

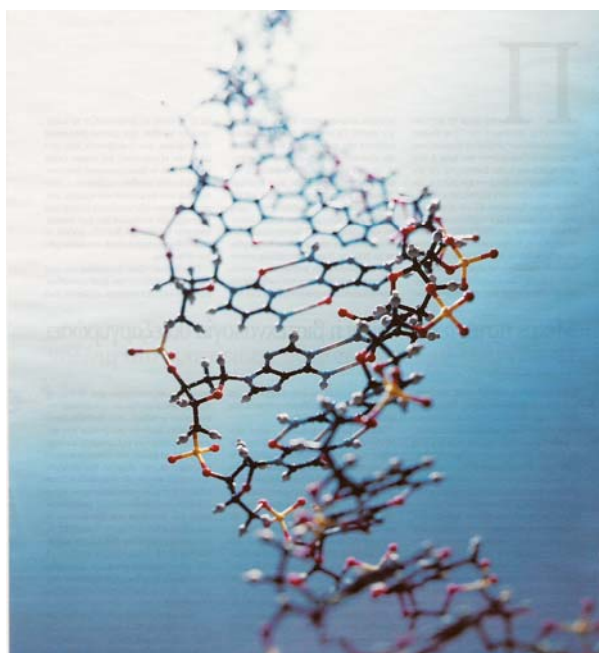


ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ.

**ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΘΕΜΑ: ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΔΡΙΚΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ



Τριμελής επιτροπή:
Δεδούσης Γεώργιος
Επίκουρος καθηγητής

Λυρίτης Γεώργιος
Καθηγητής
Σκοπούλη Φωτεινή
Καθηγήτρια

Επιβλέπων καθηγητής : Δεδούσης Γεώργιος

Υπεύθυνη διπλωματικής διατριβής: Κοντούλη Χρυσή

ΑΜ: 423411

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Δεδούση Γεώργιο, που μου ανέθεσε αυτή την εργασία και μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με τον τομέα της γενετικής για ακόμη μία φορά. Επίσης τον διευθυντή του Ερευνητικού Κέντρου Μυοσκελετικών Παθήσεων του νοσοκομείου ΚΑΤ κύριο Λυρίτη Γεώργιο, για την πολύτιμη συνεργασία του, αλλά και το γιατρό Γιάννη Χαρόπουλο για τη βοήθειά του και τη συνεργασία του. Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να αποδώσω στη συνάδελφό μου Μαρία Σταθοπούλου για την τόσο σημαντική βοήθεια και υποστήριξη καθ'όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής μου διατριβής. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου, χωρίς την οικονομική βοήθεια και ηθική στήριξη των οποίων, η ολοκλήρωση αυτής της εργασίας δεν θα ήταν εφικτή.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η οστεοπόρωση είναι μία συστηματική σκελετική νόσος που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική πυκνότητα (BMD) και μικροαρχιτεκτονική καταστροφή του οστίτη ιστού, οδηγώντας σε ευθραυστότητα των οστών και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Η ανδρική οστεοπόρωση αποτελεί ένα παραμελημένο πρόβλημα υγείας. Το επιδημιολογικό δεδομένο ότι η οστεοπόρωση είναι λιγότερο συχνή στους άντρες παρά στις γυναίκες έχει οδηγήσει στο αποκλειστικό σχεδόν ενδιαφέρον των επιστημόνων στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Έτσι η υπάρχουσα βιβλιογραφία για την ανδρική οστεοπόρωση είναι περιορισμένη.

Σε μία πολυγονιδιακή νόσο, όπως είναι η οστεοπόρωση, ο αριθμός των γονιδίων που αναμένεται να επιδρούν στη ρύθμιση της οστικής πυκνότητας είναι πολύ μεγάλος. Ωστόσο, οι περισσότεροι ερευνητές έχουν ασχοληθεί με την αναζήτηση των υποψήφιων γονιδίων που προδιαθέτουν στην οστεοπόρωση σε γυναίκες και όχι τόσο στους άντρες.

ΣΚΟΠΟΣ: Ο εμπλουτισμός της γνώσης όσον αφορά τη γενετική προδιάθεση των αντρών για την εμφάνιση χαμηλής οστικής πυκνότητας. Συγκεκριμένα, διερευνήθηκε στην παρούσα μελέτη η συσχέτιση του πολυμορφισμού BsmI του γονιδίου του υποδοχέα της βιταμίνης D με την οστική πυκνότητα και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά σε ελληνικό αντρικό πληθυσμό. Μελετήθηκε ακόμη η κατανομή του γονότυπου της βιταμίνης D σε ένα τυχαίο και αντιπροσωπευτικό ελληνικό πληθυσμό. Επίσης, διερευνήθηκε η κατανομή του πολυμορφισμού AluI του γονιδίου υποδοχέα της καλσιτονίνης, αλλά και η συσχέτισή με την οστική πυκνότητα και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά στον ίδιο πληθυσμό.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Σε 300 νέοι άνδρες ηλικίας 18-30 ετών που προσήλθαν στο 401 στρατιωτικό νοσοκομείο έγιναν ανθρωπομετρικές μετρήσεις, δόθηκε ερωτηματολόγιο διατροφικών συνηθειών, μέτρηση της οστικής πυκνότητας του αντιβραχίου και τέλος γονοτυπική ταυτοποίηση για τα γονίδια VDR και CTR.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η κατανομή των γονότυπων για τον πολυμορφισμό BsmI του γονιδίου VDR είναι: 20.89 % BB, 42.28 Bb και 30.82 % bb. Η κατανομή των γονότυπων για τον πολυμορφισμό AluI του γονιδίου CTR είναι: 48 % TT, 42 % TC και 10 % CC. Δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στον πολυμορφισμό BsmI του VDR και τους ανθρωπομετρικούς δείκτες και την οστική πυκνότητα του αντιβραχίου. Αντίθετα, φαίνεται να υπάρχει μία τάση συσχέτισης του πολυμορφισμού AluI του γονιδίου CTR και του ύψους των νέων ανδρών ($p=0.078$), αλλά και της οστικής πυκνότητας του περιφερικότερου άκρου της κερκίδας ($p=0.090$) και της οστικής μάζας της ωλένης ($p=0.095$). Συγκεκριμένα το C αλληλίο, τείνει να συσχετίζεται με μειωμένη οστική πυκνότητα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ: Σύμφωνα με την σύγχρονη βιβλιογραφία είναι η πρώτη έρευνα που έχει μελετήσει τον πολυμορφισμό BsmI του γονιδίου του υποδοχέα της βιταμίνης D, αλλά και τον πολυμορφισμό AluI του γονιδίου του υποδοχέα της καλσιτονίνης σε ελληνικό αντρικό πληθυσμό. Όπως και πολλοί άλλοι ερευνητές, η παρούσα έρευνα δεν κατόρθωσε να δείξει κάποια επίδραση του πολυμορφισμού του VDR στην οστική πυκνότητα σε νέους άνδρες, ενώ έδειξε μία μικρή τάση επίδρασης του γονότυπου CTR στην οστική πυκνότητα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ	2
1.1 Τύποι οστίτη ιστού	2
1.2 Σύνθεση οστίτη ιστού	3
1.3 Αρχιτεκτονική των οστών	5
2. ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ	7
2.1 Οστική ανακατασκευή	7
2.2. Ρύθμιση της οστικής ανακατασκευής	9
3. ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ	10
3.1 Βιταμίνη D	10
3.2 Παραθορμόνη	12
3.3. Καλσιτονίνη	13
3.4 Ορμόνες, κυτοκίνες	15
4. ΟΣΤΙΚΗ ΜΑΖΑ- ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ	16
4.1 Κορυφαία οστική μάζα	16
4.2 Μείωση της οστικής μάζας με την αύξηση της ηλικίας	17
4.3 Μέθοδοι μέτρησης της οστικής πυκνότητας	18
5. ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ	21
5.1 Ανδρική οστεοπόρωση	21
5.2 Επιδημιολογία οστεοπόρωσης	22
5.3 Κλινική εικόνα της οστεοπόρωσης	23
5.4 Ιδιοπαθής οστεοπόρωση	24
5.5. Δευτεροπαθής οστεοπόρωση	27
5.6 Παθογένεια της ανδρικής οστεοπόρωσης	33
5.7 Διάγνωση της οστεοπόρωσης	35
6. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ	42

ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

6.1 Ηλικία	42
6.2 Φύλο	43
6.3 Φυλή/ εθνικότητα	43
6.4 Κληρονομικότητα – γενετική επίδραση	44
6.5 Σωματικός τύπος και βάρος	45
6.6. Διαταραχές φυλετικών ορμονών - υπογοναδισμός	46
6.7 Έλλειψη αυξητικής ορμόνης	47
6.8 Διατροφικοί παράγοντες	48
6.9 Κάπνισμα	54
6.10 Φυσική άσκηση και ακινησία	55
6.11 Παράγοντες κινδύνου για κάταγμα	55
7. ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ	56
7.1 Τροποποίηση συμπεριφοράς	57
7.2 Φαρμακευτική αντιμετώπιση	61
8. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ	65
8.1 Γονίδια του κολλαγόνου	66
8.2 Γονίδιο του υποδοχέα α των οιστρογόνων (ER-α)	67
8.3 Γονίδιο της οστεοκαλσίνης	67
8.4 Γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης E (apo –E)	67
8.5 Γονίδιο της παραθορμόνης (PTH gene)	68
8.6 Γονίδιο της ιντερλευκίνης 1 (IL-1 gene)	68
8.7 Γονίδιο της ιντερλευκίνης 6 (IL-6 gene)	68
8.8. Γονίδιο της LRP5 πρωτεΐνης (LRP5 gene)	69
8.9 Γονίδιο CYP19	69
8.10 Υποδοχέα της βιταμίνης D (Vitamin D receptor, VDR)	70
8.10.1 Δομή	70
8.10.2 Λειτουργία	72

8.10.3 Γονίδιο του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR gene)	73
8.10.4 Πολυμορφισμοί του γονιδίου VDR	74
8.10.5 BsmI πολυμορφισμός του υποδοχέα της βιταμίνης D- συσχέτιση με ανδρική οστεοπόρωση – ανασκόπηση βιβλιογραφίας	76
8.11. Υποδοχέας της καλσιτονίνης	80
8.11.1 Δομή	80
8.11.2 Λειτουργία	81
8.11.3 Γονίδιο του υποδοχέα της καλσιτονίνης (CTR gene)	82
8.11.4 Πολυμορφισμοί του γονιδίου CTR	83
8.11.5 Πολυμορφισμός AluI του υποδοχέα της καλσιτονίνης - συσχέτιση με ανδρική οστεοπόρωση- ανασκόπηση βιβλιογραφίας	85
Β' ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	88
1. Σκοπός της έρευνας	89
2. Μέθοδοι	90
2.1 Δείγμα	90
2.2 Ανθρωπομετρικές μετρήσεις	90
2.3 Μέτρηση οστικής πυκνότητας	90
2.4 Αξιολόγηση διατροφικής συμπεριφοράς – τρόπου ζωής	90
2.5 Απομόνωση DNA	91
2.6 Αραίωση DNA	92
2.7 PCR	92
2.8 Έλεγχος PCR	96
2.9 Πέψη με ενδονουκλεάσες περιορισμού	97
2.10 Ανίχνευση γονότυπο σε πήκτωμα αγαρόζης	97
2.11 Στατιστική επεξεργασία	98
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	99
3.1 Γονοτυπική ταυτοποίηση	100
3.2 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του δείγματος και συσχέτισή	104

τους με το γονότυπο

3.3. . Συσχέτιση παραμέτρων οστικής πυκνότητας και γονότυπου 109

Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ 116

Ε. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 122

ΣΤ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 139

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Τα οστά αποτελούν ένα από τα μεγαλύτερα όργανα του σώματος. Είναι άριστα σχεδιασμένα για να επιτελούν τις εξής λειτουργίες: 1) εξασφαλίζουν τη στήριξη του

σώματος, 2) προστατεύουν το αιμοποιητικό σύστημα και τα όργανα στο κρανίο, την πύελο και το θώρακα, 3) επιτρέπουν την κινητικότητα του ατόμου παρέχοντας μοχλούς, αρθρώσεις και σημεία πρόσφυσης των μυών και 4) αποτελούν αποθήκη απαραίτητων ιόντων, όπως ασβεστίου, μαγνησίου, φωσφόρου και νατρίου [1].

1.1 ΤΥΠΟΙ ΟΣΤΙΤΗ ΙΣΤΟΥ

Τα οστά αποτελούνται από δύο τύπους οστίτη ιστού. Το εξωτερικό τμήμα είναι το φλοιώδες ή συμπαγή οστό, που συνιστά το 80% της μάζας του σκελετού. Αποτελείται από πυκνό οστίτη ιστό και μόνιμα κύτταρα, τα οστεοκύτταρα. Τα οστεοκύτταρα βρίσκονται βαθιά στο συμπαγές οστό κι επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω ενός δικτύου σωληνίσκων, γνωστών ως Αβερσιανοί σωλήνες. Επειδή η σχέση της επιφάνειας ως προς τον όγκο του συμπαγούς οστού είναι χαμηλή και τα οστεοκύτταρα είναι σπάνια, η ανακατασκευή του συμπαγούς οστού γίνεται με βραδύ ρυθμό [2]. Το φλοιώδες οστό επικρατεί στις διαφύσεις των μακρών οστών και εξυπηρετεί τις μηχανικές και προστατευτικές λειτουργίες του οργανισμού [1].

Στο εσωτερικό του συμπαγούς οστού βρίσκεται το δοκιδώδες ή σπογγώδες οστό, που αποτελεί το 20% της μάζας του σκελετού. Το σπογγώδες οστό αποτελείται από λεπτές, διαπλεκόμενες δοκίδες που επικαλύπτονται με οστικά κύτταρα. Στις πολυάριθμες κοιλότητες που αφορίζονται μεταξύ αυτών των δοκίδων, περιέχεται ο μυελός των οστών- είτε ο ερυθρός, με ενεργό αιμοποίηση, είτε ο λευκός μυελός που αποτελείται κυρίως από λίπος. Υπάρχει σ' αυτό τον τύπο οστίτη ιστού έντονη κυτταρική δραστηριότητα και εξυπηρετεί περισσότερο τις μεταβολικές λειτουργίες του οργανισμού. Επειδή η σχέση της επιφάνειας ως προς τον όγκο του σπογγώδους οστού είναι υψηλή και υπάρχει έντονη κυτταρική δραστηριότητα, η ανακατασκευή του σπογγώδους οστού γίνεται με ταχύτερο ρυθμό απ' ότι του σπογγώδους οστού. Το σπογγώδες οστό επικρατεί στα σώματα των σπονδύλων, στις πλευρές, στην πύελο και στα άκρα των μακρών οστών [1,2].

1.2 ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΟΣΤΙΤΗ ΙΣΤΟΥ

1.2.1 ΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Τα οστά περιέχουν τρία είδη εξειδικευμένων κυττάρων: τους οστεοκλάστες, τους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα.

Οι οστεοκλάστες είναι πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα, ειδικευμένα για την επαναρρόφηση του οστού. Είναι πλήρως διαφοροποιημένα κύτταρα που δεν έχουν πλέον την ικανότητα να διαιρεθούν. Το κυτταρόπλασμά τους είναι πλούσιο σε ακτίνη, γεγονός που δείχνει την ικανότητά τους να προσκολλούνται στο οστό, δημιουργώντας έτσι ένα περίβλημα μέσα στο οποίο γίνεται η οστική απορρόφηση. Οι οστεοκλάστες προέρχονται από μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα αιμοποιητικής προέλευσης. Είναι ευκίνητα κύτταρα κι έτσι μπορούν να μετακινούνται προς την επιφάνεια του οστού που πρόκειται να επαναρροφηθεί. Δημιουργώντας τοπικά όξινο περιβάλλον γύρω από τα ακανόνιστα όρια του κυττάρου, οι οστεοκλάστες επαναρροφούν τα οστικά άλατα και παρέχουν ιδανικό περιβάλλον δράσης για τα πρωτεολυτικά ένζυμα που αποσυνθέτουν τη θεμέλια ουσία. Έχουν υποδοχείς της καλσιτονίνης και η δραστηριότητά τους διεγείρεται έμμεσα από την παραθορμόνη (PTH), αλλά και από την ιντερλευκίνη-1, την προσταγλαδίνη E_2 και τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων[1,2,3].

Οι οστεοβλάστες προέρχονται από αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα του μυελού των οστών και ευθύνονται για τη σύνθεση χωρίς ασβέστιο θεμέλιας ουσίας του οστού, του οστεοειδούς, και τη συνακόλουθη εφalaτάωσή του. Βρίσκονται στις εξωτερικές επιφάνειες των οστών και στις οστικές κοιλότητες. Σε όλα τα οστά παρατηρείται συνεχώς κάποια οστεοβλαστική δραστηριότητα (περίπου στο 4% των επιφανειών τους) και έτσι σχηματίζεται συνεχώς τουλάχιστον κάποια μικρή ποσότητα νέου οστού. Κατά τη φάση της ενεργού οστικής σύνθεσης είναι υψηλά, κυλινδρικά κύτταρα με καλά αναπτυγμένο το σύστημα Golgi. Οι οστεοβλάστες έχουν υποδοχείς της παραθορμόνης, την βιταμίνη D και των οιστρογόνων που διεγείρουν τη δραστηριότητά τους. Η δραστηριότητά τους διεγείρεται επίσης και από τον ινσουλινοειδή παράγοντα-1 και τον μετασχηματιστικό παράγοντα β .

Τα οστεοκύτταρα είναι οστεοβλάστες που έχουν εγκλειστεί στο οστό και βρίσκονται σε κατάσταση σχετικής ηρεμίας. Τα οστεοκύτταρα επικοινωνούν μεταξύ τους και με τους οστεοβλάστες της επιφάνειας του οστού με σωληνίσκους και ίσως παίζουν κάποιο ρόλο στην κινητοποίηση των οστικών αλάτων.

1.2.2 ΜΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Τα μη κυτταρικά συστατικά του οστίτη ιστού είναι η οργανική και η ανόργανη θεμέλια ουσία του, οι οποίες κατά βάρος αποτελούν η μεν οργανική περίπου το 30-35% της οστικής μάζας, η δε ανόργανη το 60-65% [1]. Το 95% της θεμέλιας ουσίας των οστών αποτελείται από το ασύμμετρο πρωτεϊνικό κολλαγόνο [4]. Αποτελεί ένα ετεροπολυμερές που σχηματίζεται από την περιέλιξη τριών πολυπεπτιδικών αλυσίδων, 2 ομοίων α1 και μίας α2, που η καθεμία περιέχει περίπου 1000 αμινοξέα [3]. Κάθε αλυσίδα αποτελείται από αλληλοδιαδοχή τριών κυρίως αμινοξέων Gly + X + Y, όπου Gly είναι γλυκίνη, X είναι συνήθως προλίνη ή υδροξυπρολίνη και Y είναι λυσίνη ή υδροξυλυσίνη. Το κολλαγόνο του ιστού είναι τύπου I [4].

Άλλα μη κυτταρικά συστατικά του οστού είναι οι μη κολλαγόνες πρωτεΐνες, οι οποίες αποτελούν το 5% της θεμέλιας ουσίας. Τέτοιες είναι η οστεοποντίνη, η θρομβοσποντίνη, η οστική σιαλοπρωτεΐνη και φιβρονεκτίνη, οι οποίες διευκολύνουν την προσκόλληση των οστεοβλαστών στη θεμέλια ουσία, οι γ-καρβοξυλιωμένες πρωτεΐνες (γ-gla-πρωτεΐνες) που παράγονται με την παρέμβαση της βιταμίνης K, από τις οποίες σημαντικότερη είναι η οστεοκαλσίνη. Τέλος άλλες μη κολλαγόνες πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας είναι η οστεονεκτίνη και πρωτεογλυκάνες και πρωτεΐνες του ορού [1,4].

Η ανόργανη θεμέλια ουσία αποτελείται κυρίως από υδροξυαπατίτη- ένα άλας του τύπου $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, του οποίου οι κρύσταλλοι βρίσκονται επάνω στα κολλαγόνα ινίδια και στις μεταξύ τους γλυκοπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες. Κάθε κρύσταλλος έχει σχήμα μακρού και επίπεδου δίσκου. Τα υπόλοιπα ανόργανα συστατικά του οστίτη ιστού είναι άλλοι τύποι φωσφορικού ασβεστίου και ιχνοστοιχεία [1]. Ένας ενήλικας άνθρωπος περιέχει 1000 gr. περίπου ασβεστίου. Το 99% του ασβεστίου αυτού είναι αποθηκευμένο στο σκελετό με τη μορφή του υδροξυαπατίτη και μόνο το 1% είναι ανταλλάξιμο στον εξωκυττάριο χώρο. Επίσης ο ενήλικας άνθρωπος περιέχει περίπου 600 gr. φωσφόρου, το 85% του οποίου είναι σε κρυσταλλική μορφή στο σκελετό και το 15% βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο, σαν ιόντα φωσφόρου και στα μαλακά μόρια, με τη μορφή φωσφορικών εστέρων [4,5,6].

1.3 ΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΗ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Η μηχανική αντοχή του οστού αποτελεί σημαντικό καθοριστικό παράγοντα για τον κίνδυνο κατάγματος και η ίδια καθορίζεται από την οστική μάζα, τη γεωμετρία και την αρχιτεκτονική του οστού, τη σύστασή του όσον αφορά τη θεμέλια ουσία και τα ανόργανα στοιχεία καθώς και από το ισοζύγιο μεταξύ βλάβης λόγω κόπωσης και επιδιόρθωσης των οστών. Στις γεωμετρικές παραμέτρους που επηρεάζουν τη μηχανική αντοχή συγκαταλέγονται το μέγεθος του οστού και, όσον αφορά το ισχίο, το μήκος του αυχένα του μηριαίου. Καθοριστικοί παράγοντες από πλευράς αρχιτεκτονικής είναι, όσον αφορά το φλοιώδες οστό, το πάχος και το πορώδες, και όσον αφορά το σπογγώδες οστό, η συνεκτικότητα και το μέγεθος των οστεοδοκίδων, το σχήμα και η ανισοτροπία.

Για να καταφέρει να επιτύχει τις διαφορετικές του λειτουργίες ο σκελετός, τα οστά πρέπει να έχουν αντιφατικές ιδιότητες. Πρέπει να έχουν αντοχή για τη στήριξη του οργανισμού, αλλά πρέπει να διαθέτουν και ελαστικότητα για την εκτέλεση των διαφόρων κινήσεων. Η ελαστικότητα και η αντοχή του οστού επιτυγχάνεται μέσω της διάταξης των κολλαγόνων ινών του και των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη. Οι κολλαγόνες ίνες εκτείνονται προς όλες τις κατευθύνσεις μέσα στο οστό, αλλά κυρίως κατά μήκος των δυναμικών γραμμών τάσης και δίνουν στο οστό τη μεγάλη δύναμη τάσης που το χαρακτηρίζει. Οι κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη, που δίνουν στο οστό αντοχή και συμπιεστική δύναμη, είναι στερεά προσκολλημένοι τις ίνες κολλαγόνου. Αυτός ο στερεός δεσμός, εμποδίζει την εμφάνιση χασμάτων στο οστό, πράγμα βασικό για την εξασφάλιση της δύναμης του οστού. Ο συνδυασμός των ιδιοτήτων των ινών του κολλαγόνου και των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη, μαζί με το στερεό δεσμό τους εξασφαλίζει την κατασκευή του οστού μεγάλη αντοχή, τόσο στην έκταση όσο και στη συμπίεση [2,5,6].

Το μέγεθος και το σχήμα των οστών επίσης διαφοροποιείται ανάλογα με τη λειτουργία του. Πιο συγκεκριμένα για την στήριξη και κίνηση του σώματος, η ανάγκη για σκληρότητα (με μειωμένο βάρος) υπερτερεί έναντι της ελαστικότητας και έτσι τα μακρά οστά αποκτούν σωληνοειδή δομή, κατά την οποία η φλοιώδης μάζα διατάσσεται γύρω από την κοιλότητα που περιέχει το μυελό των οστών και είναι μακριά από τον κεντρικό άξονα, παρέχοντας έτσι μεγαλύτερη αντοχή στο λύγισμα. Αντίθετα, στα σπονδυλικά σώματα και τα οστά του κορμού (υπεύθυνα για την απορρόφηση των κραδασμών) ένα λεπτό συμπαγές περίβλημα περιβάλλει το σπογγώδες οστό, δίνοντας τους έτσι τη

δυνατότητα να απορροφούν ενέργεια κατά τη συμπίεση και να επανακτούν το αρχικό τους ύψος όταν αποσυμπιέζονται [5,6].

2. ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Κατά την ενήλικη ζωή η μηχανική ακεραιότητα του σκελετού διατηρείται μέσω της ανακατασκευής των οστών, κατά την οποία το γηρασμένο οστό αφαιρείται από τους οστεοκλάστες και στη συνέχεια αντικαθίσταται με νέο οστό, που σχηματίζεται από τους οστεοβλάστες. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η απορρόφηση μιας ποσότητας οστού προηγείται πάντοτε της παραγωγής, οι δε ποσότητες απορροφούμενου και σχηματιζόμενου οστού είναι παρόμοιες [7].

Οστική ανακατασκευή είναι η διαδικασία ανανέωσης των μικρομονάδων των οστών, με διαδοχική ενεργοποίηση και λειτουργία των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών και με σκοπό την επιδιόρθωση των μικροφθορών των μικρομονάδων αυτών, καθώς επίσης τη σταθερότητα στις τιμές του ιονισμένου ασβεστίου του εξωκυττάριου χώρου [4].

2.1 ΟΣΤΙΚΗ ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗ

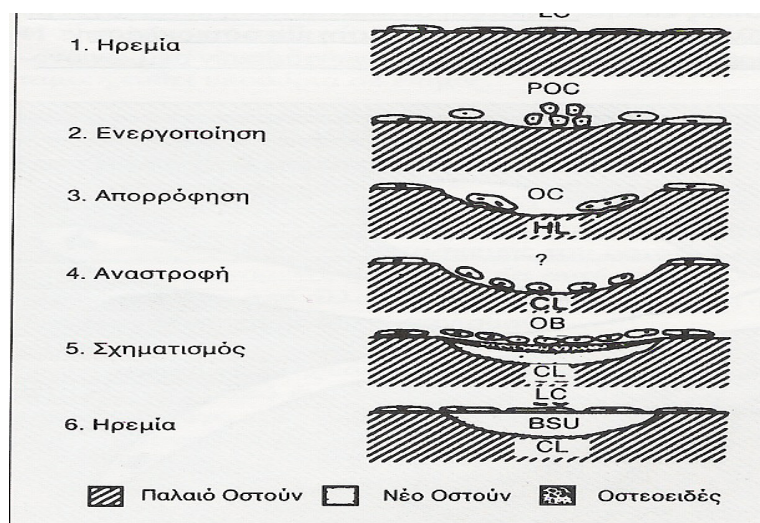
Στο φλοιώδες οστό η οστική ανακατασκευή διαρκεί πού μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (συνολικά περίπου 7 μήνες), ενώ στο σπογγώδες οστό η διαδικασία αυτή είναι συντομότερη (περίπου 3-4 μήνες).

Οι φάσεις που διενεργείται η οστική ανακατασκευή είναι πέντε:

1. Φάση ηρεμίας: Στη φάση αυτή το οστό είναι μεταβολικά ανενεργό.
2. Φάση ενεργοποίησης: Στη φάση αυτή κινητοποιούνται οι προοστεοκλάστες και συντηκόμενες σε πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα σχηματίζουν τους οστεοκλάστες. Κύριοι ενεργοποιητές είναι διάφορες κυτοκίνες που απελευθερώνονται από τους οστεοβλάστες (κυρίως η ιντερλευκίνη-6). Η φάση της ενεργοποίησης διαρκεί και στους δύο τύπους οστού μόνο 5-7 μέρες.
3. Φάση οστικής απορρόφησης: Κατά τη διάρκεια της φάσης αυτής οι οστεοκλάστες μετακινούνται στην επιφάνεια του οστού που πρόκειται να απορροφηθεί. Κάθε οστεοκλάστης απομονώνει ένα τμήμα της επιφάνειας του οστού μέσω του σχηματισμού ενός δακτυλίου πρόσφυσης και σχηματίζει ένα στεγανό περίβλημα.. Στο χώρο αυτό δρουν τα οστεολυτικά ένζυμα, τα οποία εκκρίνονται από τους κροσσούς του οστεοκλάστη. Οι υδρολάσες και οι κυστεϊνοπρωτεάσες, πέπτουν το πρωτεϊνικό τμήμα της θεμέλιας ουσίας σε ένα περιβάλλον με χαμηλό pH, οι ελεύθερες ρίζες- κυρίως του οξυγόνου βοηθούν στην πέψη του κολλαγόνου και οι κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη διαλύονται με τη δράση οξέων (κιτρικό, γαλακτικό,

- κ.α.) Τα ιόντα Ca που απελευθερώνονται εισέρχονται στους οστεοκλάστες με τη βοήθεια ενός ειδικού υποδοχέα ασβεστίου. Η φάση της απορρόφησης διαρκεί 3-4 εβδομάδες στο σπογγώδες οστό και 6-10 εβδομάδες στο φλοιώδες οστό.
4. Φάση κυτταρικής αναστροφής: Στη φάση αυτή οι οστεοκλάστες αποκολλώνται από το οστό, αφού έχουν κορεστεί από τα ιόντα ασβεστίου, που απελευθερώθηκαν από τη διάλυση του υδροξυαπατίτη. Κινούνται μακριά από το σημείο οστικής απορρόφησης για να απορροφήσουν οστό σε άλλο σημείο, αφού πρώτα αποβάλουν στον εξωκυττάριο χώρο το ασβέστιο που απορρόφησαν. Στη θέση τους εμφανίζονται οι οστεοβλάστες ενεργοποιούμενοι από αυξητικούς παράγοντες (TGF- β και IGF-I), οι οποίοι απελευθερώνονται κατά τη διάλυση της θεμέλιας ουσίας, στην οποία ήταν εγκλωβισμένοι. Η φάση αυτή διαρκεί 7 ημέρες στο φλοιώδες και 5 ημέρες στο σπογγώδες οστό.
 5. Φάση οστικής παραγωγής: Στη φάση αυτή οι οστεοβλάστες παράγουν και εναποθέτουν κολλαγόνο και μη κολλαγόνες πρωτεΐνες. Το κολλαγόνο πολυμερίζεται γρήγορα και σχηματίζει ίνες με αποτέλεσμα τη διαμόρφωση του οστεοειδούς. Λίγες μέρες μετά το σχηματισμό του οστεοειδούς αρχίζει η κατακρήμνιση αλάτων ασβεστίου και ο σχηματισμός κρυστάλλων υδροξυαπατίτη. Οι κρύσταλλοι αυτοί καθιζάνουν σε ακανόνιστες σειρές στα κενά των ινών του κολλαγόνου και έτσι ολοκληρώνεται η φάση αυτή. Διαρκεί 2-3 μήνες στο φλοιώδες οστό και 145 ημέρες στο σπογγώδες ιστό. Είναι η μεγαλύτερη από όλες τις προηγούμενες φάσεις [2,4]

Εικόνα 2.1: Οι φάσεις της οστικής ανακατασκευής. POC= προοστεοκλάστες, OC= οστεοκλάστες, OB= οστεοβλάστες



2.2 ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗΣ

Η οστική ανακατασκευή λειτουργεί με απόλυτη συνεργασία και ισορροπία των δύο βασικών κυτταρικών σειρών, των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών. Η συνεργασία αυτή ονομάζεται φαινόμενο σύζευξης [4]. Αυτή η σύζευξη είναι απαραίτητα για τη διατήρηση του απόλυτου ισοζυγίου των οστών. Όταν η απορρόφηση και η σύνθεση του οστού βρίσκονται σε ισορροπία, διατηρείται η οστική μάζα, αφού η ποσότητα του νεοσχηματιζόμενου οστού είναι ίση με την ποσότητα του απορροφούμενου [2]

Η οστική ανακατασκευή ρυθμίζεται από γενετικούς, ενδοκρινικούς (παραθορμόνη, βιταμίνη D, καλσιτονίνη) και τοπικούς ρυθμιστικούς παράγοντες. Οι τοπικοί αυτοί μηχανισμοί ενεργούν κυρίως με τη μεσολάβηση αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών. Οι αυξητικοί παράγοντες εκκρίνονται από τους οστεοβλάστες, δρουν στους οστεοκλάστες και σχετίζονται άμεσα με την ενδοκρινική λειτουργία [4].

3. ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Η συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου στο εξωκυττάριο υγρό διατηρείται σταθερή χάρη στο συνδυασμένη δράση της οστικής ανακατασκευής των οστών, της απορρόφησης και απέκκρισης του ασβεστίου. Οι κυριότερες θέσεις της ρύθμισης αυτής βρίσκονται στα οστά, στους νεφρούς και στο γαστρεντερικό σωλήνα, και ελέγχονται από την παραθορμόνη (PTH,) τη βιταμίνη D (1,25-(OH)₂D₃) και άλλους παράγοντες [1].

3.1 BITAMINH D

3.1.1. ΣΥΝΘΕΣΗ BITAMINH D

Η βιταμίνη D είναι μία από τις ασβεστιοτρόπες ορμόνες. Ο κύριος βιολογικός της ρόλος είναι η διατήρηση φυσιολογικών των επιπέδων του ασβεστίου του ορού [4].

Η βιταμίνη D συντίθεται στο δέρμα μέσω της επίδρασης της υπεριώδους ακτινοβολίας. Συγκεκριμένα, στο δέρμα η χοληστερόλη μεταβολίζεται στην 7- δεϋδροχοληστερόλη, που είναι πρόδρομη μορφή της βιταμίνης D. Η 7- δεϋδροχοληστερόλη μετατρέπεται σε προβιταμίνη D₃ μέσω μίας μη ενζυμικής διεργασίας κατόπιν έκθεσης του δέρματος σε υπεριώδη ακτινοβολία (σε μήκη κύματος 290-315 nm). Η προβιταμίνη D₃ είναι ένωση θερμοδυναμικά ασταθής και μετατρέπεται στη βιταμίνη D₃ [8,9].

Η βιταμίνη D που συντίθεται στο δέρμα είναι λιπόφιλο μόριο κι έτσι, συνδεόμενη στην ειδική πρωτεΐνη-μεταφορέα της βιταμίνης D, μεταφέρεται στο ήπαρ όπου υδροξυλιώνεται σε 25-(OH)D από το ένζυμο 25- υδροξυλάση. Η ενζυματική αυτή διεργασία δεν υπόκειται ρύθμιση και έτσι η περίσσεια της 25-(OH)βιταμίνης D αποθηκεύεται στο λιπώδη ιστό [8,9].

Το τελικό βήμα της μεταβολικής οδού σύνθεσης της ενεργού ορμόνης επιτελείται στους νεφρούς, όπου η 25-(OH)βιταμίνη D υδροξυλιώνεται σε 1,25 (OH)₂D₃ από το ένζυμο 1α-υδροξυλάση. Σε αντίθεση με τα προηγούμενα βήματα η ενζυματική αυτή διεργασία ρυθμίζεται κι έτσι σε συνθήκες επαρκούς συγκέντρωσης 1,25 (OH)₂D₃ στο πλάσμα η δράση της 1α-υδροξυλάσης αναστέλλεται [9].

Αρκετοί παράγοντες επιδρούν στη φωτοσύνθεση της βιταμίνης D₃. Ένας από τους αυτούς είναι η μελανίνη του δέρματος που δρα σαν φίλτρο της υπεριώδους ακτινοβολίας. Επομένως η μεγάλη ποσότητα της μελανίνης μειώνει τη σύνθεση της βιταμίνης D₃. Άτομα με σκούρο δέρμα χρειάζονται μεγαλύτερο χρόνο έκθεσης στον ήλιο για να

παράγουν τη βιταμίνη. Η ηλικία επίσης παίζει σημαντικό ρόλο στη σύνθεση της βιταμίνης D₃. Κατά τη γεροντική ηλικία η συγκέντρωση της 7- δευδροχοληστερόλης στην επιδερμίδα ελαττώνεται κατά 30%. Τέλος η γεωγραφική περιοχή και η εποχή επηρεάζουν τη φωτοσύνθεση της βιταμίνης D₃ [4, 8].

3.1.2. ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Η 1,25 (OH)₂D₃ παρόλο που δεν είναι αληθινή στεροειδής ορμόνη επιτυγχάνει τη δράση της μέσω ενός πυρηνικού υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR), ο οποίος ανήκει στην υπερικογένεια των υποδοχέων στεροειδών/ θυρεοειδικών ορμονών [10,11]. Όλα τα όργανα στόχοι της 1,25 (OH)₂D₃ περιέχουν τέτοιους υποδοχείς και η δομή και λειτουργία τους θα αναλυθεί παρακάτω.

Τα κύρια όργανα – στόχοι της 1,25(OH)₂D είναι το έντερο και τα οστά. Η πιο σημαντική δράση της είναι η διέγερση της απορρόφησης ασβεστίου από το έντερο. Μία μικρή ποσότητα απορροφάται παθητικά από το λεπτό έντερο μέσω μιας παρακυττάριας οδού. Ωστόσο, το μεγαλύτερο μέρος του ασβεστίου της συνήθους διατροφής απορροφάται από τις μικρολάχνες του λεπτού εντέρου, μέσω ενός μηχανισμού ενεργητικής μεταφοράς που επάγεται από την 1,25(OH)₂D [12,13].

Στα οστά, η 1,25(OH)₂D ενεργοποιεί τη συνθετική λειτουργία των οστεοβλαστών και είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική οστεοποίηση του οστεοειδούς. Σημειώνεται ότι οι οστεοβλάστες έχουν πυρηνικούς υποδοχείς για την 1,25(OH)₂D. Η 1,25(OH)₂D διεγείρει επιπλέον την επαναρρόφηση οστού από τους οστεοκλάστες και πιο συγκεκριμένα μέσω της έκκρισης από τους οστεοβλάστες κυτοκινών, επάγει τα αρχέγονα μονοκύτταρα του μυελού των οστών και τα διαφοροποιεί σε οστεοκλάστες. Ωστόσο μελέτη έχει δείξει τη ύπαρξη υποδοχέων και στους οστεοκλάστες, υποδεικνύοντας την άμεση δράση της βιταμίνης D στην οστική απορρόφηση [11,14]. Σκοπός είναι η απελευθέρωση ασβεστίου στον εξωκυττάριο χώρο και η διατήρηση της συγκέντρωσής του σε φυσιολογικά επίπεδα [2]. Επιπλέον η βιταμίνη D ρυθμίζει τη διαφοροποίηση, τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση όχι μόνο των οστεοβλαστών αλλά και των χονδροκυττάρων του επιφυσιακού growth plate, κυττάρων που καθορίζουν την σκελετική αύξηση. Η έλλειψη της βιταμίνης D μπορεί να προκαλέσει μειωμένη ανάπτυξη αλλά και σύμφωνα με έρευνες φαίνεται να επηρεάζει την ενδομήτρια ανάπτυξη και νεογνά με χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης στον ορό παρουσιάζουν μειωμένη ανάπτυξη [11]

Η βιταμίνη D δρα και στα νεφρά επάγοντας τη νεφρική επαναρρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου, αυξάνοντάς έτσι τη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα. και αναστέλλει την έκκριση της παραθορμόνης [2]. Επίσης πολύ συχνά παραμελείται η άμεση δράση της βιταμίνης D στον μυϊκό ιστό. Η ενεργός μορφή της βιταμίνης συνδέεται σε ειδικούς VDR των μυϊκών κυττάρων ρυθμίζοντας τη μυϊκή συστολή και χαλάρωσή τους, αλλά και αυξάνοντας τη σύνθεση πρωτεϊνών και ρυθμίζοντας τη διαφοροποίησή τους. Επιπλέον, η βιταμίνη D και ενεργοί μεταβολίτες της αυξάνουν την εισροή των ιόντων ασβεστίου στα μυϊκά κύτταρα. [15]. Διαφορετικές κλινικές έρευνες έχουν δείξει βελτιωμένη μυϊκή δύναμη και ταλάντωση του σώματος μετά από συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D σε ασθενείς με ανεπάρκεια της βιταμίνης D [9].

Υποδοχείς της βιταμίνης D υπάρχουν και σε άλλους ιστούς και κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού και έχουν εντοπιστεί στην καρδιά, τον εγκέφαλο, το πάγκρεας, το στομάχι, το δέρμα, τους γονάδες, στα ενεργοποιημένα T και B λεμφοκύτταρα, στα καρκινικά κύτταρα κ.α. [8]. Επομένως η βιταμίνη D παρουσιάζει μία πληθώρα βιολογικών δράσεων που δεν έχουν να κάνουν με την ομοιοστασία του ασβεστίου. Τα τελευταία χρόνια έχει μελετηθεί η σημασία της βιταμίνης D στην πρόληψη μορφών καρκίνου, όπως του παχέος εντέρου, του προστάτη, του στήθους και του πνεύμονα. Τα ογκογενή κύτταρα που διαθέτουν VDR έχει βρεθεί ότι όταν εκτίθενται σε $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό τους και διαφοροποιούνται, αλλά και προκαλείται η απόπτωσή τους [8,16,17]. Τέλος η βιταμίνη D έχει συσχετιστεί με την πρόληψη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της υπέρτασης καθώς και με την πρόληψη αλλά και αντιμετώπιση της ψωρίασης [8].

3.2 ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ

Η παραθορμόνη είναι ένα πολυπεπτίδιο με 82 αμινοξέα που εκκρίνεται από τους παραθυρεοειδείς αδένες. Είναι ο σπουδαιότερος ρυθμιστής της ομοιοστασίας του ασβεστίου, αλλά και της οστικής ανακατασκευής [18]. Η έκκριση της παραθορμόνης διεγείρεται από τη χαμηλή συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου, ενώ η αύξηση του ασβεστίου καταστέλλει την έκκρισή της [2]. Επίσης η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, διάφορες ορμόνες (κορτιζόνη, καλσιτονίνη, γλυκαγόνο) ρυθμίζουν την έκκριση της παραθορμόνης.

Η παραθορμόνη δρα στα νεφρικά κύτταρα με δύο τρόπους: α) διεγείρει την επαναρρόφηση του ασβεστίου από τα άπω εσπειραμένο σωληνάριο και από το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και β) διεγείρει την παραγωγή $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Μέσω

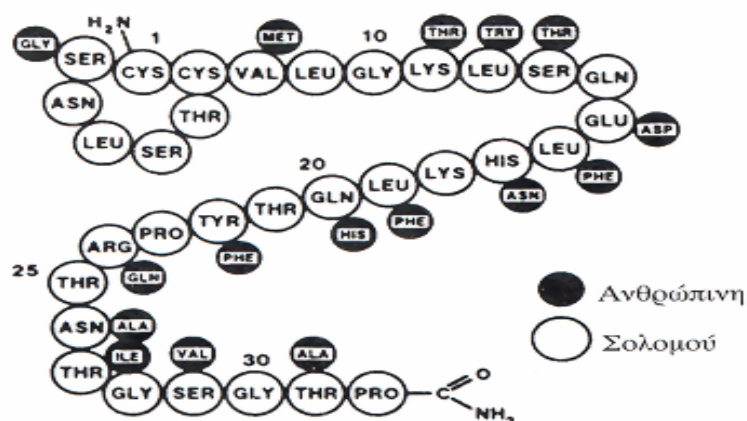
της ενεργοποίησης της βιταμίνης D αυξάνει την επαναρρόφηση του ασβεστίου από το έντερο [2].

Η δράση της παραθορμόνης στα οστά εκδηλώνεται σε δυο φάσεις. Η πρώτη συνίσταται στην ταχεία κινητοποίηση του ασβεστίου και του φωσφόρου από το τμήμα του οστού που βρίσκεται σε επαφή με το εξωκυττάριο υγρό. Η δεύτερη φάση συνίσταται στην κινητοποίηση του οστού μέσω της διάλυσης της θεμέλιας ουσίας του οστού.

3.3 ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ

Η καλσιτονίνη είναι μία ασβεστιοτρόπος ορμόνη με διάφορες φυσιολογικές και θεραπευτικές ιδιότητες [4]. Είναι ένα πεπτίδιο με 32 αμινοξέα (3,4- kDa) που εκκρίνεται από τα παραθυλακιώδη κύτταρα C του θυρεοειδούς αδένος. Η υπερασβεστιασμία διεγείρει την απελευθέρωση καλσιτονίνης [19]. Οι ορμόνες του γαστρεντερικού συστήματος, χολοκυστοκινίνη και γαστρίνη, επίσης διεγείρουν την έκκριση καλσιτονίνης. Για να τροποποιηθεί ο ρυθμός έκκρισής της, απαιτούνται συνήθως σημαντικές μεταβολές της συγκέντρωσης ασβεστίου του ορού [2]. Αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου στο πλάσμα κατά 10% περίπου προκαλεί άμεσο τριπλασιασμό του ρυθμού έκκρισης της καλσιτονίνης, η οποία πολύ γρήγορα μειώνει τη συγκέντρωση ασβεστίου [20].

Εικόνα 2.3 : Δομή της καλσιτονίνης.



Η καλσιτονίνη αναγνωρίζεται από ειδικούς υποδοχείς στους νεφρούς και τα οστά, αλλά τέτοιοι υποδοχείς εντοπίζονται ακόμη και σε άλλους φυσιολογικούς ή κακοήθεις ιστούς και κύτταρα. Στα οστά οι υποδοχείς εντοπίζονται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των οστεοκλαστών [13]. Η σύνδεση αυτή ενεργοποιεί κυτταρικούς μηχανισμούς και προκαλεί την αντίδραση των οστεοκλαστών. Η αντίδραση αυτή σε πρώτη φάση

περιλαμβάνει την πολύ γρήγορη και μεγάλη μείωση της κινητικότητας των κυττάρων. Στη συνέχεια με πιο αργό ρυθμό μειώνεται σημαντικά η επιφάνεια επαφής των οστεοκλαστών με το οστό. Επιπλέον αναστέλλεται η εκκριτική τους δραστηριότητα και σταματά η έκκριση των οστεολυτικών ενζύμων που είναι απαραίτητα για την οστική απορρόφηση [21]. Η καλσιτονίνη εμποδίζει και το σχηματισμό νέων οστεοκλαστών δρώντας απευθείας στα πρόδρομα κύτταρά τους. Εκτός από την άμεση δράση της πάνω στους οστεοκλάστες, είναι γνωστό ότι προκαλεί άμεση καταστολή της απελευθέρωσης ασβεστίου και φωσφόρου από τα οστά. Επίσης δρα και στους νεφρούς, προκαλώντας μικρού βαθμού έκκριση ασβεστίου και φωσφόρου στα ούρα .

Ο μηχανισμός της καλσιτονίνης λειτουργεί με μεγάλη ταχύτητα και δρα κυρίως ως βραχυπρόθεσμος ρυθμιστής της ομοιοστασίας του ασβεστίου. Η μακροπρόθεσμη δράση της είναι πολύ μικρή κι έτσι ο κύριος ρυθμιστής του ασβεστίου είναι η παραθορμόνη [2]. Η σύνδεση της καλσιτονίνης στους υποδοχείς αυτούς αναστέλλει την επαναρρόφηση οστού από τους οστεοκλάστες, ενώ προκαλεί και άμεση καταστολή της απελευθέρωσης ασβεστίου και φωσφόρου από τα οστά. Επιπλέον η καλσιτονίνη διεγείρει την αποβολή του ασβεστίου, μέσω των νεφρών, στα ούρα [19].

Εκτός από την αναστολή της οστικής απορρόφησης έχει παρατηρηθεί και αύξηση της οστικής πυκνότητας μετά από χορήγηση καλσιτονίνης. Ο λόγος για τον οποίο συμβαίνει αυτό είναι δυσεξήγητος[4]. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η καλσιτονίνη αλληλεπιδρά και με τους οστεοβλάστες, όμως δεν υπάρχουν αποδείξεις και η αλληλεπίδραση αυτή παραμένει ασαφής [21]. Επιπλέον η επίδραση της καλσιτονίνης στην οστική πυκνότητα συνοδεύεται από ανάλογη αύξηση της μηχανικής αντοχής των οστών και μείωση του αριθμού των καταγμάτων του αξονικού σκελετού[4]. Είναι γνωστό επίσης ότι η καλσιτονίνη αυξάνει τη έκφραση του γονιδίου του ενζύμου 1-α υδροξυλάση της 25-διυδροξυ-βιταμίνης D₃ σε 1,25- διυδροξυ-βιταμίνη D₃, που είναι η δραστική μορφή της βιταμίνης D. Αυξάνοντας έτσι την παραγωγή βιταμίνης D, η καλσιτονίνη επηρεάζει έμμεσα τη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής [22].

Η καλσιτονίνη αν και αναστέλλει την οστεοκλαστική δραστηριότητα φαίνεται πως ευνοεί την επιβίωση των κυττάρων αυτών. Υπάρχουν έρευνες που αποδεικνύουν ότι η καλσιτονίνη αφενός ευνοεί την επιβίωση των οστεοκλαστών και αφετέρου εμποδίζει την οστεοκλαστική απόπτωση και συνεπώς το θάνατο των οστεοκλαστών [23,24]

3.4 ΟΡΜΟΝΕΣ, ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ

Η οστική ανακατασκευή επηρεάζεται και από άλλες ορμόνες, οι οποίες συνοπτικά είναι: τα οιστρογόνα και φυλετικές ορμόνες, η αυξητική ορμόνη, θυροξίνη, τα κορτικοστεροειδή και λιγότερο η ινσουλίνη. Η έλλειψη οιστρογόνων, στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αυξάνει την οστική επαναρρόφηση και οδηγεί σε αυξημένη απώλεια οστού. Η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης οδηγεί σε μικρό ανάστημα και οστεοπόρωση. Η περίσσεια κορτικοστεροειδών ορμονών, π.χ. στο σύνδρομο Cushing μπορεί να προκαλέσει σοβαρή οστεοπόρωση. Τέλος η θυροξίνη προκαλεί αυξημένο ρυθμό οστικής ανακατασκευής και επομένως και απώλειας οστικής μάζας [3].

