

ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ – ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ – ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ ΑΘΑΝΑΣΙΑΔΗΣ

ΠΑΝΕΠ. ΕΤΟΣ 2018-2019

ΑΡΙΘΜ. ΔΙΔ. ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 3316

**ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΣΕ ΝΕΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΠΟΥ
ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ**

ΝΙΚΗΣ ΒΕΡΒΕΡΙΔΟΥ
ΙΑΤΡΟΥ
ΜΑΙΕΥΤΗΡΑ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2018

ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

ΚΟΣΜΗΤΟΡΑΣ ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΔΑΡΔΑΒΕΣΗΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΣΤΕΡΙΟΣ ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥ ΤΟΜΕΑ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΣΑΑΚ ΚΕΣΙΣΟΓΛΟΥ

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΔΑΥΙΔ ΡΟΥΣΣΟ, ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ, ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΒΑΒΙΛΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΒΑΒΙΛΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ ΑΘΑΝΑΣΙΑΔΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ ΜΑΜΟΠΟΥΛΟΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΓΟΥΛΗΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΕΛΕΝΗ ΜΠΙΛΗ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΣΟΛΑΚΙΔΗΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

«Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, δεν υποδηλοί αποδοχήν των γνώμων του συγγραφέως».

(Νόμος 5343/32, αριθμ. 202 § 2 και ν. 1268/82, αρθ. 50 § 8)

ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Στους αγαπημένους μου γονείς για την αγάπη και την συμπαράσταση
τους και σε όλους εκείνους που ήταν μαζί μου σε αυτό τον αγώνα...

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΟΣΤΕΟΛΟΓΙΑ

1.1. Εισαγωγή.....	13
1.2.Μικροσκοπική κατασκευή οστών.....	15
1.3.Μακροσκοπική κατασκευή οστών.....	17
1.4.Ποικιλίες οστών.....	19
1.5.Κατασκευή οστών.....	19
1.6.Διάπλαση των οστών.....	20
1.7.Αύξηση των οστών.....	21
1.8.Μεταβολισμός των οστών.....	21
1.9.Η φυσιολογία των οστών.....	23
1.10. Είδη κυττάρων.....	25
1.11. Φαινόμενο σύζευξης και οστεοπόρωσης.....	27
1.12.Ομοιοστασία του ασβεστίου.....	28
1.13.Οστική ανακατασκευή και οστεοπόρωση.....	29
1.14.Μεταβολές οστικής πυκνότητας με την ηλικία.....	32

2. ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ ΚΑΙ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ

2.1 Εισαγωγή.....	33
2.2 Ευαισθησία και ειδικότητα μιας μεθόδου.....	34
2.3 Διαγνωστική ακρίβεια ενός μηχανήματος μέτρησης.....	35
2.4 Αξιοπιστία in vivo μετρήσεων.....	35
2.5 Πλεονεκτήματα μεθόδου DEXA.....	36
2.6 Φυσικές αρχές όπου βασίζεται η μέθοδος DEXA.....	37

2.7. Κορυφαία οστική μάζα.....	37
2.8. Φυσιολογικός ρυθμός απώλεια οστού σε ενήλικες.....	38
2.9. Έκφραση αποτελεσμάτων μετρήσεων της BMD.....	38
2.10. Πότε μία μέτρηση θεωρείται παθολογική.....	39
2.11. Ποια είναι τα κριτήρια της παγκόσμιας οργάνωσης υγείας WHO για την οστεοπόρωση των γυναικών.....	40
2.12. Συσχέτιση μεταξύ δημιουργίας οστεοπορωτικών καταγμάτων και τιμών οστικής πυκνότητας με DEXA.....	40
2.13. Ενδείξεις DEXA.....	42
2.14. Δόση ακτινοβολίας εξεταζομένου DEXA.....	44
2.15. Μέτρηση της BMD στην ΟΜΣΣ.....	44
2.16. Αξιοπιστία φυσιολογικών τιμών.....	45
2.17. Περιορισμοί των μηχανημάτων DEXA.....	45
2.18. Τιμές BMD μεταξύ διαφορετικών μηχανημάτων.....	46
2.19. Σάρωση περισσότερων από μία περιοχών.....	48
2.20. Κλινική αξιολόγηση μετρήσεων BMD.....	48

3. ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗΣ

3.1. Εισαγωγή.....	53
3.2. Είδη και μέθοδοι αντισύλληψης.....	53
3.3. Φαρμακολογία.....	54
3.4. Κατάταξη των αντισυλληπτικών δισκίων.....	56
3.5. Μηχανισμός δράσης των αντισυλληπτικών δισκίων.....	56
3.6. Οφέλη από τη χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων.....	57
3.7. Κίνδυνοι από τη χρήση αντισυλληπτικών δισκίων.....	58
3.8. Οδηγίες από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας για χρήση αντισυλληπτικών δισκίων.....	60
3.9. Αντισυλληπτικά μόνο με προγεσταγόνα.....	60

3.10. Επίδραση της ορμονικής αντισύλληψης στην οστική πυκνότητα.....	61
3.11. Ανασκόπηση βιβλιογραφίας για την επίδραση της ορμονικής αντισύλληψης στην οστική πυκνότητα.....	63

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ – ΜΕΘΟΔΟΙ

4.1. Σκοπός.....	69
4.2. Ασθενείς.....	69
4.2.1. Τύπος μελέτης – Χρονικό διάστημα.....	69
4.2.2. Τόπος διεξαγωγής μελέτης.....	69
4.2.3. Κριτήρια εισαγωγής.....	70
4.2.4. Κριτήρια αποκλεισμού.....	70
4.2.5. Έγκριση μελέτης.....	71
4.2.6. Τρόπος τυχαιοποίησης.....	71
4.2.7. Χορήγηση φαρμάκου.....	71
4.2.8. Τρόπος υπολογισμού μεγέθους δείγματος.....	71
4.2.9. Καταγραφή στοιχείων γυναικών.....	72
4.2.10. Εξετάσεις που υποβλήθηκαν.....	72
4.3. Οργανολογία – μέθοδοι – επίπεδα έκθεσης ακτίνων Χ.....	73
4.4. Ποιοτικός έλεγχος και συνθήκες ασφαλούς λειτουργίας.....	76
4.5. Κλινικοί παράμετροι του μηχανήματος.....	76
4.6. Χαρακτηριστικά συστήματος ακτίνων Χ.....	77
4.7. Δόση ασθενούς.....	78
4.8. Στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων.....	78

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1. Τιμές BMD.....	79
5.2. Στατιστική Επεξεργασία Αποτελεσμάτων.....	84

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

6.1. Συζήτηση.....87

6.2. Συμπεράσματα.....89

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....92

ABSTRACT.....93

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....94

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η οστεοπόρωση είναι συστηματική νόσος των οστών και χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα και διαταραχή της αρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού. Αυτά έχουν ως επακόλουθο την αυξημένη ευθραυστότητα των οστών ώστε να γίνονται επιρρεπή σε κατάγματα. Ως οστική μάζα ορίζεται η περιεκτικότητα των οστών σε μεταλλικά άλατα και κυρίως σε άλατα ασβεστίου και φωσφόρου.

Η αρχιτεκτονική του οστού δεν είναι μετρήσιμη. Αντίθετα για τη μέτρηση της οστικής μάζας, αποκαλούμενης και οστικής πυκνότητας, υπάρχουν διάφορες τεχνικές. Η πλέον διαδεδομένη και η ακριβέστερη είναι αυτή που γίνεται με μηχανήματα απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακών φωτονίων που αναφέρονται χάριν συντομίας ως DEXA, από τα αρχικά των Αγγλικών λέξεων Dual Energy X Ray Absorptiometry

Μέχρι την ηλικία των 25 ετών ο ανθρώπινος οργανισμός αποκτά την μεγαλύτερη οστική μάζα που είναι δυνατό να επιτευχθεί στη διάρκεια της ζωής του, αποκαλούμενη ως κορυφαία οστική μάζα και η οποία θα παίξει σημαντικό ρόλο στην μελλοντική εμφάνιση οστεοπόρωσης.

Η χρήση αντισυλληπτικών είναι γνωστό ότι μεταβάλλει τις ορμόνες στο γυναικείο οργανισμό και θα μπορούσε να επιδρά στο σχηματισμό της οστικής μάζας.

Για το λόγο αυτό, σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η μελέτη και η εκτίμηση των ενδεχόμενων μεταβολών στην οστική πυκνότητα σε νεαρές γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά δισκία σε σύγκριση με αυτές που δεν λαμβάνουν αντισύλληψη. Στην προσιτή σε εμάς βιβλιογραφία δεν υπήρχε κάτι ανάλογο. Το σκεπτικό μας ήταν, ότι επειδή οι νεαρές γυναίκες από την ηλικία των 18 ετών λαμβάνουν συνήθως ορμονική αντισύλληψη ως μέτρο αποφυγής ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης, αυτό θα επιδρούσε σε μείωση ή εν γένει μεταβολή της οστικής πυκνότητάς τους με πιθανά επιβλαβή αποτελέσματα

Θεωρώ υποχρέωσή μου να ευχαριστήσω τον Καθηγητή της Μαιευτικής Γυναικολογίας κ. Δαυίδ Ρούσσο, Διευθυντή της Γ' Μαιευτικής –Γυναικολογικής Κλινικής του ΑΠΘ, για την ανάθεση του συγκεκριμένου θέματος και την συνεχή βοήθεια στην εκπόνηση της διατριβής.

Στον Καθηγητή Μαιευτικής –Γυναικολογίας κ. Δημήτριο Βαβίλη, μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου για την επίπονη προσπάθεια που κατέβαλε με τις συνεχείς διορθώσεις, παρατηρήσεις και συμβουλές του ώστε η διατριβή αυτή να λάβει ολοκληρωμένη μορφή.

Επίσης τον Ομότιμο Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας κ. Βασίλειο Καραγιάννη για τις συμβουλές και την αμέριστη συμπαράστασή του.

Τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ιατρικής Φυσικής κ. Αναστάσιο Σιούντα και την Ακτινοφυσικό, Δρ. κ. Ναυσικά Σερβιτζόγλου για την στατιστική επεξεργασία των μετρήσεων και την εξαγωγή των αντιστοίχων αποτελεσμάτων.

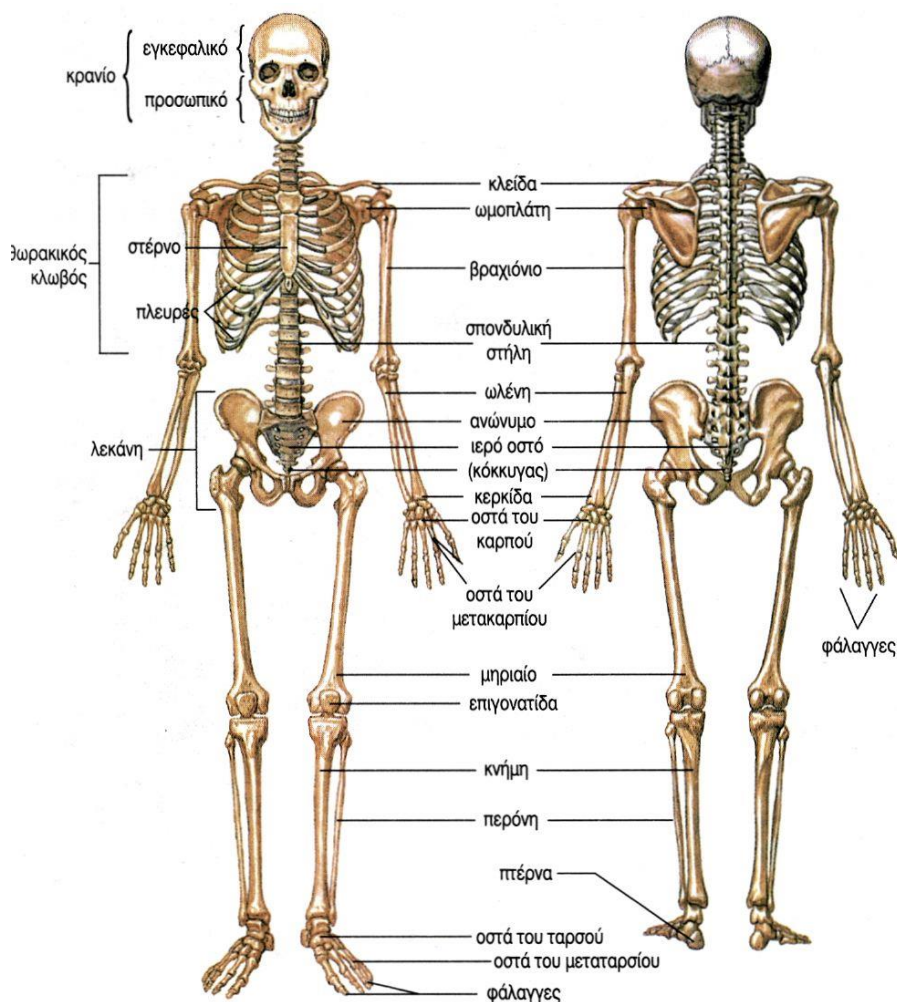
Την διευθύντρια του ακτινολογικού εργαστηρίου του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης κ. Ευθυμία Ζαφειριάδου και τα μέλη του εργαστηρίου της για την βοήθεια στη λήψη των μετρήσεων οστικής πυκνότητας

Τέλος, θερμές ευχαριστίες σε όλες τις νεαρές γυναίκες που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη. Χωρίς τη συμμετοχή τους η πραγματοποίηση της παρούσας διατριβής θα ήταν ανέφικτη.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΟΣΤΕΟΛΟΓΙΑ



Εικόνα 1.1. Ανθρώπινα οστά

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα οστά (Εικ. 1.1) χαρακτηρίζονται από έναν μεγάλο βαθμό στερεότητας και αντοχής και μικρό βαθμό ελαστικότητας. Η βασική λειτουργία τους είναι η στήριξη και η προστασία των σπλάχνων και των ζωτικών οργάνων που βρίσκονται εντός ειδικών κοιλότητων. Επίσης ο ρόλος τους είναι πολύ σημαντικός στο μεταβολισμό του

ασβεστίου, του οποίου αποτελούν τη σπουδαιότερη αποθήκη και πηγή για τις ανάγκες του οργανισμού.

Κατά τη διάρκεια της ζωής ενός οργανισμού ανακατασκευάζονται για να προσαρμοσθούν στις καινούριες μηχανικές συνθήκες λειτουργίας του.

Τα οστά αποτελούνται από δύο μέρη, το οργανικό και το ανόργανο.

Το 35% περίπου του οστού αποτελεί το οργανικό μέρος, ενώ το 65% αποτελείται από ανόργανα συστατικά.

A. Το οργανικό μέρος περιλαμβάνει:

- Τα κύτταρα του οστίτη ιστού.

- Τα κολλαγόνα ινίδια (πρωτεΐνες με μεγάλη περιεκτικότητα σε γλυκίνη, προζίνη, οξυπροζίνη).

- Τη θεμέλια ουσία (πρωτεΐνες: κυρίως πολυσακχαρίτες).

Τα κολλαγόνα ινίδια και η θεμέλια ουσία συνιστούν τη μεσοκυττάρια ουσία του οστίτη ιστού (Συμεωνίδης Π. 1984 Anthony L. Mescher 2015, William K. Ovalle, Patrick C. Nahirney 2011) .

Τα κύτταρα του οστίτη ιστού είναι οι οστεοβλάστες, τα οστεοκύτταρα και οι οστεοκλάστες. Το οστό συντίθεται από τους οστεοβλάστες, συντηρείται από τα οστεοκύτταρα και αποδομείται από τους οστεοκλάστες. Πρόκειται για μια σειρά κυττάρων συνδετικογενούς προέλευσης και ιδιάζουσας δυναμικότητας.

Οι οστεοβλάστες αποτελούν τα οστεοπαραγωγικά κύτταρα που παράγουν τη μεσοκυττάρια ουσία. Η τελευταία μετά την οστεοποίησή της περικλείει τους οστεοβλάστες που μετατρέπονται στη φάση αυτή σε οστεοκύτταρα. Τα οστεοκύτταρα δημιουργούν αποφυάδες που φέρονται μέσα στα οστικά σωληνάκια και έτσι επικοινωνούν μεταξύ τους. Τα κύτταρα αυτά δεν αποτελούν ανενεργά στοιχεία του οστού, αλλά συμμετέχουν ενεργά τόσο στο μεταβολισμό όσο και στην ομοίωση του ασβεστίου (Συμεωνίδης Π. 1984 Anthony L. Mescher 2015).

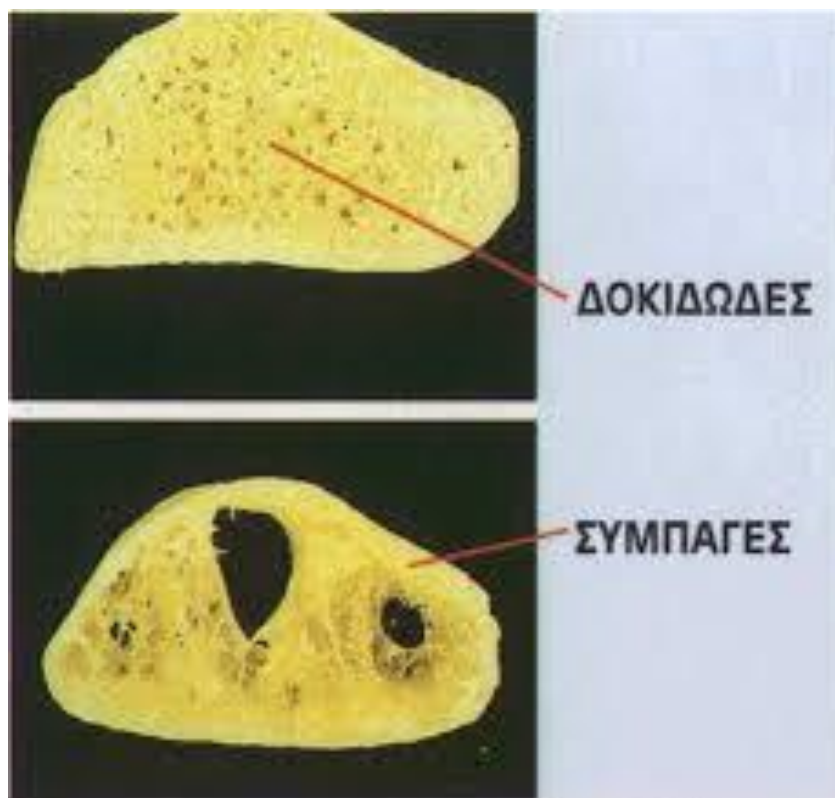
Οι οστεοκλάστες είναι πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα (με 2-60 πυρήνες) εξειδικευμένα στην απορρόφηση του οστίτη ιστού. Βρίσκονται σε θέσεις όπου γίνεται αποδόμηση του οστίτη ιστού και ενεργοποιούνται ύστερα από τη δράση της παραθορμόνης (PTH). (Συμεωνίδης Π. 1984 Anthony L. Mescher 2015).

Τα κολλαγόνα ινίδια παράγονται από τους οστεοβλάστες αλλά έχουν διαφορετική σύνθεση από τα ινίδια άλλων ιστών, γεγονός που καθιστά δυνατή την εναπόθεση σε αυτά αλάτων ασβεστίου. Η μεσοκυττάρια ουσία του οστίτη ιστού αποτελείται από οργανική και ανόργανη φάση. Η οργανική φάση ή οστεοειδές αποτελείται από θεμέλια ουσία και κολλαγόνες ίνες οι οποίες σχηματίζουν δεσμίδες από οστέινη ουσία, ενώ η ανόργανη κυρίως από άλατα ασβεστίου.

Τα ανόργανα συστατικά των οστών είναι κυρίως το φωσφορικό ασβέστιο (80-90%) υπό τη μορφή κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη, το ανθρακικό ασβέστιο (8-10%), το φθοριούχο και χλωριούχο ασβέστιο (0,5%), το φωσφορικό μαγνήσιο (1-2%) και τα αλκαλικά άλατα (2%). Τα συστατικά αυτά εμποτίζουν τη θεμέλια ουσία καθώς και τα κολλαγόνα ινίδια. (Συμεωνίδης Π. 1984)

1.2. ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΟΣΤΩΝ

Ο οστίτης ιστός ανάλογα με τη θέση των κυττάρων και της βασικής του οστικής ουσίας εμφανίζει δύο διαφορετικές τύπους (Εικ. 1.2). Ο πρώτος είναι ο συμπαγής ή φλοιώδης οστίτης ιστός και ο άλλος ο σπογγώδης ή δοκιδωτός οστίτης ιστός. Το 80% περίπου του σκελετού αποτελείται από φλοιώδη ιστό και το υπόλοιπο 20% από δοκιδωτό. Στον συμπαγή οστίτη ιστό η βασική του ουσία είναι ιδιαίτερα πυκνή και οι οστικές του δοκίδες έχουν τέτοια στενή επαφή μεταξύ τους, ώστε να σχηματίζουν ένα οστό παχύ, ομοιογενές και στέρεο. Στα συμπαγή οστά, κύτταρα και βασική ουσία έχουν μια συγκεκριμένη αρχιτεκτονική διάταξη.



Εικόνα 1.2. Οι δύο τύποι του οστίτη ιστού

Ιστολογικά, ο συμπαγής ιστός αποτελείται από τα συστήματα του HAVERS ή οστεώνες. Το σύστημα του HAVERS είναι ένας επιμήκης πόρος συνήθως παράλληλος προς τον επιμήκη άξονα του μακρού οστού, ο οποίος περιέχει ένα αρτηρίδιο και ένα φλεβίδιο (Εικ. 1.3). Ο πόρος του HAVERS αποτελεί τον άξονα γύρω από τον οποίο είναι διατεταγμένα κυκλοτερώς λέπια οστίτη ιστού κατά συμπαγή τρόπο, ώστε να μην υπάρχουν κενά μεταξύ τους (Anthony L. Mescher 2015).

Ο λεπιδωτός συμπαγής οστίτης ιστός είναι ο κανονικός ή ώριμος ιστός. Σε περίπτωση που ο οργανισμός επείγεται να εναποθέσει νέο οστίτη ιστό (όπως π.χ. στον πύρο ενός κατάγματος ή στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό) ο νεοσχηματιζόμενος συμπαγής ιστός δεν έχει τη λεπιδωτή ώριμη υφή, αλλά παρουσιάζεται μάλλον άμορφος και είναι μηχανικά κατώτερος. Ο άμορφος οστίτης ιστός, όταν επικρατήσουν φυσιολογικές συνθήκες, θα αντικατασταθεί από λεπιδωτό ιστό.

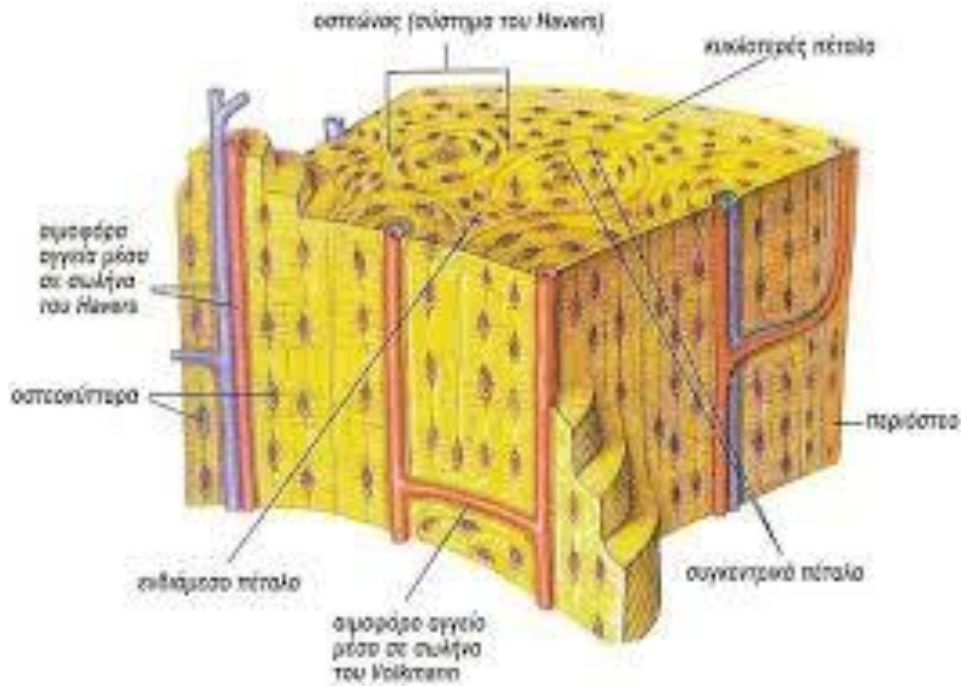
Ο συμπαγής ιστός παρουσιάζει τριών ειδών επιφάνειες:

1. Την περιοστική, η οποία χωρίζει την εξωτερική επιφάνεια του οστού από τα όργανα που το περιβάλλουν και η οποία καλύπτεται από το περιόστεο.

2. Την ενδοστική, που χωρίζει τον οστίτη ιστό από το περιεχόμενο του αυλού του μακρού οστού, το οποίο αποτελείται κυρίως από λίπος και λιγότερο από ερυθρό μυελό.

3. Τις επιφάνειες των πόρων του HAVERS, οι οποίες βρίσκονται μέσα στο φλοιό του οστού. (Συμεωνίδης Π. 1984)

Ο σπογγώδης οστίτης ιστός είναι λιγότερο πυκνός και επομένως πιο ελαφρύς. Δεν έχει σωλήνες του HAVERS. Οι οστικές δοκίδες είναι τοποθετημένες με τέτοιο τρόπο, ώστε μεταξύ τους να σχηματίζονται κοιλότητες στο εσωτερικό των οποίων υπάρχει ο ερυθρός μυελός, που παράγει τα ερυθρά αιμοσφαίρια του αίματος. Η μορφή του σπογγώδη οστίτη ιστού θυμίζει σπόγγο και από αυτό ακριβώς παίρνει και το όνομά του. Οι οστικές του δοκίδες έχουν συγκεκριμένη διάταξη, δηλαδή προσανατολισμένες έτσι ώστε να δέχονται το βάρος και τις μηχανικές πιέσεις κατά τον καλύτερο δυνατό τρόπο και είναι διατεταγμένες προς διάφορες κατευθύνσεις ανάλογα με τις μηχανικές ανάγκες κάθε οστού. (Συμεωνίδης Π. 1984 William K. Ovalle, Patrick C. Nahirney 2011).



Εικόνα 1.3. Απεικόνιση του οστού με το σύστημα του HAVERS

1.3. ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΟΣΤΩΝ

Μελετώντας την κατασκευή των οστών από έξω προς τα μέσα, διακρίνουμε το περίοστεο, την οστέινη ουσία(οι διάφορες μορφές οστίτη ιστού), τον μυελό των οστών, τα αγγεία, και τα νεύρα. (Συμεωνίδης Π. 1984) Αναλυτικότερα:

A. Το περίοστεο

Το περίοστεο είναι μία ινοελαστική μεμβράνη ή αλλιώς ένας υμένας, που περιβάλλει εξωτερικά ολόκληρο το οστό (διάφυση και επιφύσεις στα μακριά οστά), εκτός από τις αρθρικές χόνδρινες επιφάνειές του, δηλαδή σταματά ακριβώς στο όριο όπου αρχίζουν οι αρθρικές επιφάνειες. Βρίσκεται σε άμεση επαφή με το οστό και περιέχει πολλά αιμοφόρα αγγεία χορηγώντας στο οστό ένα μέρος από τα τροφοφόρα αγγεία του.

Στο μικροσκόπιο μοιάζει να σχηματίζεται από δύο στρώματα ή στιβάδες:

- Την έξω ή επιφανειακή στιβάδα (ινοελαστική) που περιέχει άφθονο ινώδη συνδετικό ιστό και σε αυτήν προσφύονται οι μύες και οι τένοντες. Φέρει αγγεία και νεύρα.
- Την έσω ή βαθύτερη στιβάδα (οστεογεννητική) στην οποία βρίσκονται οι οστεοβλάστες έτοιμοι να σχηματίσουν οστική ουσία (οστεογενετικό στρώμα του OLLIER).

B. Οστέινη ουσία

Η οστέινη ουσία αναφέρεται στις μορφές του οστίτη ιστού, το κομμάτι το οποίο αναπτύχθηκε προηγουμένως.

Γ. Μυελός των οστών

Στα επιμήκη οστά παρατηρείται επιμήκης κοιλότητα που καλείται μυελώδης αυλός και περιέχει τον μυελό του οστού. Μυελός των οστών συναντάται επίσης στις μυελοκυψέλες της σπογγώδους ουσίας των πλατέων και βραχέων οστών όπως και στις επιφύσεις των επιμήκων οστών. Είναι αιμοποιητικό όργανο το οποίο κατά την εμβρυική ζωή παράγει ερυθροκύτταρα. Στην εξωμήτριο ζωή παράγει ερυθροκύτταρα, αιμοπετάλια και κοκκώδη λευκοκύτταρα (ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα και βασεόφιλα). Ο μυελός των οστών ολόκληρου του σώματος έχει βάρος 1,5-3,5 κιλά. Σε ηλικία 20 ετών περίπου ο μυελός της διαφύσεως των επίμηκων οστών γίνεται ανενεργός, πλημμυρίζεται από λίπος και δεν μετέχει πλέον στην αιμοποίηση. Εξαιρέση αποτελούν η άνω μοίρα του βραχιονίου και του μηριαίου οστού, οι μυελοκυψέλες των σπονδύλων, του στέρνου, των πλευρών, των οστών της πυέλου, του κρανίου κ.τ.λ. όπου η αιμοποίηση λαμβάνει χώρα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής (Bloom W., 1975).

