nov;104:4–6.
239. Bone strength and surrogate markers: The first, second, and third fiddle - Miller - 2012 - *Journal of Bone and Mineral Research* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2022 Dec 25]. Available from: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbmr.1673>
240. Baltas CS, Balanika AP, Raptou PD, Tournis S, Lyritis GP, Hellenic guidelines on bone densitometry working group. Clinical practice guidelines proposed by the Hellenic Foundation of Osteoporosis for the management of osteoporosis based on DXA results. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2005;5(4):388–92.

241. Blake GM, Fogelman I. Technical principles of dual energy x-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med.* 1997 Jul;27(3):210–28.
242. Different Approaches to Bone Densitometry* | *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. [cited 2022 Dec 25]. Available from: <https://jnm.snmjournals.org/content/41/12/2015>
243. Damilakis J, Adams JE, Guglielmi G, Link TM. Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis. *Eur Radiol.* 2010 Nov;20(11):2707–14.
244. Prevention and management of osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2003;921:1–164, back cover.
245. Patel R, Blake GM, Batchelor S, Fogelman I. Occupational dose to the radiographer in dual X-ray absorptiometry: a comparison of pencil-beam and fan-beam systems. *Br J Radiol.* 1996 Jun;69(822):539–43.
246. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993 Jun;94(6):646–50.
247. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis : report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992] [Internet]. World Health Organization; 1994 [cited 2022 Dec 25]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39142>
248. Shepherd JA, Schousboe JT, Broy SB, Engelke K, Leslie WD. Executive Summary of the 2015 ISCD Position Development Conference on Advanced Measures From DXA and QCT: Fracture Prediction Beyond BMD. *J Clin Densitom.* 2015;18(3):274–86.
249. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM, Petak SM, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. *J Clin Densitom.* 2006;9(1):4–14.
250. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet.* 1993 Jan 9;341(8837):72–5.
251. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1998 Mar 12;338(11):736–46.
252. Leslie WD, Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Hodsman AB, Kendler DL, McClung M, et al. Application of the 1994 WHO classification to populations other than postmenopausal Caucasian women: the 2005 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom.* 2006;9(1):22–30.
253. Kanis JA, Bianchi G, Bilezikian JP, Kaufman JM, Khosla S, Orwoll E, et al. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011 Nov;22(11):2789–98.
254. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int.* 1998;8(5):468–89.

255. Watts NB, Leslie WD, Foldes AJ, Miller PD. 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference: Task Force on Normative Databases. *J Clin Densitom.* 2013;16(4):472–81.
256. Albanese C. Osteoporosis news. SIRM and 16th ESSR Congress; 2009 Jun 11; Genova, Italy.
257. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS, International Society for Clinical Densitometry. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom.* 2014;17(2):219–24.
258. Carey JJ, Delaney MF. T-Scores and Z-Scores. *Clinic Rev Bone Miner Metab* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2022 Dec 28];8(3):113–21. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12018-009-9064-4>
259. Choi YJ, Chung YS, Suh CH, Jung JY, Kim HA. Trabecular bone score as a supplementary tool for the discrimination of osteoporotic fractures in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Nov;96(45):e8661.
260. Carey JJ, Delaney MF. Utility of DXA for monitoring, technical aspects of DXA BMD measurement and precision testing. *Bone.* 2017 Nov;104:44–53.
261. Lewiecki EM, Binkley N, Petak SM. DXA quality matters. *J Clin Densitom.* 2006;9(4):388–92.
262. Spiro AJ, Hoang TD, Shakir MKM. Artifacts Affecting Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Measurements. *AACE Clinical Case Reports* [Internet]. 2019 Jul [cited 2022 Dec 28];5(4):e263–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2376060520300985>
263. Morgan SL, Lopez-Ben R, Nunnally N, Burroughs L, Fineberg N, Tubbs RS, et al. The effect of common artifacts lateral to the spine on bone mineral density in the lumbar spine. *J Clin Densitom.* 2008;11(2):243–9.
264. Morgan SL, Prater GL. Quality in dual-energy X-ray absorptiometry scans. *Bone.* 2017 Nov;104:13–28.
265. Carey JJ, Delaney MF, Love TE, Cromer BA, Miller PD, Richmond BJ, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry diagnostic discordance between Z-scores and T-scores in young adults. *J Clin Densitom.* 2009;12(1):11–6.
266. Tothill P, Pye DW. Errors due to non-uniform distribution of fat in dual X-ray absorptiometry of the lumbar spine. *Br J Radiol.* 1992 Sep;65(777):807–13.
267. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. Prediction of fracture from low bone mineral density measurements overestimates risk. *Bone.* 2000 Apr;26(4):387–91.
268. Mattingly BE, Pillare AC, editors. Osteoporosis: etiology, diagnosis and treatment. New York: Nova Biomedical Books; 2009. 605 p.
269. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002 May 18;359(9319):1761–7.

270. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA*. 2001 Dec 12;286(22):2815–22.
271. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone*. 2009 May;44(5):734–43.
272. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med*. 2004 May 24;164(10):1108–12.
273. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, Hillier TA, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May;90(5):2787–93.
274. Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, Merriman EN, Nicholson GC, Kotowicz MA. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006;17(9):1404–9.
275. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*. 2005 Jul;20(7):1185–94.
276. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007 Aug;18(8):1033–46.
277. Schuit SCE, van der Klift M, Weel AE a. M, 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 Jan;34(1):195–202.
278. Iwamoto J, Takakuwa M, Suzuki Y. ASSESSMENT OF PROXIMAL FEMUR BONE DENSITY AND GEOMETRY BY DXA IN JAPANESE PATIENTS TREATED WITH RISEDRONATE. In 2013 [cited 2022 Dec 29]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/ASSESSMENT-OF-PROXIMAL-FEMUR-BONE-DENSITY-AND-BY-IN-Iwamoto-Takakuwa/28fd06be2787acb06949a2f1699b45b695b09eb6>
279. Beck TJ. Extending DXA beyond bone mineral density: understanding hip structure analysis. *Curr Osteoporos Rep*. 2007 Jun;5(2):49–55.
280. Hans DB, Kanis JA, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, Cauley JA, et al. Joint Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. Executive Summary of the 2010 Position Development Conference on Interpretation and use of FRAX® in clinical practice. *J Clin Densitom*. 2011;14(3):171–80.
281. Njeh CF, Fuerst T, Hans D, Blake GM, Genant HK. Radiation exposure in bone mineral density assessment. *Appl Radiat Isot*. 1999 Jan;50(1):215–36.

282. Lenchik L, Rogers LF, Delmas PD, Genant HK. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Oct;183(4):949–58.
283. Kendler DL, Bauer DC, Davison KS, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Vertebral Fractures: Clinical Importance and Management. *Am J Med*. 2016 Feb;129(2):221.e1-10.
284. Cosman F, Klege JH, Looker AC, Schousboe JT, Fan B, Isfahani NS, et al. Spine Fracture Prevalence in US Women and Men Aged 40 years and older: Results from NHANES 2013-2014. *Osteoporos Int* [Internet]. 2017 Jun [cited 2022 Dec 29];28(6):1857–66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7422504/>
285. Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, Eastell R, Genant H, Grauer A, et al. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res*. 2005 Apr;20(4):557–63.
286. Home [Internet]. ISCD. [cited 2022 Dec 29]. Available from: <https://iscd.org/>
287. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med*. 1991 Jun 1;114(11):919–23.
288. Costa AG, Wyman A, Siris ES, Watts NB, Silverman S, Saag KG, et al. When, where and how osteoporosis-associated fractures occur: an analysis from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *PLoS One*. 2013;8(12):e83306.
289. Greenspan SL, von Stetten E, Emond SK, Jones L, Parker RA. Instant vertebral assessment: a noninvasive dual X-ray absorptiometry technique to avoid misclassification and clinical mismanagement of osteoporosis. *J Clin Densitom*. 2001;4(4):373–80.
290. Melton LJ, Lane AW, Cooper C, Eastell R, O’Fallon WM, Riggs BL. Prevalence and incidence of vertebral deformities. *Osteoporos Int*. 1993 May;3(3):113–9.
291. Vokes TJ, Dixon LB, Favus MJ. Clinical utility of dual-energy vertebral assessment (DVA). *Osteoporos Int*. 2003 Nov;14(11):871–8.
292. Rea JA, Li J, Blake GM, Steiger P, Genant HK, Fogelman I. Visual assessment of vertebral deformity by X-ray absorptiometry: a highly predictive method to exclude vertebral deformity. *Osteoporos Int*. 2000;11(8):660–8.
293. Adams JE. Quantitative computed tomography. *Eur J Radiol*. 2009 Sep;71(3):415–24.
294. Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jul;47 Suppl 4(Suppl 4):iv9-16.
295. Manhard MK, Nyman JS, Does MD. Advances in imaging approaches to fracture risk evaluation. *Translational Research* [Internet]. 2017 Mar [cited 2022 Dec 29];181:1–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931524416302535>

296. Keyak JH, Sigurdsson S, Karlsdottir G, Oskarsdottir D, Sigmarsdottir A, Zhao S, et al. Male-female differences in the association between incident hip fracture and proximal femoral strength: a finite element analysis study. *Bone*. 2011 Jun 1;48(6):1239–45.
297. Orwoll ES, Marshall LM, Nielson CM, Cummings SR, Lapidus J, Cauley JA, et al. Finite element analysis of the proximal femur and hip fracture risk in older men. *J Bone Miner Res*. 2009 Mar;24(3):475–83.
298. Theoretical Implications of the Biomechanical Fracture Threshold - Keaveny - 2008 - Journal of Bone and Mineral Research - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2022 Dec 29]. Available from: <https://asbmr-onlinelibrary-wiley-com.proxy.eap.gr/doi/full/10.1359/jbmr.080406>
299. Johannesdottir F, Allaire B, Buxsein ML. Fracture Prediction by Computed Tomography and Finite Element Analysis: Current and Future Perspectives. *Curr Osteoporos Rep* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Dec 29];16(4):411–22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0450-z>
300. Panyasantisuk J, Dall'Ara E, Pretterklieber M, Pahr DH, Zysset PK. Mapping anisotropy improves QCT-based finite element estimation of hip strength in pooled stance and side-fall load configurations. *Medical Engineering & Physics* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Dec 29];59:36–42. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350453318300997>
301. Szulc P, Boutroy S, Chapurlat R. Prediction of Fractures in Men Using Bone Microarchitectural Parameters Assessed by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography-The Prospective STRAMBO Study: FRACTURE PREDICTION IN MEN BY BONE MICROARCHITECTURAL MEASURES. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2018 Aug [cited 2022 Dec 29];33(8):1470–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.3451>
302. Berthold LD, Haras G, Mann M, Alzen G. [Trabecular bone mineral density measured by quantitative CT of the lumbar spine in children and adolescents: reference values and peak bone mass]. *Rofo*. 2006 Dec;178(12):1235–42.
303. Provatidis C, Vossou C, Koukoulis I, Balanika A, Baltas C, Lyritis G. A pilot finite element study of an osteoporotic L1-vertebra compared to one with normal T-score. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2010;13(2):185–95.
304. Pitto RP, Mueller LA, Reilly K, Schmidt R, Munro J. Quantitative computer-assisted osteodensitometry in total hip arthroplasty. *Int Orthop*. 2007 Aug;31(4):431–8.
305. Rehman Q, Lang T, Modin G, Lane NE. Quantitative computed tomography of the lumbar spine, not dual x-ray absorptiometry, is an independent predictor of prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteopenia receiving long-term glucocorticoid and hormone-replacement therapy. *Arthritis Rheum*. 2002 May;46(5):1292–7.
306. Link TM, Lang TF. Axial QCT: Clinical Applications and New Developments. *Journal of Clinical Densitometry* [Internet]. 2014 Oct [cited 2022 Dec 29];17(4):438–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1094695014001668>