Επίδραση στον οστικό μεταβολισμό ασκούν επίσης και ορισμένες κυτοκίνες του οργανισμού. Οι κυτοκίνες είναι πρωτεΐνες μικρού μοριακού βάρους με ισχυρότατη βιολογική δραστηριότητα. Μερικές από αυτές τις ουσίες είναι: η IL-1, IL-6, IL-9 και άλλες. Ουσίες με παρεμφερή δράση στα οστά είναι και η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PDGF), ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β (TGF-β), οι παράγοντες νέκρωσης όγκων (TNF-α και -β) και άλλες [4].

4. ΟΣΤΙΚΗ ΜΑΖΑ – ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ

Η οστική μάζα (Bone mass) είναι ένας γενικός όρος που αναφέρεται στην ποσότητα αλάτων που περιέχει το οστό (bone mineral content) και όχι στην πυκνότητα του οστού (bone mineral density). Ο όρος BMC είναι κατάλληλος για την αξιολόγηση της ποσότητας οστού που συσσωρεύεται πριν την ολοκλήρωση της ανάπτυξης ενώ ο όρος οστική πυκνότητα (BMD) χρησιμοποιείται για να περιγράψει το οστό μετά την ολοκλήρωση της περιόδου ανάπτυξης [25].

4.1 ΚΟΡΥΦΑΙΑ ΟΣΤΙΚΗ ΜΑΖΑ

Κατά την παιδική ηλικία και την εφηβεία σημειώνεται ταχεία γραμμική αύξηση του σκελετού, η οποία φτάνει το μέγιστο επίπεδο σε ηλικία από 15 έως 20 ετών. Στη συνέχεια η οστική μάζα εξακολουθεί να αυξάνει κυρίως με τη λειτουργία του οστού και η κορυφαία οστική μάζα επιτυγχάνεται πιθανώς κατά την τρίτη δεκαετία της ζωής. Μέγιστη ή κορυφαία οστική πυκνότητα (peak bone density) είναι η μέγιστη κατά τη διάρκεια της ζωής επιτυγχανόμενη οστική πυκνότητα. Η κορυφαία οστική μάζα παρουσιάζει μεγαλύτερες ατομικές και γεωγραφικές διαφορές και είναι μεγαλύτερη στους άνδρες απ' ό,τι στις γυναίκες. Επιπλέον οι διαφορετικές σκελετικές περιοχές αποκτούν την κορυφαία οστική τους μάζα σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Για παράδειγμα η οστική μάζα στο μηριαίο οστό μεγιστοποιείται περίπου στην ηλικία των 16-18 ετών, ενώ η οστική μάζα στους σπονδύλους συνεχίζει να αυξάνεται και για κάποια άλλα χρόνια [26]. Η αύξηση του περιφερικού άξονα (άνω και κάτω άκρα) είναι γρήγορη κατά τη γέννηση, μειώνεται σταδιακά για να επιταχυνθεί πάλι μετά το 12^ο μήνα της ζωής και στα δύο φύλα. Αυτή η αύξηση της οστικής μάζας οδηγεί σε αύξηση του μήκους των μακρών οστών και όχι τόσο του αξονικού σκελετού (κορμός) και αυτό συνεχίζεται μέχρι την εφηβεία. Κατά την εφηβεία, με την παραγωγή των φυλετικών ορμονών, επιταχύνεται η αύξηση του αξονικού σκελετού ενώ η γραμμική αύξηση των μακρών οστών επιβραδύνεται και οι επιφύσεις αρχίζουν να κλείνουν [27]. Ο κίνδυνος οστεοπόρωσης εξαρτάται τόσο από την τιμή της κορυφαίας οστικής μάζας που επιτεύχθηκε κατά τα πρώτα έτη της ενηλικίωσης όσο και από το ρυθμό απώλειας οστού αργότερα κατά τη διάρκεια της ζωής.

Η ρύθμιση της κορυφαίας οστικής μάζας είναι αποτέλεσμα της επίδρασης ορισμένων παραγόντων. Ο σημαντικότερος παράγοντας είναι οι γενετικές επιδράσεις, ενώ υπάρχουν

και δευτερεύοντες παράγοντες, οι οποίοι δυνητικά μπορούν να τροποποιηθούν, όπως η φυσική κατάσταση, η διατροφή και η ορμονική κατάσταση [7].

4.2 ΜΕΙΩΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ

Αφού επιτευχθεί η κορυφαία οστική μάζα, ακολουθεί μια περίοδος σταθεροποίησης, κατά την οποία η εγκάρσια διάμετρος των μακρών οστών και των σπονδύλων εξακολουθεί να αυξάνει με περιοστική εναπόθεση. Δεν είναι γνωστό σε ποια ηλικία ακριβώς αρχίζει η απώλεια οστού, πιστεύεται όμως ότι η έναρξη πρέπει να τοποθετείται γύρω στο 40ό έτος τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες. Στη συνέχεια, η απώλεια του οστού εξακολουθεί καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, επηρεάζοντας τόσο τα φλοιώδη όσο και τα σπογγώδη οστά όλου του σκελετού.

Στους άνδρες η απώλεια οστού κυμαίνεται μεταξύ 0,5-1% ετησίως [7]. Στις γυναίκες, κατά την εποχή της εμμηνόπαυσης η ταχύτητα απώλειας οστού αυξάνει στο 2-3% ετησίως. Ο ρυθμός αυτός οστικής απώλειας συνεχίζεται για 5-10 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση και στη συνέχεια ο ρυθμός αυτός μειώνεται σε 0,5-1% ετησίως. Η καθαρή απώλεια οστού, είναι μικρότερη στους άνδρες, λόγω της μεγαλύτερης περιοστικής εναπόθεσης στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες [6]. Μία γυναίκα που φτάνει στο 80ό έτος της ηλικίας της θα έχει χάσει περίπου το 45-50% της κορυφαίας οστικής μάζας (PBM), ενώ ένας συνομήλικος άνδρας θα έχει χάσει το 30% της κορυφαίας οστικής του μάζας [25]. Η οστική απώλεια στους σπόνδυλους έχει σαν αποτέλεσμα τη λέπτυνση του σπογγώδους οστού και όχι τόσο με τη απώλεια συνεκτικότητας του οστού και τη δημιουργία πορωδών οστών που παρατηρείται στις γυναίκες.

Οι παράγοντες που ευθύνονται για την απώλεια οστού λόγω ηλικίας δεν έχουν πλήρως κατανοηθεί. Στους άνδρες η φθίνουσα παραγωγή ανδρογόνων μπορεί να συμβάλει στην απώλεια οστού λόγω ηλικίας, παρ' όλο που αυτό είναι λιγότερο καλά τεκμηριωμένο.

4.3 ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ

Σήμερα έχουν επινοηθεί σύγχρονες μέθοδοι που μπορούν με μικρό ποσοστό λάθους να υπολογίσουν την περιεκτικότητα του οστού σε μεταλλικά στοιχεία και επομένως, έμμεσα, την οστική πυκνότητα. Οι μέθοδοι αυτές βασίζονται στην απορρόφηση μίας ακτινοβολίας (ακτίνων X ή φωτονίων) από τα μεταλλικά μέρη του σκελετού [4].

4.3.1. ΑΠΛΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΦΩΤΟΝΙΩΝ (Single photon absorptiometry, SPA)

Η μέθοδος αυτή μετρά την οστική πυκνότητα στο αντιβράχιο και τη φτέρνα. Για τη μέτρηση χρησιμοποιείται μονοενεργειακή πηγή Ιωδίου 125 στα 27,3 keV, η οποία εκπέμπει απλή δέσμη φωτονίων. Στη συνέχεια μετράται η διερχόμενη από το οστό ακτινοβολία με αντίχενυση με κρύσταλλο ιωδιούχου νατρίου [28].

4.3.2. ΔΙΠΛΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΦΩΤΟΝΙΩΝ (dual photon absorptiometry, DPA)

Στην εξέταση αυτή μετράται συνήθως η οστική πυκνότητα των οσφυϊκών σπονδύλων ή του αυχένα του μηριαίου οστού. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί σαν ραδιενεργό πηγή το ισότοπο Γαδολίνιο 153, το οποίο εκπέμπει φωτονιακή ενέργεια στα 44 και στα 100 keV [28].

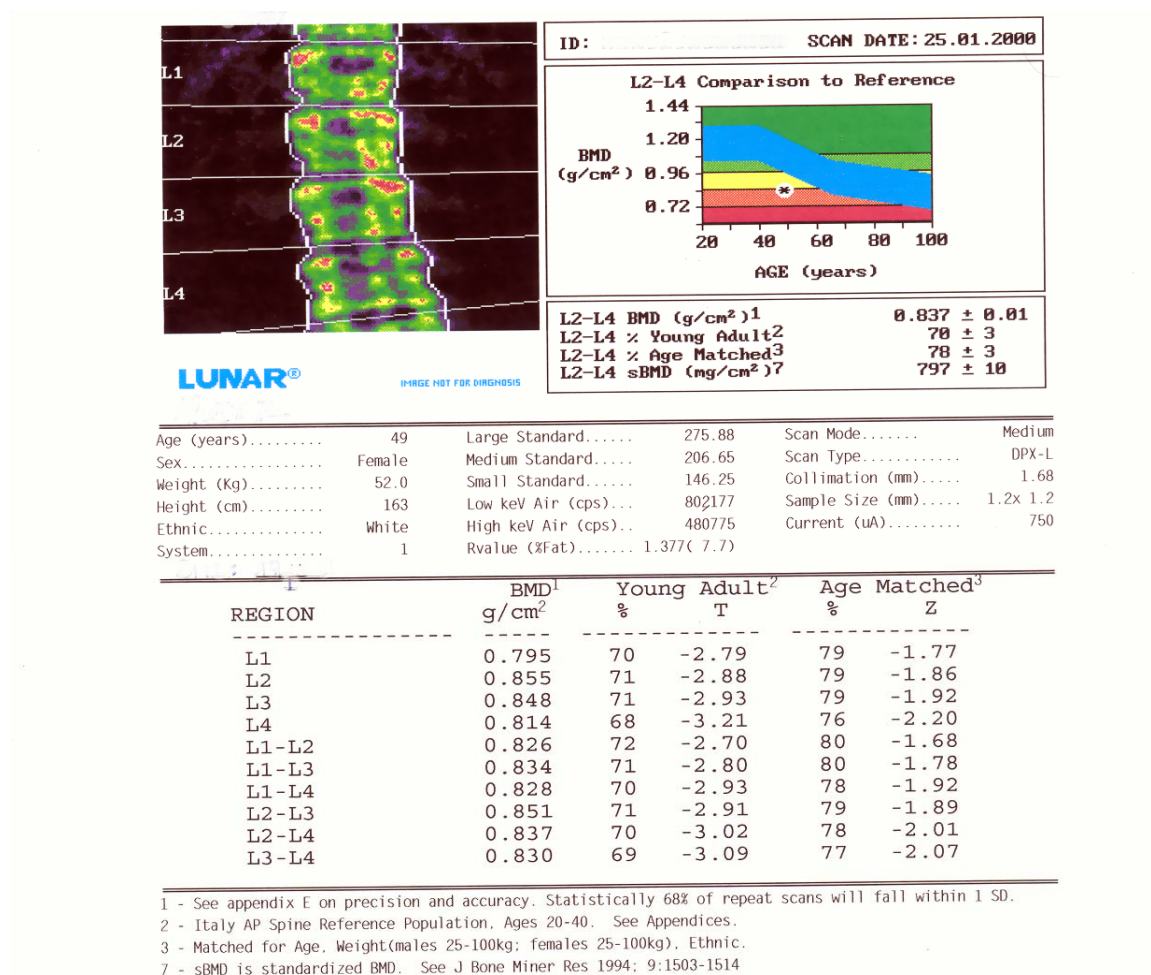
4.3.3. ΑΠΛΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΑΚΤΙΝΩΝ X (single X-ray absorptiometry, SXA)

Η μέθοδος αυτή λειτουργεί όμοια με την απλή απορρόφηση φωτονίων, μόνο που αντί για πηγή ραδιενεργού ισότοπου χρησιμοποιεί πηγή ακτίνων X. Είναι λιγότερο ακριβή μέθοδος μέτρησης και έχει μεγαλύτερη ακρίβεια από την SPA.

4.3.4. ΔΙΠΛΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΑΚΤΙΝΩΝ Χ (dual X-ray absorptiometry, DEXA)

Στη μέθοδο αυτή αντί για πηγή ραδιενεργού ισοτόπου χρησιμοποιείται πάλι πηγή ακτίνων Χ. Η απομόνωση των δύο δεσμών ακτίνων Χ επιτυγχάνεται με ειδικά φίλτρα που αφαιρούν τα υπόλοιπα τμήματα του συνεχούς φάσματος των ακτίνων Χ. Με τον τρόπο αυτό μπορούν να μετρηθούν οι περιοχές ενδιαφέροντος (π.χ ισχίο, οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης) ή ολόκληρος ο σκελετός. Η οστική πυκνότητα μετράται, τόσο στους μεμονωμένους σπόνδυλους, όσο και στους συνδυασμούς τους. Έχει καθιερωθεί σαν πλέον αντιπροσωπευτικός ο συνδυασμός των τριών (Ο₂-Ο₄) οσφυϊκών σπονδύλων. Η τιμή της οστικής πυκνότητας, όπως και στις παραπάνω μεθόδους δίνεται σε g/cm^2 [4,28].

Εικόνα 4.3.4.: Ενδεικτική μέτρηση DEXA



4.3.5. ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (quantitative computed tomography, QCT)

Είναι η μόνη διαθέσιμη μη επεμβατική μέθοδος που μπορεί να δώσει τρισδιάστατη μέτρηση της οστικής πυκνότητας του οστού (τιμή σε gr/cm^3). Χρησιμοποιείται συνήθως για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας της σπονδυλικής στήλης [29]. Η μέθοδος χρησιμοποιεί τροποποίηση της υπολογιστικής τομογραφίας της σπονδυλικής στήλης, συγκρίνοντας την πυκνότητα του σπογγώδους ή του φλοιώδους τμήματος του σπονδύλου με διαλύματα σταθερών πυκνοτήτων φωσφορικού ασβεστίου [4].

4.3.6. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (Peripheral quantitative computed tomography, pQCT).

Είναι μία ειδική κατασκευή μικρού αξονικού τομογράφου, ο οποίος μπορεί να μετρήσει την οστική πυκνότητα χωριστά του σπογγώδους και του φλοιώδους οστού του περιφερικού άκρου του αντιβραχίου, εκφραζόμενη σε mg/cm^3 . Προσόν αυτής της μεθόδου είναι ότι μπορεί να δώσει πληροφορίες για την αρχιτεκτονική του οστού [4,29].

4.3.7. ΜΕΤΡΗΣΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΜΕ ΥΠΕΡΗΧΟΥΣ (ultrasound attenuation or quantitative ultrasound, QUS).

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί ηχητικά κύματα συχνότητας άνω των 20 kHz, τα οποία δεν γίνονται αντιληπτά από το ανθρώπινο αυτί. Τόσο η μεταβολή της ταχύτητας, όσο και η εξασθένηση της υπερηχητικής δέσμης από τους ιστούς συσχετίζονται με την πυκνότητα. Οι μετρήσεις περιορίζονται σε τμήματα περιφερικών οστών, κυρίως στη φτέρνα και επιτρέπουν την εκτίμηση της ποιοτικής κατάστασης του οστού [4,28,29].

5. ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

Η οστεοπόρωση είναι μία συστηματική πολυπαραγοντική σκελετική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική πυκνότητα και μικροαρχιτεκτονική καταστροφή του οστίτη ιστού που οδηγεί σε ευθραυστότητα των οστών και σε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος [30]. Στην οστεοπόρωση παρατηρείται ελάττωση των αλάτων και της θεμέλιας ουσίας του οστίτη ιστού, με αποτέλεσμα την ελάττωση της ποσότητάς του χωρίς να επηρεάζεται η κανονική του σύσταση [1]. Είναι συχνή μεταβολική πάθηση των οστών στον πληθυσμό με μεγαλύτερη επίπτωση οστεοπορωτικών καταγμάτων στη Βόρεια Ευρώπη [31]. Το 80% των ασθενών με οστεοπόρωση είναι γυναίκες άνω των 50 ετών και σύμφωνα με στατιστικές μελέτες 1 στις 3 γυναίκες πάσχει από οστεοπόρωση, ενώ 1 στους 12 άνδρες είναι οστεοπορωτικός [32]. Περίπου το 40% των καυκάσιων γυναικών θα υποστεί τουλάχιστον ένα κάταγμα κατά τη διάρκεια της ζωής τους, ενώ για τους άνδρες ο κίνδυνος εμφάνισης κατάγματος είναι μόλις 12% [33].

Ορισμένοι συγγραφείς διακρίνουν το κλινικό σύνδρομο της οστεοπόρωσης που συνοδεύεται από κατάγματα, από την οστεοπενία που είναι η ασυμπτωτική κατάσταση, δηλαδή εκείνη στην οποία δεν υπάρχουν κατάγματα. Ένα αντίστοιχο κλινικό παράδειγμα της διάκρισης αυτής είναι η διαφορά μεταξύ της υπέρτασης και του εγκεφαλικού επεισοδίου [34].

5.1 ΑΝΔΡΙΚΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

Η ανδρική οστεοπόρωση αποτελεί ένα παραμελημένο πρόβλημα υγείας. Το επιδημιολογικό δεδομένο ότι η οστεοπόρωση είναι λιγότερο συχνή στους άντρες παρά στις γυναίκες έχει οδηγήσει στο αποκλειστικό σχεδόν ενδιαφέρον των επιστημόνων στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Έτσι η υπάρχουσα βιβλιογραφία για την ανδρική οστεοπόρωση είναι περιορισμένη [35,36]. Ο λόγος που οι άνδρες παθαίνουν δυσκολότερα οστεοπόρωση, σε σχέση με τις γυναίκες, εξηγείται από το γεγονός ότι οι άνδρες έχουν μεγαλύτερη οστική μάζα από τις γυναίκες σε όλες τις ηλικίες, ενώ το προσδόκιμο επιβίωσης είναι μικρότερο, βασικά δε στο γεγονός ότι δεν παρουσιάζουν αντίστοιχη κατάσταση με την εμμηνόπαυση [37]. Η κύρια διαφορά ανάμεσα στη γυναικεία και την ανδρική οστεοπόρωση είναι ότι η εμφάνιση καταγμάτων στους άντρες παρατηρείται περίπου δέκα χρόνια αργότερα από ότι στις γυναίκες [38].

5.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Υπολογίζεται ότι η οστεοπόρωση πλήττει 75 εκατομμύρια άτομα στην Ευρώπη, την Αμερική και την Ιαπωνία [39]. Το 30% των ισχιακών καταγμάτων και το 20% των σπονδυλικών καταγμάτων παρατηρείται σε άντρες παγκοσμίως και τα περισσότερα κατάγματα συμβαίνουν μετά την ηλικία των 70, ενώ η θνησιμότητα μετά από ισχιακό κάταγμα, ειδικά τους 12 μήνες μετά το κάταγμα, είναι διπλάσια στους άντρες [40]. Στην Αμερική 2 εκατομμύρια άνδρες πάσχουν από οστεοπόρωση και 8-13 εκατομμύρια πάσχουν από οστεοπενία [38,41]. Πρόσφατη έρευνα στον Καναδά έδειξε ότι η επίπτωση σπονδυλικών καταγμάτων είναι διπλάσια στους άντρες απ' ό,τι στις γυναίκες [42]. Στην Κίνα η επίπτωση ισχιακών καταγμάτων στους άντρες είναι μεγαλύτερη και υπολογίζεται γενικότερα ότι μέχρι το 2050 το 50% όλων των οστεοπορωτικών καταγμάτων θα παρατηρείται στη Ασία. Στην Ευρώπη μεγαλύτερη επίπτωση οστεοπόρωσης και οστεοπορωτικών καταγμάτων παρατηρείται στη Βόρεια Ευρώπη και συγκεκριμένα στη Νορβηγία, τη Σουηδία και τη Δανία.. Υπολογίζεται ότι στην Ευρώπη, 179.000 άντρες και 611.000 γυναίκες θα εμφανίζουν ισχιακό κάταγμα ετησίως [39]. Συγκεκριμένα η Σουηδία χρησιμοποιείται από στατιστικές μελέτες ως η χώρα αναφορά, όπου η πιθανότητα εμφάνισης ισχιακού κατάγματος για έναν άντρα άνω των 50 ετών είναι 10,7% (στη γυναίκα 22,9%), ενώ η πιθανότητα εμφάνισης σπονδυλικού κατάγματος είναι 8,3% (στη γυναίκα 15,%) [43]. Αντίθετα χώρες της Ευρώπης, όπως η Γερμανία, Η Ουγγαρία, η Ελλάδα, η Ιταλία και η Μεγάλη Βρετανία θεωρούνται χώρες υψηλού κινδύνου και η πιθανότητα εμφάνισης οστεοπορωτικού κατάγματος αποτελεί το 50-75% του κινδύνου εμφάνισης οστεοπορωτικού κατάγματος στη Σουηδία [43]. Στη Μεγάλη Βρετανία επισημαίνονται 12.500 ισχιακά κατάγματα αντρών ετησίως για ένα πληθυσμό 60 εκατομμυρίων. Η έρευνα EPOS υποστηρίζει ότι κατά την ηλικία των 80 ετών 1 στους 5 άντρες έχει ένα τουλάχιστον οστεοπορωτικό σπονδυλικό κάταγμα και παρατηρεί ότι η επίπτωση σπονδυλικού κατάγματος στην ηλικία των 65 ετών είναι 5/ 1000 άντρες ετησίως με διπλάσιο κίνδυνο για κάθε δεκαετία που περνάει [44].

Οι δημογραφικές αλλαγές που αναμένονται τις επόμενες δεκαετίες, δηλαδή η αύξηση του μέσου όρου ζωής, αναμένεται να οδηγήσει σε ακόμη μεγαλύτερη αύξηση της επίπτωσης της οστεοπόρωσης και των οστεοπορωτικών καταγμάτων. Έτσι, μέχρι το 2050 υπολογίζεται ότι η επίπτωση των ισχιακών καταγμάτων παγκοσμίως θα αυξηθεί κατά 310% στους άντρες και κατά 240% στις γυναίκες [34]. Πιο συγκεκριμένα ο συνολικός αριθμός ισχιακών καταγμάτων θα αυξηθεί από 1,26 εκατομμύρια το 1990 σε 2,6 εκατομμύρια το 2025 και σε 4,5 εκατομμύρια ετησίως το 2050 [45].

5.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Η οστεοπόρωση αποκαλείται συχνά «σιωπηλή ασθένεια» κι αυτό επειδή η οστική απώλεια πραγματοποιείται προοδευτικά και χωρίς συμπτώματα. Οι ασθενείς δεν γνωρίζουν ότι πάσχουν από τη νόσο έως ότου τα οστά τους γίνουν τόσο αδύναμα και εύθραυστα, ώστε υφίστανται κάταγμα με μία ξαφνική πτώση ή και αυθόρμητα [32]. Η μπορεί είναι ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής.

5.3.1 ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΑ ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ

Τα αναίτια κατάγματα λόγω της οστεοπόρωσης μπορεί να πλήξουν πολλές σκελετικές θέσεις, αλλά ως επί το πλείστον συμβαίνουν στη σπονδυλική στήλη, στο ισχίο και στο αντιβράχιο. Κατάγματα όμως συμβαίνουν και στο κάτω άκρο της κερκίδας (κάταγμα Colles'), τη λεκάνη, τις πλευρές κ.α. Ωστόσο οι άντρες δεν είναι τόσο επιρρεπείς στα κατάγματα κάταγμα Colles' [46]. Οι συνέπειες των καταγμάτων είναι ιατρικές, κοινωνικές και οικονομικές. Αυξάνουν σημαντικά τη νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών, την κινητική τους ικανότητα, την ικανότητα να αυτοεξυπηρετούνται. Επίσης το κόστος για τη θεραπεία των καταγμάτων και την αντιμετώπιση των συνεπειών τους είναι τεράστιο [39].

5.3.1.1. ΚΑΤΑΓΜΑ ΙΣΧΙΟΥ

Είναι το πιο σοβαρό είδος οστεοπορωτικού κατάγματος. Οι περισσότερες περιπτώσεις συμβαίνουν μετά από πτώση από την όρθια θέση ή μετά από αργή βάδιση, αλλά μπορεί να συμβούν και αυθόρμητα. Συνοδεύονται πάντα από πόνο κατά τη στιγμή του κατάγματος. Το 90% των καταγμάτων εντοπίζεται σε άτομα άνω των 50 ετών [47] και σχετίζονται με σοβαρή μείωση της ποιότητας ζωής, απώλεια της ανεξαρτησίας και αύξηση της θνησιμότητας των ασθενών [48]. Όπως προαναφέρθηκε το 30% των συνολικών καταγμάτων του ισχίου παρατηρούνται στους άντρες, οι οποίοι εμφανίζουν μεγαλύτερη θνησιμότητα, σχεδόν τη διπλάσια, μετά από κάταγμα του ισχίου, ειδικά τον πρώτους 6 μήνες μετά το κάταγμα, σε σχέση με τις γυναίκες. Οι μέρες παραμονής στο νοσοκομείο είναι μεγαλύτερες και ο κίνδυνος επιπλοκών (λοίμωξη, πνευμονία, πνευμονική εμβολή) είναι επίσης πολύ μεγαλύτερος στους άντρες [49].

5.3.1.2. ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΑ ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ

Ένα ποσοστό αυτών των καταγμάτων είναι ασυμπτωματικά και η ανεύρεσή τους διαφεύγει πολλές φορές τη διάγνωση και μόνο το ένα τρίτο ή και λιγότερο των ασθενών με σπονδυλικό κάταγμα παρουσιάζει πόνο, ο οποίος μπορεί να είναι εξαιρετικά δυνατός και εντοπίζεται στο σημείο του κατάγματος στη σπονδυλική στήλη, συνήθως δε επεκτείνεται γύρω από την κοιλιακή χώρα ή το θώρακα προς την εμπρόσθια μοίρα του στέρνου[47]. Το φυσικό ιστορικό του πόνου ύστερα από σπονδυλικό κάταγμα παρουσιάζει τεράστιες διακυμάνσεις. Γενικά παρατηρείται μία βραδεία βελτίωση με την πάροδο του χρόνου, σε ορισμένους όμως ασθενείς ο πόνος ή η δυσφορία γίνεται μία μόνιμη κατάσταση. Τα μακροχρόνια αποτελέσματα των σπονδυλικών καταγμάτων περιλαμβάνουν την απώλεια αναστήματος και την παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης (κύφωση), που είναι πιθανό να επιφέρουν σωματική αναπηρία, μειωμένη πνευμονική λειτουργία, απώλεια της αυτοπεποίθησης και σοβαρή μείωση των φυσιολογικών καθημερινών δραστηριοτήτων [39, 34].

5.4 ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

5.4.1 ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ ΤΥΠΟΥ Ι

Ο τύπος αυτός οστεοπόρωσης εμφανίζεται σε σχετικά νέες γυναίκες, συνήθως 10-15 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση. Για το λόγο αυτό ονομάζεται και μετεμμηνόπαυσιακή οστεοπόρωση [34]. Αιτιολογικός παράγοντας σε αυτή την περίπτωση είναι η έλλειψη οιστρογόνων, η οποία μπορεί να αυξήσει την τοπική παραγωγή κυτταροκινών που προκαλούν απορρόφηση οστού, όπως ιντερλευκινών (IL) 1 και 6 παράγοντα νέκρωσης όγκων. Επιπλέον η έλλειψη οιστρογόνων αυξάνει την ευαισθησία του σκελετού στις απορροφητικές επιδράσεις της παραθορμόνης με αποτέλεσμα μικρή αύξηση του ασβεστίου του αίματος. Η τελευταία καταστέλλει την έκκριση PTH, με συνέπεια την ελάττωση της νεφρικής σύνθεσης 1,25-(OH)₂D και τον περιορισμό της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου [1].

Η οστεοπόρωση τύπου Ι προσβάλλει κυρίως τα σπογγώδη οστά, σπουδαιότερα από τα οποία είναι τα σπονδυλικά σώματα και το περιφερικό άκρο της κερκίδας. Αποτέλεσμα της οστικής απώλειας των σπονδύλων είναι η εμφάνιση σπονδυλικών καταγμάτων που προκαλούν έντονο πόνο και παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης. Η παραμόρφωση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική απώλεια του αναστήματος. Επίσης η κύφωση της

θωρακικής μοίρας συνοδεύεται από αντισταθμιστική λόρδωση της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, με χαρακτηριστική προβολή και ανύψωση της κοιλιάς [4,25].

Τα κατάγματα του κάτω άκρου της κερκίδας είναι, επίσης, πολύ συχνά της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Το κάταγμα τύπου Colles' (κάτω άκρου κερκίδας) προκαλεί συχνά ενοχλητικές καταστάσεις, αλλά και δυσμορφία [34].

5.4.2 ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ ΤΥΠΟΥ II

Η οστεοπόρωση τύπου II ή «γεροντική οστεοπόρωση» παρουσιάζεται σε ηλικιωμένους (μετά το 70ό έτος) και των δύο φύλων, με υπεροχή όμως των γυναικών 3 προς 1 σε σχέση με τους άνδρες. Προσβάλλει κυρίως τα φλοιώδη οστά και χαρακτηρίζεται από κατάγματα του περιφερικού σκελετού, συχνότερα του άνω άκρου του μηριαίου οστού. Τα κατάγματα αυτά αποτελούν βασική αιτία νοσηρότητας και αυξημένης θνητότητας της τρίτης ηλικίας [34].

Τα οστεοπορωτικά σπονδυλικά κατάγματα έχουν διαφορετική κλινική εικόνα και επιδημιολογία. Χαρακτηρίζονται από προοδευτική παραμόρφωση του σπονδυλικού σώματος σε διαδοχικές επώδυνες κρίσεις. Και παρουσιάζονται σε σχετικά νεότερα άτομα με όχι μεγάλη απώλεια της οστικής τους μάζας [4].

5.4.3. ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΑΝΔΡΙΚΗ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ

Η ιδιοπαθής ανδρική οστεοπόρωση αποτελεί μία πολύπλοκη και δύσκολη διαταραχή για τον κλινικό γιατρό, διότι η παθοφυσιολογία της παραμένει σκοτεινή. Ο όρος ιδιοπαθής οστεοπόρωση αποδίδεται στις περιπτώσεις οστεοπορωτικών ασθενών με ηλικία μικρότερη των 65-70 ετών (έτσι ώστε δεν μπορούν να καταταχθούν στην κατηγορία της γεροντικής οστεοπόρωσης) που δεν εμφανίζουν κάποιον δευτεροπαθή παράγοντα κινδύνου. Το 40% περίπου των οστεοπορωτικών ανδρών κατατάσσεται σε αυτή την κατηγορία. Οι άντρες με ιδιοπαθή οστεοπόρωση, νέοι ή μέσης ηλικίας, είναι συνήθως συμπτωματικοί με πόνο στην πλάτη και τη μέση και εμφάνιση καταγμάτων και αυτό διαφέρει από την κλινική εικόνα των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που συνήθως είναι ασυμπτωματικές [36]. Οι ιστομορφικές μελέτες και ο έλεγχος των βιοχημικών δεικτών υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η ελαττωμένη οστική παραγωγή μπορεί να παίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της ανδρικής οστεοπόρωσης, η οποία φαίνεται να καθορίζεται γενετικά αν και η αύξηση της οστικής απορρόφησης έχει αναφερθεί [27,50].

Ιστομορφομετρικές μελέτες έδειξαν μειωμένο αριθμό οστεοβλαστών και μειωμένη παραγωγή οστεοειδούς, αποδίδοντας έτσι την ιδιοπαθή οστεοπόρωση σε ελαττωματική δράση των οστεοβλαστών [51]. Κάποιες περιπτώσεις μπορεί να οφείλονται σε βλάβη κατά την απόκτηση της μέγιστης οστικής πυκνότητας που μπορεί να προκλήθηκε από γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες, ενώ σύμφωνα με μελέτες η ιδιοπαθής οστεοπόρωση μπορεί να είναι εν μέρει αποτέλεσμα μειωμένης έκφρασης του υποδοχέα α των οιστρογόνων [52, 53].

5.5 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ

Το 50-70% των περιπτώσεων ανδρικής οστεοπόρωσης αποδίδεται σε δευτερογενείς παράγοντες (παθήσεις, φαρμακευτικές αγωγές), οι οποίοι οδηγούν σε απώλεια οστικής μάζας και εγκαθίδρυση οστεοπόρωσης. Οι πιο σημαντικοί από αυτούς αναλύονται παρακάτω.

5.5.1. ΠΑΘΗΣΕΙΣ

5.5.1.1 ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

Όπως αναλύθηκε σε προηγούμενη ενότητα ο υπογοναδισμός προκαλεί μειωμένη οστική πυκνότητα

5.5.1.2 ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

Η μειωμένη οστική πυκνότητα είναι συχνή στους ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό. Είναι νόσημα που σχετίζεται απόλυτα με την επιτάχυνση του οστικού μεταβολισμού. Μία πολύ συνηθισμένη περίπτωση δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης είναι η μακρόχρονη έκθεση σε θυρεοειδικά σκευάσματα, ακόμα και σε δόσεις υποκατάστασης μετά από θυρεοειδεκτομή [4].

5.5.1.3 ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ / ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

Η παραθορμόνη διεγείρει την οστεοκλαστική λειτουργία και οδηγεί σε αυξημένη οστική απορρόφηση προάγοντας έτσι την οστική απώλεια. Η χαμηλή οστική πυκνότητα είναι σύνηθες φαινόμενο του υπερπαραθυρεοειδισμού. Στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση, η διόρθωση του αιτίου, επαναφέρει τα επίπεδα της παραθορμόνης στον ορό, αλλά και τους οστικούς στις φυσιολογικές τιμές τους και συνοδεύεται από αύξηση της οστικής πυκνότητας [54].

5.5.1.4 ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΟΥΡΙΑ

Η ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία συνοδεύεται συχνά από αφαλάτωση των οστών. Η μειωμένη οστική πυκνότητα και η αυξημένη επιρρέπεια σε κατάγματα είναι συχνό φαινόμενο σε ασθενείς με υπερασβεστιουρία, καθώς επίσης και η αυξημένη συγκέντρωση στο πλάσμα σε IL-1, IL-6, TNF-α (κυτοκίνες που διεγείρουν τον οστικό μεταβολισμό). Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι κάποια μεταβολή στον οστικό

μεταβολισμό είναι η αιτία εμφάνισης της ιδιοπαθούς υπερασβεστιουρίας και της αφαλάτωσης των οστών [27].

5.5.1.5 ΣΥΝΔΡΟΜΟ CUSHING

Οι ασθενείς με σύνδρομο Cushing πιθανόν έχουν μειωμένη οστική πυκνότητα λόγω της υπερκορτιζολαιμίας και του δευτερογενούς υπογοναδισμού. Τα κορτικοστεροειδή αυξάνουν την οστική απορρόφηση και η οστεοπενία και τα κατάγματα της σπονδυλικής στήλης είναι συχνά σε αυτούς τους ασθενείς. Η προκαλούμενη οστεοπενία βελτιώνεται μετά τη θεραπεία, αλλά παραμένει [55].

5.5.1.6 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Σύμφωνα με έρευνες παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I (ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ) χαρακτηρίζονται από χαμηλή οστική πυκνότητα (περίπου το 50%) συγκριτικά με τα υγιή παιδιά, πιθανόν λόγω των χαμηλών επιπέδων του αυξητικού παράγοντα IGF-I. Επίσης υποστηρίζεται ότι η οστεοπενία είναι συχνό φαινόμενο από την αρχή της διάγνωσης της νόσου, υποδηλώνοντας ότι η χαμηλή οστική πυκνότητα δεν αποτελεί καθυστερημένη επιπλοκή του διαβήτη τύπου I. Ωστόσο οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές του διαβήτη, όπως η περιφερική νευροπάθεια, η διαβητική διάρροια, μπορούν να επιδεινώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης και αύξηση των οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Ακόμη, οι επιπλοκές του διαβήτη, όπως τα επεισόδια υπογλυκαιμίας, μειωμένη όραση λόγω της αμφιβληστροειδοπάθειας, η μειωμένη ισορροπία λόγω νευροπάθειας μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο πτώσεων και καταγμάτων [56,57,58].

Αντιθέτως, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II (μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης) δεν φαίνεται να προκαλεί οστεοπόρωση. Μάλιστα, έρευνες παρατήρησαν ότι οι άντρες με ΣΔ II είχαν μεγαλύτερη οστική πυκνότητα σε σχέση με υγιείς συνομήλικους άντρες. Πιθανόν μέρος της συσχέτισης να οφείλεται στο γεγονός ότι οι άντρες με ΣΔ II ήταν υπέρβαροι συγκριτικά με τους υγιείς [59].

5.5.1.7 ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια έχουν πολύ συχνά και μειωμένη οστική πυκνότητα σε σχέση με υγιείς ανθρώπους. Πιθανόν αυτό οφείλεται στη μειωμένη σύνθεση της ενεργού μορφής της βιταμίνης D. Πράγματι, ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια έχουν μειωμένη

συγκέντρωση βιταμίνης D στο πλάσμα, η οποία τελικά επιφέρει τη μείωση της οστικής πυκνότητας. Πρόσφατα, έρευνες υποστηρίζουν ότι ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη $< 65 \text{ ml / min}$ έχουν μεγαλύτερη επιρρέπεια σε πτώσεις και επομένως υψηλότερο κίνδυνο καταγμάτων. Αιτία αυτού είναι ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D, οδηγεί πέρα από την μειωμένη οστική πυκνότητα, σε μείωση της μυϊκής δύναμης και επιδείνωση του νευρομυϊκού συντονισμού. Αποτέλεσμα αυτού είναι η αυξημένη επιρρέπεια των νεφροπαθών σε πτώσεις και ,λαμβάνοντας υπόψη τη μειωμένη οστική τους πυκνότητα, αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων [60].

5.5.1.8 ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση παρατηρείται διαταραχή του μεταβολισμού του ασβεστίου. Η ανεπάρκεια των νεφρών να αποβάλλουν το νάτριο που οδηγεί σε αύξηση του όγκου του αίματος στους υπερτασικούς προκαλεί αυξημένη απέκκριση ασβεστίου στα ούρα. Διατυπώνεται επομένως η υπόθεση ότι οι υπερτασικοί, μακροπρόθεσμα, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό και ότι η αύξηση της πρόσληψης νατρίου θα οδηγήσει όχι μόνο σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αλλά σε επιδείνωση του μεταβολισμού του ασβεστίου. Παρόλα αυτά σε μία έρευνα βρέθηκε ότι η υπέρταση συσχετίστηκε θετικά με την οστική πυκνότητα και οι υπερτασικοί άντρες είχαν μεγαλύτερη οστική πυκνότητα από τους υγιείς άντρες [59].

5.5.1.9 ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ (CYSTIC FIBROSIS, CF)

Η κυστική ίνωση είναι η πιο συχνή αυτοσωμική νόσος με μεγάλη θνησιμότητα στον Καυκάσιο πληθυσμό. Οι ασθενείς βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο νόσησης από οστεοπόρωση και έχουν τριπλάσιο κίνδυνο για την πρόκληση καταγμάτων σε σχέση με υγιείς συνομήλικους ασθενείς. Αιτιολογικοί παράγοντες είναι: η δυσασορρόφηση ασβεστίου και βιταμίνης D, η θεραπευτική αγωγή με κορτικοστεροειδή και κυκλοσπορίνη, ο υπογοναδισμός, τα μειωμένα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, η χρόνια αναπνευστική λοίμωξη. Τα κατάγματα της θωρακικής κοιλότητας είναι μεγάλης σπουδαιότητας διότι επιδεινώνουν ακόμη περισσότερο την αναπνευστική λειτουργία και μειώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών [61].

5.5.1.10 ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Οι παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος έχουν θεωρηθεί ως υπαίτιες συνδρόμων δυσαπορρόφησης του ασβεστίου και δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης ή και οστεομαλακίας.

- ο **Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (irritable bowel disease, IBD)** :Στο σύνδρομο αυτό περιλαμβάνονται η νόσος Crohn (Crohn's disease, CD) και η ελκώδης κολίτιδα (ulcerative colitis). Η ύπαρξη οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης είναι περισσότερο συχνή στους ασθενείς με νόσο Crohn και λιγότερο στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν: η μειωμένη φυσική δραστηριότητα, η χρήση κορτικοστεροειδών σκευασμάτων, ο υπογοναδισμός. Σημαντική είναι η δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών στους ασθενείς αυτούς, κυρίως των λιποδιαλυτών βιταμινών D και K, η δράση των οποίων έχει αναλυθεί σε προηγούμενες ενότητες [62].
- ο **Κοιλιοκάκη**:Σύμφωνα με μία κλινική μελέτη το 47% των γυναικών και το 50% των ανδρών με κοιλιοκάκη είχαν οστεοπόρωση. Η νόσος αυτή συνοδεύεται από δυσαπορρόφηση ασβεστίου που οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης της παραθορμόνης με αποτέλεσμα τον αυξημένο οστικό μεταβολισμό και οστική απώλεια. Ωστόσο η διαιτητική αγωγή ελεύθερη γλουτένης βελτιώνει την οστική πυκνότητα [63].
- ο **Πεπτικό έλκος**: Πρόσφατη μελέτη σε άντρες έδειξε ότι ασθενείς που είχαν λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*) είχαν αυξημένους δείκτες οστικού μεταβολισμού και κατά συνέπεια υποστηρίζει ότι η λοίμωξη με το συγκεκριμένο μικροοργανισμό μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπόρωσης. Μία πιθανή ερμηνεία είναι ότι το *Helicobacter pylori* δημιουργεί χρόνια γαστρίτιδα και τελικά επάγει συστηματική φλεγμονώδη απάντηση, όπως έκκριση TNF- α , IL-1 IL-6, οι οποίες όπως προαναφέρθηκε επάγουν την οστική απορρόφηση. Επίσης η ατροφία του γαστρικού βλεννογόνου, που παρατηρείται συχνά σε αυτούς τους ασθενείς, έχει συσχετιστεί με μειωμένη δραστηριότητα των ενζύμων αρωματάση και συνθάση των οιστρογόνων. Μειωμένη δραστηριότητα των τελευταίων ενζύμων οδηγεί σε μειωμένη αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε οιστρογόνα και άρα αυξημένη οστική απορρόφηση (λόγω της μειωμένης δράσης των οιστρογόνων) [64].

- ο **Γαστρεκτομή:** Σύμφωνα με έρευνες το 10-40% των ασθενών που έχουν υποστεί γαστρεκτομή έχουν χαμηλή οστικής πυκνότητα [59].
- ο **Πρωτοπαθής χολική κίρρωση:** Πρόκειται για μία χρόνια προοδευτική χολοστατική νόσο του ήπατος αυτοάνοσης προέλευσης, η οποία τελικά οδηγεί σε ηπατική ανεπάρκεια. Η επίπτωση οστεοπόρωσης σε αυτούς τους ασθενείς ποικίλει από 20 έως 60% και εξαρτάται από τη σοβαρότητα της ηπατικής βλάβης. Αιτία της μειωμένης οστικής πυκνότητας είναι η ανεπάρκεια βιταμίνης D και του ασβεστίου, λόγω της δυσασπορρόφησης, που τελικά οδηγούν σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και αυξημένη οστική απορρόφηση. Η θεραπευτική αγωγή (κορτικοστεροειδή, κυκλοσπορίνη) επίσης επηρεάζει την οστική μάζα [65].
- ο **Σύνδρομο δυσασπορρόφησης:** Γενικότερα τα σύνδρομα δυσασπορρόφησης συσχετίζονται με μειωμένη απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, ανάμεσά τους και του ασβεστίου, της βιταμίνης D που είναι απαραίτητα για τη σκελετική υγεία.

5.5.2 . ΦΑΡΜΑΚΑ

5.5.2.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή είναι ίσως ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου για τη μειωμένη οστική πυκνότητα και την συνεπακόλουθη εμφάνιση οστεοπόρωσης, ειδικά όταν η θεραπεία διαρκεί για διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών [39,53,66] Η οστεοπενία και η καθυστέρηση ανάπτυξης είναι συνήθεις επιπλοκές της θεραπείας με κορτικοστεροειδή σε παιδιατρικούς ασθενείς. Σε ενήλικες άντρες τα κορτικοστεροειδή προκαλούν οστική απώλεια και μείωση της οστικής πυκνότητας [27] Τα κορτικοστεροειδή μειώνουν την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και οδηγούν σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό διεγείροντας την οστεοκλαστική λειτουργία και επομένως την οστική απορρόφηση. Επίσης μπορούν να δρουν στη γοναδική λειτουργία προκαλώντας υπογοναδισμό. Ο ρυθμός οστικής απώλειας είναι ανάλογος με τη δόση της φαρμακευτικής αγωγής και είναι μεγαλύτερος τους πρώτους μήνες της θεραπείας.. Παθήσεις που απαιτούν θεραπεία με κορτικοστεροειδή και επομένως βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο είναι το άσθμα και άλλες αναπνευστικές παθήσεις, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η χρόνια ηπατική ανεπάρκεια, καρκίνος ρευματολογικές διαταραχές κ.α [31,55].

5.5.2.2 ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Φάρμακα που έχουν συσχετιστεί με αύξηση της οστικής απώλειας είναι τα ακόλουθα:

Πίνακας 5.5.2: Φάρμακα που επιδρούν στην οστική πυκνότητα είτε μειώνοντάς τη (-) είτε αυξάνοντάς τη.

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ
Αντικαταθλιπτικά	—
Αγχολυτικά	—
Αντιεπιληπτικά	—
Θυροξίνη	—
Τετρακυκλίνη	—
Κυκλοσπορίνη	—
Αντιπηκτικά	—
Θειαζιδικά διουρητικά	+
Στατίνες	+

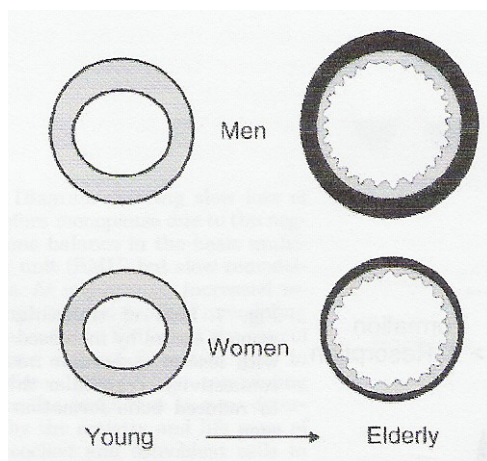
5.6 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Η ανεπάρκεια οιστρογόνων λόγω της φθίνουσας λειτουργίας των ωοθηκών κατά την εποχή της εμμηνόπαυσης θεωρείται ότι είναι ο σημαντικότερος παθογενετικός παράγοντας της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Ωστόσο τα ανδρογόνα και τα οιστρογόνα καθορίζουν την σκελετική ομοιόσταση και στους άντρες. Η ανδρική ορμόνη τεστοστερόνη και ειδικά η ελεύθερη τεστοστερόνη, δηλαδή αυτή που δεν είναι συνδεδεμένη στη συνδετική των ορμονών του φύλου σφαιρίνη (sex hormone-binding globulin, SHBG) μετατρέπεται μέσω της αρωματοποίησης στο λιπώδη ιστό σε 17β-οιστραδιόλη. Έχει βρεθεί ότι τόσο η τεστοστερόνη, όσο και η 17β-οιστραδιόλη, δρουν με διαφορετικό τρόπο στον οστικό μεταβολισμό [67]. Συγκεκριμένα η 17β-οιστραδιόλη είναι ο κύριος ρυθμιστής της οστικής απορρόφησης, ενώ η τεστοστερόνη σε συνεργασία με την 17β-οιστραδιόλη ρυθμίζουν την οστική παραγωγή. Με την αύξηση της ηλικίας αυξάνεται η συγκέντρωση της συνδετικής των ορμονών του φύλου σφαιρίνης (sex hormone-binding globulin, SHBG) στο πλάσμα, με αποτέλεσμα να μειώνεται η συγκέντρωση της ελεύθερης τεστοστερόνης και κατά συνέπεια της 17β-οιστραδιόλης, που είναι και η δραστικές ορμόνες [68]. Η επακόλουθη μείωση των οιστρογόνων (<40 pmol/l) οδηγεί σε αύξηση της οστεοκλαστογένεσης και τελικά της οστικής απορρόφησης μέσω της απελευθέρωσης κυτοκινών, όπως έχει αναλυθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο. Παράλληλα η μείωση της ελεύθερης τεστοστερόνης οδηγεί σε μειωμένη οστική παραγωγή. [69-71].

Στα ηλικιωμένα άτομα η έλλειψη βιταμίνης D είναι συχνό φαινόμενο είτε λόγω της μειωμένης έκθεσης στον ήλιο είτε λόγω της μειωμένης διατροφικής πρόσληψης της βιταμίνης. Επιπλέον η δραστηριότητα της 1-α υδροξυλάσης των νεφρών είναι μειωμένη, με συνέπεια τη μειωμένη σύνθεση της ενεργού μορφής της βιταμίνης. Η μειωμένη συγκέντρωση της βιταμίνης D, αλλά και η γενικότερη πτώση της γαστρεντερικής λειτουργίας που παρατηρείται στα ηλικιωμένα άτομα (μειωμένη έκκριση γαστρικού υγρού) οδηγούν σε μείωση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου. Το γεγονός αυτό επιδεινώνει η μειωμένη νεφρική επαναρρόφηση των ιόντων ασβεστίου και η αυξημένη απέκκριση των ιόντων ασβεστίου με τα ούρα στους ηλικιωμένους, με αποτέλεσμα να μειώνεται η συγκέντρωση ασβέστιο στο πλάσμα [72]. Η μείωση της συγκέντρωσης του ασβεστίου στο πλάσμα, αλλά και η ανεπάρκεια βιταμίνης D με τη σειρά τους οδηγούν σε αύξηση της συγκέντρωσης της παραθορμόνης στον ορό και τελικά σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και αύξηση της οστικής απορρόφησης [5, 73].