Γενικά, ο μυελός των οστών που επιτελεί την αιμοποίηση καλείται ερυθρός μυελός, ενώ ο ανενεργός καλείται λευκός μυελός. Στο στέρνο και μάλιστα σε άτομα προχωρημένης ηλικίας, υπάρχει πάντα μυελός των οστών σε ενεργεία.

Δ. Τα αγγεία

Η αιμάτωση των οστών προέρχεται:

- Από την τροφοφόρο αρτηρία του κάθε οστού που διακλαδίζεται συνήθως σε ανιόντα και κατιόντα κλάδο τροφοδοτώντας με αίμα κυρίως τον μυελό των οστών, και
- Από τα αγγεία που ξεκινούν από το περιόστεο και τροφοδοτούν κυρίως τις εξωτερικές στιβάδες των οστών. Οι φλέβες των οστών δεν ακολουθούν συνήθως την πορεία των αρτηριών, ενώ αμφισβητείται η ύπαρξη των λεμφικών αγγείων.

Η αιματική κυκλοφορία των οστών ελέγχεται από τρεις μηχανισμούς: νευρικό, ορμονικό και μεταβολικό. Τα συμπαθητικά αγγειοκινητικά νεύρα είναι πράγματι υπεύθυνα για την αιμάτωση του οστού.

Ένα χιλιοστό του χιλιοστού αδρεναλίνης μπορεί να ελαττώσει την κυκλοφορία του αίματος στα οστά πειραματόζωου. Ποιοτικές και ποσοτικές μελέτες δείχνουν, ότι οι αγγειοσυσπαστικές ορμόνες προκαλούν αγγειοκινητική αναστροφή στα αιμοφόρα αγγεία του οστού και ελαττώνουν τη ροή του αίματος.

Τέλος, σε ανάλυση αίματος από υπεραιμικό οστό διεπιστώθη αύξηση ιόντων Η, διτανθρακικού και διοξειδίου, και ελάττωση του O₂.

Ε. Τα νεύρα

Τα νεύρα των οστών βρίσκονται στο περίοστεο και συνοδεύουν την τροφοφόρο αρτηρία στο εσωτερικό του οστού. Είναι κυρίως νεύρα του συμπαθητικού καθώς και της " εν τω βάθει " αισθητικότητας. Αισθητικές ίνες πόνου στα οστά είναι αμφίβολο αν υπάρχουν, ενώ είναι βέβαιη η ύπαρξη τους στο περίοστεο.

1.4. ΠΟΙΚΙΛΙΕΣ ΟΣΤΩΝ

Τα οστά ανάλογα με το μήκος τους χωρίζονται σε μακρά (επιμήκη), πλατέα και βραχέα (μικρά). (Συμεωνίδης Π. 1984)

•Μακρά οστά (επιμήκη): Ονομάζονται τα οστά που έχουν δύο άκρα, τις επιφύσεις και μεταξύ των άκρων αυτών βρίσκεται το σώμα του οστού που ονομάζεται διάφυση. Μέσα στη διάφυση βρίσκεται μια σωληνωτή κοιλότητα που περιέχει τον μυελό των οστών και ονομάζεται μυελικός αυλός.

•Πλατέα οστά: Είναι τα οστά που παρουσιάζουν δύο επιφάνειες, χείλη και γωνίες. Τέτοια οστά είναι του κρανίου, της ωμοπλάτης κ.τ.λ.

•Βραχέα οστά: Τα βραχέα οστά έχουν περίπου ίσες και τις τρεις διαστάσεις τους, όπως π.χ. τα οστά του καρπού και οι σπόνδυλοι.

1.5. ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΟΣΤΩΝ

Η κατασκευή των μακρών οστών είναι διαφορετική στη διάφυση (σώμα) και στις επιφύσεις(άκρα):

•Η διάφυση (σώμα) των μακρών οστών σχηματίζεται από συμπαγή οστίτη ιστό ο οποίος παίρνει τη μορφή κυλίνδρου που περικλείει μια κοιλότητα. Η κοιλότητα αυτή στο κέντρο της που είναι ο μυελικός αυλός περιέχει τον μυελό των οστών, ο οποίος σε ηλικιωμένα άτομα είναι κίτρινος γιατί σχηματίζεται κυρίως από λιπώδη ιστό. Το πάχος αυτού του οστικού κυλίνδρου είναι σημαντικό για την αντοχή του οστού.

•Οι επιφύσεις(άκρα) σχηματίζονται από σπογγώδη οστίτη ιστό, ο οποίος στα διάκενα είναι γεμάτος από ερυθρό μυελό. Ενώ ένα πολύ λεπτό στρώμα από συμπαγή οστίτη ιστό περιβάλλει εξωτερικά τον σπογγώδη ιστό ως κάψα. Όμως οι αρθρικές επιφάνειες των επιφύσεων περιβάλλονται από χόνδρινο ιστό, που λέγεται αρθρικός χόνδρος.

Τα πλατέα και βραχέα οστά καλύπτονται εξωτερικά από ένα λεπτό στρώμα συμπαγούς οστίτη ιστού, ο οποίος περιβάλλει το σπογγώδη ιστό που υπάρχει εσωτερικά. Μέσα στα πλατέα οστά το στρώμα του σπογγώδους ιστού είναι πολύ λεπτό. Στα οστά του κρανίου ο συμπαγής οστίτης ιστός σχηματίζει δύο πλάκες, την εξωτερική και την εσωτερική, μεταξύ των οποίων βρίσκεται η διπλή, δηλαδή ο σπογγώδης ιστός.

1.6. ΔΙΑΠΛΑΣΗ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Τα οστά στο έμβρυο δεν αποτελούνται από την αρχή από οστέινη ουσία αλλά από μια ουσία συνδετικογενούς προέλευσης που σχηματίζει τον λεγόμενο υμενώδη σκελετό. Στη συνέχεια ο ιστός αυτός μετατρέπεται σε χόνδρινη ουσία και σχηματίζεται ο χόνδρινος σκελετός. Πιο συγκεκριμένα, η διάπλαση των οστών γίνεται συνήθως σε τρία στάδια: 1) το υμενώδες στάδιο, 2) το χόνδρινο και 3) το τελικό (ώριμο οστούν). (Συμεωνίδης Π. 1984) Εξαίρεση αποτελούν τα περισσότερα οστά του κρανίου και η κλείδα, που περνούν κατευθείαν από το υμενώδες στο τελικό στάδιο (υμενογενή οστά).

Ο χόνδρινος ιστός μετατρέπεται σε οστίτη ιστό μέσα από μία πολύπλοκη επεξεργασία, που σε γενικές γραμμές ακολουθεί την εξής διαδικασία:

Στο χονδρικό ιστό εισβάλλουν αιμοφόρα αγγεία, τα οποία συνοδεύονται από ειδικά κύτταρα τους χονδροκλάστες. Οι χονδροκλάστες προκαλούν διάλυση και εξαφάνιση του χόνδρινου ιστού και στις θέσεις που έχουν σχηματιστεί από την απορρόφηση του χόνδρινου ιστού, παράγεται οστέινη με την ενέργεια ειδικών κυττάρων, των οστεοβλαστών (Anthony L. Mescher 2015).

Η οστεοποίηση του χόνδρινου ιστού αρχίζει πάντοτε από συγκεκριμένες θέσεις για κάθε οστό, που λέγονται πυρήνες οστέωσης. Για τα μακρέα οστά υπάρχει ένας πυρήνας οστέωσης στη διάφυση και από ένας στις επιφύσεις. Οι πυρήνες οστέωσης εμφανίζονται σε κάθε οστό σε μια συγκεκριμένη ηλικία, ακόμα και μετά τον τοκετό και μέχρι το 20^ο έτος της ηλικίας. Γι' αυτό η ακτινολογική εξέταση του σκελετού του παιδιού βοηθά στον καθορισμό της οστικής του ηλικίας. Γνωρίζοντας λοιπόν, την κανονική ηλικία του παιδιού και συγκρίνοντας την με την οστική του ηλικία μπορεί ο γιατρός να διαγνώσει μια ασθένεια των οστών όπως: ραχίτιδα, φυματίωση κ.τ.λ.

Η υμενώδης οστεοποίηση χαρακτηρίζεται από την απουσία του σταδίου οστεοποίησης του χόνδρινου ιστού, διότι στα οστά αυτά απευθείας από το υμενώδες

στάδιο περνούμε στο τελικό στάδιο με παραγωγή οστέινης ουσίας από τους οστεοβλάστες.

1.7. ΑΥΞΗΣΗ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Η αύξηση των οστών σε μήκος και πάχος γίνεται με την εναπόθεση νέων στιβάδων πάνω στις προϋπάρχουσες.

• Αύξηση σε μήκος: Η ζώνη του χόνδρου, η οποία σε ένα μακρό οστό χωρίζει τον πυρήνα της διάφυσης από τους πυρήνες των επιφύσεων, ονομάζεται συζευκτικός ή αυξητικός χόνδρος (growth plate). Από τη θέση αυτή του αυξητικού χόνδρου πραγματοποιείται η αύξηση του οστού σε μήκος, με τον ακόλουθο τρόπο: τα τμήματα του συζευκτικού αυξητικού χόνδρου, που βρίσκονται σε επαφή από τη μία μεριά με τον πυρήνα της διάφυσης και από την άλλη με τον πυρήνα της επίφυσης, μετατρέπονται συνεχώς σε οστίτη ιστό. Αντίθετα, το κεντρικό του τμήμα παραμένει χόνδρινο και αναγεννάται συνεχώς με πολλαπλασιασμό των κυττάρων του. Ο αυξητικός χόνδρος παραμένει έτσι μέχρι το οστό να φτάσει στην τελική του ανάπτυξη. Τότε σταματάει η αναγέννησή του και οι πυρήνες οστέωσης της διάφυσης και της επίφυσης ενώνονται μεταξύ τους, με αποτέλεσμα την ολοκληρωμένη οστεοποίηση του αυξητικού χόνδρου. Έτσι ολοκληρώνεται η επιμήκυνση του οστού. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται συνήθως στην ηλικία 16-25 ετών. (Συμεωνίδης Π. 1984)

• Αύξηση σε πάχος: Η αύξηση σε πάχος επιτυγχάνεται χάρη στο περίοστεο που με το εσωτερικό του στρώμα, το οστεογενετικό, σχηματίζει διαδοχικά στρώματα οστού, τα οποία εναποτίθενται πάνω στα βαθύτερα στρώματα. Παράλληλα με τη διαδικασία αυτή το κέντρο της διάφυσης με τους οστεοκλάστες απορροφάται και εξαφανίζεται σχηματίζοντας το μυελικό σωλήνα (μακρά οστά). Ο σχηματισμός του μυελικού σωλήνα δίνει την απαραίτητη αντοχή στο οστό. (Συμεωνίδης Π. 1984)

1.8. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Ο μεταβολισμός των οστών εξαρτάται από διάφορους παράγοντες: τροφικούς, ορμονικούς και μηχανικούς.

- Οι τροφικοί παράγοντες είναι απαραίτητοι για τη σύνθεση του οργανικού υποστρώματος (λευκώματα, βιταμίνες-A και C, ζωτικότητα των οστεοβλαστών) και την οστεοποίησή του (Ca, P και βιταμίνης-D).

Η βιταμίνη D θεωρείται σήμερα ουσία που δρα ορμονικά. Διευκολύνει την απορρόφηση του Ca από τους νεφρούς και συμμετέχει στη φυσιολογική του εναπόθεση πάνω στο συζευκτικό χόνδρο και το οστεοειδές. Σε έλλειψη της παρουσιάζεται η παθολογική κατάσταση που ονομάζεται ραχιτισμός.

- Στους ορμονικούς παράγοντες περιλαμβάνονται: η αυξητική ορμόνη, η παραθορμόνη, η καλσιτονίνη, οι ορμόνες των γεννητικών αδένων (ανδρογόνα, οιστρογόνα), τα γλυκοκορτικοειδή και η θυροξίνη. (Schmidt R.F, Thews G. 1987)

Η αυξητική ορμόνη δρα πάνω στα χονδροκύτταρα του συζευκτικού χόνδρου και συντελεί στην κατά μήκος αύξηση των οστών με τη συνεργασία της θυροξίνης, ενώ οι γεννητικές ορμόνες αναστέλλουν την αύξηση και προκαλούν σύγκλιση του συζευκτικού χόνδρου.

Η δράση της παραθορμόνης συνίσταται στη διατήρηση του Ca και P του αίματος σε σταθερά επίπεδα. Αυτό γίνεται κυρίως με απελευθέρωση Ca από τα οστά και κατά δεύτερο λόγο με αύξηση της απορρόφησής του από το έντερο και της επαναπορρόφησής του από τα νεφρικά σωληνάκια. Ερέθισμα για την έκκριση της παραθορμόνης αποτελεί η ελάττωση του Ca του αίματος. Στα οστά η παραθορμόνη ενεργοποιεί τους οστεοκλάστες και τα οστεοκύτταρα, πράγμα που οδηγεί σε οστεόλυση. Η οστεόλυση που γίνεται με τη βοήθεια των οστεοκυττάρων (περιοστεοκυτταρική οστεόλυση), παρουσιάζεται, όπως διαπιστώθηκε πρόσφατα και σε μια ελάχιστη αύξηση της παραθορμόνης στο αίμα, πριν ακόμα ενεργοποιηθούν οι οστεοκλάστες (mini remodeling).

Η καλσιτονίνη είναι ορμόνη που εκκρίνεται από ορισμένα κύτταρα του θυροειδούς (κύτταρα C) στην περίπτωση που αυξάνεται το Ca του αίματος. Τότε αναστέλλοντας την οστεόλυση επαναφέρει το Ca στα φυσιολογικά του επίπεδα. Δρα ανταγωνιστικά ως προς την παραθορμόνη, μαζί με την οποία ρυθμίζει την ομοιόσταση του ασβεστίου.

Τα γλυκοκορτικοειδή αναστέλλουν την κατά μήκος αύξηση των οστών σε νεαρά άτομα, ενώ σε ενήλικες προκαλούν οστεοπόρωση λόγω αναστολής σύνθεσης των λευκωμάτων και κακής απορρόφησης του Ca από το έντερο, εξαιτίας ανταγωνιστικής δράσης προς τη βιταμίνη D.

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

Χωρίς να σχετίζεται με ορμονικούς παράγοντες είναι καλό σε αυτό το σημείο να γίνει αναφορά και στο ένζυμο φωσφατάση. Η αλκαλική φωσφατάση είναι ένζυμο που βρίσκεται στα οστά και χρησιμεύει για την καθήλωση του ασβεστίου και του φωσφόρου των οστών. Έχει την ιδιότητα να απελευθερώνει τη φωσφορική ρίζα από οργανικές φωσφορούχες ενώσεις. Αυτό γίνεται κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να υπάρχει στα οστά η ενδεδειγμένη αναλογία μεταξύ της φωσφορικής ρίζας και του ασβεστίου

- Οι μηχανικοί παράγοντες (συνολική μυών-κίνηση-βαρύτητα) είναι απαραίτητοι για τη μεταβολή του ανώριμου οστίτη ιστού σε ώριμο. Αυτό επιτυγχάνεται με συγκεκριμένο προσανατολισμό των οστικών πεταλίων και δοκίδων. Οι μηχανικοί παράγοντες είναι απαραίτητοι και για τη διατήρηση των αλάτων στα οστά ,σε αντίθετη περίπτωση έχουμε αφαλάτωσή τους λόγω ακινητοποίησης .Στη βρεφική ηλικία οι παράγοντες αυτοί καθορίζουν και το σχήμα των οστών. (Συμεωνίδης Π. 1984)

1.9. Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Με την ολοκλήρωση της ανάπτυξης των οστών τα οστά δεν παραμένουν σταθερά και αμετάβλητα. Είναι ένα συνεχώς μεταβαλλόμενο και ζωντανό όργανο (Lawrence G Raisz 1999). Ο ρόλος του ανθρώπινου σκελετού είναι να στηρίζει το ανθρώπινο σώμα, να προστατεύει τα εσωτερικά όργανα, να βοηθά στην πραγματοποίηση της κίνησης και να λειτουργεί ως αποθήκη του ασβεστίου και του φωσφόρου. Ο μυελός των οστών που βρίσκεται μέσα σε αυτά πραγματοποιεί την αιμοποίηση.

“Ομοιοστασία”, ονομάζεται η σωστή διαχείριση του ασβεστίου από τον ανθρώπινο οργανισμό και συμμετέχει σε πολλές ζωτικές λειτουργίες. Το ασβέστιο χρησιμοποιείται για τη λειτουργία: του νευρικού συστήματος, των γραμμωτών και λείων μυών του σώματος, στην καρδιακή λειτουργία ως ρυθμιστής συστολής της καρδιάς, στη λειτουργία των αιμοπεταλίων και την πήξη του αίματος. Η καρδιά μπορεί να σταματήσει να λειτουργεί σε περίπτωση έλλειψης ασβεστίου από το αίμα. Ο φώσφορος είναι ένα άλλο στοιχείο που υπάρχει στα οστά και είναι απαραίτητος γιατί συνεργάζεται με το ασβέστιο στη δόμησή τους. Έχει πολύτιμους βιολογικούς ρόλους γιατί συμμετέχει τόσο στην κατασκευή κυττάρων σε πολλές θέσεις και φάσεις, όσο και στη διακίνηση χημικών ουσιών μέσα και έξω από τα κύτταρα. Με τη βοήθεια του φωσφόρου επιτυγχάνεται η χρήση της ενέργειας από τα κύτταρα συμμετέχοντας στο βιολογικό σχηματισμό καυσίμων στον οργανισμό. Έτσι ο οστίτης ιστός που περιέχει το ασβέστιο και το φώσφορο θα πρέπει να προσαρμόζεται

συνεχώς στις ανάγκες του σώματος (π.χ. στη στήριξη του σώματος) και να παρακολουθεί στενά την προσφορά και τη ζήτηση του ασβεστίου και του φωσφόρου. Τα οστά συνεχώς αποδομούνται και επαναδομούνται, ανανεωμένα διαρκώς και προσφέροντας τα υλικά τους για την εύρυθμη λειτουργία του οργανισμού (π.χ. οστική ανακατασκευή ή οστική ανακύκλωση). Αυτή η οστική ανακατασκευή είναι απαραίτητη τόσο για την ισορροπία του ασβεστίου στο αίμα όσο και για την καλή συντήρηση του σκελετού και των μηχανικών του ιδιοτήτων όπως: οστική αντοχή.

Υπάρχουν πολλές καταστάσεις που επιβαρύνουν και καταπονούν το σκελετό. Η αυξομείωση του σωματικού βάρους, η έλλειψη της βαρύτητας όπως στην περίπτωση των αστροναυτών, η άσκηση, η παρατεταμένη ακινησία και τέλος τα μικροσκοπικά κατάγματα. Όλες αυτές οι καταστάσεις ενεργοποιούν τον οργανισμό να αντιδράσει κατά περίπτωση, εξασφαλίζοντας τις καλύτερες μηχανικές ιδιότητες του οστού.

Η οστική ανακατασκευή αφορά και τα δύο είδη οστίτη ιστού, τον συμπαγή (80%) και τον σπογγώδη ιστό (17%). Οι δυο διαφορετικοί τύποι εξυπηρετούν τις ανάγκες του ανθρώπινου σκελετού. Ο συμπαγής ιστός (π.χ. μακρά οστά) έχει διαφορετικές ιδιότητες και λειτουργίες. Εξυπηρετεί την πραγματοποίηση κίνησης στο σώμα με τη μορφή οστικού μοχλού και με τη μυϊκή δύναμη εφαρμοζόμενη σε αυτό. Αντέχει σε δυνάμεις έλξεων, κάμψεων και ροπής. Η λειτουργία του σπογγώδη είναι η κατά μήκος μεταφορά δυνάμεων και η απορρόφηση κραδασμών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα η λειτουργία των σπονδύλων που σηκώνουν το βάρος του σώματος και αμβλύνουν τους κραδασμούς που δέχεται αυτό.

Οι διαφορετικές λειτουργίες στους δύο τύπους ιστών, κάτω από μικροσκοπική εξέταση παρουσιάζουν θεμελιώδεις ομοιότητες. Αποτελούνται από μεσοκυττάρια ουσία και κύτταρα. Η λειτουργία των κυττάρων αυτών είναι η οικοδόμηση, η αποδόμηση και συντήρηση του οστικού ιστού.

- Στο σπογγώδη ιστό η μεσοκυττάρια ουσία αποτελείται από τρισδιάστατα οστικά πέταλα που ονομάζονται οστεοδοκίδες.
- Στον συμπαγή ιστό η θεμέλια ουσία είναι πραγματικά συμπαγής και διατεταγμένη σε ομόκεντρα πέταλα (μοιάζει με κομμένο κορμό δέντρου) και διαπερνάται από αγγεία και νεύρα (σύστημα από σωληνίσκους = σύστημα Havers).

Τα κύτταρα που παίζουν το ρόλο στη δόμηση, αποδόμηση και συντήρησης της μεσοκυττάριας ουσίας είναι τριών ειδών:

1. οι οστεοβλάστες,
2. οι οστεοκλάστες
3. οι οστεοκύτταρα.

1.10. ΕΙΔΗ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Οστεοκλάστες Αποδόμηση οστικών κυττάρων

Οστεοβλάστες Οικοδόμηση οστικών κυττάρων

Οστεοκύτταρα Είναι οστεοβλάστες που εγκλωβίστηκαν έχοντας γύρω τους μεσοκυττάρια ουσία και πραγματοποιούν μικροεργασίες για την μεσοκυττάρια ουσία που τους περιβάλλει. (Anthony L. Mescher 2015)

Οι οστεοκλάστες και οι οστεοβλάστες συναντώνται σε κάθε ελεύθερη επιφάνεια του οστού (εσωτερική ή εξωτερική). Στον σπογγώδη ιστό ελεύθερες επιφάνειες είναι οι μεσοτοιχίες που δημιουργούνται από οστεοδοκίδες που αλληλοδιαιρούνται τέμνοντας η μια την άλλη. Στο φλοιώδη ιστό τέτοιες επιφάνειες είναι η εξωτερική επιφάνεια των οστών κάτω από περίοστεο και τα τοιχώματα των σωληνίσκων HAVERS. (Anthony L. Mescher)

Η μεσοκυττάρια ουσία αποτελείται και από οργανικό και από ανόργανο μεταλλικό στοιχείο. Το οργανικό στοιχείο είναι η θεμέλια ουσία (20%), και το ανόργανο υλικό (80%) αποτελείται από κρυστάλλους υδροξυαπατίτη, οι οποίοι σχηματίζονται από ασβέστιο και φώσφορο σε συγκεκριμένη αναλογία και διάταξη μορίων. Η θεμέλια ουσία που αποτελείται από κολλαγόνο δίνει στα οστά τις ελαστικές τους ιδιότητες. Ταυτόχρονα αποτελεί και τη βάση πάνω στην οποία χτίζονται οι κρύσταλλοι του υδροξυαπατίτη, προσδίνοντας έτσι στα οστά τη σκληρότητα και την αντοχή τους. Άλλα στοιχεία που υπάρχουν στον οστίτη ιστό είναι το μαγνήσιο, το νάτριο, το φθόριο και το νερό.

Οι οστεοβλάστες παράγουν οστό (μεσοκυττάρια ουσία). Δημιουργούν αρχικά τη θεμέλια ουσία από κολλαγόνο και πάνω σε αυτή οικοδομούνται οι κρύσταλλοι του υδροξυαπατίτη. Η θεμέλια ουσία που δεν έχει επενδυθεί από κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη, ονομάζεται **οστοειδές** ή **προοστούν**. Η εναπόθεση των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη γίνεται με την βοήθεια του ενζύμου αλκαλική φωσφατάση.

Σε κάποια στιγμή ο οστεοβλάστης εγκλωβίζεται μέσα στην θεμέλια ουσία που παράγει και επικοινωνεί με τους άλλους οστεοβλάστες και με τους σωληνίσκους μέσω πολύ λεπτών διαύλων. Τότε ονομάζεται **οστεοκύτταρο**. Τα οστεοκύτταρα αποτελούν το 95% των κυττάρων που έχει ο οστίτης ιστός. Οι οστεοκλάστες έχουν σαν έργο τους την αποσύνθεση της μεσοκυττάριας ουσίας, η διάσπαση της οποίας γίνεται με τη βοήθεια ενζύμων και ουσιών και ελευθερώνονται ταυτόχρονα ασβέστιο και φώσφορος με τα παραπροϊόντα της διάσπασης του κολλαγόνου. Η υδροξυπολίνη είναι ένα από τα προϊόντα της διάσπασης του κολλαγόνου, η οποία αποβάλλεται με τα ούρα. Είναι ένας καλός δείκτης αξιολόγησης της δραστηριότητας

των οστών ιδιαίτερα σε εκτιμήσεις ατόμων που σχετίζονται με την οστεοπόρωση (Ducy P., 2000; Puzas J.E., 2006).

Σύμφωνα με τα παραπάνω, το υλικό που μας ενδιαφέρει είναι η μεσοκυττάρια ουσία. Τα εργαλεία παραγωγής και αποικοδόμησης είναι οι οστεοβλάστες και οι οστεοκλάστες. Το έναυσμα για τη διαδικασία γίνεται είτε λόγω έλλειψης ασβεστίου ή λόγω μεταβολών στη μηχανική φόρτιση των οστών. Ο τρόπος για τις λειτουργίες αυτές δεν είναι τυχαίος τόσο στην διαδικασία όσο στην επιλογή του τμήματος που θα πραγματοποιηθεί.

Υπάρχει πάντα ένα κυτταρικό πρωτόκολλο, κάτι σαν κανονισμός λειτουργίας που ονομάζεται **“φαινόμενο σύζευξης”**. Σύμφωνα με τη διαδικασία αυτή οι λειτουργίες των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών, δεν είναι ανεξάρτητες αλλά συνδέονται αυστηρά ώστε να υπάρχει μια ισορροπία μεταξύ εναπόθεσης οστού και απορρόφησης οστού. Δηλαδή προηγείται η αποδόμηση και έπεται πάντα η σύνθεση. Ανάμεσα σε αυτές τις δυο λειτουργίες υπάρχει μια εναρμόνιση, έτσι ώστε να μην υπάρχει άναρχη αποσύνθεση ή σύνθεση οστού, γεγονός που θα έχει ολέθριες συνέπειες για την αντοχή και σταθερότητα του οστού.

Το **φαινόμενο της σύζευξης**, με το οποίο γίνεται η οστική ανακατασκευή, ολοκληρώνεται από μια σειρά φάσεων. Αρχικά είναι η **φάση της ηρεμίας** κατά την οποία δεν υπάρχουν ούτε οστεοκλάστες, ούτε οστεοβλάστες στις ελεύθερες επιφάνειες του οστίτη ιστού. Ακολουθεί η **φάση της ενεργοποίησης** που προκαλείται από φυσικοχημικά και ορμονικά ερεθίσματα με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών. (Mundy GR, 1996; Teitelbaum SL, 2000). Στη συνέχεια γίνεται η **απορρόφηση του οστού** και η **αποκοπή των οστεοκλαστών** (κυτταρικός θάνατος). Στα κενά που υπάρχουν τώρα εμφανίζονται οι οστεοβλάστες και αρχίζουν την παραγωγή του προ-οστού (οστοειδές). Στο προ-οστό εναποθέτονται κρύσταλλοι του υδροξυαπατίτη και ασβεστοποιείται. Το οστό είναι έτοιμο τώρα και ίσο σε ποσότητα με αυτό που απορροφήθηκε. Μετά ακολουθεί η **φάση της ηρεμίας**. (Lee SK, 1999).

Η οστική κατασκευή δεν γίνεται ταυτόχρονα σε όλα τα τμήματα του σκελετού. Ο σκελετός χωρίζεται σε ανεξάρτητες βασικές κατασκευαστικές μονάδες οι οποίες είναι τα συστήματα Havers για τα **συμπαγή** οστά και οι οστεοδοκίδες για τα **σπογγώδη**. Δεν υπάρχει ταυτόχρονη ενεργοποίηση των συστημάτων αυτών, όταν όμως ενεργοποιηθούν θα γίνει σύμφωνα με το φαινόμενο της σύζευξης και τότε ονομάζονται **βασικές μεταβολικές ομάδες** (Kong YY, 1999).

1.11. ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΣΥΖΕΥΞΗΣ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

- **Η φάση της ηρεμίας** (δεν υπάρχουν οστεοκλάστες και οστεοβλάστες στις ελεύθερες επιφάνειες του οστίτη ιστού)
- **Η φάση της ενεργοποίησης** (ενεργοποίηση των οστεοκλαστών)
- **Η φάση της απορρόφησης** του οστού και η αποκοπή των οστεοκλαστών (κυτταρικός θάνατος)
- **Παραγωγή του προ-οστού** (οστοειδές)
- **Εναπόθεση κρυστάλλων** του υδροξυαπατίτη & ασβεστοποίηση (το οστό είναι έτοιμο)
- **Φάση της ηρεμίας.**

Όταν διαταραχθεί η ισορροπία που υπάρχει στο φαινόμενο της σύζευξης υπάρχει μια ανισορροπία μεταξύ της εναπόθεσης οστικού ιστού και της καταστροφής του (Eriksen E.F., 2010). Συνήθως κατά την άνιση αυτή λειτουργία πάντα υπάρχει έλλειμμα στην ποσότητα εναπόθεσης οστικού ιστού, δηλαδή δεν υπάρχει πλήρης κάλυψη του ιστού που έχει αποδομηθεί. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το οστό να "αδειάζει" σιγά -σιγά , να ελαττώνεται η πυκνότητά του με αποτέλεσμα την εμφάνιση οστεοπόρωσης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η διαταραχή της απορρόφησης γίνεται κατευθυνόμενα και ελεγχόμενα είτε επειδή υπάρχει έλλειψη στην πρόσληψη ασβεστίου είτε για λόγους μηχανικούς. Η γρήγορη όμως αντιδραστική απορρόφηση, ακολουθείται αργότερα από βραδύτερη διαδικασία εναπόθεσης.