307. Accuracy of high-resolution peripheral quantitative computed tomography for measurement of bone quality - PubMed [Internet]. [cited 2022 Dec 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17229586/>
308. Guglielmi G, De Serio A, Fusilli S, Scillitani A, Chiodini I, Torlontano M, et al. Age-related changes assessed by peripheral QCT in healthy Italian women. *Eur Radiol*. 2000;10(4):609–14.
309. Parkinson IH, Fazzalari NL. Whole bone geometry and bone quality in distal forearm fracture. *J Orthop Trauma*. 2008 Sep;22(8 Suppl):S59–65.
310. Russo CR, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Di Iorio A, Volpato S, et al. Aging bone in men and women: beyond changes in bone mineral density. *Osteoporos Int*. 2003 Jul;14(7):531–8.
311. Ding M. Age variations in the properties of human tibial trabecular bone and cartilage. *Acta Orthop Scand Suppl*. 2000 Jun;292:1–45.
312. Rittweger J, Beller G, Ehrig J, Jung C, Koch U, Ramolla J, et al. Bone-muscle strength indices for the human lower leg. *Bone*. 2000 Aug;27(2):319–26.
313. Cheng S, Toivanen JA, Suominen H, Toivanen JT, Timonen J. Estimation of structural and geometrical properties of cortical bone by computerized tomography in 78-year-old women. *Journal of Bone and Mineral Research* [Internet]. 1995 [cited 2022 Dec 29];10(1):139–48. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jbmr.5650100120>
314. Kaji H, Kosaka R, Yamauchi M, Kuno K, Chihara K, Sugimoto T. Effects of age, grip strength and smoking on forearm volumetric bone mineral density and bone geometry by peripheral quantitative computed tomography: comparisons between female and male. *Endocr J*. 2005 Dec;52(6):659–66.
315. Gorai I, Nonaka K, Kishimoto H, Sakata H, Fujii Y, Fujita T. Cut-off values determined for vertebral fracture by peripheral quantitative computed tomography in Japanese women. *Osteoporos Int*. 2001;12(9):741–8.
316. Schneider PF, Fischer M, Allolio B, Felsenberg D, Schröder U, Semler J, et al. Alendronate increases bone density and bone strength at the distal radius in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 1999 Aug;14(8):1387–93.
317. Peripheral quantitative computed tomography (pQCT) for the assessment of bone strength in most of bone affecting conditions in developmental age: a review - PubMed [Internet]. [cited 2022 Dec 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27670687/>
318. MacNeil JA, Boyd SK. Improved reproducibility of high-resolution peripheral quantitative computed tomography for measurement of bone quality. *Med Eng Phys*. 2008 Jul;30(6):792–9.
319. Burghardt AJ, Link TM, Majumdar S. High-resolution computed tomography for clinical imaging of bone microarchitecture. *Clin Orthop Relat Res*. 2011 Aug;469(8):2179–93.

320. van Rietbergen B, Ito K. A survey of micro-finite element analysis for clinical assessment of bone strength: The first decade. *Journal of Biomechanics* [Internet]. 2015 Mar [cited 2022 Dec 29];48(5):832–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021929014006782>
321. Engelke K, Adams JE, Armbrrecht G, Augat P, Bogado CE, Buxsein ML, et al. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008;11(1):123–62.
322. Schneider P, Butz S, Allolio B, Börner W, Klein K, Lehmann R, et al. Multicenter German reference data base for peripheral quantitative computer tomography. *Technol Health Care.* 1995 Oct;3(2):69–73.
323. Tsurusaki K, Ito M, Hayashi K. Differential effects of menopause and metabolic disease on trabecular and cortical bone assessed by peripheral quantitative computed tomography (pQCT). *Br J Radiol.* 2000 Jan;73(865):14–22.
324. Nijs J, Westhovens R, Joly J, Cheng XG, Borghs H, Dequeker J. Diagnostic sensitivity of peripheral quantitative computed tomography measurements at ultradistal and proximal radius in postmenopausal women. *Bone.* 1998 Jun;22(6):659–64.
325. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis - PubMed [Internet]. [cited 2022 Dec 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12619939/>
326. Cameron JR, Sorenson J. MEASUREMENT OF BONE MINERAL IN VIVO: AN IMPROVED METHOD. *Science.* 1963 Oct 11;142(3589):230–2.
327. Duppe H, Gardsell P, Nilsson B, Johnell O. A single bone density measurement can predict fractures over 25 years. *Calcif Tissue Int.* 1997 Feb;60(2):171–4.
328. Patel R, Blake G, Fogelman I. Radiation dose to the patient and operator from a peripheral dual X-ray absorptiometry system. *J Clin Densitom.* 1999;2(4):397–401.
329. Pothuau L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: Applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone* [Internet]. 2008 Apr [cited 2022 Dec 29];42(4):775–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328207008666>
330. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular Bone Score: A Noninvasive Analytical Method Based Upon the DXA Image: TRABECULAR BONE SCORE. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2014 Mar [cited 2022 Dec 29];29(3):518–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.2176>
331. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011 Mar;22(3):809–16.
332. McLeod KM, Johnson S, Rasali D, Verma A. Discriminatory Performance of the Calcaneal Quantitative Ultrasound and Osteoporosis Self-Assessment Tool to Select Older Women for Dual-Energy X-ray Absorptiometry. *Journal of Clinical Densitometry*

- [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2022 Dec 29];18(2):157–64. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1094695015000165>
333. Chan MY, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Quantitative ultrasound and fracture risk prediction in non-osteoporotic men and women as defined by WHO criteria. *Osteoporos Int* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2022 Dec 29];24(3):1015–22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2001-2>
334. Correlation between Parameters of Calcaneal Quantitative Ultrasound and Hip Structural Analysis in Osteoporotic Fracture Patients | PLOS ONE [Internet]. [cited 2022 Dec 29]. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0145879>
335. Leslie WD, Majumdar SR, Morin SN, Hans D, Lix LM. Change in Trabecular Bone Score (TBS) With Antiresorptive Therapy Does Not Predict Fracture in Women: The Manitoba BMD Cohort: TBS CHANGE AND FRACTURE. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2017 Mar [cited 2022 Dec 29];32(3):618–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.3054>
336. Silva BC, Broy SB, Boutroy S, Schousboe JT, Shepherd JA, Leslie WD. Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom.* 2015;18(3):309–30.
337. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D, for the Manitoba Bone Density Program. TBS (Trabecular Bone Score) and Diabetes-Related Fracture Risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2022 Dec 29];98(2):602–9. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/98/2/602/2833108>
338. Roux JP, Wegrzyn J, Boutroy S, Bouxsein ML, Hans D, Chapurlat R. The predictive value of trabecular bone score (TBS) on whole lumbar vertebrae mechanics: an ex vivo study. *Osteoporos Int.* 2013 Sep;24(9):2455–60.
339. Maquer G, Lu Y, Dall’Ara E, Chevalier Y, Krause M, Yang L, et al. The Initial Slope of the Variogram, Foundation of the Trabecular Bone Score, Is Not or Is Poorly Associated With Vertebral Strength: VERTEBRAL STRENGTH PREDICTIONS BY TEXTURAL ANALYSIS. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2016 Feb [cited 2022 Dec 29];31(2):341–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.2610>
340. Edmondson CP, Schwartz EN. Non-BMD DXA measurements of the hip. *Bone* [Internet]. 2017 Nov [cited 2022 Dec 29];104:73–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328217301138>
341. Broy SB, Cauley JA, Lewiecki ME, Schousboe JT, Shepherd JA, Leslie WD. Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 1: Hip Geometry. *Journal of Clinical Densitometry* [Internet]. 2015 Jul [cited 2022 Dec 29];18(3):287–308. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S109469501500133X>
342. Beck TJ, Broy SB. Measurement of Hip Geometry—Technical Background. *Journal of Clinical Densitometry* [Internet]. 2015 Jul [cited 2022 Dec 29];18(3):331–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1094695015001341>

343. Abe T, Patterson KM, Stover CD, Young KC. Influence of adipose tissue mass on DXA-derived lean soft tissue mass in middle-aged and older women. *Age (Dordr)*. 2015 Feb;37(1):9741.
344. Kendler DL, Borges JLC, Fielding RA, Itabashi A, Krueger D, Mulligan K, et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Indications of Use and Reporting of DXA for Body Composition. *J Clin Densitom*. 2013;16(4):496–507.
345. Pais R, Campean R, Simon SP, Bolosiu C, Muntean L, Bolosiu H. Accuracy of quantitative ultrasound parameters in the diagnosis of osteoporosis. *Open Medicine* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2022 Dec 29];5(4):478–85. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.2478/s11536-009-0076-8/html>
346. Laugier P. Quantitative ultrasound of bone: looking ahead. *Joint Bone Spine*. 2006 Mar;73(2):125–8.
347. Njeh CF, Boivin CM, Langton CM. The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: a review. *Osteoporos Int*. 1997;7(1):7–22.
348. Langton CM, Ali AV, Riggs CM, Evans GP, Bonfield W. A contact method for the assessment of ultrasonic velocity and broadband attenuation in cortical and cancellous bone. *Clin Phys Physiol Meas*. 1990 Aug;11(3):243–9.
349. Glüer CC. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. The International Quantitative Ultrasound Consensus Group. *J Bone Miner Res*. 1997 Aug;12(8):1280–8.
350. Damilakis J, Maris TG, Karantanas AH. An update on the assessment of osteoporosis using radiologic techniques. *Eur Radiol* [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2022 Dec 29];17(6):1591–602. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00330-006-0511-z>
351. Relationship between bone quantitative ultrasound and fractures: a meta-analysis - PubMed [Internet]. [cited 2022 Dec 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16813534/>
352. Hans D, Baim S. Quantitative Ultrasound (QUS) in the Management of Osteoporosis and Assessment of Fracture Risk. *Journal of Clinical Densitometry* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Dec 29];20(3):322–33. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1094695017301117>
353. Glüer CC, Wu CY, Jergas M, Goldstein SA, Genant HK. Three quantitative ultrasound parameters reflect bone structure. *Calcif Tissue Int*. 1994 Jul;55(1):46–52.
354. Ashman RB, Rho JY, Turner CH. Anatomical variation of orthotropic elastic moduli of the proximal human tibia. *J Biomech*. 1989;22(8–9):895–900.
355. Turner CH, Chandran A, Pidaparti RMV. The anisotropy of osteonal bone and its ultrastructural implications. *Bone* [Internet]. 1995 Jul 1 [cited 2023 Jan 4];17(1):85–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/8756328295001487>
356. Cheng S, Njeh CF, Fan B, Cheng X, Hans D, Wang L, et al. Influence of region of interest and bone size on calcaneal BMD: implications for the accuracy of quantitative ultrasound assessments at the calcaneus. *Br J Radiol*. 2002 Jan;75(889):59–68.

357. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? *Osteoporos Int.* 2000;11(4):321–30.
358. Faulkner KG, von Stetten E, Miller P. Discordance in patient classification using T-scores. *J Clin Densitom.* 1999;2(3):343–50.
359. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Changes in QUS and BMD measurements with antiresorptive therapy: a two-year longitudinal study. *Calcif Tissue Int.* 2001 Sep;69(3):138–46.
360. Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A, Martini S, Gennari L, Mangeri M, et al. Heel ultrasonography in monitoring alendronate therapy: a four-year longitudinal study. *Osteoporos Int.* 2002 May;13(5):415–21.
361. Conversano F, Franchini R, Greco A, Soloperto G, Chiriaco F, Casciaro E, et al. A novel ultrasound methodology for estimating spine mineral density. *Ultrasound Med Biol.* 2015 Jan;41(1):281–300.
362. Casciaro S, Peccarisi M, Pisani P, Franchini R, Greco A, De Marco T, et al. An Advanced Quantitative Echosound Methodology for Femoral Neck Densitometry. *Ultrasound Med Biol.* 2016 Jun;42(6):1337–56.
363. EBSCOhost | 134168925 | REMS technique: future perspectives in an Academic Hospital. [Internet]. [cited 2023 Jan 4]. Available from: <https://web.p.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=17248914&AN=134168925&h=D8FwglKhmfI%2bfqKy1EEzRE9jkCP2RK%2foEAOBSPvTSXkA6mqr6x325oZdi1Mi1v39n36%2bK%2fDOnuwsZYnu4TDXA%3d%3d&crl=c&resultNs=AdminWebAuth&resultLocal=ErrCrlNotAuth&crlhashurl=login.aspx%3fdirect%3dtrue%26profile%3dehost%26scope%3dsite%26authtype%3dcrawler%26jrnl%3d17248914%26AN%3d134168925>
364. Greco A, Pisani P, Conversano F, Soloperto G, Renna MD, Muratore M, et al. Ultrasound Fragility Score: An innovative approach for the assessment of bone fragility. *Measurement* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Jan 4];101:236–42. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0263224116000518>
365. Pisani P, Greco A, Conversano F, Renna MD, Casciaro E, Quarta L, et al. A quantitative ultrasound approach to estimate bone fragility: A first comparison with dual X-ray absorptiometry. *Measurement* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Jan 4];101:243–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0263224116303918>
366. Glüer CC, Jergas M, Hans D. Peripheral measurement techniques for the assessment of osteoporosis. *Seminars in Nuclear Medicine* [Internet]. 1997 Jul 1 [cited 2023 Jan 5];27(3):229–47. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001299897800268>
367. Genant HK, Jiang Y. Advanced Imaging Assessment of Bone Quality. *Annals of the New York Academy of Sciences* [Internet]. 2006 [cited 2023 Jan 5];1068(1):410–28. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1196/annals.1346.038>

368. Wald MJ, Vasilic B, Saha PK, Wehrli FW. Spatial autocorrelation and mean intercept length analysis of trabecular bone anisotropy applied to in vivo magnetic resonance imaging. *Med Phys*. 2007 Mar;34(3):1110–20.
369. Issever AS, Link TM, Newitt D, Munoz T, Majumdar S. Interrelationships between 3-T-MRI-derived cortical and trabecular bone structure parameters and quantitative-computed-tomography-derived bone mineral density. *Magn Reson Imaging*. 2010 Nov;28(9):1299–305.
370. Schellinger D, Lin CS, Hatipoglu HG, Fertikh D. Potential Value of Vertebral Proton MR Spectroscopy in Determining Bone Weakness. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2001 Sep [cited 2023 Jan 5];22(8):1620–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7974571/>
371. Kugel H, Jung C, Schulte O, Heindel W. Age- and sex-specific differences in the ¹H-spectrum of vertebral bone marrow. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2001 Feb 1 [cited 2023 Jan 5];13(2):263–8. Available from: [https://doi.org/10.1002/1522-2586\(200102\)13:2<263::aid-jmri1038>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/1522-2586(200102)13:2<263::aid-jmri1038>3.0.co;2-m)
372. Griffith JF, Yeung DKW, Antonio GE, Lee FKH, Hong AWL, Wong SYS, et al. Vertebral bone mineral density, marrow perfusion, and fat content in healthy men and men with osteoporosis: dynamic contrast-enhanced MR imaging and MR spectroscopy. *Radiology*. 2005 Sep;236(3):945–51.
373. Chang G, Honig S, Liu Y, Chen C, Chu KK, Rajapakse CS, et al. 7 Tesla MRI of bone microarchitecture discriminates between women without and with fragility fractures who do not differ by bone mineral density. *J Bone Miner Metab* [Internet]. 2015 May [cited 2023 Jan 5];33(3):285–93. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00774-014-0588-4>
374. Griffith JF, Genant HK. New advances in imaging osteoporosis and its complications. *Endocrine*. 2012 Aug;42(1):39–51.
375. FRAX προσαρμοσμένο ως προς το TBS [Internet]. [cited 2022 Dec 29]. Available from: <https://frax.shef.ac.uk/tbs/?lang=gr>
376. De Laet C, Odén A, Johansson H, Johnell O, Jönsson B, Kanis JA. The impact of the use of multiple risk indicators for fracture on case-finding strategies: a mathematical approach. *Osteoporos Int*. 2005 Mar;16(3):313–8.
377. Siris E, Delmas PD. Assessment of 10-year absolute fracture risk: a new paradigm with worldwide application. *Osteoporos Int* [Internet]. 2008 Apr [cited 2022 Dec 29];19(4):383–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2267482/>
378. Kanis JA on behalf of the WHOSG. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. WHO; 2007.
379. Kanis JA, Black D, Cooper C, Dargent P, Dawson-Hughes B, De Laet C, et al. A New Approach to the Development of Assessment Guidelines for Osteoporosis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2002 Jul [cited 2023 Jan 5];13(7):527–36. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s001980200069>

380. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2011 Sep;22(9):2395–411.
381. Ettinger B, Ensrud KE, Blackwell T, Curtis JR, Lapidus JA, Orwoll ES, et al. Performance of FRAX in a cohort of community-dwelling, ambulatory older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *Osteoporos Int*. 2013 Apr;24(4):1185–93.
382. Οδηγίες διάγνωσης και θεραπείας της οστεοπόρωσης - 2017. Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας; 2017.
383. the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF), Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2019 Mar [cited 2023 Jan 5];104(3):235–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00223-018-00512-x>
384. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Jan 6];33(10):2049–102. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-021-05900-y>
385. Solomon DH, Morris C, Cheng H, Cabral D, Katz JN, Finkelstein JS, et al. Medication Use Patterns for Osteoporosis: An Assessment of Guidelines, Treatment Rates, and Quality Improvement Interventions. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2023 Jan 6];80(2):194–202. Available from: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(11\)61506-1/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(11)61506-1/fulltext)
386. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 6];25(10):2359–81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4176573/>
387. Berry SD, Samelson EJ, Pencina MJ, McLean RR, Cupples LA, Broe KE, et al. Repeat Bone Mineral Density Screening and Prediction of Hip and Major Osteoporotic Fracture. *JAMA* [Internet]. 2013 Sep 25 [cited 2023 Jan 6];310(12):1256–62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3903386/>
388. Das S, Crockett JC. Osteoporosis – a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2013 May 31 [cited 2023 Jan 6];7:435–48. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3686324/>
389. Akkawi I, Zmerly H. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints* [Internet]. 2018 Jun [cited 2023 Jan 5];06(02):122–7. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1660790>
390. Minisola S, Cipriani C, Occhiuto M, Pepe J. New anabolic therapies for osteoporosis. *Intern Emerg Med*. 2017 Oct;12(7):915–21.

391. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017 Dec;12(1):43.
392. Saito T, Sterbenz JM, Malay S, Zhong L, MacEachern MP, Chung KC. Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2017 Dec;28(12):3289–300.
393. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Abrahamsen B, Al-Daghri NM, Brandi ML, et al. Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting. *Osteoporos Int*. 2017 Jul;28(7):2023–34.
394. Fink HA, MacDonald R, Forte ML, Rosebush CE, Ensrud KE, Schousboe JT, et al. Long-Term Drug Therapy and Drug Holidays for Osteoporosis Fracture Prevention: A Systematic Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2019 [cited 2023 Jan 6]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542729/>
395. EMA. Medicines [Internet]. European Medicines Agency. [cited 2023 Jan 7]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human>
396. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone*. 2003 Oct;33(4):522–32.
397. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*. 1999 Aug 18;282(7):637–45.
398. Kanis JA, Johnell O, Black DM, Downs RW, Sarkar S, Fuerst T, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone*. 2003 Sep;33(3):293–300.
399. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. A meta-analysis of the efficacy of raloxifene on all clinical and vertebral fractures and its dependency on FRAX. *Bone*. 2010 Oct;47(4):729–35.
400. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA*. 1999 Jun 16;281(23):2189–97.
401. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2006 Jul 13;355(2):125–37.
402. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal

- women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2008 Dec;23(12):1923–34.
403. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AWC, Teglbjærg CS, Felsenberg D, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int.* 2012 Jan;23(1):351–63.
404. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone.* 2009 Jun;44(6):1049–54.
405. de Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, Lips P, Sawicki AZ, Levine AB, et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int.* 2011 Feb;22(2):567–76.
406. Umland EM, Karel L, Santoro N. Bazedoxifene and Conjugated Equine Estrogen: A Combination Product for the Management of Vasomotor Symptoms and Osteoporosis Prevention Associated with Menopause. *Pharmacotherapy.* 2016 May;36(5):548–61.
407. Hadji P, Ryan KA, Yu CR, Mirkin S, Komm BS. CE/BZA effects on bone and quality of life in European postmenopausal women: a pooled analysis. *Climacteric.* 2016 Oct;19(5):482–7.
408. Ellis AG, Reginster JY, Luo X, Bushmakina AG, Williams R, Sutradhar S, et al. Indirect comparison of bazedoxifene vs oral bisphosphonates for the prevention of vertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women. *Curr Med Res Opin.* 2014 Aug;30(8):1617–26.
409. Ellis AG, Reginster JY, Luo X, Cappelleri JC, Chines A, Sutradhar S, et al. Bazedoxifene versus oral bisphosphonates for the prevention of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis at higher risk of fracture: a network meta-analysis. *Value Health.* 2014 Jun;17(4):424–32.
410. Russell RGG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics.* 2007 Mar;119 Suppl 2:S150-162.
411. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res.* 2005 Jan;20(1):141–51.
412. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1990 Jul 12;323(2):73–9.
413. McCloskey E, Selby P, Davies M, Robinson J, Francis RM, Adams J, et al. Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study. *J Bone Miner Res.* 2004 May;19(5):728–36.