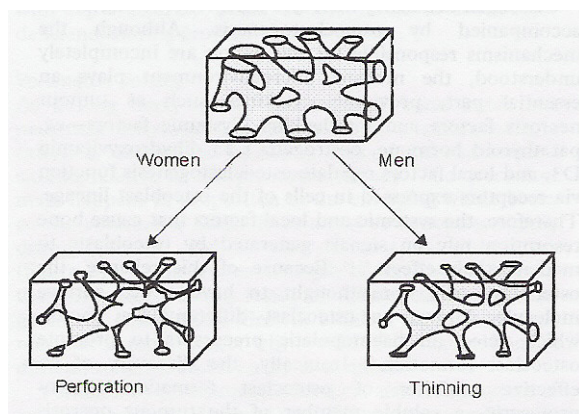
Ένας άλλος παράγοντας που επιδρά την παθογένεια της οστεοπόρωσης στους άντρες είναι ο παρόμοιος με την ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας (insulin-like growth factor-IGF-I), ο οποίος δρα με ενδοκρινικό και αυτοκρινικό/παρακρινικό τρόπο ως μία ορμόνη θρεπτική των οστών και επιδρά θετικά τη σκελετική ανάπτυξη, διεγείροντας τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και τη σύνθεση κολλαγόνου. Έρευνες έδειξαν ότι η συγκέντρωση του IGF-I με την αύξηση της ηλικίας μειώνεται και οδηγεί σε μειωμένη οστική παραγωγή [74,75].

Η απώλεια σπογγώδους οστού στους άντρες αυξάνεται γραμμικά με την αύξηση της ηλικίας οδηγώντας σε λέπτυνσή του, ενώ το φλοιώδες οστό διατηρείται σχετικά λόγω της αυξημένης περιοστικής εναπόθεσης σε αντίθεση με τις γυναίκες, όπως φαίνεται παρακάτω στην εικόνα 5.3.1 [5].



Εικόνα 5.3.1: Θέση και βαθμός οστικής απώλειας σε άντρες και γυναίκες με την αύξηση της ηλικίας

Η οστική απώλεια είναι κυρίως αποτέλεσμα της μείωσης του όγκου του παραγόμενου οστού και όχι τόσο αποτέλεσμα της αύξησης του όγκου του απορροφούμενου οστού. Γι' αυτό το λόγο η συνεκτικότητα του οστού διατηρείται καλύτερα στους άντρες από ό,τι στις γυναίκες, στις οποίες τα οστά χάνουν τη συνεκτικότητά τους και γίνονται πορώδη (εικόνα 5.3.2) [5,6].



Εικόνα 5.3.2: Μηχανισμός απώλειας σπογγώδους οστού σε άντρες και γυναίκες

5.7 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ

Η οστεοπόρωση αποτελεί, από την πλευρά της κλινικής συμπτωματολογίας, συνήθως ένα σιωπηλό νόσημα, ιδίως στα αρχικά στάδια της οστικής απώλειας. Αυτό έχει σαν συνέπεια την καθυστερημένη διάγνωση του νοσήματος, στις περισσότερες περιπτώσεις σε περίοδο που η αποτροπή εμφάνισης νέων καταγμάτων γίνεται προβληματική. Παρ'όλα αυτά, η προσεκτική μελέτη ατόμων μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη διάγνωση της νόσου και την ευκολότερη αντιμετώπισή της. Το γεγονός αυτό ισχύει περισσότερο για τα άτομα που παρουσιάζουν περισσότερους παράγοντες κινδύνου [34].

5.7.1. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

5.7.1.1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Η λήψη του ιστορικού του ασθενούς που πάσχει από οστεοπόρωση περιλαμβάνει αρχικά τη λήψη γενικών πληροφοριών, όπως είναι η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η ορμονική κατάσταση. Ακολουθεί η λήψη ενός σχολαστικού ιατρικού ιστορικού για τις γνωστές ασθένειες, τη λήψη φαρμάκων, το οικογενειακό ιστορικό και τις διατροφικές και υγιεινοδιαιτητικές συνήθειες (πίνακας 1).

Ο σκελετικός πόνος είναι ένα από τα σπουδαιότερα συμπτώματα της ύπαρξης οστεοπόρωσης. Η εκτίμηση του πόνου γίνεται, τόσο ως προς την ένταση, τόσο ως προς την ποιότητα [30]. Το ιστορικό αναίτιων καταγμάτων (κυρίως του καρπού) και συχνών κρίσεων ραχιαλγίας ή οσφυαλγίας είναι ενδεικτικά πιθανής οστεοπόρωσης [34].

Πίνακας 1: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ

- Ηλικία, φύλο, φυλή/εθνικότητα
- Ιατρικό ιστορικό: Περιλαμβάνει διατροφικές διαταραχές, νεφρικές, γαστρεντερικές, ηπατικές, αναπνευστικές, μυοσκελετικές, νευρολογικές, καταθλιπτικές ή ενδοκρινικές διαταραχές, νεφρολιθίαση, αγγειοπάθειες.
- Ορμονικό ιστορικό: Ηλικία εμμηναρχής, εμμηνόπαυσης, περιόδους αμηνόρροιας, θηλασμός, χρήση οιστρογόνων/ προγεστερόνης, καθυστερημένη ήβη. υπογοναδισμός
- Χειρουργικό ιστορικό: Γαστρεκτομή, γαστρικό bypass, εκτομή λεπτού εντέρου και μεταμόσχευση οργάνου.
- Ιστορικό καταγμάτων: Κάθε κάταγμα που συνέβη μετά την ηλικία των 50 ετών-τύπος και συνθήκες περιβάλλοντος.
- Ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής: Χρήση κορτικοστεροειδών κατά τη διάρκεια ζωής του ασθενούς, αντιεπιληπτικά φάρμακα, αντιόξινα που περιέχουν αλουμίνιο, αντιπηκτικά, ηρεμιστικά κ.α.
- Κοινωνικό ιστορικό: Πρόσληψη αλκοόλ (παρελθόν και παρόν), ιστορικό καπνίσματος.
- Άσκηση: Στο παρελθόν και το παρόν, τύπος, διάρκεια, συχνότητα, παρατεταμένη ακινητοποίηση.
- Διαιτητικό ιστορικό: Πρόσληψη ασβεστίου σε όλη τη διάρκεια της ζωής, χρήση συμπληρωμάτων, ιστορικό πρόσληψης/απώλειας βάρους.
- Οικογενειακό ιστορικό: Κατάγματα, κύφωση ειδικά της μητέρας ή γιαγιάς.

5. 7.1.2. ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Η φυσική εξέταση του ασθενούς περιλαμβάνει τη μέτρηση του βάρους και του ύψους, καθώς και τη στάση του σώματος. Το ύψος μετράται, τόσο συνολικά σε όρθια στάση, όσο και σε καθιστική θέση (μέτρηση του αξονικού σκελετού). Η δυσμορφία που προκαλείται, ειδικά από την οστεοπόρωση τύπου I, αφορά τον αξονικό σκελετό, πράγμα που μετράται σαν αύξηση του λόγου ύψος όρθιου/ ύψος καθήμενου. Το αποτέλεσμα συγκρίνεται με το μέγιστο ύψος του ασθενή κατά τη διάρκεια της ζωής του. Απώλεια ύψους ≥ 5 cm θεωρείται σημαντική [4,30].

Η κύφωση είναι ένα χαρακτηριστικό εύρημα σε πολλά μεταβολικά νοσήματα, ιδίως την οστεοπόρωση τύπου I. Η εκτίμηση της κύφωσης γίνεται τόσο ακτινολογικά, όσο και κλινικά με ειδικά όργανα (κυφόμετρα).

Άλλο φυσικό εύρημα μπορεί να παρέχει πληροφορίες σχετικές με τον κίνδυνο πτώσης. Η νευρομυϊκή λειτουργία, η επάρκεια της όρασης και η ύπαρξη ή απώλεια αντανακλαστικών πρέπει να αξιολογούνται αφού μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο πτώσης με την επακόλουθη πρόκληση κατάγματος [30].

5.7.2. ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Παρ'όλο που ο ακτινολογικός έλεγχος δεν είναι δυνατόν να προσδιορίσει την οστική πυκνότητα (εκτός από ειδικές μεθόδους) είναι απαραίτητο σε τρόπο ώστε να βοηθά στη διαφορική διάγνωση. Η απλή εκτίμηση της μειωμένης ακτινοσκοιρότητας, που προκαλείται από την υπάρχουσα ελάττωση της οστικής πυκνότητας (οστεοπενία) είναι αρκετά επισφαλής μέθοδος εκτίμησης της οστεοπόρωσης. Αυτό συμβαίνει επειδή φυσιολογικά απαιτείται οστική απώλεια μεγαλύτερη του 30% για να δειχθεί μεταβολή της ακτινοσκοιρότητας στην απλή ακτινογραφία[4].

Για την αντικειμενική εκτίμηση της οστεοπόρωσης περισσότερο χρήσιμοι και πειστικοί δείκτες, που βασίζονται στη μεταβολή του σχήματος και γενικότερα της ακτινολογικής απεικόνισης των οστών. Οι σπουδαιότεροι ακτινολογικοί δείκτες είναι: ο σπονδυλικός δείκτης ή δείκτης των Vignon - Meunier, ο μηριαίος δείκτης, ο μετακαρπιαίος δείκτης, ο δείκτης Exton-Smith, ο περνικός δείκτης και ο κνημιαίος δείκτης [34].

5.7.3 ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΜΕΤΡΙΑ

Όπως φαίνεται στην εικόνα το Z-score είναι μία στατιστική μονάδα που, στην περίπτωση της οστικής πυκνόμετρίας συσχετίζει την τιμή της οστικής πυκνότητας του/της ασθενούς με τη μέση τιμή της οστικής πυκνότητας άλλων ατόμων της ίδιας ηλικίας, φύλου και φυλής. Καθορίζει λοιπόν κατά πόσες τυπικές αποκλίσεις διαφέρει η οστική πυκνότητα του εξεταζόμενου ασθενή από την μέση τιμή της οστικής πυκνότητας υγιών συνομήλικων ατόμων. Το T-score συσχετίζει την οστική πυκνότητα του ασθενούς με τη μέση κορυφαία οστική πυκνότητα νέου ατόμου του ίδιου φύλου και είναι αυτή η μονάδα που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση οστεοπόρωσης ή οστεοπενίας και αυτό γιατί η δύναμη του οστού και συνεκδοχικά και ο κίνδυνος κατάγματος καθορίζονται κυρίως από την τομή της κορυφαίας οστικής μάζας, η οποία μειώνεται με τη ηλικία. [28]. Καθορίζει λοιπόν το T-score κατά πόσες τυπικές αποκλίσεις διαφέρει η οστική πυκνότητα του εξεταζόμενου ασθενή από την μέση κορυφαία οστική πυκνότητα νέου ατόμου του ίδιου φύλου.

Ο ορισμός που προτάθηκε από το Ευρωπαϊκό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης και Νοσημάτων των Οστών (European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease), το Εθνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης των Ηνωμένων Εθνών (The National Osteoporosis Foundation of the United States) και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization) το 1994 χρησιμοποιήθηκε για να κατηγοριοποιήσει την τιμή της οστικής πυκνότητας σε τρεις κατηγορίες που φαίνονται στον πίνακα 5.7.3 [76].

Πίνακας 5.7.3. Διαγνωστικά κριτήρια οστεοπόρωσης

ΔΙΑΓΝΩΣΗ	T-score
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ	≤ -1
ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΑ	-1 έως -2,5
ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ	$\geq -2,5$
ΣΟΒΑΡΗ	▪ $\geq -2,5$
ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ	▪ ύπαρξη ενός ή περισσότερων καταγμάτων

Ο παραπάνω ορισμός και τα κριτήρια αξιολόγησης της οστεοπόρωσης δημιουργήθηκαν αρχικά για την αξιολόγηση και κατάταξη της οστικής πυκνότητας στις καυκάσιες μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σύγχυση επικρατεί στην επιστημονική κοινότητα όσον αφορά την καταλληλότητα των κριτηρίων αυτών για την αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας στους άντρες. Οι περισσότερες μελέτες υποδεικνύουν ότι τα κριτήρια διάγνωσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν και στους άντρες όπως και στις γυναίκες και χρησιμοποιώντας σαν πληθυσμό αναφοράς και σύγκρισης για το T-score τον γυναικείο πληθυσμό [77-81]. Και αυτό γιατί φαίνεται πως οι ασθενείς και των δύο φύλων υπόκεινται σε κατάγματα σε παρόμοιες τιμές οστικής πυκνότητας. Επίσης φαίνεται ότι άντρες και γυναίκες της ίδιας ηλικίας, με την ίδια τιμή οστικής πυκνότητας, έχουν τον ίδιο κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος του ισχίου και επομένως η ανδρική οστεοπόρωση μπορεί να διαγιγνώσκεται με τον ίδιο τρόπο και στους άντρες [82]. Ωστόσο αρκετοί είναι οι ερευνητές που υποστηρίζουν ότι για την διάγνωση της ανδρικής οστεοπόρωσης πρέπει να χρησιμοποιούνται τιμές αναφοράς από ανδρικό πληθυσμό σε συνδυασμό με την ύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου [53,83-86]. Η διεθνής κοινότητα Κλινικής Πυκνομετρίας (International Society for Clinical Densitometry, ISCD) διατύπωσε ότι το T-score μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση οστεοπόρωσης (αντρικός πληθυσμός αναφοράς) (T-score $\leq -2,5$) σε άντρες ηλικίας άνω των 65 ετών, ή σε άντρες ηλικίας από 50 έως 65 ετών όταν συνυπάρχει άλλος παράγοντας κινδύνου για κάταγμα. Σε άντρες κάτω των 50 ετών (όπως και προεμηνοπαυσιακές γυναίκες) θα πρέπει να χρησιμοποιείται το Z-score για την αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας. Τέλος σε παιδιά και εφήβους (αγόρια και κορίτσια κάτω των 20 ετών), επειδή δεν υπάρχουν πυκνομετρικά κριτήρια για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης, τιμή του το Z-score $<2,0$

(χρησιμοποιώντας παιδιατρικές τιμές αναφοράς), κατάλληλη είναι η απόδοση του όρου «χαμηλή για τη χρονολογική ηλικία οστική πυκνότητα» [86].

5.7.4. ΑΣΒΕΣΤΙΟ, ΦΩΣΦΟΡΟΣ, ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΟΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Ο οστικός μεταβολισμός χαρακτηρίζεται από δύο αντίθετες δραστηριότητες, την οστική παραγωγή από τους οστεοβλάστες και την οστική απορρόφηση από τους οστεοκλάστες. Φυσιολογικά υπάρχει μία ισορροπία μεταξύ των δύο αυτών λειτουργιών που διαταράσσεται στα περισσότερα μεταβολικά νοσήματα των οστών, ειδικότερα δε στην οστεοπόρωση.

Η διαταραχή αυτή του οστικού μεταβολισμού είναι δυνατόν να ελεγχθεί με τους βιοχημικούς δείκτες. Υπάρχουν βιοχημικοί δείκτες που σχετίζονται με την οστεοβλαστική δραστηριότητα και άλλοι οι οποίοι σχετίζονται με την οστεοκλαστική δραστηριότητα. Στην πράξη όμως κανένας βιοχημικός δείκτης δεν συνδέεται αποκλειστικά με ένα νόσημα, υπάρχουν όμως διαφορές μεταξύ των νοσημάτων ως προς την ευαισθησία των βιοχημικών δεικτών [4].

5.7.4.1. ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

- Ο **Πεπτίδια του προκολλαγόνου**: Στη διαδικασία σύνθεσης του κολλαγόνου τύπου I απελευθερώνονται τα αμινικά και καρβοξυτελικά άκρα του προκολλαγόνου I (procollagen type I C-terminal propeptide, PICP) και κυκλοφορούν στο αίμα, όπου μπορούν να μετρηθούν. Αν και τα πεπτίδια αυτά παράγονται σε σχετικά μεγάλες ποσότητες, πολύ λίγο συσχετίζονται με τους υπόλοιπους δείκτες οστικής παραγωγής αλλά και τις μεταβολές της οστικής απώλειας [87].
- Ο **Αλκαλική φωσφατάση ορού**: Η αλκαλική φωσφατάση είναι ένα ένζυμο που παράγεται από μία ποικιλία κυττάρων που προέρχονται από διαφορετικούς ιστούς, π.χ. ήπαρ, οστά, έντερο, πλακούντας. Ωστόσο, >95% της συνολικής δραστηριότητας της αλκαλικής φωσφατάσης προέρχεται από τα ηπατικά κύτταρα και τους οστεοβλάστες. Για το λόγο αυτό σε άτομα με υγιή ηπατική λειτουργία, η τιμή της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο δείκτη της οστικής παραγωγής. Δείκτη οστικής παραγωγής αποτελεί και το οστικό ισοένζυμο αλκαλικής φωσφατάσης (bone-specific isoenzyme of alkaline phosphatase-bALP) [88].

- ο **Οστεοκαλσίνη:** Η οστεοκαλσίνη ή οστική Gla-πρωτεΐνη είναι μία μικρή, μη κολλαγονική πρωτεΐνη (5,8 kDa) που συντίθεται από τους ώριμους οστεοβλάστες, τους οδοντοβλάστες και υπερτροφικά χονδροκύτταρα. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία τριών καταλοίπων του γ-καρβοξυγλουταμικού οξέος (αμινοξέος που δεσμεύει ασβέστιο). Η βιταμίνη Κ είναι απαραίτητη για τη σύνθεση της οστεοκαλσίνης (παραγωγή των Gla καταλοίπων της νεοσυντιθέμενης πρωτεΐνης), έλλειψη της οποίας μπορεί να επηρεάσει την οστεοβλαστική λειτουργία.

Με τον τρόπο αυτό η οστεοκαλσίνη είναι ένας καλός δείκτης της οστεοβλαστικής λειτουργίας. Σε έντονη οστεοκλαστική δραστηριότητα απελευθερώνεται επίσης οστεοκαλσίνη, η οποία είναι αποθηκευμένη στη θεμέλια ουσία. Επομένως, σε περιπτώσεις έντονης οστικής εναλλαγής η οστεοκαλσίνη του ορού αντανακλά επίσης την οστική απορρόφηση. Η ευαισθησία των αντιδραστηρίων παίζει μεγάλο ρόλο στην κλινική εκτίμηση της οστεοκαλσίνης (δηλαδή αν δείχνει μόνο την οστεοβλαστική δραστηριότητα ή και την οστεοκλαστική) [87].

5.7.4.2. ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ

- ο **Πυριδολίνη ούρων:** Η πυριδολίνη (HP) και η δεοξυπυριδολίνη (Pyr-D) είναι τμήματα του διασπώμενου κολλαγόνου, και συγκεκριμένα, διασταυρούμενοι σταθεροποιητικοί δεσμοί των αλυσίδων του κολλαγόνου. Τόσο η πυριδολίνη, όσο και η δεοξυπυριδολίνη αφθονούν στη θεμέλια ουσία του οστού και του χόνδρου. Μετά τη διάλυση της θεμέλιας ουσίας από τις οστεοκλάστες, η Pyr και η D-Pyr αποβάλλονται χωρίς μεταβολή από τα ούρα. Επομένως και οι δύο αυτές ουσίες είναι σχεδόν αποκλειστικοί δείκτες της οστικής απορρόφησης [4].
- ο **Διασταυρούμενα τελοπεπτίδια ούρων του κολλαγόνου τύπου I:** Μεταξύ των υποσχόμενων νέων οστικών δεικτών είναι τα διασταυρούμενα πεπτίδια της πυριδολίνης στο αμινικό άκρο του κολλαγόνου τύπου I στα ούρα (type-I collagen cross-linked N –telopeptide, NTX) ή στο καρβοξυτελικό άκρο του (CTX). Οι τιμές της NTX των ούρων αυξάνονται σημαντικά μετά την εμμηνόπαυση στις γυναίκες, ενώ στους άνδρες παραμένουν σταθερές. NTX παράγεται επίσης απευθείας από τις οστεοκλάστες [27]. Η έκκριση CTX στα ούρα καθώς και η D-Pyr βρέθηκε υψηλότερη σε ασθενείς με κάταγμα του ισχίου [4].

ο Ασβέστιο ούρων: Το ασβέστιο των ούρων είναι σημαντικό για τη μελέτη της διακίνησης του ασβεστίου στον οργανισμό. Η πρόσληψη ασβεστίου με τις τροφές επηρεάζει σημαντικά το ασβέστιο ούρων. Για το λόγο αυτό η απέκκριση του ασβεστίου διαφέρει σημαντικά αν ληφθεί το βράδυ ή το πρωί σε νηστικό άτομο. Τα πρωινά ούρα νήστεως αντανακλούν καλύτερα τον οστικό μεταβολισμό και γι' αυτό ξεχωρίζουν μεταξύ φυσιολογικών και οστεοπορωτικών ασθενών.

Πρέπει να τονιστεί ότι το ασβέστιο ούρων νήστεως δίνει διαφορετικές πληροφορίες από το ασβέστιο ούρων του 24ώρου, το οποίο μας πληροφορεί κυρίως για την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και για τον λόγο αυτό απαιτείται να γίνονται και οι δύο εξετάσεις.

5.7.4.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Πολλές έρευνες έχουν χρησιμοποιήσει τους παραπάνω δείκτες για να αξιολογήσουν τις φυσιολογικές αλλαγές κατά τη φυσιολογική αύξηση και ανάπτυξη. Στους ενήλικες, οι δείκτες οστικής παραγωγής είναι σταθεροί, αλλά αυξάνονται στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση και στους άνδρες μετά την ηλικία των 60 ετών.

Παρ' όλο που κανένας από τους βιοχημικούς δείκτες του οστικού μεταβολισμού δεν έχει αποδειχτεί χρήσιμος στην αρχική διάγνωση της οστεοπόρωσης, μπορούν να αποτελέσουν χρήσιμα εργαλεία για :

- α) την πρόβλεψη του ρυθμού οστικής απώλειας
- β) τον προσδιορισμό του κινδύνου κατάγματος
- γ) την επιλογή της φαρμακευτικής αγωγής
- δ) την παρακολούθηση της φαρμακευτικής παρέμβασης
- ε) την πρόβλεψη της θεραπευτικής ανταπόκρισης στη φαρμακευτική αγωγή
- στ) την εντόπιση ατόμων που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για οστεοπόρωση.

Ωστόσο, επειδή η βιβλιογραφία όσον αφορά την αξιολόγηση των βιοχημικών δεικτών του οστικού μεταβολισμού στους άντρες είναι περιορισμένες, απαιτούνται περισσότερες έρευνες για την αξιολόγηση της καταλληλότητας της χρησιμοποίησης των οστικών δεικτών στην αξιολόγηση της οστεοπόρωσης και της εξέλιξής της σε ανδρικό πληθυσμό [89,90].

6 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Η οστεοπόρωση είναι πολυπαραγοντική νόσος και έχουν ταυτοποιηθεί πολλοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνισή της και μπορούν να διακριθούν σε μεταβλητούς και μη μεταβλητούς. Μη μεταβλητοί παράγοντες είναι το φύλο, η ηλικία, η κληρονομικότητα και η φυλή. Οι γενετικοί και οι φυλετικοί παράγοντες έχουν αναγνωριστεί ότι επιδρούν σημαντικά στην υγεία των οστών. Στους μεταβλητούς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται η χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος (BMI) η έλλειψη φυσικής άσκησης κ.α. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να μεταβληθούν και να καθυστερήσουν την εξέλιξη της οστεοπόρωσης [91].

6.1. ΗΛΙΚΙΑ

Η κορυφαία οστική πυκνότητα, όπως προαναφέρθηκε, επιτυγχάνεται περίπου στην τρίτη δεκαετία της ζωής του ανθρώπου και η οστική αύξηση σταματάει. Με την πάροδο του χρόνου αρχίζει η οστική απώλεια και οι δύο αυτές μεταβλητές παρουσιάζουν θετική συσχέτιση. Επομένως με την αύξηση της ηλικίας παρουσιάζεται μείωση της αντοχής και της πυκνότητας των οστών[91].

Υποστηρίζεται ότι ορισμένες ορμόνες που ρυθμίζουν το μεταβολισμό των οστών , αλλά και ο μεταβολισμός του ασβεστίου μεταβάλλονται με την αύξηση της ηλικίας, οδηγώντας με αυτό τον τρόπο σε οστική απώλεια και μείωση της οστικής πυκνότητας. Επιπλέον με την αύξηση της ηλικίας μειώνεται η πρόσληψη και η απορρόφηση του ασβεστίου και μειώνεται και η σύνθεση και δραστηριότητα βιταμίνης D, παράγοντες που επιδεινώνουν την οστική απώλεια [92].

6.2. ΦΥΛΟ

Πριν την εφηβεία το φύλο δεν επηρεάζει την οστική μάζα. Δεν υπάρχει καμία σχεδόν διαφορά στην οστική πυκνότητα (BMD: g/cm²) στα δύο φύλα κατά τη γέννηση και η ομοιότητα αυτή διατηρείται μέχρι την αρχή της εφηβείας. Κατά την εφηβεία η οστική μάζα σε μέρη όπως η σπονδυλική στήλη διπλασιάζεται και η αύξηση πραγματοποιείται περίπου 2 χρόνια νωρίτερα στα κορίτσια. Επιπλέον η συσσώρευση οστικής μάζας παρατείνεται στα αγόρια οδηγώντας σε μεγαλύτερη αύξηση της οστικής πυκνότητας και του μεγέθους του σκελετού [93].

Το φύλο επιδρά καθοριστικά, μετά την ενηλικίωση, στην εμφάνιση οστεοπόρωσης. Οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερους ρυθμούς οστικής απώλειας, ειδικά μετά την εμμηνόπαυση, σε σχέση με τους άνδρες. Οι γυναίκες μπορούν να χάσουν μέχρι και 20% της οστικής τους μάζας 5-7 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση με αποτέλεσμα να γίνονται ακόμη πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση οστεοπόρωσης. Το 80% των ασθενών με οστεοπόρωση είναι γυναίκες και μόνο το 20% άνδρες, ενώ μία στις δύο γυναίκες ηλικίας > 50 ετών θα υποστούν οστεοπορωτικό κάταγμα και μόνο ένας στους 8 άνδρες ίδιας ηλικίας θα υποστεί κάταγμα [32,92].

6.3 ΦΥΛΗ / ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ

Η οστεοπόρωση παρουσιάζει μεγαλύτερη επίπτωση στους Καυκάσιους και τους Ασιάτες σε σχέση με τη μαύρη φυλή. Οι Αφρικανοαμερικανοί έχουν, όπως έχει αναφερθεί σε πολλές έρευνες, μεγαλύτερη οστική πυκνότητα, μεγαλύτερη περιεκτικότητα ασβεστίου και καλίου στο σκελετό, μεγαλύτερη μυϊκή μάζα και μικρότερη συχνότητα οστεοπορωτικών καταγμάτων συγκριτικά με τους Καυκάσιους. Έχει παρατηρηθεί ότι οι μαύροι έχουν υψηλότερα επίπεδα 1,25(OH)₂ D και PTH ορού, σε σχέση με τους λευκούς και επιπλέον χαρακτηρίζονται από σημαντικές διαφορές στην οστική παραγωγή (υπάρχει μεγαλύτερη περίοδος οστικής παραγωγής στη μαύρη φυλή). Επιπλέον, αναφέρεται ότι η μαύρη φυλή επιδεικνύει μικρότερη σκελετική ευαισθησία στην οξεία απορροφητική δράση των αυξημένων επιπέδων PTH. Έρευνες δείχνουν επίσης ότι οι άντρες της μαύρης φυλής έχουν μικρότερη συχνότητα εμφάνισης σπονδυλικών και ισχιακών καταγμάτων [94,95]

Ενδιαφέρον προκαλεί ακόμη το γεγονός ότι, σύμφωνα με έρευνες, οι Κινέζοι παρουσιάζουν διπλάσια απορρόφηση ασβεστίου σε σχέση με την απορρόφηση του ασβεστίου σε λευκούς ή μαύρους, σε παρόμοια διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου. Το

γεγονός αυτό μπορεί να αντανακλά φυλετική διαφορά ή προσαρμογή των Κινέζων στη χρόνια χαμηλή λήψη ασβεστίου από την παιδική ηλικία, αφού η μέση διαιτητική πρόσληψή τους είναι $< 500 \text{ mg/μέρα}$, και θέτει κίνητρα για περαιτέρω διερεύνηση [96].

6.4. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ / ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ

Η οστεοπόρωση είναι μία διαταραχή με σύνθετο γενετικό υπόβαθρο. Όπως με όλες τις πολυπαραγοντικές νόσους, η έναρξη, η εξέλιξη και η σοβαρότητα της νόσου επηρεάζονται από πολλαπλούς περιβαλλοντολογικούς και γονιδιακούς παράγοντες σε κάθε άνθρωπο [97]. Η πραγμάτωση ερευνών σε μονοζυγωτικούς και διζυγωτικούς δίδυμους υποδεικνύουν ότι γενετικοί παράγοντες επιδρούν σημαντικά στη ρύθμιση της οστικής πυκνότητας και άλλων παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπόρωσης [98]. Οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι έχουν 100% ίδιο γονιδίωμα, ενώ οι διζυγωτικοί δίδυμοι έχουν ίδιο περίπου το 50% του γονιδιώματος. Οι έρευνες αυτές έδειξαν μεγαλύτερη ομοιότητα στην τιμή οστικής πυκνότητας στους μονοζυγωτικούς παρά στους διζυγωτικούς δίδυμους, γεγονός που αποδεικνύει την καθοριστική επίδραση του γονότυπου [99].

Το 75-85% της οστικής μάζας καθορίζεται από γενετικούς παράγοντες. Είναι γνωστό ότι υπάρχουν οικογένειες οστεοπορωτικών ασθενών, χωρίς να εντοπίζεται συγκεκριμένη παθολογική κατάσταση. Αυξημένη συχνότητα καταγμάτων στη μητέρα προδιαθέτει σε οστεοπορωτικά κατάγματα στις κόρες. Το γεγονός ότι η κόρη μίας μητέρας με χαμηλή οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη παρουσιάζει και αυτή χαμηλή πυκνότητα σε αυτό το σημείο και όχι π.χ. στον αυχένα του μηριαίου οστού, υποδεικνύει ότι διαφορετικά γονίδια επιδρούν στα διάφορα σημεία του σκελετού [99].

Καθοριστική είναι επίσης η γενετική επίδραση σε παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την εξέλιξη και εμφάνιση οστεοπόρωσης. Αναλυτικότερα η γεωμετρία του αυχένα του μηριαίου οστού, το μήκος του άξονα του ισχίου και ο δείκτης μάζας σώματος [98]. Επιπρόσθετα η προδιάθεση για πτώσεις αλλά και ο οστικός μεταβολισμός μπορούν να επηρεαστούν από γενετικούς παράγοντες οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων [100].

Φαίνεται επίσης ότι ο τρόπος κληρονομής χαρακτηριστικών της οστικής μάζας από αρσενικό σε αρσενικό και από αρσενικό σε θηλυκό διαφέρει σημαντικά. Αυτό συμβαίνει γιατί η οστεοπόρωση στους άντρες διαφέρει αιτιολογικά από την οστεοπόρωση στις

γυναίκες και είναι πιθανό να ελέγχεται από διαφορετικά γονίδια . Ενδεχομένως, η επίδραση στην επίτευξη της κορυφαίας οστικής πυκνότητας και στην απώλεια οστικής μάζας στην τρίτη ηλικία να ελέγχονται και από διαφορετικούς γενετικούς τόπους [101,102].

Η οστεοπόρωση είναι μία σύνθετη νόσος και αποτελεί αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ περιβαλλοντικών παραγόντων και διαφορετικών γονιδίων, τα οποία ασκούν εξατομικευμένη μέτρια επίδραση στην οστική πυκνότητα και άλλους παράγοντες κινδύνου. Η εντόπιση και μελέτη της επίδρασης αυτών των γονιδίων στην υγεία των οστών έχει πολλά πλεονεκτήματα:

- Η ταυτοποίηση πολλών από τα γονίδια που σχετίζονται με τη λειτουργία οστεοβλαστών / οστεοκλαστών, την ομοιόσταση ορμονών, τη διατήρηση και αύξηση της οστικής μάζας θα διευκολύνει την ανάπτυξη και το σχεδιασμό νέων θεραπευτικών σχημάτων σε συνδυασμό με τη δυνατότητα εξατομίκευσης της θεραπευτικής αγωγής.
- Κατανοώντας τη γενετική της οστεοπόρωσης δίνεται η δυνατότητα ταυτοποίησης ατόμων που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου. Προσφέρεται η δυνατότητα εφαρμογής προληπτικής αγωγής πριν την εμφάνιση των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου, ώστε να καθυστερήσει η εξέλιξή της.
- Ο προσδιορισμός των γονιδίων που προστατεύουν ή προδιαθέτουν στην εμφάνιση οστεοπόρωσης δίνει τη δυνατότητα στον ασθενή να μεταβάλλει μεταβλητούς αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου, π.χ η αποφυγή καπνίσματος, η αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου από κάποιο άτομο που φέρει γονότυπο ενός γονιδίου που συσχετίζεται με εμφάνιση οστεοπόρωσης [99].

6.5 ΣΩΜΑΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ ΚΑΙ ΒΑΡΟΣ

Ο σωματικός τύπος και το βάρος του σώματος έχειδειχθεί ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της οστικής μάζας, αλλά και της οστικής απώλειας. Οι άντρες με μεγαλύτερο σωματικό βάρος, και κυρίως οι παχύσαρκοι, έχουν μεγαλύτερη οστική πυκνότητα και προστατεύονται από την οστική απώλεια, σε σχέση με τους αδύνατους άντρες. Ειδικότερα δείκτης μάζας σώματος $\leq 20 \text{ kg/m}^2$ θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της ανδρικής οστεοπόρωσης [35, 103]. Επιπλέον οι άντρες με μικρό μέγεθος σκελετού έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης

οστεοπορωτικών καταγμάτων. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι η μεγαλύτερη σωματική μάζα ασκεί μεγαλύτερη πίεση στον ανθρώπινο σκελετό, οδηγώντας στη μεγαλύτερη αντοχή και διατήρηση αντοχή των οστών. Επιπρόσθετα η αυξημένη περιεκτικότητα των υπέρβαρων αντρών σε λίπος δρα προστατευτικά στη διατήρηση της οστικής πυκνότητας, γιατί μέρος των ενδογενών ανδρογόνων των επινεφριδίων μεταβολίζεται στο λιπώδη ιστό σε οιστρογόνα, τα οποία όπως προαναφέρθηκε καθορίζουν σημαντικά τον οστικό μεταβολισμό. Ορισμένοι ερευνητές διατυπώνουν την υπόθεση ότι το βάρος του νεογνού καθορίζει την τιμή της οστικής πυκνότητας που θα αποκτήσει στην ενήλικη ζωή [39]. Επιπλέον η απώλεια βάρους ακολουθείται από αύξηση της οστικής απώλειας σε ηλικιωμένους άντρες και αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης κατάγματος [39]. Ο λόγος είναι ότι οι άντρες που ακολουθούν συχνά διαιτητικές αγωγές για τη μείωση του σωματικού βάρους πιθανόν χαρακτηρίζονται από χαμηλή πρόσληψη απαραίτητων θρεπτικών συστατικών για την υγεία των οστών, π.χ, ασβέστιο, καθώς και ότι πολλές φορές χάνουν αξιόλογη ποσότητα μυϊκής μάζας αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο για πτώσεις και συνεκδοχικά για κατάγματα. Τέλος το σωματικό ύψος συσχετίζεται θετικά με την οστική πυκνότητα [104,105].

6.6. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΦΥΛΕΤΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ –ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

Σπουδαιότερος παράγοντας για την αύξηση της κορυφαίας οστικής πυκνότητας είναι οι φυλετικές ορμόνες η καθυστερημένη ήβη στους άνδρες οδηγεί σε επίτευξη χαμηλής οστικής πυκνότητας στην ενήλικη ζωή, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης [5,79]. Η καθυστερημένη ήβη στα αγόρια μπορεί να οδηγήσει σε οστά με φυσιολογική γραμμική αύξηση, αλλά μειωμένο πλάτος οστών [79]. η έλλειψη ανδρογόνων αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπόρωσης στους άνδρες. Ωστόσο και τα οιστρογόνα (που είναι και αυτά συγχρόνως μειωμένα), όπως προαναφέρθηκε επιδρούν καθοριστικά στην επίτευξη της κορυφαίας οστικής πυκνότητας στα αγόρια..

Ο υπογοναδισμός θεωρείται ένας από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ανδρικής οστεοπόρωσης. Διαγιγνώσκεται όταν τα επίπεδα της τεστοστερόνης το πρωί είναι $< 2 \text{ ng/Lt}$, εύρημα τουλάχιστον δύο διαφορετικών εξετάσεων [68]. Η έλλειψη ανδρογόνων κατά την ενήλικη ζωή συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ισχιακών καταγμάτων. Το 20% των ανδρών με συμπτωματικά σπονδυλικά κατάγματα πάσχει από κάποιο βαθμό υπογοναδισμού [39,50,53]. Ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που βρίσκονται σε θεραπεία στέρησης των ανδρογόνων είναι σε αυξημένο κίνδυνο για

την εμφάνιση υπογοναδισμού και οστεοπόρωσης, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η νοσηρότητά τους λόγω της αυξημένης αφαλάτωσης των οστών και του κινδύνου πρόκλησης καταγμάτων και τελικά λόγω της επιδείνωσης της ποιότητας της ζωής τους [106].

Ένας ακόμη παράγοντας κινδύνου κατά την περίπτωση του υπογοναδισμού είναι η μειωμένη μυϊκή δύναμη, που προδιαθέτει σε αυξημένη επιρρέπεια στις πτώσεις και τελικά σε κατάγματα.. Ειδικότερα η μειωμένη συγκέντρωση της τεστοστερόνης οδηγεί σε μειωμένο αριθμό μυϊκών ινών, απώλεια συσταλτικών πρωτεϊνών (κυρίως βαριές αλυσίδες της μυοσίνης), μικρότερη δραστηριότητα των μιτοχονδριακών ενζύμων και αλλαγές στις κινητικές μονάδες των μυών [107].

6.7. ΕΛΛΕΙΨΗ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ

Η έλλειψη αυξητικής ορμόνης κατά την παιδική ηλικία συσχετίζεται με μειωμένη κορυφαία οστική πυκνότητα, μυϊκή μάζα και αυξημένη λιπώδη μάζα. Τα παιδιά που δεν ακολουθούν θεραπεία με αυξητική ορμόνη παρουσιάζουν 20-39% μειωμένη οστική πυκνότητα στα φλοιώδη οστά και 9-19% μειωμένη οστική πυκνότητα στα σπογγώδη οστά (σπονδυλική στήλη).

Η αυξητική ορμόνη θεωρείται απαραίτητη όχι μόνο κατά την παιδική ηλικία, αλλά και κατά την ενήλικη ζωή και είναι σημαντική για την διατήρηση της οστικής μάζας. Έρευνες έχουν πράγματι δείξει τη θετική συσχέτιση της οστικής πυκνότητας σε ενήλικες άντρες και της έκκρισης αυξητικής ορμόνης [108]. Η δράση της ρυθμίζεται μέσω της παραγωγής του παράγοντα IGF-I, ο οποίος όπως προαναφέρθηκε δρα θρεπτικά στη σκελετική ανάπτυξη [109].

6.8 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

6.8.1. ΑΣΒΕΣΤΙΟ (Ca)

Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου κατά την παιδική και εφηβική ηλικία παίζει κεφαλαιώδη ρόλο στην ανάπτυξη της οστικής μάζας. Η θετική επίδραση της πρόσληψης ασβεστίου συνεχίζεται καθ'όλη τη διάρκεια της επίτευξης της κορυφαίας οστικής πυκνότητας, τουλάχιστον μέχρι το 25^ο έτος της ηλικίας. Χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου στην παιδική και εφηβική ηλικία οδηγεί σε επίτευξη χαμηλής κορυφαίας οστικής πυκνότητας, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης μετά την εμμηνόπαυση. Είναι κλινικά αποδεδειγμένο ότι οι περισσότεροι νέοι χαρακτηρίζονται από χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου (~500 mg ημερησίως).

Η μειωμένη απορρόφηση του ασβεστίου, σε συνδυασμό με τη μειωμένη νεφρική επαναρρόφηση και τη μειωμένη πρόσληψη διατροφικού ασβεστίου, επιταχύνει την οστική απώλεια. [110]. Συμπλήρωση της διατροφής με ασβέστιο, προστατεύει τον οργανισμό από αυτή την απώλεια. Οι έρευνες όσον αφορά την επίδραση της πρόσληψης ασβεστίου στην οστική πυκνότητα ενηλίκων αντρών έχουν φέρει αντικρουόμενα συμπεράσματα. Ορισμένες έρευνες δεν έχουν καταφέρει να δείξουν κάποια συσχέτιση ανάμεσα στην πρόσφατη κατανάλωση ασβεστίου και την οστική πυκνότητα σε ανδρικό πληθυσμό [59], ενώ άλλες δείχνουν θετική και δόσοεξαρτώμενη σχέση ανάμεσα στη διατροφική πρόσληψη ασβεστίου και την οστική πυκνότητα [35, 38, 019, 39, 50,59]. Η χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου έχει συσχετιστεί, λοιπόν με μικρότερη οστική πυκνότητα και αυξημένο κίνδυνο ισχιακών καταγμάτων στους άντρες [53], ενώ πρόσληψη τριών ή περισσότερων ποτηριών γάλα συσχετίστηκε με μικρότερο ρυθμό οστικής απώλειας στην σπονδυλική στήλη και τον αυχένα του μηριαίου ιστού σε αντρικό ισπανικό πληθυσμό [111].

6.8.2. BITAMINH D

Δύο μορφές οστεοπάθειας μπορούν να συνοδεύουν την ανεπάρκεια βιταμίνης D. Η οξεία ανεπάρκεια προκαλεί ραχιτισμό στα παιδιά και οστεομαλακία στους ενηλίκους, καταστάσεις που και οι δύο χαρακτηρίζονται από μειονεκτική επιμετάλλωση των οστών. Η ηπιότερη ανεπάρκεια της βιταμίνης συνοδεύεται από αύξηση της παραγωγής παραθορμόνης, η οποία οδηγεί σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και επιφέρει αύξηση της οστικής εναλλαγής και της απώλειας του οστού. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D συσχετίζεται με χαμηλή οστική πυκνότητα και αύξηση των δεικτών του οστικού

μεταβολισμού [15,110]. Επιπλέον η έλλειψη βιταμίνης D μπορεί να συσχετίζεται με μειωμένη μυϊκή λειτουργία, αυξάνοντας τον κίνδυνο πτώσης και πρόκλησης κατάγματος [9].

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D, η προκλινική φάση της έλλειψης, είναι συνηθισμένο φαινόμενο στους ηλικιωμένους. Κύριες αιτίες της ανεπάρκειας είναι η μειωμένη νεφρική υδροξυλίωση της βιταμίνης, η μικρή έκθεση των ηλικιωμένων στο ήλιο, η μειωμένη σύνθεση της βιταμίνης. Επιπλέον συχνή στους ηλικιωμένους είναι η μειωμένη πρόσληψη βιταμίνης D από την τροφή και η μειωμένη εντερική απορρόφησή της [110]. Ως έλλειψη βιταμίνης D θεωρείται η κατάσταση στην οποία η τιμή της 25(OH)D στο πλάσμα είναι $< 20 \text{ nmol/l}$. Αντίθετα τιμή της 25(OH)D στο πλάσμα $71-112 \text{ nmol/l}$ συσχετίζεται με αυξημένη οστική πυκνότητα και μειωμένο κίνδυνο καταγμάτων στους ενήλικες άντρες [112].

6.8.3. ΦΩΣΦΟΡΟΣ (P)

Παρόλο που ο φώσφορος είναι σημαντικό και απαραίτητο για την υγεία των οστών, αφού είναι το δεύτερο σε περιεκτικότητα ανόργανο στοιχείο των οστών μετά το ασβέστιο, θεωρείται ότι μεγάλη πρόσληψη μπορεί να έχει επιβλαβή επίδραση στα οστά. Αυξημένη πρόσληψη φωσφόρου αυξάνει τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό με επακόλουθη αύξηση της έκκρισης της παραθορμόνης. Όπως έχει προαναφερθεί η παραθορμόνη εμποδίζει την υποασβεστιαμία αυξάνοντας την απορρόφηση ασβεστίου από τα οστά. Ειδικά ο συνδυασμός χαμηλής πρόσληψης ασβεστίου και υψηλής πρόσληψης φωσφόρου έχει ακόμη μεγαλύτερη επίδραση στην οστική επαναρρόφηση, τονίζοντας ότι μεγαλύτερη σημασία έχει η αναλογία διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου: φωσφόρου. Μικρή αναλογία συσχετίζεται με μεγαλύτερη οστική απορρόφηση και μικρότερη οστική πυκνότητα. Τρόφιμα πλούσια σε φώσφορο είναι τα γαλακτοκομικά και ζωικά τρόφιμα, τα όσπρια και οι ξηροί καρποί, τα δημητριακά και τα αναψυκτικά [55].

6.8.4. ΜΑΓΝΗΣΙΟ (Mg)

Τα δύο τρίτα του μαγνησίου του ανθρώπινου οργανισμού βρίσκονται στα οστά, όπου προσκολλάται στους κρυστάλλους υδροξυαπατίτη. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου. Έλλειψη μαγνησίου μεταβάλλει το μεταβολισμό ασβεστίου, οδηγώντας σε υποασβεστιαμία, ανωμαλίες της βιταμίνης D και πιθανόν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπόρωσης. Σύμφωνα με έρευνες η πρόσληψη μαγνησίου συσχετίζεται θετικά με την οστική πυκνότητα στο ισχίο.

Πηγές μαγνησίου αποτελούν το ψωμί ολικής αλέσεως, τα δημητριακά πρωινού, οι μπανάνες, ο χυμός πορτοκάλι κ.α. [113].

6.8.5. ΚΑΛΙΟ (K)

Έχει παρατηρηθεί ότι χαμηλή πρόσληψη καλίου αυξάνει το ρυθμό απέκκρισης ασβεστίου και ότι η υψηλή πρόσληψη προωθεί την νεφρική επαναρρόφηση του ασβεστίου. Επίσης υποστηρίζεται ότι η διαιτητική πρόσληψη καλίου σχετίζεται θετικά με την οστική πυκνότητα. Καλές πηγές καλίου αποτελούν τα φρούτα και τα λαχανικά [113].

6.8.6. ΝΑΤΡΙΟ (Na)

Η επαναρρόφηση του ασβεστίου από τα νεφρικά σωληνάκια πραγματοποιείται παράλληλα με εκείνη του νατρίου και συνεπώς η αύξηση της απέκκρισης νατρίου με τα ούρα συνοδεύεται από αύξηση της αποβολής του ασβεστίου. Η αύξηση της νεφρικής απέκκρισης του ασβεστίου οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης της παραθορμόνης. Έτσι η υψηλή πρόσληψη νατρίου, κυρίως με τη μορφή επιτραπέζιου αλατιού, μπορεί να έχει δυσμενή επίδραση στην ομοιοστασία του ασβεστίου και την οστική μάζα. Πρόσθετη διαιτητική πρόσληψη 1 g Na προκαλεί απώλεια 20-40 mg Ca και σε ένα χρόνο αυτό προκαλεί οστική απώλεια 1%. Πηγές Na αποτελούν το επιτραπέζιο αλάτι, τα επεξεργασμένα τρόφιμα, τα αλλαντικά κ.α. Η αλληλεπίδραση Na και Ca γίνεται ακόμη πιο σημαντική αν ληφθεί υπόψη ότι στον πληθυσμό η πρόσληψη ασβεστίου τείνει να είναι μειωμένη και η πρόσληψη ασβεστίου αυξημένη [114].

6.8.7. ΣΙΔΗΡΟΣ (Fe)

Ο σίδηρος πιθανόν παίζει σημαντικό ρόλο στην οστική παραγωγή, δρώντας ως συνένζυμο ενζύμων υπεύθυνων για τη σύνθεση του κολλαγόνου. Έρευνες δείχνουν τάση θετικής συσχέτισης της οστικής πυκνότητας και της φερριτίνης του ορού (σε φυσιολογικές τιμές) και προτείνουν ότι η έλλειψη σιδήρου μπορεί να συμβάλλει στην ευθραυστότητα των οστών.

Ωστόσο, ο σίδηρος μπορεί να δράσει ως τοξίνη στα οστικά κύτταρα και να συμβάλλει στην εμφάνιση οστεοπόρωσης σε άτομα με διαταραχές του μεταβολισμού του Fe ή υπερφόρτωση με Fe, όπως αιμοσιδήρωση, αιμοχρωμάτωση κ.α. Πηγές σιδήρου είναι τα κόκκινα κρέατα, το συκώτι και σκούρα πράσινα λαχανικά, όπως τα σπανάκι [55, 115].

6.8.8. ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ (Zn)

Ο ψευδάργυρος αποτελεί συνένζυμο αρκετών ενζύμων, όπως είναι η αλκαλική φωσφατάση. Η έλλειψη Zn οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση DNA, η οποία επιδρά αρνητικά στην παραγωγή των οστών [55]. Πρόσφατη μελέτη σε αντρικό πληθυσμό έδειξε χαμηλότερη διαιτητική πρόσληψη ψευδαργύρου και μειωμένα επίπεδα στο πλάσμα σε οστεοπορωτικούς άντρες σε σχέση με υγιείς άντρες, και υποδεικνύει τη θετική συσχέτιση διαιτητικής πρόσληψης και συγκέντρωσης του ψευδαργύρου στο πλάσμα με την οστική πυκνότητα στους άντρες [116]. Ορισμένα συστατικά των τροφίμων, π.χ, φυτικό οξύ, διαιτητικές ίνες μπορούν να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα του ψευδαργύρου. Πηγές Zn αποτελούν ζωικά πρωτεϊνούχα τρόφιμα, τα όσπρια, το ψωμί ολικής αλέσεως και το γάλα.

6.8.9. BITAMINH A (Vit. A)

Η βιταμίνη A είναι σημαντική για την οστική ανακατασκευή, γιατί και οι οστεοβλάστες και οι οστεοκλάστες περιέχουν πυρηνικούς υποδοχείς για το ρετινοϊκό οξύ. Πολύ υψηλά ή πολύ χαμηλά επίπεδα βιταμίνης A είναι επιβλαβή για τα οστά. Η υπερβιταμίνωση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη οστική απορρόφηση, ευθραυστότητα των οστών και κατάγματα, ενώ κάποια έρευνα δείχνει ότι η βραχυπρόθεσμη (για έξι εβδομάδες) συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης A σε άντρες δεν επιδρά αρνητικά στον οστικό μεταβολισμό.[117,118].