Όταν η πρόσληψη ασβεστίου δεν αποκαθίσταται ή για κάποιους λόγους, υπάρχει παθολογική ενεργοποίηση των οστεοκλαστών χωρίς τέλος (**φαινόμενο αποσύζευξης**) ή η λειτουργία των οστεοβλαστών είναι ανεπαρκής έχουμε ως συνέπεια έχουμε την απώλεια οστικής μάζας (Lawrence G. Raisz). Η μηχανική φόρτιση ή αποφόρτιση είναι ένα από τα ερεθίσματα που εκκινούν το μηχανισμό της ανακατασκευής. Και οι δύο αυτές καταστάσεις προκαλούν στο οστό εντοπισμένες φυσικές και βιοχημικές αλλαγές που ενεργοποιούν την ανακατασκευή του. Όταν η φόρτιση είναι πάνω από ένα ειδικό όριο για κάποια περιοχή, η οστική ανακατασκευή αυξάνει τελικά την οστική μάζα στην περιοχή αυτή. Όταν η φόρτιση πέφτει κάτω από αυτό το όριο, η οστική μάζα ελαττώνεται λόγω παρατεταμένης απορρόφησης. Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι η αύξηση της οστικής μάζας προκαλείται σε αθλητές ή σε άτομα με χειρωνακτική εργασία που ο σκελετός τους υφίσταται έντονες και επαναλαμβανόμενες φορτίσεις, ενώ αντίθετα σε ένα καθιστικό τρόπο ζωής, χωρίς

φυσική δραστηριότητα, η παρατεταμένη κλινήρης κατάσταση έχει σαν αποτέλεσμα την απώλεια οστικής μάζας.

Για τους παραπάνω λόγους λοιπόν, η άσκηση θεωρείται πολύ σημαντική για την πρόληψη της οστεοπόρωσης.

1.12. ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Η πρόληψη του ασβεστίου στον ανθρώπινο οργανισμό γίνεται με την τροφή. Αρχικά το ασβέστιο απορροφάται στα πρώτα τμήματα του λεπτού εντέρου και από εκεί ένα μέρος του χρησιμοποιείται για την αποκατάσταση της ισορροπίας στο αίμα και ότι περισσεύει φτάνει στα οστά. Στα οστά βρίσκεται σε δύο μορφές: στην μια μορφή κατακάθεται μαζί με φώσφορο ως άμορφο φωσφορικό ασβέστιο και ως κρυσταλλικό με τη μορφή του υδροξυαπατίτη, ο οποίος οικοδομείται πάνω στη θεμέλια ουσία δημιουργώντας έτσι τη μεσοκυττάρια ουσία. Αυτή είναι η διαδικασία αποθήκευσης του ασβεστίου για πιθανή διατροφική έλλειψή του.

Δεν γίνεται η απορρόφηση όλου του ασβεστίου που τρώμε, αλλά μόνο ένα ποσοστό το οποίο έχει σχέση με την έλλειψη του οργανισμού σε αυτό. Η βιταμίνη D δρα συνεργικά στην απορρόφηση του ασβεστίου και μάλιστα με τον ενεργό μεταβολίτη της την $1,25 (OH)_2D_3$.

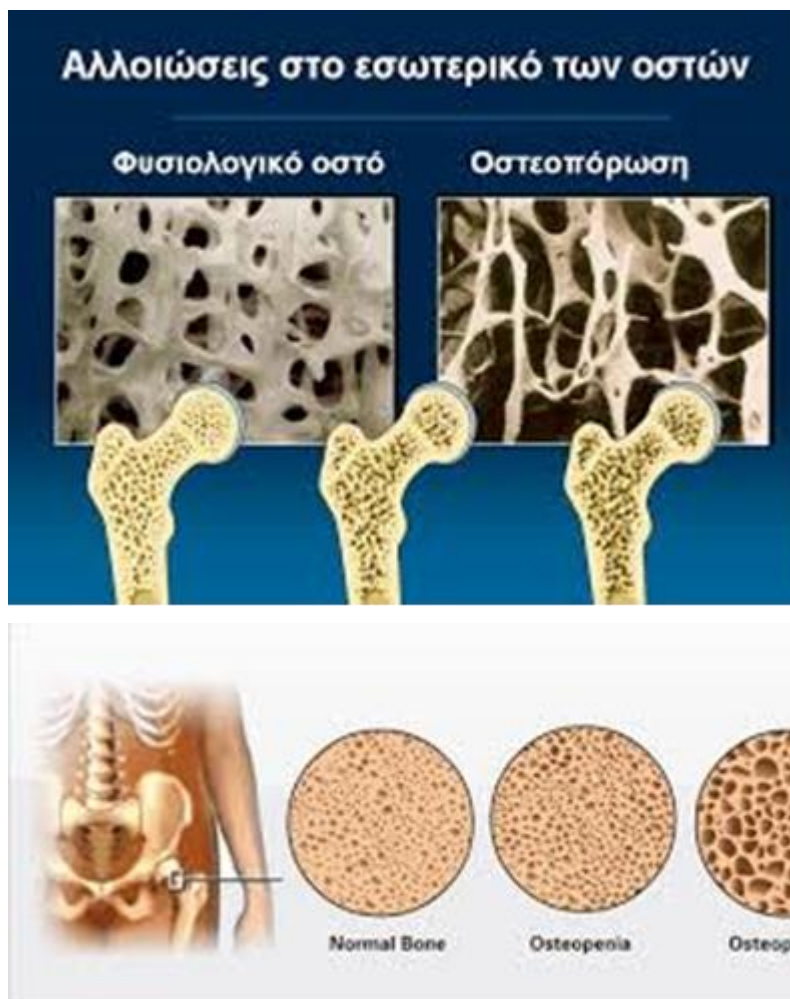
Το ασβέστιο που δεν απορροφάται από το έντερο αποβάλλεται με τα κόπρανα. Από αυτό που απορροφήθηκε στο αίμα και αυτό που βρίσκεται στην αποθήκη των οστών, μια μεγάλη ποσότητα διηθείται στα ούρα και επαναπορροφάται, ενώ ένα ποσοστό αποβάλλεται από αυτά.

Συμπερασματικά οι παράγοντες που παίζουν ρυθμιστικό ρόλο την ομοιοστασία του ασβεστίου είναι η βιταμίνη D, η παραθορμόνη, η καλσιπονίνη, τα οιστρογόνα, οι θυρεοειδικές ορμόνες, η αυξητική ορμόνη, τα κορτικοειδή. (Schmidt R.F, Thews G. 1987)

1.13. ΟΣΤΙΚΗ ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

Η διακοπή ενός κύκλου ανακατασκευής σε οποιαδήποτε φάση θα οδηγήσει σε οστική απώλεια. Υπό κανονικές συνθήκες, το νεοπαραχθέν οστό είναι ακριβώς ίσης ποσότητας, ίδιας ποιότητας και ίδιας αρχιτεκτονικής με το παλιό που απορροφήθηκε (Eriksen E. F.2010).

Στην πραγματικότητα αυτό συμβαίνει μόνο σε μη αναπτυσσόμενους νεαρούς ενήλικες. Στους ηλικιωμένους το ποσό αυτού του νέου οστού είναι λιγότερο από αυτό που απορροφήθηκε, με αποτέλεσμα τη βαθμιαία μείωση της οστικής μάζας και την δημιουργία οστεοπόρωσης (Εικ. 1.4).



Εικόνα 1.4. Απεικόνιση οστών (φυσιολογικό, οστεοπενικό, οστεοπορωτικό)

Η οστεοπόρωση, αυτή η επίκτητη γενικευμένη σκελετική νόσος στους ηλικιωμένους, δεν είναι παρά μόνο μια διαταραχή της ανακατασκευής και οφείλεται στο γεγονός ότι οι οστεοβλάστες δεν γεμίζουν πλήρως τις νεοδημιουργηθείσες κοιλότητες από τους οστεοκλάστες. Κατά συνέπεια, κατανόηση της αιτιοπαθογένειας

της οστεοπενίας των ηλικιωμένων απαιτεί πληρέστερη γνώση του μηχανισμού οστικής ανακατασκευής (REMODELLING). Στο **φλοιώδες** οστό η οστική απορρόφηση ισορροπείται από την οστική παραγωγή. Η μείωση του πάχους του φλοιού οφείλεται σε ενδοοστική απορρόφηση. Στο **δοκιδώδες** οστό η παραγωγή δεν μπορεί να αντισταθμίσει την οστική απορρόφηση και παρατηρείται λέπτυνση και αραίωση των δοκίδων. Οστική απώλεια έχουμε όταν οι οστεοκλάστες δημιουργούν κοιλότητες μεγαλύτερες ή βαθύτερες από τις κανονικές, όταν οι οστεοβλάστες αδυνατούν να γεμίσουν τις κανονικές ή όταν συμβαίνουν και τα δύο (σε ασθενείς με οστεοπόρωση υπάρχουν και οι δύο διαταραχές). Η αύξηση της οστικής ανανέωσης από μόνη της π.χ. σε νέα άτομα με υπερθυρεοειδισμό, προκαλεί μικρή οστική απώλεια. Όταν όμως η οστική απορρόφηση υπερβαίνει την οστική παραγωγή, η αύξηση της οστικής ανανέωσης αυξάνει την οστική απώλεια, ενώ η μείωση της οστικής ανανέωσης μειώνει την οστική απώλεια (Eriksen E. F. 2010). Η ανισορροπία μεταξύ οστικής απορρόφησης και οστικής παραγωγής η οποία προκαλείται από αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα, όπως συμβαίνει στην περίοδο αμέσως μετά την εμμηνόπαυση, είναι πιο καταστροφική από την άποψη της δομής του οστού, από ότι αυτή που οφείλεται σε μειωμένη οστεοβλαστική δραστηριότητα, όπως συμβαίνει κατά τη φάση της βραδείας οστικής απώλειας λόγω γήρατος. Υπερβολική οστεοκλαστική δραστηριότητα μπορεί να οδηγήσει στη διάτρηση και στην απώλεια ολόκληρων δοκίδων στο δοκιδώδες οστό έτσι ώστε η επακόλουθη φάση της οστικής παραγωγής να εξαλείφεται. Οι οστεοβλάστες δεν έχουν έδαφος για να παράγουν οστεοειδές. Αντίθετα, η μείωση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας οδηγεί μόνο σε λέπτυνση των δοκίδων.

Η ανακατασκευή του οστού ελέγχεται από διάφορες συστηματικές ορμόνες και τοπικούς παράγοντες. Ενεργοποιητές της οστικής ανακατασκευής και επομένως της οστικής απορρόφησης είναι η παραθορμόνη (PTH), οι προσταγλανδίνες της σειράς "E", ο ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης D και η θυρεοειδική ορμόνη. Οι κυτταροκίνες έχει αποδειχθεί επίσης ότι επηρεάζουν την οστική ανακατασκευή. Η ιντερλευκίνη 1 και 6 διεγείρουν την οστική απορρόφηση. Αντίθετα, οι ιντερφερόνες αναστέλλουν την οστική απορρόφηση. Άλλοι αναστολείς της οστικής απορρόφησης είναι η καλσιτονίνη, τα οιστρογόνα και ίσως και άλλες ορμόνες του φύλου (Lawrence G. Raisz, 1999).

Παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν την οστεοβλαστική δραστηριότητα είναι οι αυξητικοί παράγοντες οι οποίοι προέρχονται από τα οστά, η ινσουλίνη, οι σωματομεδίνες, οι προσταγλανδίνες σε χαμηλή συγκέντρωση και ίσως η τεστοστερόνη και η προγεστερόνη. Ο ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης D θεωρείται ένας ουσιώδης παράγοντας, ο οποίος προάγει την απορρόφηση του ασβεστίου από

το έντερο, που εκτός από την ενεργοποίηση της οστικής απορρόφησης, μπορεί επίσης να ασκεί μια αναβολική δράση επί των οστεοβλαστών. Επιστημονικές μελέτες επισημαίνουν ότι οι φυσικές παραμορφώσεις των οστών μεταβάλλουν, ίσως, τα τοπικά επιφανειακά ηλεκτρικά φορτία και προάγουν την τοπική παραγωγή προσταγλανδινών, γεγονός που μπορεί να διεγείρει τους οστεοβλάστες. Ποικίλες μορφές ηλεκτρικών ερεθισμάτων εφαρμόζονται στα οστά για να βοηθήσουν στην πώρωση των καταγμάτων. Τα κορτικοειδή σε φαρμακολογικές δόσεις αναστέλλουν τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών.

1.14 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ

Η οστική μάζα και κατ' επέκταση η αντοχή των οστών μεταβάλλεται σημαντικά κατά τη διάρκεια της ζωής. Η οστική μάζα αυξάνει κατά τη διάρκεια ανάπτυξης και συνεχίζει να αυξάνει ακόμη κι όταν η ανάπτυξη σε ύψος σταματά, φτάνοντας στη μέγιστη ή κορυφαία οστική μάζα στην ηλικία των 25-30 ετών, κυρίως για το **δοκιδώδες οστό (σπόνδυλοι)** και των 35-40 ετών, κυρίως για το **φλοιώδες οστό (μηριαίο)**. Μετά την ωρίμανση του σκελετού αρχίζει η απώλεια οστικής μάζας και συνεχίζει μέχρι την ηλικία των 85-90 ετών.

Η απώλεια οστικής μάζας σ' όλη τη διάρκεια της ζωής κυμαίνεται από 20-30% για τους άνδρες και πάνω από 45-50% για μερικές γυναίκες. Αυτή η μείωση της οστικής μάζας με την ηλικία αποδίδεται σε ανισορροπία κατά την οστική ανακατασκευή, η οποία αν και είναι ελάχιστη για κάθε εστία ανακατασκευής, λειτουργεί αθροιστικά και γενικευμένα σε όλο το σκελετό. Η ετήσια απώλεια οστικής μάζας είναι σχεδόν 1%. Οι γυναίκες παρουσιάζουν μια επιτάχυνση της απώλειας οστικής μάζας της τάξεως του 2-3% ετησίως, η οποία αρχίζει κατά την περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο και συνεχίζεται 5-10 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση. Η επιτάχυνση αυτή συνοδεύεται από αυξημένο ρυθμό ανανέωσης των οστών προκαλούμενη από τη μετεμμηνοπαυσιακή έκπτωση παραγωγής οιστρογόνων και πιθανόν άλλων ορμονών, όπως προγεστερόνης. Ο ρυθμός απώλειας δοκιδώδους οστού υπερβαίνει εκείνη του φλοιώδους οστού μετά την εμμηνόπαυση.

Είναι προφανές ότι η μείωση της οστικής μάζας που σχετίζεται με την ηλικία, η μετεμμηνοπαυσιακή επιτάχυνση απώλειας οστικής μάζας και η ευπάθεια της οστικής ανακατασκευής για ομοιοστατικές απαιτήσεις, συνδυάζονται για να επηρεάσουν το ποσό της οστικής μάζας σε κάθε δεδομένη στιγμή και προσδιορίζουν το μέγεθος της οστικής απώλειας, και κατά συνέπεια της οστεοπόρωσης. Ο κίνδυνος για κατάγματα αντανakλάται απ' αυτά τα φαινόμενα .(Mazess, 1991)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ ΚΑΙ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ

2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια αναπτύχθηκε πλήθος μεθόδων για τη μέτρηση της οστικής μάζας (Cummings et al., 1993; Genant et al., 1996). Σήμερα, οι τεχνικές που έχουν επικρατήσει είναι αυτές που χρησιμοποιούν φωτόνια διπλής δέσμης (Dual Energy XRay Absorptiometry, DEXA). Στο περιθώριο των μεθόδων μέτρησης βρίσκονται πλέον η απορρόφηση φωτονίων με μονοενεργειακά ή διπλοενεργειακά φωτόνια εκπεμπόμενα από ραδιενεργό πηγή (Single ή Dual Photon Absorptiometry, SPA ή DPA) και η κλασσική ποσοτική αξονική τομογραφία (QCT). Οι πρώτες αντιμετώπισαν εγγενή προβλήματα από την ύπαρξη ραδιενεργού πηγής (χρόνος υποδιπλασιασμού, ακτινοπροστασία, κόστος αναλωσίμων πηγών), ενώ η QCT παρά το πλεονέκτημα της απ' ευθείας μέτρησης μόνο του δοκιδώδους οστού, επιβάρυνε με σημαντική ακτινοβολία τον εξεταζόμενο.

Σαν αντικαταστάτες των παραπάνω μεθόδων, εμφανίσθηκαν τρεις νέες τεχνικές μέτρησης στον περιφερικό σκελετό: Η απορροφησιομετρία ακτίνων X μίας ενέργειας (SXA), η απορροφησιομετρία ακτίνων X δύο ενεργειών (pDEXA) και η περιφερική QCT (pQCT). Τα μηχανήματα αυτά είναι φθηνότερα, καταλαμβάνουν μικρότερο χώρο από ένα οστεοπυκνόμετρο DEXA και δίνουν χρήσιμα κλινικά αποτελέσματα.

Συγκεκριμένα, η αντικατάσταση της πηγής του ραδιοϊσοτόπου I-125 που χρησιμοποιείτο στη μονοενεργειακή απορρόφηση φωτονίων (SPA) από κατάλληλες ακτινογραφικές λυχνίες, δημιούργησε τις SXA και pDEXA. Όπως η DEXA, έτσι και οι συσκευές SXA και pDEXA υπολογίζουν την προβολή της οστικής πυκνότητας σαρώνοντας το αντιβράχιο. Στην SXA, το αντιβράχιο του ασθενούς εμβαπτίζεται σε λουτρό ύδατος, ενώ η παρουσία δύο ενεργειών στην pDEXA επιτρέπει τη σάρωση στον αέρα.

Η pQCT είναι ουσιαστικά ένας μικρός, καθοδηγούμενος από Η/Υ τομογράφος, ειδικευμένος για μετρήσεις στο αντιβράχιο. Είναι πρακτικά η μόνη μέθοδος που μπορεί να μετρήσει την οστική πυκνότητα σε τρισδιάστατο χώρο: Οι εγκάρσιες τομές επιτρέπουν το διαχωρισμό του αληθούς δοκιδώδους οστού που είναι σαφώς πιο ευαίσθητο από το συμπαγές.

Επίσης, η τεχνολογική πρόοδος οδήγησε σε μία αναβίωση της τεχνικής της ακτινογραφικής απορροφησιομετρίας κατά την οποία ακτινογραφείται το χέρι μαζί με μία μικρή σφήνα βαθμονόμησης. Αυτή η τεχνική είναι φθηνή και εύκολη, αλλά απαιτεί προσεκτικό ποιοτικό έλεγχο για να δώσει χρήσιμα αποτελέσματα.

Τέλος, οι υπέρηχοι έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως τα τελευταία 5 χρόνια για μετρήσεις στον περιφερικό σκελετό: Για λόγους εύκολης προσπέλασης αλλά και σύστασης (μεγάλη αναλογία δοκιδών οστού) χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο η πτέρνα. Τα συστήματα υπερήχων για οστά χρησιμοποιούν συχνότητες της τάξης των 200-600 kHz και μετρούν την επιβράδυνση του υπέρηχου ευρέως φάσματος (BUA) και την ταχύτητα του υπέρηχου μέσα στην πτέρνα.

Διάφορες προοπτικές μελέτες που έγιναν, επιβεβαίωσαν ότι ποσοτικές μετρήσεις υπερήχων (QUS) σε ηλικιωμένες γυναίκες προβλέπουν αξιόπιστα τον κίνδυνο κατάγματος. Ωστόσο, υπάρχουν αμφιβολίες στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους σε περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Επίσης, συγκρίσεις μετρήσεων της BUA και της SOS με την οστική πυκνότητα (BMD) της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου, έδειξαν μικρή συσχέτιση. Έτσι, αν και η τεχνολογία των υπερήχων είναι φθηνότερη από αυτήν της DEXA, ο ρόλος της στο μέλλον είναι ασαφής, δεδομένου ότι, εκτός των παραπάνω μειονεκτημάτων, έχει πτωχή αναπαραγωγιμότητα και λείπουν κατάλληλα και αξιόπιστα ομοιώματα αναφοράς (phantoms). Απομένει το μέλλον να δείξει τις δυνατότητες των υπερήχων κυρίως στο χαρακτηρισμό της δομής του οστίτη ιστού (Blake et al., 1997).

2.2. ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΜΙΑΣ ΜΕΘΟΔΟΥ

Η ευαισθησία (sensitivity) μιας μεθόδου χαρακτηρίζει την ικανότητά της να διαχωρίζει από ένα σύνολο ατόμων τους πάσχοντες και μόνο.

Η ειδικότητα (specificity) χαρακτηρίζει τον αριθμό των ατόμων που κατατάχθηκαν σωστά σαν υγιείς από τη μέθοδο αυτή.

Το αποτέλεσμα της μέτρησης που προκύπτει από τη μέθοδο χρησιμεύει σαν διαγνωστικό κριτήριο (κατώφλι). Αν λοιπόν χρησιμοποιηθεί ένα υψηλό κατώφλι, τότε μια κακή τεχνική θα αναγνωρίσει μόνο ένα μικρό αριθμό πασχόντων, ωστόσο, από την άλλη μεριά, μόνο λίγα άτομα θα καταταχθούν λανθασμένα σαν ασθενείς. Αντίθετα, αν χρησιμοποιηθεί ένα χαμηλό κατώφλι, τότε όλοι σχεδόν οι πάσχοντες θα καταταχθούν σωστά αλλά και σαφώς περισσότερα υγιή άτομα θα θεωρηθούν ως πάσχοντες.

Η φυσιολογικά επερχόμενη με την πάροδο της ηλικίας απώλεια οστικής μάζας περιπλέκει ακόμα περισσότερο την πρόγνωση της πιθανότητας να συμβεί κάταγμα σ ένα άτομο, δεδομένου ότι η πιθανότητα αυτή οφείλεται εκτός της μέτρησης της οστικής μάζας και σε άλλους (περισσότερους από έναν) παράγοντες.

2.3. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑ ΕΝΟΣ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΟΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ

Η διαγνωστική ακρίβεια κάθε μηχανήματος εξαρτάται από τους εξής παράγοντες:

- τις φυσικές ιδιότητες της μεθόδου
- τη σωματική κατασκευή του εξεταζομένου και
- την εμπειρία του τεχνολόγου

Ο πρώτος παράγοντας μαζί με τα τεχνικά χαρακτηριστικά κάθε μηχανήματος προσδιορίζουν την *in vitro* αξιοπιστία ενός μηχανήματος και είναι οι τιμές που συνήθως αναφέρονται στα ενημερωτικά έντυπα (*prospectus*) των διαφόρων κατασκευαστών.

Όμως, τόσο η σωματική κατασκευή όσο και η εμπειρία του χειριστή επιδέχονται ανθρώπινα σφάλματα: Εύσωμοι, δυσκίνητοι και μη συνεργάσιμοι ασθενείς θέλουν ιδιαίτερη προσοχή. Επομένως είναι προφανές ότι από κλινική σκοπιά μας ενδιαφέρει η *in vivo* αξιοπιστία του συγκεκριμένου μηχανήματος, μέγεθος που συμπεριλαμβάνει και τους τρεις παράγοντες που προαναφέρθηκαν.

2.4. ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑ IN VIVO ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ

Δύο είναι οι κύριες παράμετροι που χαρακτηρίζουν την *in vivo* αξιοπιστία των μετρήσεων της οστικής πυκνομετρίας: Η αναπαραγωγιμότητα (*precision*) και η ακρίβεια (*accuracy*).

Η αναπαραγωγιμότητα είναι ο βαθμός επαναληψιμότητας της ίδιας μέτρησης, δηλαδή το κατά πόσον το μηχάνημα δίνει την ίδια τιμή όταν επαναλαμβάνει την ίδια μέτρηση. Εκφράζεται συνήθως σαν αριθμός σταθερών αποκλίσεων ή σαν συντελεστής μεταβλητότητας (*coefficient of variation, CV*) που είναι η σταθερή απόκλιση εκφρασμένη σε ποσοστό της μετρούμενης ποσότητας.

Η αναπαραγωγιμότητα εξαρτάται από ένα μεγάλο αριθμό παραμέτρων, κάποιοι από τους οποίους υπάρχουν εγγενώς στο μηχάνημα (*counting statistics*),

άλλοι εξαρτώνται από την in vivo φύση της εξέτασης (κίνηση του ασθενούς) και τέλος άλλοι εξαρτώνται από την ικανότητα του χειριστή (τεχνικό σφάλμα).

Είναι προφανές ότι για τη μελέτη των διαχρονικών μεταβολών της οστικής μάζας, όπως πχ η αποτελεσματικότητα ενός θεραπευτικού σχήματος απαιτούνται μετρήσεις από μηχανήματα με καλή αναπαραγωγιμότητα.

Η ακρίβεια είναι ο βαθμός στον οποίο μια τιμή μέτρησης προσεγγίζει την πραγματική τιμή. Μερικές φορές η ακρίβεια εκφράζεται σαν ακρίβεια της μέσης τιμής (accuracy of the mean) γιατί τότε λαμβάνεται υπόψη η μέση τιμή πολλών μετρήσεων αφαιρώντας με τον τρόπο αυτό την ανακρίβεια (imprecision) του μηχανήματος.

Η ακρίβεια των μετρήσεων στα μηχανήματα της οστικής πυκνομετρίας εξαρτάται κυρίως από την ακρίβεια της βαθμονόμησης του συγκεκριμένου οργάνου. Η βαθμονόμηση αυτή παλιά γινόταν με ανεξάρτητα ομοιώματα αναφοράς διαφορετικά για κάθε κατασκευαστή. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα να υπάρχουν μεγάλες διαφορές στις τιμές των διάφορων μηχανημάτων. Χρειάζεται επομένως προσοχή στην ερμηνεία των μεταβολών της οστικής μάζας ανάμεσα σε δύο χρονικές περιόδους όταν οι μετρήσεις δεν έχουν γίνει με το ίδιο ακριβώς μηχάνημα και με τις ίδιες συνθήκες.

Σχόλιο: Η ακρίβεια είναι σημαντική για την μέτρηση της κορυφαίας οστικής μάζας και την ανίχνευση χαμηλών τιμών οστικής πυκνότητας. Όταν γίνεται η διάγνωση της οστεοπόρωσης η τιμή του εξεταζομένου συγκρίνεται με το εύρος τιμών οστικής μάζας φυσιολογικών ατόμων. Αν πχ το σφάλμα ακρίβειας είναι 7%, τότε η αληθής τιμή βρίσκεται μεταξύ του $\pm 7\%$ της μετρούμενης τιμής, εύρος που αντιστοιχεί σε ± 1 σταθερή απόκλιση (SD) του φυσιολογικού πληθυσμού. Αυτό σημαίνει πως εάν ο γιατρός θέλει να έχει μια αξιόπιστη μέτρηση της οστικής μάζας πχ. να εκτιμήσει αν ο ασθενής έχει οστική πυκνότητα πάνω ή κάτω από το κατώφλι κινδύνου κατάγματος, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένα όργανο που θα έχει αρκετά χαμηλό σφάλμα ακρίβειας (κάτω του 2%).

2.5. ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΜΕΘΟΔΟΥ DEXA

Σήμερα η DEXA είναι η περισσότερο διαδεδομένη τεχνική για μελέτες της οστικής πυκνότητας για λόγους που περιλαμβάνουν:

- το χαμηλό λάθος της αναπαραγωγιμότητας (precision)
- τη χαμηλή δόση ακτινοβολίας του εξεταζομένου
- την ταχύτητα εκτέλεσης της εξέτασης και
- τη δυνατότητα μέτρησης σ οποιαδήποτε θέση του σώματος

Τα σύγχρονα μηχανήματα DEXA, επιτρέπουν την εκτέλεση ολόσωμων μετρήσεων καθώς και τη λήψη πλάγιων προβολών οπότε απαλείφονται από την περιοχή της μέτρησης διάφορες εξωσκελετικές ασβεστώσεις που αποτελούν συνήθεις πηγές σφαλμάτων.

Επίσης, πρόσφατα προστέθηκαν και νέες εφαρμογές όπως ο υπολογισμός της σύστασης του ανθρωπίνου σώματος και η μορφομετρία των σπονδύλων της θωρακικής και οσφυϊκής μοίρας. Σαν αποτέλεσμα όλων αυτών τα τελευταία 5 χρόνια βρισκόμαστε μπροστά σε μία ταχύτατη εξάπλωση τόσο των ερευνητικών όσο και των καθημερινών εφαρμογών που βασίζονται στην DEXA.

2.6. ΦΥΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΟΠΟΥ ΒΑΣΙΖΕΤΑΙ Η ΜΕΘΟΔΟΣ DEXA

Η DEXA χρησιμοποιεί ταυτόχρονα φωτόνια δυο διαφορετικών ενεργειών: Η μία δέσμη ενέργειας απορροφάται κυρίως από τους μαλακούς ιστούς και η άλλη κατά κύριο λόγο από το οστό. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η διόρθωση του λάθους μέτρησης που προέρχεται από το υπερκείμενο λίπος και μαλακούς ιστούς που περιβάλλουν το οστό, ιδιαίτερα όταν η θέση μέτρησης βρίσκεται βαθιά μέσα στο σώμα όπως πχ. η οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ).

Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν περιεχόμενο οστού σε άλατα (bone mineral content, BMC) εκφρασμένα σε γραμμάρια είτε σαν οστική πυκνότητα (bone mineral density, BMD) δηλαδή το πηλίκο του BMC/την προβαλλόμενη στην εικόνα έκταση της περιοχής του οστού που μετρήθηκε, εκφρασμένο σε gr/cm^2 .