414. McCloskey EV, Beneton M, Charlesworth D, Kayan K, de Takats D, Dey A, et al. Clodronate Reduces the Incidence of Fractures in Community-Dwelling Elderly Women Unselected for Osteoporosis: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Study. *Journal of Bone and Mineral Research* [Internet]. 2007 [cited 2023 Jan 7];22(1):135–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1359/jbmr.061008>
415. Tadrous M, Wong L, Mamdani MM, Juurlink DN, Krahm MD, Lévesque LE, et al. Comparative gastrointestinal safety of bisphosphonates in primary osteoporosis: a network meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2014 Apr;25(4):1225–35.
416. Kanis JA, Reginster JY, Kaufman JM, Ringe JD, Adachi JD, Hiligsmann M, et al. A reappraisal of generic bisphosphonates in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012 Jan;23(1):213–21.
417. Rizzoli R, Reginster JY, Boonen S, Bréart G, Diez-Perez A, Felsenberg D, et al. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2011 Aug;89(2):91–104.
418. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016 Jan;31(1):16–35.
419. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom*. 2017;20(1):8–24.
420. Fung P, Bedogni G, Bedogni A, Petrie A, Porter S, Campisi G, et al. Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study. *Oral Dis*. 2017 May;23(4):477–83.
421. Meier C, Uebelhart B, Aubry-Rozier B, Birkhäuser M, Bischoff-Ferrari HA, Frey D, et al. Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the SVGO/ASCO. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14484.
422. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2014 Jan;29(1):1–23.
423. Pazianas M, Abrahamsen B, Eiken PA, Eastell R, Russell RGG. Reduced colon cancer incidence and mortality in postmenopausal women treated with an oral bisphosphonate--Danish National Register Based Cohort Study. *Osteoporos Int*. 2012 Nov;23(11):2693–701.
424. Hartle JE, Tang X, Kirchner HL, Bucaloiu ID, Sartorius JA, Pogrebnaya ZV, et al. Bisphosphonate therapy, death, and cardiovascular events among female patients with CKD: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2012 May;59(5):636–44.

425. Bondo L, Eiken P, Abrahamsen B. Analysis of the association between bisphosphonate treatment survival in Danish hip fracture patients-a nationwide register-based open cohort study. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):245–52.
426. Chlebowski RT, Chen Z, Cauley JA, Anderson G, Rodabough RJ, McTiernan A, et al. Oral bisphosphonate use and breast cancer incidence in postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 1;28(22):3582–90.
427. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, Kanis JA, Napoli N, Papapoulos S, et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int.* 2011 Feb;22(2):373–90.
428. Lecart MP, Reginster JY. Current options for the management of postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2011 Nov;12(16):2533–52.
429. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):756–65.
430. Ferrari S, Adachi JD, Lippuner K, Zapalowski C, Miller PD, Reginster JY, et al. Further reductions in nonvertebral fracture rate with long-term denosumab treatment in the FREEDOM open-label extension and influence of hip bone mineral density after 3 years. *Osteoporos Int.* 2015 Dec;26(12):2763–71.
431. McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Austin M, Siris E, Wang A, et al. Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX. *J Bone Miner Res.* 2012 Jul;27(7):1480–6.
432. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;96(4):972–80.
433. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JEB, McClung M, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res.* 2018 Feb;33(2):190–8.
434. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guañabens N, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017 Dec;105:11–7.
435. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jul;5(7):513–23.
436. von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, Toulis K, Goeree R, Tarride JE, et al. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone

- mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Oct;41(2):178–86.
437. Sornay-Rendu E, Garnero P, Munoz F, Duboeuf F, Delmas PD. Effect of withdrawal of hormone replacement therapy on bone mass and bone turnover: the OFELY study. *Bone*. 2003 Jul;33(1):159–66.
438. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Hansen HB, Møllgaard A, Ravn P, et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone*. 2004 Apr;34(4):728–35.
439. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321–33.
440. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women’s Health Initiative: a randomized trial. *JAMA*. 2003 May 28;289(20):2673–84.
441. Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women: The Women’s Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial | Dementia and Cognitive Impairment | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cited 2023 Jan 7]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/196628>
442. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med*. 2003 May 8;348(19):1839–54.
443. Fenton A, Panay N. The Women’s Health Initiative - a decade of progress. *Climacteric*. 2012 Jun;15(3):205.
444. Langer RD, Manson JE, Allison MA. Have we come full circle - or moved forward? The Women’s Health Initiative 10 years on. *Climacteric*. 2012 Jun;15(3):206–12.
445. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women’s Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):927–38.
446. Γαληνός - Κεφάλαιο συνταγολογίου - Φάρμακα επιδρώντα στον μεταβολισμό των οστών [Internet]. [cited 2023 Jan 7]. Available from: <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/nomcodes/10.07>
447. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jan 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16059622/>
448. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1434–41.

449. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004 Jan 29;350(5):459–68.
450. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May;90(5):2816–22.
451. Stevenson M, Davis S, Lloyd-Jones M, Beverley C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Health Technol Assess*. 2007 Feb;11(4):1–134.
452. Strontium ranelate. In: Wikipedia [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 5]. Available from: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Strontium_ranelate&oldid=1139108699
453. Khalid S, Sanni Ali M, Hawley S, Judge A, Arden N, Van Staa TP, et al. OSTEOPOROSIS AND METABOLIC BONE DISEASE080. COMPARATIVE RISK OF VENOUS THROMBOEMBOLISM AMONG USERS OF DIFFERENT ANTI-OSTEOPOROSIS DRUGS IN THE UK NATIONAL HEALTH SERVICE AND IN CATALONIA, SPAIN: A PROPENSITY-MATCHED COHORT STUDY. *Rheumatology* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Jun 5];56(suppl_2):kex062.080. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex062.080>
454. European Medicines Agency. QUESTIONS AND ANSWERS ON THE SAFETY OF PROTELOS/OSSEOR (strontium ranelate). European Medicines Agency; 2007.
455. Tas S, Simonart T. Management of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome): An Update. *DRM* [Internet]. 2003 [cited 2023 Jan 7];206(4):353–6. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/69956>
456. MHRA Products | Search results [Internet]. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. [cited 2023 Jun 5]. Available from: <https://products.mhra.gov.uk/search/?search=strontium+anelate&page=1>
457. Reginster JY. Effect of calcitonin on bone mass and fracture rates. *Am J Med*. 1991 Nov 25;91(5B):19S-22S.
458. Plosker GL, McTavish D. Intranasal salmon calcitonin (salmon calcitonin). A review of its pharmacological properties and role in the management of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging*. 1996 May;8(5):378–400.
459. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev*. 2002 Aug;23(4):540–51.
460. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev*. 2002 Aug;23(4):570–8.
461. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with

- established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am J Med. 2000 Sep;109(4):267–76.
462. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Dilşen G, Gennari C, et al. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. BMJ. 1992 Nov 7;305(6862):1124–8.
463. Γαληνός - Δραστική ουσία - Αλφακαλσιδόλη - Γενικά [Internet]. [cited 2023 Jan 7]. Available from: <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/alfacalcidol>
464. Τρόντζας Π. Η θέση της αλφακαλσιδόλης στη σύγχρονη αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης. Οστούν [Internet]. 2007;18(2):93–4. Available from: <http://www.eemmo.gr/DOCS/OSTOUN/T18T2.pdf>
465. Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. Osteoporos Int. 2004 Apr;15(4):301–10.
466. Richy F, Schacht E, Bruyere O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster JY. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. Calcif Tissue Int. 2005 Mar;76(3):176–86.
467. Tilyard MW, Spears GF, Thomson J, Dovey S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. N Engl J Med. 1992 Feb 6;326(6):357–62.
468. Gallagher JC, Rapuri PB, Smith LM. An age-related decrease in creatinine clearance is associated with an increase in number of falls in untreated women but not in women receiving calcitriol treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jan;92(1):51–8.
469. Αγγελούση Ά, Κασσή Ε. Νέες θεραπείες μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης- EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease; 2018 17; Στοά του βιβλίου, Αθήνα.
470. EMA. Eladynos [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [cited 2023 Jan 8]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eladynos>
471. Keaveny TM, Crittenden DB, Bolognese MA, Genant HK, Engelke K, Oliveri B, et al. Greater Gains in Spine and Hip Strength for Romosozumab Compared With Teriparatide in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. J Bone Miner Res. 2017 Sep;32(9):1956–62.
472. Genant HK, Engelke K, Bolognese MA, Mautalen C, Brown JP, Recknor C, et al. Effects of Romosozumab Compared With Teriparatide on Bone Density and Mass at the Spine and Hip in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. J Bone Miner Res. 2017 Jan;32(1):181–7.
473. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2016 Oct 20;375(16):1532–43.
474. Liu Y, Cao Y, Zhang W, Zhang B, Tang Q, Li Z, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials: Climacteric: Vol 21, No 2 [Internet]. [cited 2023 Jan 8]. Available from:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13697137.2018.1433655?journalCode=icmt20>

475. Khosla S. Romosozumab — on track or derailed? | Nature Reviews Endocrinology. N Engl J Med [Internet]. 2017 [cited 2023 Jan 8];13:697–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2017.136>
476. EMA. Evenity [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cited 2023 Jan 8]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evenity>
477. Le Gall C, Bonnelye E, Clézardin P. Cathepsin K inhibitors as treatment of bone metastasis. Curr Opin Support Palliat Care. 2008 Sep;2(3):218–22.
478. Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Nov;5(11):898–907.
479. Khosla S. Odanacatib: location and timing are everything. J Bone Miner Res. 2012 Mar;27(3):506–8.
480. Costa AG, Cusano NE, Silva BC, Cremers S, Bilezikian JP. Cathepsin K: its skeletal actions and role as a therapeutic target in osteoporosis. Nat Rev Rheumatol. 2011 Jun 14;7(8):447–56.
481. Gamsjäger M, Resch H. Cathepsin K-Inhibitoren: präklinische und klinische Daten. Wien Med Wochenschr [Internet]. 2015 Feb [cited 2023 Jan 8];165(3–4):65–70. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10354-014-0336-3>
482. Rizzoli R, Benhamou CL, Halse J, Miller PD, Reid IR, Rodríguez Portales JA, et al. Continuous treatment with odanacatib for up to 8 years in postmenopausal women with low bone mineral density: a phase 2 study. Osteoporos Int [Internet]. 2016 Jun [cited 2023 Jan 8];27(6):2099–107. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-016-3503-0>
483. Bonnick S, De Villiers T, Odio A, Palacios S, Chapurlat R, DaSilva C, et al. Effects of Odanacatib on BMD and Safety in the Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women Previously Treated With Alendronate: A Randomized Placebo-Controlled Trial. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]. 2013 Dec [cited 2023 Jan 8];98(12):4727–35. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2013-2020>
484. Engelke K, Fuerst T, Dardzinski B, Kornak J, Ather S, Genant HK, et al. Odanacatib Treatment Affects Trabecular and Cortical Bone in the Femur of Postmenopausal Women: Results of a Two-Year Placebo-Controlled Trial: ODANACATIB TREATMENT AFFECTS TRABECULAR AND CORTICAL BONE IN THE FEMUR. J Bone Miner Res [Internet]. 2015 Jan [cited 2023 Jan 8];30(1):30–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.2292>
485. Bone HG, Dempster DW, Eisman JA, Greenspan SL, McClung MR, Nakamura T, et al. Erratum to: Odanacatib for the treatment of postmenopausal osteoporosis: development history and design and participant characteristics of LOFT, the Long-Term Odanacatib Fracture Trial. Osteoporos Int. 2015 Nov;26(11):2721.