6.8.10. BITAMINH K (Vit K)

Η βιταμίνη K είναι συνένζυμο της γλουταμικής καρβοξυλάσης, ενός ενζύμου που καταλύει τη μετατροπή του γλουταμικού οξέος σε γ-καρβοξυγλουταμικό (γνωστό σαν Gla πρωτεΐνη). Με αυτή τη μετατροπή, τα Gla κατάλοιπα έλκουν τα θετικά φορτισμένα ιόντα ασβεστίου και προάγουν την ενσωμάτωσή τους στους κρυστάλλους υδροξυαπατίτη. Υπάρχουν τρεις Gla πρωτεΐνες που σχετίζονται με τον οστίτη ιστό και η πιο σημαντική είναι η οστεοκαλσίνη. Ανεπάρκεια της βιταμίνης K, είτε λόγω μειωμένης διαιτητικής πρόσληψης, είτε λόγω ανταγωνισμού από αντιπηκτικά φάρμακα(π.χ, ηπαρίνη), συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων του ισχίου αλλά όχι με την οστική πυκνότητα.

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης K συνοδεύεται από σύνθεση μη επαρκώς καρβοξυλιωμένης οστεοκαλσίνης, μία πρωτεΐνη με χαμηλή βιολογική δράση που ανιχνεύεται σε οστεοπορωτικούς ασθενείς. Πράγματι, έρευνες έχουν συσχετίσει τα υψηλά επίπεδα

υποκαρβοξυλιωμένης οστεοκαλσίνης με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων του ισχίου καθώς και ότι η αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης K, μεγαλύτερη της συνιστώμενης διαιτητικής πρόσληψης (RDA: 65 $\mu\text{g}/\text{ημέρα}$) αναστρέφει τον κίνδυνο. Έρευνες σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους δείχνουν ότι η βιταμίνη K μειώνει τη νεφρική απέκκριση ασβεστίου και βελτιώνει τον οστικό μεταβολισμό. Επιπλέον για τη δράση της βιταμίνης απαραίτητη είναι και η βιταμίνη D, η οποία διεγείρει την γ -καρβοξυλίωση των Gla πρωτεϊνών [119].

6.8.11. BITAMINH C (Vit C)

Η βιταμίνη C είναι απαραίτητος συμπαράγοντας στην υδροξυλίωση της λυσίνης και προλίνης, απαραίτητη για τη σύνθεση του κολλαγόνου και η οστεοπόρωση είναι σύνηθες φαινόμενο σε άτομα με καλπάζον σκορβούτο. Κάποιες έρευνες δείχνουν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση της βιταμίνης C και της οστικής πυκνότητας, ενώ άλλες υποδεικνύουν θετική συσχέτιση της διαιτητικής πρόσληψης της βιταμίνης και της οστικής πυκνότητας σε γυναίκες με πρόσληψη βιταμίνης C τουλάχιστον 1500 mg ημερησίως. Επομένως χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση για την θεώρηση της έλλειψης βιταμίνης C ως παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπόρωσης [115].

6.8.12 ΠΡΩΤΕΪΝΗ

Μία ακόμη λειτουργία του σκελετού είναι η λειτουργία του ως ρυθμιστικό σύστημα για τη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας του οργανισμού. Η αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης, κυρίως ζωικής πρωτεΐνης, προκαλεί ήπια μεταβολική οξέωση, προκαλώντας κινητοποίηση αλάτων του ασβεστίου από τα οστά για την αύξηση του pH και τη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας, οδηγώντας σε αυξημένη απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα. Η συνεχιζόμενη ασβεστιουρία που προκαλείται από την αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης οδηγεί σε μείωση της οστικής μάζας. Επιπλέον η μεταβολική οξέωση δρα άμεσα στα οστά διεγείροντας τη δραστηριότητα και αναστέλλοντας τη λειτουργία των οστεοβλαστών. Μία έμμεση δράση της είναι ότι διεγείρει τον καταβολισμό της μυϊκής μάζας μειώνοντας τη σωματική δύναμη και ισορροπία με τελική συνέπεια την αύξηση του κινδύνου των πτώσεων. Σύμφωνα με έρευνες η αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης ($\sim 2,1-2,5$ g/kg βάρους) συσχετίζεται με αύξηση των δεικτών οστικής απορρόφησης, αλλά όχι και της οστικής παραγωγής.

Οι επιδράσεις της αυξημένης πρόσληψης πρωτεΐνης γίνονται πιο καθοριστικές με την αύξηση της ηλικίας. Η νεφρική λειτουργία μειώνεται στους ηλικιωμένους, με αποτέλεσμα την ανεπαρκή απέκκριση του όξινου φορτίου που επάγεται την αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης που συνοδεύεται από ακόμη μεγαλύτερη απομάκρυνση ασβεστίου από τα οστά. Σε συνδυασμό με τα παραπάνω τα αυξημένα επίπεδα PTH ορού στους ηλικιωμένους, μειώνοντας ακόμη περισσότερο τη ρυθμιστική ικανότητα του οργανισμού. Έχει παρατηρηθεί ότι η πρόσληψη πρωτεΐνης διαφορετικής προέλευσης έχει διαφορετική επίδραση στον οστικό μεταβολισμό. Συγκεκριμένα η πρόσληψη πρωτεΐνης φυτικής προέλευσης δεν αυξάνει την νεφρική απέκκριση του ασβεστίου, κυρίως λόγω της περιεκτικότητας των φυτικών τροφίμων σε άλατα καλίου που ρυθμίζουν την οξεοβασική ισορροπία, έχει όμως συσχετιστεί σε πρόσφατες έρευνες με χαμηλή οστική πυκνότητα (σε σχέση με πρωτεΐνες ζωικής προέλευσης) σε άντρες και γυναίκες. [120].

Ωστόσο και η πολύ χαμηλή πρόσληψη πρωτεΐνης (~0,7 g / Kg βάρους) δρα αρνητικά στην υγεία των οστών. Η μειωμένη πρόσληψη πρωτεΐνης συνοδεύεται από μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου και την επακόλουθη ανάπτυξη δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και αύξηση της οστικής απορρόφησης [121]. Επιπλέον η αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης συσχετίστηκε πρόσφατα με αυξημένη παραγωγή του IGF-I, ο οποίος δρα θετικά στον οστικό μεταβολισμό, ενώ και άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν τη θετική συσχέτιση πρωτεΐνης και οστικής πυκνότητας σε άντρες και γυναίκες [122,123].

6.8.13. ΚΑΦΕΪΝΗ

Η πρόσληψη καφεΐνης μειώνει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και αυξάνει την απέκκρισή του από τα νεφρικά σωληνάκια οδηγώντας σε αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου. Ορισμένες έρευνες υποδεικνύουν ότι η πρόσληψη καφεΐνης > 300 mg ημερησίως (> 5 κούπες καφέ) προκαλεί οστική απώλεια σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άντρες μόνο όταν συνοδεύεται από χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου (440-744 mg ημερησίως) [124], Αντίθετα η κατανάλωση τσαγιού βρέθηκε, σε μία έρευνα, ότι έχει προστατευτική επίδραση στην οστική πυκνότητα, πιθανόν λόγω των φυτοοιστρογόνων που περιέχει [35].

6.8.14.ΑΛΚΟΟΛ

Η αυξημένη κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα εμφάνισης οστεοπόρωσης, ιδιαίτερα στους άντρες και έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης οστεοπορωτικών καταγμάτων [35,38,53]. Υψηλή κατανάλωση αλκοόλ εννοείται πρόσληψη > 210 γρ. αλκοόλης εβδομαδιαίως. Ο χρόνιος αλκοολισμός (κατανάλωση > μερίδων οινοπνευματώδους ποτού ημερησίως για διάστημα τουλάχιστον δέκα ετών) συνδέεται με μειωμένη οστική πυκνότητα και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων λόγω: α) της κακής διατροφής και της δυσαπορρόφησης απαραίτητων θρεπτικών συστατικών, όπως το ασβέστιο, το μαγνήσιο και ο ψευδάργυρος β) της επακόλουθης ηπατικής ανεπάρκειας, του διαταραγμένου μεταβολισμού της βιταμίνης D και της παραθορμόνης γ) της άμεσης τοξικότητας της αλκοόλης στους οστεοβλάστες και δ) της αυξημένης επιρρέπειας στις πτώσεις [109].

Αντίθετα η μέτρια πρόσληψη αλκοόλ, (1-3 ποτήρια κρασί ημερησίως) φαίνεται ότι δρα προστατευτικά για τα οστά και σε σχέση με τα άτομα που δεν καταναλώνουν καθόλου αλκοόλ έχουν μεγαλύτερη οστική πυκνότητα. Μία πιθανή δράση της αλκοόλης είναι η διέγερση της μετατροπής των ανδρογόνων σε οιστρογόνα [53].

6.9. ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Το κάπνισμα και μάλιστα η κατάχρηση του καπνίσματος (περισσότερα από 20 τσιγάρα καθημερινά) προδιαθέτει σε οστεοπόρωση και η επίδραση είναι δοσο-εξαρτώμενη και περισσότερο καθοριστική στους άντρες απ' ό,τι στις γυναίκες [35,59,111]. Οι καπνιστές έχουν οι δείκτες οστικής απορρόφησης είναι αυξημένοι και η επίπτωση σπονδυλικών και ισχιακών καταγμάτων αυξημένη σε σχέση με τους μη- καπνιστές άντρες [0125]. Το κάπνισμα έχει τέτοια επίδραση στην οστική απώλεια που θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης κατάγματος του ισχίου μέχρι και κατά 40% [53]. Πιθανοί μηχανισμοί είναι: α) η τοξική δράση της νικοτίνης στους οστεοβλάστες β) η μείωση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου γ) η παροδική αύξηση της κορτιζόλης που συνοδεύει το κάπνισμα, η οποία μειώνει την οστική πυκνότητα και δ) η αύξηση του κινδύνου των πτώσεων. Σύμφωνα με μερικές έρευνες οι επιδράσεις του καπνίσματος στην υγεία των οστών είναι μη-αναστρέψιμες και οι πρώην καπνιστές έχουν παρόμοια οστική πυκνότητα με τους καπνιστές και μειωμένη σε σχέση με εκείνους που δεν έχουν καπνίσει ποτέ [126].

6.10 ΦΥΣΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΑΚΙΝΗΣΙΑ

Μειωμένη φυσική δραστηριότητα στην παιδική και εφηβική ηλικία συνοδεύεται από επίτευξη χαμηλής κορυφαίας οστικής πυκνότητας, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης. Η επίδραση της σωματικής αδράνειας στην οστική απώλεια που παρατηρείται κατά την τρίτη ηλικία έχει παρατηρηθεί κυρίως σε άτομα που έχουν ακινητοποιηθεί ή ακολουθούν καθιστική ζωή. Η ακινησία έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του ρυθμού της οστικής απώλειας σε άντρες και γυναίκες και την αύξηση του κινδύνου για πτώσεις και κατάγματα [39,103,104]. Κυρίως προσβάλλονται τα κάτω παρά τα άνω άκρα. Ακραία παραδείγματα οστεοπόρωσης από ακινητοποίηση είναι η παραπληγία και οι διαστημικές πτήσεις.

Αντίθετα η συστηματική άσκηση βοηθά στην αναστολή της οστικής απώλειας, ιδίως με προγράμματα ανύψωσης βαρών με περίπατο και πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η φυσική δραστηριότητα κατά την ενήλικη ζωή έχει δοσοεξαρτώμενη επίδραση στην επιβράδυνση της οστικής απώλειας και τη διατήρηση της οστικής μάζας και της μυϊκής δύναμης [35].

6.11 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ

Εκτός από τους παραπάνω παράγοντες που επιδρούν αρνητικά στην οστική πυκνότητα εξίσου σημαντικοί είναι και οι παράγοντες που προδιαθέτουν τους ηλικιωμένους σε πτώσεις που μπορεί να προκαλέσουν κατάγματα. Τέτοιοι παράγοντες είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η νόσος Πάρκινσον, η άνοια, ο ίλιγγος και η μειωμένη όραση [127].

7 ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Παρά το γεγονός ότι η ανδρική οστεοπόρωση εμφανίζει όλο και μεγαλύτερη επίπτωση τα τελευταία χρόνια, η πάθηση σπάνια αναγνωρίζεται και αντιμετωπίζεται είτε με τροποποίηση της συμπεριφοράς είτε με φαρμακευτική αγωγή. Οι άντρες δεν έχουν γνώση των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπόρωσης και σπάνια υποβάλλονται σε μέτρηση οστικής πυκνότητας, αλλά ούτε και των συνεπειών και επιπτώσεων της οστεοπόρωσης στην ποιότητα της ζωής τους. Πρόσφατη μελέτη σε αντρικό πληθυσμό στις Ηνωμένες Πολιτείες έδειξε ότι από μία ομάδα αντρών, ηλικίας 65-89 ετών, που είχαν υποστεί κάποιο κάταγμα μόνο το 1% υποβλήθηκε σε εξέταση μέτρηση της οστικής πυκνότητας, ενώ το 3% ακολούθησε θεραπεία για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης τα επόμενα δύο χρόνια. Τέλος, άλλη μελέτη έδειξε ότι οι περισσότεροι άντρες δεν δέχονται κάποια σύσταση για αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου από τον κλινικό γιατρό τους μετά από κάταγμα [128-130].

Η πρόληψη της οστεοπόρωσης θεωρείται ότι πρέπει να επιδιώκεται όσο το δυνατόν νωρίτερα, ιδανικά από την παιδική ηλικία. Οτιδήποτε συμβάλλει στην αποφυγή μελλοντικών καταγμάτων είναι ιδιαίτερα επιθυμητό. Έτσι επιδιώκεται αριστοποίηση της κορυφαίας οστικής πυκνότητας, καθυστέρηση και ελαχιστοποίηση της οστικής απώλειας και αποφυγή οποιουδήποτε παράγοντα που προδιαθέτει σε κατάγματα στην τρίτη ηλικία, κυρίως των πτώσεων.

Η πρωτογενής πρόληψη στοχεύει στην επίτευξη όσο το δυνατόν μεγαλύτερης κορυφαίας οστικής πυκνότητας και πρέπει να εντατικοποιείται περισσότερο σε παιδιά με αυξημένο κίνδυνο, π.χ, κληρονομική προδιάθεση. Η δευτερογενής πρόληψη αναφέρεται σε άτομα των οποίων η πάθηση είναι δυνητικά αναστρέψιμη και η πρόοδος της οποίας μπορεί να μειωθεί με τη λήψη ορισμένων μέτρων. Η τριτογενής πρόληψη, τέλος, απευθύνεται σε άτομα με εγκατεστημένη πάθηση και στοχεύει στην αποφυγή νέων καταγμάτων και την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών [34,53].

7.1. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ

7.1.1 ΔΙΑΤΡΟΦΗ

7.1.1.1 ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Η αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου οδηγεί, όπως προαναφέρθηκε σε επίτευξη υψηλής κορυφαίας οστικής πυκνότητας στα παιδιά και στους εφήβους. Επιπλέον η αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου προστατεύει τα οστά και συντελεί στη διατήρηση της οστικής μάζας στους ενήλικες και στους ηλικιωμένους. Επομένως η αυξημένη πρόσληψη αποτελεί μέρος όλων των τομέων πρόσληψης της οστεοπόρωσης. Ο πίνακας 7.1. δείχνει τη συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Βέβαια κρίνεται σκόπιμη η πρόσληψη 1500 mg Ca ημερησίως σε άντρες >70 ετών, όπως και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Καλή πηγή ασβεστίου είναι τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα οποία προσφέρουν το 70% του προσλαμβανόμενου ασβεστίου από τη διατροφή. Λίγες πράσινα λαχανικά, π.χ, σπανάκι και κάποια αποξηραμένα φρούτα αποτελούν καλές πηγές ασβεστίου (16% του προσλαμβανόμενου Ca) και το πόσιμο νερό προσφέρει το 6-7% του προσλαμβανόμενου Ca [131]. Ο πίνακας 7.2 δείχνει τρόφιμα που αποτελούν σημαντικές πηγές ασβεστίου.

Σε περίπτωση που δεν είναι δυνατή η κάλυψη της συνιστώμενης διαιτητικής πρόσληψης για διάφορους λόγους, π.χ, δυσανεξία στη λακτόζη, είναι δυνατή η λήψη συμπληρωμάτων ασβεστίου.

Πίνακας 2. 7.1. Συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου (dietary reference intakes, DRI)

ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΟΜΑΔΑ	Ca DRI (mg /ημέρα)	Vit D DRI (μg /ημέρα)
0-6 μηνών	210	5
7-12 μηνών	270	5
1-3 ετών	500	5
4-8 ετών	800	5
9-13 ετών	1300	5
14-18 ετών	1000	5
19-30 ετών	1000	5
31-50 ετών	1000	5
51-70 ετών	1500	10
>70 ετών	1500	15
Εγκυμοσύνη		
≤18 ετών	1300	5
19-50 ετών	1000	5
Θηλασμός		
≤18 ετών	1300	5
19-50 ετών	1000	5

Πίνακας 2. 7.2. Σημαντικές διατροφικές πηγές ασβεστίου

ΠΗΓΗ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	Mg Ca
Γάλα	250 ml (1 ποτήρι)	205
Γιαούρτι	Συσκευασία 200 gr	300
Τυρί		
Ζυμωμένο τυρί (Emmental, edam, gouda, cheddar)	30 gr	180
Μαλακό τυρί (brie, Roquefort, camembert)	30gr.	100
Ψάρι	100 gr	93
Σαρδέλες, με κόκαλα	100 gr	550
Σπανάκι βρασμένο	100 gr	160

7.1.1.2.ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Η αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης D βελτιώνει την απορρόφηση ασβεστίου και συμβάλλει στην επίτευξη υψηλής κορυφαίας οστικής πυκνότητας σε παιδιά και εφήβους. Επιπλέον η χορήγηση βιταμίνης διορθώνει τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και βελτιώνει τους οστικούς δείκτες και την οστική πυκνότητα στους ηλικιωμένους ασθενείς και των δύο φύλων [8,39]. Οι συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη σε όλες τις ηλικιακές ομάδες φαίνεται στον πίνακα 7.1.(400 – 800 IU/ ημέρα). Η συστηματική έκθεση στον ήλιο, περίπου 20 λεπτά ημερησίως, θα διορθώσει την ανεπάρκεια βιταμίνης D, αν αυτή υπάρχει.

7.1.1.3. ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ

Τα φυτοοιστρογόνα είναι μη-στεροειδείς ενώσεις ποικίλης δομής που βρίσκονται σε πολλά φρούτα, λαχανικά και σπόρους. Οι ενώσεις αυτές δρουν ως ανταγωνιστές των οιστρογόνων σε μερικούς ιστούς και ως αγωνιστές σε άλλους, και στους τελευταίους συμπεριλαμβάνονται και τα οστά. Έρευνες συνηγορούν στο ότι η μακροχρόνια κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε οιστρογόνα π.χ, σόγια συσχετίζεται με αυξημένη οστική πυκνότητα και μείωση των οστικών δεικτών [117].

7.1.1.4. ΑΛΛΟΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Στην πρωτογενή πρόσληψη συμπεριλαμβάνεται η μέτρια πρόσληψη πρωτεΐνης (0,8-1,2 gr Pr / Kg βάρους) και λίπους (30% Εολ), η μέτρια κατανάλωση καφέ (1-2 κούπες ημερησίως) και αλκοόλ (1-2 ποτήρια κρασί ημερησίως). Τέλος κρίνεται συνετή η διατροφή πλούσια σε αντιοξειδωτικά, στα πλαίσια μιας υγιεινής διατροφής, η οποία θα μπορούσε να αναπληρώσει τη βλαπτική επίδραση των ελευθέρων ριζών στον οστικό μεταβολισμό.

7.1.2. ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ

- ο **Φυσική δραστηριότητα:** Η άσκηση έχει σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη και στην αρχιτεκτονική των οστών κατά την παιδική ηλικία και υπάρχουν ενδείξεις ότι τα υψηλότερα επίπεδα άσκησης με βάρη στην παιδική και εφηβική ηλικία συνδέονται με μεγαλύτερη οστική μάζα.

Η παροχή συμβουλών σε οστεοπορωτικούς ασθενείς σχετικά με τη φυσική δραστηριότητα εξαρτάται από τη σοβαρότητα της πάθησης. Στους ασθενείς με ασυμπτωματική οστεοπόρωση συνίσταται να πραγματοποιούν ένα μέτριο πρόγραμμα ασκήσεων που να περιλαμβάνει βάρη, ασκήσεις ελαστικότητας και ελαφριές ασκήσεις με βάρη. Οι ασκήσεις μετά από ένα οστεοπορωτικό κάταγμα πρέπει να προσαρμόζονται στις ανάγκες κάθε ατόμου, και να λαμβάνονται υπόψη παράγοντες όπως η μυϊκή δύναμη, ανωμαλίες της βάδισης ή της στάσης του σώματος. Η συστηματική φυσική δραστηριότητα υποβοηθά τη διατήρηση της οστικής μάζας, βελτιώνει τη μυϊκή δύναμη και αποτρέπει τις πτώσεις και συνεκδοχικά τα κατάγματα. στους ενήλικες και τους ηλικιωμένους [39,53,132].

- ο **Πρόληψη των πτώσεων:** Όποιος ασθενής έχει ιστορικό καταγμάτων και επανειλημμένων πτώσεων, θα πρέπει να ταυτοποιήσει και να αντιμετωπίσει εξωγενείς (μη σταθερές επιφάνειες στο περιβάλλον που ζει, στενά παπούτσια, ολισθηροί δρόμοι) ή ενδογενείς παράγοντες κινδύνου (μειωμένη όραση, μυοσκελετική ή νευρολογική νόσος) για πτώσεις. Αν οι πτώσεις δεν μπορούν να προληφθούν είναι δυνατή η μείωση του κραδασμού από την πτώση με προστατευτικά καλύμματα του ισχίου [127].
- ο **Διακοπή του καπνίσματος**

7.2. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της ανδρικής οστεοπόρωσης κρίνεται σκόπιμο να αρχίσει όταν το T-score είναι ≤ -2 ή όταν είναι -2 με $-2,4$ με κάποιο άλλο συνυπάρχον παράγοντα κινδύνου για κάταγμα και εφόσον δεν υπάρχει κάποια δευτερογενής αιτία για τη μειωμένη οστική πυκνότητα. [133].

7.2.1. ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ

Τα διφωσφονικά είναι ισχυρά αντιοστεοκλαστικά ή αντιοστεολυτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη ή θεραπεία της οστεοπόρωσης και άλλων νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από υψηλό ρυθμό οστικής ανακατασκευής. Τα φωσφονικά είναι συνθετικά ανάλογα του πυροφωσφορικού οξέος με τη διαφορά ότι στην αλυσίδα P-O-P έχει αντικατασταθεί το άτομο του οξυγόνου με ένα άτομο άνθρακα (P-C-P). Λόγω της χημικής δομής τους δεσμεύονται στους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη και αναστέλλουν την οστική απώλεια. Τα διφωσφονικά εισέρχονται στους οστεοκλάστες και τους καταστρέφουν, προκαλώντας μεταβολική βλάβη στη δομή τους, αναστέλλοντας την προσκόλλησή τους στις οστικές επιφάνειες και την επιστράτευση νέων οστεοκλαστών [105]. Άλλη μία δράση των διφωσφονικών είναι η αναστολή της ενδογενούς σύνθεσης χοληστερόλης και έρευνες ασθενών με θεραπεία με νεριδρονάτη έδειξαν σημαντική μείωση των επιπέδων LDL-C και αύξηση της HDL-C [134].

Τα διφωσφονικά απορροφώνται δύσκολα από το έντερο, σε ποσοστό περίπου 5% και η απορρόφησή τους μειώνεται σημαντικά από την παρουσία τροφής στο έντερο, κυρίως γαλακτοκομικών προϊόντων, γι' αυτό συνίσταται η πρόσληψή τους με άδειο στομάχι. Τα πιο γνωστά διφωσφονικά είναι: η ετιδρονάτη, η αλενδρονάτη, η κλοδρονάτη, η τιλουδρονάτη, η ριζενδρονάτη κ.α [135].

Η αλενδρονάτη (εμπορικό σκεύασμα Fosamax) και η ριζενδρονάτη (εμπορικό σκεύασμα Actonel) έχουν εγκριθεί για την πρόληψη και θεραπεία της ιδιοπαθούς οστεοπόρωσης, αλλά και τη δευτερογενούς οστεοπόρωσης, που οφείλεται στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή και στον υπογοναδισμό, στους άντρες και αποτελεί την πρώτη θεραπευτική επιλογή [136]. Χορήγηση 10 mg αλενδρονάτης κάθε μέρα για δύο ή τρία χρόνια σε άντρες έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη και το ισχίο, αλλά και σε μείωση της επίπτωσης σπονδυλικών καταγμάτων. Η επίδραση της αλενδρονάτης είναι μεγαλύτερη τον πρώτο χρόνο θεραπείας.. Συχνές παρενέργειες είναι: επιγαστρικός και μυοσκελετικός πόνος, ναυτία,

ερεθισμός του οισοφάγου και επιγαστρικός καύσος, διάρροια, δυσκοιλιότητα. μετεωρισμός [137-139].

7.2.2. ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ

Η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη παραθορμόνη είναι η πρώτη αναβολική ορμόνη που έχει εγκριθεί για την θεραπεία της οστεοπόρωσης. Αυξάνει την σύνθεση νέου οστού μέσω της αύξησης της διαφοροποίησης της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών, της δραστηριότητας και της επιβιώσής τους. Υποδόρια έγχυση 20 μg τεριπαρατίδης ημερησίως για δύο χρόνια, σε συνδυασμό με την ταυτόχρονη ημερήσια πρόσληψη 1500 mg ασβεστίου και 400 IU βιταμίνης D, οδηγεί σε σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας αντρών με οστεοπόρωση, αλλά και μείωση του κινδύνου πρόκλησης καταγμάτων. Η δράση της παραθορμόνης δεν επηρεάζεται από την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, τα επίπεδα τεστοστερόνης ή το ιστορικό καπνίσματος και κατανάλωσης αλκοόλ [132].

Ταυτόχρονη χορήγηση αλενδρονάτης και παραθορμόνης έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη δραστηριότητα της παραθορμόνης. Φαίνεται ότι η αλενδρονάτη μειώνει την ικανότητα της παραθορμόνης να διεγείρει τη σύνθεση νέου οστού σε άντρες με οστεοπόρωση [140].

Η θεραπεία με παραθορμόνη θεωρείται δεύτερη θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της ανδρικής οστεοπόρωσης, στην περίπτωση που τα διφωσφονικά δεν γίνονται ανεκτά από τον ασθενή. Ωστόσο, δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό υπερασβεστιουρίας ή υπερπαραθυρεοειδισμό και η θεραπεία δεν θα πρέπει να διαρκεί περισσότερο από δύο χρόνια, λόγω έλλειψης στοιχείων για την αποτελεσματικότητα αλλά και την ασφάλειά της. Ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με παραθορμόνη είναι η παροδική υπερασβεστιαμία, η ζαλάδα, ο πονοκέφαλος, η ναυτία και οι κράμπες των ποδιών [132].

7.2.3. ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ

Η θεραπεία με τεστοστερόνη μπορεί να αυξήσει σημαντικά την οστική πυκνότητα σε οστεοπορωτικούς άντρες με υπογοναδισμό. Σε ασθενείς με οριακά επίπεδα τεστοστερόνης η χορήγηση τεστοστερόνης δεν επιφέρει σημαντική αύξηση στην οστική πυκνότητα. [132, 141]. Η τεστοστερόνη συσχετίζεται με αύξηση των δεικτών οστικής παραγωγής από τους πρώτους μήνες (1-3) της θεραπείας. Επιπλέον, η θεραπεία με τεστοστερόνη συνοδεύεται από αύξηση της μυϊκής μάζας και δύναμης, γεγονός που μειώνει και των κίνδυνο των πτώσεων [136].

Η τεστοστερόνη, μέσω του μεταβολίτη της διυδροτεστοστερόνη, οδηγεί σε υπερτροφία του προστάτη και πιθανόν σε καρκίνο του προστάτη, γι' αυτό έχει προταθεί η σύγχρονη χορήγησή της με φιναστερίδη, ουσία που αναστέλλει τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε διυδροτεστοστερόνη [141].

Η τεστοστερόνη μπορεί να χορηγηθεί είτε ενδομυϊκά (100-150 mg) κάθε δύο εβδομάδες, είτε με τη μορφή επιδερματικών επιθεμάτων (δύο την ημέρα -5 mg τεστοστερόνης ημερησίως) ή τοπικής γέλης μία φορά ημερησίως (50 mg γέλη 1% σε τεστοστερόνη). Ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας είναι αύξηση σωματικού βάρους, οίδημα, ακμή, άπνοια ύπνου, δυσλιπιδαιμία, πολυκυτταραιμία, αζωοσπερμία, γυναικομαστία, διαταραχή του προστάτη, πόνος στο σημείο της ένεσης και γι' αυτό απαιτείται αιματολογική παρακολούθηση των ασθενών κάθε 6 μήνες. Δεν συνίσταται η χορήγησή της σε άτομα με ιστορικό καρκίνου του προστάτη. Παρά τη σημαντική επίδραση της τεστοστερόνης για την αύξηση της οστικής πυκνότητας σε υπογοναδικούς άντρες, η πληθώρα των ανεπιθύμητων ενεργειών που ακολουθεί τη θεραπεία της, καθιστά συνετή αντιμετώπιση με διφωσφονικά ή παραθορμόνη [132].

7.2.4. ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ (CALCITONIN)

Η καλσιτονίνη είναι μία ασβεστιοτρόπος ορμόνη, η οποία αναστέλλει τους οστεοκλάστες και επιτρέπει την οστική παραγωγή από τους οστεοβλάστες. Σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση έχει δείξει μείωση της οστικής απώλειας, αύξηση της οστικής πυκνότητας. Παρέχεται με τη χορήγηση συνθετικής καλσιτονίνης σολομού (εμπορικό όνομα Calsynar, Miacalcic) ενδομυϊκά (100 μονάδες ημερησίως ή 50-100 μονάδες τρεις φορές ανά εβδομάδα) ή ενδορρινικά (200 μονάδες ημερησίως). Η καλσιτονίνη σολομού προτιμάται, γιατί είναι βιολογικά ισχυρότερη και έχει μεγαλύτερη τάση δέσμευσης με τους υποδοχείς

από την ανθρώπινη. Οι θεραπευτικές δόσεις που χρησιμοποιούνται ξεπερνούν σαφώς τα επίπεδα της ενδογενούς καλσιτονίνης [142].

Η διακεκομμένη ενδορρινική χορήγηση 200 IU καλσιτονίνης σολομού (για 1,5 χρόνο) σε άντρες με ιδιοπαθή οστεοπόρωση έδειξαν ότι είναι μία ασφαλής και αρκετά αποτελεσματική επιλογή, όσον αφορά την αύξηση της οστικής πυκνότητας. Επιπλέον έρευνες δείχνουν ότι η χορήγηση καλσιτονίνης έχει και αναλγητική δράση σε ασθενείς με σπονδυλικά κατάγματα, δρώντας στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Στο γεγονός αυτό συνηγορεί και η ύπαρξη υποδοχέων της καλσιτονίνης στον εγκέφαλο, την υπόφυση και τον οπίσθιο προθάλαμο [143,121].

Ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με καλσιτονίνη είναι: Τοπικός ερεθισμός, αλλεργική αντίδραση, ναυτία, δυσάρεστη γεύση μετά από ενδομυϊκή χορήγηση. Ερεθισμό της μύτης, φτάρνισμα, κεφαλαλγία, διάρροια, ναυτία, συμπτώματα γρίπης μετά από ενδορρινική χορήγηση. Τέλος η καλσιτονίνη αλληλεπιδρά με μερικά διαβητικά φάρμακα και τη διγοξίνη [120]. Η θεραπεία της ανδρικής ιδιοπαθούς οστεοπόρωσης θεωρείται τρίτη θεραπευτική επιλογή.

9.2.5. ΦΘΟΡΙΟΥΧΟ ΝΑΤΡΙΟ (NaF)

Το φθοριούχο νάτριο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Δρα απευθείας στους οστεοβλάστες αυξάνοντας τόσο το συνολικό τους αριθμό, όσο και την παραγωγή οστεοειδούς από τους υπάρχοντες οστεοβλάστες. Ενώ όμως αυξάνει την οστική πυκνότητα στην σπονδυλική στήλη, μειώνει την οστική πυκνότητα στο σκελετό των άκρων, ενώ η σύνθεση του παραγόμενου οστεοειδούς είναι κακή, υποβαθμίζοντας ποιοτικά το οστό. Χορηγείται από το στόμα και οι παρενέργειες είναι: διαταραχές του γαστρεντερικού <10%), επιδείνωση των οστικών πόνων (20%) [53].

8. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΓΟΝΙΔΙΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

Κατά την αναζήτηση των υποψηφίων γονιδίων αναζητούνται μεταλλάξεις των γονιδίων ή διάφοροι πολυμορφισμοί. Πολυμορφισμός είναι μία αλλαγή της αλληλουχίας του γονιδίου που συναντάται με συχνότητα $>1\%$ στο γενικό πληθυσμό και η οποία δεν έχει φαινοτυπική έκφραση, γιατί συνήθως δεν σχετίζεται με αλλαγή στη συντιθέμενη πρωτεΐνη. Οι πολυμορφισμοί αυτοί αναγνωρίζονται από ειδικά ένζυμα κοπής, τις ενδονουκλεάσες περιορισμού. Τα ένζυμα αυτά παράγονται κυρίως από βακτήρια και αναγνωρίζουν ειδικές αλληλουχίες του DNA μήκους 4-8 νουκλεοτιδίων, τις οποίες και κόβουν σε κάποιο σημείο τους.

Τα κομμάτια που παράγονται από μία ενδονουκλεάση περιορισμού μπορούν να διαχωριστούν ανάλογα με το μέγεθός τους με ηλεκτροφόρηση σε πήκτωμα αγαρόζης. Χρησιμοποιώντας πολλά διαφορετικά ένζυμα περιορισμού μεμονωμένα και σε συνδυασμό είναι δυνατόν να κατασκευαστεί ένας χάρτης περιορισμού του DNA, όπου φαίνονται οι θέσεις περιορισμού των ενζύμων που χρησιμοποιήθηκαν. Αυτή η χαρτογράφηση δημιουργεί τον απλότυπο κάθε ατόμου [144].

Από έρευνες έχει διαπιστωθεί ότι σε αρκετούς γενετικούς τόπους εντοπίζονται γονίδια που σχετίζονται με την οστική πυκνότητα. (Ως γενετικός τόπος ορίζεται μία ειδική θέση ή εντόπιση πάνω σε ένα χρωμόσωμα) Τέτοιοι τόποι βρίσκονται στα χρωμοσώματα 1p, 2p, 4q, 11q, και 11q12-13. Αρκετοί από τους πολυμορφισμούς που βρίσκονται στις περιοχές αυτές δεν έχουν ταυτοποιηθεί [145]. Τα γονίδια που πρώτα έγιναν αντικείμενα ερευνών είναι αυτά που κωδικοποιούν τους υποδοχείς των ασβεστιοτρόπων ορμονών, τις πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας και τοπικούς ρυθμιστές του οστικού μεταβολισμού. Στα γονίδια αυτά εντοπίστηκαν αρκετοί πολυμορφισμοί που αναφέρονται παρακάτω.

Αξιίζει να σημειωθεί ότι μια θετική συσχέτιση ανάμεσα σε ένα πολυμορφισμό και ένα φαινότυπο (π.χ. οστική πυκνότητα) δε σημαίνει ότι ο πολυμορφισμός προκαλεί νόσο (π.χ. οστεοπόρωση). Μπορεί να αποτελεί δείκτη ενός μη εντοπισμένου πολυμορφισμού που προκαλεί νόσο στο ίδιο ή σε κοντινό γονίδιο [145]. Τέλος η συσχέτιση ενός υποψηφίου γονιδίου και της οστικής πυκνότητας μπορεί να εξαρτάται και από άλλους παράγοντες, όπως από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδίων και μεταξύ γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων, οι οποίες επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό το σκελετικό

φαινότυπο και τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης. Οι αλληλεπιδράσεις γονιδίου – γονιδίου δείχνουν ότι ο επίδραση ενός γενετικού τόπου μπορεί να επηρεάζεται από κάποιον άλλο γενετικό τόπο, ενώ η αλληλεπίδραση γονιδίου- περιβάλλοντος υπονοεί ότι μόνο υπό ορισμένες συνθήκες, π.χ. συγκεκριμένη ηλικία, το φύλο, ο συγκεκριμένος γονότυπος μπορεί να επηρεάσει το φαινότυπο. Οι περισσότερες από αυτές είναι πολύπλοκες και γι' αυτό το λόγο δεν έχουν αναγνωριστεί και ερμηνευθεί [146].

8. 1 ΓΟΝΙΔΙΑ ΤΟΥ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ ΤΥΠΟΥ I (Collagen Type I Genes-COLIA genes)

Τα γονίδια υπεύθυνα για τη σύνθεση του κολλαγόνου τύπου I (COLIA1 και COLIA2) είναι υποψήφια για γενετική ρύθμιση της οστικής πυκνότητας, αφού μεταλλάξεις σε περιοχές κωδικοποίησης πρωτεϊνών σε αυτά τα γονίδια οδηγούν σε αύξηση ενός οστεοπορωτικού φαινοτύπου με τη μορφή ατελούς οστεογενέσεις και κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Αν και οι αλυσίδες του κολλαγόνου έχουν βρεθεί ότι είναι φυσιολογικές στους περισσότερους οστεοπορωτικούς ασθενείς, τελευταία έχει βρεθεί ένας πολυμορφισμός, γουανίνης / θυμίνης ($G \rightarrow T$), στη ρυθμιστική περιοχή του γονιδίου COLIA1 που είναι πιο συχνός σε οστεοπορωτικούς ασθενείς παρά σε φυσιολογικά άτομα. Ο πολυμορφισμός βρίσκεται στη δεσμευτική για τον μεταγραφικό παράγοντα Sp1 πλευρά, στο πρώτο εσώνιο του COLIA1, και έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με την οστική μάζα και το οστεοπορωτικό κάταγμα σε Καυκάσιους πληθυσμούς. Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι ο πολυμορφισμός τροποποιεί τη συγγένεια δέσμευσης του Sp1 στο DNA, τη μεταγραφή του γονιδίου COLIA1 και την παραγωγή της πρωτεϊνικής αλυσίδας α I του κολλαγόνου. Φαίνεται ότι ο πολυμορφισμός αυτός συσχετίζεται με τον κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος και συγκεκριμένα ο ss γονότυπος (TT) εμφανίζουν μεγαλύτερη επίπτωση σπονδυλικών καταγμάτων [093]. Άλλοι ερευνητές έδειξαν συσχέτιση του πολυμορφισμού αυτού με το βάρος κατά τη γέννηση [052, ενώ άλλοι δεν κατόρθωσαν να δείξουν κάποια συσχέτιση ανάμεσα στον πολυμορφισμό του COLIA1 και της οστικής πυκνότητας [147]. Ο πολυμορφισμός φαίνεται να είναι απών σε Ασιατικούς και Αφρικανικούς πληθυσμούς που έχουν χαμηλό αριθμό οστεοπορωτικών καταγμάτων [21,148].

8.2. ΓΟΝΙΔΙΟ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ α ΤΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ (ESTROGEN α RECEPTOR GENE, Era gene)

Οι φυλετικές ορμόνες είναι σημαντικές για την επίτευξη της μέγιστης οστικής πυκνότητας και ελέγχουν την οστική ανακατασκευή. Η ανεπάρκεια των οιστρογόνων αυξάνει έμμεσα την οστική απορρόφηση και οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και οστεοπόρωσης τόσο στις γυναίκες όσο και στους άνδρες.[101]. Υπάρχουν δύο γονίδια του υποδοχέα των οιστρογόνων, το ERα και το ERβ. Το ERα βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6q25-27 [149]. Οι πολυμορφισμοί του ERα γονιδίου έχουν εκτεταμένα μελετηθεί σε σχέση με την οστική μάζα. Δύο πολυμορφισμοί έχουν περιγραφεί στο πρώτο εσόνιο του ER γονιδίου, που αναγνωρίζονται από τα ένζυμα PvuII (αλλαγή θυμίνης σε κυτοσίνη, T→C) και XbaI (αλλαγή αδερίνης σε κυτοσίνη, A →C) και βρίσκονται σε ανισορροπία με άλλον TA επαναλαμβανόμενο πολυμορφισμό στον υποκινητή. Σε μερικούς πολυμορφισμούς οι γονότυποι των ER, PvuII και XbaI έχουν συσχετιστεί σημαντικά με την οστική πυκνότητα. Αν και είναι απίθανο οι πολυμορφισμοί σε εσόνια να έχουν λειτουργικές επιδράσεις, ο πολυμορφισμός TA ίσως παίζει κάποιο ρόλο στη ρύθμιση των γονιδίων. Έρευνες εντόπισαν μια CA επανάληψη στο γονίδιο ERβ που σχετίζεται με την οστική πυκνότητα. Πιο συγκεκριμένα παρατηρήθηκε ότι μεγαλύτερος αριθμός επαναλήψεων οδηγεί σε υψηλότερη οστική πυκνότητα [149]. Στους άντρες μεταλλάξεις στα γονίδια ER οδηγούν σε παρατεταμένη οστική ανάπτυξη και οστεοπόρωση [100,150].

8.3 ΓΟΝΙΔΙΟ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΚΑΛΣΙΝΗΣ (OSTEOCALCIN GENE)

Ένα πολυμορφισμός που αναγνωρίζεται από το ένζυμο HindIII σχετίζεται με τη βραχίονια οστική πυκνότητα σε ενήλικες γυναίκες. Επίσης ένας πολυμορφικός μικροδορυφορικός δείκτης του γονιδίου σχετίζεται αρνητικά με την οστική πυκνότητα [91]

8.4. ΓΟΝΙΔΙΟ ΤΗΣ ΑΠΟΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗΣ Ε (APOLIPOPROTEIN E GENE, ApoE gene)

Οι πολυμορφισμοί του ApoE γονιδίου έχουν επίσης συσχετιστεί με την οστική πυκνότητα. Αν και ο μηχανισμός συσχέτισης είναι ασαφής, εικάζεται ότι εμπεριέχει μία μεταβολή στη μεταφορά της λιποδιαλυτής βιταμίνης K, η οποία είναι απαραίτητη για την καρβοξυλίωση της οστεοκαλσίνης.

8.5 ΓΟΝΙΔΙΟ ΤΗΣ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗΣ (PARATHYROID HORMONE GENE, PTH gene)

Ο πολυμορφισμός στο εσόνιο του γονιδίου της παραθορμόνης, που αναγνωρίζεται από το ένζυμο BstB1, φαίνεται να σχετίζεται με την οστική πυκνότητα, τον οστικό μεταβολισμό, την οστική γεωμετρία στη μετακάρπιο διάμετρο και με την ηλικία απώλειας του φλοιώδους οστού. Έρευνες στην Ιαπωνία έδειξαν θετική συσχέτιση με την οστική πυκνότητα [21].

8.6. ΓΟΝΙΔΙΟ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΗΣ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗΣ 1 (IL_1ra gene)

Η ιντερλευκίνη 1 είναι ένας ισχυρός διεγέρτης της οστικής απορρόφησης που δρα άμεσα στους οστεοκλάστες και στα πρόδρομα των οστεοκλαστών κύτταρα. Στο γονίδιο του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1 (IL-1ra) έχει εντοπιστεί ένας πολυμορφισμός μεγέθους στο εσόνιο 2 που σχετίζεται με την οστική απώλεια και με αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων .

8.7 ΓΟΝΙΔΙΟ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗΣ-6 (INTERLEUKIN-6 GENE, IL-6 gene)

Η ιντερλευκίνη 6, όπως προαναφέρθηκε, είναι μία κυτοκίνη που επιδρά σημαντικά στη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών, στη λειτουργία τους και θεωρείται ως μεσολαβητής ορισμένων επιδράσεων των οιστρογόνων στα οστά. Μία επανάληψη πλούσια σε AT συσχετίστηκε με την οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης σε μία έρευνα, ενώ μία άλλη συσχέτισε την οστική πυκνότητα του καρπού με ένα πολυμορφικό μικροδορυφόρο πλούσιο σε AC [21].

8.8. ΓΟΝΙΔΙΟ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΤΟΝ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΗΣ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΧΑΜΗΛΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ 5 (LOW-DENSITY LIPOPROTEIN RECEPTOR –RELATED PROTEIN – LRP5 GENE)

Το γονίδιο LRP5 βρίσκεται στο 11^ο χρωμόσωμα στη θέση 11q12-13. Μεταλλάξεις που έχουν σαν αποτέλεσμα την απώλεια της λειτουργίας της πρωτεΐνης οδηγούν σε μία σπάνια αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική πυκνότητα, ενώ μεταλλάξεις που αυξάνουν τη δραστηριότητα της πρωτεΐνης συσχετίζονται με αυξημένη οστική πυκνότητα και οστεοσκληρυντικές διαταραχές. Φαίνεται ότι κύριος ρόλος της LRP5 είναι η οστική παραγωγή. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν την ύπαρξη δύο παρερμηνεύσιμων αλλαγών στο εξόνιο 9 (c.2047G>A-p.V667M) και στο εξόνιο 18 (C.4037C>T- P.A1330V) αντίστοιχα και έχουν συσχετιστεί με την οστική μάζα στη σπονδυλική στήλη σε άντρες, αλλά όχι σε γυναίκες. Οι πολυμορφισμοί αυτοί θεωρούνται πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ιδιοπαθούς οστεοπόρωσης στους άντρες [151,152].

8.9 ΓΟΝΙΔΙΟ CYP19 ΤΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΑΡΩΜΑΤΑΣΗ

Η αρωματάση είναι ένα ειδικό συστατικό του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450 και είναι υπεύθυνο για την μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα στους άντρες. Το γονίδιο της αρωματάσης βρίσκεται στο χρωμόσωμα 15 στη θέση 15q21.2. Μετάλλαξη που οδηγεί σε μη λειτουργική πρωτεΐνη δημιουργεί σύνδρομο τους άντρες που χαρακτηρίζεται από οστεοπενία και αυξημένους δείκτες οστικού μεταβολισμού. Πολλοί πολυμορφισμοί έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα (συμπεριλαμβανομένου και 74 SNPs) και έχουν συσχετιστεί με την οστική πυκνότητα τόσο σε άντρες όσο και σε γυναίκες. Ειδικότερα στους άντρες, έχει μελετηθεί πιο συχνά ο (TTTA)_n πολυμορφισμός και άτομα με το μικρότερο αριθμό επαναλήψεων (TTTA)₇ εμφανίζουν μεγαλύτερη οστική απώλεια και συχνότητα καταγμάτων από πολλούς ερευνητές [153].

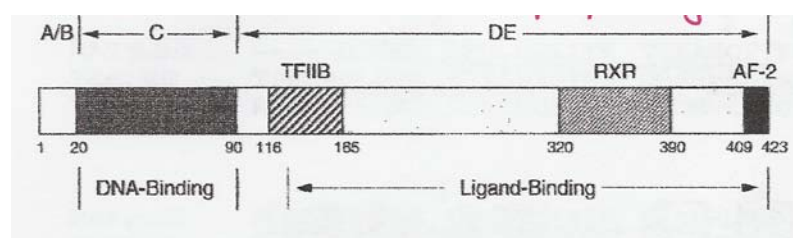
8.10 ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D (VITAMIN D RECEPTOR, VDR)

8.10.1 ΔΟΜΗ

Ο υποδοχέας της βιταμίνης D είναι ένας στεροειδής υποδοχέας και ανήκει στη μεγάλη οικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων των στεροειδών ορμονών, που έχουν την ιδιότητα να συνδέονται με το DNA του πυρήνα του κυττάρου. Είναι μία πρωτεΐνη με 427 αμινοξέα που βρίσκεται στον πυρήνα των ιστών στόχων και παρουσιάζει μεγάλη ομοιότητα ανάμεσα στα διαφορετικά είδη οργανισμών, όσον αφορά το μέγεθος και την αλληλουχία..

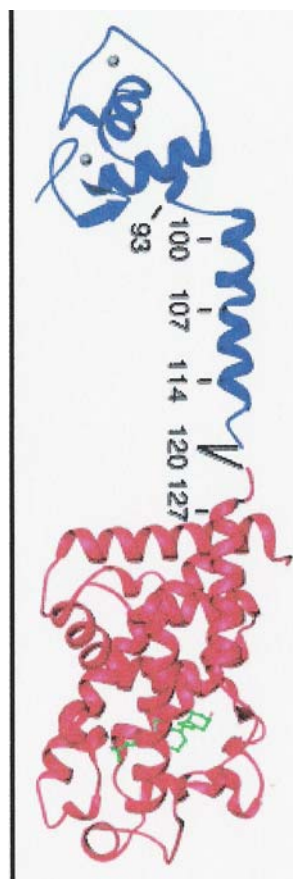
Όπως όλοι οι πυρηνικοί υποδοχείς αποτελείται από 5 περιοχές (domains) A-E, όπως φαίνεται και στην εικόνα 8.10.1. Στο αμινोτελικό άκρο έχει τις περιοχές A/B που αποτελούνται από 20 περίπου αμινοξέα και περιέχουν μία περιοχή ενεργοποίησης AF-1, η οποία είναι ανεξάρτητη από το υπόστρωμα. Η περιοχή δέσμευσης του DNA (C περιοχή) βρίσκεται ανάμεσα στα αμινοξέα 20 και 90 και ακολουθείται από τη hinge περιοχή (D περιοχή) ανάμεσα στα αμινοξέα 90 και 130, η οποία είναι υπεύθυνη για την μεταγραφική ενεργότητα και την πρόσδεση στο DNA. Τέλος η καρβοξυτελική περιοχή είναι η περιοχή δέσμευσης του υποστρώματος (E περιοχή) και βρίσκεται ανάμεσα στα αμινοξέα 130 και 423. Η περιοχή του καρβοξυτελικού άκρου της πρωτεΐνης περιέχει AF-2 περιοχή, μια μικρή πεπτιδική αλληλουχία 25 αμινοξέων, υπεύθυνη για την αλληλεπίδραση με άλλες πρωτεΐνες του μεταγραφικού συμπλέγματος.