Σχόλιο: Επομένως η BMD δεν είναι η αληθής πυκνότητα, αλλά ουσιαστικά η BMC διορθωμένη ως προς την επιφάνεια (αριθμό των pixels) που σαρώθηκε. Η πραγματική τρισδιάστατη οστική πυκνότητα (volumetric density, gr/cm^3) μπορεί να ανευρεθεί μόνο με συνδυασμό των αποτελεσμάτων της πρόσθιας με την πλάγια λήψη ή με αξονική τομογραφία.

2.7. ΚΟΡΥΦΑΙΑ ΟΣΤΙΚΗ ΜΑΖΑ

Η κορυφαία οστική μάζα είναι το μέγιστο ποσό οστικής μάζας που επιτυγχάνεται κατά την ωριμότητα του σκελετού. Είναι πιθανόν ότι γενετικοί παράγοντες καθορίζουν την κορυφαία οστική μάζα. Όμως, και διατροφικοί παράγοντες όπως το ασβέστιο και η άσκηση, ιδίως κατά τη νεαρή ηλικία,

διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία μεγάλης κορυφαίας οστικής μάζας: Όσο περισσότερη οστική μάζα έχει επιτευχθεί, τόσο μεγαλύτερο απόθεμα υπάρχει για το υπόλοιπο της ζωής μας.

Δεν υπάρχει συμφωνία μεταξύ των διαφόρων συγγραφέων για το πότε (σε ποια ηλικία) ο σκελετός φθάνει την κορυφαία οστική μάζα: Άλλοι θεωρούν τα 20 και άλλοι τα 30 έτη. Γι αυτό και οι καμπύλες των φυσιολογικών τιμών των διαφόρων μηχανημάτων εμφανίζουν σε διαφορετική ηλικία την κορυφαία οστική μάζα.

2.8. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΡΥΘΜΟΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΟΣΤΟΥ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Σε φυσιολογικές γυναίκες, ο ρυθμός απώλειας της οστικής μάζας πριν από την εμμηνόπαυση είναι περίπου 1% το χρόνο, ενώ αμέσως μετά από αυτήν αυξάνεται σε 2% (Μολυβδά, 1997). Ο γρήγορος αυτός ρυθμός απώλειας κρατά για περίπου πέντε με δέκα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση και επανέρχεται σε αργότερους ρυθμούς (περίπου 1-2% το χρόνο) στα περισσότερα ηλικιωμένα άτομα. Στους άνδρες, ο ρυθμός απώλειας είναι σταθερός και ανεξαρτήτως ηλικίας κυμαίνεται μεταξύ 0.81% το χρόνο.

2.9. ΕΚΦΡΑΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ ΤΗΣ BMD

Τα αποτελέσματα της μέτρησης της οστικής πυκνότητας μπορούν δόκιμα να εκφραστούν με πολλούς τρόπους:

1. Σαν ποσοστό της μέσης φυσιολογικής τιμής. Είναι ο πιο κατανοητός από τους ασθενείς τρόπος έκφρασης των αποτελεσμάτων. Το ποσοστό μπορεί να αφορά σύγκριση είτε με τη μέση φυσιολογική τιμή νεαρών ενήλικων είτε με τη μέση τιμή φυσιολογικών συνομήλικων ίδιου φύλου. Το μειονέκτημα αυτού του τρόπου έκφρασης είναι ότι δεν λαμβάνεται υπόψη το εύρος των φυσιολογικών τιμών και επομένως δεν δίνονται πληροφορίες για το πόσο η μετρηθείσα τιμή είναι έξω από τα φυσιολογικά όρια.
2. Σαν T - score, δηλαδή πόσες σταθερές αποκλίσεις απέχει η μετρηθείσα τιμή από τις αντίστοιχη κορυφαία τιμή φυσιολογικών ατόμων ίδιου φύλου νεαρής ηλικίας.
3. Σαν Z - score, δηλαδή πόσες σταθερές αποκλίσεις απέχει η μετρηθείσα τιμή από την αντίστοιχη τιμή οστικής πυκνότητας ατόμων ίδιου φύλου και βάρους και ίδιας φυλής και ηλικίας.

4. Σε σύγκριση με το κατώφλι κατάγματος (fracture threshold) για την ηλικία και το φύλο του εξεταζομένου. Το κατώφλι κατάγματος είναι πρακτικά μία αυθαίρετη τιμή που διαφέρει στον ορισμό της ανάλογα με τον τύπο του μηχανήματος μέτρησης της οστικής μάζας. Τις περισσότερες φορές ορίζεται περίπου στις δύο σταθερές αποκλίσεις (SD) κάτω από τη μέση τιμή νεαρών ατόμων ίδιου φύλου. Θεωρείται ότι όταν η τιμή της μέτρησης βρίσκεται κάτω από το κατώφλι αυτό, τότε υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κατάγματος. Πρακτικά, το 90% των οστεοπορωτικών καταγμάτων συμβαίνουν όταν οι τιμές της οστικής πυκνότητας είναι κάτω από το επίπεδο αυτό.

Εκείνο το οποίο δεν έχει γίνει ακόμα κατορθωτό μέχρι σήμερα είναι η αξιόπιστη αναγωγή της μέτρησης σε έκφραση μονάδων κινδύνου κατάγματος, κάτι που παραμένει και το τελικό ζητούμενο. Οι δυσκολίες ενός τέτοιου εγχειρήματος είναι προφανείς και εξαρτώνται από την πολυπαραγοντική φύση της οστεοπόρωσης και του τρόπου πρόκλησης των καταγμάτων της. Αυτήν ακριβώς την αδυναμία, προσπαθεί ανεπιτυχώς να καλύψει ο πλουραλισμός στον τρόπο έκφρασης της BMD. Θα πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι μια τέτοια αδυναμία είναι συνηθισμένο φαινόμενο στην καθημερινή ιατρική πράξη όπου η μέτρηση ενός παράγοντα κινδύνου δεν είναι πάντα ταυτόσημη με την κλινική έκφραση μιας νόσου.

2.10. ΠΟΤΕ ΜΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗ ΘΕΩΡΕΙΤΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ

Η απάντηση στο ερώτημα δεν είναι εύκολη. Δεν υπήρχε μέχρι πρόσφατα ομοφωνία για το πότε μια τιμή μέτρησης της οστικής μάζας θεωρείται παθολογική, δηλαδή υποδηλώνει οστεοπόρωση (Μολυβδά, 1997). Τα πράγματα περιπλέκονται ακόμα περισσότερο αν σκεφθεί κανείς ότι:

- Όταν δεν υπάρχει κάταγμα, τότε δεν υπάρχει και απόλυτο κριτήριο για να διαχωρίσει κανείς τα άτομα που πάσχουν από οστεοπόρωση από εκείνα που δεν έχουν.
- Η οστική μάζα ποικίλλει πολύ ανάλογα με τη φυλή, τη δίαιτα και εξαρτάται από κληρονομικούς, περιβαλλοντικούς κ.α. παράγοντες.
- Ο ρυθμός απώλειας δεν είναι ομοιογενής σε όλες τις θέσεις το σκελετού.

Επομένως, ανεξάρτητα από τη μέθοδο που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της οστικής μάζας, δημιουργείται η ανάγκη να υπάρχουν προς σύγκριση φυσιολογικές τιμές για τον Ελληνικό πληθυσμό, γεγονός που αποκτά ιδιαίτερη

σημασία αν ληφθεί υπόψη ότι η πλειονότητα των οστεοπορωτικών ατόμων στην Ελλάδα σήμερα ανήκει στη γενιά της κατοχής.

2.11. ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΗΣ ΠΑΓΚΟΣΜΙΑΣ ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΥΓΕΙΑΣ (WHO) ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ ΤΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ

Για τους παραπάνω λόγους δεν υπήρχε μέχρι πρόσφατα ομοφωνία για το πότε μια τιμή μέτρησης της οστικής μάζας θεωρείται παθολογική, δηλαδή υποδηλώνει οστεοπόρωση. Πρόσφατα λοιπόν, διάφοροι διεθνείς οργανισμοί (European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease, η National Osteoporosis Foundation των ΗΠΑ και η World Health Organisation, WHO) διαμόρφωσαν από κοινού τα παρακάτω κριτήρια για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης, ανάλογα με το T - score της μέτρησης. Όταν το T – score είναι μεταξύ -1,5 και -2,5 χαρακτηρίζεται ως οστεοπενία, όταν το T-score είναι μικρότερο από -2,5 χαρακτηρίζεται ως οστεοπόρωση και όταν είναι μικρότερο από -3,5 πρόκειται για βαριά οστεοπόρωση.

Τα κριτήρια αυτά αποτελούν μέχρι σήμερα αντικείμενο διαμάχης στη βιβλιογραφία (WHO, 1994).

2.12. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΤΙΜΩΝ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΜΕ DEXA.

Η μεγάλη πρόοδος στη μελέτη της οστεοπόρωσης ήταν η ικανότητα της οστικής πυκνομετρίας που επέτρεψε την ποσοτικοποίηση του κινδύνου κατάγματος πριν αυτό συμβεί. Έχει αποδειχθεί ότι η οστική μάζα είναι ο σημαντικότερος καθοριστικός παράγοντας της αντοχής του οστού.

Έτσι έχει φανεί ότι η συχνότητα των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης, μια από τις μείζονες επιπλοκές της οστεοπόρωσης, συσχετίζεται στενά με την οστική πυκνότητα (BMD) στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Πράγματι, η κατανομή των τιμών της οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ των ασθενών με σπονδυλικό κάταγμα βρίσκεται σαφώς κάτω από τις αντίστοιχες του γενικού πληθυσμού.

Το ίδιο συμβαίνει και με τα κατάγματα του ισχίου, τα οποία, ως γνωστόν, έχουν αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα στα ηλικιωμένα άτομα: Μεγάλες μελέτες

έχουν δείξει ότι η συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου συνδέεται στενά με τη μείωση των τιμών της οστικής πυκνότητας στη συγκεκριμένη περιοχή.

Το πρόβλημα αυτό έχει μελετηθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία. Θα πρέπει να τονισθούν τα εξής:

1. Όπως είναι γνωστό, η οστική πυκνότητα μπορεί να μετρηθεί τόσο σ' ολόκληρο τον σκελετό όσο και σε ορισμένες περιοχές όπως η ΟΜΣΣ, το ισχίο και το αντιβράχιο. Η διαγνωστική διαδικασία περιπλέκεται από το γεγονός ότι σε διαφορετικές θέσεις μέτρησης υπάρχουν διαφορετικές αναλογίες δοκιδώδους και σπογγώδους οστού, που όπως προαναφέρθηκε, διαφέρουν στο ρυθμό απώλειάς τους. Έτσι, η μέτρηση της οστικής μάζας σε μια περιοχή (πχ στην κερκίδα), είναι δυνατόν να μην εκτιμά επακριβώς την οστική πυκνότητα σε μια άλλη (πχ στην ΟΜΣΣ ή τα ισχία).
2. Μελέτες έδειξαν ότι μετρήσεις της οστικής μάζας σε διαφορετικές θέσεις συσχετίζονται σημαντικά μεταξύ τους αλλά με σχετικά χαμηλό συντελεστή συσχέτισης (περίπου 0.6), πράγμα που υποδηλώνει ότι σ' ένα συγκεκριμένο άτομο, η μέτρηση της οστικής μάζας σε μια περιοχή δεν μπορεί να προβλεφθεί επακριβώς από μετρήσεις σε μίαν άλλη (Μολυβδά, 1989, Seldin, 1988). Ακόμα περισσότερο, άλλες μελέτες δείχνουν ότι ο διαχωρισμός μεταξύ οστεοπορωτικών και φυσιολογικών ατόμων ίδιας ηλικίας βελτιώνεται σημαντικά όταν η οστική μάζα μετράται στη θέση κατάγματος.
3. Επίσης έχουν γίνει πολλές προοπτικές μελέτες που έχουν καταλήξει ότι η μέτρηση της οστικής πυκνότητας με DEXA σ' οποιαδήποτε θέση μέτρησης είναι εξ ίσου καλή για τη γενική εκτίμηση του κινδύνου οστεοπορωτικών καταγμάτων. Όμως, φαίνεται ότι η καλύτερη εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος σε μια συγκεκριμένη περιοχή γίνεται με την επιτόπια μέτρηση της BMD. Έτσι, πχ η μέτρηση στο άπω τμήμα της κερκίδας είναι η βέλτιστη θέση για την εκτίμηση καταγμάτων Colles, η μέτρηση στην ΟΜΣΣ είναι η βέλτιστη για την εκτίμηση σπονδυλικών καταγμάτων και ούτω καθεξής.
4. Στις περισσότερες μελέτες, η ελάττωση κατά μια σταθερή απόκλιση (SD) των τιμών της οστικής μάζας αυξάνει 1.5 έως 3 φορές τον κίνδυνο κατάγματος στο σύνολο των καταγμάτων. Μια βασική έρευνα είναι αυτή των Cummings et al το 1993, που σε μεγάλο αριθμό περιπτώσεων έδειξαν ότι για κάθε μία σταθερή απόκλιση κάτω από τα φυσιολογικά όρια της οστικής μάζας στον αυχένα του μηριαίου υπήρχε αύξηση των καταγμάτων του ισχίου κατά 2.6 φορές. Αυτή η τιμή για τον κίνδυνο κατάγματος στο ισχίο (2.6) είναι συγκρίσιμη με τις αντίστοιχες τιμές που ισχύουν αν η μέτρηση γίνει στην ΟΜΣΣ (1.6) ή στο αντιβράχιο (1.5).

5. Δεδομένα από μια μεγάλη μελέτη, με περισσότερες από 10.000 γυναίκες λευκής φυλής και ηλικίας πάνω από 65 ετών, έδειξαν ότι η μέτρηση της οστικής πυκνότητας στο ισχίο όχι μόνο είναι η ισχυρότερη παράμετρος για την εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος στην περιοχή αυτή, αλλά και ότι η μέτρηση στο ισχίο είναι εξίσου καλή όσο και η μέτρηση στην ΟΜΣΣ για την εκτίμηση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων.

Ο κίνδυνος κατάγματος εκφράζεται σαν σχετικός κίνδυνος (relative risk, RR). Για παράδειγμα, μια τιμή σχετικού κινδύνου 1.5 σημαίνει ότι μια γυναίκα με οστική πυκνότητα (BMD) μια σταθερή απόκλιση κάτω από τον μέσο όρο (δηλ. με T-score ίσο με 1.0) έχει 50% μεγαλύτερο κίνδυνο να πάθει μελλοντικά κάταγμα από μία άλλη με τιμή BMD ίση με το μέσο όρο (δηλ. με T-score ίσο με 0).

Μερικοί συγγραφείς μάλιστα έχουν υπολογίσει ότι κάθε μείωση της BMD κατά μία σταθερή απόκλιση από το μέσο όρο της κορυφαίας οστικής πυκνότητας (T-score) συνεπάγεται αύξηση του κινδύνου κατάγματος κατά 50-100%.

2.13. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ DEXA

Κατά καιρούς διάφοροι οργανισμοί, εκδίδουν αποφάσεις ή συστάσεις για τις ενδείξεις της DEXA. Δεν υπάρχει ομοφωνία, αλλά στα κύρια σημεία οι περισσότεροι οργανισμοί ταυτίζονται. Έτσι, το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας υποδεικνύει τη χρήση της οστεοπυκνομετρίας τόσο στη διάγνωση όσο και στην παρακολούθηση της οστικής μάζας στις ακόλουθες κατηγορίες ασθενών: Αξιολόγηση των περιεμμηνοπαυσιακών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών για την έναρξη θεραπείας (υποκατάσταση με οιστρογόνα ή άλλη θεραπεία).

- Σε γυναίκες με θετικό οικογενειακό ιστορικό, πρόωμη εμμηνόπαυση ή με χαμηλό σωματικό βάρος
- Σε αθλήτριες με δευτεροπαθή εμμηνόπαυση λόγω υπερβολικής άσκησης
- Σε άτομα ανεξαρτήτως φύλου με ανωμαλίες στους σπονδύλους ή με ακτινολογική εικόνα οστεοπενίας
- Σε άτομα με μακροχρόνια λήψη κορτικοστεροειδών
- Σε άτομα με ασυμπτωματικό πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό για την εκτίμηση της ανάγκης χειρουργικής επέμβασης

Οι οδηγίες αυτές είναι παρεμφερείς, αλλά όχι ταυτόσημες με εκείνες της National Osteoporosis Foundation (NOF) των ΗΠΑ και του Health Advisory Group for Osteoporosis (AGO) της Αγγλίας.

Υπάρχουν όμως, κατά τη γνώμη πολλών συγγραφέων και άλλες ενδείξεις για τη χρήση της DEXA:

- Η ενίσχυση της συμμόρφωσης σε προγράμματα πρόληψης ή θεραπείας. Συγκεκριμένα, η εκτέλεση μίας αρχικής μέτρησης σε κάθε εμμηνοπαυσιακή γυναίκα, ανεξάρτητα από την ανάγκη θεραπείας ή όχι, βοηθά στη συμμόρφωσή της στις υποδείξεις του ιατρού. Ειδικότερα σ' ό,τι αφορά τη μακροχρόνια χορήγηση οιστρογόνων, όπου είναι καλά γνωστή η μικρή συμμόρφωση των γυναικών, η οστική πυκνομετρία φαίνεται να δίνει ένα καλό κίνητρο. Γενικά, η προσκόλληση σε θεραπευτικά προγράμματα οστεοπόρωσης έχει φανεί ότι επηρεάζεται θετικά από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις DEXA για την παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος (follow up).
- Η εκτίμηση του βαθμού σοβαρότητας της οστεοπόρωσης προκειμένου να εκτιμηθεί ποιοί ασθενείς χρειάζονται περαιτέρω έλεγχο του οστικού μεταβολισμού.
- Όταν η εκτίμηση της οστικής πυκνότητας μπορεί να επηρεάσει μια μείζονα κλινική απόφαση.
- Για την ανακάλυψη νεαρών ατόμων με δυνητικά αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης στο γενικό πληθυσμό. Συγκεκριμένα, είναι γνωστό ότι η κορυφαία οστική μάζα εξαρτάται τόσο από τον τρόπο διαβίωσης όσο και από γενετικούς παράγοντες. Τα οποιαδήποτε προληπτικά μέτρα μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικά όταν στοχεύουν σε υποομάδες που απαρτίζονται από άτομα με δυνητικά αυξημένο κίνδυνο νόσου παρά στη διασπορά τους σε όλη την ομάδα. Ο διαχωρισμός ανάμεσα σε μια ομάδα εφήβων γυναικών εκείνων που δεν είναι πιθανόν να φθάσουν την προσδοκώμενη κορυφαία οστική μάζα, μπορεί να επιτρέψει σε πιο επιτυχή παρέμβαση, παρά με τις γενικές οδηγίες προς όλους τους εφήβους σχετικά με τον τρόπο ζωής τους.
- Ανίχνευση της οστεοπόρωσης και εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου (screening).
- Εκτίμηση επιλεγμένων ασθενών με ποικίλες μεταβολικές νόσους που επηρεάζουν τα οστά ή με δευτεροπαθή οστεοπόρωση.
- Επιλεκτική παρακολούθηση της θεραπείας και εκτίμηση της πορείας της νόσου.

Το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας συνιστά ως προς τη συχνότητα των μετρήσεων:

- Μετά από ένα ή δύο χρόνια προκειμένου να εκτιμηθεί η απάντηση στη θεραπεία ή και να καθορισθεί η βέλτιστη θεραπεία.

- Μετά τρία ή πέντε χρόνια για να επανεκτιμηθεί η ανάγκη για θεραπεία στους ασθενείς με οστική πυκνότητα που δεν είναι αρκετά χαμηλή ώστε να δικαιολογείται αρχικά η χορήγηση θεραπευτικής αγωγής.

Είναι προφανές ότι η συχνότητα επανάληψης της DEXA μπορεί να επηρεάζεται από:

- το χρησιμοποιούμενο όργανο μέτρησης, δηλαδή την ακρίβεια της μέτρησης
- στη θέση που μετράται
- την αναμενόμενη μεταβολή κατά τη διάρκεια του χρόνου
- τη σοβαρότητα της νόσου
- την επιθετικότητα της θεραπείας

2.14. ΔΟΣΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥ DEXA.

Η δόση από μια εξέταση DEXA εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως πχ το ρεύμα της λυχνίας παραγωγής ακτίνων Χ, η διάρκεια της εξέτασης, η γεωμετρία σάρωσης (βεντάλια με πολλές λεπτές δέσμες ή μια δέσμη μόνον, fan ή pencil beam) κλπ.

Πρακτικά, οι δόσεις είναι ασήμαντες, αν μάλιστα σκεφθεί κανείς ότι για μια συνηθισμένη εξέταση ΟΜΣΣ ή ισχίου, η δόση (Lewis, 1994) στις ωσθήκες δεν υπερβαίνει τα 5 μSv , κάτι που ισοδυναμεί με το μισό περίπου της ημερήσιας δόσης που δεχόμαστε από τη φυσική ακτινοβολία του περιβάλλοντος. Εμπειρικά, 10 μετρήσεις οστικής πυκνότητας αντιστοιχούν σε ένα υπερατλαντικό ταξίδι (60 μSv) ή όσο μια ακτινογραφία δοντιού.

2.15. ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ BMD ΣΤΗΝ ΟΜΣΣ

Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που μπορούν να δώσουν λανθασμένα αύξηση της οστικής πυκνότητας στην προσθοπίσθια μέτρηση της ΟΜΣΣ όπως:

- Η ύπαρξη οστεοφύτων
- Αποπιτανώσεις της αορτής
- Εκφυλιστικές αλλοιώσεις και σμίκρυνση του μεσοσπονδυλίου δίσκου, ειδικότερα σε ηλικιωμένα άτομα
- Πρόσφατη λήψη βαριούχου ή άλλου σκιαγραφικού υλικού στο γαστρεντερικό σύστημα

Ακόμα, θα πρέπει κανείς να θυμάται ότι στην προσθοπίσθια λήψη, η προβολή της περιοχής της μέτρησης περιλαμβάνει τμήματα συμπαγούς οστού, μειώνοντας έτσι το διαχωρισμό μεταξύ οστεοπορωτικών και μη οστεοπορωτικών ατόμων.

Αντίθετα, η πλάγια λήψη της ΟΜΣΣ επιτρέπει την εκτίμηση των σπονδυλικών σωμάτων με σχεδόν αποκλειστική μέτρηση του δοκιδώδους οστού, ελαττώνοντας έτσι μερικά από τα προβλήματα της προσθοπίσθιας μέτρησης. Ωστόσο η επαναληψιμότητα της πλάγιας μέτρησης είναι φτωχότερη λόγω του μεγαλύτερου πάχους και της ανομοιογένειας των μαλακών ιστών στην προβολή αυτή (Molynda-Athanasopoulou E, 1999).

Αυτό το ανεπιθύμητο αποτέλεσμα αντιμετωπίζεται στα νεότερα μηχανήματα με τη χρήση ενός C arm που επιτρέπει την πλάγια μέτρηση της ΟΜΣΣ σε προσθοπίσθια θέση χωρίς μετακίνηση του εξεταζομένου. Ωστόσο σε πολλούς ασθενείς, μόνο ένας ή δύο σπόνδυλοι προβάλλονται ικανοποιητικά (χωρίς την επικάλυψη των πλευρών ή της πυέλου) κατά την εκτέλεση της πλάγιας λήψης με αποτέλεσμα τη μειωμένη διαγνωστική ακρίβεια της εξέτασης.

2.16. ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΤΙΜΩΝ

Η αξιοπιστία των φυσιολογικών τιμών που συνήθως παρέχεται από τους κατασκευαστές των μηχανημάτων οστικής πυκνομετρίας είναι βασική για τη σωστή ερμηνεία μιας μέτρησης. Ωστόσο αυτό αποτελεί αμφιλεγόμενο σημείο: Σε μια μελέτη που συγκρίθηκαν τα T-scores διαφορετικών μηχανημάτων, προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των T-scores, ειδικότερα σ' εκείνα του αυχένα του μριαίου.

Οι τιμές της BMD ενός ασθενούς που λαμβάνονται από μηχανήματα μέτρησης της οστικής μάζας διαφορετικών εταιρειών είναι δυνατόν να διαφέρουν ουσιαστικά μεταξύ τους. Όμως τα T-scores είναι παραπλήσια αρκεί να χρησιμοποιούνται συγκρίσιμοι πληθυσμοί αναφοράς .

2.17. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ DEXA.

Τα μηχανήματα DEXA που κυκλοφορούν δεν έχουν την ίδια ακρίβεια και αναπαραγωγιμότητα. Υπολογίζεται ότι για να ανιχνευθεί μια ετήσια μεταβολή της

τάξης του 2% με ένα μηχάνημα που έχει αναπαραγωγιμότητα 5%, απαιτούνται τουλάχιστον 4 χρόνια. Πάντως, τα τελευταία σύγχρονα (3ης γενιάς) μηχανήματα, έχουν πολύ μεγάλη ακρίβεια και επιτρέπουν την πρώιμη διάγνωση. Οι διαθέσιμες από τις εταιρείες βάσεις δεδομένων φυσιολογικού πληθυσμού είναι σε πολλές περιπτώσεις ανεπαρκείς και πτωχές σε αριθμό περιπτώσεων. Πέραν τούτου, οι φυσιολογικές τιμές, άρα και το κατώφλι διαχωρισμού ανάμεσα σε φυσιολογικά και οστεοπορωτικά άτομα, διαφέρουν μεταξύ τους.

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι ο ιατρός που γνωματεύει μία μέτρηση οστικής πυκνότητας πρέπει να είναι οικείος με την τεχνική της μεθόδου καθώς και με όλες τις παραμέτρους που μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά στο να δοθεί ένα σωστό αποτέλεσμα. Ο ιατρός πρέπει να είναι γνώστης του πεδίου με το οποίο ασχολείται ώστε να μπορεί να δώσει στα αποτελέσματα των μετρήσεων την σωστή κλινική διάσταση διότι αυτό έχει καθοριστική σημασία στο να εξαχθούν τα ορθά συμπεράσματα για τον ασθενή. Ένα αποτέλεσμα αποτελούμενο από ξερά νούμερα και γραφήματα χωρίς μία σωστή ερμηνεία είναι κάτι που υποβαθμίζει τη χρήση της συγκεκριμένης τεχνικής.

2.18. ΤΙΜΕΣ BMD ΜΕΤΑΞΥ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ

Οι τιμές της BMD που δίνουν μηχανήματα από διαφορετικούς κατασκευαστές δεν είναι ταυτόσημα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα διάφορα μηχανήματα έχουν διαφορετική σχεδίαση, διαφορετικούς αλγορίθμους ανίχνευσης ορίων (edge detection), διαφορετική βαθμονόμηση (calibration) και διαφορετικές φυσιολογικές τιμές. Είναι προφανές ότι αυτή η ασυμφωνία μπορεί να δημιουργήσει σύγχυση στους κλινικούς γιατρούς (Ahmed et al., 1996; Faulkner et al., 1996; Gaither, 1996).

Ένας άλλος περιορισμός που υπάρχει στα γραφήματα των φυσιολογικών τιμών είναι ότι η ομαλή μεταβολή της BMD και της SD με την ηλικία, δεν λαμβάνει υπόψη της αν μία γυναίκα που μετράται είναι προεμμηνοπαυσιακή, περιεμμηνοπαυσιακή ή μετεμμηνοπαυσιακή, ούτε και τα χρόνια που έχουν παρέλθει από την εμμηνόπαυση. Για γυναίκες μέσης ηλικίας, οι παραπάνω παράγοντες πιθανώς να είναι πλέον κατάλληλοι για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της BMD, παρά η ηλικία της ασθενούς. Για το λόγο αυτό προτάθηκε να παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των προεμμηνοπαυσιακών και των πρώιμα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών σε χωριστά γραφήματα και τα αποτελέσματα της τελευταίας ομάδας να ερμηνεύονται σε συνάρτηση με τα χρόνια που πέρασαν από την εμμηνόπαυση. Σε

γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, δηλαδή μεγαλύτερες από 65 ετών, οι παραπάνω παράγοντες παύουν να επιδρούν στις τιμές της BMD και για την ερμηνεία της πρέπει να χρησιμοποιείται η χρονολογική ηλικία. Παρόμοια θεώρηση πρέπει να εφαρμόζεται στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων στα παιδιά, στα οποία η εφηβεία είναι ένας καθοριστικός παράγων για τον προσδιορισμό της οστικής πυκνότητας, αντίστοιχος με την εμμηνόπαυση στις γυναίκες.

Αυτή διαφοροποίηση μεταξύ των κατασκευαστών στα αποτελέσματα της BMD έχει δημιουργήσει πολλά προβλήματα (Steiger, 1995). Όπως προαναφέρθηκε, οι παραλλαγές που υπάρχουν στη μεθοδολογική προσέγγιση, στο σχεδιασμό των μηχανημάτων, στη βαθμονόμηση της οστικής πυκνότητας και στους αλγόριθμους επεξεργασίας των δεδομένων δημιουργούν σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων μηχανημάτων στη μέτρηση της BMD και του BMC. Για να υπερκεραστούν αυτά τα προβλήματα διεξήχθη μια μελέτη υπό την επίβλεψη της International DEXA Standardization Committee και η οποία κατέληξε σε αλγόριθμους μετατροπής των τιμών των μετρήσεων της οστικής πυκνότητας μεταξύ των διαφόρων μηχανημάτων. Η μελέτη περιελάμβανε 100 υγιείς γυναίκες ηλικίας 20-80 ετών που μετρήθηκαν στην προσθοπίστια ΟΜΣΣ και σε τρία διαφορετικά μηχανήματα (Norland XR 26 Mark II, Lunar DPXL και Hologic QDR 2000). Προέκυψε λοιπόν μια νέα έκφραση της BMD, η standarised BMD (sBMD) η οποία είναι ανεξάρτητη από το μηχάνημα μέτρησης, καθιστώντας έτσι δυνατή τη σύγκριση των αποτελεσμάτων από διαφορετικά μηχανήματα (Kalender, 1995).