486. Mullard A. Merck & Co. drops osteoporosis drug odanacatib. *Nature Reviews Drug Discovery* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Jan 8];15(10):669–669. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrd.2016.207>
487. McClung MR, O'Donoghue ML, Papapoulos SE, Bone H, Langdahl B, Saag KG, et al. Odanacatib for the treatment of postmenopausal osteoporosis: results of the LOFT multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial and LOFT Extension study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* [Internet]. 2019 Dec [cited 2023 Jan 8];7(12):899–911. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858719303468>
488. Kenilworth N. Merck Provides Update on Odanacatib Development Program [Internet]. *Business Wire*. 2016 [cited 2023 Jan 8]. Available from: <https://www.businesswire.com/news/home/20160902005107/en/Merck-Provides-Update-on-Odanacatib-Development-Program>
489. Binkley N, Krueger D, de Papp AE. Multiple vertebral fractures following osteoporosis treatment discontinuation: a case-report after long-term Odanacatib. *Osteoporos Int* [Internet]. 2018 Apr [cited 2023 Jan 8];29(4):999–1002. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-018-4385-0>
490. Anderson MS, Gendrano IN, Liu C, Jeffers S, Mahon C, Mehta A, et al. Odanacatib, a Selective Cathepsin K Inhibitor, Demonstrates Comparable Pharmacodynamics and Pharmacokinetics in Older Men and Postmenopausal Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2023 Jan 8];99(2):552–60. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/99/2/552/2536960>
491. Hattersley G, Dean T, Corbin BA, Bahar H, Gardella TJ. Binding Selectivity of Abaloparatide for PTH-Type-1-Receptor Conformations and Effects on Downstream Signaling. *Endocrinology*. 2016 Jan;157(1):141–9.
492. Leder BZ, O'Dea LSL, Zanchetta JR, Kumar P, Banks K, McKay K, et al. Effects of abaloparatide, a human parathyroid hormone-related peptide analog, on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb;100(2):697–706.
493. McClung MR, Williams GC, Hattersley G, Fitzpatrick LA, Wang Y, Miller PD. Geography of Fracture Incidence in Postmenopausal Women with Osteoporosis Treated with Abaloparatide. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jan 8];102(6):627–33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5956009/>
494. Bilezikian JP, Hattersley G, Fitzpatrick LA, Harris AG, Shevroja E, Banks K, et al. Abaloparatide-SC improves trabecular microarchitecture as assessed by trabecular bone score (TBS): a 24-week randomized clinical trial. *Osteoporos Int*. 2018 Feb;29(2):323–8.
495. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial | Geriatrics | JAMA | JAMA Network. *JAMA* [Internet]. 2016 Aug 16 [cited 2023 Jan 8];316(7):722–33. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2544640>

496. Cosman F, Miller PD, Williams GC, Hattersley G, Hu M yi, Valter I, et al. Eighteen Months of Treatment With Subcutaneous Abaloparatide Followed by 6 Months of Treatment With Alendronate in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results of the ACTIVEExtend Trial. Mayo Clinic Proceedings [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Jan 8];92(2):200–10. Available from: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/s0025-6196\(16\)30630-9/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/s0025-6196(16)30630-9/fulltext)
497. McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Harvey NC, Jiang H, Modin S, et al. The Effect of Abaloparatide-SC on Fracture Risk Is Independent of Baseline FRAX Fracture Probability: A Post Hoc Analysis of the ACTIVE Study. J Bone Miner Res. 2017 Aug;32(8):1625–31.
498. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. N Engl J Med. 2005 Aug 11;353(6):555–65.
499. Eastell R, Nickelsen T, Marin F, Barker C, Hadji P, Farrerons J, et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). J Bone Miner Res. 2009 Apr;24(4):726–36.
500. McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. Bone. 2007 Jul;41(1):122–8.
501. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, Simões ME, Barker C, Glass EV, et al. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Mar;93(3):852–60.
502. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The Effects of Parathyroid Hormone and Alendronate Alone or in Combination in Postmenopausal Osteoporosis | NEJM. N Engl J Med [Internet]. 2003 Sep 25 [cited 2023 Jan 8];349:1207–15. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa031975>
503. Miller PD, Delmas PD, Lindsay R, Watts NB, Luckey M, Adachi J, et al. Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Oct;93(10):3785–93.
504. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillstol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. Journal of Bone and Mineral Research [Internet]. 2010 [cited 2023 Jan 8];25(1):72–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1359/jbmr.090716>
505. Middleton ET, Steel SA, Aye M, Doherty SM. The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent therapeutic effects of strontium ranelate over 2 years. Osteoporos Int. 2012 Jan;23(1):295–303.
506. Middleton ET, Steel SA, Aye M, Doherty SM. The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent BMD and bone turnover response to strontium ranelate. J Bone Miner Res. 2010 Mar;25(3):455–62.

507. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, et al. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Aug;101(8):3163–70.
508. Cosman F, Nieves JW, Dempster DW. Treatment Sequence Matters: Anabolic and Antiresorptive Therapy for Osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2017 Feb;32(2):198–202.
509. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Review of the guideline of the American College of Physicians on the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2018 Jul;29(7):1505–10.
510. Leder BZ, Tsai JN, Neer RM, Uihlein AV, Wallace PM, Burnett-Bowie SAM. Response to Therapy With Teriparatide, Denosumab, or Both in Postmenopausal Women in the DATA (Denosumab and Teriparatide Administration) Study Randomized Controlled Trial. *J Clin Densitom*. 2016;19(3):346–51.
511. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SAM, Zhu Y, Foley K, et al. Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 May;99(5):1694–700.
512. Howe JG, Hill RS, Stronck JD, Shaul JL, Favell D, Cheng RR, et al. Treatment of bone loss in proximal femurs of postmenopausal osteoporotic women with AGN1 local osteo-enhancement procedure (LOEP) increases hip bone mineral density and hip strength: a long-term prospective cohort study. *Osteoporos Int*. 2020 May;31(5):921–9.
513. Rizzoli R. Nutrition: its role in bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;22(5):813–29.
514. Αυγουλέα Α. Ασβέστιο και Βιταμίνη D3: Σε ποιά γυναίκα, σε ποιά δόση και ποιό σκεύασμα; 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης- EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease; 2018 17; Στοά του βιβλίου, Αθήνα.
515. Harvey NC, Biver E, Kaufman JM, Bauer J, Branco J, Brandi ML, et al. The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing : An expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF). *Osteoporos Int*. 2017 Feb;28(2):447–62.
516. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ [Internet]*. 2009 Oct 1 [cited 2023 Jan 8];339:b3692. Available from: <https://www.bmj.com/content/339/bmj.b3692>
517. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Dec;46(12):1852–7.

518. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women: A Randomized Controlled Trial. JAMA [Internet]. 2010 May 12 [cited 2023 Jan 8];303(18):1815–22. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.594>
519. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. Bone. 2008 May;42(5):841–7.
520. Πάσχου Σ. Παρακολούθηση της γυναίκας υπό αντιοστεοκλαστική θεραπεία: Συνέχιση, αλλαγή ή διακοπή αγωγής; 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης- EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease; 2018 17; Στοά του βιβλίου, Αθήνα.
521. Sambrook PN, Seeman E, Phillips SR, Ebeling PR, Osteoporosis Australia, National Prescribing Service. Preventing osteoporosis: outcomes of the Australian Fracture Prevention Summit. Med J Aust. 2002 Apr 15;176(S8):S1-16.
522. Baim S, Wilson CR, Lewiecki EM, Luckey MM, Downs RW, Lentle BC. Precision assessment and radiation safety for dual-energy X-ray absorptiometry: position paper of the International Society for Clinical Densitometry. J Clin Densitom. 2005;8(4):371–8.
523. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res. 2012 Feb;27(2):243–54.
524. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Delzell E, Saag KG. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. Osteoporos Int. 2008 Nov;19(11):1613–20.
525. Mignot MA, Taisne N, Legroux I, Cortet B, Paccou J. Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk. Osteoporos Int. 2017 Dec;28(12):3431–8.
526. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santora AC, Bauer DC, Suryawanshi S, et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. J Bone Miner Res. 2004 Aug;19(8):1259–69.
527. Μπέγκας Δ. Κλινική αντιπαράθεση: Αντιοστεοκλαστική θεραπεία κατά την περιεμμηνόπαυση: Ναι. 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης- EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease; 2018 17; Στοά του βιβλίου, Αθήνα.
528. Πέππα Μ. Κλινική αντιπαράθεση: Αντιοστεοκλαστική θεραπεία κατά την περιεμμηνόπαυση: Όχι. 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης- EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease; 2018 17; Στοά του βιβλίου, Αθήνα.
529. Ravn P, Hosking D, Thompson D, Cizza G, Wasnich RD, McClung M, et al. Monitoring of alendronate treatment and prediction of effect on bone mass by biochemical markers

- in the early postmenopausal intervention cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jul;84(7):2363–8.
530. Eastell R, Christiansen C, Grauer A, Kutilek S, Libanati C, McClung MR, et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011 Mar;26(3):530–7.
531. Bjarnason NH, Sarkar S, Duong T, Mitlak B, Delmas PD, Christiansen C. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2001;12(11):922–30.
532. Eastell R, Barton I, Hannon R, Chines A, Garnero P, Delmas P. Relationship of Early Changes in Bone Resorption to the Reduction in Fracture Risk With Risedronate. *Journal of Bone and Mineral Research* [Internet]. 2003 [cited 2023 Jan 8];18(6):1051–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1359/jbmr.2003.18.6.1051>
533. Eastell R, Kregg JH, Chen P, Glass EV, Reginster JY. Development of an algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide. *Current Medical Research and Opinion* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2023 Jan 8];22(1):61–6. Available from: <https://doi.org/10.1185/030079905X75096>
534. Bauer DC, Black DM, Garnero P, Hochberg M, Ott S, Orloff J, et al. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2004 Aug;19(8):1250–8.
535. Reginster JY, Collette J, Neuprez A, Zegels B, Deroisy R, Bruyere O. Role of biochemical markers of bone turnover as prognostic indicator of successful osteoporosis therapy. *Bone.* 2008 May;42(5):832–6.
536. Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamsen B, Agnusdei D, Brandi ML, Cooper C, et al. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2017 Mar;28(3):767–74.
537. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int.* 2004 Dec;15(12):1003–8.
538. Rabenda V, Reginster JY. Overcoming problems with adherence to osteoporosis medication. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2010 Dec;10(6):677–89.
539. Hilgsmann M, Gathon HJ, Bruyère O, Ethgen O, Rabenda V, Reginster JY. Cost-effectiveness of osteoporosis screening followed by treatment: the impact of medication adherence. *Value Health.* 2010;13(4):394–401.
540. Rabenda V, Mertens R, Fabri V, Vanoverloop J, Sumkay F, Vannecke C, et al. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos Int.* 2008 Jun;19(6):811–8.