Εικόνα 8.10.1: Δομή υποδοχέα βιταμίνης D



Η περιοχή δέσμευσης του DNA (DNA binding domain DBD) περιέχει 8 μόρια κυστεΐνης που σχηματίζουν 2 δάχτυλα ψευδαργύρου με 1 άτομα Zn. Η hinge περιοχή (hinge domain) σχηματίζει μία συνεχή α - έλικα, ενώ η περιοχή δέσμευσης του υποστρώματος (ligand binding domain-LBD) σχηματίζει δευτεροταγή δομή με 12 α - έλικες και ένα μικρό τμήμα β -διαμόρφωσης (εικόνα 8.10.2). [154,155].

Εικόνα 8.10.2: Κρυσταλλική δομή υποδοχέα βιταμίνης D



Περιοχή δέσμευσης DNA
(DNA binding domain)

Hinge περιοχή
(Hinge domain)

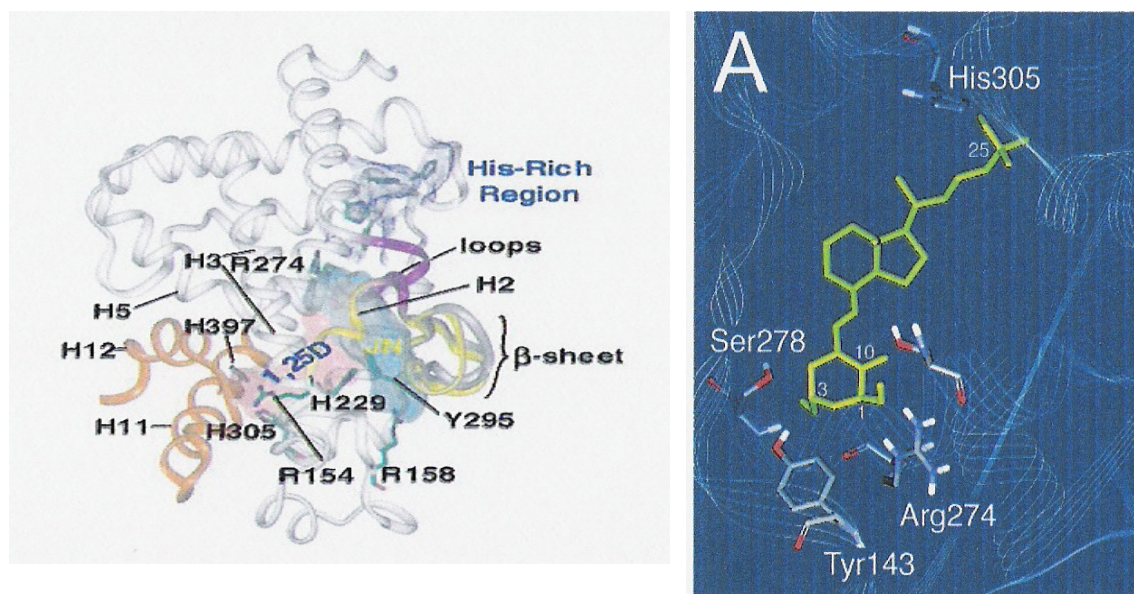
Περιοχή δέσμευσης
υποστρώματος
(ligand binding domain)

Ο υποδοχέας της βιταμίνης D αναγνωρίζει πολλούς από τους μεταβολίτες της βιταμίνης D, αλλά η συγγένεια της 1,25 (OH)₂ D για τον υποδοχέα αυτόν είναι περίπου 1000 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τη συγγένεια της 25(OH) D. Υποδοχείς της βιταμίνης D υπάρχουν έχουν εντοπιστεί στο έντερο, στα οστά, στα νεφρά, στους μύες, στην καρδιά, τον εγκέφαλο, το πάγκρεας, το στομάχι, το δέρμα, τους γονάδες, στα ενεργοποιημένα T και B λεμφοκύτταρα, στα καρκινικά κύτταρα κ.α. [8].

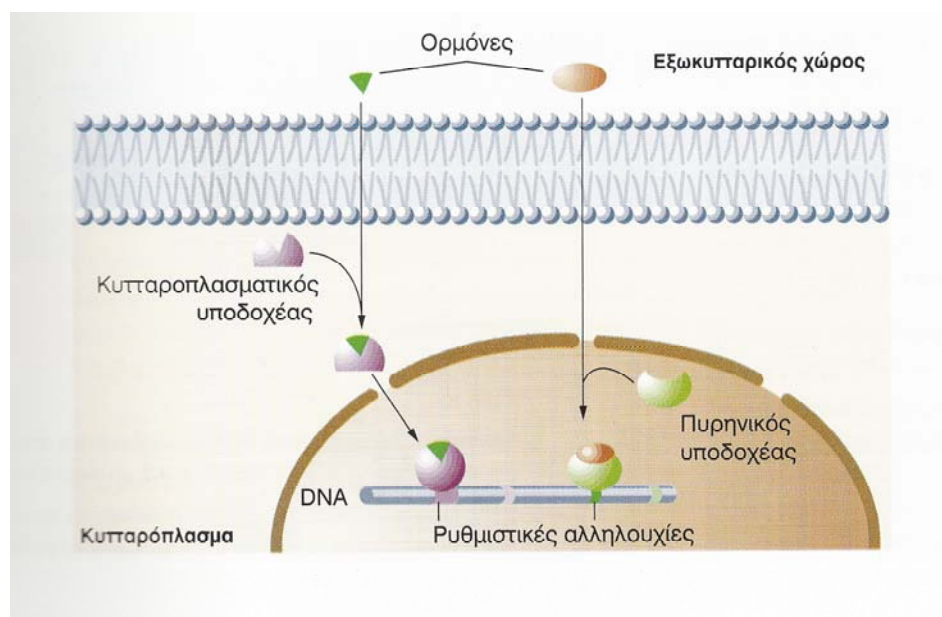
8.10.2. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Αφού $1^{\alpha},25$ (OH) $_2$ D $_3$ συνδεθεί ανάμεσα στις έλικες H11-H12 του υποδοχέα της βιταμίνης D (εικόνα 8.10.3), αλλάζει η δομή του VDR και σχηματίζει ετεροδιμερές σύμπλοκο με τον υποδοχέα του ρετινοϊκού οξέος X (retinoic X receptor, PXR). Το σύμπλοκο VDR-RXR συνδέεται στη συνέχεια, μέσω της περιοχής δέσμησης του DNA του VDR (DBD) σε ειδικά για τη βιταμίνη D στοιχεία (vitamin D response elements- VDREs), που βρίσκονται στους υποκινητές των γονιδίων στόχων της βιταμίνης. έτσι ρυθμίζει άμεσα το ρυθμό μεταγραφής των γονιδίων αυτών και διεγείρει ή καταστέλλει τη μεταγραφή συγκεκριμένων γονιδίων. Επομένως πολλές από τις δράσεις της βιταμίνης D σχετίζονται με τη σύνθεση νέου RNA και πρωτεϊνών. που δρα ως μεταγραφικός παράγοντας μετά από πρόσδεση με τη βιολογικά ενεργό μορφή της βιταμίνης D [156,157].

Εικόνα 8.10.3.: Σύμπλοκο βιταμίνης D – υποδοχέα βιταμίνης D



Εικόνα 8.10.4: Δράση του υποδοχέα της βιταμίνης D



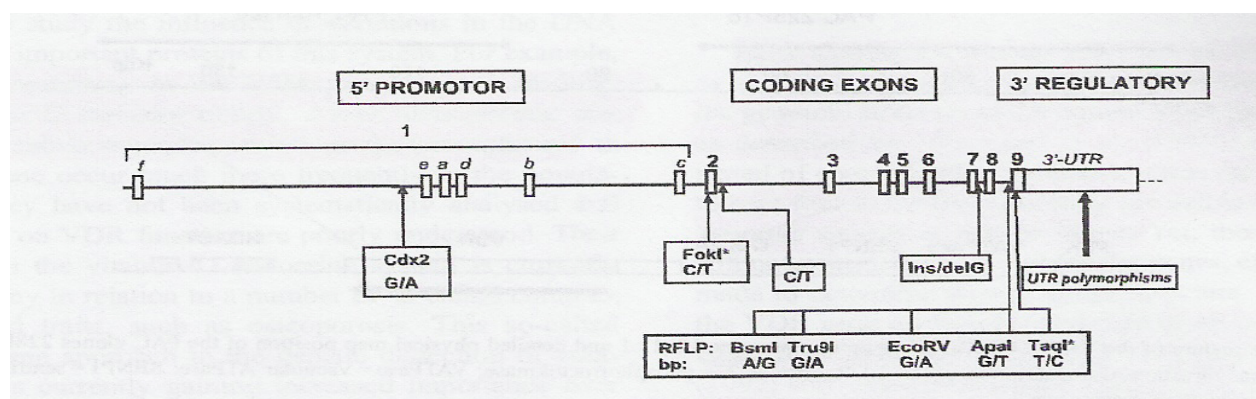
8.10.3. ΓΟΝΙΔΙΟ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D (Vitamin D receptor gene, VDR gene)

Το γονίδιο του υποδοχέα της βιταμίνης D κλωνοποιήθηκε για πρώτη φορά από τους Baker et al, βρίσκεται στο μακρύ βραχίονα q του 12^{ου} χρωμοσώματος, στη θέση 12q13 και βρίσκεται μετά το γονίδιο του τύπου II κολλαγόνου α-1 (COL2A1). Το γονίδιο του υποδοχέα της βιταμίνης D στον άνθρωπο έχει μήκος 75 kb, αποτελείται από 11 εξόνια και 8 παρεμβαλλόμενα ιντρόνια. Τα τρία εξόνια (1a, 1b, 1c) βρίσκονται στο 5' της μη κωδικοποιούσας αλληλουχίας και 8 εξόνια (2-9) κωδικοποιούν το δομικό τμήμα της πρωτεΐνης. Ο υποκινητής του γονιδίου χαρακτηρίζεται από μεγάλο μέγεθος, την απουσία της TATA αλληλουχίας. Είναι όμως πλούσιος σε κυτοσίνη και γουανίνη και περιέχει πιθανές θέσεις πρόσδεσης για τον SP1 και άλλους μεταγραφικούς παράγοντες. Και κατευθύνει την μεταγραφή τουλάχιστον 3 διαφορετικών ειδών mRNA που προκύπτουν από εναλλακτικό μάτισμα των 5' μη κωδικοποιώντων εξονίων. Δομικά, αυτό το γονίδιο συνδέεται με γονίδια υποδοχέων άλλων στεροειδών ορμονών, π.χ. αυτό του θυρεοειδούς και του υποδοχέα των οιστρογόνων [158,159]

8.10.4. ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί τουλάχιστον 100 πολυμορφισμοί στο γονίδιο του υποδοχέα του VDR και οι περισσότεροι εμφανίζονται σε ρυθμιστικές περιοχές παρά σε κωδικοποιώντα εξόνια. Το γονίδιο του υποδοχέα της βιταμίνης D, VDR, είναι το πιο μελετημένο γονίδιο, σχετικά με την οστεοπόρωση και μάλιστα σύμφωνα με τους Morrison et al συνιστούν το 75% της γενετικής επίδρασης στην οστική πυκνότητα. Οι πιο συχνοί πολυμορφισμοί απεικονίζονται στην εικόνα 8.10.5. Οι πολυμορφισμοί που έχουν αναφερθεί πιο συχνά στη βιβλιογραφία μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (single-nucleotide polymorphisms SNP)

Εικόνα 8.10.5. Πολυμορφισμοί του γονιδίου του υποδοχέα της βιταμίνης D



Πολυμορφισμοί του υποκινητή: Ένας πολυμορφισμός που έχει μελετηθεί είναι ο Cdx2 και είναι μία αλλαγή γουανίνης σε κυτοσίνη στην 1ε περιοχή του υποκινητή του γονιδίου, η οποία θεωρείται υπεύθυνη για την μεταγραφή του VDR στο έντερο και φαίνεται να επηρεάζει την απορρόφηση του ασβεστίου. Συγκεκριμένα το A αλληλίο θεωρείται ότι αυξάνει την έκφραση του VDR και έτσι αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου, οδηγώντας πιθανόν και σε αυξημένη οστική πυκνότητα. Επιπλέον, η ύπαρξη αυτού του πολυμορφισμού έχει συσχετιστεί με μειωμένη συχνότητα οστεοπορωτικών καταγμάτων σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η συχνότητα του A αλληλίου ποικίλει από 19% σε Καυκάσιους πληθυσμούς σε 74% σε Αφρικανικούς πληθυσμούς. [159, 160].

Πολυμορφισμοί σε θέσεις εξονίων: Ένας άλλος πολυμορφισμός έχει εντοπιστεί στο εξόνιο 2 του γονιδίου του υποδοχέα, συνίσταται σε αλλαγή της θυμίνης σε κυτοσίνη (T→C), αναγνωρίζεται από ένζυμο Fok I και οδηγεί σε εναλλακτικό μεταφραστικό

κωδικόνια έναρξης, προκαλώντας τελικά την παραγωγή μικρότερης πρωτεΐνης κατά τρία αμινοξέα. (το κωδικόνιο έναρξης μετατρέπεται από ATG σε ACG, με αποτέλεσμα η έναρξη μετάφρασης να αρχίζει 9 bp μετά). Το αλλήλιο F (απουσία θέσης αναγνώρισης από το Fok I → μικρότερη πρωτεΐνη) και f (παρουσία θέσης αναγνώρισης από το Fok I) έχουν συσχετιστεί από πολλούς ερευνητές με την οστική πυκνότητα σε άντρες και γυναίκες. Το F αλλήλιο φαίνεται να δρα προστατευτικά στην οστική πυκνότητα και υποστηρίζεται ότι η μικρότερη πρωτεΐνη VDR που προκύπτει είναι περισσότερο δραστική [161].

Στο 9^ο εξόνιο έχει ταυτοποιηθεί ένας συνώνυμος πολυμορφισμός, ο οποίος δεν αλλάζει την αμινοξική αλληλουχία της μεταφραζόμενης πρωτεΐνης και αναγνωρίζεται από το ένζυμο TaqI. Πρόκειται για αλλαγή της θυμίνης, στο νουκλεοτίδιο 1055, σε κυτοσίνη (C→T) που οδηγεί σε συνώνυμο κωδικόνιο και το αμινοξύ ισολευκίνη δεν μεταβάλλεται στην αμινοξική ακολουθία της πρωτεΐνης. Το t αλλήλιο (απουσία της θέσης αναγνώρισης από το TaqI έχει συσχετιστεί με μειωμένη οστική πυκνότητα [162].

Πολυμορφισμοί σε ιντρόνια: στο 8^ο ιντρόνιο, έχουν ταυτοποιηθεί δύο μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί που αναγνωρίζονται από τα ένζυμα περιορισμού BsmI (A→G), ApaI (G→T). Ο πολυμορφισμός BsmI, θα αναλυθεί στη συνέχεια. Το αλλήλιο A (απουσία αναγνώρισης από το ένζυμο ApaI) έχει συσχετιστεί με μειωμένη οστική πυκνότητα, ενώ ο αα γονότυπος που δρά προστατευτική στην οστική πυκνότητα βρίσκεται σε συχνότητες 48% σε Κινέζικο πληθυσμό και 23% σε Καυκάσιους [163]. Αυτοί οι πολυμορφισμοί έχουν συσχετιστεί με την οστική πυκνότητα σε ορισμένους πληθυσμούς, ενώ σε άλλους όχι. Περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D μπορούν να τροποποιήσουν τις επιδράσεις των αλληλίων VDR στο μεταβολισμό του ασβεστίου. Υποστηρίζεται ότι οι πολυμορφισμοί σε θέσεις εσονίων μπορεί να μεταβάλλουν τη μεταγραφική δραστηριότητα οδηγώντας σε διαφορετικά επίπεδα m-RNA.

Επειδή οι θέσεις των πολυμορφισμών BsmI, ApaI και TaqI βρίσκονται πολύ κοντά στο γονίδιο VDR, ερευνητές μελέτησαν τους συνδυασμένους απλότυπους και την επίδρασή τους στην οστική πυκνότητα. Συγκεκριμένα ο απλότυπος bAT έχει συσχετιστεί με μειωμένη οστική πυκνότητα σε άντρες [164].

Πολυμορφισμοί στην 3' αμετάφραστη περιοχή του γονιδίου: Σε αυτή την περιοχή εμφανίζονται κυρίως οι πολυμορφισμοί μεγέθους ή «εν σειρά επαναλήψεις ποικίλου αριθμού» (variable number of tandem repeats). Είναι πολυμορφισμοί που δημιουργούνται από την παρουσία μικρών αλληλουχιών και δημιουργούνται από την παρουσία μικρών

αλληλουχιών, οι οποίες επαναλαμβάνονται πολλές φορές εν σειρά και είναι τοποθετημένες η μία μετά την άλλη, έτσι ώστε το τέλος της μίας να ακολουθεί την αρχή της επόμενης. Συνολικά πάνω από δέκα διαφορετικές αλληλουχίες, οι οποίες περιέχουν έναν poly(A) πολυμορφισμό. Οι πολυμορφισμοί αυτοί μπορεί να έχουν σημαντικό ρόλο, αφού η 3' αμετάφραστη περιοχή επηρεάζει τη σταθερότητα του m-RNA [165].

8.10.5 ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ BsmI ΣΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ- ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ ΣΕ ΑΝΤΡΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ- ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Ο πολυμορφισμός αυτός εντοπίζεται στο 8^ο ιντρόνιο του υποδοχέα VDR και αναγνωρίζεται από το ένζυμο περιορισμού BsmI. Πρόκειται για μία αλλαγή γουανίνης σε αδενίνη (G→A), που όμως δεν προκαλεί καμία αλλαγή στην αμινοξική αλληλουχία της πρωτεΐνης του υποδοχέα της βιταμίνης D. Η απουσία της θέσης αναγνώρισης από το BsmI περιγράφεται από το B αλλήλιο, ενώ η παρουσία της θέσης αναγνώρισης περιγράφεται από το b αλλήλιο. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι δεν είναι πάντα το ίδιο αλλήλιο αυτό που επιδρά αρνητικά στις οστικές παραμέτρους στη βιβλιογραφία. Συγκεκριμένα, άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι το B αλλήλιο είναι αυτό που συσχετίζεται με χαμηλή οστική πυκνότητα, άλλοι δεν βρίσκουν καμία συσχέτιση ενώ κάποιοι άλλοι δείχνουν ακόμη και το αντίθετο αποτέλεσμα, ότι δηλαδή ότι το αλλήλιο που συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο είναι το b [165]. Γενικότερα το B αλλήλιο φαίνεται να έχει πολύ μικρή επίπτωση σε Κινέζικους πληθυσμούς, ενώ η συχνότητα εμφάνισής του αυξάνεται στους Καυκάσιους πληθυσμούς.

Αν και ο πολυμορφισμός αυτός έχει μελετηθεί εκτεταμένα σε γυναίκες και κυρίως σε μετεμηνοπαυσιακές, η επίδρασή του στους άντρες δεν διερευνηθεί εκτενώς. Όσες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί έχουν μελετήσει την επίδραση του BsmI είτε στην οστική πυκνότητα είτε στην συχνότητα οστεοπορωτικών καταγμάτων ή στους δείκτες οστικού μεταβολισμού. Επιπλέον, κάποιοι ερευνητές έχουν μελετήσει την επίδραση του BsmI σε παράγοντες που επηρεάζουν έμμεσα την οστική πυκνότητα και τον κίνδυνο οστεοπόρωσης π.χ. το σωματικό ύψος ή την απορρόφηση ασβεστίου.

Τέλος κάποια ομάδα ερευνητών υποστηρίζει ότι ο γονότυπος επηρεάζει την επίτευξη της μέγιστης οστικής μάζας στους νέους και χάνει την επίδρασή του στους ηλικιωμένους, ενώ άλλοι, αντίθετα, υποστηρίζουν ότι ο BsmI πολυμορφισμός επηρεάζει

το ρυθμό οστικής απώλειας και η επίδραση του στη νέα ηλικία χάνεται λόγω της επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων [102].

ο **Συσχέτιση πολυμορφισμού BsmI και οστικής πυκνότητας:**

Παλιότερη έρευνα των Need et al (1996) σε 146 υγιείς αυστραλούς άντρες ηλικίας 20-83 ετών έδειξε ότι οι άντρες < 50 ετών με γονότυπο BB είχαν μικρότερη οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη, το ισχίο και το αντιβράχιο σε σχέση με τους άλλους γονότυπους. Πιο ειδικά, τα άτομα με το BB γονότυπο είχαν κατά 7% μικρότερη από την αντίστοιχη των αντρών με γονότυπους Bb και bb [166].

Το 1999 οι Guardiola et al, μελέτησαν την συσχέτιση του BsmI πολυμορφισμού του VDR και της οστικής απώλειας σε 55 Ισπανούς άντρες, ηλικίας 48 ετών κατά μέσο όρο, που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο γονότυπος του VDR επηρεάζει το ρυθμό οστικής απώλειας. Συγκεκριμένα τα άτομα με το B αλληλίο υπέστησαν μεγαλύτερη οστική απώλεια στη σπονδυλική στήλη σε σχέση με τα άτομα με το bb γονότυπο. Η κατανομή των γονότυπων ήταν BB 13%, Bb 47% και bb 40% [167].

Οι McGuigan et al (2002), σε καυκάσιο πληθυσμό 460 αντρών και γυναικών 22 ετών (μέσος όρος) έδειξαν ότι τα άτομα με γονότυπο bb είχαν μεγαλύτερη οστική πυκνότητα σε σχέση με τα άτομα με γονότυπο Bb και BB, και υποστήριξαν ότι ο πολυμορφισμός αυτός εξηγεί το 14% της διακύμανσης της μέγιστης οστικής πυκνότητας . [103].

Ομοίως και οι Otsuki et al (2004), σε Ιαπωνέζικο υγιή πληθυσμό 53 ατόμων (ηλικίας 20,8 ετών κατά μέσο όρο) κατόρθωσαν να δείξουν μία τάση συσχέτισης του πολυμορφισμού BsmI του VDR με την οστική πυκνότητα και συγκεκριμένα ότι το B αλληλίο είχε την τάση να συσχετιστεί με χαμηλότερη οστική πυκνότητα . Υποστηρίζουν δε ότι ίσως δύο ή περισσότεροι πολυμορφισμοί να επηρεάζουν την οστική πυκνότητα και όχι μόνο ένας [168].

Οι Lau et al (1999), σε κινέζικο πληθυσμό 237 αντρών και γυναικών ηλικίας 70-79 ετών δεν βρήκαν καμία συσχέτιση ανάμεσα στο γονότυπο VDR (BsmI) και την οστική πυκνότητα στους άντρες και υποστήριξαν ότι ίσως ο γονότυπος να επηρεάζει την επίτευξη της κορυφαίας οστικής πυκνότητας στους νέους και όχι την οστική απώλεια στους ηλικιωμένους. Αξιοσημείωτο είναι όμως ότι δεν υπήρχε κανένας άντρας με BB γονότυπο και ίσως και σε αυτό να οφείλεται η χαμηλή επίπτωση

ισχιακών καταγμάτων στους άντρες στους Κινέζους. Η κατανομή του γονότυπου ήταν Bb 73.3% και bb 73.9 % [113].

Ομοίως με τους Lau et al, οι Braga et al (2002), μετά από μελέτη της επίδρασης του γονότυπου του VDR σε 253 ιταλούς άντρες ηλικίας 20-83 ετών υποστήριξαν την έλλειψη συσχέτισης του πολυμορφισμού του BsmI και της οστικής πυκνότητας και δεικτών του οστικού μεταβολισμού. Η κατανομή των γονότυπων σε αυτό τον πληθυσμό ήταν: BB 21,7%, Bb 47% και bb 31.2% [147].

Ομοίως με τους Braga et al, τον ίδιο χρόνο, οι Eckstein et al (2002) δεν κατόρθωσαν να συσχετίσουν είτε το B είτε το b αλληλίο με την οστική πυκνότητα σε 48 Ισραηλινούς άντρες. Η κατανομή των γονότυπων ανάμεσα στους άντρες με χαμηλή οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη ή το ισχίο ήταν BB 29,2%, Bb 43.9% bb 26.8% [169].

Σε αντίθετα αποτελέσματα οδηγήθηκαν όμως οι Rubello et al (2005), οι οποίοι διερεύνησαν την επίδραση του πολυμορφισμού BsmI και της οστικής απώλειας 75 ασθενών (50 αντρών, 25 γυναικών ηλικίας 47 ετών κατά μέσο όρο) μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Πιο ειδικά οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι το b αλληλίο συσχετίστηκε με μεγαλύτερο ρυθμό οστικής απώλειας και μικρότερη οστική πυκνότητα, ενώ αντίθετα το B αλληλίο φάνηκε να δρα προστατευτικά. Η πιθανή ερμηνεία που αποδόθηκε είναι ότι τα άτομα με bb γονότυπο είχαν μικρότερη μεταγραφική ενεργότητα ή σταθερότητα του mRNA του VDR, γεγονός που μπορεί να επηρεάζει την επίδραση της βιταμίνης D στους παραθυρεοειδείς αδένες και να οδηγεί σε υπερπαραθυρεοειδισμό και τελικά σε αύξηση της οστικής απώλειας. Η κατανομή του γονότυπου ήταν BB 17.3 %, Bb 40% και bb 42.7% [170].

Πρόσφατα οι Remes et al, σε πληθυσμό 140 Φιλανδών ανδρών ηλικίας 50-60ετών, έδειξαν κάποια τάση συσχέτισης του B αλληλίου με αυξημένη οστική πυκνότητα στον αυχένα του μηριαίου οστού. Επίσης οι άντρες με γονότυπο BB και Bb είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ύψος από τους άντρες με γονότυπο bb. Οι συγκεκριμένοι ερευνητές αποδίδουν το αντιφατικό με τους άλλους ερευνητές πόρισμα στο ότι ο γονότυπος του VDR μπορεί να επηρεάζεται είτε από κάποια άλλα γονίδια είτε από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως διατροφικούς παράγοντες, κατανάλωση καφεΐνης, αλκοόλ, φυσική δραστηριότητα, είτε από ορμονικούς παράγοντες. Η κατανομή των γονότυπων ήταν BB 7.9%, Bb 45.7% και bb 46.5% [171].

- ο **Συσχέτιση πολυμορφισμού BsmI και ανθρωπομετρικών δεικτών:** Οι Lorentzon et al (2000), μελέτησαν τον πολυμορφισμό BsmI σε σουηδικό πληθυσμό 90 αγοριών ηλικίας 17 ετών (μέσος όρος) και έδειξαν ότι ο γονότυπος επηρεάζει το ύψος κατά τη γέννηση, την ανάπτυξη και το ύψος κατά την ενήλικη ζωή. Συγκεκριμένα, τα αγόρια με το BB γονότυπο είχαν μικρότερο ύψος κατά τη γέννηση, μειωμένη ανάπτυξη μέχρι την εφηβεία και μειωμένο ύψος κατά την ενήλικη ζωή σε σχέση με τα αγόρια που είχαν το bb γονότυπο. Η κατανομή του πληθυσμού στους διάφορους γονότυπους ήταν BB14,4%, Bb 44,4% και bb 41,1% [11].

Πρόσφατη μελέτη των Xiong et al σε 1873 Καυκάσιους άντρες και γυναίκες έδειξε ότι τα άτομα με απλότυπο bT έχουν μεγαλύτερο ύψος αν και η συσχέτιση αυτή ήταν πιο ισχυρή για τις γυναίκες απ' ό,τι στους άντρες [172]. Η έρευνα των Van der Sluis et al (2003) σε πληθυσμό 142 αγοριών και κοριτσιών ηλικίας 4.3-19.9 ετών έδειξε, επίσης, ότι το αλληλίο b συσχετίζεται με αυξημένο ύψος και αυξημένο πλάτος σπονδυλικών σωμάτων, υποστηρίζοντας ότι ο γονότυπος του VDR επηρεάζει την οστική πυκνότητα, μέσω της επίδρασής του σε χαρακτηριστικά του σκελετού όπως το ύψος και το οστικό μέγεθος [173].

- ο **Συσχέτιση πολυμορφισμού BsmI και οστεοπορωτικών καταγμάτων:**

Οι Langdahl et al, μελέτησαν την επίδραση του πολυμορφισμού BsmI σε 30 οστεοπορωτικούς άντρες ηλικίας 55.7 ετών και 73 υγιών αντρών ηλικίας 51.1 ετών στην οστική πυκνότητα και τον κίνδυνο πρόσκλησης οστεοπορωτικών καταγμάτων. Η έρευνα έδειξε αυξημένη επίπτωση του B αλληλίου στους οστεοπορωτικούς άντρες, ενώ ο bb γονότυπος ήταν λιγότερο συχνός σε αυτή την ομάδα. Συμπερασματικά, οι ερευνητές έδειξαν μία τάση συσχέτισης του B αλληλίου με μειωμένη οστική πυκνότητα και την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων. [174].

Σε αντίθετα αποτελέσματα κατέληξαν όμως οι Alvarez-Hernandez et al (2003) μετά από έρευνα σε 156 Ισπανούς άντρες 50 άνω των 50 ετών. Συγκεκριμένα, παρόλο που ο πολυμορφισμός BsmI από μόνος του δεν φάνηκε να επιδρά στην επίπτωση καταγμάτων, ο συνδυασμένος απλότυπος bAT συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση οστεοπορωτικών καταγμάτων [164].

- ο **Συσχέτιση πολυμορφισμού BsmI και απορρόφηση ασβεστίου:** Οι Kiel et al (1997) μελέτησαν την επίδραση του BsmI πολυμορφισμού του VDR σε 328 άντρες και γυναίκες ηλικίας 69-90ετών και σε 94 άντρες και γυναίκες ηλικίας 18-68 ετών, στην απορρόφηση του ασβεστίου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας ο γονότυπος bb επηρεάζει την εντερική απορρόφηση ασβεστίου και η

διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου συσχετίστηκε θετικά με την οστική πυκνότητας μόνο στην ομάδα των ατόμων με το bb γονότυπο. Η επίδραση αυτή ήταν μεγαλύτερη στους νέους απ' ότι στους ηλικιωμένους, υποδηλώνοντας ότι ίσως με την αύξηση της ηλικίας η συσχέτιση του γονότυπου του VDR να μην είναι εμφανής. Φαίνεται, λοιπόν, ότι ο γονότυπος bb έχει μεγαλύτερη ανταπόκριση στη διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου και αυτό έχει μεγάλη σημασία, γιατί ίσως άτομα με γονότυπους BB ή Bb να μην έχουν επαρκή ανταπόκριση σε θεραπεία με συμπληρώματα ασβεστίου [175].

8.11 ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΤΗΣ ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗΣ (CALCITONIN RECEPTOR, CTR)

8.11.1. ΔΟΜΗ

Ο υποδοχέας της καλσιτονίνης είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη (διαπερνά επτά φορές την πλασματική μεμβράνη), που περιέχει 490 αμινοξέα, και έχει μοριακό βάρος 57.303 Kda. Η δομή της ανθρώπινης πρωτεΐνης έχει κατά 73% παρόμοια αλληλουχία αμινοξέων με αυτή του χοίρου και διαφέρουν στην εισαγωγή 16 αμινοξέων ανάμεσα στον πρώτο και δεύτερο διαμεμβρανικό τομέα [176].

Ανήκει στην τάξη II της οικογένειας των υποδοχέων, στους οποίους δεσμεύονται G-πρωτεΐνες [8]. (εικόνα 8.11.1). Οι G-πρωτεΐνες είναι μία υπεροικογένεια πρωτεϊνών που χαρακτηρίζεται από την ικανότητα των μελών της να δεσμεύουν GTP, απαντούν στην κυτταροπλασματική πλευρά και συνδέονται με την πλασματική μεμβράνη ομοιοπολικά διαμέσου λιπιδίων αλυσίδων. Οι υποδοχείς και οι G-πρωτεΐνες απαντούν σε διαφορετικές ισομορφές, με διαφορετική συγγένεια για τα μηνυματοφόρα μόρια (στη συγκεκριμένη περίπτωση την καλσιτονίνη), τις G-πρωτεΐνες, καθώς και τους τελεστές [177].

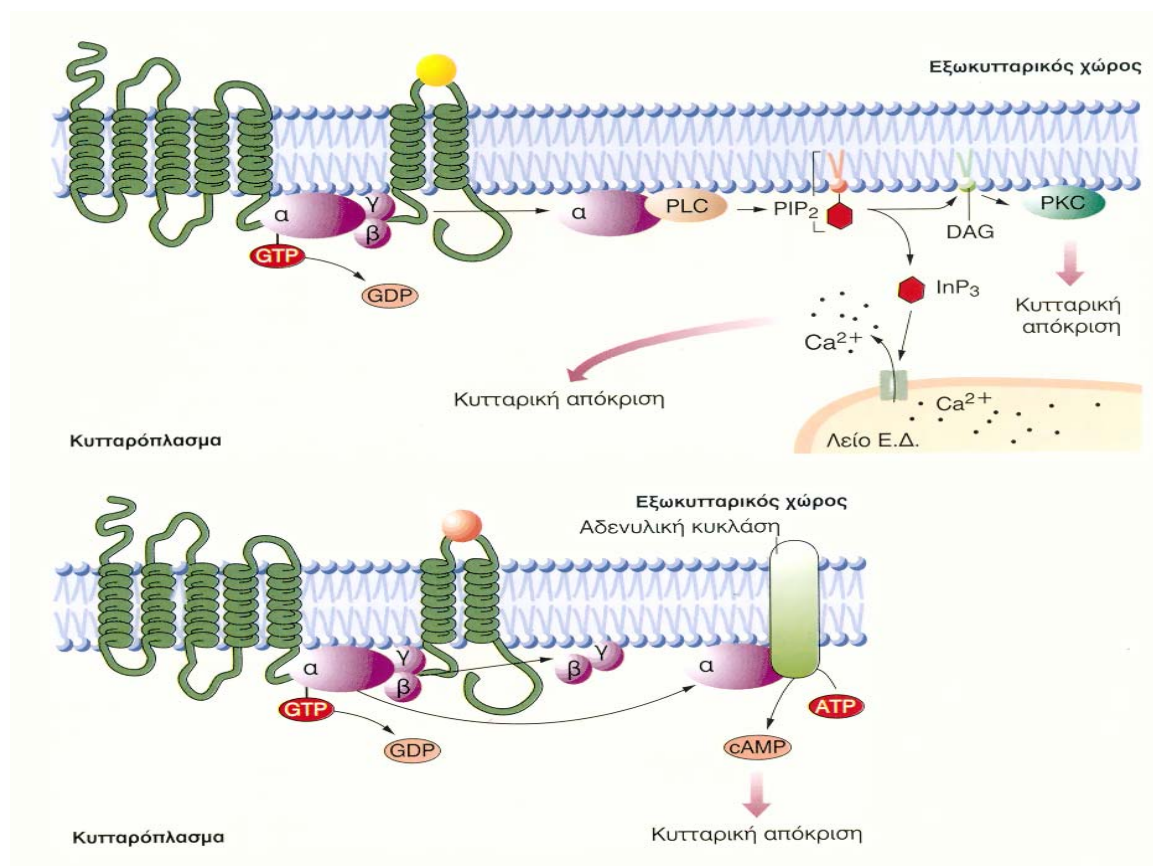
Υποδοχείς της καλσιτονίνης εντοπίζονται κυρίως στα οστά (οστεοκλάστες). Υπάρχουν περίπου 1 εκατομμύριο υποδοχείς σε κάθε οστεοκλάστη [178]. Υποδοχείς της καλσιτονίνης υπάρχουν και στα νεφρά, αλλά έχουν βρεθεί και σε κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος, στους σκελετικούς μύες, στα λεμφοκύτταρα, στον πλακούντα, στους όρχεις, στα ωάρια και σε κακοήγη κύτταρα, στα οποία η λειτουργία της καλσιτονίνης είναι συχνά άγνωστη [179]. Η κλωνοποίηση του γονιδίου του υποδοχέα της καλσιτονίνης και του cDNA αποκάλυψε την ύπαρξη διαφορετικών μορφών mRNA που οδηγούν σε διαφορετικές μορφές του υποδοχέα και αναλύονται σε επόμενη παράγραφο.

8.11.2. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Οι υποδοχείς της κασιτονίνης δεσμεύουν με υψηλή τάση σύνδεσης την καλιτονίνη και η σύνδεση αυτή προκαλεί ενεργοποίηση της G-πρωτεΐνης, που όπως προαναφέρθηκε συνδέεται στον τελευταίο, και την συνεπακόλουθη αλληλεπίδραση με τους στόχους της. πρωτεΐνες- στόχοι για τις G-πρωτεΐνες είναι η αδενυλική κυκλάση, που είναι υπεύθυνη για την παραγωγή cAMP, και η φωσφολιπάση C, που είναι υπεύθυνη για την παραγωγή της τριφωσφορικής ινοσιτόλης (IP_3) και της διακυλογλυκερόλης (DAG) (εικόνα 8.11.1) [177].

Η παραγωγή cAMP, IP_3 και DAG οδηγούν στην ενεργοποίηση σειράς ενζύμων που τελικό αποτέλεσμα έχουν α) την ακινητοποίηση των οστεοκλαστών, απομάκρυνσή τους από οστική επιφάνεια (στην οποία πραγματοποιείται η απορρόφηση του οστού) και επομένως ελάττωση της δραστηριότητάς τους και β) την παρεμπόδιση του σχηματισμού νέων οστεοκλαστών [180].

Εικόνα 8.11.1: Δομή και λειτουργία του υποδοχέα της καλιτονίνης.



8.11.3. ΓΟΝΙΔΙΟ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΗΣ ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗΣ (CTR gene).

Το γονίδιο του υποδοχέα της καλσιτονίνης εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 7q21 και η έκφρασή του οδηγεί στην παραγωγή του μορίου του υποδοχέα της καλσιτονίνης. Αποτελείται από πολλαπλά εξόνια και από μακρά εσόνια, τα οποία αποκόπτονται με τη διαδικασία του ματίσματος. Η αρχική κλωνοποίηση του cDNA του γονιδίου του υποδοχέα της καλσιτονίνης αναφέρθηκε το 1991 από τους Lin et al και προήλθε από νεφρικά κύτταρα χοίρου (LLC-PK1). Το 1992 οι Gorn et al κλωνοποίησαν το cDNA του ανθρώπινου γονιδίου του υποδοχέα της καλσιτονίνης από νεοπλασματικά κύτταρα των ωοθηκών (BIN-67). Η εκφραζόμενη πρωτεΐνη έδειξε υψηλή τάση δέσμευσης για την ανθρώπινη καλσιτονίνη και την καλσιτονίνη του σολομού. Το 1994 κλωνοποιήθηκε το γονίδιο του CTR από μυελώδη νεοπλασματικά κύτταρα του θυρεοειδούς (TT). Ωστόσο, η κλωνοποίηση του γονιδίου CTR από ανθρώπινους οστεοκλάστες δεν έχει αναφερθεί, πιθανόν λόγω της δυσκολίας στην απομόνωση και διατήρηση οστεοκλαστών [176,181]. Το 1995 οι Gorn et al κλωνοποίησαν και εντόπισαν δύο διαφορετικά cDNA του γονιδίου CTR από νεοπλασματικά γιγαντοκύτταρα του οστού (GCT).

Υπάρχουν τουλάχιστον 5 ισομορφές που προκύπτουν από εναλλακτικό μάτισμα του πρόδρομου mRNA του υποδοχέα της καλσιτονίνης. Οι ισομορφές αυτές εμφανίζουν διαφορετική ανταπόκριση στην ορμόνη. Θεωρείται πιθανό ότι η διαφορετική έκφραση των ισομορφών αυτών αποτελεί μηχανισμό ρύθμισης της βιολογικής απόκρισης στην καλσιτονίνη. Επίσης η ύπαρξη ισομορφών μπορεί να ερμηνεύσει το διαφορετικό βαθμό ανταπόκρισης στην καλσιτονίνη σε άτομα με ασθένειες υψηλού οστικού μεταβολισμού και οστικής απώλειας.

Δύο ισομορφές έχουν περιγραφεί αναλυτικά. Οι δύο αυτές διαφορετικές ισομορφές προκύπτουν από το εναλλακτικό μάτισμα (alternative splicing) του εξονίου 8 στο γονίδιο CTR που βρίσκεται περίπου 6400 bp από το προηγούμενο εξόνιο και 1100 bp από το επόμενο εξόνιο. Το μάτισμα αυτό οδηγεί σε δύο προϊόντα που διαφέρουν κατά 48 νουκλεοτίδια και οι πρωτεΐνες που παράγονται περιέχουν ή όχι μία αλληλουχία 16 αμινοξέων στην πρώτη ενδοκυτταρική θηλιά τους [182,183] και διαφέρουν ως προς τις ιδιότητές τους ως σήματα μέσα στο κύτταρο.

Η πρώτη ισομορφή του ανθρώπινου υποδοχέα της καλσιτονίνης (hCTR1 ή GC10), η οποία περιέχει την αλληλουχία των 16 αμινοξέων, έχει μεγαλύτερη τάση δέσμευσης για την καλσιτονίνη σολομού σε σχέση με την ισομορφή hCTR2 ή GC2, στην οποία απουσιάζει η αλληλουχία. Ωστόσο η hCTR2 προκαλεί πιο δραστική ανταπόκριση στην ανθρώπινη καλσιτονίνη (hCT) και την καλσιτονίνη σολομού (sCT) [183]. Και οι δύο

ισομορφές διεγείρουν την οδό της αδενυλικής κυκλάσης, ενώ μόνο η ισομορφή hCTR2 διεγείρει και την οδό της φωσφολιπάσης C.

Σε μία έρευνα η hCTR2 ισομορφή του υποδοχέα της καλσιτονίνης συναντάται σε μεγαλύτερη συχνότητα σε ένα γαλλικό πληθυσμό συγκριτικά με την hCTR1 ισομορφή. Οι γυναίκες που είχαν την hCTR2 χαρακτηρίζονταν από μικρότερα επίπεδα δεικτών οστικής παραγωγής και απορρόφησης, υποδεικνύοντας ότι η hCTR2 ισομορφή είναι βιολογικά πιο ισχυρή από την hCTR1 και συσχετίζεται με περισσότερο αποτελεσματική αναστολή της οστικής απορρόφησης όταν αλληλεπιδρά με την καλσιτονίνη[8].

Υπάρχει ακόμα μία ισομορφή που προκύπτει από εναλλακτικό μάτισμα στην ίδια περιοχή. Η παρουσία κωδικόνιου λήξης οδηγεί σε πρόωση λήξης του υποδοχέα στο καρβοξυτελικό άκρο του πρώτου διαμεμβρανικού τομέα [178].

Λίγα είναι γνωστά για τη ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου. Αναφέρεται ότι η καλσιτονίνη μπορεί να αναστείλει την έκφραση του υποδοχέα, τα γλυκοκορτικοειδή διεγείρουν την έκφρασή του, ο παράγοντας διέγερσης των αποικιών των μακροφάγων (M-CSF) και ο πυρηνικός παράγοντας κB (NFκB) ρυθμίζουν την έκφραση και τη λειτουργία των υποδοχέων και τέλος η έκφραση των υποδοχέων στους οστεοκλάστες ρυθμίζεται κατά τη διάρκεια της οστεοκλαστογένεσης [98]

8.11.4. ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΗΣ ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗΣ

Εκτός όμως από τις διάφορες ισομορφές του υποδοχέα της καλσιτονίνης έχουν εντοπιστεί αρκετοί πολυμορφισμοί στο γονίδιο CTR. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε πληθυσμό Καυκάσιων και Αφρο-Αμερικάνων εντοπίστηκαν 11 πολυμορφισμοί. Οι πολυμορφικές θέσεις ήταν ίδιες και στους δύο πληθυσμούς, εμφανίζονταν όμως με διαφορετική συχνότητα (πίνακας)/ Από τους 11 πολυμορφισμούς, 10 οφείλονται σε αλλαγή ενός μόνο νουκλεοτιδίου (Single Nucleotide Polymorphism, SNP). Δύο από αυτούς εντοπίζονται σε κωδικοποιούμενη περιοχή του γονιδίου και μόνο ένας από αυτούς οδηγεί σε αλλαγή αμινοξέος και θα αναλυθεί παρακάτω. Οι υπόλοιποι πολυμορφισμοί δεν έχουν μελετηθεί ιδιαίτερα αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι πολυμορφισμοί σε μη κωδικοποιούμενη περιοχή γονιδίου μπορεί να σχετίζονται με ασθένειες ή η αλληλεπίδραση πολλών SNPs μπορεί να οδηγήσει σε νόσο. Ένας ακόμη πολυμορφισμός που αναγνωρίζεται από το ένζυμο TaqI έχει εντοπιστεί στο γονίδιο αυτό. Οι τρεις

γονότυποι που προκύπτουν από την παρουσία ή απουσία του πολυμορφισμού συσχετίζονται με την οσφυϊκή οστική πυκνότητα, αλλά όχι με την οστική πυκνότητα στο άνω μέρος του μηριαίου οστού.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8.11.1 : πολυμορφισμοί στο γονίδιο CTR

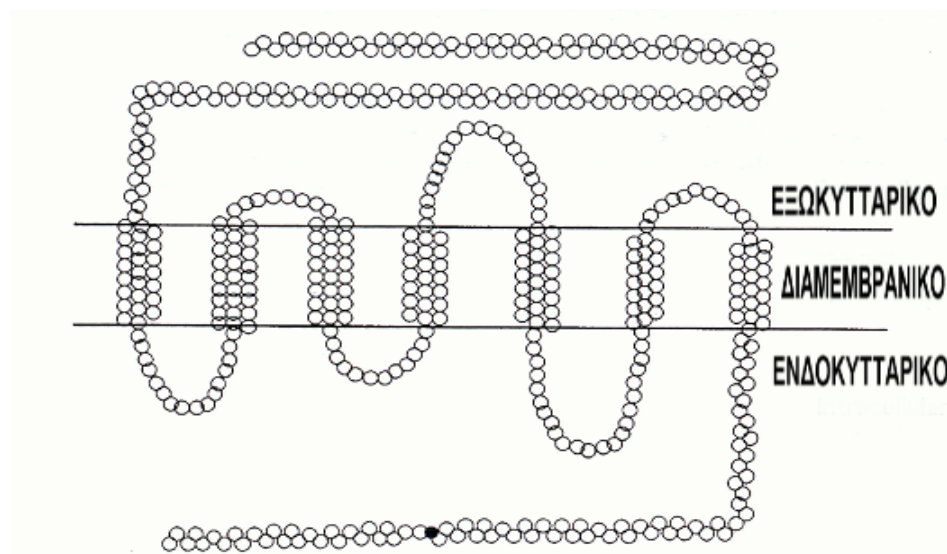
SNPs	Διαφορά αλληλομόρφων	Εντοπισμός	Συχνότητα σε Καυκάσιους	Συχνότητα σε Αφρο-Αμερικάνους(%)
CTR-A(-108)G	A>G	5'UT	25,0	6,25
CTR-A6(-98)A7	A6>A7	5'UT	29,1	5,0
CTR-T(-6)C	T>C	5'UT	41,7	60,4
CTR-A162ntG	A>G	Lys 54 Lys	0	3,3
CTR-A IVS3G	A>G	Εσόνιο 3	46,7	73,3
CTR-T IVS4G	T>G	Εσόνιο 4	0	13,6
CTR-(GTTT) ₃ IVS4 (GTTT) _n	(CTTT) ₃ > (CTTT) _n	Εσόνιο 4	4	12,7
CTR-G IVS7C	G>C	Εσόνιο 7	43,35	60,0
CTR-T2IVS11T1	T2>T1	Εσόνιο 11	50,0	16,7
CTR-CIVS12A	C>A	Εσόνιο 12	23,3	23,3
CTR-T1340nt	T>C	Leu 447 Pro	26,7	63,3

8.11.5 ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ AluI ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΗΣ ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗΣ- ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΑΝΔΡΙΚΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ-ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Το 1996 οι Taboulet et al εντόπισαν στο γαλλικό πληθυσμό ένα μονονουκλεοτιδικό πολυμορφισμό (T→C) στην 3' περιοχή του γονιδίου που οδηγεί σε αλλαγή του αμινοξέος λευκίνη (CTG) σε προλίνη (CCG) στη θέση 447 της πρωτεΐνης, στον τρίτο καρβοξυτελικό τομέα της [184].

Το 1997 οι Taboulet et al περιέγραψαν έναν πολυμορφισμό (T→C) στη θέση 1377 του γονιδίου του υποδοχέα της καλσιτονίνης στον ιαπωνικό πληθυσμό. Ο πολυμορφισμός οδηγεί σε αλλαγή της λευκίνης (TT γονότυπος) σε προλίνη (CC γονότυπος) στη θέση 463 της πεπτιδικής αλυσίδας που περιέχεται στον 4^ο ενδοκυτταρικό τομέα. Ο πολυμορφισμός αναγνωρίζεται από το ένζυμο περιορισμού AluI και η παρουσία του οδηγεί σε απώλεια της θέσης αναγνώρισης του ενζύμου (Το ένζυμο αναγνωρίζει την αλληλουχία AGCT . Η ύπαρξη του πολυμορφισμού μετατρέπει την παραπάνω αλληλουχία του γονιδίου σε AGCC και συνεπώς χάνεται η θέση αναγνώρισης του ενζύμου).Είναι ο ίδιος πολυμορφισμός που είχε περιγράψει και ο Taboulet με τους συνεργάτες του, απλά η διαφορά στην αρίθμηση οφείλεται στο είδος της ισομορφής του υποδοχέα που κλωνοποιήθηκε (απουσία ή παρουσία της αλληλουχίας των 16 αμινοξέων) [185].

Εικόνα 8.11.2. Σχηματική αναπαράσταση του υποδοχέα της καλσιτονίνης. Ο μαύρος κύκλος υποδεικνύει τη θέση του πολυμορφισμού.