Οι εξισώσεις μετατροπής για τους O2-O4 είναι :

$$sBMD = 1,0761 \text{ Norland}$$

$$sBMD = 0,9522 \text{ Lunar}$$

$$sBMD = 1,0755 \text{ Hologic}$$

Μετά από αυτού του είδους τη διόρθωση, οι μέσες διαφορές μεταξύ των διαφόρων κατασκευαστών περιορίζονται σε επίπεδα κάτω του 3%.

Παρόμοιες προσεγγίσεις γίνονται και για άλλες θέσεις μετρήσεων. Για παράδειγμα, στο ισχίο, η συμφωνία μεταξύ των διαφόρων κατασκευαστών είναι πολύ πιο δύσκολη προκειμένου να καταλήξουν σε μία sBMD για την περιοχή αυτή, δεδομένου ότι χρησιμοποιούν διαφορετικού μεγέθους περιοχές για τον υπολογισμό των αποτελεσμάτων τους. Η σημαντικότερη μελέτη είναι αυτή της National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) των ΗΠΑ, που σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα ανδρών και γυναικών ηλικίας άνω των 20 ετών, μέτρησε την οστική μάζα τόσο στην ΟΜΣΣ όσο και στο ισχίο τόσο με Lunar όσο και με Hologic. Η μελέτη περιέλαβε για την ηλικία των 20-29 ετών 194 άτομα, αριθμό διπλάσιο από αυτόν της βάσης φυσιολογικού πληθυσμού της Hologic. Η μέση τιμή

της BMD (0.849 g/cm²) ήταν σημαντικά μικρότερη από την αντίστοιχη της Hologic (0.895 g/cm²).

Είναι προφανές ότι αυτοί οι αλγόριθμοι μετατροπής είναι λύσεις ανάγκης και θα πρέπει πάντα να μετράται η οστική μάζα στο ίδιο μηχάνημα και με τις ίδιες συνθήκες.

2.19. ΣΑΡΩΣΗ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΩΝ ΑΠΟ ΜΙΑ ΠΕΡΙΟΧΩΝ

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός της προσθοπίσθιας μέτρησης της ΟΜΣΣ και του ισχίου διαγιγνώσκει σωστά τους περισσότερους ασθενείς με χαμηλή BMD. Ένα ποσοστό της τάξης του 25% των ασθενών με χαμηλή BMD δεν θα ανιχνευθεί αν μετρηθεί μόνο μια θέση. Ως εκ τούτου θα πρέπει να μετρώνται δύο θέσεις πάντα εφόσον βεβαίως αυτό είναι εφικτό. (Blake et al., 1996; Faulkner et al, 1996).

Αν υπάρχει εκσεσημασμένη δυστροφική ασβεστοποίηση στην προσθοπίσθια μέτρηση σε βαθμό ώστε η μέτρηση στην περιοχή αυτή να είναι άχρηστη, υπάρχουν δύο εναλλακτικές λύσεις: Η πλάγια μέτρηση ή μέτρηση αλλού (αντιβράχιο ή ισχίο). Για την ιδανική αρχική εκτίμηση της BMD θα πρέπει να έχει κανείς δύο μετρήσεις σε διαφορετικές περιοχές που να εκτιμώνται με εμπιστοσύνη. Ωστόσο αυτό δεν είναι πάντα εφικτό για οικονομικούς λόγους.

Σχόλιο: Εκτός από το να τίθεται η σωστή διάγνωση, υπάρχουν και μια σειρά άλλοι λόγοι για την ύπαρξη πολλαπλών μετρήσεων:

1. Οι ρυθμοί απώλειας είναι διαφορετικοί σε διαφορετικές θέσεις
2. Οι ρυθμοί μεταβολής με φαρμακολογική θεραπεία είναι διαφορετικοί σε διαφορετικές θέσεις
3. Τα κατάγματα σε μία θέση είναι δυνατόν να κάνουν άχρηστη την αρχική μέτρηση στην περιοχή αυτή
4. Πολλαπλές θέσεις μπορούν να δώσουν ανεξάρτητες πληροφορίες σχετικά με το δοκιδώδες και το συμπαγές οστό

2.20. ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ DEXA

2.20.1 Αξιολόγηση προσθοπίσθιας μέτρησης οστικής μάζας στην ΟΜΣΣ

Το αρχικό σημείο για την ερμηνεία μιας μελέτης DEXA δίνεται από την έκθεση των δεδομένων που παράγει ο Η/Υ.

Εικόνα της περιοχής μέτρησης

Η εικόνα αυτή, αν και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για διαγνωστικούς σκοπούς, ωστόσο πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά για την παρουσία τεχνητών σφαλμάτων (artefacts) ή εκφυλιστικών αλλοιώσεων που μπορούν να αλλοιώσουν την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Στην περιοχή της ΟΜΣΣ τα artefacts μπορούν να προκληθούν από μεταλλικά αντικείμενα, εκφυλιστικές νόσους και κατάγματα των σπονδύλων. Η προσεκτική επισκόπηση του διαχωρισμού των σπονδύλων είναι επίσης βασική. Η ανατομία της περιοχής, μπορεί να έχει φυσιολογικές παραλλαγές, πράγμα που δημιουργεί δυσκολίες στον ορθό διαχωρισμό των σπονδύλων. Σημεία αναφοράς χρησιμοποιούνται (γι' αυτό πρέπει και να απεικονίζονται) η 12η πλευρά και οι λαγόνιες ακρολοφίες. Πολλές φορές, αν υπάρχει κύφωση ή παραμόρφωση, ο τρόπος διαχωρισμού των σπονδύλων χρειάζεται ειδική μέριμνα .

Οι τιμές της οστικής πυκνότητας

Οι τιμές της BMD παριστούν την οστική πυκνότητα να μονάδα προβαλλόμενης επιφανείας (gr/cm^2). Σε μερικά μηχανήματα υπολογίζεται η μέση τιμή BMD των Ο1-Ο4 ενώ σε άλλα μόνον των Ο2-Ο4. Οι τιμές του BMD είναι οι πρώτες τιμές που αξιολογούνται σε μια γνωμάτευση και πρέπει πάντοτε να συμπεριλαμβάνονται στο αποτέλεσμα. Ένα πλεονέκτημα της αριθμητικής τιμής της BMD είναι ότι είναι ανεξάρτητη από τις φυσιολογικές τιμές του κατασκευαστή. Είναι επίσης εξαιρετικά σημαντικές για τη σύγκριση μεταξύ επαναληπτικών μετρήσεων (follow up).

Οι τιμές της BMD φαίνονται για κάθε σπόνδυλο ξεχωριστά. Οι επιμέρους τιμές των σπονδύλων πρέπει να αυξάνονται βαθμιαία από τον Ο1 προς τον Ο4 και επομένως να αποκαλύψουν τυχόν artefacts. Όταν κρίνεται απαραίτητο οι ύποπτες περιοχές μπορούν να απαλειφθούν και τα αποτελέσματα να διορθωθούν αντίστοιχα. Στην ΟΜΣΣ πρέπει να ελέγχεται ότι έχουν διαχωριστεί και ταυτοποιηθεί οι σωστοί σπόνδυλοι. Πολλές φορές μπλέκουμε τον 12ο θωρακικό με τον Ο1 και τον Ο4 με τον Ο5. Σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς η προσθοπίσθια σάρωση μπορεί να έχει μικρή διαγνωστική σημασία αν υπάρχουν εκτεταμένες εκφυλιστικές αλλοιώσεις. Σε τέτοιους ασθενείς θεωρείται πιο αξιόπιστη η μέτρηση του ισχίου.

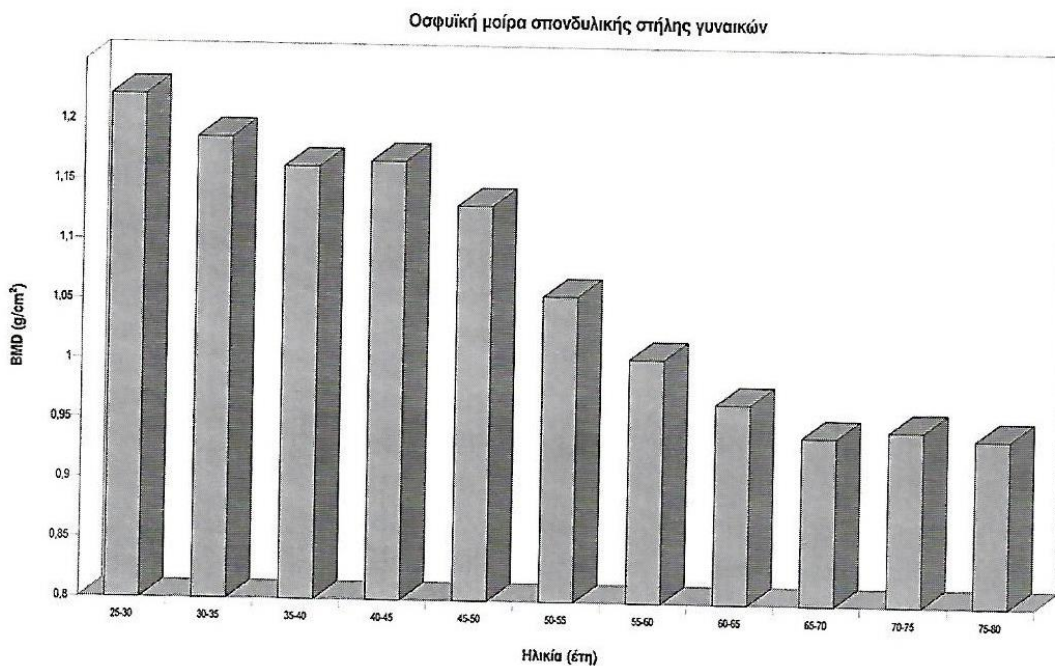
Έχει φανεί ότι τα αποτελέσματα της BMD έχουν υψηλή συσχέτιση με την αντοχή του οστού και ότι προβλέπουν τον κίνδυνο κατάγματος. Ο κίνδυνος κατάγματος αυξάνεται ανεξάρτητα με την ηλικία, προηγούμενο ιστορικό καταγμάτων και το μήκος του μηριαίου. Ωστόσο η BMD είναι ο ισχυρότερος παράγοντας εξ όλων και επηρεάζει τον κίνδυνο κατάγματος σε ποσοστό 75-80%. Οι απόλυτες τιμές της

BMC ενδιαφέρουν τους επαΐοντες, αλλά για τον μέσο κλινικό γιατρό οι τιμές του T και Z score είναι πιο χρήσιμες.

Σύγκριση με φυσιολογικό πληθυσμό

Τα αποτελέσματα της οστικής πυκνότητας των διαφόρων ασθενών για να είναι κλινικά χρήσιμα πρέπει να συσχετισθούν με τις αντίστοιχες τιμές που λαμβάνονται από ένα φυσιολογικό πληθυσμό αναφοράς. Ο φυσιολογικός πληθυσμός αναφοράς συνήθως περιγράφεται από τη μέση τιμή οστικής πυκνότητας και τη σταθερή απόκλιση του πληθυσμού ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τη φυλή. Η έκθεση των αποτελεσμάτων των κατασκευαστών περιλαμβάνει πάντοτε ένα γράφημα των φυσιολογικών τιμών στο οποίο η οστική πυκνότητα του ασθενούς και η ηλικία του καταγράφονται συσχετιζόμενα με τον φυσιολογικό πληθυσμό αναφοράς. Αυτού του είδους τα γραφήματα δίδουν τη δυνατότητα μίας απ ευθείας οπτικής ερμηνείας των αποτελεσμάτων της εξέτασης.

Έτσι, στην παρακάτω γραφική παράσταση εμφανίζεται η μεταβολή της BMD με την ηλικία (Εικ. 2.1). Φαίνεται ότι από την ηλικία των 30 περίπου ετών υπάρχει μια βαθμιαία πτώση της BMD (περίπου 0.5% ετησίως). Από την ηλικία των 50 ετών (μέση ηλικία εμμηνόπαυσης) η απώλεια του οστού αυξάνει (περίπου 1% ετησίως). Το T score καθορίζει τον κίνδυνο κατάγματος. Αυτή είναι η τιμή που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της χαμηλής οστικής μάζας και σαν βοήθεια για τον καθορισμό της θεραπείας. Το Z score δείχνει την πιθανότητα να ερμηνευθεί η οστική μάζα του ασθενούς με βάση την ηλικία, τη φυλή και το φύλο, ή αν πρέπει να αναζητηθούν άλλες ασυνήθιστες αιτίες οστικής απώλειας. Ωστόσο, το Z score δεν καθορίζει τον κίνδυνο κατάγματος. Μπορεί ένας ασθενής να έχει τιμές οστικής πυκνότητας συγκρίσιμες με άτομα ίδιου φύλου και ηλικίας αλλά, παρόλα αυτά, να έχει αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Εν κατακλείδι το T score είναι το πλέον σημαντικό (Μολυβδά,1997).



ΕΙΚΟΝΑ 2.1. Μεταβολή της οστικής πυκνότητας με την ηλικία

2.20.2. Αξιολόγηση μέτρησης οστικής μάζας στο Ισχίο

Εικόνα της περιοχής μέτρησης

Η προσεκτική επισκόπηση της εικόνας του ισχίου είναι επίσης βασική. Η ανατομία της περιοχής του ισχίου μπορεί να έχει πολλές φυσιολογικές παραλλαγές, πράγμα που δημιουργεί δυσκολίες στην ορθή τοποθέτηση των περιοχών ενδιαφέροντος. Το γεγονός αυτό αποκτά ιδιαίτερη σημασία όταν πρόκειται να γίνει επανάληψη μιας μέτρησης και σύγκριση με μία προηγούμενη. Πολλές φορές η έσω στροφή του μηριαίου παίζει ρόλο και επηρεάζει σημαντικά τα αποτελέσματα της μέτρησης.

Η μέτρηση στο ισχίο, ανάλογα με τον αλγόριθμο που χρησιμοποιεί κάθε μηχανήμα, χωρίζεται σε τρία ή τέσσερα μέρη. Τον αυχένα του μηριαίου, την περιοχή του τροχαντήρα (μια ορθογώνια περιοχή που καλύπτει τον μείζονα τροχαντήρα) και το τρίγωνο του Ward (το οποίο είναι πάντα τετράγωνο). Ο αυχέννας και οι περιοχές του τροχαντήρα έχουν κλινικό ενδιαφέρον διότι εκεί συμβαίνουν τα κατάγματα. Το τρίγωνο του Ward είναι μια περιοχή αυξημένου μεταβολισμού του οστού και αντανakλά μεταβολές στην οστική πυκνότητα σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ότι οι υπόλοιπες περιοχές ενδιαφέροντος στο ισχίο. Ωστόσο είναι δύσκολο να μετρήσει κανείς αυτήν την περιοχή με ακρίβεια.

Οι τιμές της οστικής πυκνότητας

Οι τιμές της BMD φαίνονται ξεχωριστά για όλες τις επιμέρους περιοχές. Στην εικόνα φαίνονται οι συγκρίσεις κάθε περιοχής ενδιαφέροντος με τις φυσιολογικές τιμές. Όπως παρατηρείται, υπάρχουν αποκλίσεις μεταξύ των τιμών των επιμέρους περιοχών. Η αξιολόγηση των τιμών θα πρέπει να γίνει σε σχέση με την κλινική βαρύτητα που συνεπάγεται η κάθε περιοχή.

Σχόλιο: Η BMD μπορεί να μην μεταβάλλεται ισότιμα στις διάφορες θέσεις που μετράται. Θα πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια προκειμένου να επιλυθεί η διαφορά μεταξύ θέσεων με συμπαγές και δοκιδώδες. Παρά ταύτα το μεγαλύτερο μέρος της ασυμφωνίας που παρατηρούμε στην κλινική πράξη παραμένει προς το παρόν ανεξήγητη.

Η μεθοδολογία των μετρήσεων της οστικής μάζας έχει βελτιωθεί σημαντικά την τελευταία δεκαετία. Ανεξάρτητα από τη θέση μέτρησης, με τις νεότερες τεχνικές ανοίγονται νέες δυνατότητες για την ποσοτική εκτίμηση της οστεοπορώσεως. Έτσι σήμερα, η μέτρηση της οστικής μάζας είναι η πλέον σημαντική παράμετρος για την εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος που είναι ο στόχος στη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της οστεοπόρωσης. Το γεγονός ότι υπάρχουν πολλοί τρόποι έκφρασης των αποτελεσμάτων υποδηλώνει την αδυναμία της μεθόδου να ποσοτικοποιήσει τον κίνδυνο κατάγματος και την τάση να συμπεριλαμβάνονται περισσότεροι της μίας παράμετροι στην έκφραση του αποτελέσματος. Έτσι, παρότι η πρόοδος της τεχνολογίας των μηχανημάτων DEXA αποτελεί σημαντικό υποβοηθητικό παράγοντα για την έγκαιρη, σωστή διάγνωση και παρακολούθηση της νόσου, είναι απαραίτητη η εμβάθυνση στο θεωρητικό υπόβαθρο και στους πρακτικούς περιορισμούς της μεθόδου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗΣ

3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως ορμονικές αντισυλληπτικές μέθοδοι καλούνται αυτές που δρουν κυρίως μέσω τριών μηχανισμών που περιλαμβάνουν τη αναστολή της ωορρηξίας, την πάχυνση της τραχηλικής βλέννης και τις αλλαγές στην δομή του ενδομητρίου. Εναλλακτικά υπάρχουν και αυτές που παρεμποδίζουν την είσοδο των σπερματοζωαρίων στο ανώτερο γεννητικό σύστημα της γυναίκας και καλούνται μέθοδοι φραγμού

3.2. ΕΙΔΗ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗΣ

Οι αντισυλληπτικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται διακρίνονται κυρίως σε δυο μεγάλες κατηγορίες:

- A) τις ορμονικές και
- B) τις μη ορμονικές

A) ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗΣ

Στις ορμονικές μεθόδους ανήκουν:

- i. Αντισυλληπτικά δισκία με συνδυασμό οιστρογόνων –προγεσταγόνων (Pill/COP)
- ii. Σκευάσματα μόνο προγεσταγόνων (Mini pill/POP)
- iii. Σκευάσματα μόνο προγεσταγόνων που χορηγούνται από το στόμα (per os) με σύγχρονη παρεντερική χορήγηση οιστρογόνων

Στις νέες ορμονικές μεθόδους ανήκουν :

- i. Τα νέα αντισυλληπτικά δισκία,
- ii. Τα ενέσιμα σκευάσματα (προγεστερόνη, οιστραδιόλη)
- iii. Τα διαδερμικά (Patch),
- iv. Τα υποδόρια (λεβονοργεστρέλη, ετονογεστρέλη),
- v. Κολπικός δακτύλιος με διάρκεια παραμονής τριών εβδομάδων,
- vi. Επείγουσα αντισύλληψη (EC), χορηγείται μετά από σεξουαλική επαφή χωρίς προφύλαξη με τη μορφή ΑΔ ή 2 δισκίων λεβονοργεστρέλης 750mg. Η δόση χορηγείται max 72 ώρες μετά την επαφή, μείωση του κινδύνου εγκυμοσύνης κατά 75% - 88% και ανάλογη του χρόνου καθυστέρησης στη λήψη των

δισκίων (Τζαφέτας Ι, 2004).

B) ΜΗ ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗΣ

Στις μη ορμονικές μεθόδους ανήκουν:

- i. Οι φυσικές μέθοδοι όπως:
 - α) διακεκομμένη συνουσία,
 - β) περιοδική αποχή-μέθοδος ρυθμού και SDM (Standard Days Method) .
- ii. οι μέθοδοι φραγμού όπως:
 - α) προφυλακτικά,
 - β) διάφραγμα,
 - γ) τραχηλικό κάλυμμα,
 - δ) κολπικός σπόμενος.
- iii. ενδομήτρια σπειράματα χαλκού ή με ορμονικό εμπότισμό (Mirena) που δρουν μέσω του μηχανισμού της άσηπτης φλεγμονής
- iv. σπερματοκτόνο gel 5. στείρωση
(Henshaw, 1998; Jones et al., 2001; Cibula 2008)

Γενικά μια αντισυλληπτική μέθοδος θα πρέπει να είναι απλή και εύκολη, να έχει υψηλή αποτελεσματικότητα, να παρέχει ασφάλεια και να έχει χαμηλό κόστος. Επίσης θα πρέπει να εξασφαλίζει την επάνοδο της γονιμότητας, μετά τη διακοπή της. Τα αντισυλληπτικά που χορηγούνται από το στόμα OC (Oral Contraceptives) αποτελούν πολύ αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης αλλά εμφανίζουν και επιπλέον δράσεις που δεν σχετίζονται με αυτήν (Schwingl et al, 1999; Anderson, 2003). Στα αντισυλληπτικά δισκία (ΑΔ) 2ης γενιάς έγινε συστηματική προσπάθεια ελάττωσης των δόσεων οιστρογόνων και προγεσταγόνων, γεγονός που οδήγησε σε μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών και επιπλοκών από το καρδιαγγειακό σύστημα (Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια-ΑΕΕ φλεβική θρόμβωση) (Archer, 1999).

Έτσι σήμερα τα ΑΔ αποτελούν την πρώτη επιλογή αντισυλληπτικής μεθόδου, όχι μόνο για γυναίκες κάτω των 35 ετών, αλλά και για υγιείς γυναίκες άνω των 35 έως την εμμηνόπαυση, με την προϋπόθεση να μην είναι καπνίστριες.

3.3. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Το 1938 η προσθήκη μιας αιθυνυλικής ομάδας στο μόριο της οιστραδιόλης δημιούργησε την αιθυνυλική οιστραδιόλη, το οιστρογόνο που χρησιμοποιείται per os πρακτικά σε όλα τα ΑΔ. Το ανάλογο με την προσθήκη της αιθυνυλικής ομάδας στο μόριο της τεστοστερόνης, έδωσε τη δυνατότητα να χορηγηθεί και αυτή per os ως

εθυστερώνη .Η απομάκρυνση όμως στη συνέχεια ενός ατόμου άνθρακα από τη θέση C19 της εθυστερώνης μετέτρεψε αυτήν από ανδρογόνο σε προγεσταγόνο. Έτσι δημιουργήθηκαν τα παράγωγα της 19-νορτεστοστερόνης που αποτελούν νέα ομάδα προγεσταγόνων που συνδέονται με ανδρογονικούς υποδοχείς και κρατούν κάποιο βαθμό ανδρογονικής δραστηριότητας.

Η αντισυλληπτική δράση των ορμονικών μεθόδων οφείλεται κυρίως στη περιεκτικότητα των ΑΔ σε προγεσταγόνα και όχι τόσο στη περιεκτικότητά τους σε οιστρογόνα.

3.3.1. ΠΡΟΓΕΣΤΑΓΟΝΑ

Τα προγεσταγόνα ως παράγωγα της 19- νορτεστοστερόνης έχουν ως πρώτη βιολογικά δραστική μορφή την νορεθινδρόνη (norethindrone) (Aswath Kumar Raghu-Nilesh Unmesh Balkawade, 2014).

Η κατάταξη σύμφωνα με τη χημική τους δομή είναι:

Η ομάδα των εστρανών (1η γενεά) περιλαμβάνει:

- Την νορεθινδρόνη ,
- Την οξική νορεθινδρόνη
- Τη διενογέστη
- Τη διοξεική αιθυλυδιόνη και
- Τη λυεστρενόλη

Κατόπιν διαφοροποίησης προέκυψαν :

- Οι γονάνες 2ης γενεάς με κυρίαρχη μορφή τη νοργεστρέλη ή το ενεργό ισομερές της λεβονοργεστρέλης, τη νοργεστιμάτη.
- Οι γονάνες 3ης γενεάς ονομάζονται έτσι γιατί έχουν υποστεί αλλαγές, ώστε να ελαττωθεί σημαντικά η ανδρογονική τους δράση.
- Τέλος, οι αποκαλούμενες πρεγνάνες περιλαμβάνουν την οξεική μεγεστρόλη και την οξεική μεδροξυπρογεστερόνη.

Η δροσπιρενόνη είναι ανάλογο της σπιρονολακτόνης με αντιαλατοκορτικοειδή και αντιανδρογονική δράση.

Σκευάσματα όπως η οξεική κυπροτερόνη έχουν έντονη αντιανδρογονική δράση και χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υπεραδρογοναιμίας (Schindler Adolf E, Campagnoli C, Huber J, 2003).

3.3.2. ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ

Στην ορμονική αντισύλληψη χρησιμοποιούνται ουσιαστικά μόνο δύο οιστρογονικά σκευάσματα, η αιθυνυλική οιστραδιόλη (ΕΕ) και ο 3-μεθυλικός της εστέρας, η μεστρανόλη.

Τελευταία βέβαια χρησιμοποιείται και εστεροποιημένη μορφή της 17β-οιστραδιόλης που είναι η βαλεριανική οιστραδιόλη (Ε2V). Η ΕΕ είναι φαρμακολογικά δραστική, ενώ η Ε2V πρέπει να μετατραπεί σε ΕΕ. Τα σημερινά ΑΔ περιέχουν συνήθως 20 μg έως 35 μg αιθυνυλικής οιστραδιόλης.

3.4. ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ

- ΜΟΝΟΦΑΣΙΚΑ ΑΔ

Χορηγούνται κυκλικά και αποδίδουν καθημερινά την ίδια σταθερή ποσότητα οιστρογόνων-προγεσταγόνων.

- ΔΙΦΑΣΙΚΑ ΑΔ

Χορηγούνται μεν κυκλικά, αλλά περιέχουν οιστρογόνα και προγεσταγόνα σε διαφορετικούς συνδυασμούς δόσεων.

- ΤΡΙΦΑΣΙΚΑ ΑΔ

Είναι αυτά που περιέχουν σταθερή ή και εναλλασσόμενη συγκέντρωση οιστρογόνων, αλλά διαφορετική συγκέντρωση προγεσταγόνων στη διάρκεια του κύκλου.

- ΑΔ ΜΟΝΟ ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗΣ

Σε σταθερή δόση (mini pill –POP) (Τζαφέτας Ι, 2004)

3.5. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ

Τα ΑΔ εκδηλώνουν την αντισυλληπτική τους δράση με διάφορους μηχανισμούς. Ο πιο σημαντικός είναι αυτός που προκαλείται από τα οιστρογόνα του δισκίου με αναστολή της μεσοκυκλικής αιχμής των γοναδοτροπινών (FSH, LH) και αναστολή της ωοθυλακιωρρηξίας. Αυτό ισχύει για τα συνδυασμένα ΑΔ και όχι για αυτά που περιέχουν μόνο προγεσταγόνα.

Η κυρίως όμως αντισυλληπτική τους δράση ασκείται μέσω των προγεσταγόνων των ΑΔ που προκαλούν καταστολή της ωορρηξίας με πολλαπλούς

μηχανισμούς, όπως την αναστολή της έκκρισης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), την πάχυνση της τραχηλικής βλέννης, οπότε ελαττώνεται η διεισδυτική ικανότητα των σπερματοζωαρίων, τη μείωση της ικανότητας γονιμοποίησης του σπέρματος, τη διαταραχή της φυσιολογικής κινητικότητας και του περισταλισμού των σαλπίνγων και τέλος την παρεμπόδιση της εμφύτευσης του κηήματος λόγω φθαρτοποίησης του ενδομητρίου (Barnhart et al, 2006).

Η αντισυλληπτική ικανότητα των ΑΔ εκτιμάται με το δείκτη Pearl (Pearl Index), που εκφράζει τον αριθμό κυήσεων σε συγκεκριμένο αριθμό γυναικών που λαμβάνουν ΑΔ κατά τη διάρκεια ενός έτους διαιρούμενου με το 100. Όλα τα συνδυασμένα ΑΔ έχουν δείκτη Pearl 1,25 γυναίκες/έτη (Hatcher RA, 1998).