541. Ross S, Samuels E, Gairy K, Iqbal S, Badamgarav E, Siris E. A meta-analysis of osteoporotic fracture risk with medication nonadherence. *Value Health*. 2011 Jun;14(4):571–81.
542. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis*. 2006 May;65(5):654–61.
543. Ström O, Borgström F, Kanis JA, Jönsson B. Incorporating adherence into health economic modelling of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009 Jan;20(1):23–34.
544. Fracture Liaison Services | Capture the Fracture [Internet]. [cited 2023 Jan 8]. Available from: <https://www.capturethefracture.org/fracture-liaison-services>
545. ygeiamou. Οστεοπόρωση: Η σιωπηλή επιδημία που δεν αντιμετωπίζεται επαρκώς [Internet]. ygeiamou.gr | Το site για την καλή Υγεία, την σωστή Διατροφή και την Ευεξία. 2019 [cited 2023 Jan 8]. Available from: <https://www.ygeiamou.gr/ειδήσεις/44741/osteoporosi-i-siopili-epidimia-pou-den-antimetopizete-eparkos/>
546. Chevalley T, Hoffmeyer P, Bonjour JP, Rizzoli R. An osteoporosis clinical pathway for the medical management of patients with low-trauma fracture. *Osteoporos Int*. 2002;13(6):450–5.
547. McLellan AR, Gallacher SJ, Fraser M, McQuillan C. The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*. 2003 Dec;14(12):1028–34.
548. Ganda K, Puech M, Chen JS, Speerin R, Bleasel J, Center JR, et al. Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2013 Feb;24(2):393–406.
549. Elliot-Gibson V, Bogoch ER, Jamal SA, Beaton DE. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. *Osteoporos Int*. 2004 Oct;15(10):767–78.
550. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int*. 2013 Aug;24(8):2135–52.
551. Javaid MK, Kyer C, Mitchell PJ, Chana J, Moss C, Edwards MH, et al. Effective secondary fracture prevention: implementation of a global benchmarking of clinical quality using the IOF Capture the Fracture® Best Practice Framework tool. *Osteoporos Int*. 2015 Nov;26(11):2573–8.
552. Marsh D, Akesson K, Beaton DE, Bogoch ER, Boonen S, Brandi ML, et al. Coordinator-based systems for secondary prevention in fragility fracture patients. *Osteoporos Int*. 2011 Jul;22(7):2051–65.

553. Davis JC, Guy P, Ashe MC, Liu-Ambrose T, Khan K. HipWatch: osteoporosis investigation and treatment after a hip fracture: a 6-month randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Aug;62(8):888–91.
554. Gardner MJ, Flik KR, Mooar P, Lane JM. Improvement in the undertreatment of osteoporosis following hip fracture. *J Bone Joint Surg Am*. 2002 Aug;84(8):1342–8.
555. Majumdar SR, Beaupre LA, Harley CH, Hanley DA, Lier DA, Juby AG, et al. Use of a case manager to improve osteoporosis treatment after hip fracture: results of a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2007 Oct 22;167(19):2110–5.
556. Dell R. Fracture prevention in Kaiser Permanente Southern California. *Osteoporos Int*. 2011 Aug;22 Suppl 3:457–60.
557. Majumdar SR, Lier DA, Rowe BH, Russell AS, McAlister FA, Maksymowych WP, et al. Cost-effectiveness of a multifaceted intervention to improve quality of osteoporosis care after wrist fracture. *Osteoporos Int*. 2011 Jun;22(6):1799–808.
558. Agency FS. COT statement on the FSA phytoestrogens research programme | Food Standards Agency [Internet]. [cited 2022 Oct 19]. Available from: <https://cot.food.gov.uk/committee/committee-on-toxicity/cotstatements/cotstatementsyrs/cotstatements2012/cot201201>
559. Committee On Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment. Statement on phytoestrogens [Internet]. Department of Health, UK; 1996. Available from: <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/ukgwa/20200803134853/https://cot.food.gov.uk/cotstatements/cotstatementsyrs/cotstatements1996/cotstatementphyto1996>
560. Paterni I, Granchi C, Minutolo F. Risks and benefits related to alimentary exposure to xenoestrogens. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017 Nov 2;57(16):3384–404.
561. Albin A, Rosano C, Angelini G, Amaro A, Esposito AI, Maramotti S, et al. Exogenous hormonal regulation in breast cancer cells by phytoestrogens and endocrine disruptors. *Curr Med Chem*. 2014;21(9):1129–45.
562. xenoestrogen (CHEBI:76988) [Internet]. [cited 2022 Oct 19]. Available from: <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI:76988>
563. Barakat R, Park CJ, Perez PA, Chiu K, Ko C. Female Antiestrogens. In: Skinner MK, editor. *Encyclopedia of Reproduction (Second Edition)* [Internet]. Oxford: Academic Press; 2018 [cited 2022 Oct 19]. p. 740–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383644148>
564. Μίχα Ε. Η χρήση φυτοοιστρογόνων στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης ή άλλων χρόνιων νοσημάτων. *Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο*; 2004.
565. Food Standards Agency. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment [Internet]. © Crown Copyright; 2003. Available from: <https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/cot/phytoreport0503.pdf>

566. Křížová L, Dadáková K, Kašparovská J, Kašparovský T. Isoflavones. Molecules [Internet]. 2019 Mar 19 [cited 2022 Oct 19];24(6):1076. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/6/1076>
567. Lv H, Jiang F, Guan D, Lu C, Guo B, Chan C, et al. Metabolomics and Its Application in the Development of Discovering Biomarkers for Osteoporosis Research. Int J Mol Sci. 2016 Dec 2;17(12):E2018.
568. Arjmandi BH. The role of phytoestrogens in the prevention and treatment of osteoporosis in ovarian hormone deficiency. J Am Coll Nutr. 2001 Oct;20(5 Suppl):398S-402S; discussion 417S-420S.
569. Χαρουπιά. In: Βικιπαίδεια [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://el.wikipedia.org/w/index.php?title=%CE%A7%CE%B1%CF%81%CE%BF%CF%85%CF%80%CE%B9%CE%AC&oldid=9065132>
570. Χαρουπιά. In: Εγκυκλοπαίδεια Παπυρος Λαρούς Μπριτάννικα. Παπυρος; 1994. p. 446–7.
571. Soleimanzadeh A, Kian M, Moradi S, Mahmoudi S. Carob (*Ceratonia siliqua* L.) fruit hydro-alcoholic extract alleviates reproductive toxicity of lead in male mice: Evidence on sperm parameters, sex hormones, oxidative stress biomarkers and expression of Nrf2 and iNOS. Avicenna J Phytomed. 2020 Feb;10(1):35–49.
572. Custódio L, Fernandes E, Escapa AL, López-Avilés S, Fajardo A, Aligué R, et al. Antioxidant activity and in vitro inhibition of tumor cell growth by leaf extracts from the carob tree (*Ceratonia siliqua*). Pharmaceutical Biology [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2022 Oct 16];47(8):721–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/13880200902936891>
573. Kumazawa S, Taniguchi M, Suzuki Y, Shimura M, Kwon MS, Nakayama T. Antioxidant Activity of Polyphenols in Carob Pods. J Agric Food Chem [Internet]. 2002 Jan 1 [cited 2022 Oct 14];50(2):373–7. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf010938r>
574. Owen RW, Haubner R, Hull WE, Erben G, Spiegelhalder B, Bartsch H, et al. Isolation and structure elucidation of the major individual polyphenols in carob fibre. Food Chem Toxicol. 2003 Dec;41(12):1727–38.
575. Papagiannopoulos M, Wollseifen HR, Mellenthin A, Haber B, Galensa R. Identification and Quantification of Polyphenols in Carob Fruits (*Ceratonia siliqua* L.) and Derived Products by HPLC-UV-ESI/MS ⁿ . J Agric Food Chem [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2022 Oct 14];52(12):3784–91. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf030660y>
576. Abdel-Rahman M, Bauomy AA, Salem FEH, Ahmed Khalifa M. Carob extract attenuates brain and lung injury in rats exposed to waterpipe smoke. Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2022 Oct 16];5(1):31–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejbas.2018.01.004>
577. Abdel-Rahman M, Salem FE, Bauomy A, Khalifa A. AMELIORATIVE EFFECT OF CAROB AQUEOUS EXTRACT ON WATERPIPE SMOKE INDUCED-TOXICITY IN ADULT MALE ALBINO RATS. International of pharmacy and pharmaceutical science. 2017 Jan 1;9.

578. Rtibi K, Jabri MA, Selmi S, Souli A, Sebai H, El-Benna J, et al. Gastroprotective effect of carob (*Ceratonia siliqua* L.) against ethanol-induced oxidative stress in rat. *BMC Complementary and Alternative Medicine* [Internet]. 2015 Aug 20 [cited 2022 Oct 16];15(1):292. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0819-9>
579. Rtibi K, Selmi S, Jabri MA, El-Benna J, Amri M, Marzouki L, et al. Protective Effect of *Ceratonia siliqua* L. Against a Dextran Sulfate Sodium-Induced Alterations in Liver and Kidney in Rat. *J Med Food*. 2016 Sep;19(9):882–9.
580. Rtibi K, Selmi S, Jabri MA, Mamadou G, Limas-Nzouzi N, Sebai H, et al. Effects of aqueous extracts from *Ceratonia siliqua* L. pods on small intestinal motility in rats and jejunal permeability in mice. *RSC Adv* [Internet]. 2016 May 3 [cited 2022 Oct 16];6(50):44345–53. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/ra/c6ra03457h>
581. Suzek H, Celik I, Doğan A. Nephroprotective Hepatoprotective Potential and Antioxidant Role of Carob Pods (*Ceratonia siliqua* L.) against Carbon Tetrachloride-induced Toxicity in Rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2017 Mar 15;51:312–20.
582. Vafaei A, Mohammadi S, Fazel A, Soukhtanloo M, Mohammadipour A, Beheshti F. Effects of Carob (*Ceratonia siliqua*) on Sperm Quality, Testicular Structure, Testosterone Level and Oxidative Stress in Busulfan-Induced Infertile Mice. *Pharmaceutical Sciences*. 2018 Jun 20;24:104–11.
583. M M, E S, Sh A. The effects of hydro alcoholic extract of *Ceratonia siliqua* L. seeds on pituitary--testis hormones and spermatogenesis in rat. *Advances in Environmental Biology* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2022 Oct 16];2778–84. Available from: <https://go.gale.com/ps/i.do?p=AONE&sw=w&issn=19950756&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA336176005&sid=googleScholar&linkaccess=abs>
584. Sadeghzadeh F, Sadeghzadeh A, Changizi-Ashtiyani S, Bakhshi S, Mashayekhi FJ, Mashayekhi M, et al. The effect of hydro-alcoholic extract of *Ceratonia Siliqua* L. on spermatogenesis index in rats treated with cyclophosphamide: An experimental study. *Int J Reprod Biomed* [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2022 Oct 16];18(4):295–306. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7218675/>
585. Mahdiani E, Khadem Haghighian H, Javadi M, Karami AA, Kavianpour M. Effect of Carob (*Ceratonia siliqua* L.) oral supplementation on changes of semen parameters, oxidative stress, inflammatory biomarkers and reproductive hormones in infertile men. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences* [Internet]. 2018 Aug 10 [cited 2022 Oct 16];23(3):56–66. Available from: <http://sjku.muk.ac.ir/article-1-4267-en.html>
586. Ebrahimpour N, Khazaneha M, Mehrbani M, Rayegan P, Raeiszadeh M. Efficacy of Herbal Based Syrup on male sexual experiences: A double-blind randomized clinical trial. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* [Internet]. 2021 Mar [cited 2022 Oct 14];11(2):103–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2225411019308752>
587. Aghili MH. *Makhzan-al-Advia* [Internet]. Tehran University of Medical Sciences; 2009. Available from: <http://aqlibrary.org/UserFiles/File/makhzan.pdf>