Σε πολλές περιπτώσεις γονιδίων, μία και μόνο μετάλλαξη σε γονίδιο υποδοχέα που λειτουργεί με μεσολάβηση G- πρωτεϊνών, οδηγεί σε νόσο. Έτσι θεωρείται πιθανό οι διαφορετικοί γονότυποι για τον πολυμορφισμό αυτό (TT, TC, CC) να οδηγούν σε υποδοχείς που διαφέρουν ως προς την ενδοκυτταρική οδό απόκρισης που διεγείρουν ενδοκυτταρικά και ως προς τη βιολογική τους ενεργότητα [19,184]. Σε πρόσφατη μελέτη φαίνεται πως η ύπαρξη λευκίνης ή προλίνης στη συγκεκριμένη θέση δεν επηρεάζει το σημείο ούτε την τάσης δέσμευσης του υποδοχέα με την καλσιτονίνη. Επίσης δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τη λειτουργικότητα και τη βιολογική ενεργότητα των υποδοχέων στις δύο περιπτώσεις [178]. Παρόλα αυτά από πολλές μελέτες φαίνεται πως οι τρεις γονότυποι που προκύπτουν από αυτόν τον πολυμορφισμό, συσχετίζονται με διαφορές στο σωματικό βάρος [185], την οστική μάζα, την οστική πυκνότητα [185] και τον κίνδυνο καταγμάτων [184].

Τέλος είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι κάποιοι ερευνητές θεωρούν πως είναι πιθανό οι διαφορετικοί γονότυποι του γονιδίου CTR να ερμηνεύουν τις μεγάλες διαφορές στο ρυθμό ανταπόκρισης στη θεραπεία με καλσιτονίνη σε ασθενείς με οστεοπόρωση [186]. Δεν υπάρχει όμως βιβλιογραφία που να αποδεικνύει αυτή την υπόθεση, αν και πρόσφατη μελέτη στο Χαροκόπειο πανεπιστήμιο δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ανταπόκριση στη θεραπεία με καλσιτονίνη ανάλογα με το γονότυπο του CTR.

Μέχρι στιγμής, η συντριπτική πλειοψηφία των ερευνών σχετικά με την αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού AluI του γονιδίου CTR έχει πραγματοποιηθεί σε γυναίκες διαφέρει σημαντικά ανάμεσα σε πληθυσμούς διαφορετικών εθνικοτήτων. Ενδεικτικά, αξίζει μόνο να σημειωθεί ότι η συχνότητα των δύο αλληλίων ότι στους Καυκάσιους πληθυσμούς που έχουν μελετηθεί επικρατεί το T αλληλίο ενώ, στους Κινέζικους πληθυσμούς το C είναι το επικρατές αλληλίο.

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται μόνο μία μελέτη που μελετά την επίδραση του γονότυπου του CTR στην οστική πυκνότητα αντρικού πληθυσμού. Συγκεκριμένα οι Braga et al (2002) διερεύνησαν την επίδραση του CTR σε δείγμα 253 Ιταλών αντρών ηλικίας 20-83 ετών (μέσος όρος $54,63 \pm 0,86$) στην οστική πυκνότητα, τους ανθρωπομετρικούς δείκτες των ατόμων, τα επίπεδα φυλετικών ορμονών, δεικτών οστικού μεταβολισμού και στην επίπτωση καταγμάτων. Η κατανομή των γονότυπων στο δείγμα ήταν: CC 17.7%, CT 43.8 % και TT 38.3%. Τα άτομα με το CC γονότυπο είχαν στατιστικά σημαντικά μικρότερο δείκτη μάζας σώματος, χαμηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης, οστικής αλκαλικής φωσφατάσης και μεγαλύτερη επίπτωση καταγμάτων. Αρχικά οι άντρες με γονότυπο CC

είχαν χαμηλότερη οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη και τον αυχένα του μηριαίου οστού σε σχέση με τα άτομα που έφεραν το γονότυπο CT και TT. Όταν όμως οι διαφορές αυτές προσαρμόστηκαν ανάλογα με το σωματικό βάρος ή το δείκτη μάζας σώματος, έπαψαν να είναι στατιστικά σημαντικές, ωστόσο έδειχναν μία τάση συσχέτισης του C αλληλίου με μειωμένη οστική πυκνότητα.. Παρά τη μικρή συσχέτιση του γονιδίου του CTR με την οστική πυκνότητα στους άντρες, τα στοιχεία αυτά δημιουργούν νέες προοπτικές για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της οστικής απώλειας στους άντρες με την αύξηση της ηλικίας [147].

Μία άλλη έρευνα των Masi et al (2002), αν και μελετά την επίδραση του γονότυπου του CTR στην οστική μάζα κατά την ιδιοπαθή αρθρίτιδα, πιθανόν να δώσει κάποιες κατευθύνσεις όσον αφορά την οστική απώλεια σε σχέση με τον πολυμορφισμό AluI. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές μελέτησαν 50 ασθενείς με ιδιοπαθή αρθρίτιδα και 80 υγιείς μάρτυρες. Η κατανομή των γονότυπων CTR δεν ήταν διαφορετική ανάμεσα στους ασθενείς και τους υγιείς, ωστόσο παρατηρήθηκε μεγάλη συχνότητα του CC γονότυπου (41.5%). Επιπλέον οι ασθενείς με τον TT γονότυπο είχαν μικρότερη οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη απ' ότι οι ασθενείς με γονότυπο CC και τα στοιχεία υποθέτουν ότι ασθενείς με συγκεκριμένο γονότυπο CTR, μπορεί να είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο απώλειας οστικής μάζας [187].

Β. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

1.ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της έρευνας είναι ο εμπλουτισμός της γνώσης όσον αφορά τη γενετική προδιάθεση των αντρών για την εμφάνιση χαμηλής οστικής πυκνότητας. Οι έρευνες που έχουν μελετήσει την επίδραση διαφορετικών γονιδίων σε παραμέτρους του οστικού μεταβολισμού σε αντρικούς πληθυσμούς είναι λίγες και ειδικά στην Ελλάδα οι αντίστοιχες έρευνες είναι ελάχιστες. Συγκεκριμένα έγινε μία προσπάθεια για τη διερεύνηση της συσχέτισης του πολυμορφισμού BsmI του υποδοχέα της βιταμίνης D με την οστική πυκνότητα και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά σε ελληνικό αντρικό πληθυσμό νέας ηλικίας. Με την παρούσα έρευνα μελετήθηκε η κατανομή του γονότυπου της βιταμίνης D σε ένα τυχαίο και αντιπροσωπευτικό ελληνικό πληθυσμό και θα είναι δυνατή η σύγκριση της κατανομής με άλλους πληθυσμούς διαφορετικών εθνικοτήτων. Σύμφωνα με την σύγχρονη βιβλιογραφία είναι η πρώτη έρευνα που μελετά τον πολυμορφισμό BsmI του VDR σε ελληνικό αντρικό πληθυσμό.

Επιπλέον, διερευνήθηκε η κατανομή του πολυμορφισμού AluI του υποδοχέα της καλσιτονίνης, αλλά και η συσχέτισή με την οστική πυκνότητα και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά στον ίδιο πληθυσμό. Τα αποτελέσματα προσθέτουν γνώση για το συγκεκριμένο πολυμορφισμό σε αντρικό πληθυσμό, αφού η υπάρχουσες πληροφορίες είναι ελάχιστες. Είναι επίσης πρώτη φορά που μελετείται ο πολυμορφισμός αυτός του CTR σε ελληνικό αντρικό πληθυσμό.

2.ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 ΔΕΙΓΜΑ

Επιλέχθηκαν τυχαία 300 υγιείς άντρες ηλικίας 18-30 ετών που προσήλθαν στο 401 γενικό στρατιωτικό νοσοκομείο της Αθήνας. Όλοι οι άνδρες ήταν στρατιώτες χωρίς γνωστό καρδιολογικό, νεφρικό ή ηπατικό πρόβλημα υγείας. Κανένας δεν παρουσίαζε κάποια σκελετική ανωμαλία, ούτε ανέφερε λήψη αντιεπιληπτικών φαρμάκων ή κορτικοστεροειδών.

2.2. ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ:

Έγιναν μετρήσεις του ύψους και του βάρους κάθε συμμετέχοντα στην έρευνα και υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος [βάρος (σε kg) / ύψος (σε m)²]

2.3 ΜΕΤΡΗΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ

Μετρήθηκε η οστική πυκνότητα του αντιβραχίου με τη μέθοδο της απλής απορρόφησης ακτίνων X (Osteometer DTX-100). Το μηχάνημα αυτό μετρά την οστική πυκνότητα και την οστική μάζα του περιφερικού και απώτερου άκρου της κερκίδας με ακρίβεια επαναληψιμότητας 1,5%.

2.4 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ

Σε όλους τους συμμετέχοντες δόθηκε έγκυρο ερωτηματολόγιο παραγόντων κινδύνου που έχει χρησιμοποιηθεί στην έρευνα MEDOS και περιέχει ερωτήσεις όσον αφορά το ιατρικό ιστορικό του συμμετέχοντα, την πρόσληψη γάλακτος, τυριού, γιαουρτιού, καφέ, τσαγιού, οινοπνευματωδών ποτών. Επίσης θα δώσει πληροφορίας για την κατάσταση καπνίσματος, για την έκθεση στον ήλιο και για τη φυσική δραστηριότητα..

Από αυτό το ημερολόγιο μπορούσαμε να κάνουμε μία ποιοτική ανάλυση της πρόσληψης ασβεστίου αλλά και της διαιτητικής πρόσληψης πρωτεΐνης.

2.5 ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ DNA

Η απομόνωση του DNA έγινε από τα λευκά αιμοσφαίρια ολικού αίματος με το PUREGENE DNA isolation kit βάσει του πρωτοκόλλου που προτείνει η παρασκευάστρια εταιρεία:

1. Προσθήκη 2 ml αίματος σε σωλήνα Falcon 15 ml που περιέχει 6 ml διαλύματος RBC Lysis Solution. Το διάλυμα αυτό προκαλεί τη λύση των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Ανακινείται για να αναμιχθεί και αφήνεται να επωαστεί για 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Ενδιάμεσα ανακινείται ξανά.
2. Φυγοκέντριση στις 3000 rpm για 10 λεπτά. Τα λευκά αιμοσφαίρια μετά τη φυγοκέντριση έχουν σχηματίσει ίζημα στο κάτω μέρος του σωλήνα, ενώ τα ερυθρά βρίσκονται στο υπερκείμενο διάλυμα. Αδειάζεται το υπερκείμενο διάλυμα αφήνοντας 100-200 µl.
3. Ο σωλήνας αναδεύεται ισχυρά στο vortex, ώστε να ξεκολλήσει το ίζημα των λευκών αιμοσφαιρίων και να διαλυτοποιηθούν στα 200 µl του διαλύματος.
4. Προστίθενται στο σωλήνα 2 ml Cell Lysis Solution. Το διάλυμα αυτό προκαλεί τη λύση των λευκών αιμοσφαιρίων. Στη συνέχεια με πλαστική πιπέτα Pasteur μίας χρήσεως, αναδεύεται καλά το διάλυμα.
5. Προστίθενται στο σωλήνα 667 µl Protein Precipitation Solution. Το διάλυμα αυτό προκαλεί τη μετουσίωση των πρωτεϊνών του αίματος.
6. Ο σωλήνας αναδεύεται ισχυρά στο vortex για 20 sec, ώστε να αναμιχθούν καλά τα διαλύματα.
7. Φυγοκέντριση στις 3000 rpm για 10 λεπτά. Μετά τη φυγοκέντριση οι πρωτεΐνες έχουν σχηματίσει ίζημα στον πυθμένα του σωλήνα.. (Αν στο υπερκείμενο διάλυμα υπάρχουν κομμάτια ιζήματος επαναλαμβάνεται το βήμα 6 και οι σωλήνες τοποθετούνται σε πάγο για 15 min και ακολουθείται πάλι το βήμα 7)
8. Το υπερκείμενο διάλυμα που περιέχει το DNA αδειάζεται σε σωλήνα Falcon 15 ml που περιέχει 2 ml ισοπροπανόλης 100%.
9. Ο σωλήνας ανακινείται περίπου 50 φορές. Στη φάση αυτή γίνεται ορατό το DNA.
10. Φυγοκέντριση στις 3000 rpm για 3 λεπτά. Μετά τη φυγοκέντριση το DNA έχει σχηματίσει λευκό ίζημα στον πυθμένα του σωλήνα. Με προσοχή αδειάζεται το υπερκείμενο και ο σωλήνας αφήνεται ανάποδα να στεγνώσει σε απορροφητικό χαρτί. Στη συνέχεια προστίθενται 2 ml αιθανόλης 70% και ο σωλήνας ανακινείται, ώστε να ξεπλυθεί το DNA.

11. Φυγοκέντριση στις 3000 rpm για 1 λεπτό. Μετά τη φυγοκέντριση το DNA έχει σχηματίσει ίζημα στον πυθμένα του σωλήνα. Αδειάζεται η αιθανόλη και ο σωλήνας αφήνεται να στεγνώσει σε απορροφητικό χαρτί και στον αέρα για 15 min.,
12. Προστίθενται 200 µl DNA Hydration Solution.
13. Το διαλυτοποιημένο DNA παραμένει σε θερμοκρασία δωματίου για 12 ώρες (για καλύτερη διαλυτοποίηση) ή εναλλακτικά σε υδατόλουτρο στους 65°C για μία ώρα.
14. Το διαλυτοποιημένο DNA μεταφέρεται σε σωλήνα 1,5 ml και αποθηκεύεται σε θερμοκρασία 2-8°C.

2.6 ΑΡΑΙΩΣΗ DNA

1. Το δείγμα DNA παραμένει σε υδατόλουτρο στους 65°C για 15 min (καλύτερη διαλυτοποίηση).
2. Σε αποστειρωμένες οχτάδες αναμιγνύονται 20 µl από το κάθε δείγμα DNA (stock solution) και 80 µl αποστειρωμένο νερό.
3. Το αραιωμένο DNA αποθηκεύεται σε θερμοκρασία 2-8°C, ενώ το stock solution στους -80°C.

2.7 ΑΛΥΣΙΔΩΤΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΠΟΛΥΜΕΡΑΣΗΣ (Polymerase Chain Reaction – PCR)

Μετά την απομόνωση ακολούθησε εφαρμογή της μεθόδου PCR (Saiki et al, 1988), η οποία αποσκοπεί στην εκλεκτική αντιγραφή κατά εκατομμύρια φορές ειδικών τμημάτων DNA. Η μέθοδος είναι εξαιρετικά ευαίσθητη και επιτρέπει τη γρήγορη ανάλυση περιοχών που περιέχονται σε ένα πολύ μικρό δείγμα. Πρόκειται για μία αντίδραση πολυμερισμού, η οποία μιμείται *in vitro* τον τρόπο με τον οποίο τα ένζυμα του πυρήνα (DNA πολυμεράσες) αντιγράφουν το DNA του κυττάρου. Η εφαρμογή της μεθόδου προϋποθέτει να είναι γνωστή η νουκλεοτιδική ακολουθία που πρόκειται να πολλαπλασιαστεί. Η αλληλουχία αυτή χρησιμοποιείται για το σχεδιασμό δύο συνθετικών ολιγονουκλεοτιδίων, ενός συμπληρωματικού προς το 3' άκρο της μιας αλυσίδας του DNA ενός συμπληρωματικού προς το 3' άκρο της άλλης αλυσίδας. Τα ολιγονουκλεοτίδια αυτά μήκους 20-30 βάσεων χρησιμοποιούνται ως πρωταρχικά τμήματα (εκκινήτες, primers) για *in vitro* σύνθεση DNA και οριοθετούν τα άκρα του τελικού προϊόντος. Παρουσία περίσσειας των τεσσάρων τριφωσφορικών δεοξυριβονουκλεοτιδίων (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), ιόντων μαγνησίου και της κατάλληλης DNA πολυμεράσης επιτυγχάνεται η αντίδραση πολυμερισμού. Το ένζυμο που χρησιμοποιείται για τον πολυμερισμό είναι η Taq πολυμεράση, η οποία

απομονώνεται από το θερμόφιλο βακτήριο *Thermus aquaticus* και είναι ανθεκτική στις υψηλές θερμοκρασίες. Η πολυμεράση αυτή παρουσιάζει τη μεγαλύτερη ενεργότητα πολυμερισμού στους 72°C, ενώ παραμένει ενεργή σε θερμοκρασία μέχρι 95°C. Η τεχνική της PCR περιλαμβάνει την κυκλική επανάληψη τριών αντιδράσεων:

1. Αποδιάταξη (template denaturation). Το δίκλωνο DNA αποδιατάσσεται σε μονόκλωνες αλυσίδες σε υψηλή θερμοκρασία (94-96°C).
2. Σύνδεση εκκινητών (primer annealing). Οι δύο εκκινητές συνδέονται με τις συμπληρωματικές προς αυτούς αλληλουχίες που βρίσκονται στις δύο αλυσίδες του DNA. Η σύνδεση αυτή πραγματοποιείται σε θερμοκρασία που εξαρτάται αποκλειστικά από την αλληλουχία των εκκινητών.
3. Επιμήκυνση (primer extension). Στο στάδιο αυτό γίνεται σύνθεση DNA με επιμήκυνση των εκκινητών κατά την 5'-3' κατεύθυνση, χρησιμοποιώντας τα νουκλεοτίδια που βρίσκονται στο διάλυμα και έχοντας ως καλούπι τις μονόκλωνες αλυσίδες του DNA. Η αντίδραση πολυμερισμού καταλύεται από την Taq DNA πολυμεράση και πραγματοποιείται σε θερμοκρασία 72°C.
4. Οι νεοσυντιθέμενες αλυσίδες αποδιατάσσονται ξανά και οι μονόκλωνες αλυσίδες επανυβριδίζονται με τους εκκινητές και ο κύκλος αυτός επαναλαμβάνεται 25-35 φορές.

Το κύριο προϊόν της εκθετικής αυτής αντίδρασης είναι ένα δίκλωνο τμήμα DNA του οποίου τα άκρα ορίζονται από τα 5' άκρα των εκκινητών και έχει μήκος ίσο με την απόσταση των εκκινητών. Για παράδειγμα 30 κύκλοι PCR δίνουν πολλαπλασιασμό της τάξης του εκατομμυρίου. Το προϊόν της PCR χρησιμοποιήθηκε στη συνέχεια για τη μελέτη του τμήματος που πολλαπλασιάστηκε [40,108].

2.7.1 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ PCR ΓΙΑ ΤΟ VDR

- Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιήθηκαν για κάθε δείγμα είναι οι ακόλουθες:
 - ✓ 4 μ l DNA
 - ✓ 1,25 μ l PCR buffer
 - ✓ 0,5 μ l $MgCl_2$
 - ✓ 0,3 μ l Taq DNA πολυμεράση
 - ✓ 0,2 μ l dNTP's
 - ✓ 0,5 μ l primer L (left primer- αριστερός εκκινητής)
 - ✓ 0,5 μ l primer R (right primer-δεξιός εκκινητής)
 - ✓ 5,25 μ l H_2O
- Οι εκκινητές που χρησιμοποιήθηκαν είναι οι:
 - 5'-CAACCAAGACTACAAGTACCGCGTCAGTGA-3' και
 - 5'-TGGCGGCAGCGGATGTACGTCTGC-3'
- Τα στάδια που πραγματοποιήθηκαν στο μηχάνημα PCR είναι:
 - ✓ Βήμα 1^ο: 95°C για 7 min
 - ✓ Βήμα 2^ο: 95°C για 1 min
 - ✓ Βήμα 3^ο: 70°C για 1 min
 - ✓ Βήμα 4^ο: 72°C για 2 min
 - ✓ Βήμα 5^ο: 35 φορές τα βήματα 3,4,5,
 - ✓ Βήμα 6^ο: Βήμα 7^ο: 72°C για 10 min
 - ✓ Βήμα 7^ο: 4°C για 20 ώρες
 - ✓ Βήμα 8^ο: Τέλος

Σύμφωνα με το συγκεκριμένο πρωτόκολλο, η μέθοδος PCR αναμένεται να μας δώσει πολλαπλασιασμένο τμήμα του VDR μεγέθους 1850 bp.

2.7.2 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ PCR ΓΙΑ ΤΟ CTR

Τα αντιδραστήρια, για κάθε δείγμα, είναι τα ακόλουθα:

- ✓ 4 µl DNA
 - ✓ 1,25 µl PCR buffer
 - ✓ 0,5 µl MgCl₂
 - ✓ 0,3 µl Taq DNA πολυμεράση
 - ✓ 0,1 µl dNTP's
 - ✓ 0,3 µl primer L (left primer- αριστερός εκκινητής)
 - ✓ 0,3 µl primer R (right primer-δεξιός εκκινητής)
 - ✓ 5,75 µl H₂O
- Οι εκκινητές που χρησιμοποιήθηκαν είναι οι:
:-5'-CTCAAGTGATCACGATACTGTG-3' και
5'-ATTCAGTGGAACCAGCGTTGG-3'
- Τα στάδια που πραγματοποιήθηκαν στο μηχάνημα PCR είναι:
- ✓ Βήμα 1^ο: 110 °C
 - ✓ Βήμα 2^ο: 95°C για 5 min
 - ✓ Βήμα 3^ο: 95°C για 30 sec
 - ✓ Βήμα 4^ο: 57°C για 30 sec
 - ✓ Βήμα 5^ο: 72°C για 30 sec
 - ✓ Βήμα 6^ο: 40 φορές τα βήματα 3,4,5,
 - ✓ Βήμα 7^ο: 72°C για 10 min
 - ✓ Βήμα 8^ο: 4°C για 20 ώρες
 - ✓ Βήμα 9^ο: Τέλος

Σύμφωνα με το συγκεκριμένο πρωτόκολλο, η μέθοδος PCR αναμένεται να μας δώσει πολλαπλασιασμένο τμήμα του CTR μεγέθους 228 bp.

2.8 ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ PCR

Ο έλεγχος της επιτυχίας έγινε με ηλεκτροφόρηση του προϊόντος σε πήκτωμα αγαρόζης 2%. Το πήκτωμα αυτό περιέχει βρωμιούχο αιθίδιο (EtBr) 10 mg/ml, το οποίο έχει την ιδιότητα να φωσφορίζει στο υπεριώδες φως. Η ηλεκτροφορητική ικανότητα του DNA κατά μήκος των πηκτωμάτων εξαρτάται κυρίως από το μοριακό μέγεθος του DNA και τη συγκέντρωση της αγαρόζης. Η ταχύτητα μετακίνησης είναι αντιστρόφως ανάλογη του μεγέθους των κλασμάτων DNA που ηλεκτροφορούνται, ενώ είναι αντιστρόφως ανάλογη της συγκέντρωσης του DNA. Χρησιμοποιώντας πηκτώματα διαφορετικών συγκεντρώσεων μπορούμε να διαχωρίσουμε ένα μεγάλο εύρος μεγεθών DNA. Με συγκέντρωση 2% γίνεται διαχωρισμός γραμμικών τμημάτων DNA μήκους 3-3,1 Kb.

Η διαδικασία της ηλεκτροφόρησης έχει ως εξής:

1. Παρασκευάζεται πήκτωμα αγαρόζης με ανάμιξη σε κωνική φιάλη 50 ml διαλύματος TBE αραιωμένου και 1 gr αγαρόζης. Η κωνική μεταφέρεται σε φούρνο μικροκυμάτων, ώστε να διαλυθεί η αγαρόζη και να προκύψει διαυγές διάλυμα.
2. Αφού κρυώσει το διάλυμα προστίθενται 3 µl βρωμιούχο αιθίδιο 10 mg/ml.
3. Το διάλυμα χύνεται στο εκμαγείο της ηλεκτροφόρησης, αφού πρώτα έχουν τοποθετηθεί σε αυτό χτένες, ώστε να δημιουργηθούν 'πηγάδια' καθώς πήζει το πήκτωμα της αγαρόζης. Στη συσκευή της ηλεκτροφόρησης προστίθενται 250 ml ρυθμιστικού διαλύματος TBE αραιωμένου.
4. Μέχρι να πήξει το πήκτωμα (20 min) προετοιμάζονται τα δείγματα για την ηλεκτροφόρηση: Σε eppendorf τοποθετούνται 5 µl από το προϊόν της PCR και 2 µl χρωστικής.
5. Αφού πήξει το πήκτωμα μεταφέρονται σε κάθε πηγάδι αυτού ένα από τα παραπάνω δείγματα που αναμίχθηκαν με τη χρωστική. Σε ένα από τα πηγάδια του πηκτώματος τοποθετείται ένας μάρτυρας (DNA ladder 100 bp).
6. Η ηλεκτροφόρηση γίνεται στα 150 Volts για 20 min περίπου.
7. Μετά το τέλος της ηλεκτροφόρησης, το πήκτωμα παρατηρείται στο υπεριώδες. Η ύπαρξη ζωνών συγκεκριμένου μήκους υποδηλώνει ότι η διαδικασία της PCR έγινε με επιτυχία. Το μήκος κάθε ζώνης βρίσκεται με σύγκρισή της με το μάρτυρα, ο οποίος αποτελείται από κομμάτια DNA συγκεκριμένου μήκους (DNA ladder).

2.9 ΠΕΨΗ ΜΕ ΕΝΔΟΝΟΥΚΛΕΑΣΕΣ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ

Μετά την επιτυχία του ελέγχου της PCR ακολούθησε η πέψη με τα ειδικά για κάθε γονίδιο ένζυμα περιορισμού.

2.9.1 ΠΕΨΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ PCR ΤΟΥ CTR

Για την ανίχνευση του πολυμορφισμού του CTR χρησιμοποιήθηκε το ένζυμο περιορισμού AluI, το οποίο αναγνωρίζει την αλληλουχία 5'GA↑CT 3'

Η πέψη έγινε ως εξής:

1. Παρασκευάστηκε μίγμα που περιέχει 1 μl ρυθμιστικό διάλυμα (buffer), 4.8 μl H₂O και 0,2 μl Alu I (10 U/ μl) πολλαπλασιασμένα με τον αριθμό των δειγμάτων συν ένα για κάθε δεκάδα δειγμάτων για να καλυφτούν τυχόν απώλειες. Έγινε ανάδευση σε vortex
2. Σε αποστειρωμένες οχτάδες των 0,2 ml αναμίχθηκαν 10 μl προϊόντος της PCR και 10 μl από το μίγμα που προετοιμάστηκε. Έγινε ανάμιξη.
3. Επώαση στους 37°C για 12h..

2.9.2 ΠΕΨΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ PCR ΤΟΥ VDR ΜΕ ΤΟ ΕΝΖΥΜΟ BsmI

Για την ανίχνευση του πολυμορφισμού του VDR χρησιμοποιήθηκε το ένζυμο περιορισμού BsmI, το οποίο αναγνωρίζει την αλληλουχία GAATG↑C.

1. Παρασκευάστηκε μίγμα που περιέχει 1 μl ρυθμιστικό διάλυμα (buffer), 6,7 μl H₂O και 0,3 μl BsmI (10 U/ μl) πολλαπλασιασμένα με τον αριθμό των δειγμάτων συν ένα για κάθε δεκάδα δειγμάτων για να καλυφτούν τυχόν απώλειες. Έγινε ανάδευση σε vortex.
2. Σε αποστειρωμένες οχτάδες των 0,2 ml αναμίχθηκαν 10 μl προϊόντος της PCR και 10 μl από το μίγμα που προετοιμάστηκε. Έγινε ανάμιξη.
3. Επώαση στους 65°C για 3h..

2.10. ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΓΟΝΟΤΥΠΟΥ ΣΕ ΠΗΚΤΩΜΑ ΑΓΑΡΟΖΗΣ

Μετά τη πέψη με τα περιοριστικά ένζυμα ακολούθησε ηλεκτροφόρηση των δειγμάτων σε πήκτωμα αгарόζης (1% για το VDR και 2% για το CTR) και το πήκτωμα παρατηρήθηκε στο υπεριώδες.

2.11 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Οι τιμές των μεταβλητών παρουσιάστηκαν χρησιμοποιώντας τον αριθμό των ανδρών (N), τις μέσες τιμές (μ.τ.), τις τυπικές αποκλίσεις (τ.α.), και τις συχνότητες (ν) και τα ποσοστά (%) για τις κατηγορικές μεταβλητές.

Η συσχέτιση ανάμεσα στους γονότυπους, τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και την οστική πυκνότητα έγιναν με το μοντέλο ανάλυσης κατά ένα παράγοντα (ANOVA). Όλα τα τεστ θα είναι διπλής κατευθύνσεως (two-sided) με επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0,05$.

Για τη στατιστική ανάλυση θα χρησιμοποιηθεί το στατιστικό πακέτο SPSS vr. 11,0 (Statistical Package for the Social Sciences).

Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

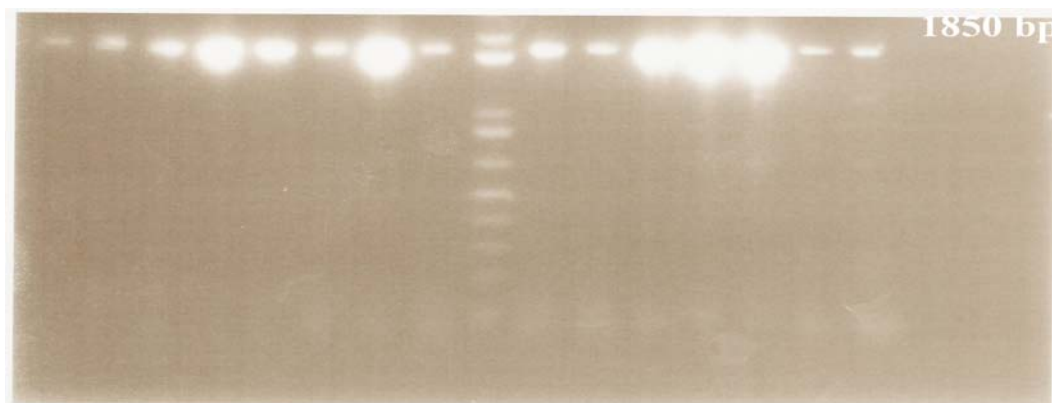
3.1 ΓΟΝΟΤΥΠΙΚΗ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ

3.1.1 ΓΟΝΟΤΥΠΙΚΗ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ VDR

3.1.1.1 ΑΛΥΣΙΔΩΤΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΠΟΛΥΜΕΡΑΣΗΣ

Πραγματοποιήθηκε PCR στα δείγματα DNA σύμφωνα με το πρωτόκολλο που προαναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα και υπήρξε επιτυχής σε 292 από τα 300 συνολικά δείγματα. Το μήκος που πολλαπλασιάζεται μέσω της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης με τις συνθήκες που περιγράφηκαν στην προηγούμενη ενότητα είναι 1850 bp. Η εικόνα 3.1 δείχνει τον έλεγχο της επιτυχίας της PCR μέσω της σύγκρισης του μήκους του προϊόντος με μάρτυρα 100 bp.

Εικόνα 3.1. Έλεγχος επιτυχίας PCR του VDR σε πήκτωμα αγαρόζης



3.1.1.2 ΠΕΨΗ ΜΕ ΤΗΝ ΕΝΔΟΝΟΥΚΛΕΑΣΗ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ BsmI

Η παρουσία της θέσης αναγνώρισης του BsmI (b αλλήλιο) στο τμήμα του VDR έδωσε δύο τμήματα μεγέθους 1200 και 650 bp, ενώ η απουσία της θέσης αναγνώρισης έδωσε ολόκληρο το τμήμα του VDR μεγέθους 1850 bp. Επομένως, κατά την ηλεκτροφόρηση ένα άτομο με γονότυπο BB δείχνει την ύπαρξη μίας ζώνης στο πήκτωμα, ένα άτομο Bb ταυτοποιείται από την απουσία τριών ζωνών, ενώ τέλος, ο γονότυπος bb δίνει 2 ζώνες στο πήκτωμα αγαρόζης.

Η ταυτοποίηση του γονότυπου, μετά από σύγκριση των δειγμάτων με μάρτυρα 100 bp φαίνεται στην εικόνα 3.2

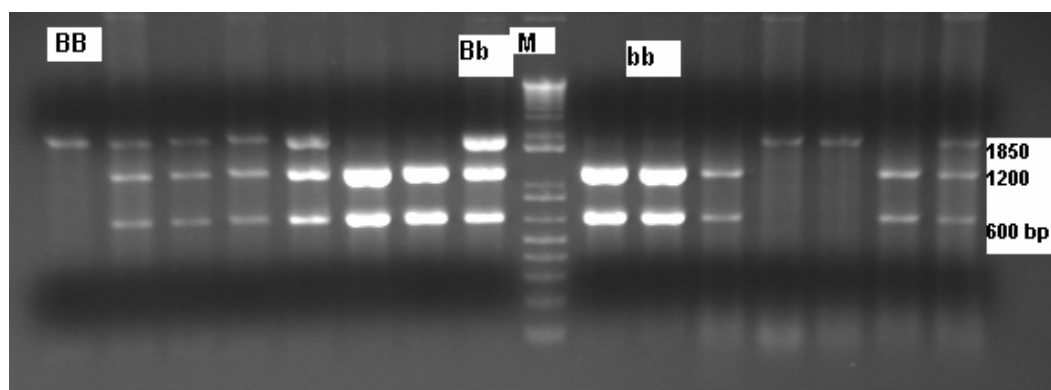
Από τα 300 αρχικά δείγματα η ανάλυση του γονότυπου VDR έγινε στα 292 δείγματα.

Η κατανομή του γονότυπου στο τελικό δείγμα φαίνεται στον πίνακα 3.1

Πίνακας 3.1 Κατανομή των γονοτύπων VDR

Γονότυπος	BB	Bb	bb
Συχνότητα (%)	20.89	48.28	30.82

Εικόνα 3.2. Γονοτυπική ταυτοποίηση VDR

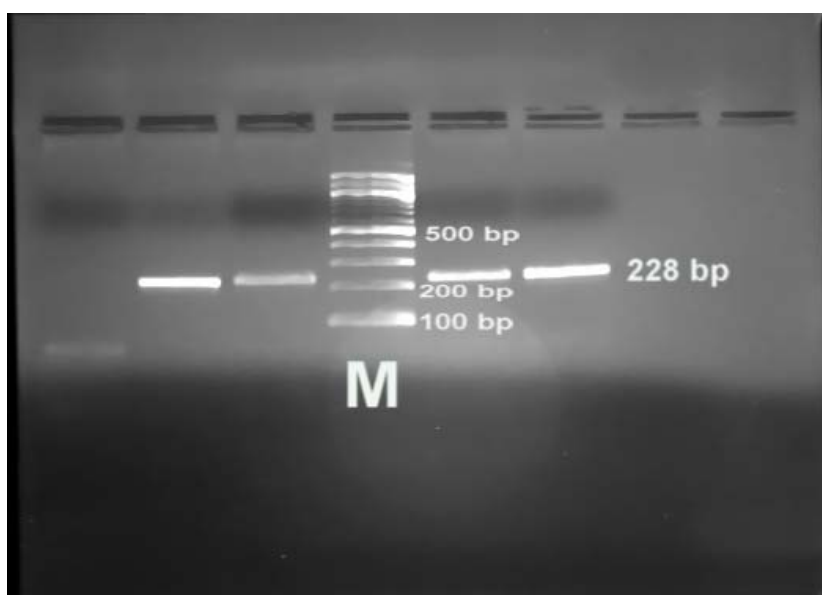


3.1.2 ΓΟΝΟΤΥΠΙΚΗ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ CTR

3.1.2.1 ΑΛΥΣΙΔΩΤΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΠΟΛΥΜΕΡΑΣΗΣ

Πραγματοποιήθηκε PCR στα δείγματα DNA και υπήρξε επιτυχής σε όλα τα δείγματα. Το μήκος που πολλαπλασιάζεται μέσω της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης με τις συνθήκες που περιγράφηκαν στην προηγούμενη ενότητα είναι 228 bp. Η εικόνα 3.1 δείχνει τον έλεγχο της επιτυχίας της PCR μέσω της σύγκρισης του μήκους του προϊόντος με μάρτυρα 100 bp.

Εικόνα 3.3. Έλεγχος της επιτυχίας της PCR του CTR σε πήκτωμα αγαρόζης 2%



3.1.2.2 ΠΕΨΗ ΜΕ ΕΝΔΟΝΟΥΚΛΕΑΣΗ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ AluI

Με την πέψη στις συνθήκες που προαναφέρθηκαν και την ακόλουθη ηλεκτροφόρηση, ανιχνεύεται ο πολυμορφισμός στο νουκλεοτίδιο 1377 του γονιδίου του υποδοχέα της καλσιτονίνης. Πρόκειται για μια αλλαγή θυμίνης (T) σε κυτοσίνη (C) ($T \rightarrow C$), με αποτέλεσμα να αλλάζει η τριπλέτα CTG σε CCG. Αποτέλεσμα αυτής της αλλαγής είναι η μετατροπή του αμινοξέος (που κωδικοποιεί το γονίδιο) στη θέση 447 της πρωτεΐνης από λευκίνη (Leu) (CTG) στο αμινοξύ προλίνη (Pro) (CCG). Όταν στην αλυσίδα του DNA υπάρχει η θυμίνη το ένζυμο AluI κόβει στη θέση 5'GA↑CT3' και δημιουργεί τμήματα μεγέθους 120 και 108 bp. Όταν στη αλυσίδα του DNA υπάρχει η κυτοσίνη (δηλαδή ο πολυμορφισμός) καταστρέφεται η θέση αναγνώρισης του ενζύμου με αποτέλεσμα να παραμένει τμήμα μεγέθους 228 bp. Επομένως ένα άτομο ομόζυγο για το φυσιολογικό

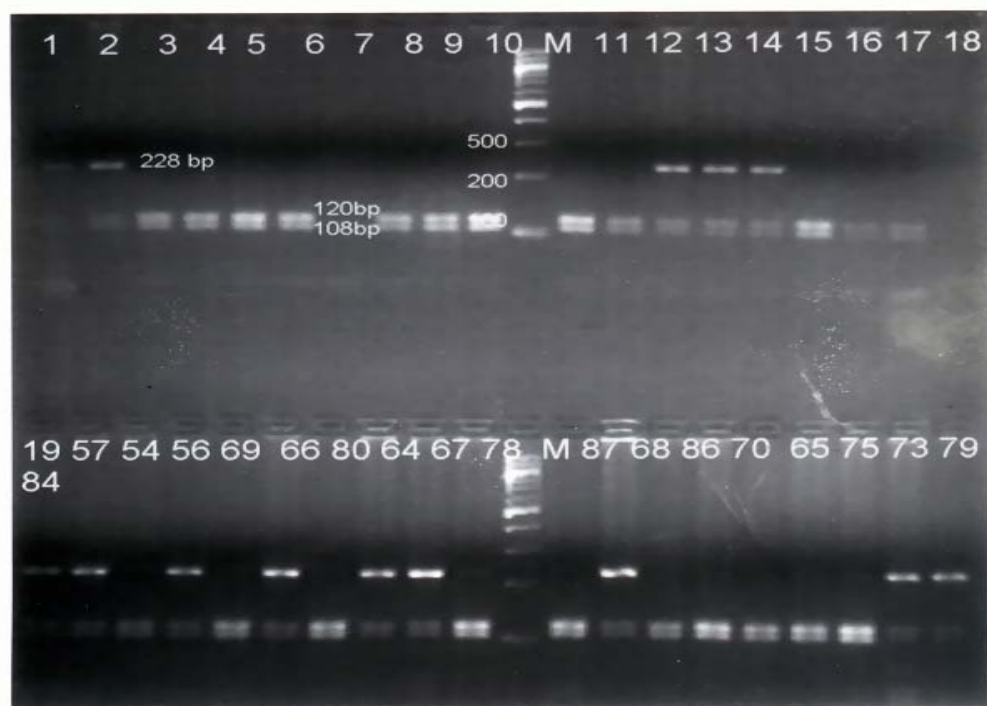
νουκλεοτίδιο, τη θυμίνη (TT), θα δώσει (μετά από πέψη με το ένζυμο AluI) τμήματα μεγέθους 120 και 108 bp. Ένα άτομο ετερόζυγο για τον πολυμορφισμό (TC) θα δώσει τμήματα μεγέθους 120, 108 και 228 bp (το ένζυμο θα κόψει μερικά την αλυσίδα του DNA) και τέλος ένα άτομο ομόζυγο για τον πολυμορφισμό (CC) τμήμα μεγέθους 228 bp (το ένζυμο δεν θα κόψει καθόλου την αλυσίδα του DNA). Η αναγνώριση κάθε τμήματος του DNA, γίνεται με σύγκριση των ζωνών με το μάρτυρα (100 bp), του οποίου οι ζώνες έχουν συγκεκριμένο μήκος (εικόνα 3.4).

Η ανάλυση του γονότυπου CTR έγινε και στα 300 δείγματα και η κατανομή φαίνεται στον πίνακα 3.2.

Πίνακας 3.2 Κατανομή γονότυπου CTR

Γονότυπος	TT	TC	CC
Συχνότητα (%)	48	42	10

Εικόνα 3.2 Γονοτυπική ταυτοποίηση CTR σε πήκτωμα αγαρόζης



3.2 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΟ ΓΟΝΟΤΥΠΟ

3.2.1 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού των 300 αντρών φαίνονται στον πίνακα 3.3. που ακολουθεί.

Πίνακας 3.3. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά δείγματος

	N	Mean	Std. Deviation
ΗΛΙΚΙΑ	300	24,20	12,11
ΥΨΟΣ (m)	300	1,8042	6,276E-02
ΒΑΡΟΣ (Kg)	300	82,197	13,314
BMI (Kg / m²)	300	24,8537	3,5150

Όσον αφορά τα διατροφικά στοιχεία του δείγματος (πρόσληψη ασβεστίου, πρόσληψη πρωτεΐνης, πρόσληψη καφεΐνης, αλκοόλ), τη φυσική δραστηριότητα του δείγματος, τις συνήθειες δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους διάφορους γονότυπους (οι πίνακας δεν παρατίθενται)

3.2.2 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΟ ΓΟΝΟΤΥΠΟ VDR

Στους πίνακες 3.4. και 3.5 που ακολουθούν φαίνεται η ανάλυση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών (ηλικία, ύψος, βάρος, δείκτης μάζας σώματος) και η μελέτη της συσχέτισης ανάμεσα σε αυτούς και το γονότυπο VDR

Πίνακας 3.4. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά δείγματος

	VDR	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
ΗΛΙΚΙΑ	BB	61	23,59	3,66	19	31
	Bb	141	23,72	3,38	18	35
	bb	90	25,47	21,53	16	225
ΥΨΟΣ	BB	61	1,7992	6,800E-02	1,65	1,94
	Bb	140	1,7946	7,026E-02	1,50	2,00
	bb	90	1,7843	6,266E-02	1,65	1,95
ΒΑΡΟΣ	BB	61	84,115	13,551	60,0	125,0
	Bb	140	81,250	13,766	45,0	125,0
	bb	90	81,611	12,386	57,0	120,0
BMI	BB	61	25,9727	3,8295	18,21	37,65
	Bb	140	25,1661	3,6422	15,83	37,04
	bb	90	25,5978	3,4159	19,41	36,23

Πίνακας 3.5. Συσχέτιση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών και γονότυπου VDR (Anova)

	Sig.
ΗΛΙΚΙΑ	,517
ΥΨΟΣ	,359
ΒΑΡΟΣ	,358
BMI	,321

Όπως φαίνεται στον παραπάνω πίνακα το ύψος, το βάρος και συνεκδοχικά και ο δείκτης μάζας σώματος δεν διαφέρουν ανάμεσα στους γονότυπους BB, Bb, bb. Επομένως ο πολυμορφισμός BsmI δεν φαίνεται να επηρεάζει τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των νέων ανδρών.

3.2.3 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΟ ΓΟΝΟΤΥΠΟ CTR

Στους πίνακες 3.6. και 3.7 που ακολουθούν φαίνεται η ανάλυση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών (ηλικία, ύψος, βάρος, δείκτης μάζας σώματος) και η μελέτη της συσχέτισης ανάμεσα σε αυτούς και το γονότυπο CTR

Πίνακας 3.6. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά δείγματος

	CTR	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
ΗΛΙΚΙΑ	TT	144	23,66	3,44	18	35
	TC	126	25,27	18,29	16	225
	CC	31	22,35	2,67	19	29
	Total	300	24,20	12,11	16	225
ΥΨΟΣ	TT	144	1,7992	7,109E-02	1,60	2,00
	TC	125	1,7826	6,157E-02	1,50	1,93
	CC	31	1,8042	6,276E-02	1,68	1,94
	Total	300	1,7928	6,679E-02	1,50	2,00
ΒΑΡΟΣ	TT	144	83,764	13,659	53,0	125,0
	TC	125	80,592	12,146	45,0	120,0
	CC	31	81,387	15,637	58,0	125,0
	Total	300	82,197	13,314	45,0	125,0
BMI	TT	144	25,8470	3,7473	15,83	37,65
	TC	125	25,3381	3,5333	18,52	37,04
	CC	31	24,8537	3,5150	18,21	34,52
	Total	300	25,5323	3,6393	15,83	37,65

Πίνακας 3.7. Συσχέτιση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών και γονότυπου CTR (Anova)

	Sig.
ΗΛΙΚΙΑ	,371
ΥΨΟΣ	,078
ΒΑΡΟΣ	,140
BMI	,286

Σύμφωνα με τον πίνακα 3.7 φαίνεται να υπάρχει μία μικρή τάση συσχέτισης ($p\text{-value} = 0.078$) του ύψους των ανδρών του δείγματος με το γονότυπο CTR. Συγκεκριμένα, οι άνδρες με γονότυπο CC φαίνεται να είναι πιο ψηλοί σε σχέση με τους άνδρες με γονότυπο TC και TT.

3.2.4. ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΑΠΛΟΤΥΠΟ CTR-VDR

Πίνακας 3.8 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά δείγματος

	ΑΠΛΟΤΥΠΟΣ	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
ΗΛΙΚΙΑ	ΤΤ-BB	32	23,94	3,93	19	31
	ΤΤ-Bb	69	24,13	3,28	18	35
	ΤΤ-bb	39	22,69	3,10	18	31
	Τc-BB	21	24,19	3,40	19	30
	Τc-Bb	58	23,48	3,56	19	35
	Τc-bb	42	28,48	31,29	16	225
	cc-BB	8	20,63	1,30	19	23
	cc-Bb	14	22,64	2,98	19	29
	cc-bb	9	23,44	2,51	20	27
	Total	292	24,23	12,28	16	225
ΥΨΟΣ	ΤΤ-BB	32	1,8063	7,387E-02	1,67	1,94
	ΤΤ-Bb	69	1,8007	7,413E-02	1,60	2,00
	ΤΤ-bb	39	1,7903	6,663E-02	1,68	1,95
	Τc-BB	21	1,7933	6,311E-02	1,65	1,88
	Τc-Bb	57	1,7789	6,469E-02	1,50	1,93
	Τc-bb	42	1,7793	5,961E-02	1,65	1,90
	cc-BB	8	1,7863	5,975E-02	1,68	1,86
	cc-Bb	14	1,8286	5,908E-02	1,73	1,94
	cc-bb	9	1,7822	6,379E-02	1,68	1,85
	Total	291	1,7924	6,753E-02	1,50	2,00
ΒΑΡΟΣ	ΤΤ-BB	32	85,906	15,693	60,0	125,0
	ΤΤ-Bb	69	82,507	13,436	53,0	115,0
	ΤΤ-bb	39	83,026	11,840	65,0	115,0
	Τc-BB	21	83,143	9,624	62,0	97,0
	Τc-Bb	57	78,298	12,398	45,0	120,0
	Τc-bb	42	81,881	13,046	57,0	120,0
	cc-BB	8	79,500	13,299	63,0	97,0
	cc-Bb	14	87,071	18,353	65,0	125,0
	cc-bb	9	74,222	9,846	58,0	90,0
	Total	291	81,962	13,310	45,0	125,0
BMI	ΤΤ-BB	32	26,2814	4,1747	18,94	37,65
	ΤΤ-Bb	69	25,4028	3,6198	15,83	36,33
	ΤΤ-bb	39	25,9033	3,3431	19,41	33,56
	Τc-BB	21	25,9207	3,4587	20,96	34,89
	Τc-Bb	57	24,7105	3,5688	18,52	37,04
	Τc-bb	42	25,8113	3,5971	19,96	36,23
	cc-BB	8	24,8747	3,5382	18,21	28,98
	cc-Bb	14	25,8547	4,0888	21,60	34,52
	cc-bb	9	23,2780	1,9141	20,31	26,30
	Total	291	25,4687	3,6161	15,83	37,65

Πίνακας 3.9 Συσχέτιση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών με απλότυπους CTR-VDR

	Sig.
ΗΛΙΚΙΑ	,559
ΥΨΟΣ	,226
ΒΑΡΟΣ	,108
BMI	,336

Σύμφωνα με τον πίνακα 3.9 δεν βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και τους απλότυπους CTR-VDR.