3.6. ΟΦΕΛΗ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ

Ελάττωση καρκίνου του ενδομητρίου κατά 40% - 60%, ιδιαίτερα σε γυναίκες με χρήση ΑΔ χαμηλών οιστρογόνων. Η διάρκεια προστασίας των προγεσταγόνων είναι περίπου 15 έτη μετά τη διακοπή των ΑΔ. Ελάττωση καρκίνου των ωοθηκών κατά 40% η οποία αρχίζει 3-6 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής και παρέχει ποσοστό 30% - 40% ελάττωσης του κινδύνου για χρήση ΑΔ 4 ετών, ποσοστό 80% ελάττωσης του κινδύνου για χρήση πάνω από 12 έτη. Η προστασία ισχύει και για 15 έτη μετά τη διακοπή της αντισυλληπτικής αγωγής (πιθανή αιτία η χρόνια καταστολή της ωοθυλακιορρηξίας (Kaunitz AM, 2002; Schlesselman JJ, 1995; Vessey M et al, 2006; Deligeoroglou E. et al, 2003; Hannaford Ph. et al, 2007)

Επιγραμματικά τα οφέλη από τη χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων έχει αποδειχθεί να είναι

- Ελάττωση του ποσοστού της βακτηριακής πυελικής φλεγμονής από κοινά μικρόβια λόγω αλλαγής σύστασης της τραχηλικής βλέννης.
- Δεν παρέχει προστασία σε φλεγμονές γονοκοκκικές και χλαμυδιακές.
- Ελάττωση συμπτωμάτων προεμμηνορρυσιακού συνδρόμου.
- Ελάττωση εμφάνισης ενδομητρίωσης.
- Ελάττωση καρκίνου παχέως εντέρου , ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις οιστρογόνων 50μg σε χρήση πάνω από 96 μήνες (Bosetti, 2009)
- Δρα προστατευτικά στην ανάπτυξη καλοηθών παθήσεων του μαστού, με μείωση κινδύνου εμφάνισης ινοκυστικής νόσου κα ινοαδενωμάτων. Η βελτίωση φαίνεται μετά από 1 – 2 έτη χρήσης και ισχύει για 1 έτος μετά από τη

διακοπή του ΑΔ (Collaborative group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996)

- Δρα προστατευτικά στην ανάπτυξη καλοηθών λειτουργικών κύστεων των ωοθηκών ή σε έκτοπη κύηση. (Pier G. et al, 2001).
- Δρα προστατευτικά στις μηνομητρορραγίες ή γενικά στις λειτουργικές αιμορραγίες λόγω ανωθυλακιορρηξίας ή ινομυωμάτων. Η βελτίωση των αιμορραγιών είναι κατά 81% σε σχέση με γυναίκες μάρτυρες και κατά 36% με 45% μετά από 3 μήνες αγωγή.
- Ελαττώνει τα συμπτώματα της δυσμηνόρροιας.
- Περιορίζει την κλινική εξέλιξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.
- Έχει ευεργετική επίδραση στην οστική μάζα σε προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όπου φαίνεται ότι η χρήση ΑΔ σε γυναίκες άνω των 45 ετών περιορίζει τον κίνδυνο του κατάγματος.
- Σκευάσματα με νορεθινδρόνη, διοξεική νορεθινδρόνη και κυρίως νοργεστιμάτη βελτιώνουν την ακμή και το δασυτριχισμό. Το ίδιο ισχύει και για ΑΔ με αιθυνυλοοιστραδιόλη και δροσπιρενόνη. Ο μηχανισμός δράσης γίνεται μέσω αύξησης της sHbG στον ορό με αποτέλεσμα τη μείωση των ελεύθερων κλασμάτων των ανδρογόνων.
- Προκύπτει αναστολή έκκρισης της FSH/LH, ελάττωση της παραγωγής των ωοθηκικών ανδρογόνων, ελάττωση της έκκρισης επινεφριδιακών ανδρογόνων οφειλόμενη σε αναστολή έκκρισης ACTH από την υπόφυση.
- Βελτιώνει την ευαισθησία σε ινσουλίνη.
- Προκαλεί αύξηση των HDL- ορού και ελάττωση των LDL- ορού

3.7. ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ

Στα μειονεκτήματα των ΑΔ περιλαμβάνονται:

Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση,

Λόγω περιεκτικότητας σε οιστρογόνα. Ο σχετικός κίνδυνος είναι χαμηλός στο 2,0, όταν η περιεκτικότητα σε οιστρογόνα είναι μεταξύ 20 μg – 35 μg. Σχετικά με τα προγεσταγόνα, φαίνεται ότι ο κίνδυνος είναι υψηλότερος στα ΑΔ 3^{ης} γενιάς απ' ό τι στα 2^{ης} γενιάς που έχουν νορεθινδρόνη ή λεβονογεστρέλη, αν και σε αυτά έχουμε μειωμένη περιεκτικότητα σε οιστρογόνα. Οπότε είναι σκόπιμο γυναίκες με ιστορικό φλεβοθρόμβωσης να μην κάνουν χρήση ΑΔ ανεξαρτήτου δοσολογίας. Έλεγχος πρέπει να γίνεται σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό θρομβοεμβολικών

επεισοδίων, με σοβαρή παχυσαρκία, σε μετάλλαξη του παράγοντα V- Leiden (3% - 5% της Καυκάσιας φυλής), σε διαταραχές της πρωτεΐνης S και C, διότι εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο κατά 6– 11 φορές (Bloemenkamp et al., 2000, Vandenbrouke, 1994).

Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (ΟΜΕ).

Τα ΑΔ για γυναίκες χωρίς παράγοντες κινδύνου (π.χ. καπνίστριες, άνω των 35 ετών, παχύσαρκες) δεν ευθύνονται για ΟΜΕ. Αυξάνεται όμως ο κίνδυνος σε γυναίκες άνω των 40 – 45 ετών, όπου το κάπνισμα δρα συνεργικά στην αύξηση του κινδύνου (Archer, 1999)

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ).

Υπάρχει υψηλή συσχέτιση ΑΕΕ με ΑΔ υψηλής περιεκτικότητας σε οιστρογόνα, σε γυναίκες άνω των 35 ετών, υπέρβαρες, υπερτασικές και καπνίστριες ο κίνδυνος τριπλασιάζεται. Τα νεότερα ΑΔ χαμηλής περιεκτικότητας σε οιστρογόνα είναι ΑΣΦΑΛΗ για γυναίκες μη καπνίστριες και με χωρίς ιστορικό αγγειοπάθειας (Hennessey et al., 2001, Spitzer WO,1996).

Αρτηριακή υπέρταση.

Τα ΑΔ δεν προκαλούν σημαντική επιβάρυνση.

Ενδιάμεσες αιμορραγίες.

Οφείλονται σε ατροφία κα διάσπαση του ενδομητρίου και εξαρτώνται από τη δόση των οιστρογόνων-προγεσταγόνων.

Η χρήση καπνού δρα συνεπικουρικά.

Αμηνόρροια παρατηρείται σ' ένα ποσοστό 5% – 10% λόγω ατροφίας του ενδομητρίου (Davis et al., 2000)

Επιδείνωση γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠ)

Επιδείνωση καταθλιπτικών διαταραχών.

Χολοστατικός ίκτερος.

Δεν υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ΑΔ και Ca-ήπατος ή χολοκυστοπάθειας.

Μεταβολισμός λιπών και υδατανθράκων.

Τα ΑΔ με χαμηλή περιεκτικότητα σε οιστρογόνα προκαλούν μικρή αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα οιστρογόνα αυξάνουν τη HDL, ελαττώνουν την LDL, αυξάνουν τα τριγλυκερίδια, ενώ τα προγεσταγόνα νεότερης γενιάς αυξάνουν τη HDL και ελαττώνουν την LDL

Ca μαστού.

Έρευνες έδειξαν ότι γυναίκες που χρησιμοποιούν ΑΔ η ανίχνευση Ca μαστού γίνεται σε πιο πρώιμο στάδιο και ότι το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου δεν αποτελεί

επιβαρυντικό παράγοντα. Ο σχετικός κίνδυνος (relative risk) 0,9, δηλαδή δεν εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο.(Brinton et al., 1981; Deligeoroglou et al., 2003, Collaborative Group, 1996)

Ca τραχήλου μήτρας.

Υπάρχει σχέση των ΑΔ με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου μετά από ένα χρόνο χρήσης ΑΔ ή διηθητικού καρκίνου τραχήλου, ειδικά σε γυναίκες με λοίμωξη από HPV-ιό. Αυτό συμβαίνει διότι τα στεροειδή των ΑΔ προκαλούν αυξημένη δραστηριότητα των Ε6 και Ε7 ογκογονιδίων του HPV-16 καταστέλλοντας τη διαδικασία απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων. Μετά από 4 χρόνια λήψης ΑΔ, σκόπιμο είναι να γίνεται έλεγχος με PAP-test (Bosetti et al., 2009; Brinton, 1991; Collaborative group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996; DeVilliers, 2003; Schlesselman, 1991)

3.8. ΟΔΗΓΙΕΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΠΑΓΚΟΣΜΙΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΥΓΕΙΑΣ (WHO) ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ

Τα ΑΔ είναι ασφαλή για οποιαδήποτε ηλικία, όχι όμως για καπνίστριες και για γυναίκες με αρτηριακή υπέρταση (ΑΔ) και σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ).

Για γυναίκες μικρότερες των 35 ετών, καπνίστριες, συστήνονται ΑΔ χαμηλής περιεκτικότητας σε οιστρογόνα (35μg – 20μg).

Για γυναίκες μεγαλύτερες των 35 ετών, καπνίστριες, αντενδείκνυται αυστηρώς η χορήγηση ΑΔ.

Από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας έχουν πραγματοποιηθεί πολλές πολυπαραγοντικές μελέτες σχετικές με την ασφάλεια της χρήσης των αντισυλληπτικών δισκίων και τα πιθανές παρενέργειές τους (WHO 1989, WHO, 1996, WHO 1998).

3.9. ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΜΟΝΟ ΜΕ ΠΡΟΓΕΣΤΑΓΟΝΑ (MINI PILL/POP)

Η δράση αυτών των mini pill οφείλεται αποκλειστικά και μόνο στα προγεσταγόνα και το πλεονέκτημά τους είναι ότι ελαττώνουν τον κίνδυνο των οιστρογόνων (π.χ. θρόμβοφλεβίτιδα, καρδιοαγγειακή νόσο και πνευμονική εμβολή), όμως δεν προφυλάσσουν από τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και το HIV. Δημιουργούν συχνά διαταραχές εμμήνου ρύσεως και αμηνόρροια (Costa, 2012).

Απόλυτες αντενδείξεις χορήγησης mini pill, αποτελούν τα εξής:

- Εγκυμοσύνη
- Κολπική αιμόρροια άγνωστης αιτιολογίας
- Ca μαστού

Τα είδη που υπάρχουν σε mini pill είναι:

Mini pill χορηγούμενα από το στόμα.

Τα mini pill διαφέρουν από τα συνδυασμένα ΑΔ ως προς τον τρόπο χορήγησης, που δεν είναι κυκλικός, αλλά καθημερινός επί 28 μέρες την ίδια ώρα χωρίς διακοπή. Η μορφή αυτής της αντισύλληψης συστήνεται σε θηλάζουσες ή σε γυναίκες που αντενδείκνυται η λήψη οιστρογόνων. Περιέχουν μόνο νορεθινδρόνη ή νοργεστρέλη, η αποτελεσματικότητά τους είναι ίδια με τα συνδυασμένα ΑΔ, αλλά προκαλούν πολύ συχνά ενδιάμεσες αιμορραγίες, αμηνόρροια και συχνομηνόρροια. Δεν σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ, ΟΜΕ και θρομβοεμβολικής νόσου.

Βραδείας απορρόφησης σκευάσματα μεδροξυπρογεστερόνης (DMPA Depot Provera).

150mg ενδομυϊκώς κάθε 12 βδομάδες προσφέρει αντισυλληπτική προστασία για 3 μήνες (αποτελεσματικότητα 99,7%).

Υποδόρια εμφυτεύματα λεβονογεστρέλης .

Απελευθερώνουν προγεστερόνη η οποία παρέχει προστασία για 5 έτη (Creasy et al., 2001)

3.10. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗΣ ΣΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ

Η ορμονική αντισύλληψη περιλαμβάνει σκευάσματα που περιέχουν συνδυασμό οιστρογόνων-προγεσταγόνων σε άλλοτε διαφορετικές συγκεντρώσεις και σκευάσματα μόνο προγεσταγόνων. Χορηγούνται είτε από του στόματος, είτε παρεντερικά ή ενέσιμα, διαδερμικά ή υποδόρια και ως κολπικός δακτύλιος.

Έχει αποδειχθεί σε μελέτες, ότι οι συστηματικές ορμόνες του φύλου επιδρούν στον μεταβολισμό των οστών (Vico et al., 2010). Η προγεστερόνη επηρεάζει το οστικό πάχος και το μεταβολισμό των οστών μέσω των ισομερών υποδοχέων της Α και Β, οι οποίοι μεταξύ άλλων εκφράζονται στους οστεοβλάστες . Ο Rickard και οι συν. μπόρεσαν και έδειξαν σε εμβρυικές ανθρώπινες καλλιέργειες οστεοβλαστών, ότι

τα ισομερή α και β των οιστρογονοϋποδοχέων μπορούν να επάγουν τη γονιδιακή έκφραση των προγεστερονουποδοχέων στους οστεοβλάστες (Rickard et al., 2002). Επίσης προσπάθειες που έγιναν στο εργαστήριο (in Vitro) έδειξαν περαιτέρω μια έμμεση επίδραση της προγεστερόνης πάνω στους οστεοβλάστες μέσω των οιστρογονοϋποδοχέων και των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών, από την οποία προγεστερόνη καταστέλλονται τα συνθετικά στεροειδή και αυτό οδηγεί σε μείωση της απώλειας του σχηματισμού των οστών (Prior 1990, Rickard et al.,2008). Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με διαταραχές κύκλου η εφαρμογή προγεστερόνης οδήγησε σε μια αύξηση της πυκνότητας των δοκιδοτών οστών (Rickard et al.,2002). Η επίδραση προγεστερόνης στα οστά ανεξάρτητα από την δράση των οιστρογόνων έδειξε σε πειράματα σε ζώα ότι η προγεστερόνη μπορεί να αυξήσει την ενχόνδρινη οστεοποίηση μέσω της παραγωγής αλκαλικής και όξινης φωσφατάσης και μέσω πρόσληψης ασβεστίου και την περιεκτικότητα ασβεστίου των οστών (Prior, 1990). Ο Schimdmayr et al μπόρεσαν να δείξουν σε πειράματα in vitro με ανθρώπινους οστεοβλάστες από κεφαλή μηριαίου οστού, ότι οι ανθρώπινοι οστεοβλάστες σε περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες επηρεάζονται από την προγεστερόνη, η οποία δρα στα οστά ως το ισχυρότερο αναβολικό. Και σε αυτήν την προσπάθεια τα αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα από τη δράση των οιστρογόνων (Schimdmayr et al, 2008). Επίσης έρευνα σε προγεστερονουποδοχείς σε ποντίκια, έδειξε ότι η προγεστερόνη στην εφηβεία δεν είναι και τόσο σημαντική για μια επαρκή ανάπτυξη οστών και μάλιστα σε ορισμένες σκελετικές περιοχές ελαττώνει την υπερβολική ανάπτυξη (αύξηση) του δοκιδωτού και φλοιώδη οστού, οπότε δείχνει να παίζει έναν σημαντικό ρόλο στην ομοιοστάση των οστών (Rickard et al., 2008).

Η διαμόρφωση των οστών σε σχέση με την δράση των οιστρογόνων έχει ως εξής, μια σημαντική πτώση των οιστρογόνων συνοδεύεται από μια πολύ αυξημένη δραστηριότητα οστεοκλαστών, ο μεταβολισμός των οστών είναι εξίσου αυξημένος και αυτό συνοδεύεται από ποιοτικά χαμηλής αξίας οστά. Λείπουν τα οιστρογόνα, τότε λείπει και η αντιαπορροφητική δράση του οστίτη ιστού (Manolagas, 2000). Στην περίπτωση ελλείμματος οιστρογόνων ανεβαίνει και η παραγωγή της IL-6 (ιντερλευκίνη 6). Αυτή είναι μια κυτοκίνη που μεταξύ άλλων παράγεται από τους οστεοβλάστες και επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό. Αυτή λοιπόν προωθεί και την πρώιμη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών (Robinson et al., 1997), όπως επίσης και την πρώιμη γένεση των οστεοκλαστών, και αυτό οδηγεί σε μια αυξημένη επαναπορρόφηση των οστών (Lakatos et al., 1997). Η απώλεια της οστικής πυκνότητας εξαιτίας του ελλείμματος οιστρογόνων, αποδεικνύεται μεταξύ άλλων, πιο καλά στα δοκιδωτά οστά (Manolagas et al 2005). Ο Prior ανακάλυψε με βάση τα διαθέσιμά του δεδομένα και περιέγραψε τη δράση των οιστρογόνων και της

προγεστερόνης στον οστικό μεταβολισμό .Σύμφωνα με τα δεδομένα του,τα οιστρογόνα μειώνουν συνέχεια κατά την διάρκεια του πρώτου μισού του έμμηνου κύκλου την οστική επαναρρόφηση ,ενώ η προγεστερόνη, αντιθέτως ,προωθεί μετά την ωορρηξία το σχηματισμό των οστών (Prior, 1990).Πιθανότατα σε όλο αυτό το μηχανισμό να παίζουν ρόλο και οι γοναδοτροφίνες ,η LH(ωχρινική ορμόνη) και η FSH(ωοθυλακική ορμόνη) στο μεταβολισμό των οστών .Οι δυο αυτές ορμόνες επηρεάζουν τον οργανισμό μέσω της ίδιας οικογένειας υποδοχέων ,που αποτελείται από LH /FSH/TSH υποδοχείς .Η LH πιθανότατα ενεργεί μέσω μιας αύξησης των ανδρογόνων στον οστικό μεταβολισμό (Baron, 2006) .Διαφορετικές εργασίες αναφέρουν μια οιστρογονοανεξάρτητη επίδραση της FSH άμεσα πάνω στους οστεοκλάστες ,όπως επίσης και στην οστική επαναρρόφηση και κατά επέκταση στην οστική πυκνότητα (Baron, 2006).

3.11. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗΣ ΣΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ

Σε εργασία των Bason και συν μελετήθηκε η μεταβολή της οστικής πυκνότητας σε έφηβες μετά από λήψη χαμηλής δόσης συνδυασμένων αντισυλληπτικών δισκίων (ΑΔ) για χρονική περίοδο μεγαλύτερη του ενός έτους. Διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση χαμηλής δόσης ΑΔ μπορεί να παρέμβει στην αύξηση της οστικής μάζας κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Η μελέτη αυτή στόχευε στην αξιολόγηση της BMD και BMC που λάμβαναν ένα σταθερό πρότυπο συνδυασμένων ΑΔ (20μg εθινύλοιιστραδιόλης-150μg δεσογεστρέλης) για περισσότερο από 1 χρόνο και να συγκρίνει τα αποτελέσματα με αυτά υγιών εφήβων από την ίδια ηλικιακή ομάδα που δε λάμβανε ΑΔ. Το δείγμα αποτελούσαν γυναίκες ηλικίας 12-19 ετών στις οποίες χορηγήθηκε αντισυλληπτική αγωγή για ένα μόνο χρόνο. Οι μετρήσεις έγιναν με τη μέθοδο της DEXA στην αρχή της μελέτης και μετά από 12 μήνες. Διαπιστώθηκε ότι οι έφηβες που λάμβαναν ΑΔ χαμηλής περιεκτικότητας εμφάνισαν μικρότερη αύξηση της οστικής πυκνότητας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Ο Lee και συν μελέτησαν τις επιπτώσεις της προληπτικής χορήγησης συνδυασμένων ΑΔ σε νέες γυναίκες που χειρουργήθηκαν για ενδομητρίωμα, με σκοπό την αποφυγή πιθανής υποτροπής. Δεδομένου ότι τα ΑΔ καταστέλλουν τον άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-ωοθηκών, εκφράστηκαν κατά καιρούς ανησυχίες για τις αρνητικές επιπτώσεις της μακροχρόνιας χρήσης των ΑΔ στην οστική πυκνότητα. Ωστόσο όμως, εξακολουθούν να υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τις επιπτώσεις της μακροχρόνιας χορήγησης ΑΔ στην οστική πυκνότητα νέων γυναικών

μεταξύ 20-30 ετών. Στη μελέτη αυτή ερευνήθηκαν οι επιπτώσεις στην οστική πυκνότητα σε νέες γυναίκες μετά από συντηρητική χειρουργική θεραπεία για ενδομητρίωση και μετεγχειρητική χορήγηση ΑΔ για 12 μήνες. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ BMDs και της ηλικίας έναρξης των ΑΔ, ούτε μεταξύ BMDs και της διάρκειας χορήγησης των ΑΔ σύμφωνα με τη δόση (20 μg έναντι 30μg). Συμπερασματικά η μακροχρόνια λήψη ΑΔ δεν έχει αρνητικές επιπτώσεις σε γυναίκες μετεφηβικής ηλικίας

Ο Di Carlo και συν μελέτησαν τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα της χορήγησης ΑΔ (διενογέστης-εθινυλοιστραδιόλης, δηλαδή DNG/E2V) στην οστική πυκνότητα και στο μεταβολισμό των οστών σε 30 νέες γυναίκες ηλικίας 21-34 ετών. Χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων η DEXA και βιοχημικοί δείκτες στον ορό του αίματος και στα ούρα νέων, υγιών γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Καμία σημαντική μεταβολή δε διαπιστώθηκε στη BMD της οσφυϊκής μοίρας (ΟΜΣΣ) και στους βιοχημικούς δείκτες κατά τη διάρκεια των 6 μηνών παρακολούθησης.

Ο Tremollières πραγματοποίησε ανασκόπηση επιδημιολογικών μελετών για την επίδραση μακροχρόνιας αντισυλληπτικής αγωγής με χάπια στον μεταβολισμό των οστών. Τα συνδυασμένα ΑΔ χρησιμοποιούνται πολύ συχνά και από πολλές γυναίκες για μεγάλο χρονικό διάστημα κατά τα πρώτα χρόνια της αναπαραγωγικής τους ζωής. Σύμφωνα με τη στενή σχέση που υπάρχει μεταξύ οιστρογόνων και οστικού μεταβολισμού, θα πρέπει να διερευνηθούν οι επιπτώσεις των ΑΔ στην οστική πυκνότητα. Κατά τη διάρκεια της ενηλικίωσης, οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν ότι τα ΑΔ, ακόμα και εκείνα που περιέχουν χαμηλή δόση από εθινυλοιστραδιόλη έχουν ουδέτερη ή ενδεχομένως θετική ευεργετική επίδραση στην υγεία των οστών. Η χρήση των ΑΔ στην περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο εμποδίζει την ενεργοποίηση του μεταβολισμού των οστών και τη μείωση της οστικής μάζας. Σε κορίτσια εφηβικής ηλικίας οι ενδεχόμενες σκελετικές επιπτώσεις από τα ΑΔ προκαλούν μεγαλύτερη ανησυχία. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι τα ΑΔ ενδέχεται να εμποδίζουν την απόκτηση της μέγιστης οστικής μάζας, ειδικότερα όταν η χορήγηση αρχίζει μεταξύ 10-20 ετών. Λήψη ΑΔ εντός των πρώτων τριών ετών από την έναρξη της εμμήνου ρύσεως, μπορεί να είναι ένας ισχυρός παράγοντας μείωσης της οστικής μάζας.

Ο Sordal και συν μελέτησαν την μεταβολή της οστικής πυκνότητας χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικές αγωγές σε 110 γυναίκες 20-35 ετών για δύο έτη. Για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκαν 2 διαφορετικά σχήματα ΑΔ. Στο πρώτο σχήμα χρησιμοποιήθηκαν ΑΔ που περιείχαν οξική νομεγεστρόλη-17-β-οιστραδιόλη (NOMAC-E2) και στο δεύτερο σχήμα χρησιμοποιήθηκαν ΑΔ που

περιείχαν λεβονογεστρέλη-εθινυλοιστραδιόλη. Στη συνέχεια έγιναν βασικές μετρήσεις της BMD με τη μέθοδο της DEXA, στην ΟΜΣΣ, στον αυχένα του μηριαίου, το γοφό και τον τροχαντήρα. Μετά από 2 χρόνια χορήγησης NOMAC-E2 δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση. Συμπερασματικά δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική επίπτωση στην οστική πυκνότητα κατά τη διάρκεια αγωγής είτε με NOMAC-E2, είτε με LNG/EE.

Ο Gai L και συν μελέτησαν τα αποτελέσματα της χορήγησης 2 διαφορετικών δύο διαφορετικών αντισυλληπτικών αγωγών στην οστική πυκνότητα έφηβων γυναικών. Χορηγήθηκαν αντισυλληπτικά με στεροειδή, πολύ αποτελεσματικά και ευρέως χρησιμοποιούμενα. Οι περισσότερες μελέτες είχαν δείξει μια αρνητική επίδραση στην οστική πυκνότητα έφηβων κοριτσιών από τη χορήγηση συνδυασμένων ΑΔ. Η παρούσα μελέτη συντελέστηκε για να συγκρίνει τις BMDs ανάμεσα σε αυτές που χορηγήθηκε εθινυλοιστραδιόλη-δεσογεστρέλη και σε αυτές που χορηγήθηκε εθινυλοιστραδιόλη-κυπροτερόνη. Η μελέτη αφορούσε 450 γυναίκες ηλικίας 16-18 ετών για δύο έτη και οι ανατομικές περιοχές που εξετάστηκαν με τη μέθοδο της DEXA ήταν οι ΟΜΣΣ και ο αυχέννας του μηριαίου οστού. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη μέση τιμή οστικής πυκνότητας σε αυτές τις περιοχές. Συνοψίζοντας, ο ερευνητής διευκρινίζει ότι παραμένει υπό μελέτη εάν το συμπέρασμα θα ήταν το ίδιο σε μεγαλύτερης διάρκειας αγωγή.

Ο Ziglar μελέτησε τα αποτελέσματα της ορμονικής αντισυλληπτικής αγωγής στην κορυφαία τιμή της οστικής πυκνότητας σε νέες γυναίκες. Η κορυφαία οστική πυκνότητα στη νεαρή ηλικία αποτελεί το καλύτερο αντιστάθμισμα για τις φυσικές απώλειες του οργανισμού κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση. Το να μην επιτευχθεί κορυφαία οστική πυκνότητα είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για οστεοπόρωση, όπως και μια επιπρόσθετη φροντίδα και δαπάνη για τη δημόσια υγεία. Η εφηβεία αποτελεί ένα κρίσιμο στάδιο για την απόκτηση της κορυφαίας οστικής πυκνότητας που προκαλείται από την ενδογενή οιστραδιόλη. Οι έρευνες έδειξαν ότι ο ταχύτερος ρυθμός απόκτησης κορυφαίας οστικής μάζας συμβαίνει ένα χρόνο προ της εμμηναρχής και μετά τα πρώτα 3 έτη της έναρξης. Επίτευξη χαμηλής οστικής πυκνότητας σε νέες γυναίκες συνδέεται με παράγοντες όπως, δίαιτα φτωχή σε ασβέστιο, διατροφικές διαταραχές, έλλειψη άσκησης, κάπνισμα, χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων. Ως γνωστόν, τα ΑΔ αναστέλλουν την ενδογενή παραγωγή οιστραδιόλης καταστέλλοντας τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών. Έτσι τα συνδυασμένα ΑΔ αντικαθιστούν την ενδογενή οιστραδιόλη με εθινυλοιστραδιόλη καθιερώνοντας και διατυπώνοντας νέα ορμονικά επίπεδα. Η πρόωγη έναρξη και χρήση χαμηλής δόσης εθινυλοιστραδιόλης αυξάνει την πιθανότητα κινδύνου για ελαττωμένη εναπόθεση μεταλλικών αλάτων στα οστά των εφήβων. Η πλειοψηφία

των μελετών έδειξε ότι ΑΔ με συγκέντρωση 20-30μg εθινυλοιστραδιόλης επιδρούν στην απόκτηση κορυφαίας οστικής μάζας. Λίγες μελέτες υπάρχουν που να εξετάζουν τις επιπτώσεις αυτές μετά από χορήγηση ΑΔ 35μg σε έφηβες και νέες γυναίκες. Επίσης επιπρόσθετες μελέτες χρειάζονται για να αξιολογηθεί και το συστατικό progesterin στα ΑΔ, αφού οι ανδρογονικές του ιδιότητες θα μπορούσαν να επηρεάσουν εξίσου την οστική πυκνότητα.

Ο Wei και συν μελέτησαν τη συσχέτιση μεταξύ λήψη ορμονικής αντισυλληπτικής αγωγής και οστική πυκνότητας μετρούμενης με υπερήχους. Η συνδυασμένη λήψη οιστρογόνων έδειξε αύξηση της οστικής πυκνότητας σε γυναίκες ηλικίας 26-36 ενώ η λήψη μόνο προγεστερόνης δεν επηρέαζε την οστική πυκνότητα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η μελέτη και η εκτίμηση των μεταβολών στην οστική πυκνότητα σε νεαρές γυναίκες που τους χορηγήθηκε ορμονική αντισύλληψη από το στόμα σε σύγκριση με αντίστοιχες νεαρές γυναίκες που δεν ελάμβαναν. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με την μέτρηση της οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο της διπλής φωτονιακής απορροφησιομέτρησης στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης κατά την αρχή, μετά από ένα έτος και τελικά μετά από δύο έτη από την αρχή χορήγησης των αντισυλληπτικών.

4.2 ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ

4.2.1 Τύπος μελέτης – Χρονικό διάστημα

Μελέτη ασθενών-μαρτύρων (case – control) σε χρονικό διάστημα δύο ετών από το Δεκέμβριο του 2009 έως τέλος του 2011.

4.2.2 Τόπος διεξαγωγής μελέτης

Οι γυναίκες που μελετήθηκαν ήταν κυρίως εκπαιδευόμενες μαίες που πραγματοποιούσαν την πρακτική άσκηση στη Μαιευτική Γυναικολογία της Γ΄Μαιευτικής γυνακλογικής Κλινικής του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου (Διευθυντής κ. Β. Καραγιάννης). Επρόκειτο για νέες υγιείς γυναίκες 18 – 25 ετών οι οποίες οικιοθελώς συμμετείχαν στη μελέτη μετά από κατ' ιδίαν συζήτηση. Οι περισσότερες ενδιαφερόνταν για τη χρησιμότητα των αντισυλληπτικών ως μέσο προφύλαξης από ανεπιθύμητη εγκυμοσύνη.

4.2.3 Κριτήρια εισαγωγής

Ομάδα μελέτης

Στην ομάδα μελέτης συμπεριλήφθηκαν νέες υγιείς γυναίκες που ήθελαν να λαμβάνουν αντισύλληψη για λόγους αποφυγής ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης, για λόγους βελτίωσης των προεμμηνορρησιακών συμπτωμάτων και άλλες για διαταραχές του κύκλου τους, αμηνόρροια-πολυμηνόρροια-δυσμηνόρροια. Οι γυναίκες αυτές ήταν υγιείς με σωστή διατροφή, πλούσια σε γαλακτοκομικά προϊόντα με μέτρια έως καλή σωματική άσκηση. Οι περισσότερες κατά δήλωση τους ήταν και μη καπνίστριες.