588. Avicenna H. al-Qanun fi al-Tibb [Canon of Medicine]. Beirut, Ehyal Toras al-Arabi Press; 2010.
589. Rtibi K, Selmi S, Grami D, Amri M, Eto B, El-Benna J, et al. Chemical constituents and pharmacological actions of carob pods and leaves (*Ceratonia siliqua* L.) on the gastrointestinal tract: A review. *Biomed Pharmacother*. 2017 Sep;93:522–8.
590. Alqudah A, Qnais EY, Wedyan MA, Oqal M, Alqudah M, AbuDalo R, et al. *Ceratonia siliqua* leaves ethanol extracts exert anti-nociceptive and anti-inflammatory effects. *Heliyon*. 2022 Aug;8(8):e10400.
591. Qasem MA, Noordin MI, Arya A, Alsalahi A, Jayash SN. Evaluation of the glycemic effect of *Ceratonia siliqua* pods (Carob) on a streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rat model. *PeerJ*. 2018;6:e4788.
592. Nemet M, Vasilčić M, Tomas A. Lipid-Lowering Effects of Carob Extracts (*Ceratonia siliqua*): Proposed Mechanisms and Clinical Importance. *Front Pharmacol*. 2022;13:921123.
593. Begou O, Deda O, Agapiou A, Taitzoglou I, Gika H, Theodoridis G. Urine and fecal samples targeted metabolomics of carobs treated rats. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2019 May 1;1114–1115:76–85.
594. Lakkab I, Hajaji HE, Lachkar N, Bali BE, Lachkar M, Ciobica A. Phytochemistry, bioactivity: suggestion of *Ceratonia siliqua* L. as neurodegenerative disease therapy. *J Complement Integr Med*. 2018 May 29;15(4).
595. Manolaraki F, Sotiraki S, Stefanakis A, Skampardonis V, Volanis M, Hoste H. Anthelmintic activity of some Mediterranean browse plants against parasitic nematodes. *Parasitology*. 2010 Apr;137(4):685–96.
596. Agrawal A, Mohan M, Kasture S, Foddiss C, Frau MA, Loi MC, et al. Antidepressant activity of *Ceratonia siliqua* L. fruit extract, a source of polyphenols. *Nat Prod Res*. 2011 Feb;25(4):450–6.
597. Alzoubi KH, Alibbini S, Khabour OF, El-Elmat T, Al-zubi M, Alali FQ. Carob (*Ceratonia siliqua* L.) Prevents Short-Term Memory Deficit Induced by Chronic Stress in Rats. *J Mol Neurosci* [Internet]. 2018 Nov [cited 2022 Oct 14];66(3):314–21. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12031-018-1161-8>
598. Hamid I, Janbaz KH, Iqbal R, Akhtar MF, Saleem A, Ali S, et al. Therapeutic potential of *Ceratonia siliqua* extract for the management of asthma and hypertension. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2022 Feb 4;67(5):6–15.
599. Rtibi K, Selmi S, Grami D, Saidani K, Sebai H, Amri M, et al. *Ceratonia siliqua* L. (immature carob bean) inhibits intestinal glucose absorption, improves glucose tolerance and protects against alloxan-induced diabetes in rat. *J Sci Food Agric*. 2017 Jun;97(8):2664–70.
600. Valero-Muñoz M, Ballesteros S, Ruiz-Roso B, Pérez-Olleros L, Martín-Fernández B, Lahera V, et al. Supplementation with an insoluble fiber obtained from carob pod

- (*Ceratonia siliqua* L.) rich in polyphenols prevents dyslipidemia in rabbits through SIRT1/PGC-1 α pathway. *Eur J Nutr*. 2019 Feb;58(1):357–66.
601. van Rijs P, Fogliano V. Roasting carob flour decreases the capacity to bind glycoconjugates of bile acids. *Food Funct*. 2020 Jul 1;11(7):5924–32.
602. Milek Dos Santos L, Tomzack Tulio L, Fuganti Campos L, Ramos Dorneles M, Carneiro Hecke Krüger C. Glycemic response to carob (*ceratonia siliqua* L) in healthy subjects and with the in vitro hydrolysis index. *Nutr Hosp*. 2014 Sep 12;31(1):482–7.
603. Papaefstathiou E, Agapiou A, Giannopoulos S, Kokkinofa R. Nutritional characterization of carobs and traditional carob products. *Food Sci Nutr*. 2018 Nov;6(8):2151–61.
604. Fidan H, Stankov S, Petkova N, Petkova Z, Iliev A, Stoyanova M, et al. Evaluation of chemical composition, antioxidant potential and functional properties of carob (*Ceratonia siliqua* L.) seeds. *J Food Sci Technol*. 2020 Jul;57(7):2404–13.
605. Kyriacou MC, Antoniou C, Roupheal Y, Graziani G, Kyratzis A. Mapping the Primary and Secondary Metabolomes of Carob (*Ceratonia siliqua* L.) Fruit and Its Postharvest Antioxidant Potential at Critical Stages of Ripening. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Jan 5;10(1):57.
606. Peng ZT, Xia YJ, Yashiro T, Gao X, Dong TTX, Tsim KWK, et al. Novel phenylpropanoids and isoflavone glycoside are isolated and identified from the carob pods (*Ceratonia siliqua* L.). *Natural Product Research [Internet]*. 2022 May 14 [cited 2022 Nov 30];0(0):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/14786419.2022.2076230>
607. Vaya J, Mahmood S. Flavonoid content in leaf extracts of the fig (*Ficus carica* L.), carob (*Ceratonia siliqua* L.) and pistachio (*Pistacia lentiscus* L.). *Biofactors*. 2006;28(3–4):169–75.
608. Stavrou IJ, Christou A, Kapnissi-Christodoulou CP. Polyphenols in carobs: A review on their composition, antioxidant capacity and cytotoxic effects, and health impact. *Food Chem*. 2018 Dec 15;269:355–74.
609. Custodio L, Fernandes E, Escapa AL, Fajardo A, Aligue R, Albericio F, et al. Antioxidant and cytotoxic activities of carob tree fruit pulps are strongly influenced by gender and cultivar. *J Agric Food Chem*. 2011 Jul 13;59(13):7005–12.
610. EFSA Panel on Food Additives Nutrient Sources added to Food (ANS), Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Di Domenico A, Frutos MJ, et al. Re-evaluation of locust bean gum (E 410) as a food additive. *EFS2 [Internet]*. 2017 Jan [cited 2022 Oct 14];15(1). Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2017.4646>
611. Ydjedd S, Bouriche S, López-Nicolás R, Sánchez-Moya T, Frontela-Saseta C, Ros-Berruezo G, et al. Effect of in Vitro Gastrointestinal Digestion on Encapsulated and Nonencapsulated Phenolic Compounds of Carob (*Ceratonia siliqua* L.) Pulp Extracts and Their Antioxidant Capacity. *J Agric Food Chem*. 2017 Feb 1;65(4):827–35.
612. Balch PA. Prescription for Nutritional Healing. Penguin; 2006. 914 p.

613. Gubbuk H, Tozlu I, Dogan A, Balkic R. Environment, Industrial Use and Human Health Aspects of Carob. Journal of Agricultural Faculty of Mustafa Kemal University. 21(2):207–15.
614. Sharaf HA, Shaffie NM, Morsy FA, Badawi MA, Abbas NF. Role of some phytoestrogens in recovering bone loss: histological results from experimental ovariectomized rat models. J Arab Soc Med Res [Internet]. 2015 [cited 2022 Dec 2];10(2):65–75. Available from: <https://www.new.asmr.eg.net/article.asp?issn=1687-4293;year=2015;volume=10;issue=2;spage=65;epage=75;aulast=Sharaf>
615. Loukavenko EA, Wolff M, Poirier GL, Dalrymple-Alford JC. Impaired spatial working memory after anterior thalamic lesions: recovery with cerebrolysin and enrichment. Brain Struct Funct. 2016 May;221(4):1955–70.
616. Mosaferi B, Babri S, Ebrahimi H, Mohaddes G. Enduring effects of post-weaning rearing condition on depressive- and anxiety-like behaviors and motor activity in male rats. Physiol Behav. 2015 Apr 1;142:131–6.
617. Yang Y, Zhang J, Xiong L, Deng M, Wang J, Xin J, et al. Cognitive Improvement Induced by Environment Enrichment in Chronic Cerebral Hypoperfusion Rats: a Result of Upregulated Endogenous Neuroprotection? J Mol Neurosci. 2015 Jun;56(2):278–89.
618. Ellacott KLJ, Morton GJ, Woods SC, Tso P, Schwartz MW. Assessment of Feeding Behavior in Laboratory Mice. Cell Metabolism [Internet]. 2010 Jul [cited 2022 Oct 14];12(1):10–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413110001877>
619. Jiang JMY, Sacco SM, Ward WE. Ovariectomy-Induced Hyperphagia Does Not Modulate Bone Mineral Density or Bone Strength in Rats. The Journal of Nutrition [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2022 Oct 14];138(11):2106–10. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/138/11/2106/4670026>
620. Iwaniec UT, Turner RT. Influence of body weight on bone mass, architecture and turnover. Journal of Endocrinology [Internet]. 2016 Sep [cited 2022 Oct 14];230(3):R115–30. Available from: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/230/3/R115.xml>
621. Nair A, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. J Basic Clin Pharma [Internet]. 2016 [cited 2022 Oct 14];7(2):27. Available from: <http://www.jbclinpharm.org/text.asp?2016/7/2/27/177703>
622. Kotrotsios N, Christaki E, Bonos E, Florou-Paneri P. Dietary Carob Pods on Growth Performance and Meat Quality of Fattening Pigs. Asian Australas J Anim Sci [Internet]. 2012 Apr 23 [cited 2022 Oct 14];25(6):880–5. Available from: <http://ajas.info/journal/view.php?doi=10.5713/ajas.2011.11521>
623. Choplin RH, Lenchik L, Wuertz S. A Practical Approach to Interpretation of Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA) for Assessment of Bone Density. Curr Radiol Rep [Internet]. 2014 Jun [cited 2022 Oct 14];2(6):48. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40134-014-0048-x>

624. Thigpen JE, Li LA, Richter CB, Lebetkin EH, Jameson CW. The mouse bioassay for the detection of estrogenic activity in rodent diets: II. Comparative estrogenic activity of purified, certified and standard open and closed formula rodent diets. *Lab Anim Sci*. 1987 Oct;37(5):602–5.
625. OECD. Test No. 440: Uterotrophic Bioassay in Rodents: A short-term screening test for oestrogenic properties [Internet]. OECD; 2007 [cited 2022 Oct 14]. (OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4). Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-440-uterotrophic-bioassay-in-rodents_9789264067417-en
626. Saleh R, Barth M, Eberhardt W, Zimmermann A. Bending Setups for Reliability Investigation of Flexible Electronics. *Micromachines* (Basel). 2021 Jan 13;12(1):78.
627. Endler S, Angelopoulos EA, Harendt C, Hoang T, Rempp H, Burghartz JN. Ultradünne Chips in flexibler Elektronik. *Elektronische Baugruppen Und Leiterplatten*. 2012;14(15.02):2012.
628. Singh A, Scholze M, Hammer N. On the influence of surface coating on tissue biomechanics - effects on rat bones under routine conditions with implications for image-based deformation detection. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Oct 27;19(1):387.
629. Gere JM, Timoshenko SP. *Mechanics of Materials*. Stanley Thornes; 1999. 913 p.
630. Jieyun L, Li H, Peijing Y, Li J, Qiu J, Han J, et al. Effects of phytoestrogens in the treatment of postmenopausal depressive disorders: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Preprints; 2020 Jul [cited 2022 Oct 16]. Available from: <https://www.authorea.com/users/344317/articles/470895-effects-of-phytoestrogens-in-the-treatment-of-postmenopausal-depressive-disorders-a-systematic-review-and-meta-analysis?commit=c0cc21a0493fef9c4bd2a9f4c51daca5b954de36>
631. Słupski W, Jawień P, Nowak B. Botanicals in Postmenopausal Osteoporosis. *Nutrients* [Internet]. 2021 May 11 [cited 2022 Oct 14];13(5):1609. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/5/1609>
632. Al-Safi ZA, Santoro N. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. *Fertil Steril*. 2014 Apr;101(4):905–15.
633. Lee HW, Jun JH, Kil KJ, Ko BS, Lee CH, Lee MS. Herbal medicine (Danggui Shaoyao San) for treating primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas*. 2016 Mar;85:19–26.
634. Atteritano M, Mazzaferro S, Bitto A, Cannata ML, D’Anna R, Squadrito F, et al. Genistein effects on quality of life and depression symptoms in osteopenic postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, controlled study. *Osteoporos Int* [Internet]. 2014 Mar [cited 2022 Oct 14];25(3):1123–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-013-2512-5>
635. Mareti E, Abatzi C, Vavilis D, Lambrinoudaki I, Goulis DG. Effect of oral phytoestrogens on endometrial thickness and breast density of perimenopausal and postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2019 Jun;124:81–8.