3.3. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΓΟΝΟΤΥΠΟΥ

3.3.1 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΓΟΝΟΤΥΠΟΥ VDR

Πίνακας 3.10 Οστική πυκνότητα και γονότυπος VDR

	VDR	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
DBMC	BB	61	4,31984	,56761	3,316	6,235
	Bb	141	4,24930	,56019	2,623	5,683
	bb	90	4,19541	,54305	2,721	5,877
DBMD	BB	61	,55759	4,6112E-02	,458	,704
	Bb	141	,55101	4,6070E-02	,437	,654
	bb	90	,55029	3,9075E-02	,422	,671
UBMD	BB	61	,50641	5,9563E-02	,378	,645
	Bb	141	,49494	5,6279E-02	,359	,628
	bb	90	,49388	5,5341E-02	,345	,643
ARRAD	BB	51	4,55784	,33747	3,920	5,370
	Bb	113	4,55071	,43314	3,290	5,560
	bb	78	4,51551	,39303	3,450	5,360
ARULNA	BB	51	3,11020	,23209	2,520	3,620
	Bb	113	3,12035	,28814	2,300	3,780
	bb	78	3,10974	,26636	2,540	3,930
ARULTRA	BB	51	5,30118	,74273	4,100	7,220
	Bb	113	5,28372	1,12444	1,370	9,340
	bb	78	5,25962	1,01815	2,380	7,850
RBMC	BB	51	2,69963	,33191	2,111	3,634
	Bb	113	2,67571	,38169	1,676	3,440
	bb	78	2,66171	,34815	1,734	3,755
RBMD	BB	51	,59265	5,0931E-02	,475	,731
	Bb	113	,58693	5,2424E-02	,459	,723
	bb	78	,58841	4,5894E-02	,490	,733
ULBMC	BB	51	1,56747	,19624	1,156	2,100
	Bb	113	1,54976	,22298	,948	2,130
	bb	78	1,55488	,19641	1,120	2,121
ULBMD	BB	51	,50324	4,1840E-02	,402	,597
	Bb	113	,49577	4,6211E-02	,367	,607
	bb	78	,49921	3,7202E-02	,414	,590
	Total	242	,49845	4,2499E-02	,367	,607

ULTRBMC	BB	51	2,69280	,50888	1,871	4,076
	Bb	113	2,63691	,65232	1,321	4,696
	bb	78	2,63840	,63354	1,123	4,456

DBMC: Αθροιστική οστική μάζα (g)

DBMD: Αθροιστική οστική πυκνότητα
(g/cm²)

UBMD: Οστική πυκνότητα του
περιφερικότερου άκρου της κερκίδας
(g/cm²)

ARRAD: Γεωμετρική επιφάνεια

ARULNA: Γεωμετρική επιφάνεια ωλένης

ARULTRA: Περιφερικότερο άκρο
κερκίδας

RBMC: οστική μάζα κερκίδας

RBMD: οστική πυκνότητα κερκίδας

ULBMC: οστική μάζα ωλένης

ULBMD: οστική πυκνότητα ωλένης

ULTRBMC: οστική μάζα του
περιφερικότερου άκρου της κερκίδας

Πίνακας 3.11. Συσχέτιση οστικής πυκνότητας και γονότυπου VDR

	Sig.
DBMC	,404
DBMD	,554
UBMD	,344
ARRAD	,791
ARULNA	,956
ARULTRA	,973
RBMC	,844
RBMD	,795
ULBMC	,882
ULBMD	,573
ULTRBMC	,852

Σύμφωνα με τον πίνακα 3.11. δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην οστική πυκνότητα του αντιβραχίου και του πολυμορφισμού BsmI του υποδοχέα της βιταμίνης D. Επομένως ο γονότυπος του VDR δεν επιδρά στην οστική πυκνότητα στον ελληνικό πληθυσμό των νέων ανδρών.

3.3.2. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΓΟΝΟΤΥΠΟΥ CTR

Πίνακας 3.12 Οστική πυκνότητα και γονότυπος CTR

	CTR	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
DBMC	TT	144	4,32291	,60582	2,623	5,877
	TC	126	4,18706	,49535	3,107	6,235
	CC	31	4,21852	,52126	3,316	5,683
DBMD	TT	144	,55728	4,4881E-02	,422	,671
	TC	126	,54834	4,3024E-02	,456	,704
	CC	31	,54719	4,0272E-02	,456	,620
UBMD	TT	144	,50483	6,1156E-02	,345	,645
	TC	126	,49014	5,2297E-02	,368	,643
	CC	31	,49303	4,3192E-02	,386	,586
ARRAD	TT	121	4,57901	,45033	3,290	5,560
	TC	107	4,52243	,35529	3,620	5,330
	CC	22	4,48318	,26043	4,150	4,960
ARULNA	TT	121	3,15041	,27945	2,300	3,780
	TC	107	3,09907	,26632	2,520	3,930
	CC	22	3,04045	,24830	2,590	3,530
ARULTRA	TT	121	5,19818	1,10762	1,370	9,340
	TC	107	5,33944	,95431	2,560	7,750
	CC	22	5,56409	,77184	4,550	7,580
RBMC	TT	121	2,72670	,40507	1,676	3,755
	TC	107	2,63829	,30339	1,932	3,493
	CC	22	2,62827	,29414	2,111	3,221
RBMD	TT	121	,59412	5,1001E-02	,459	,733
	TC	107	,58351	4,8985E-02	,490	,731
	CC	22	,58518	4,3526E-02	,475	,662
ULBMC	TT	121	1,58548	,22873	,948	2,165
	TC	107	1,54055	,18980	1,111	2,058
	CC	22	1,49564	,19116	1,205	1,926
ULBMD	TT	121	,50190	4,4367E-02	,367	,607
	TC	107	,49692	4,1814E-02	,398	,590
	CC	22	,49100	3,6446E-02	,399	,554
ULTRBMC	TT	121	2,64375	,67531	1,123	4,696
	TC	107	2,65389	,57985	1,321	4,456
	CC	22	2,72582	,41766	2,106	3,778

DBMC: Αθροιστική οστική μάζα (g)	ARULTRA: Περιφερικότερο άκρο
DBMD: Αθροιστική οστική πυκνότητα (g/cm ²)	κερκίδας
UBMD: Οστική πυκνότητα του περιφερικότερου άκρου της κερκίδας (g/cm ²)	RBMC: οστική μάζα κερκίδας
ARRAD: Γεωμετρική επιφάνεια	RBMD: οστική πυκνότητα κερκίδας
ARULNA: Γεωμετρική επιφάνεια ωλένης	ULBMC: οστική μάζα ωλένης
	ULBMD: οστική πυκνότητα ωλένης
	ULTRBMC: οστική μάζα του περιφερικότερου άκρου της κερκίδας

Πίνακας 3.13. Συσχέτιση οστικής πυκνότητας και γονότυπου

	Sig.
DBMC	,124
DBMD	,191
UBMD	,090
ARRAD	,417
ARULNA	,135
ARULTRA	,245
RBMC	,136
RBMD	,258
ULBMC	,095
ULBMD	,454
ULTRBMC	,848

Όπως φαίνεται από τον πίνακα 3.13. υπάρχει μία τάση συσχέτισης της οστικής πυκνότητας του απώτερου άκρου της κερκίδας ($p\text{-value} = 0.090$) και του γονότυπου του υποδοχέα της καλσιτονίνης. Συγκεκριμένα τα ομόζυγα άτομα για το φυσιολογικό νουκλεοτίδιο (TT) έχουν οριακά μεγαλύτερη οστική πυκνότητα στο απώτερο άκρο της κερκίδας σε σχέση με τα ετερόζυγα άτομα (TC) και τα ομόζυγα άτομα ως προς τον πολυμορφισμό (CC). Ακόμη, σύμφωνα με τα αποτελέσματα τα ομόζυγα άτομα ως προς τον πολυμορφισμό (CC) έχουν την τάση να έχουν υψηλότερη οστική μάζα στην ωλένη σε σχέση με τα άτομα με τους υπόλοιπους γονότυπους. Σε όλες τις άλλες παραμέτρους της μεθόδου μέτρησης της οστικής πυκνότητας δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους τρεις γονότυπους.

3.3.3 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΑΠΛΟΤΥΠΟΥ CTR-VDR

Πίνακας 3.14 Οστική πυκνότητα και απλότυπος CTR-VDR

		N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
DBMC	TT-BB	32	4,43609	,54163	3,560	5,735
	TT-Bb	69	4,30542	,62571	2,623	5,570
	TT-bb	39	4,23797	,61772	2,721	5,877
	Tc-BB	21	4,30005	,62111	3,388	6,235
	Tc-Bb	58	4,14995	,44843	3,107	5,327
	Tc-bb	42	4,14683	,49615	3,136	5,550
	cc-BB	8	3,90675	,31959	3,316	4,461
	cc-Bb	14	4,38436	,60780	3,566	5,683
	cc-bb	9	4,23767	,42836	3,643	5,112
	Total	292	4,24743	,55636	2,623	6,235
DBMD	TT-BB	32	,56119	4,0539E-02	,497	,642
	TT-Bb	69	,55794	4,9646E-02	,437	,653
	TT-bb	39	,55174	4,0946E-02	,422	,671
	Tc-BB	21	,56400	5,5346E-02	,459	,704
	Tc-Bb	58	,54202	3,9921E-02	,456	,654
	Tc-bb	42	,54795	3,9675E-02	,467	,622
	cc-BB	8	,52638	2,9985E-02	,458	,552
	cc-Bb	14	,55414	4,8475E-02	,456	,620
	cc-bb	9	,55489	2,9868E-02	,518	,602
	Total	292	,55216	4,3981E-02	,422	,704
UBMD	TT-BB	32	,51841	5,9120E-02	,417	,645
	TT-Bb	69	,50164	6,4153E-02	,359	,628
	TT-bb	39	,49792	5,9205E-02	,345	,635
	Tc-BB	21	,49633	6,3034E-02	,378	,594
	Tc-Bb	58	,48664	4,8606E-02	,368	,599
	Tc-bb	42	,48983	5,3910E-02	,375	,643
	cc-BB	8	,48487	4,5671E-02	,386	,545

	cc-Bb	14	,49629	4,0921E-02	,428	,586
	cc-bb	9	,49522	4,8572E-02	,422	,566
	Total	292	,49701	5,6706E-02	,345	,645
ARRAD	TT-BB	28	4,65679	,35076	3,920	5,370
	TT-Bb	57	4,55772	,50953	3,290	5,560
	TT-bb	33	4,54364	,42915	3,450	5,360
	Tc-BB	17	4,48941	,30398	3,950	5,170
	Tc-Bb	47	4,52936	,35543	3,620	5,330
	Tc-bb	38	4,49842	,38984	3,940	5,310
	cc-BB	6	4,29000	,14832	4,150	4,510
	cc-Bb	9	4,61778	,27330	4,160	4,910
	cc-bb	7	4,47571	,23430	4,230	4,960
	Total	242	4,54087	,40061	3,290	5,560
ARULN A	TT-BB	28	3,18464	,19981	2,870	3,620
	TT-Bb	57	3,13596	,31993	2,300	3,780
	TT-bb	33	3,14182	,25769	2,540	3,640
	Tc-BB	17	3,04706	,23656	2,520	3,420
	Tc-Bb	47	3,10766	,26378	2,660	3,780
	Tc-bb	38	3,09026	,27140	2,590	3,930
	cc-BB	6	2,94167	,25561	2,590	3,200
	cc-Bb	9	3,08778	,20474	2,860	3,500
	cc-bb	7	3,06429	,30276	2,620	3,530
	Total	242	3,11479	,26917	2,300	3,930
ARULT RA	TT-BB	28	5,15893	,66003	4,240	6,640
	TT-Bb	57	5,21526	1,22907	1,370	9,340
	TT-bb	33	5,19576	1,22473	2,380	7,850
	Tc-BB	17	5,54529	,89260	4,100	7,220
	Tc-Bb	47	5,32106	1,06495	2,560	7,620
	Tc-bb	38	5,20316	,79061	3,640	6,890
	cc-BB	6	5,27333	,54559	4,550	5,910
	cc-Bb	9	5,52222	,70723	4,690	6,950
	cc-bb	7	5,86714	,98782	4,620	7,580
	Total	242	5,27963	1,01660	1,370	9,340
RBMC	TT-BB	28	2,79850	,34591	2,201	3,634
	TT-Bb	57	2,69975	,44586	1,676	3,440
	TT-bb	33	2,70785	,39339	1,734	3,755
	Tc-BB	17	2,64424	,28307	2,231	3,197
	Tc-Bb	47	2,63202	,30786	1,932	3,427
	Tc-bb	38	2,62018	,31478	2,009	3,493
	cc-BB	6	2,39517	,15061	2,111	2,551
	cc-Bb	9	2,75156	,28510	2,392	3,161
	cc-bb	7	2,66957	,31049	2,253	3,221

	Total	242	2,67624	,35982	1,676	3,755
RBMD	TT-BB	28	,60146	4,4528E-02	,522	,717
	TT-Bb	57	,59032	5,7235E-02	,459	,701
	TT-bb	33	,59418	4,7455E-02	,500	,733
	Tc-BB	17	,59006	6,0188E-02	,496	,731
	Tc-Bb	47	,58126	4,8520E-02	,511	,723
	Tc-bb	38	,58218	4,5183E-02	,490	,673
	cc-BB	6	,55883	4,2555E-02	,475	,593
	cc-Bb	9	,59511	4,0772E-02	,540	,662
	cc-bb	7	,59500	4,4166E-02	,533	,654
	Total	242	,58861	4,9931E-02	,459	,733
ULBMC	TT-BB	28	1,62054	,18504	1,330	2,100
	TT-Bb	57	1,57382	,24971	,948	2,130
	TT-bb	33	1,57033	,20588	1,169	2,121
	Tc-BB	17	1,53606	,19942	1,156	1,902
	Tc-Bb	47	1,52709	,19165	1,111	1,901
	Tc-bb	38	1,54345	,19004	1,120	2,058
	cc-BB	6	1,40883	,15369	1,205	1,608
	cc-Bb	9	1,51578	,19991	1,270	1,926
	cc-bb	7	1,54414	,20983	1,276	1,891
	Total	242	1,55514	,20849	,948	2,130
ULBMD	TT-BB	28	,50832	4,0353E-02	,455	,597
	TT-Bb	57	,50049	5,0326E-02	,367	,607
	TT-bb	33	,49833	3,3891E-02	,458	,584
	Tc-BB	17	,50365	4,6865E-02	,402	,575
	Tc-Bb	47	,49113	4,0699E-02	,398	,585
	Tc-bb	38	,49926	4,2336E-02	,414	,590
	cc-BB	6	,47833	2,8197E-02	,430	,507
	cc-Bb	9	,49011	4,8178E-02	,399	,554
	cc-bb	7	,50300	2,3707E-02	,473	,536
	Total	242	,49845	4,2499E-02	,367	,607

ULTRB MC	TT-BB	28	2,67932	,48449	2,086	3,888
	TT-Bb	57	2,63804	,73998	1,465	4,696
	TT-bb	33	2,62103	,71919	1,123	4,112
	Tc-BB	17	2,78824	,61062	1,871	4,076
	Tc-Bb	47	2,61032	,56807	1,321	3,874
	Tc-bb	38	2,60955	,59188	1,600	4,456
	cc-BB	6	2,48533	,21275	2,220	2,717
	cc-Bb	9	2,76867	,49518	2,106	3,778
	cc-bb	7	2,87686	,39836	2,283	3,353
	Total	242	2,64917	,61663	1,123	4,696

Πίνακας 3.15 Συσχέτιση οστικής πυκνότητας και απλότυπου CTR-VDR

	Sig.
DBMC	,167
DBMD	,241
UBMD	,434
ARRAD	,646
ARULNA	,562
ARULTRA	,747
RBMC	,298
RBMD	,608
ULBMC	,457
ULBMD	,755
ULTRBMC	,932

Σύμφωνα με τους πίνακες 3.14 και 3.15 δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις παραμέτρους τις οστικής πυκνότητας στους διάφορους απλότυπους CTR-VDR.

Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Είναι επιστημονικά τεκμηριωμένο ότι γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στην επίτευξη και διατήρηση της οστικής μάζας και ότι η οστεοπόρωση είναι πολυγονιδιακή και πολυπαραγοντική νόσος. Επομένως περισσότερα από ένα γονίδια επιδρούν και αλληλεπιδρούν στον καθορισμό της κορυφαίας οστικής μάζας και/ ή στην οστική απώλεια.

Σε μία πολυγονιδιακή νόσο, όπως είναι η οστεοπόρωση, ο αριθμός των γονιδίων που αναμένεται να επιδρούν στη ρύθμιση της οστικής πυκνότητας είναι πολύ μεγάλος. Ωστόσο, οι περισσότεροι ερευνητές έχουν ασχοληθεί με την αναζήτηση των υποψήφιων γονιδίων που προδιαθέτουν στην οστεοπόρωση σε γυναίκες και όχι τόσο στους άντρες.

Στην αναζήτηση των πιθανών υποψήφιων γονιδίων, διερευνήθηκαν γονίδια υπεύθυνα για τη σύνθεση υποδοχέων των ασβεστιοτρόπων ορμονών, πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας των οστών και τοπικών ρυθμιστών του οστικού μεταβολισμού. Πράγματι, έως τώρα μελετήθηκαν αρκετά πολυμορφικά γονίδια, όπως αυτά που κωδικοποιούν τον υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR), τον υποδοχέα οιστρογόνων (ER) την πρωτεΐνη του κολλαγόνου τύπου 1 (COL1A1), την ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και συσχετίστηκαν με την οστική πυκνότητα.

Όλα αυτά τα γονίδια θα μπορούσαν να επιδράσουν αρνητικά ή θετικά στη ρύθμιση της οστικής μάζας και στην ανάπτυξη οστεοπόρωσης. Οι γονότυποι κάθε γονιδίου μπορούν να μελετηθούν είτε ξεχωριστά, είτε σε συνδυασμό με εκείνους άλλων γονιδίων που έχει τεκμηριωθεί ότι ρυθμίζουν τον οστικό μεταβολισμό.

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκαν οι πιθανοί ρόλοι των γονιδίων του υποδοχέα της βιταμίνης D και του υποδοχέα της καλσιτονίνης σε ένα τυχαίο πληθυσμό νέων ανδρών 18-30 ετών (μ.ο $24,22 \pm 12,11$ ετών) στην τιμή της οστικής πυκνότητας του αντιβραχίου. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την ύπαρξη δύο αλληλικών μορφών του γονιδίου του υποδοχέα της βιταμίνης D, το αλλήλιο B και το αλλήλιο b που οδηγούν στη δημιουργία τριών γονότυπων του γονιδίου VDR, BB, Bb και bb. Επίσης επιβεβαιώνεται η ύπαρξη δύο αλληλικών μορφών του γονιδίου του υποδοχέα της καλσιτονίνης, το αλλήλιο T και το αλλήλιο C, καθώς και η δημιουργία τριών γονότυπων για το γονίδιο αυτό TT, TC και CC.

Η κατανομή των γονότυπων του υποδοχέα της βιταμίνης D στο παρόν δείγμα των 292 Ελλήνων ανδρών, στους οποίους πραγματοποιήθηκε τελικά η γονοτυπική ταυτοποίηση στην έρευνα, είναι: 20.89% BB, 48.28% Bb και 30.82% bb. Η κατανομή αυτή των γονότυπων στον ελληνικό πληθυσμό των 300 ανδρών εμφανίζει πολλές ομοιότητες με άλλες έρευνες που έχουν γίνει σε Καυκάσιους πληθυσμούς. Πιο συγκεκριμένα οι Braga

et al (2002) μελέτησαν την κατανομή του γονότυπου VDR σε 253 Ιταλούς άνδρες και βρήκαν ότι η κατανομή του γονότυπου ήταν: 21.7% BB, 47% Bb και 31.2% bb [147]. Ομοίως οι Guardiola et al (1999), μελέτησαν την κατανομή των γονότυπων VDR σε 55 Ισπανούς άνδρες και βρήκαν: 13% BB, 47 % Bb και 40 % bb [167]. Τέλος, και οι Lorentzon et al (2000), βρήκαν ότι η κατανομή των γονότυπων σε δείγμα 90 αγοριών ήταν: 14.4 % BB, 44.4 % Bb και 41.1 % bb [11].

Μειωμένη εμφάνιση του BB γονότυπου δίνουν και οι έρευνες των Rubello et al (2005) και των Remes et al (2005), οι οποίοι σε έρευνες τους βρήκαν κατανομή των γονότυπων του VDR: 17,3% BB, 40 % Bb και 42.7 % bb [170], και 7.9 % BB, 45,7% Bb και 46,5% bb.

Σε Κινέζικο πληθυσμό 273 ανδρών και γυναικών που ερευνήσαν οι Lau et al (1999), δεν βρέθηκε κανένα ομόζυγο άτομο BB και η κατανομή των υπόλοιπων δύο γονότυπων στο δείγμα ήταν: 26.1% Bb και 73.9 % bb [113].

Αντίθετα, οι Eckstein et al (2002), σε δείγμα 48 Ισραηλινών ανδρών βρήκαν κατανομή των γονότυπων VDR: 29.21% BB, 43.9% Bb και 26.8 % bb [169].

Συνοπτικά η κατανομή των γονότυπων VDR σε διάφορους πληθυσμούς φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα:

ΕΡΕΥΝΑ	ΔΕΙΓΜΑ	BB (%)	Bb (%)	bb(%)
Παρούσα έρευνα	292 άνδρες (24.22 ετών)	20.89	48.28	30.82
Guardiola et al	55 Ισπανοί ♂ (48 ετών)	13	47	40
Lorentzon et al	90 ♂ (17 ετών)	14.4	44.4	41.1
Lau et al	237 ♂, ♀ (70-79 ετών)	-	26.1	73.9
Braga et al	253 Ιταλοί ♂ (20-83 ετών)	21.7	43.9	26.8
Rubello et al	75 Ιταλοί ♂, ♀ (47 ετών)	17.3	40	42.7
Remes et al	140 Φινλανδοί ♂ (50-60 y)	7.9	45.7	46.5
Eickstein et al	48 Ισραηλινοί ♂	29.21	43.9	42.7

Η κατανομή των γονότυπων του υποδοχέα της καλσιτονίνης στο δείγμα των 300 ανδρών, στους οποίους πραγματοποιήθηκε η γονοτυπική ταυτοποίηση είναι: 48% TT, 42% TC και 10%CC. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται μόνο μία μελέτη που μελετά την επίδραση του γονότυπου του CTR στην οστική πυκνότητα αντρικού πληθυσμού. Είναι η έρευνα των Braga et al (2002), που διερεύνησαν την επίδραση του CTR σε δείγμα 253 Ιταλών ανδρών ηλικίας 20-83 ετών στην οστική πυκνότητα. Η κατανομή των γονότυπων στο δείγμα ήταν: 38.3 % TT, 43.8 % TC και 17.7% CC [147]. Τα αποτελέσματα μοιάζουν με αυτά της παρούσας έρευνας και δείχνουν ότι σε Καυκάσιο πληθυσμό επικρατές αλλήλιο είναι το Τα αλλήλιο, σε αντίθεση με Κινέζικους πληθυσμούς, όπου επικρατεί το C αλλήλιο.

Στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στον πολυμορφισμό BsmI του γονιδίου του υποδοχέα της βιταμίνης D και τους ανθρωπομετρικούς δείκτες του δείγματος. Αντίθετα από αυτά τα αποτελέσματα έδωσε η έρευνα των Remes et al, οι οποίοι βρήκαν ότι οι άνδρες με γονότυπο BB και Bb είχαν στατιστικά μεγαλύτερο ύψος από τους άνδρες με γονότυπο bb [170]. Επιπλέον οι Lorentzon et al, μετά από έρευνα σε σουηδικό πληθυσμό 90 αγοριών (17 ετών), έδειξαν ότι τα αγόρια με BB γονότυπο είχαν μικρότερο ύψος σε σχέση με τα αγόρια με γονότυπους Bb και bb [11]. Ακόμη, οι Xiong et al σε 1873 Καυκάσιους άνδρες και γυναίκες έδειξε ότι το b αλλήλιο συσχετίζεται με μεγαλύτερο ύψος, όπως και οι Van der Sluis et al, οι οποίοι σε πληθυσμό 142 αγοριών και κοριτσιών [172,173].

Ακόμη η παρούσα μελέτη δεν κατάφερε να δείξει κάποια συσχέτιση του πολυμορφισμού BsmI του γονιδίου VDR και την οστική πυκνότητα του αντιβραχίου. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με την έρευνα των Lau et al (1999), των οποίων η έρευνα σε 237 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 70-79 ετών δεν έδειξαν καμία συσχέτιση του γονότυπου VDR και της οστικής πυκνότητας της σπονδυλικής στήλης [113]. Ακόμη, παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν οι Braga et al (2002), οι οποίοι δεν έδειξαν κάποια συσχέτιση του γονότυπου VDR και της οστικής πυκνότητας σε δείγμα 253 Ιταλών ανδρών ηλικίας 20-83 ετών[147], αλλά και οι Eckstein et al (2002), οι οποίοι δεν κατόρθωσαν να συσχετίσουν είτε το B είτε το b αλλήλιο με την οστική πυκνότητα σε 48 Ισραηλινούς άνδρες [169].

Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας έρχονται σε αντίθεση με την έρευνα των Need at al (1996), οι οποίοι μελέτησαν την επίδραση του πολυμορφισμού BsmI του VDR στην οστική πυκνότητα 146 Αυστραλών ανδρών και βρήκαν ότι σε άντρες <50 ετών τα άτομα με BB γονότυπο είχαν μικρότερη οστική πυκνότητα τη σπονδυλική στήλη, το ισχίο και

το αντιβράχιο [166]. Επίσης, οι Guardiola et al, βρήκαν ότι το B αλληλίο συσχετίζεται με μεγαλύτερη οστική απώλεια [167]. Αντίθετα με την παρούσα έρευνα ήταν επίσης τα αποτελέσματα των McGuigan et al (2002), οι οποίοι έδειξαν ότι τα άτομα με γονότυπο bb είχαν μεγαλύτερη οστική πυκνότητα σε σχέση με τα άτομα με γονότυπους Bb και BB, μετά από έρευνα σε πληθυσμό 460 ανδρών και γυναικών 22 ετών [103]. Τέλος και η έρευνα των Rubello et al (2005), έδειξαν κάποια τάση συσχέτισης του b αλληλίου με μικρότερη οστική πυκνότητα σε 75 άνδρες και γυναίκες, μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε μία τάση συσχέτισης του πολυμορφισμού AluI του γονιδίου του υποδοχέα της καλσιτονίνης και του ύψους των ανδρών του δείγματος, ενώ το βάρος και ο δείκτης μάζας σώματος δεν διέφεραν στατιστικά ανάμεσα στους τρεις γονότυπους. Συγκεκριμένα οι άνδρες με γονότυπο CC (ομόζυγοι ως προς τον πολυμορφισμό), φαίνεται να είναι λίγο πιο ψηλοί σε σχέση με τους άνδρες με γονότυπους TT και TC. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με την έρευνα των Braga et al, οι οποίοι δεν βρήκαν καμία τάση συσχέτισης του ύψους και του γονότυπου CTR [147]. Αντίθετα, οι τελευταίοι βρήκαν στατιστικά σημαντική διαφορά στο δείκτη μάζας σώματος στους διάφορους γονότυπους. Πιο ειδικά, οι άνδρες με γονότυπο CC είχαν μικρότερο δείκτη μάζας σώματος σε σχέση με τους άνδρες με γονότυπο TC και TT. Αν και στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της οστικής πυκνότητας του αντιβραχίου και του πολυμορφισμού AluI του γονιδίου του υποδοχέα της καλσιτονίνης, επισημαίνεται μία μικρή τάση συσχέτισης της οστικής πυκνότητας του περιφερικού άκρου της κερκίδας και της οστικής μάζας της ωλένης και του γονότυπου CTR. Πιο αναλυτικά, οι άνδρες με γονότυπο TT τείνουν να έχουν υψηλότερη τιμή οστικής πυκνότητας στο περιφερικό άκρο της κερκίδας, αλλά και υψηλότερη τιμή οστικής μάζας της ωλένης, σε σχέση με τους άνδρες που έχουν γονότυπο TC και CC. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν και οι Braga et al, οι οποίοι επίσης ανίχνευαν μία τάση συσχέτισης της οστικής πυκνότητας στην σπονδυλική στήλη και το γονότυπο CTR. Διαπίστωσαν και εκείνοι ότι το C αλληλίο τείνει να συσχετίζεται με μειωμένη οστική πυκνότητα.

Ένα μειονέκτημα της παρούσας έρευνας ήταν ότι μετρήθηκε η οστική πυκνότητα του αντιβραχίου και όχι της σπονδυλικής στήλης ή του ισχίου όπως και στις περισσότερες έρευνες. Ίσως η μέτρηση της οστικής πυκνότητας σε κάποιο άλλο σημείο να μας έδινε κάποια συσχέτιση. Ακόμη αν και το δείγμα ήταν αρκετά μεγάλο, ίσως μεγαλύτερος αριθμός ανδρών να έδειχνε κάποια συσχέτιση. Τέλος, πιθανόν οι πολυμορφισμοί των γονιδίων των υποδοχέων της βιταμίνης D και της καλσιτονίνης να επηρεάζουν το ρυθμό

οστικής απώλειας στους ηλικιωμένους και η επίδρασή τους στη νέα ηλικία να χάνεται λόγω της επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων. Θα ήταν ενδιαφέρουσα η διερεύνηση της συσχέτισης των πολυμορφισμών αυτών και της οστικής πυκνότητας σε ανδρικό ελληνικό πληθυσμό ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών.

Ανακεφαλαιώνοντας και ολοκληρώνοντας την παρούσα μελέτη, δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού BsmI του γονιδίου του υποδοχέα της βιταμίνης D και των ανθρωπομετρικών στοιχείων και της οστικής πυκνότητας, ενώ τα αποτελέσματα έδειξαν μία μικρή τάση συσχέτισης του ύψους των νέων ανδρών, της οστικής πυκνότητας του περιφερικού άκρου της κερκίδας και της οστικής μάζας της ωλένης με τον πολυμορφισμό AluI του γονιδίου του υποδοχέα της καλσιτονίνης. Είναι η πρώτη μελέτη, σύμφωνα με τη σύγχρονη βιβλιογραφία, που διερευνά τη συσχέτιση του γονότυπου και της οστικής πυκνότητας σε ελληνικό ανδρικό πληθυσμό. Αφήνει αρκετό υλικό και ερωτήματα και ίσως μπορεί να οδηγήσει σε πιο ισχυρά στατιστικά αποτελέσματα είτε με την αύξηση του δείγματος, είτε με τη διερεύνηση σε ελληνικό ανδρικό πληθυσμό μεγαλύτερης ηλικιακής ομάδας, δίνοντας την ευκαιρία για τη διατύπωση στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων και τη γενίκευσή τους στον ανδρικό ελληνικό πληθυσμό.

Με την ολοκλήρωση αυτής της μελέτης, έγινε σαφής η μεγάλη επίδραση του γενετικού υπόβαθρου του ανθρώπινου οργανισμού σε μία τόσο πολυπαραγοντική νόσο, όπως η οστεοπόρωση και η κατανόηση της σημασίας που έχει η ανακάλυψη των γονιδίων που μπορούν να επηρεάσουν την εμφάνισή της. Ακόμη έγινε εφικτή η μελέτη της συχνότητας των γονότυπων του υποδοχέα της βιταμίνης D και του υποδοχέα της καλσιτονίνης για πρώτη φορά σε ελληνικό ανδρικό πληθυσμό.

Ε. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cecil, Μουτσόπουλος Χ., Παθολογία, ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 2000, 4^η έκδοση.
2. McPhee S, Μουτσόπουλος Χ., Παθολογική φυσιολογία, ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 2000.
3. Garrow JS, James WPT, Ralph A, Human nutrition and dietetics, Churchill livingstone 2002, 10th edition.
4. Λυρίτης ΓΠ, Μεταβολικά νοσήματα των οστών και διαταραχές του μεταβολισμού των μετάλλων, εκδόσεις Press line, Αθήνα 1998, 2^η έκδοση.

5. Seeman E, Invited Review: Pathogenesis of osteoporosis, *J Appl Physiol* 2003;95:2142-51.
6. Seeman E, Osteoporosis II: Pathogenesis of bone fragility in women and men, *Lancet* 2002;359:1841-50. Johansson AG, Eriksen EF, Lindh E, Langdahl BL, Blum WF, Lindahl A, Ljunggren Ö, Ljunghall S,
7. Ευρωπαϊκή Επιτροπή, Έκθεση για την οστεοπόρωση στην Ευρωπαϊκή κοινότητα- δράση για πρόληψη, 1998.
8. Holick MF, Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis, *Am J Clin Nutr* 2004;79:362-71.
9. Ringe JD, Schacht E, Prevention and therapy of osteoporosis: the roles of plain vitamin D and alfacalcidol, *Rheumatol Int* 2004;24:189-197.
10. Gennari L, Becherini L, Falchetti A, Massi L, Massart F, Brandi M.L, Genetic of osteoporosis: role of steroid hormone receptor gene polymorphisms, *J steroid biochem & mol biol* 2002; 81:1-24.
11. Loretzon M, Loretzon R, Nordström P, Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with birth Height, growth to adolescence and adult stature in healthy Caucasian men: a cross-sectional and longitudinal study, *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(4):1666-1671.
12. Groff JL., Gropper SS., *Advanced Nutrition and Human Metabolism*, Third Edition, 1999.
13. Beaudreuil J, Taboulet J, Orcel P, Graulet M, Denne M.A, Boudoin C, Jullienne A, De Vernejoul M.C, Calcitonin receptor mRNA in mononuclear leucocytes from postmenopausal women: decrease during osteoporosis and link to bone markers with specific isoform involvement, *Bone* 2000; 27(1): 161-168.
14. Mee AP, Hoyland JA, Braidman IP, Freemont AG, Davier M, Maner EB, Demonstration Of Vitamin D receptor transcripts in actively resorbing osteoblasts in bone sections, *Bone* 1996;18:295-299.
15. Glerup H, Mikkelsen H, Poulsen L, Hass ER, Overbeck S, Andersen H, Charles P, Erikson EF, Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement, *Cacif Tissue Int* 2000;66:419-424.
16. Kim HS, Newcomb PA, Ulrich CM, Keener CL, Bigler J, Farin FM. Bostick RM, Potter JD, Vitamin D receptor polymorphism and the risk of colorectal adenomas, *Cancer Epidemiol Biomarkers & prevention* 2001;10(8):869-874.
17. Suzuki K, Matsui H, Ohtake N, Nakata S, Takei T, Koike H, Nakazato H, Okugi H, Hasumi M, Fukabori Y, Korokawa K, Yamanaka H, Vitamin D receptor gene polymorphism in familial prostate cancer in a Japanese population, *Int J Urology* 2003;10:261-266
18. Bilezikias JP, Silverberg SJ, Parathyroid hormone: Does it have role in the pathogenesis of osteoporosis?, *Clinics in laboratory medicine* 2000; 20 (3): 559-567.
19. Nakamura M, Zhang Z, Shan L, Hisa T, Sasaki M, Tsukino R, Yokoi T, Kaname A, Kakudo K, Allelic variants of human calcitonin receptor in the Japanese population, *Hum. Genet.* 1997; 99: 38-41
20. Colman E, Hedin R, Swann J, Orloff D, A brief history of Calcitonin, *The Lancet* 2002,359:885-886=8

21. Stewart TL, Ralston SH, Review: Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis, *Journal of endocrinology* 2000;166:235-245
22. Zaidi M, Inzerillo AM, Moonga BS, Bevis PJ, Huang CLH, Forty years of Calcitonin-Where are we now? *Bone* 2002;30:655-663.
23. Selander K.S, Harkonen P.L, Valve E, Monkkonen J, Hannuniemi R, Kalevro V, Calcitonin promotes osteoclast survival in vitro, *Molecular and Cellular Endocrinology* 1996;122:119-129 = 36,
24. Kazuhiro K, Yasuhiro K, Fumio H, Tomoki N, Mitsue S, Kazuhide K, Yuzo K, Hideaki S, A common downstream signaling activity of osteoclast survival factors tht prevent nitric oxide-promoted osteoclast apoptosis, *Endocrinology* 141=37
25. Mahan KL, Escott-Stump S, Krause's Food, nutrition and diet therapy, Saunders Company 2000, 10th edition: 611-632.
26. Weaver CM, Peacock M, Johnston CC, Adolescent nutrition in the prevention of postmenopausal osteoporosis, *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 1999; 84(6): 1389-1843.
27. International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2005, Osteoporosis in Men, *Osteopros Int* 2005;16:S1-S20.
28. Maricic M, Chen Z, Bone densitometry, *Clinics in laboratory medicine* 2000;20(3): 469-488.
29. Faulkner KG, Update on bone density measurement, *Rheumatic disease clinics of North America* 2000;26(3):81-99.
30. Pachucki-Hyde L, Assessment of risk factors for osteoporosis and fracture, *Nursing clinics of North America* 2001; 36(3): 400-409.
31. Ormarsdottir S, Ljunggren Ö, Mallmin H, Brahm H, Lööf L, Low body mass index and use of corticosteroids, but not cholestasis, are risk factors with chronic liver disease, *journal of hepatology* 1999;31: 84-90.
32. National osteoporosis foundation www.nof.org/
33. M van der Voort DJ, Geusens PP, Dinant GJ, Risk factors for osteoporosis related to their outcome: Fractures, *Osteoporosis Int* 2001;12: 630-638.
34. Λυρίτης ΓΙΙ, Οστεοπόρωση, Εκδόσεις Press line , Αθήνα 1996.
35. Kanis J, Johnell Q, Gullberg B, Allander E, Elffors L, Ranstam J, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Lopes Vaz A, Lyritis G, Mazzuoli G, Miravet L, Passeri M, Perez Cano R, Rapado A, Ribot C, Risk factors for hip fracture in men from Southern Europe: The MEDOS study, *Osteopros Int* 1999;9:45-54.
36. Bilezikian JP, Commentary: Osteoporosis in men, *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3431-3434.
37. Kamel HK, Male osteoporosis: new trends in diagnosis and therapy. *Drugs Aging*. 2005;22(9):741-8.
38. Leonard B, Women's condition occurring in men: breast cancer, osteoporosis, male menopause and eating disorders, *Nurs Clin N Am* 2004;39:379-393.
39. www.osteofound.org

40. Meier C, Nguyen TN, Center JR, Seibel MJ, Eisman JA, Bone Resorption and Osteoporotic Fractures in Elderly Men: The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study, *JBMR* 2005;20(4):579-587.
41. <http://healthafrica.com>
42. Sawka AM, Adachi JD, Papaioannou A, Thabane L, Ioannidis G, Davison KS, Okszyński WP, Brown JP, Hanley DA, Murray TM, Josse RG, Sebaldt RJ, Petrie A, Tenenhouse A, Goldsmith CH, Are there differences between men and women prescribed bisphosphonate therapy in Canadian subspecialty osteoporosis practices?, *J Rheumatol* 2004;31(10):1993-5.
43. Kanis JA, Johnell O, Requirements for the management of osteoporosis in Europe, *Osteoporos Int* 2005;16:229-238.
44. www.nemoproject.com
45. Chang KP, Center JR, Nguyen TV, Eisman A, Incidence of hip and other osteoporotic fractures in elderly men and women: Dubbo osteoporosis epidemiology study, *JBMR* 2004;19(4):532-536
46. Kanis JA, Johnell O, Oden O, De Laet C, Mellstrom D, Epidemiology of osteoporosis and fracture in men, *Calcif Tissue Int* 2004;75:90-99.
47. Black DM, Cooper C, Epidemiology of fractures and assessment of fracture risk, *Clinics in laboratory medicine* 2000; 20(3): 439-443.
48. Kenny AM, Prestwood KM, Osteoporosis: Pathogenesis, diagnosis and treatment in older adults, *Rheumatic disease clinics of North America* 2000;26(3):569-589.
49. Wehren LE, Hawkes WG, Orwig DL, Hebel JR, Zimmerman SL, Magaziner J, Gender Differences in Mortality After Hip Fracture: The Role of Infection, *JBMR* 2003;18:2231-2237.
50. Ebeling PR, Idiopathic or hypogonadal osteoporosis in men: current and future treatment options, *Treat Endocrinol* 2004;3(6):381-91.
51. Ciria-Recasens M, Pérez-Edo L, Blanch-Rubio J, Mariñoso ML, Benito-Ruiz P, Serrano S, Carbonell-Abelló J, Bone histomorphometry in 22 male patients with normocalciuric idiopathic osteoporosis, *Bone* 2005;36:926-930.
52. Khosia S, Role of hormonal changes in the pathogenesis of osteoporosis in men, *Calcif Tissue Int* 2004;75:110-113.
53. Olszynski WP, Shawn Davison K, Adachi JD, Brown JP, Cummings SR, Hanley DA, Harris ST, Hodsman AB, Kendler D, McClung MR, Miller PD, Yuen CK, Osteoporosis in men: Epidemiology, diagnosis, prevention and treatment, *Clinical Therapeutics* 2004;26(1):15-28.
54. Høidrup S, Prescott E, Sørensen TIA, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M, Grønbaek M, Tobacco smoking and risk of hip fracture in men and women, *International journal of epidemiology* 2000;29:253-259.
55. Illich JZ, Kerstetter JE, Review: nutrition in bone health revisited: a story beyond calcium, *Journal of the American college of nutrition* 2000; 19(6): 715-737.
56. Brown SA, Sharpless MD, Osteoporosis: an under-appreciated complication of diabetes, *Clinical Diabetes* 2004;22(1):10-20

57. Gunczler P, Lanes R, Paoli M, Martinis R, Villaroel O, Weisinger JR, Decreased bone mineral density and bone formation markers shortly after diagnosis of clinical type 1 diabetes mellitus, *Journal of pediatric endocrinology metabolism* 2001;14(5):525-528.
58. Lopez- Ibarra PJ, Pastor MM, Escobar- Jimenez F, Pardo MD, Gonzalez AG, Luna JD, Requena ME, Diosaldo MA, Bone mineral density at time of clinical diagnosis of adult-onset type I diabetes mellitus, *Endocrine Practice* 2001;7(5):346-351.
59. Lau EMC, Leung PC, Kwok T, Woo J, Lynn H, Orwoll E, Cummings S, Cauley, The determinants of bone mineral density in Chinese men—results from Mr. Os (Hong Kong), the first cohort study on osteoporosis in Asian men, *Osteoporos Int* 2005; epub ahead of print
60. Dukas L, Schacht E, Stähelin HB, In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of <65 ml/min is a risk factor for falls and fractures, *Osteoporos Int* 2005; epub ahead of print
61. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Dodd ME, Musson H, Niven R.McL, Economou G, Horrocks AW, Freemont AJ, Mawer EB, Adams JE, Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis, *Thorax* 1999;54:961-967.
62. Schoon EJ, Müller MCA, Vermeer C, Scurgers LJ, Brummer R-J-M, Stockbrügger, Low serum and bone vitamin K status in patients with longstanding Crohn's disease: another pathogenetic factor of osteoporosis in Crohn's disease?, *Gut* 2001;48(4):473-477
63. Scott EM, Gaywood I, Scott BB, Guidelines for osteoporosis in celiac disease and inflammatory bowel disease, *Gut* 2000;46(Suppl I):i1-i18.
64. Figura N, Gennari L, Merlotti D, Lenzi C, Campagna S, Franci B, Lucani B, Trabalzini L, Biancardi L, Gonnelli C, Santucci A, Nut A, Prevalence of helicobacter pylori infections in male patients with osteoporosis and controls, *Digestive Diseases and Sciences* 2005;50(5):847-852.
65. Parés A, Guañabens N, Rodés J, Gene polymorphisms as predictors of decreased bone mineral density and osteoporosis in primary biliary cirrhosis, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;16(8):311-315.
66. Campion JM, Maricic MJ, Osteoporosis in men, *Am Fam Physician* 2003;67(7):1521-1526.
67. Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA, Eastell R, Finkelstein JS, Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men, *J clin Endocrinol Metab* 2003;88:204-210.
68. Lorneau C, Soudan B, d'Herbonez M, Pigny P, Duquesnoy B, Cortet B, Sex-hormone binding globulin, estradiol and bone turnover markers in male osteoporosis, *Bone* 2004;34:933-939.
69. Barrett- Conor E, Nueller JE, Von Mühlen G, Laughlin A, Schneider DL, Sartoris DJ, Low levels of estradiol are associated with vertebral fractures in older men, but not women: The Rancho-Bernardo study, *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:219-223.
70. Szulc P, Munoz F, Claustrat B, Garnerio P, Marchand F, Duboeuf F, Delmas PD, Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: The MINOS Study, *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:192-199.

71. Khosla S, Melton JL, Atkinson E, O'Fallon WM, Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men, *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3555-3561.
72. Heaney RP, Facn MD, Review: calcium needs of the elderly to reduce fracture risk, *Journal of the American college of nutrition* 2001;20(2): 192S-197S
73. Szulc P, Munoz F, Marchand F, Chapuy MC, Delmas PD, Role of vitamin D and parathyroid hormone in the regulation of bone turnover and bone mass in men: The MINOS study, *Calcif Tissue Int* 2003;73:520-530
74. Reduced serum levels of the growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein and a negative bone balance at the level of individual remodeling units in idiopathic osteoporosis in men , *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2795-2798.
75. Szulc P, Joly-Pharaboz MO, Marchand F, Delmas PD, Insulin-like growth factor I is a determinant of hip bone mineral density in men less than 60 years of age: The MINOS study, *Calcif Tissue Int* 2004;74:322-329.
76. Limpaphayom KK, Taechakraichana N, Jaisamrarn U, Bunyavejchevin S, Chaikittisilpa S, Poshyachinda M, Taechamahachai C, Havanond P, Onthuam Y, Lumbiganon P, Kamolratanakul P, Prevalence of osteopenia and osteoporosis in Thai women, *Menopause: The journal of The North American Menopause Society* 2001;8(1): 65-69
77. Kanis JA, Osteoporosis III: diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk, *The Lancet* 2002;359:1929-36.
78. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Mellstron D, Diagnosis of osteoporosis and fracture threshold in men, *Calcif Tissue Int* 2001;69:218-221
79. Seeman E, Bianchi G, Adami S, Kanis J, Khosla S, Orwoll E, Osteoporosis in men- consensus is premature, *Calcif Tissue Int* 2004;75:120-122.
80. De Laet CE, Van Der Klift M, Hofman A, Pols H, Osteoporosis in Men and Women: A Story About Bone Mineral Density Thresholds and Hip Fracture Risk, *JBMR* 2002;17:2231-2236.
81. Kanis JA, Glüer CC, An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry, *Osteoporos Int* 2000;11:192-202
82. Selby PL, Daview M, Adams JE, Do men and women fracture bones at similar bone densities?, *Osteoporos Int* 2000;11:153-157
83. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III, *JBMR* 1997;12:1761-1768.
84. Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: The Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos), *Osteoporos Int* 2000;11:897-904.
85. Faulkner KG, Orwoll E, Implications in the use of T-scores for the diagnosis of osteoporosis in men, *J Clin Densitometry* 2002;5(1):087-093.
86. Writing group for the ISCD position Development Conference, Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children, *j Clin Densitometry* 2004;7(1):17-26

87. Gundberg C., Biochemical markers of bone formation, *Clinics in laboratory medicine* 2000; 20(3): 489-499.
88. Woitge HW, Horn E., Keck AV., Auler B, Seibel MJ., Pecherstorfer M., Biochemical Markers of bone formation in patients with plasma cell dyscrasias and benign osteoporosis, *Clinical Chemistry* 2001; 47(4): 686-693
89. Szulc P, Delmas PD, Biochemical markers of bone turnover in men, *Calcif Tissue Int* 2001;69(4):229-3-234.
90. Szulc P, Garnero P, Munoz F, Marchand F, Delmas PD, Cross-sectional evaluation of bone metabolism in men, *JBMR* 2001;16:1642-1650
91. Snelling AM, Crespo CJ, Schaeffer M, Smith S, Walbourn L, Modifiable and nonmodifiable factors associated with osteoporosis in postmenopausal women: results from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994, *Journal of women's health and gender-based medicine* 2001;10(1): 57-65.
92. Whitney EN, Cataldo CB, Rolfes SR, Understanding normal and clinical nutrition, fifth edition, West/ Wadsworth publishing, 1998, 439-448.
93. Rizzoli R, Bonjour J-P, Ferrari SL, Review: Osteoporosis, genetics and hormones, *Journal of molecular endocrinology* 2001;26: 79-94.
94. Tracy KJ, Meyer WA, Flores RH, Wilson DP, Hochberg MC, Racial Differences in Rate of Decline in Bone Mass in Older Men: The Baltimore Men's Osteoporosis Study, *JBMR* 2005;20(7):1228-1234.
95. Tracy KJ, Meyer WA, Grigoryan M, Fan B, Flores RH, Genant HK, Resnik C, Hochberg MC, Racial differences in the prevalence of vertebral fractures in older men: the Baltimore Men's Osteoporosis Study , *Osteoporos Int* 2005; epub ahead of print
96. Kung AWC, Luk KDK, Chiu PKY, Age-related osteoporosis in Chinese: an evaluation of the response of intestinal calcium absorption and calcitropic hormones to dietary calcium deprivation, *American journal of clinical nutrition* 1998;68: 1291-7.
97. Brandi Maria Luisa, Gennari Luigi, Matucci Cerinc Marco, Bevherini Lucia, Falchetti Alberto, Masi Laura, Cennari Carlo, Reginster Jean – Yvew. Genetic markers of osteoarticular disorders: facts and hopes. *Arthritis Res* 2001;3:270-280.
98. Stewart TL, Ralston SH, Review: Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis, *Journal of endocrinology* 2000;166:235-245.
99. Ferrari SL, Rizzoli R, Gene variants for osteoporosis and their pleiotropic effects in aging, *Molecular Aspects of Medicine* 2005;26:145-167
100. Peacock M, Turner CH, Econs JM, Foround T, Genetics of osteoporosis, *Endocrine Reviews* 2002;23:303-326.
101. Baudoin C, Cohen-Solal M.E, Beaudreuil J, De Vernejoul MC, Genetic and environmental factors affect bone density variances of families of men and women with osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002, 87:2053-2059.
102. Ralston SH, Galwey N, MacKay I, Albagha O, Cardon L, Compston JE, Cooper C, Duncan E, Keen R, Langdahl B, McLellan A, O'Riordan J, Pols HA, Reid DM, Uitterlinden AG, Wass J,

- Bennett ST, Loci for regulation of bone mineral density in men and women identified by genome wide linkage scan: the FAMOS study, *Human Molecular Genetics* 2005;14(7):943-951.
103. Mcguigan FEA, Murray L, Gallagher A, Davey-Smith G, Neville CE, Van't Hof R, Boreham C, Ralston SH, Genetic and Environmental Determinants of Peak Bone Mass in Young Men and Women, *JBMR* 2002;17(7):1273-1279
 104. Eastell R, Boyle IT, Compston J, Fogelman I, Francis RM, Hosking DJ, Purdie DW, Ralston S, Reeve J, Reid DM, Russell RG, Stevenson JC, Management of male osteoporosis: report of the UK Consensus Group, *QJM* 1998;91(2):71-92.
 105. Campion JM, Maricic MJ, Osteoporosis in men, *Am Fam Physician* 2003;67(7):1521-1526
 106. Gilbert SM, McKiernan JM, Epidemiology of male osteoporosis and prostate cancer, *Current Opinion in Urology* 2005;15(1):23-27
 107. Szulc P, Claustrat B, Marchand F, Delmas PD, Increased risk of falls and increased bone resorption in elderly men with partial androgen deficiency: The MINOS study, *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5240-5247
 108. Szulc P, Joly-Pharaboz MO, Marchand F, Delmas PD, Insulin-like growth factor I is a determinant of hip bone mineral density in men less than 60 years of age: The MINOS study, *Calcif Tissue Int* 2004;74:322-329.
 109. Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A, Clinical review 117: Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children, *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000;85(11): 3951- 3963.
 110. Gennari C, Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly, *Public health nutrition* 2001;4(2B): 547-559.
 111. Naves M, Diaz-Lopez JB, Gómez C, Rodriguez-Rebollar A, Serrano-Arias M, Cannata-Andia JB, Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected Spanish Population, *JBMR* 2004;
 112. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav J, Dawson-Hughes B, Positive Association between 25-Hydroxy Vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults, *Am J Med* 2004;116:634-638.
 113. Prentice A, Diet, nutrition and the prevention of osteoporosis, *Public Health Nutrition* 2004;7(1A):227-243.
 114. Lin P-H, Ginty F, Appel LJ, Aickin M, Bohannon A, Garner P, Barclay D, Scetkey LP, The DASH diet and sodium reduction improve markers of bone turnover and calcium metabolism in adults, *J Nutr* 2003;133:3130-3136.
 115. Schnitzler CM, Scnaid E, MacLhail AP, Mesquita JM, Robson HJ, Ascorbic acid deficiency, iron overload and alcohol abuse underlie the severe osteoporosis in black African patients with hip fractures – a bone histomorphometric study, *Calcif Tissue Int* 2005;76:79-89.
 116. Hyun TH, Barrett-Connor E, Milne DB, Zinc intakes and plasma concentrations in men with osteoporosis: The Rancho-Bernardo study, *Am J Clin Nutr* 2004;80(3):715-721.
 117. Michaelsson K, Lithell H, Vessby B, Melhus H, Serum retinol levels and the risk of fracture, *N Eng J Med* 2003;348(4):287-294.