Ομάδα μαρτύρων

Στην ομάδα μαρτύρων ήταν νέες υγιείς γυναίκες που δεν λάμβαναν ή/και δεν θέλησαν να λάβουν αντισυλληπτικά δισκία.

4.2.4 Κριτήρια αποκλεισμού

Σακχαρώδης διαβήτης

Παχυσαρκία

Κάπνισμα

Χρήση αλκοόλ

Νεφροπάθεια

Λήψη ψυχιατρικών φαρμάκων

Αυτοάνοσα νοσήματα

Κληρονομικά νοσήματα

Κατάγματα

4.2.5 Έγκριση Μελέτης

Η διεξαγωγή της μελέτης εγκρίθηκε από την επιτροπή διδακτορικών της Ιατρικής Σχολής του ΑΠΘ. Οι γυναίκες ενημερώθηκαν πλήρως και συνένεσαν προφορικά όσον αφορά την έκθεσή τους σε ακτινοβολία μετά την έγγραφη βεβαίωση της ακτινοφυσικού του νοσοκομείου κ. Ε. Παπαγεωργίου.

4.2.6 Τρόπος τυχαιοποίησης

Η αρχική επιλογή των γυναικών που συμμετείχαν στην ερευνα έγινε με τυχαίο τρόπο. Το σύνολο των γυναικών αυτών χωρίστηκε με μέθοδο λοταρίας σε δύο ομάδες, την ομάδα μελέτης/πειραματική και την ομάδα ελέγχου/μαρτύρων.

4.2.7 Χορήγηση φαρμάκου

Μόνο στα μέλη της πειραματικής ομάδας μελέτης χορηγήθηκε αντισυλληπτικό δισκίο το οποίο περιείχε 20 μgr αιθυνύλ-οιστραδιόλη και 3 mgf δροσπερινόνης για 21 ημέρες μηνιαίως για χρονικό διάστημα δύο ετών.

4.2.8 Υπολογισμός μεγέθους δείγματος

Κατά το αρχικό στάδιο της μελέτης συμπεριλήφθηκαν 130 νεαρές γυναίκες. Όμως ο τελικός αριθμός του δείγματος των γυναικών, που έδωσαν αξιοποιήσιμα και αξιόπιστα αποτελέσματα ήταν αρκετά μικρότερος.

Στην πρώτη φάση της μελέτης συμμετείχαν όλες όσες επελέγησαν, στη συνέχεια όμως αποχώρησαν αρκετές λόγω αποπεράτωσης των σπουδών, λόγω αλλαγής τόπου κατοικίας, αλλαγής οικογενειακής και επαγγελματικής κατάστασης και άλλες διότι επέλεξαν να τεκνοποιήσουν. Τέλος, αρκετές δεν ήταν συνεπείς με το πρωτόκολλο και δεν προσήλθαν για την δεύτερη και τρίτη μέτρηση οστικής πυκνότητας και αποκλείστηκαν

Για τον ορθό υπολογισμό και εξαγωγή ασφαλών στατιστικών συμπερασμάτων απαιτείται τουλάχιστον δείγμα 30 γυναικών σε κάθε υποομάδα. Τελικά περάτωσαν τη μελέτη συνολικά 67 γυναίκες που εξασφάλισαν την στατιστική διαδικασία.

4.2.9 Καταγραφή στοιχείων γυναικών

Αρχικά έγινε η καταγραφή όλων των γυναικών που μετείχαν στην έρευνα. Για κάθε γυναίκα έγινε καταγραφή του ιστορικού της και πληροφοριών που ήταν ή δυνητικά θα προέκυπταν χρήσιμες για την ολοκλήρωση της έρευνας και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Αρχικά, μετρούνταν και καταγράφονταν το βάρος και το ύψος των συμμετασχουσών με τη χρήση ηλεκτρονικής ζυγαριάς και μετροταινίας. Στη συνέχεια και συμπληρωματικά, καταγράφονταν η γυναικολογική ηλικία, δηλαδή τα έτη από την εμμηναρχή, ο χαρακτήρας της εμμήνου ρύσεως που περιγράφεται από τη διάρκεια και την ύπαρξη συμπτωμάτων προεμμηνορυσιακών και εμμηνορυσιακών, η δραστηριότητα των γυναικών, οι διατροφικές συνήθειες και η λήψη ή μη Βιταμίνης D. Με τη λήψη του ιστορικού έγινε και έλεγχος για πιθανές παθήσεις των ανιόντων για πρωτοπαθή παραθυρεοειδισμό, παθήσεις επινεφριδίων, παθήσεις θυρεοειδούς και πιθανά κληρονομικά νοσήματα.

4.2.10 Εξετάσεις που υποβλήθηκαν

Οι γυναίκες εξετάστηκαν με τη μέθοδο της DEXA στις περιοχές της ΟΜΣΣ και του ισχίου

Το δείγμα των γυναικών που αρχικά έλαβε μέρος στη μελέτη αποτελούνταν από 130 γυναίκες, ηλικίας από 18 έως 25 ετών (Πειραματική Ομάδα, n=65 και Ομάδα Ελέγχου, n=65) με βάρος 58-70 kg και ύψος 157-172 cm.

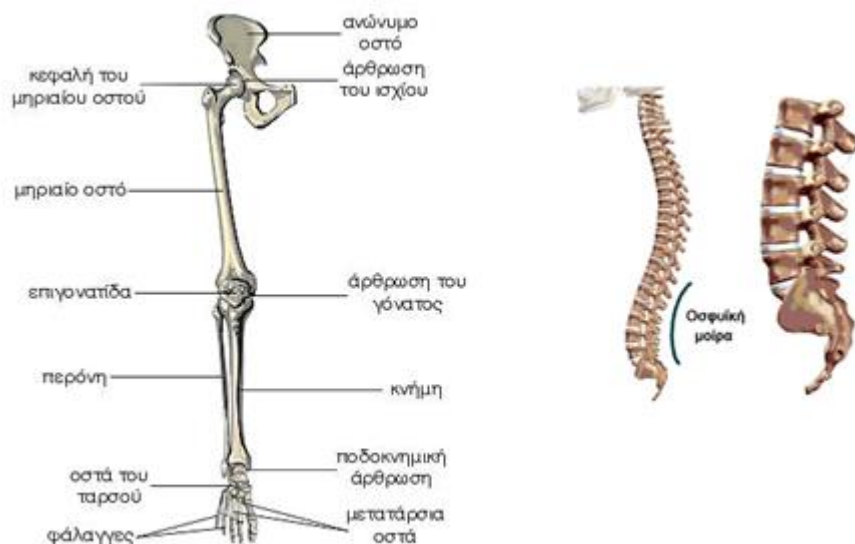
Ο τελικός αριθμός του δείγματος των γυναικών, που έδωσαν αξιοποιήσιμα και αξιόπιστα αποτελέσματα ήταν αρκετά μικρότερος, λόγω κυρίως των αποχωρήσεων και της ασυνέπειας στη τήρηση του πρωτοκόλλου. Τελικά τη μελέτη περάτωσαν 67

γυναίκες, από τις οποίες οι 30 ήταν στην πειραματική ομάδα και οι 37 στην ομάδα ελέγχου.

Για να οριστεί το κατάλληλο μέγεθος του δείγματος, διεξήχθη ανάλυση στατιστικής δύναμης για εξαρτημένα δείγματα στο στατιστικό πρόγραμμα G*Power 3.1 σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0.05$, στατιστικής δύναμης 0.80, μεγέθους επίδρασης ($d_z = 0.7$), και δίπλευρου τεστ (Faul et al., 2007). Εάν οι τιμές των μετρούμενων παραμέτρων ακολουθούσαν κανονική κατανομή τότε θα εφαρμοζόταν το παραμετρικό t-test για ανεξάρτητα δείγματα και εάν οι τιμές δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή, τότε η ανάλυση στατιστικής δύναμης θα εφαρμοζόταν με το μη-παραμετρικό τεστ Mann-Whitney προκειμένου να συγκριθεί η πιθανή μεταβολή που θα παρουσιάσει στα δύο χρόνια της έρευνας η οστική πυκνότητα της πειραματικής ομάδας με αυτή της ομάδας ελέγχου. Με βάση τις προαναφερθείσες υποθέσεις, το επιθυμητό δείγμα είναι στο σύνολο 68 γυναίκες, εκ των οποίων 34 είναι σε κάθε ομάδα. Τελικά, επειδή στη συγκεκριμένη μελέτη, συμμετείχαν 67 γυναίκες, από τις οποίες οι 30 ήταν στην πειραματική ομάδα και οι 37 στην ομάδα ελέγχου, οπότε τηρήθηκαν οι προϋποθέσεις της ανάλυσης για κατάλληλη επιλογή αριθμού δείγματος .

4.3 ΟΡΓΑΝΟΛΟΓΙΑ – ΜΕΘΟΔΟΙ - ΕΠΙΠΕΔΑ ΕΚΘΕΣΗΣ ΑΚΤΙΝΩΝ Χ

Η μέτρηση της οστεοπυκνότητας των γυναικών έγινε με οστεοπυκνόμετρο DEXA- μηχανήμα απορροφησιομετρίας ακτίνων Χ δύο ενεργειών της εταιρείας DMS Challenger, το οποίο επικοινωνεί με έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή τύπου pentium 4, 1.4Ghz, 512 RAM computer running Windows XP (Εικ.4.1). Οι περιοχές που σαρώνονται κατά την εξέταση είναι η σπονδυλική στήλη και το μηριαίο (Εικ. 4.2).



Εικόνα 4.2. Ανατομικές περιοχές εξέτασης

Η πηγή και ο ανιχνευτής έχουν τη δυνατότητα να σαρώνουν της κάθε περιοχή, πραγματοποιώντας κίνηση σε δύο διάστασεις X και Y.

Η πηγή ακτίνων X εκπέμπει ακτίνες σε τρεις διαφορετικές εντάσεις: 0.1 mA, 0.4 mA, 0.8 mA. Ο ανιχνευτής καταγράφει της ακτίνες που δεν απορροφήθηκαν από τους μαλακούς ιστούς, και δίνει ως τελικό αποτέλεσμα την πυκνότητα της σαρωμένης ανατομικής περιοχής.

Το οστεοπυκνόμετρο DEXA που χρησιμοποιήθηκε για την έρευνα, παρέχει τις παρακάτω παραμέτρους:

BMD (Bone Mineral Density) σε μονάδες g/cm^2 και εκφράζει την οστική πυκνότητα

BMC (Bone Mineral Content) σε μονάδες g και εκφράζει την οστική μάζα.



Εικόνα 4.1. Οστεοπυκνόμετρο DMS Challenger, DEXA

Στη συνέχεια περιγράφεται λεπτομερώς το οστεοπυκνόμετρο ως προς τα τεχνικά και λειτουργικά του χαρακτηριστικά.

Στους ακόλουθους πίνακες 4.1 και 4.2 δίνονται η μέγιστη δόση για το ασθενή ανά εξέταση και ο μέγιστος ρυθμός δόσης στον χειριστή.

Πίνακας 4.1. Επίπεδα έκθεσης ανά εξέταση

ΠΕΡΙΟΧΗ ΕΞΕΤΑΣΗΣ	ΧΡΟΝΟΣ ΣΑΡΩΣΗΣ (min)	ΜΕΓΙΣΤΗ ΔΟΣΗ (μSv)
Σπονδυλική στήλη	3/6	20
Ισχίο	4/7	20
Βραχιόνιο	2/4	10

Πίνακας 4.2. Ρυθμός δόσης στον χειριστή

ΑΠΟΣΤΑΣΗ (cm)	ΜΕΓΙΣΤΟΣ ΡΥΘΜΟΣ ΔΟΣΗΣ (μSv/h)
30	3
100	< 0.3

4.4. ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΑΣΦΑΛΟΥΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Απαιτείται καθημερινός ποιοτικός έλεγχος του μηχανήματος, σύμφωνα με της οδηγίες που δίνει ο κατασκευαστής και με χρήση κατάλληλου ομοιώματος που συνοδεύει το μηχάνημα. Το μηχάνημα πρέπει να βρίσκεται σε χώρο που η θερμοκρασία διατηρείται από 17-32^o C και η υγρασία 20-80%.

4.5. ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΟΣ

Η μέθοδος της μέτρησης της οστικής πυκνότητας και της μάζας με το μηχάνημα που χρησιμοποιήθηκε στην έρευνα για τη παρούσα διατριβή μπορεί να εφαρμοστεί σε γυναίκες ηλικίας από 15 έως 95 ετών και βάρους έως 200 kg. Οι μετρούμενες τιμές της BMD μπορούν να κυμαίνονται απ 0,3 έως 1,4 με ακρίβεια $\pm 1,5\%$ in vivo ($\pm 1,0\%$ in vitro)

4.6. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΑΚΤΙΝΩΝ Χ

Πίνακας 4.3. Τεχνικά χαρακτηριστικά λυχνίας Χ

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΚΑΤΑΣΚΕΥΗΣ	Bosello
ΤΥΠΟΣ ΛΥΧΝΙΑΣ ΑΚΤΙΝΩΝ Χ	XRG 95.1T
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΛΥΧΝΙΑΣ	95 kV, 1mA max
ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ ΔΕΣΜΗΣ	2 mm στο σημείο της πηγής 30 mm στα 40 cm επί του άξονα της δέσμης

Πίνακας 4.4. Τεχνικά χαρακτηριστικά κατευθυντήρα

ΥΛΙΚΟ	Ορείχαλκος
ΥΨΟΣ	45 mm
ΔΙΑΜΕΤΡΟΣ	2 mm
ΑΠΟΣΤΑΣΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΑ ΑΠΟ ΤΟ ΔΕΡΜΑ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	50 mm
ΑΠΟΣΤΑΣΗ ΕΣΤΙΑΣ ΔΕΣΜΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΔΕΡΜΑ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	145 mm
ΡΥΘΜΟΣ ΕΚΘΕΣΗΣ	<0.3 $\mu\text{Gy/h}$ στο 1m 3 μGy στα 30cm
ΡΥΘΜΟΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	700 $\mu\text{Gy/h}$

4.7. ΔΟΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Κάθε είδος εξέτασης που πραγματοποιείται στο οστεοπυκνόμετρο, ανάλογα με τη περιοχή σάρωσης διαφέρει ως προς τη χρονική της διάρκεια, τη μέγιστη δόση ασθενούς και το πλήθος της. Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα χαρακτηριστικά αυτά ανά εξέταση.

Πίνακας 4.5. Γενικές πληροφορίες ανά εξέταση

ΠΕΡΙΟΧΗ ΕΞΕΤΑΣΗΣ	ΧΡΟΝΟΣ (min)	ΜΕΓΙΣΤΗ ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΗ ΔΟΣΗ (μ Sv)	ΠΛΗΘΟΣ ΕΤΗΣΙΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ
Σπονδυλική στήλη	5	33,3	30
Ισχίο	5	33,3	30
Βραχιόνιο	2	6,9	150

4.8 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Οι μετρήσεις της οστικής πυκνότητας, τα αποτελέσματα και οι επεξεργασίες τους πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τα καθιερωμένα πρότυπα της στατιστικής.

Κατά αρχήν πραγματοποιήθηκε έλεγχος για την διαπίστωση ή μη της κανονικότητας των μετρούμενων μεγεθών.

Όπου υπήρχε κανονική κατανομή έγινε χρήση t-test, χ^2 και regression analysis.

Όπου υπήρχε μη κανονικότητα χρησιμοποιήθηκε το Wilcoxon Singed Ranks test.

Η εφαρμογή των παραπάνω ελέγχων πραγματοποιήθηκε με το ευρέως γνωστό και αποδεκτό πρόγραμμα στατιστικής SPSS.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1. ΤΙΜΕΣ BMD

Το πλήθος των γυναικών που τελικώς ολοκλήρωσαν και συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα εργασία ήταν συνολικά 67. Από αυτές, οι 37 δεν έλαβαν χάπι αντισύλληψης ενώ οι 30 έλαβαν τον χάπι για όλο το διάστημα της έρευνας. Όλες οι γυναίκες ήταν ηλικίας 18-25 ετών.

Οι γυναίκες και των δύο ομάδων, πειραματικής και ελέγχου, υποβλήθηκαν στην εξέταση μέτρησης της οστικής πυκνότητας της ΟΜΣΣ και το Ισχίου συνολικά τρεις φορές στα στη διάρκεια των τριών ετών της παρούσας μελέτης. Η πρώτη εξέταση πραγματοποιήθηκε με την έναρξη της έρευνας και πριν από τη χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων στις γυναίκες της πειραματικής ομάδας. Οι επόμενες εξετάσεις γινόταν στη συνέχεια ανά έτος. Τα αποτελέσματα τριών μετρήσεων της οστικής πυκνότητας συμμετεχουσών και για τις δύο ανατομικές περιοχές, εκφρασμένα με τη παράμετρο BMD (gr/cm^2), παρουσιάζονται ανά ομάδα στους πίνακες που ακολουθούν.

Στον Πίνακα 5.1. δίνεται στη πρώτη στήλη η ηλικία των συμμετεχόντων της πειραματική ομάδας ενώ στις επόμενες τρεις στήλες παρουσιάζονται τα αποτελέσματα μετρήσεων της BMD (gr/cm^2) στην περιοχή της ΟΜΣΣ ανά 12 μήνες για την πειραματική ομάδα.

Στον Πίνακα 5.2., όμοια με τον Πίνακα 5.1. αφορά στα αποτελέσματα της πειραματική ομάδας με μόνη τη διαφορά ότι παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για διαφορετική περιοχή σάρωσης, το ισχίο.

Στον Πίνακα 5.3. δίνεται στη πρώτη στήλη η ημερομηνία γεννήσεως των συμμετεχόντων της ομάδας ελέγχου ενώ στις επόμενες τρεις στήλες παρουσιάζονται τα αποτελέσματα μετρήσεων της BMD (gr/cm^2) στην περιοχή της ΟΜΣΣ ανά 12 μήνες για την πειραματική ομάδα.

Στον Πίνακα 5.4., όμοια με τον Πίνακα 5.2. αφορά στα αποτελέσματα της ομάδας ελέγχου με μόνη τη διαφορά ότι παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για διαφορετική περιοχή σάρωσης, το ισχίο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.1. Αποτελέσματα μετρήσεων της BMD (gr/cm²) στην περιοχή της ΟΜΣΣ ανά 12 μήνες για την πειραματική ομάδα.

ΗΛΙΚΙΑ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ (έτη)	BMD (gr/cm ²)		
	0	12 μήνες	24 μήνες
21	1,056	1,092	1,085
23	1,089	1,083	1,099
23	1,155	1,182	1,221
23	1,177	1,190	1,212
24	1,183	1,206	1,111
22	1,069	1,082	1,101
23	0,962	0,970	1,003
24	0,978	1,010	1,018
23	1,063	1,255	1,269
22	1,237	1,080	1,106
23	1,122	0,965	1,152
23	1,120	1,040	1,060
23	1,021	1,039	1,059
23	1,022	1,038	1,062
22	1,023	1,037	1,065
21	1,016	1,040	1,060
21	1,019	1,025	1,049
24	1,033	1,056	1,074
22	1,031	1,055	1,070
22	1,029	1,056	1,072
23	1,033	1,055	1,077
21	1,029	1,001	1,077
22	1,029	1,049	1,075
23	1,100	1,123	1,146
21	1,101	1,121	1,156
24	1,115	1,126	1,139
24	1,020	1,054	1,077
24	1,069	1,095	1,101
23	1,089	1,083	1,109
24	1,114	1,133	1,158

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.2. Αποτελέσματα μετρήσεων της BMD (gr/cm²) της περιοχής του ισχίου ανά 12 μήνες για την πειραματική ομάδα .

ΗΛΙΚΙΑ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ (έτη)	BMD (gr/cm ²)		
	0	12 μήνες	24 μήνες
21	1,177	1,188	1,204
23	1,135	1,185	1,273
23	0,940	0,949	0,973
23	0,943	0,954	0,976
24	0,948	0,958	1,237
22	1,203	1,215	1,235
23	0,805	0,805	0,836
24	0,833	0,840	0,858
23	0,945	1,017	1,039
22	1,009	0,955	0,972
23	1,029	1,101	1,685
23	0,990	1,000	1,019
23	0,982	0,99	1,020
23	0,977	0,99	1,022
22	0,993	1,001	1,025
21	0,952	1,003	1,024
21	1,002	1,009	1,021
24	0,971	0,983	1,001
22	0,969	0,982	1,002
22	0,980	0,980	1,005
23	0,978	0,981	0,998
21	0,992	0,986	1,019
22	0,983	1,002	1,022
23	0,984	0,99	1,009
21	0,971	1,002	1,008
24	1,001	1,009	1,031
24	0,988	0,985	1,005
24	1,203	1,100	1,237
23	1,193	1,185	1,229
24	0,987	1,005	1,025

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.3. Αποτελέσματα μετρήσεων της BMD (gr/cm²) της περιοχής της ΟΜΣΣ ανά 12 μήνες για την ομάδα ελέγχου

ΗΛΙΚΙΑ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ (έτη)	ΟΜΣΣ BMD (gr/cm ²)		
	0	12 μήνες	24 μήνες
22	1,069	1,100	1,101
21	1,029	1,069	1,091
24	1,068	1,089	1,093
24	1,068	1,082	1,093
22	1,069	1,099	1,109
23	0,999	1,035	0,999
21	0,980	1,02	1,044
22	1,100	1,131	1,140
23	1,021	1,029	1,055
24	1,100	1,122	1,142
23	1,050	1,075	1,094
24	1,171	1,200	1,206
20	1,101	1,125	1,114
22	1,031	1,046	1,071
24	1,033	1,044	1,077
22	1,099	1,131	1,142
23	1,032	1,041	1,075
25	1,111	1,131	1,155
21	1,112	1,132	1,156
22	1,112	1,132	1,156
22	1,177	1,194	1,200
22	1,011	1,039	1,077
24	1,008	1,019	1,043
24	1,069	1,097	1,105
21	1,097	1,130	1,144
22	1,050	1,121	1,143
21	1,098	1,132	1,147
22	1,066	1,095	1,101
22	1,097	1,132	1,141
22	1,048	1,074	1,094
22	1,100	1,123	1,111
20	0,981	1,129	1,133
24	1,029	1,070	1,090
22	1,113	1,131	1,154
22	1,050	1,121	1,143
22	1,032	1,055	1,079
21	1,115	1,139	1,159

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.4. Αποτελέσματα μετρήσεων της BMD (gr/cm²) της περιοχής του Ισχίου ανά 12 μήνες για την ομάδα ελέγχου

ΗΛΙΚΙΑ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ (έτη)	ΙΣΧΙΟ BMD (gr/cm ²)		
	0	12 μήνες	24 μήνες
22	1,203	1,211	1,237
21	1,085	1,190	1,204
24	1,183	1,192	1,090
24	1,183	1,192	1,218
22	1,102	1,173	1,229
23	0,838	0,868	0,893
21	0,920	0,944	0,988
22	0,970	0,987	0,999
23	0,990	1,00	1,011
24	1,09	1,104	1,123
23	0,99	0,981	1,017
24	0,960	0,968	0,987
20	1,001	1,010	1,031
22	0,966	0,977	0,992
24	0,961	0,975	0,991
22	0,950	0,943	0,978
23	0,960	0,977	0,992
25	0,97	0,980	0,999
21	0,98	0,988	0,989
22	0,988	0,999	1,099
22	0,944	0,955	0,971
22	0,90	0,976	0,991
24	1,003	1,015	1,048
24	1,101	1,170	1,222
21	0,949	0,944	0,976
22	0,989	1,102	0,977
21	0,949	0,941	0,977
22	1,098	1,100	1,137
22	0,947	0,942	0,976
22	0,968	1,099	1,016
22	1,000	1,009	1,029
20	1,002	1,009	1,035
24	1,083	1,189	1,201
22	0,977	0,998	1,005
22	0,989	1,102	0,977
22	0,970	0,980	1,002
21	0,993	1,022	1,032

5.2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Η στατιστική επεξεργασία των μετρήσεων έγινε με χρήση του προγράμματος spss.

5.2.1. ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑΝΟΜΩΝ

Προκειμένου να ελεγχθεί εάν η μεταβολή της οστικής πυκνότητας και στις δύο ομάδες των γυναικών, είναι στατιστικά σημαντική έγινε αρχικά έλεγχος της κανονικότητας των μετρούμενων παραμέτρων.

Οι παράμετροι χωρίζονται σε δώδεκα υποομάδες. Οι υποομάδες προκύπτουν ως εξής: έξι μετρήσεις για κάθε ομάδα γυναικών, από τις οποίες οι τρεις μετρήσεις ανά έτος είναι για την περιοχή του ισχίου και άλλες τρεις για την περιοχή της οσφυϊκής μοίρας.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 5.5 από τις δώδεκα υποομάδες μετρήσεων, μόνο για δύο προέκυψε τιμή $sig > 0.05$. Εξάγεται συνεπώς το συμπέρασμα ότι οι τιμές των μετρούμενων παραμέτρων δεν ακολουθούν κανονική κατανομή και επομένως θα εφαρμοστεί μη παραμετρικό τεστ, προκειμένου για την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.5. Έλεγχος κανονικότητας κατανομής.

Contracept		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
OMSS_0	No	,141	37	,059	,962	37	,234
	Yes	,204	30	,003	,920	30	,026
OMSS_12M	No	,179	37	,004	,931	37	,025
	Yes	,162	30	,042	,941	30	,095
OMSS_24M	No	,138	37	,074	,970	37	,402
	Yes	,173	30	,022	,908	30	,014
HIP_0	No	,262	37	,000	,881	37	,001
	Yes	,271	30	,000	,824	30	,000
HIP_12M	No	,225	37	,000	,876	37	,001
	Yes	,278	30	,000	,847	30	,001
HIP_24M	No	,244	37	,000	,818	37	,000
	Yes	,337	30	,000	,731	30	,000

a. Lilliefors Significance Correction

5.2.2.ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ

Το μη παραμετρικό τεστ που εφαρμόστηκε Wilcoxon Signed Ranks, για να ελεγχθεί εάν υπάρχει στατιστικά σημαντική μεταβολή της οστικής πυκνότητας στο πρώτο και στο δεύτερο έτος της έρευνας και για τις δύο ομάδες των γυναικών. Όπως φαίνεται και στο πίνακα 5.6, παρατηρήθηκε ότι και για τις δύο ομάδες των γυναικών τόσο κατά το πρώτο έτος όσο και κατά το δεύτερο έτος υπάρχει μία στατιστικά σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.6. Σύγκριση τιμών οστικής πυκνότητας σε 12 και σε 24 μήνες.

Test Statistics ^b						
	OMSS 12M- OMSS 0	OMSS 24M- OMSS 0	OMSS 24M- OMSS 12M	HIP 12M- HIP 0	HIP 24M- HIP 0	HIP 24M- HIP 12M
Z	-5,512 ^a	-5,447 ^a	-4,640 ^a	-5,124 ^a	-4,747 ^a	-3,176 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,001

a. Based on negative ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

Πιο συγκεκριμένα, από τις τριάντα συνολικά γυναίκες της πειραματικής ομάδας οι είκοσι επτά παρουσίασαν αύξηση της οστικής τους πυκνότητας και στα δύο έτη της έρευνας επίσης.

Από τις 37 στο σύνολο γυναίκες της ομάδας ελέγχου παρουσίασαν όλες αύξηση της οστικής πυκνότητας και στα δύο έτη της έρευνας.

Παρόλο που αποδείχτηκε ότι οι τιμές της οστικής πυκνότητας δεν ακολουθούν κανονική κατανομή, για αμιγώς εποπτικούς λόγους στον πίνακα 5.7 δίνονται οι μέσες τιμές της οστικής πυκνότητας για τις μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.7. Μέσες τιμές οστικής πυκνότητας.

ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ	ΜΗΝΕΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ BMD (gr/cm ²)	
		ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ	ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ
ΟΜΣΣ	0	1,067	1,067
	12	1,078	1,098
	24	1,102	1,113
ΙΣΧΙΟΥ	0	1,022	1,004
	12	1,012	1,033
	24	1,067	1,044

Αυτό που παρουσιάζει στατιστικό ενδιαφέρον στη συνέχεια είναι η εκτίμηση της αύξησης στην οστική πυκνότητα, που παρατηρήθηκε στις δύο ομάδες των γυναικών από την αρχή ως το τέλος της έρευνας, και να εξεταστεί εάν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην αύξηση αυτή μεταξύ των δύο ομάδων. Αναλυτικότερα, ελέγχεται εάν η αύξηση της οστικής πυκνότητας στη πειραματική ομάδα εμφανίζει μεγαλύτερο ή μικρότερο ρυθμό από αυτή της ομάδας ελέγχου.

Αρχικά έγινε έλεγχος της κανονικότητας των τιμών της αύξησης που διαπιστώθηκε. Οι τιμές αυτές όπως φαίνεται και στον πίνακα 5.8, δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. Εφαρμόστηκε το μη παραμετρικό τεστ Mann-Whitney, για να συγκριθεί η αύξηση που παρουσίασε στα δύο χρόνια της έρευνας η οστική πυκνότητα της πειραματικής ομάδας με αυτή της ομάδας ελέγχου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.8. Έλεγχος κανονικότητας

Test Statistics^a

	OMSS 24 0	HIP 24 0
Mann-Whitney U	499,500	584,000
Wilcoxon W	1027,500	1287,000
Z	-1,595	-,312
Asymp. Sig. (2-tailed)	,111	,755

a. Grouping Variable: Contracept

Όπως προέκυψε και παρουσιάζεται στον πίνακα, οι διαφορές στην αύξηση της οστικής πυκνότητας για όλη τη διάρκεια της έρευνα που εμφάνισε η πειραματική ομάδα δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την ομάδα ελέγχου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

6.1. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Κατά την ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής κρίνεται χρήσιμο και ενδιαφέρον πριν την παράθεση των συμπερασμάτων που εξήχθησαν, να προηγηθεί μία σύντομη και συνοπτική αναδρομή σε παλαιότερες σχετικές έρευνες. Η αναδρομή αυτή θα διευκολύνει την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων του παρόντος πονήματος και θα το εμπλουτίσει σε πληροφορίες.