636. Lambert MNT, Hu LM, Jeppesen PB. A systematic review and meta-analysis of the effects of isoflavone formulations against estrogen-deficient bone resorption in peri- and postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2017 Sep;106(3):801–11.
637. Francisco JI, Yu Y, Oliver RA, Walsh WR. Relationship between age, skeletal site, and time post-ovariectomy on bone mineral and trabecular microarchitecture in rats. *J Orthop Res [Internet]*. 2011 Feb [cited 2022 Oct 14];29(2):189–96. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jor.21217>
638. Kishi T, Hagino H, Kishimoto H, Nagashima H. Bone responses at various skeletal sites to human parathyroid hormone in ovariectomized rats: effects of long-term administration, withdrawal, and readministration. *Bone*. 1998 May;22(5):515–22.
639. Sheng ZF, Dai RC, Wu XP, Fang LN, Fan HJ, Liao EY. Regionally specific compensation for bone loss in the tibial trabeculae of estrogen-deficient rats. *Acta Radiol [Internet]*. 2007 Jun [cited 2022 Oct 14];48(5):531–9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1080/02841850701283761>
640. Ito M, Nishida A, Aoyagi K, Uetani M, Hayashi K, Kawase M. Effects of risedronate on trabecular microstructure and biomechanical properties in ovariectomized rat tibia. *Osteoporos Int [Internet]*. 2005 Sep 1 [cited 2022 Oct 16];16(9):1042–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1802-3>
641. Gong H, Zhang M, Yeung HY, Qin L. Regional variations in microstructural properties of vertebral trabeculae with aging. *J Bone Miner Metab [Internet]*. 2005 Mar 7 [cited 2022 Oct 14];23(2):174–80. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00774-004-0557-4>
642. Lai YM, Qin L, Yeung HY, Lee KKH, Chan KM. Regional differences in trabecular BMD and micro-architecture of weight-bearing bone under habitual gait loading--a pQCT and microCT study in human cadavers. *Bone*. 2005 Aug;37(2):274–82.
643. Boyd SK, Davison P, Müller R, Gasser JA. Monitoring individual morphological changes over time in ovariectomized rats by in vivo micro-computed tomography. *Bone*. 2006 Oct;39(4):854–62.
644. SkyScan. SkyScan Structural parameters of trabecular bone measured by the SkyScan micro-CT. Aartselaar, Belgium: SkyScan; 2004.
645. Laib A, Kumer JL, Majumdar S, Lane NE. The Temporal Changes of Trabecular Architecture in Ovariectomized Rats Assessed by MicroCT. *Osteoporosis International [Internet]*. 2001 Nov 1 [cited 2022 Oct 14];12(11):936–41. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s001980170022>
646. Ikeda S, Tsurukami H, Ito M, Sakai A, Sakata T, Nishida S, et al. Effect of trabecular bone contour on ultimate strength of lumbar vertebra after bilateral ovariectomy in rats. *Bone*. 2001 Jun;28(6):625–33.
647. Hildebrand T, Rüegsegger P. Quantification of Bone Microarchitecture with the Structure Model Index. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering [Internet]*. 1997 Jan [cited 2022 Oct 14];1(1):15–23. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01495739708936692>

648. Stenström M, Olander B, Lehto-Axtelius D, Erik Madsen J, Nordsletten L, Alm Carlsson G. Bone mineral density and bone structure parameters as predictors of bone strength: an analysis using computerized microtomography and gastrectomy-induced osteopenia in the rat. *Journal of Biomechanics* [Internet]. 2000 Mar [cited 2022 Oct 14];33(3):289–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021929099001815>
649. Harash G, Richardson KC, Alshamy Z, Hünigen H, Hafez HM, Plendl J, et al. Basic morphometry, microcomputed tomography and mechanical evaluation of the tibiotarsal bone of a dual-purpose and a broiler chicken line. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230070.
650. Prodinge PM, Foehr P, Bürklein D, Bissinger O, Pilge H, Kreutzer K, et al. Whole bone testing in small animals: systematic characterization of the mechanical properties of different rodent bones available for rat fracture models. *Eur J Med Res* [Internet]. 2018 Dec [cited 2022 Oct 14];23(1):8. Available from: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-018-0307-z>
651. de Mello-Sampayo C, Agripino AA, Stilwell D, Vidal B, Fernando AL, Silva-Lima B, et al. Chronic Hyperglycemia Modulates Rat Osteoporotic Cortical Bone Microarchitecture into Less Fragile Structures. *International Journal of Endocrinology* [Internet]. 2017 [cited 2022 Oct 14];2017:1–9. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2017/4603247/>
652. Zhao Q, Liu X, Zhang L, Shen X, Qi J, Wang J, et al. Bone Selective Protective Effect of a Novel Bone-seeking Estrogen on Trabecular Bone in Ovariectomized Rats. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2013 Aug [cited 2022 Oct 14];93(2):172–83. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00223-013-9739-1>
653. Muhammad N, Luke DA, Shuid AN, Mohamed N, Soelaiman IN. Two different isomers of vitamin e prevent bone loss in postmenopausal osteoporosis rat model. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:161527.
654. Jiang GZ, Matsumoto H, Hori M, Gunji A, Hakozaiki K, Akimoto Y, et al. Correlation among geometric, densitometric, and mechanical properties in mandible and femur of osteoporotic rats. *J Bone Miner Metab* [Internet]. 2008 Mar [cited 2022 Oct 14];26(2):130–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00774-007-0811-7>
655. Kikuchi M, Ishihara T. Study on Thickness Effect of Three-Point-Bend Specimen. *JSME International Journal Series A Solid Mechanics and Material Engineering*. 2006;49(3):411–7.
656. Ritchie RO, Koester KJ, Ionova S, Yao W, Lane NE, Ager JW. Measurement of the toughness of bone: A tutorial with special reference to small animal studies. *Bone* [Internet]. 2008 Nov [cited 2022 Oct 14];43(5):798–812. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328208003104>
657. Jamsa T, Jalovaara P, Peng Z, Vaananen H, Tuukkanen J. Comparison of three-point bending test and peripheral quantitative computed tomography analysis in the evaluation of the strength of mouse femur and tibia. *Bone* [Internet]. 1998 Aug [cited 2022 Oct 14];23(2):155–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328298000763>

658. Sieklucka B, Pawlak D, Domaniewski T, Hermanowicz J, Lipowicz P, Doroszko M, et al. Serum PTH, PTH1R/ATF4 pathway, and the sRANKL/OPG system in bone as a new link between bone growth, cross-sectional geometry, and strength in young rats with experimental chronic kidney disease. *Cytokine* [Internet]. 2021 Dec [cited 2022 Oct 14];148:155685. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S104346662100274X>
659. Hogan HA, Groves JA, Sampson HW. Long-term alcohol consumption in the rat affects femur cross-sectional geometry and bone tissue material properties. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999 Nov;23(11):1825–33.
660. Zervas AS, Lelovas PP, Galanos A, Galanis D, Makropoulou M, Beteinakis S, et al. The effect of table olive wastewater extract administration on the adult ovariectomised rat model of osteoporosis. *Br J Nutr* [Internet]. 2021 Dec 28 [cited 2022 Oct 14];126(12):1761–70. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114521000465/type/journal_article
661. Galanis D, Soultanis K, Lelovas P, Zervas A, Papadopoulos P, Galanos A, et al. Protective effect of *Glycyrrhiza glabra* roots extract on bone mineral density of ovariectomized rats. *BioMedicine* [Internet]. 2019 Jun [cited 2022 Oct 14];9(2):8. Available from: <https://biomedicine.edp-open.org/10.1051/bmdcn/2019090208>
662. Yousefzadeh N, Kashfi K, Jeddi S, Ghasemi A. Ovariectomized rat model of osteoporosis: a practical guide. *EXCLI J*. 2020;19:89–107.
663. Rocabado JMR, Kaku M, Nozaki K, Ida T, Kitami M, Aoyagi Y, et al. Response to Letter to the Editor: Concerns on modeling postmenopausal osteoporosis in young female rats. *J Orthop Surg Res* [Internet]. 2019 Dec [cited 2022 Oct 14];14(1):451. Available from: <https://josr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13018-019-1485-2>
664. Danielsen CC, Mosekilde L, Svenstrup B. Cortical bone mass, composition, and mechanical properties in female rats in relation to age, long-term ovariectomy, and estrogen substitution. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 1993 Jan [cited 2022 Oct 14];52(1):26–33. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00675623>
665. Gajos-Michniewicz A, Pawlowska E, Ochedalski T, Piastowska-Ciesielska A. The influence of follistatin on mechanical properties of bone tissue in growing mice with overexpression of follistatin. *J Bone Miner Metab* [Internet]. 2012 Jul [cited 2022 Oct 14];30(4):426–33. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00774-011-0347-8>
666. Boskey AL, Coleman R. Aging and bone. *J Dent Res*. 2010 Dec;89(12):1333–48.
667. Jones RC, Edgren RA. The effects of various steroids on the vaginal histology in the rat. *Fertil Steril*. 1973 Apr;24(4):284–91.
668. Saleh NermineK, Nassef NA, Shawky MK, Elshishiny MI, Saleh HA. Novel approach for pathogenesis of osteoporosis in ovariectomized rats as a model of postmenopausal osteoporosis. *Experimental Gerontology* [Internet]. 2020 Aug [cited 2022 Oct 14];137:110935. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0531556519308848>

669. Hohman EE, Weaver CM. A Grape-Enriched Diet Increases Bone Calcium Retention and Cortical Bone Properties in Ovariectomized Rats. *The Journal of Nutrition* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2022 Oct 14];145(2):253–9. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/145/2/253/4585700>
670. EPA US. Appendix A: Mammalian studies describing the effects of chemicals that disrupt the Estrogen signaling pathways. [Internet]. EPA US; 2013. Available from: https://www.epa.gov/sites/default/files/2016-01/documents/appendix_a_estrogen_7.1.pdf
671. Howdeshell KL, Peterman PH, Judy BM, Taylor JA, Orazio CE, Ruhlen RL, et al. Bisphenol A is released from used polycarbonate animal cages into water at room temperature. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2003 Jul [cited 2022 Oct 14];111(9):1180–7. Available from: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.5993>