118. Kawahara TN, Krueger DC, Engelke JA, Harke JM, Binkley NC, J Nutr 2002;132:1169-1172.
119. Booth SL, Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson P.WF, Ordovas J, Schaefer EJ, Dawson-Hughes B, Kiel DP, Dietary vitamin K intakes are associated with hip fractures but not with bone mineral density in elderly men and women, The American journal of clinical nutrition 2000;71:1201-1208.
120. Promislow JE, Goodman-Gruen D, Slymen DJ, Barrett-Connor E, Protein Consumption and bone mineral density in the elderly, Am J Epidemiol 2002;155:636-644
121. Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL, Dietary protein, calcium metabolism and skeletal homeostasis revisited, Am J Clin Nutr 2003;78(S):584-592.
122. Anthony S, Dietary protein content and the diet's net acid load: opposing effects on bone health, Am J Clin Nutr 2005;82:921-922.
123. Dawson Hughes B, Harris SS, Rasmussen H, Song L, Dallal GE, Effect of Dietary protein supplements on calcium excretion in healthy older men and women, J Clin Endocrinol Metab, 2004;89:1169-1173
124. Massey LK, Is caffeine a risk factor for bone loss in the elderly ?, The American journal of clinical nutrition 2001;74: 569-570.
125. Szulc P, Garnero P, Claustat B, Marchand F, Duboeuf F, Delmas PD, Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: The Minos Study, J Clin Endocrinol Metab 2002;87(2):666-674
126. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A, Smoking and fracture risk, Osteoporos Int 2005;16:155-162
127. Tuck SP, Francis RM, Osteoporosis, Postgrad. Med. J 2002;78:526-532.
128. Feldstein AC, Nichols G, Orwoll E, Elmer PJ, Smith DH, Herson M, Aickin M, The near absence of osteoporosis treatment in older men with fractures, Osteoporos Int 2005;16:953-962.
129. Cindas A, Savas S, What do men who are at risk for osteoporosis know about osteoporosis in developing countries?, Scan J Caring Sci 2004;18:188-192.
130. Pro-Risquez A, Harris SS, Song L, Rudicel S, Barnewolt B, Dawson B, Calcium supplement and osteoporosis medication use in women and men with recent fractures, Osteoporos Int 2004;15:689-694.
131. Guéguen L, Pointillart A, The bioavailability of calcium, Journal of the American College of nutrition 2000;19(2):119S-136S.
132. Vondracek SF, Hansen LB, Current approaches to the management of osteoporosis in men, Am J Health-Syst Pharm 2004;61:1801-1811.
133. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Johansson H, De Laet C, Jönsson, Intervention thresholds for osteoporosis in men and women: a study based on data from Sweden, Osteoporos Int 2005;16:6-14.
134. Adami S, Braga V, Guidi G, Gatti D, Gerardi D, Fracassi E, Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol, Journal of bone and mineral research 2000;15(3):599-604.

135. Watts NB, Treatment of osteoporosis with biphosphonates, *Rheumatoc disease clinics of North America* 2001;27(1):197-211
136. Orwoll ES, Treatment os osteoporosis in men, *Calcif Tissue Int* 2004;75:114-119.
137. Gonnelli S, Cepollaro C< Montagnani A, Bruni D, Caffarelli C, Breschi M, Gennari, Nuti R, Alendronate Treatment in men with primary osteoporosis: a 3-year longitudinal study, *Calcif. Tissue Int* 2003;73:133-139.
138. Ringe JD, Faber H, Dorst A, Alendronate Treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study, *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5252-5255.
139. Orwoll ES, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A, Alendronate for the treatment of osteoporosis in men, *N Engl J Med* 2000;343:604-610.
140. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM, The effects of parathyroid hormone, alendronate or both in men with osteoporosis, *N Engl J Med* 2003;349:1216-1226
141. Amory JK, Watts NB, Easley KA, Sutton PR, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ, Tenover LJ, Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density on older men with low serum testosterone, *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:503-510.
142. Body J.J, Calcitonin for the long term prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis, *Bone* 2002;30:7S-79S= 43
143. Tóth E, Csupor E, Mészáros S, Ferencz V, Németh L, McCloskey EV, Horváth C, The effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mineral density in idiopathic male osteoporosis without vertebral fracture-An open label study, *Bone* 2005;36:47-51.
144. Gelehrter TD, Collins FS, Γιαπιτζάκης X, Κιτράκη Ε, Στυλιανοπούλου Φ, Λουκόπουλος, Αρχές ιατρικής γενετικής, ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη, Αθήνα 1996: 65-67.
145. Hobson Emma E, Ralston H.S, Role of genetic factors in the pathophysiology and management of osteoporosis, *Clinical Endocrinology* 2001;54:1-9
146. Long J, Liu P, Zhang Y, Shen H, Liu Y, Dvornyk V, Deng H-W, Interaction effects between estrogen receptor α gene, vitamin D receptor gene, age, sex on bone mineral density, *J Hum Genet* 2003;48:514-519.
147. Braga V, Sangalli A, Malerba G, Mottes M, Mirandola S, Gatti D, Rossini M, Zamboni M, Adami S, Relationship among VDR (BsmI and FokI), COLIA1, and CTR polymorphisms with bone mass, bone turnover markers, and sex hormones in men, *Calcif. Tissue Int* 2002;70:457-462.
148. Ojwang PJ, Pegoraro RJ, Rom L, Lanning P, Collagen alpha I and vitamin D receptor gene polymorphisms in South African whites, blacks and Indians, *East Afr Med J* 2001;78:604-607
149. Liy Yao-Zhong, Liu Yong-jun, Recker RR, Deng H, Molecular studies of identification of genes of osteoporosis: The 2002 update, *Journal of Endocrinology* 2003,177:147-196
150. Jiang M, Huhtaniemi I, Polymorphisms in androgen and estrogen receptor genes: effects on male aging, *Exp Gerontol* 2004;39(39):1603-1611.
151. Ferrari SL, Deutsch S, Baudoin C, Cohen-Solal M, Pstertag A, Antonarakis SE, Rizzolli R, de Vernejoul MC, LRP5 gene polymorphisms and idiopathic osteoporosis in men, *Bone* 2005 epub ahead of print

152. Crabbe P, Balemans W, Willaert A, Van Pottelbergh I, Cleiren E, Coucke PJ, Minrong AI, Goemaere S, Van Hul W, De Paepe A, Kaufman J-M, Missense Mutations in *LRP5* Are Not a Common Cause of Idiopathic Osteoporosis in Adult Men, *JBMR* 2005;20:1951-1959
153. Gennari L, Nuti R, Bilezikian JP, Aromatase activity and bone homeostasis in men, *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5898-5907.
154. Jones G, Stugnell ST, Deluca HF, Current understanding of the molecular actions of vitamin D, *Physiological reviews* 1998;78(4):1193-1237
155. Shaffer PL, McDonnell DP, Gewirth DT, Characterization of transcriptional activation and DNA-binding functions in the Hinge region of the vitamin D receptor, *Biochemistry* 2005;44:2678-2685
156. Falsone FS, Kurkela R, Chiarandini G, Vihko P, Kungl AJ, Ligand affinity, homodimerization and ligand-induced secondary structural change of the human vitamin D receptor, *Biochemical and Biophysical research communications* 2001;285:1180-1185.
157. Rotkiewicz P, Sicinska W, Kolinski A, DeLuca HF, Model of three-dimensional structure of vitamin D receptor and its binding mechanism with 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃, *Proteins* 2001;44:188-199.
158. <http://geneticslab.topcities.com/vdrgene.html>
159. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JBL, Pols HAP, van Leeuwen J, Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms, *Gene* 2004;338:143-156.
160. Fang Y, Van Meurs, Bergink AP, Hofman A, Van Duijn CM, Van Leeuwen H, Pols H, Uitterlinden AG, *JBMR* 2003;18:1632-1641
161. Laaksonen M, Kärkkäinen M, Outika T, Rita H, Kamberg-Allardt JE, Vitamin D receptor gene start codon polymorphism (FokI) is associated with forearm bone mineral density and calcaneal ultrasound in Finnish adolescent boyw but not girls, *JBMR* 2004;22:479-485.
162. Morrison N, Commentary: Vitamin D receptor polymorphism and bone mineral density: effect size in Caucasians means detection is uncertain in small studies, *Int J Epidemiol* 2004;33:989-994
163. Lau EMC, Young RP, Ho SCH, Kwok JL, Birjandi Z, Thomas GN, Sham A, Critchley AJH, Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in elderly chinese men and women in Hong Kong , *Osteoporos Int* 1999;10:226-230
164. Alvarez-Hernandez D, Naves M, Diaz-Lopez B, Gomez C, Santamaria I, Cannata-Andia JB, Influence of polymorphisms in VDR and COLIA1 genes on the risk of osteoporotic fractures in aged men, *Kidney International* 2003;63(S85):14-18.
165. Uitterlinden AG, Fang Y, Bergink AP, Van Meurs J, Van Leeuwen H, Pols H, The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in bone biology (*Mol & Cellular Endocrinology*, 2002
166. Need et al, Horowitz M, Stiliano A, Scopacasa F, Morris HA, Chatterton BE, Vitamin D receptor genotypes are related to bone size and bone density in men, *Eur J Clin Invest* 1996;26(9):793-796
167. Guardiola J, Xiol X, Sallie R, Nolla JM, Roig-Escofet D, Jaurrieta E, Casais L, Influence of the Vitamin D receptor gene polymorphism on bone loss in men after liver transplantation , *Ann Intern Med* 1999;131:752-755.

168. Otsuki T, Sakaguchi H, Hatta E, Hatayama T, Hatada S, Miua Y, Takata-Tomokuni A, Hyodoh F, Tomomitsu T, Fukunaga M, Katsuyama H, Effects of genetic and nutritional factors on bone mineral density in young adults, *Int J Mik Med* 2004;14(4):669-676
169. Eckstein M, Vered I, Ish-Shalom S, Shlomo AB, Shtriker A, Koren-Morag N, Friedman E, Vitamin D and calcium-sensing receptor genotypes in men and premenopausal women with low bone mineral density, *Isr Med Assoc J* 2002;4(5):340-344.
170. Rubello D, Giannini S, D'Angelo A, Nobile M, Carraio G, Rigotti P, Marchini F, Zaninotto M, Carbonare LD, Sartori L, Nibale O, Carpi A, Secondary hyperparathyroidism is associated with vitamin D receptor polymorphism and bone density after renal transplantation, *Biomed&Pharmacotherapy* 2005;59:402-407
171. Remes T, Väisänen SB, Mahonen A, Huuskonen J, Kröger H, Jurvelin JS, Rauramaa R, Bone Mineral Density, body height, and Vitamin D receptor gene polymorphism in middle-aged men, *An Med* 2005;37:383-392.
172. Xiong DH, Xu PY, Liu PY, Shen H, Long JR, Elze L, Recker RR, Deng HW, Vitamin D receptor gene polymorphisms are linked to and associated with adult height, *J Med Genet* 2005;42(3):228-234
173. Van der Sluis IM, de Munick Keizer-Schrama SMPF, Krenning EP, Pols H, Uitterlinden AG, Vitamin D receptor gene polymorphism predicts height and bone size rather than bone density in children and young adults, *Calcif. Tissue Int* 2003;73:332-338
174. Langdahl BL, Gravholt CH, Brixen K, Eriksen EF, Polymorphisms in the Vitamin D Receptor Gene and bone mass, bone turnover and osteoporotic fractures, *Eur J Clin Inves* 2000;30:608-617
175. Kiel DP, Myers RH, Cupples A, Kong XF, Zhu XH, Ordoas J, Schaefer EJ, Felson DT, Rush D, Wilson PWF, Eisman JA, Holick MF, The BsmI Vitamin D receptor Restriction Fragment Length Polymorphism (bb) influences the effect of calcium intake on bone mineral density, *JBMR* 1997;12(7):1049-1057.
176. www.ncbi.nlm.gov/omim
177. Μαρμάρας Β, Λαμπροπούλου-Μαρμαρά Μ, Βιολογία κυττάρου:μοριακή προσέγγιση, εκδόσεις typorama, 4^η έκδοση, Πάτρα 2000; 98-101.
178. Wolfe L.A, Fling M.E, Xue Z, Armour S, Kerner S.A, Way J, Rimele T, Cox R.F, In vitro characterisation of a human Calcitonin receptor gene polymorphism. *Mutation Research* 2003;522:93-105
179. Quinn JMW, Morfis M, Lam M.H.C, Elliot J, Kartsogiannis V, Williams ED, Gillespie MT, Martin TJ, Sexton PM, Calcitonin receptor antibodies in the identification of osteoclasts, *Bone* 1999;25(1): 1-8.
180. Guyton AC, Ευαγγέλου Α, Φυσιολογία του ανθρώπου, ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, 5^η έκδοση, Αθήνα 1998; 877-879, 951.
181. Nishikawa T, Ishikawa H, Yamamoto S, Koshihara Y, A novel calcitonin receptor gene in human osteoclasts from normal bone marrow, *FEBS letters* 1999;458: 409-414
182. Nussenvetiz DR, Mathew S, Gershengorn MC, Alternative splicing of a 48-nucleotide exon generates two isoforms of the human calcitonin receptor, *Endocrinology* 1995;136(5): 2047-2051.

183. Gorn AH, Rudolph SM, Flannery MR, Morton CC, Weremowicz S, Wang TZ, Krane SM, Goldring SR, Expression of two human skeletal calcitonin receptor isoforms cloned from a giant cell tumor of bone. The first intracellular domain modulates ligand binding and signal transduction, *Journal of clinical investigation* 1995;95(6): 2680-2691
184. Taboulet J, Frenkian M, Frenco JL, Feingold N, Juillienne A, de Vernejoul MC, Calcitonin receptor polymorphism is associated with a decreased fracture risk in post-menopausal women, *Human molecular genetics*, 1998;7(13): 2129-2133.
185. Nakamura M, Morimoto S, Zhang Z, Utsunomiya H, Inagami T, Ogihara T, Kakudo K, Calcitonin receptor gene polymorphism in Japanese women: correlation with body mass and bone mineral density, *Calcified tissue international* 2001;68: 211-215.
186. Masi L, Bexherini D, Mirandola S, Lisi V, Malebra Q, Sartori L, Bianchi G, Rozzini M, Bianchini D, Adami S, Association of CTR and COLIA1 alleles with BMD values in perimenopausal women, *Calcif Tissue Int* 2000;67:361-366.
187. Masi L, Cimaz R, Simonini G, Bindi G, Stagi S, Gozzini A, Malentacchi C, Brandi ML, Falcini F, Association of low bone mass with vitamin D receptor gene and calcitonin receptor gene polymorphisms in juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 2002; 29(10):2225-2231.

ΣΤ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

A. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΗΣ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟΥ:

- 1. ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:**
- 2. ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:**
- 3. ΤΗΛΕΦΩΝΟ:**
- 4. ΠΡΟΣΩΡΙΝΗ ΔΙΑΜΟΝΗ**
- 5. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:**
ΕΤΟΣ..... ΜΗΝΑ.....ΗΜΕΡΑ
- 6. ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ**
- 7. ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ:**
 1. Άγαμος
 2. Έγγαμος
 3. Χήρος
 4. Διαζευγμένος
- 8. ΠΟΥ ΖΕΙ:**
 1. Σε δικό του σπίτι
 2. Σε διαμέρισμα πολυκατοικίας
 3. Σε οίκο ευγηρίας
- 9. ΖΕΙΤΕ ΜΟΝΟΣ Η ΜΑΖΙ:**
 1. Με σύζυγο ή άλλο συγγενή
 2. Μαζί με άλλα πρόσωπα που δεν είναι συγγενείς
 3. Μόνος
- 10. ΤΙ ΔΟΥΛΕΙΑ ΚΑΝΕΤΕ:**
 1. Αγροτική
 2. Βιομηχανική
 3. Άλλο

11. ΠΟΣΟΣ ΒΑΡΕΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΔΟΥΛΕΙΑ ΠΟΥ ΚΑΝΕΤΕ:

1. Καθιστική ζωή
2. Ελαφριά
3. Βαρειά

12. ΤΙ ΕΙΔΟΥΣ ΣΠΟΥΔΕΣ ΚΑΝΑΤΕ:

1. Δημοτικό
2. Γυμνάσιο
3. Λύκειο
4. Ανώτερες
5. Ανώτατες

13. ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΝΑΣΤΗΜΑΤΟΣ**14. ΜΕΤΡΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ****15. ΧΡΩΜΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ:**

Ανοιχτόχρωμο Σκουρόχρωμο Αδιευκρίνιστο

16. ΧΡΩΜΑ ΜΑΤΙΩΝ:

Γαλανά ή πράσινα Καστανά
Μαύρα Ανάμικτα

17. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟΥ:

Έμφραγμα μυοκαρδίου
Χρόνια καρδιακή νόσος
Υπέρταση

18. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ:

Εγκεφαλικό επεισόδιο με ημιπληγία
Εγκεφαλικό επεισόδιο (αιμάτωμα ή έμφραγμα)
Τ.Ι.Α
Άλλο

19. ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ:

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
(Άσθμα, εμφύσημα, χρόνια βρογχίτιδα)
Φυματίωση
Άλλη πνευμονοπάθεια

20. ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ:

Έλκος στομάχου 12/λου
Δυσανεξία στο γάλα
Φλεγμονώδης εντεροπάθεια
Χρόνια διάρροια

Κίρρωση ήπατος

Άλλο

21. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ:

Νεφρολιθίαση

Υπερπλασία προστάτη

Κυστίτιδα

Νυχτερινή διούρηση

Συχνουρία

Άλλο

22. ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ:

Οστεοαρθρίτιδα

Ρευματοειδή αρθρίτιδα

Ουρική αρθρίτιδα

Συγγενές εξάρθρωμα ισχίου

Άλλο

23. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ:

Επιληψία

Πολυνευρίτιδα

Εγκεφαλική παράλυση

Μεταπολυομελιτικές παραλύσεις

Άλλο

24. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ:

Σακχαρώδης διαβήτης

Σακχαρώδης διαβήτης (όχι ινσουλίνη)

Υπερθυρεοειδισμός

Υποθυρεοειδισμός

Υπερπαραθυρεοειδισμός

Υποπαραθυρεοειδισμός

Νόσος Cushing

Νόσος Addison

25. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ:

Αναιμία

Δρεπανοκυτταρική αναιμία

Μεσογειακή αναιμία

Μυέλωμα

Λευχαιμία

Άλλο

26. ΨΥΧΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ:

Κατάθλιψη

Άλλη ψύχωση εκτός της ανωτέρω

Νεύρωση

Διαταραχές προσωπικότητας

Εξάρτηση από φάρμακα

Αλκοολισμός

Πνευματική καθυστέρηση

Άλλο

27. ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ:

1. ANTIBPAXIO:

Ναι

Όχι

Αριστερά

Δεξιά

Ένα

Επανειλημμένα

Ατύχημα

Ναι

Όχι

Υψηλής ενέργειας

Χαμηλής ενέργειας

2. ΚΑΡΠΟΥ:

Ναι

Όχι

Αριστερά

Δεξιά

Ένα

Επανειλημμένα

Ατύχημα

Ναι

Όχι

3. ΧΕΡΙΟΥ:

Ναι

Όχι

Αριστερά

Δεξιά

Ένα

Επανειλημμένα

Ατύχημα

Ναι

Όχι

4. ΚΛΕΙΔΟΣ:

Ναι

Όχι

Αριστερά

Δεξιά

Ένα
Επανειλημμένα
Ατύχημα
Ναι
Όχι

5. ΠΟΔΟΚΝΗΜΙΚΗΣ:

Ναι
Όχι
Αριστερά
Δεξιά
Ένα
Επανειλημμένα
Ατύχημα
Ναι
Όχι

6. ΒΡΑΧΙΟΝΙΟΥ:

Ναι
Όχι
Αριστερά
Δεξιά
Ένα
Επανειλημμένα
Ατύχημα
Ναι
Όχι

7. ΚΝΗΜΗΣ:

Ναι
Όχι
Αριστερά
Δεξιά
Ένα
Επανειλημμένα
Ατύχημα
Ναι
Όχι

8. ΜΗΡΙΑΙΟΥ:

Ναι
Όχι
Αριστερά
Δεξιά
Ένα
Επανειλημμένα
Ατύχημα
Ναι
Όχι

9. ΣΠΟΝΔΥΛΩΝ:

Ναι
Όχι
Αριστερά
Δεξιά
Ένα

Επανελημμένα
Ατύχημα
Ναι
Όχι

28. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ:

Έιχαν ένας ή και οι δυο γονείς σας ή συγγενείς πρώτου βαθμού υποστεί ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα κατάγματα:

1. ΚΑΤΑΓΜΑ ΑΝΤΙΒΡΑΧΙΟΥ:

Όχι
Ναι η μητέρα
Ναι ο πατέρας
Ναι οι συγγενείς

2. ΚΑΤΑΓΜΑ ΑΥΧΕΝΑ ΜΗΡΙΑΙΟΥ ΟΣΤΟΥ:

Όχι
Ναι η μητέρα
Ναι ο πατέρας
Ναι οι συγγενείς

29. ΕΧΕΙ ΚΑΝΕΙΣ ΑΠΟ ΤΑ ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ ΣΑΣ ΚΑΠΟΙΑ ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ:

Ναι Όχι

ΠΟΙΑ ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ:

Παππούς
Γιαγιά
Πατέρας
Μητέρα
Αδελφός
Αδελφή
Άλλος

30. ΕΓΧΕΙΡΗΣΕΙΣ:

1. ΓΑΣΤΡΕΚΤΟΜΗ:

Ναι Όχι

2. ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΕΝΤΕΡΟΥ:

Ναι Όχι

3. ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΓΧΕΙΡΗΣΕΙΣ:

Ναι Όχι

4. ΘΥΡΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ:

Ναι Όχι

31. ΦΑΡΜΑΚΑ:**1. ΑΓΧΟΛΥΤΙΚΑ:**

Ναι Όχι

2. ΥΠΝΩΤΙΚΑ:

Ναι Όχι

3. ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ:

Ναι Όχι

4. ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ:

Ναι Όχι

5. ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ:

Ναι Όχι

6. ΑΝΤΙΕΠΗΛΗΠΤΙΚΑ:

Ναι Όχι

7. ΘΥΡΟΕΙΔΙΚΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ:

Ναι Όχι

8. ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ:

Ναι Όχι

9. ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ:

Ναι Όχι

10. ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ:

Ναι Όχι

11. ΑΝΤΙΟΞΙΝΑ:

Ναι Όχι

12. ΑΛΛΑ:

Ναι Όχι

32. ΠΟΣΑ ΤΣΙΓΑΡΑ ΚΑΠΝΙΖΕΤΕ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΑ:**33. ΠΟΣΑ ΦΛΙΤΖΑΝΙΑ ΚΑΦΕ ΠΙΝΕΤΕ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΑ:**

Παιδική ηλικία: Πρόσφατα:

1. Ποτέ

2. Σπάνια

3. 1-2 φλιτζάνια την ημέρα

4. 3 ή και περισσότερα

34. ΠΟΣΑ ΦΛΙΤΖΑΝΙΑ ΤΣΑΙ ΠΙΝΕΤΕ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΑ:**Παιδική ηλικία: Πρόσφατα:**

1. Ποτέ
2. Σπάνια
3. 1-2 φλιτζάνια την ημέρα
4. 3 ή και περισσότερα

35. ΠΟΣΟ ΣΥΧΝΑ ΠΙΝΕΤΕ ΜΠΥΡΑ:

1. Καθημερινά
2. 3-4 φορές την εβδομάδα
3. 1-2 φορές την εβδομάδα
4. Λιγότερο από μία φορά το μήνα
5. Ποτέ

36. ΠΟΣΟ ΣΥΧΝΑ ΠΙΝΕΤΕ ΚΡΑΣΙ:

1. Καθημερινά
2. 3-4 φορές την εβδομάδα
3. 1-2 φορές την εβδομάδα
4. Λιγότερο από μία φορά το μήνα
5. Ποτέ

37. ΠΟΣΟ ΣΥΧΝΑ ΠΙΝΕΤΕ ΑΛΚΟΟΛΟΥΧΑ ΠΟΤΑ (ΔΥΝΑΤΑ ΠΟΤΑ):

1. Καθημερινά
2. 3-4 φορές την εβδομάδα
3. 1-2 φορές την εβδομάδα
4. Λιγότερο από μία φορά το μήνα
5. Ποτέ

38. ΠΙΝΕΤΕ Ή ΠΙΝΑΤΕ ΓΑΛΑ:**Παιδική ηλικία: Πρόσφατα:**

1. Ποτέ
2. Κάποτε
3. 1-2 ποτήρια την ημέρα
4. 3-4 ποτήρια την ημέρα
5. 5 ποτήρια την ημέρα

39. ΤΡΩΤΕ Η ΤΡΩΓΑΤΕ ΓΙΑΟΥΡΤΙ:**Παιδική ηλικία: Πρόσφατα:**

1. Ποτέ
2. Κάποτε
3. 1-2 κεσεδάκια την ημέρα

4. 3-4 κεσεδάκια την ημέρα

5. 5 κεσεδάκια την ημέρα

40. ΤΡΩΤΕ Ή ΤΡΩΓΑΤΕ ΤΥΡΙ:

Παιδική ηλικία: Πρόσφατα:

1. Ποτέ

2. Σπάνια

3. 1-2 φέτες την ημέρα

4. 3-4 φέτες την ημέρα

5. 5 φέτες ή περισσότερο την ημέρα

41. ΜΕ ΧΑΜΗΛΗ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΕ ΑΣΒΕΣΤΙΟ (ΦΕΤΑ, ΜΥΖΗΘΡΑ, ΜΑΛΑΚΑ ΤΥΡΙΑ)

Παιδική ηλικία: Πρόσφατα:

1. Ποτέ

2. Σπάνια

3. 1-2 φέτες την ημέρα

4. 3-4 φέτες την ημέρα

5. 5 φέτες ή περισσότερο την ημέρα

42. ΤΡΩΤΕ Ή ΤΡΩΓΑΤΕ ΨΑΡΙ:

Παιδική ηλικία: Πρόσφατα:

1. Ποτέ ή λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα

2. Μία φορά την εβδομάδα

3. Δύο φορές την εβδομάδα

4. 3-4 φορές την εβδομάδα

5. Περισσότερες από 4 φορές την εβδομάδα

43. ΤΡΩΤΕ Η ΤΡΩΓΑΤΕ ΚΡΕΑΣ:

Παιδική ηλικία: Πρόσφατα:

1. Ποτέ ή λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα

2. Μία φορά την εβδομάδα

3. Δύο φορές την εβδομάδα

4. 3-4 φορές την εβδομάδα

5. Περισσότερες από 4 φορές την εβδομάδα

44. ΕΚΘΕΤΕΤΕ Ή ΕΚΘΕΤΑΤΕ ΠΑΛΙΑ ΤΟ ΣΩΜΑ ΣΑΣ ΣΤΟΝ ΗΛΙΟ:

Παιδική ηλικία: Πρόσφατα:

1. Ποτέ

2. Σπανια

3. Πότε-πότε

- 4. Συστηματικά
- 5. Συχνά
- 5. Πολύ συχνά

45. ΚΑΝΕΤΕ ΣΠΟΡ Ή ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ:

Παιδική ηλικία: **Πρόσφατα:**

- 1. Ποτέ
- 2. Σπάνια
- 3. Λιγότερο από 1 ώρα την εβδομάδα
- 4. 1-2 ώρες την εβδομάδα
- 5. Περισσότερες από 2 ώρες την εβδομάδα

**46. ΕΧΕΤΕ ΜΕΙΝΕΙ ΑΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΜΕΝΟΣ ΜΕΣΑ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ Ή ΣΤΟ ΚΡΕΒΑΤΙ
ΣΥΝΕΧΩΣ ΓΙΑ ΑΡΚΕΤΕΣ ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ:**

Παιδική ηλικία: **Πρόσφατα:**

- 1. Όχι
- 2. Ένα ή λιγότερους μήνες
- 3. 2-3 μήνες
- 4. Περισσότερους μήνες

47. ΠΟΣΟ ΚΟΥΡΑΣΤΙΚΗ (ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ) ΕΙΝΑΙ Η ΔΟΥΛΕΙΑ ΣΑΣ

- 1. Καθιστική δουλειά
- 2. Αρκετή βάρδια (αλλά όχι ανύψωση ή μεταφορά αντικειμένων)
- 3. Αγροτική δουλειά
- 4. Βαριά χειρωνακτική δουλειά

48. Η ΔΟΥΛΕΙΑ ΜΟΥ ΒΑΣΙΚΑ ΕΙΝΑΙ:

- 1. Μέσα στο σπίτι
- 2. Έξω από το σπίτι

**B. ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΗΣ
ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗΣ (CALTITONIN RECEPTOR GENE, CTR).**

```

BASE COUNT      993 a      653 c      661 g      1024 t
   1 cagaattcca ggacaaagag atcttcaaaa atcaaaaatg aggttcacat
ttacaagccg
  61 gtgcttggca ctgtttcttc ttctaaatca cccaacccca attcttcctg
ccttttcaaa
 121 tcaaacctat ccaacaatag agcccaagcc atttctttac gtcgtaggac
gaaagaagat
 181 gatggatgca cagtacaaat gctatgaccg aatgcagcag ttaccgcgat
accaaggaga
 241 aggtccatat tgcaatcgca cctgggatgg atggctgtgc tgggatgaca
caccggctgg
 301 agtattgtcc tatcagttct gccagatta ttttccggat tttgatccat
cagaaaaggt
 361 tacaaaatac tgtgatgaaa aagggtgtttg gtttaaacad cctgaaaaca
atcgaacctg
 421 gtccaactat actatgtgca atgctttcac tcctgagaaa ctgaagaatg
catatgttct
 481 gtactatttg gctattgtgg gtcattcttt gtcaattttc accctagtga
tttccctggg
 541 gattttcgtg tttttcagga gccttggctg ccaaagggtg accctgcaca
agaacatggt
 601 tcttacttac attctgaatt ctatgattat catcatccac ctggttgaag
tagtacccaa
 661 tggagagctc gtgcgaaggg acccggtagg ctgcaagatt ttgcattttt
tccaccagta
 721 catgatggcc tgcaactatt tctggatgct ctgtgaaggg atctatcttc
atacactcat
 781 tgtcgtggct gtgtttactg agaagcaacg cttgcggtgg tattatctct
tgggctgggg
 841 gttcccgtg gtgccaacca ctatccatgc tattaccagg gccgtgtact
tcaatgacaa
 901 ctgctggctg agtgtggaaa cccatttgct ttacataatc catggacctg
tcatggcggc
 961 acttgtggtc aatttcttct ttttgctcaa cattgtccgg gtgcttgtga
ccaaaatgag
1021 ggaaacccat gaggcggaat cccacatgta cctgaaggct gtgaaggcca
ccatgatcct
1081 tgtgcccctg ctgggaatcc agtttgtcgt ctttccctgg agaccttcca
acaagatgct
1141 tgggaagata tatgattacg tgatgcactc tctgattcat ttccagggct
tctttgttgc
1201 gaccatctac tgcttctgca acaatgaggt ccaaaccacc gtgaagcgcc
aatgggcca
1261 attcaaaatt cagtggaacc agcgttgggg gaggcgcccc tccaaccgct
ctgctcgcg
1321 tgcagccgct gctgcggagg ctggcgacat cccaatttac atctgccatc
aggagctgag
1381 gaatgaacca gccacaacc aaggcgagga gagtgctgag atcatccctt
tgaatatcat

```

1441 agagcaagag tcactctgctt gaatgtgaag gcaaacacag catcgtgatc
 actgagccat
 1501 catttccttg gagaaagacc atgcatttaa agtattctcc atcctcccag
 gaaccgaaca
 1561 tatcatttgt gaagaattat tcagtgaatt tgtccattgt aaatctgaag
 aaagttattc
 1621 ttggtactgt tgctttggga gacagtctag gaatggagtc tcccactgca
 acttgtgaac
 1681 tccatcattc atccaggact gagatgcaaa tgtcacagta atgcaagcaa
 agtatcaaag
 1741 aaaaacaatg aaattgacct agttcagata cagggtgctc cttgtcaata
 ctgagccatt
 1801 tatacctttg aaatattaaa atcactgtca atatttttat ttttaactct
 ggattttgaa
 1861 ttagattatt tctgtatttg gctatggatc tgatttttaa tttttttaa
 tttcagtcaa
 1921 ttctgatgtt actgagatgt tttaccatcc ttacaatgta aaccacatga
 actacgtgac
 1981 ctctgcaaga caaagcggct ttctaataga gagattagta aatatgtgaa
 gaaaaagacc
 2041 tgcatttggc aggaagatgt atgctttgaa tgcaaaagaa atttagagtc
 aatttgctga
 2101 aaacattaca tgctcagctt ggttttggac aagcctgtcc attgggcagg
 acctagctgt
 2161 tgtaaagaat tggctttaat gttgaatgta ttttggttgc tgatgtttat
 aaactgagag
 2221 gtcacaaaga atctatcact aaaaattttt aaaaaactgc caaaaatata
 attcttagtg
 2281 gaagacaata ctccctttta agagagtttg ccactcccct aaactccagg
 atttataaag
 2341 caaattactc caaggtttat aaagcagatt acctcttgcc cttgggtgct
 atctagcagt
 2401 aaaagataaa tttgttgaat attggtaatt aaaagactcc acataagtcc
 attactgct
 2461 ttccaccag cttcaaagct taaaaagagc tcaggccttt ccaggaagat
 ccaggagggc
 2521 taattagaaa tcaacttggt gttgaccgct tgtttcttgt tattacaaa
 caggagggga
 2581 aaaaattaac tgctccaaat ttaaccataa atcaattcat gtttaacgtt
 tctcattaaa
 2641 atccagtatt atattatcat atctctcttt acttcccagt ataagatttt
 tgaaaatcct
 2701 gaataaacca gtatcgttac tggcacctga aattaatttg tgaatttgca
 acagtaatca
 2761 gagttaccat tatttaattt gtatgctaaa tgaggaggta cattgaaacc
 ctccaaatct
 2821 ccagtctcat ctatgtcata ttttgccact gcctttcaga agtgatttag
 ttgtggaaag
 2881 ataataaatt gatttggtat gggtacatat ttagcgcacc cagagaaaat
 taattatatt
 2941 tctacagaga aaatgaattt gggatactaa agtagtttaa gtctccttta
 ctgaatgtaa
 3001 gggggggatc gaaaagaagg tatttttcca atcacagtgt tatgtagtat
 tgttctattt
 3061 ttgttttaca acatggaaaa cagagtattt ctggcagctg tgggtacaaat
 gtgataatat
 3121 attgctaaaa tatttttagat gttattatgc taatatagta ggggttgaag
 aaaacaaat
 3181 agcttattat agaattgcac atagttctgc ccaaattatg tgaaatgctt
 atgcttgtgt

3241 atatgtataa attaatacag agtacgttaa aagcaaaaag atgtatattt
gcatattttt

3301 ctaaagaaat atattattca tcttttcatt c

Γ. ΑΜΙΝΟΞΙΚΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΗΣ

ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗΣ.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
1	Met	Arg	Phe	Thr	Phe	Thr	Ser	Arg	Cys	Leu	Ala	Leu	Phe	Leu	Leu	15
16	Leu	Asn	His	Pro	Thr	Pro	Ile	Leu	Pro	Ala	Phe	Ser	Asn	Gln	Thr	30
31	Tyr	Pro	Thr	Ile	Glu	Pro	Lys	Pro	Phe	Leu	Tyr	Val	Val	Gly	Arg	45
46	Lys	Lys	Met	Met	Asp	Ala	Gln	Tyr	Lys	Cys	Tyr	Asp	Arg	Met	Gln	60
61	Gln	Leu	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gly	Glu	Gly	Pro	Tyr	Cys	Asn	Arg	Thr	75
76	Trp	Asp	Gly	Trp	Leu	Cys	Trp	Asp	Asp	Thr	Pro	Ala	Gly	Val	Leu	90
91	Ser	Tyr	Gln	Phe	Cys	Pro	Asp	Tyr	Phe	Pro	Asp	Phe	Asp	Pro	Ser	105
106	Glu	Lys	Val	Thr	Lys	Tyr	Cys	Asp	Glu	Lys	Gly	Val	Trp	Phe	Lys	120
121	His	Pro	Glu	Asn	Asn	Arg	Thr	Trp	Ser	Asn	Tyr	Thr	Met	Cys	Asn	135
136	Ala	Phe	Thr	Pro	Glu	Lys	Leu	Lys	Asn	Ala	Tyr	Val	Leu	Tyr	Tyr	150
151	Leu	Ala	Ile	Val	Gly	His	Ser	Leu	Ser	Ile	Phe	Thr	Leu	Val	Ile	165
166	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Val	Phe	Phe	Arg	Lys	Leu	Thr	Thr	Ile	Phe	180
181	Pro	Leu	Asn	Trp	Lys	Tyr	Arg	Lys	Ala	Leu	Ser	Leu	Gly	Cys	Gln	195
196	Arg	Val	Thr	Leu	His	Lys	Asn	Met	Phe	Leu	Thr	Tyr	Ile	Leu	Asn	210
211	Ser	Met	Ile	Ile	Ile	Ile	His	Leu	Val	Glu	Val	Val	Pro	Asn	Gly	225
226	Glu	Leu	Val	Arg	Arg	Asp	Pro	Val	Ser	Cys	Lys	Ile	Leu	His	Phe	240
241	Phe	His	Gln	Tyr	Met	Met	Ala	Cys	Asn	Tyr	Phe	Trp	Met	Leu	Cys	255
256	Glu	Gly	Ile	Tyr	Leu	His	Thr	Leu	Ile	Val	Val	Ala	Val	Phe	Thr	270
271	Glu	Lys	Gln	Arg	Leu	Arg	Trp	Tyr	Tyr	Leu	Leu	Gly	Trp	Gly	Phe	285
286	Pro	Leu	Val	Pro	Thr	Thr	Ile	His	Ala	Ile	Thr	Arg	Ala	Val	Tyr	300
301	Phe	Asn	Asp	Asn	Cys	Trp	Leu	Ser	Val	Glu	Thr	His	Leu	Leu	Tyr	315
316	Ile	Ile	His	Gly	Pro	Val	Met	Ala	Ala	Leu	Val	Val	Asn	Phe	Phe	330
331	Phe	Leu	Leu	Asn	Ile	Val	Arg	Val	Leu	Val	Thr	Lys	Met	Arg	Glu	345
346	Thr	His	Glu	Ala	Glu	Ser	His	Met	Tyr	Leu	Lys	Ala	Val	Lys	Ala	360
361	Thr	Met	Ile	Leu	Val	Pro	Leu	Leu	Gly	Ile	Gln	Phe	Val	Val	Phe	375
376	Pro	Trp	Arg	Pro	Ser	Asn	Lys	Met	Leu	Gly	Lys	Ile	Tyr	Asp	Tyr	390
391	Val	Met	His	Ser	Leu	Ile	His	Phe	Gln	Gly	Phe	Phe	Val	Ala	Thr	405
406	Ile	Tyr	Cys	Phe	Cys	Asn	Asn	Glu	Val	Gln	Thr	Thr	Val	Lys	Arg	420
421	Gln	Trp	Ala	Gln	Phe	Lys	Ile	Gln	Trp	Asn	Gln	Arg	Trp	Gly	Arg	435
436	Arg	Pro	Ser	Asn	Arg	Ser	Ala	Arg	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Glu	450
451	Ala	Gly	Asp	Ile	Pro	Ile	Tyr	Ile	Cys	His	Gln	Glu	Pro	Arg	Asn	465
466	Glu	Pro	Ala	Asn	Asn	Gln	Gly	Glu	Glu	Ser	Ala	Glu	Ile	Ile	Pro	480
481	Leu	Asn	Ile	Ile	Glu	Gln	Glu	Ser	Ser	Ala						

**Δ. ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΚΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΤΟΥ
ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D**

GIN

```

1  ctgcttgtca aaaggcggca gcgagaccgt gtgcgcccgg agcgcggaac agcttgtcca
61  cccgcccggc ggaccagggc tcctgaacct agcccagctg gacggagaaa tggactctag
121 cctcctctga tagcctcatg ccaggccccg tgcacattgc tttgcttgcc tccctcaatc
181 ctcatagctt ctctttggga agcctttggg tctgaagtgt ctgtgagacc tcacagaaga
241 gcacccttgg gctccactta cctgccccct gctccttcag ggatggaggc aatggcgggc
301 agcacttccc tgccctgaccc tggagacttt gaccggaacg tgccccggat ctgtggggtg
361 tgtggagacc gagccactgg ctttactttc aatgctatga cctgtgaagg ctgcaaaggc
421 ttcttcaggc gaagcatgaa gcggaaggca ctattcacct gccccttcaa cggggactgc
481 cgcataccca aggacaaccg acgccactgc caggcctgcc ggctcaaacg ctgtgtggac
541 atcgcatga tgaaggagtt cattctgaca gatgaggaag tgcagaggaa gcgggagatg
601 atcctgaagc ggaaggagga ggaggccttg aaggacagtc tgccggccaa gctgtctgag
661 gagcagcagc gcatcattgc catactgctg gacgcccacc ataagacctc cgacccacc
721 tactccgact tctgccagtt ccggcctcca gttcgtgtga atgatgggtg agggagccat
781 ccttccaggc ccaactccag acacactccc agcttctctg gggactcctc ctccctctgc
841 tcagatcact gtatcacctc ttcagacatg atggactcgt ccagcttctc caatctggat
901 ctgagtgaag aagattcaga tgacccttct gtgaccctag agctgtccca gctctccatg
961 ctgccccacc tggtgacct gggtcagttac agcatccaaa aggtcattgg ctttgctaag
1021 atgataccag gattcagaga cctcacctct gaggaccaga tcgtactgct gaagtcaagt
1081 gccattgagg tcatcatgtt gcgctccaat gagtccctca ccatggacga catgtcctgg
1141 acctgtggca accaagacta caagtaccgc gtcagtgcag tgaccaaagc cggacacagc
1201 ctggagctga ttgagcccc ctcaagttc caggtgggac tgaagaagct gaacttgcac
1261 gaggaggagc atgtcctgct catggccatc tgcacgtctt cccagatcgc tcctggggtg
1321 caggacgccc cgctgattga ggccatccag gaccgctgt ccaacacact gcagacgtac
1381 atccgctgcc gccaccgccc ccggggcagc cacctgctct atgccagat gatccagaag
1441 ctgaccgacc tgccgagcct caatgaggag cactccaagc agtaccgctg cctctccttc
1501 cagcctgagt gcagcatgaa gctaaccgcc cttgtgctcg aagtgtttgg caatgagatc
1561 tcctgactag gacagcctgt ggcggtgcct ggggtggggt gctcctccag ggccacgtgc
1621 caggcccggg gctggcggtc actcagcagc cctcctcacc ccgtctgggg ttcagccctt
1681 cctctgccac ctcccctatc caccagccc attctctctc ctgtccaacc taaccctttt
1741 cctgcgggct tttccccggg cccttgagac ctacgcccag aggtgtggag cagggccttg
1801 caaagaaacc caagtggggg cagagggcag aggtgtggag gatgttgagg gaacagacag
1861 cctccaccgc tgcctaagtg gctgctgact gatgttgagg tcccccccac tgaggggccc
1921 tccattcctc ggtctcctc tcctgcctac tcacgataaa taatcgggcc acagctccca
1981 cgcctagtgg ggtctcctc accaaccatc cattgccctg gttatattct cacgggcagt
2041 cccaccccc ttcagtgcct accaaccatc actggagcac caggcacgaa cccacctgct
2101 agctgtggtg aggtgggttt tcttcccatc actggagcac caggcacgaa cccacctgct
2161 gagagacca aggagaaaa acagacaaaa acagcctcac agaagaatat gacagctgtc
2221 cctgtcacca agctcacagt tcctcgccct ggttctaagg ggttggttga ggtggaagcc
2281 ctccctccac ggatccatgt agcaggactg aattgtcccc agtttgaga aaagcacctg
2341 ccgacctcgt cctccccctg ccagtgcctt acctcctgcc caggagagcc agccctccct
2401 gtccctctcg gatcaccgag agtagccgag agcctgctcc cccaccccc cccagggga
2461 gagggtctgg agaagcagtg agccgcactc tctccatctg gcagggtggg atggaggaga
2521 agaattttca gacccagcgc gctgagtcac gatctccctg ccgcctcaat gtggttgcaa
2581 ggccgctgtt caccacagag gctaagagct agcgtgcctg caccacagag tgtgggaagg
2641 gagagcgggg cagtctcggt tggctagtca gagagagtgt ttgggggttc cgtgatgtag
2701 ggtaaggtgc cttcttattc tactccacc accaaaagt caaaaggtgc ctgtgaggca
2761 ggggcggagt gatacaactt caagtgcagt ctctctgcag ccagcccagc ccagctggtg
2821 ggaagcgtct gtccgtttac tccaaggtgg ggtctttgtg agagttagct gttaggtgtc
2881 gggaccggta cagaaaggcg ttcttcgagg tggatcacag aggttctctc agatcagtgc
2941 ttgagtttgg ggaatgcggc cgcattccct gagtaccag gaatgttaaa gtcagtggga
3001 acgtgactgc cccaactcct ggaagctgtg tccttgacc tgcatccgta gttccctgaa
3061 aaccagaga ggaatcagac ttcacactgc aagagccttg gtgtccacct ggtccctact
3121 ctctcagaat tcttcagggt gaaaaacatc tgaaagccac gttccttact gcagaatagc
3181 atatatatcg cttaatctta aatttattag atatgagttg ttttcagact cagactccat
3241 ttgtattata gtctaataa cagggtagca ggtaccactg atttggagat atttatgggg
3301 ggagaactta cattgtgaaa cttctgtaca ttaattatta ttgctgttgt tattttacaa
3361 gggctctagg agagaccctt gtttgatttt agctgcagaa cgtattggtc cagcttgctc
3421 ttcagtggga gaaaacactt gtaagtgtct aaacagagtc atccccctc tcaggaaaaac
3481 tgacagagga gggcgtgact caccgaagca tatataacta gctagaagtg ggcaggaca
3541 ggcccggcgc ggtggctcac gcctgtaatc ccagcagttt gggaggctga ggtaggtgga
3601 tcacctgagg tcgggagttc gagaccaacc tgaccaacat ggagaaaccc tgtctctatt
3661 aaaaatacaa aaaaaaaaaa aaaaaaata gccgggcatg gtggcgcaag cctgtaatcc
3721 cagctactca ggaggctgag gcagaagaat tgaaccagg aggtggaggt tgcagtgagc

```

```

3781 tgagatcgtg ccgttactct ccaacctgga caacaagagc gaaactccgt cttagaagtg
3841 gaccaggaca ggaccagatt ttggagtcac ggtccggtgt ccttttctact acaccatggt
3901 tgagctcaga cccccactct cattccccag gtggctgacc cagtccctgg gggaagccct
3961 ggatttcaga aagagcaagt ctggatctgg gaccctttcc ttccttccct ggcttgtaac
4021 tccaccaacc catcagaagg agaaggaagg agactcacct ctgcctcaat gtgaatcaga
4081 ccctaccca ccacgatgtg gccctggcct gctgggctct ccacctcagc cttggataat
4141 gctgttgccct catctataac atgcatttgt ctttgtaatg tcaccacctt cccagctctc
4201 cctctggccc tgccttcttc ggggaactcc tggaaatata agttactcag ccctgggccc
4261 caccacctag gccactcctc caaaggaagt ctaggagctg ggaggaaaag aaaagagggg
4321 aaaatgagtt tttatggggc tgaacgggga gaaaagggtca tcatcgattc tacttttagaa
4381 tgagagtgtg aaatagacat ttgtaaatgt aaaactttta aggtatatca ttataactga
4441 aggagaagggt gcccctaaat gcaagatttt ccacaagatt cccagagaca ggaaaatcct
4501 ctggctggct aactggaagc atgtaggaga atccaagcga ggtcaacaga gaaggcagga
4561 atgtgtggca gatttagtga aagctagaga tatggcagcg aaaggatgta aacagtgcct
4621 gctgaatgat ttccaaagag aaaaaaagtt tgccagaagt ttgtcaagtc aaccaatgta
4681 gaaagctttg cttatggtaa taaaaatggc tcatacttat atagcactta ctttgttgca
4741 agtactgctg taaataaatg ctttatgcaa accaaaaaaa aaaaaaaaaa a

```

Δ. ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΚΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D (VITAMIN D RECEPTOR GENE)