Σε εργασία των Biason και συν μελετήθηκε η μεταβολή της οστικής πυκνότητας με τη λήψη αντισυλληπτικών χαπιών. Το δείγμα αποτελούσαν γυναίκες ηλικίας 12-19 ετών στις οποίες χορηγήθηκε αντισυλληπτική αγωγή για ένα μόνο χρόνο. Δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στην οστική πυκνότητα (Biason et al., 2015).

Ο Lee και συν μελέτησαν τα αποτελέσματα προληπτικής αντισυλληπτικής αγωγής που έλαβαν μετεγχειρητικά γυναίκες για την θεραπεία του ενδομητρίωματος. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της οστικής πυκνότητας και της χορηγούμενης αγωγής (Lee et al., 2014)

Ο Di Carlo και συν μελέτησαν τα άμεσα αποτελέσματα αντισυλληπτικής αγωγής DNG/E2V COC με χάπια στην οστική πυκνότητα και στο μεταβολισμό των οστών σε τριάντα νέες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας 21-34 ετών. Καμία σημαντική αλλαγή δεν παρατηρήθηκε κατά τους 6 μήνες παρακολούθησης (Di Carlo et al., 2013).

Ο Tremollieres πραγματοποίησε ανασκόπηση επιδημιολογικών μελετών για την επίδραση μακροχρόνιας αντισυλληπτικής αγωγής με χάπια στον μεταβολισμό των οστών. Στην περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο η λήψη COC προστατεύει τον οστικό μεταβολισμό και εμποδίζει την μείωση της οστικής μάζας. Η λήψη της αγωγής κατά τα τρία πρώτα έτη από την έναρξη της εμμηνου ρύσεως επιδρά αρνητικά στην οστική πυκνότητα (Tremollieres, 2012).

Ο Sordal μελέτησε την μεταβολή της οστικής πυκνότητας χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικές αγωγές σε 110 γυναίκες 20-35 ετών για δύο έτη. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά αποτελέσματα σχετικά με την οστική πυκνότητα όπως και μεταξύ των δύο αγωγών (Sordal et al., 2012).

Ο Gai και συν μελέτησαν τα αποτελέσματα δύο διαφορετικών αντισυλληπτικών αγωγών στην οστική πυκνότητα ανηλίκων γυναικών. Η μελέτη

αφορούσε 450 γυναίκες ηλικίας 16-18 ετών για δύο έτη. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην οστική πυκνότητα στις ανατομικές περιοχές που εξετάστηκαν. Ο ερευνητής διευκρινίζει ότι παραμένει υπό μελέτη εάν το συμπέρασμα θα ήταν το ίδιο σε μεγαλύτερης διάρκειας αγωγή (Gai et al., 2012)

Οι Ziglar και Hunter μελέτησαν τα αποτελέσματα της ορμονικής αντισυλληπτικής αγωγής στην κορυφαία τιμή της οστικής πυκνότητας σε νέες γυναίκες. Κατά την ανασκόπηση επιδημιολογικών μελετών, η πλειοψηφία δείχνει ότι αγωγή με 20-30 μg EE επιδρά στην κορυφαία οστική πυκνότητα ενώ λίγες μελέτες υπάρχουν με αγωγή με 35 μg EE (Ziglar και Hunter, 2012).

Ο Wei και συν μελέτησαν τη συσχέτιση μεταξύ λήψη ορμονικής αντισυλληπτικής αγωγής και οστική πυκνότητας μετρούμενης με υπερήχους. Η συνδυασμένη λήψη οιστρογόνων έδειξε αύξηση της οστικής πυκνότητας σε γυναίκες ηλικίας 26-36 ενώ η λήψη μόνο προγεστερόνης δεν επηρέαζε την οστική πυκνότητα. (Wei et al. 2010; Wei et al., 2011).

Από τη μελέτη των παραπάνω δημοσιευμένων εργασιών που ερεύνησαν την συσχέτιση λήψης αντισυλληπτικών από το στόμα και τη μεταβολή οστικής πυκνότητας, προκύπτει κατά αρχάς η ανάγκη να διακριθεί ο γυναικείος πληθυσμός σε τρεις κατηγορίες. Οι κατηγορίες αυτές διακρίνονται με βάση κυρίως την ηλικία, σε αυτή των ανηλικών γυναικών ετών μεταξύ 12-19, των νέων ενηλίκων με ηλικία ανάμεσα στα 21-35 έτη, και των γυναικών που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση. Η διάκριση αυτή διευκολύνει την ανάλυση καθώς τα αποτελέσματα διαφέρουν ανάλογα με το σε ποια κατηγορίας ανήκει η κάθε γυναίκα.

Όσο αφορά στις ανήλικες γυναίκες τα αποτελέσματα εργασιών, στη πλειοψηφία τους, δίνουν μία συσχέτιση της λήψης αντισυλληπτικού χαπιού και της μείωσης της οστικής πυκνότητας. Από τις μέχρι τώρα πραγματοποιούμενες έρευνες προκύπτει ότι η πιο ευαίσθητη και επιρρεπής ως προς τις μεταβολές της οστικής της πυκνότητας περίοδος της γυναίκας είναι τα τρία πρώτα χρόνια από την έναρξη της εμμηνου ρήσεως. Ωστόσο δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, εάν και κατά πόσο, η επίδραση των αντιληπτικών χαπιών στην μείωση της οστικής πυκνότητας των ανηλικών γυναικών σχετίζεται με τη διάρκεια λήψης της αγωγής και με το είδος της αντισυλληπτικής αγωγής που λαμβάνει.

Όλες οι έρευνες που μελετήθηκαν και πραγματεύονταν την επίδραση της λήψης αντισυλληπτικής αγωγής με τη μεταβολή της οστικής πυκνότητας σε υγιείς γυναίκες νεαρής ηλικίας από 20 έως 35, συμφωνούν στα αποτελέσματα τους. Δεν έχει αποδειχτεί καμία συσχέτιση. Ενδιαφέρον δε είναι, ότι το ίδιο συμπέρασμα προέκυψε ανεξαρτήτου του είδους και της διάρκειας της αντισυλληπτικής αγωγής. (Young et al., 1995).

Για τις γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση η λήψη αντισυλληπτικών χαπιών φάνηκε να έχει επίδραση στην οστική του πυκνότητα. Πιο συγκεκριμένα έχει προκύψει από έρευνες ότι η λήψη αγωγής επηρεάζει τον μεταβολισμό των οστών και προλαμβάνει τη μείωση της οστικής πυκνότητας.

6.2. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη με σκοπό να ελεγχθεί εάν η χορήγηση ορμονικής αντισύλληψης σε γυναίκες ηλικίας έως 25 ετών έχει επιπτώσεις στην οστική πυκνότητα του σκελετού τους όπως αυτή μετρείται και στις δύο ανατομικές περιοχές, ΟΜΣΣ και ισχίο. Η ηλικία αυτή επιλέχθηκε γιατί τότε ο γυναικείος σκελετός λαμβάνει τις μέγιστες τιμές οστικής πυκνότητας.

Αρχικά έλαβαν μέρος στην έρευνα 130 γυναίκες, ηλικίας από 18 έως 25. Το σύνολο των γυναικών διαιρέθηκε ισάριθμα σε δύο ομάδες, στην ομάδα ελέγχου δεν έλαβε την αγωγή και στην πειραματική που λάμβανε αντισυλληπτικά δισκία σύμφωνα με την τυπική αγωγή.

Τελικά, οι εξετάσεις από 67 συνολικά γυναίκες έδωσαν ολοκληρωμένα και αξιοποιήσιμα αποτελέσματα, ικανά για τη διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Οι 37 γυναίκες ανήκαν στην ομάδα ελέγχου ενώ οι 30 στην πειραματική ομάδα.

Από τα αποτελέσματα των μετρήσεων και την στατιστική επεξεργασία και ανάλυση αυτών προέκυψαν τα εξής ευρήματα.

Όλες οι γυναίκες που έλαβαν μέρος, ανεξαρτήτως του εάν τους χορηγήθηκε αντισυλληπτικό δισκίο ή όχι εμφάνισαν στη πλειοψηφία τους αύξηση της οστικής τους πυκνότητας στη διάρκεια των δύο ετών που ακολούθησαν από την έναρξη της μελέτης. Το αποτέλεσμα αυτό, είναι λογικό και αναμενόμενο, καθώς σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, όλες οι γυναίκες ήταν ηλικίας από 18-25 ετών και διένυαν το στάδιο της ζωής τους κατά το οποίο η οστική πυκνότητα του ανθρώπινου σκελετού εμφανίζει αύξηση.

Η αύξηση της οστικής πυκνότητας που διαπιστώθηκε στη μεγάλη πλειοψηφία των γυναικών παρατηρήθηκε και στις δύο ανατομικές περιοχές που μετρήθηκαν μετά από χορήγηση του ίδιου αντισυλληπτικού δισκίου.

Η αύξηση της οστικής πυκνότητας στην ομάδα ελέγχου ήταν παρόμοια με την αύξηση στην πειραματική ομάδα στη διάρκεια των δύο ετών.

Επομένως η χρήση αντισυλληπτικών χαπιών δεν προκάλεσε αναστολή ή ενίσχυση της αύξησης της οστικής πυκνότητας.

Κατά το αρχικό στάδιο της μελέτης 130 γυναίκες πραγματοποίησαν μετρήσεις οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ και στο ισχίο. Λόγω αποπεράτωσης των σπουδών αρκετές από τις υποψήφιες δεν επανήλθαν για τον επανέλεγχο των μετρήσεων της οστικής τους πυκνότητας μετά 12 μήνες. Ένας άλλος αριθμός αποχώρησε λόγω οικειοθελούς διακοπής της αντισυλληπτικής αγωγής είτε για λόγους τεκνοποίησης είτε για αλλαγή αντισυλληπτικής μεθόδου. Τέλος, ένας άλλος αριθμός δεν επανήλθε λόγω έλλειψης επιθυμίας συμμετοχής στην μελέτη.

Παρόλο αυτά ο αριθμός των γυναικών που ολοκλήρωσαν την μελέτη και πραγματοποίησαν και στους 12 και στους 24 μήνες επανάληψη των μετρήσεων της οστικής πυκνότητας, ήταν ικανοποιητικός σύμφωνα και με την G power ανάλυση, ώστε τα τελικά ευρήματα να έχουν την αντίστοιχη ικανοποιητική στατιστική αξιοπιστία.

Η μη εύρεση μεταβολής στην αύξηση της οστικής πυκνότητας ανάμεσα στην πειραματική ομάδα και στην ομάδα ελέγχου, δηλώνει ότι η οστική πυκνότητα τόσο στην ΟΜΣΣ όσο και στο ισχίο δεν επηρεάζεται από εξωγενή χορήγηση ορμονικών σκευασμάτων στην αναπαραγωγική ηλικία νεαρών γυναικών 18 -25 ετών.

Η σύγκριση των αποτελεσμάτων με προηγούμενες σχετικές εργασίες που έχουν γίνει σε γυναίκες της ίδιας ηλικιακής ομάδας, δηλαδή μεταξύ 18 έως 25 ετών και μετά από λήψη αντισυλληπτικών δισκίων, δίνουν ανάλογα αποτελέσματα από τους περισσότερους ερευνητές. Δηλαδή δεν παρατηρήθηκε ουσιαστικά καμία μεταβολή στην οστική πυκνότητα, πέραν της αναμενόμενης αύξησης που συνέβη λόγω της ηλικίας τους (κορυφαία οστική μάζα).

Οι εργασίες του Biason και συν, όπως και του Di Carlo και συν. οδήγησαν στα ίδια ακριβώς αποτελέσματα, μετά από εξαμηνια παρακολούθηση από την λήψη της αντισυλληπτικής αγωγής. Ο μόνος, ίσως, που διαφοροποιήθηκε αυτών των αποτελεσμάτων ήταν ο Tremollieres (2012), ο οποίος χρησιμοποίησε την αντισυλληπτική αγωγή σε έφηβες την πρώτη τριετία αμέσως μετά την έναρξη της εμμήνου ρύσεώς τους. Από τη μελέτη βρέθηκε μείωση της οστικής πυκνότητας ή κατά κάποιον τρόπο καθυστέρηση στην επίτευξη της μέγιστης οστικής πυκνότητας.

Οι Sordal και συν. μελέτησαν τα αποτελέσματα στην οστική πυκνότητα σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας από 20 έως 35 ετών που λάμβαναν αντισυλληπτική αγωγή και οδηγήθηκαν στα ίδια αποτελέσματα με τους προηγούμενους.

Ο Gai και συν. μελέτησαν τα αποτελέσματα σε γυναίκες μικρότερης ηλικίας, δηλαδή μεταξύ 16 έως 18 ετών, αλλά σε έναν μεγάλο αριθμό γυναικών (n=450) και για διάστημα τουλάχιστον 2 ετών και οδηγήθηκαν πάλι στα ίδια αποτελέσματα. Βέβαια ο Gai επισημαίνει, ότι ίσως τα αποτελέσματα διέφεραν αν η μελέτη διαρκούσε περισσότερο από 2 έτη (2012).

Οι περισσότερες μελέτες αφορούν σαφώς αντισυλληπτική αγωγή με 20 έως 30 μg αιθινύλ-οιστραδιόλης και υπάρχουν λίγες που αφορούν 35 μg αιθινύλ-οιστραδιόλης (Ziglar/Hunter, 2012).

Συνοψίζοντας, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν στο γεγονός ότι η λήψη αντισυλληπτικής αγωγής σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα και με αυτήν την αναλογία οιστρογόνου-προγεσταγόνου δεν επηρεάζουν την αύξηση της κορυφαίας οστικής μάζας. Σε αντίθεση, η λήψη αντισυλληπτικής αγωγής σε χρόνο άμεσο μετά την έλευση της εμμήνου ρύσεως μπορεί να προκαλέσει μείωση της οστικής πυκνότητας, γεγονός όμως που σχετίζεται τόσο με το είδος όσο και με τη διάρκεια της αντισυλληπτικής αγωγής.

Η παρούσα μελέτη μπορεί να χρησιμοποιηθεί από επόμενους μελετητές με χορήγηση διαφορετικών σκευασμάτων ως προς την ορμονική αναλογία, ως προς τον τρόπο χορήγησης και με αύξηση του αριθμού των συμμετεχόντων και της χρονικής διάρκειας παρακολούθησης μέσω της μέτρησης της οστικής πυκνότητας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρήση αντισυλληπτικών μεταβάλλει τις ορμόνες στο γυναικείο οργανισμό και θα μπορούσε να επιδρά στο σχηματισμό της οστικής μάζας. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η μελέτη και η εκτίμηση των ενδεχόμενων μεταβολών στην οστική πυκνότητα σε νεαρές γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά δισκία σε σύγκριση με αυτές που δεν λαμβάνουν αντισύλληψη.

Το υλικό της μελέτης αποτελούσαν γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας από 18 έως 25 ετών και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, την πειραματική και την ομάδα ελέγχου. Στα μέλη της πειραματικής ομάδας, 30 νεαρές γυναίκες, χορηγήθηκε αντισυλληπτικό δισκίο το οποίο περιείχε 20 µg αιθυνύλοιστραδιόλη και 3 mg δροσπερινόνης για 21 ημέρες, ενώ στα μέλη της ομάδας ελέγχου, 37 νεαρές γυναίκες, δεν χορηγήθηκε κάποιο σκεύασμα.

Η μέθοδος που ακολουθήθηκε ήταν η μέτρηση της οστικής πυκνότητας των γυναικών στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης [επίπεδο O2-O4] και στο μηριαίο οστό [επικρατές σκέλος] με την DEXA [μηχάνημα απορροφησιομετρίας ακτινών Χ δύο ενεργειών–DMS Challenger]. Τα αποτελέσματα της μέτρησης της οστικής πυκνότητας εκφραστήκαν ως BMD. Οι ίδιες ακριβώς μετρήσεις επαναλήφθηκαν στα μέλη και των δύο ομάδων, μετά από 12 μήνες και μετά από 24 μήνες.

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων έδειξαν αύξηση του BMD τόσο στην ΟΜΣΣ όσο και στο ισχίο και στις δύο ομάδες κατά την διάρκεια της μελέτης. Η δε σύγκριση αυτής της μεταβολής δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Συμπερασματικά από την έρευνα που έγινε, προέκυψε πως η χρήση αντισυλληπτικών χαπιών δεν προκάλεσε αναστολή ή ενίσχυση της αύξησης της οστικής πυκνότητας στο δείγμα νέων γυναικών.

ABSTRACT

The influence of use of oral contraceptives to female body's hormones could affect bone formation.

The aim of this study was to assess any possible changes in bone density of young women who were taking oral contraceptives compared with those who were not.

The material of the study was women 18-25 years old that were divided into two groups, experimental and control. Contraceptive tablets containing 20 µgrs ethinyl estradiol and 3 mgr drospirinone were given to those of the experimental group for a period of 21 days.

The method used was the measurement of the BMD at the lumbar spine [O2-O4] and femoral neck with the DEXA technique [DMS Challenger]. Measurements were taken at the beginning of the study and after the period of 12 and 24 months.

The results were that the BMD measurements showed an increase in both areas, lumbar spine and femoral neck, during the 24 months of observation. This increase was found in both groups, experimental and control but it was not statistically significant between the groups.

In conclusion, the study showed that oral contraceptive use did not cause any decrease or increase to bone density of young women.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ahmed H et al. Manufacturers reference ranges may lead to misdiagnosis of osteopenia and osteoporosis. J Bone Miner Res. 1996; 11: S118 (suppl 1).
- Anderson FD, Hait H. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. Contraception 2003; 68:89-96
- Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeeley SG, Lopez AM. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. Women's Health Initiative Investigators. JAMA. 2003 Oct 1;290(13):1739-48.
- Archer D. Use of contraceptives for older women. Treatment of the postmenopausal women: Basic and clinical aspects, 2nd edition. Williams Wilkins, Philadelphia, 1999; p. 83-92.
- Aswath Kumar Raghu, Nilesh Unmesh Balkawade. Progesterone. The Feel Good Hormone. The Federation of Obstetric and Gynecological Society of India (FOGSI-FOCUS)2014.
- Barnhart K, Schreiber C., Shaunik A. Hormonal contraception. Endotext.com, Female Reproductive Endocrinology, chapter 8, 2006
- Baron R. FSH versus estrogen: who's guilty of breaking bones ? Cell Metab 2006; 3(5):302-5
- Biazon TP, Goldberg TB, Kurokawa CS, Moretto MR, Teixeira AS, Nunes HR. Low-dose combined oral contraceptive use is associated with lower bone mineral content variation in adolescents over a 1-year period BMC Endocr Disord. 2015; 15:15.
- Blake GM, Fogelman I Technical principles of dual energy x ray absorptiometry. Semin Nucl Med. 1997; 27(3):210-28.

- Blake GM, Herd RJM, Fogelman I A longitudinal study of supine lateral DEXA of the lumbar spine: A comparison with posteroanterior spine hip and total body DEXA. *Osteoporosis Int.*1996; 6:462-70.
- Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, et al, Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000; 160(1):49-52.
- Bosetti C, Bravi Fr et al Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2009; 15:489-498.
- Brinton LA,. Oral contraceptives and cervical neoplasia. *Contraception* 1991; 43(6):581-95
- Brinton LA, Vessey MP, Flavel R, et al.. Risk factors for benign breast disease. *Am J Epidemiol*,1991; 113:203-14.
- Cibula D. Women's contraceptive practices and sexual behavior in Europe. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;13(4): 362-75.
- Collaborative group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiologic studies. *Lancet*, 1996; 347:1713-27.
- Costa ML, Cecatti J.G., Krupa F.G., Rehder P.M., Sousa M.H., Costa-Paiva L., Progestin-only contraception prevents bone loss in postpartum breastfeeding 2012; 85(4):374-80
- Creasy GW, Abrams LS, Fisher AC. Transdermal contraception. *Semin Reprod Med* 2001; 19(4):373-80.
- Cummings SR, et al., Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993; 341:72-5.

- Davis A, Lippman J, Godwin A, et al., Triphasic norgestimate/ethinyl estradiol oral contraceptive for the treatment of dysfunctional bleeding. *Obstet Gynecol*, 2000; 95(6): 913-20
- Deligeoroglou E, Michailidis E, Creatsas G. Oral contraceptives and reproductive system cancer. *Ann NY Acad Sci*, 2003; 997:199-208.
- deVilliers EM, Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Cancer* 2003; 103:705-8.
- Di Carlo C., Gargano V., Sparice S., Tommaselli G.A., Bifulco G., Schettino D., Nappi C..Short-term effects of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest on bone metabolism and bone mineral density: an observational, preliminary study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2013;18(5):388-93.
- Ducy P. Cbfa 1: a molecular switch in osteoblast biology, *Dev. Dyn.*2000; 219: 461-471.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*, 2007, 39(2): 175-191.
- Faulkner KG, et al. Monitoring skeletal response to therapy in early postmenopausal woman: Which bone to measure? *J Bone Miner Res.* 1996; 11:S96, (suppl 1).
- Faulkner KG, Roberts LA, McClung MR, Discrepancies in normative data between Lunar and Hologic DEXA systems. *Osteoporosis Int.* 1996; 6(6): 432-6.
- Gai L., Jia Y., Zhang M., Gai P., Wang S., Shi H, Yu X., Liu Y..Effect of two kinds of different combined oral contraceptives use on bone mineral density in adolescent women. *Contraception* 2012; 86(4):332-6.

- Gaither KW, Faulkner KG, Ostrem EC, et al.. Variation in calibration among like manufacturer DEXA system. J Bone Miner Res. 1996; 11:S119, (suppl 1).
- Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al., Noninvasive assessment of bone mineral and structure: State of the art. J Bone Miner Res.1996; 11:707-30.
- Hannaford Ph, Selvaraj S., Elliot A. et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study, BMJ 2007; 335.
- Hatcher RA Contraceptive Technology. 17th Revised Edition, Ardent Media Incorporated, 1998
- Hennessey S, Berlin JA, Kinman JL, et al., Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: a meta-analysis and formal sensitivity analysis. Contraception 2001; 62(2): 125-33.
- Henshaw SK. Unintended pregnancy in the United States. Family Planning Prospective 1998; 20:24-29.
- Kalender WA, Felsenberg D, Genant HK, et al., The European spine phantom: A tool for standardization and quality control in spinal bone mineral measurements by DEXA and QCT. Eur J Radiol.1995; 20(2): 83- 92.
- Kaunitz AM. Noncontraceptive health benefits of oral contraceptives. Rev Endocrin Metab Disorders 2002; 3:277-83.
- Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph node organogenesis. Nature. 1999; 397:15-23.
- Lakatos P, Foldes J, Horvath C, Kiss L, Tatrai A, Takacs I, Tarjan G, Stern PH Serum Interleukin-6 and Bone Metabolism in Patients with Thyroid Dysfunction Disorders. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82(1):78-81

- 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; 140:3552-61
- Lee DY, Oh YK, Yoon BK, Choi D. Effects of long-term postoperative oral contraceptive use for the prevention of endometrioma recurrence on bone mineral density in young women. *Gynecol Endocrinol*. 2014; 30(10):751-4.
- Lewis MK, Blake GM, Fogelman J. Patient Dose in Dual X-ray Absorptiometry *Osteoporosis Int*. 1994; 4: 11-15
- Manolagas HM New SA Campebell MK, Reid DM Influence of weight and weight change on bone loss in perimenopausal and early postmenopausal Scottish women, *Osteoporos Int*.2005;16:163-71
- Manolagas SC Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2000; 21(2):115-37
- Mazess RB, Barden HS,. Bone density in premenopausal women: effects of age dietary intake, physical activity, smoking and birth control pills, 1991. *Am J Clin Nutr*, 53:132-42.
- Molyvda-Athanasopoulou E, Sioundas A. Can Morphometry be done with Lunar DPX? *Physica Medica* 1999; Vol XV : 213.
- Mundy GR. Regulation of bone formation by bone morphogenetic proteins and other growth factors. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;324:24-8
- Pier G, Grosignani A. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod* 2001; 16:1527-35.
- Prior JC. Progesterone as a Bone-Trophic Hormone. *Endocrine Reviews* 2000; 11(2):386-98

- Prior JC. The ageing female reproductive axis II: ovulatory changes with perimenopause. *Endocrine facets of ageing (Novartis Foundation Symposium)* 2002; 242:172-92
- Prior JC. Ovarian and the Perimenopausal Transition The Paradox of Endogenous Ovarian Hyperstimulation. *Endocrine* 2005; 26(3):297-300
- Prior JC, Vigna YM, Schechter MT, Burgess AE. Spinal Bone Loss And Ovulatory Disturbances *NEJM* 1990; 323(18):1221-7
- Puzas JE, Houck J, Bukata SV. Accelerated fracture healing. *J Am Acad Orthop Surg.* 2006;14:145-51
- Richard DJ, Waters KM, Ruesink TJ, Khosla S, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS, Riggs, Spelberg TC. Estrogen receptor isoform-specific induction of progesterone receptors in human osteoblasts. *J Bone Miner Res.* 2002; 17(4):580-92
- Rickard DJ, Iwaniec VT, Evans G, Hefferan TE, Hunter JC, Waters KM, Lydon JP, O' Malley BW, Khosla S, Spelberg TG, Turner RT. Bone growth and Turnover in Progesterone Receptor Knockout Mice. *Endocrinology* 2008; 149(5):2383-90
- Robinson JA, Harris SA, Riggs BL, Spelsberg TC. Estrogen Regulation of Human Osteoblastic Cell Proliferation and Differentiation. *Endocrinology* 1997; 138(7):2919-27
- Schlesselman JJ. Oral contraceptives and neoplasia of the uterine corpus. *Contraception* 1991; 43:557-79.
- Schlesselman JJ. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. *Obstet Gynecol*, 1995; 85:793-801.
- Schwingl PJ, Ory HW, Visness CW. Estimates for the risk of cardiovascular death attributable to low dose oral contraceptives in the United States. *Am J Obstet Gynecol*, 1999.

- Seldin DW, Esser PD, Anderson PO. Comparison of bone density measurements from different skeletal sites. *J Nucl Med* 1988; 28:168-73
- Sordal T, Grob P, Verhoeven C. Effects on bone mineral density of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate/17 β -estradiol in comparison to levonorgestrel/ethinylestradiol. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012; 91(11):1279-85
- Spitzer WO, Lewis MA et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: An international case-control study. Transnational researchgroup of oral contraceptives and the health of young women. *Br Med J* 1996; 312:83-88.
- Steiger P., 1995. Standardization of measurements for assessing BMD by DEXA *Calcif Tissue Int*. 57: 469 (letter to the editor).
- Teitelbaum SL. Osteoclasts, integrins and osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2000;18(6):344-9
- Trémollières F. Impact of oral contraceptive on bone metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012; 27(1):47-53.
- Vandenbrouke JP, Koster T, Breit E, et al., 1994. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 344:1453-57.
- Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer* 2006; 95:385-89.
- Vico L, Vanacker JM Sex Hormones and their receptors in bone homeostasis: insights from genetically modified mouse models. *Osteoporos Int* 2010; 21(3):365-72
- Wei S., Jones G., Thomson R., Dwyer T., Venn A. Oral contraceptive use and bone mass in women aged 26-36 years *Osteoporos Int*. 2010; 22(1):351-5.

- Wei S., Winzenberg T., Laslett L.L., Venn A., Jones G. Oral contraceptive use and bone. *Curr Osteoporos Rep.* 2011; 9(1):6-11.
- WHO Collaborative Study on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone. Ischemic stroke and combined oral contraceptive: Results of an international multicenter casecontrolled study. *Lancet* 1996; 348:498-509.
- WHO Scientificgroup on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception: Report of the WHO Scientificgroup. WHO Technical Report 877. Geneva, Switzerland 1998
- WHO Study Group. In Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. WHO Technical Report Series. 843, 1994
- WHO, 1989. Collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives. Combined oral contraceptives and liver cancer. *Int J Cancer*, 43:254.
- Young D, Hopper JL, Nowson CA, et al. Determinants of bone mass in 10 to 26 year old females: A twin study. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 558-67.
- Ziglar JS., Hunter T.S. The effect of hormonal oral contraception on acquisition of peak bone mineral density of adolescents and young women. *Pharm. Pract.* 2012; 25(3):331-40.
- Μολυβδά-Αθανασοπούλου Ελ. Οστική Πυκνομετρία, Εκδόσεις Ζήτη, Θεσσαλονίκη 1997
- Μολυβδά-Αθανασοπούλου Ελ. Καραζάς Ν, Σιούντας Α, Συσχέτιση της μετρούμενης οστικής πυκνότητας με DPA μεταξύ διαφορετικών θέσεων μετρήσεων. Πρακτικά 4^ο Βόρειο-Ελλαδικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη 1989; B: 196-201

- Τζαφέτας Ι, Ορμονική αντισύλληψη στη γυναίκα. Ενδοκρινολογία Αναπαραγωγής στη γυναίκα και στον άνδρα. Δ.Πανίδης-Ι. Παπαδήμας, Εκδόσεις Γράμμος 2004 p.521-28