ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

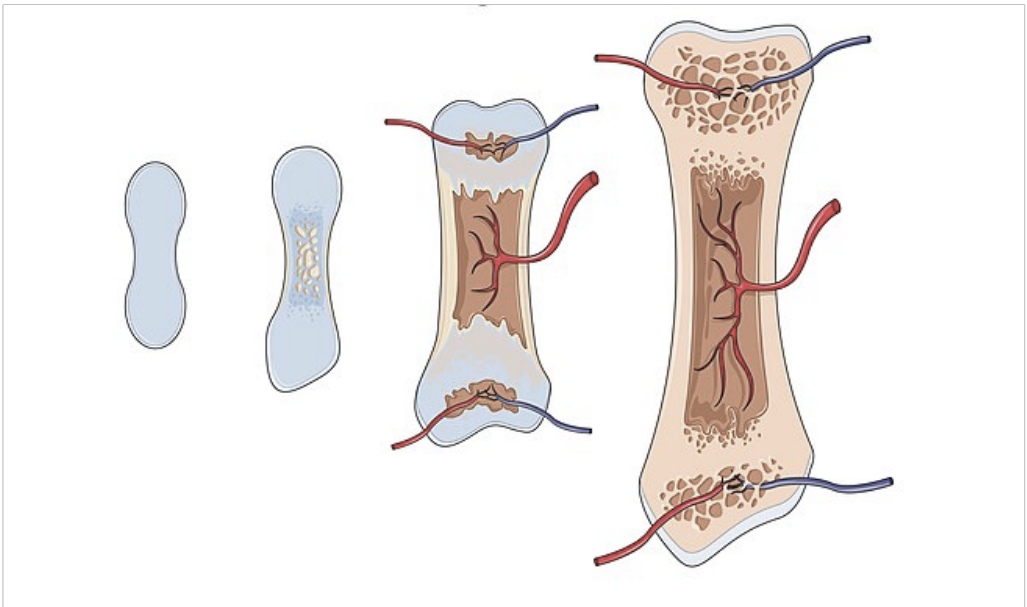
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Πτυχιακή εργασία

Μελέτη των διαταραχών οστικού μεταβολισμού σε παιδιά και εφήβους

Δανάη Ψαρουλάκη



Αθήνα, 2021

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Τέντα Ρωξάνη (Επιβλέπουσα)

Επίκουρη Καθηγήτρια Φυσιολογίας του Ανθρώπου

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας–Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Γιαννακούλια Μαρία

Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας–Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Κοντογιάννη Μερόπη

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η Δανάη Ψαρουλάκη,

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.

2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

3) Επιτρέπετε στη ΒΚΠ να θέσει αυτό το αδημοσίευτο έργο υπό την άδεια «Αναφορά Δημιουργού- Μη Εμπορική Χρήση- Όχι Παράγωγα Έργα 4.0 Διεθνές (CC BY-NC-ND 4.0)», που επιτρέπει σε άλλους να έχουν ελεύθερη πρόσβαση, να χρησιμοποιούν και να διαμοιράζονται το έργο αναφέροντας την πατρότητά του και την παρουσία του στην ΕΣΤΙΑ.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω κυρίως την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, την κυρία Ρωξάνη Τέντα, Επίκουρη Καθηγήτρια του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής, για την άμεση ανταπόκριση της καθώς και για την εξαιρετική συνεργασία όλο αυτό το διάστημα εκπόνησης της πτυχιακής μου εργασίας. Ακόμη, την ευχαριστώ ιδιαίτερα για το χρόνο που αφιέρωσε αλλά και για την αμέριστη βοήθεια που μου προσέφερε.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, ειδικά την αδερφή μου, καθώς και τους φίλους μου για την υποστήριξη που μου παρείχαν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου αλλά και για την αγάπη που μου δίνουν.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Κεφάλαιο 1 : Φυσιολογία του Οστίτη Ιστού 13

1.1 Οστίτης Ιστός 13

1.2 Οστεοβλάστες 14

1.3 Οστεοκύτταρα 17

1.4 Οστεοκλάστες 18

1.5 Άξονας RANKL/RANK/OPG 20

1.6 Θεμέλια ουσία 22

1.6.1 Οργανικά στοιχεία 23

1.6.2 Ανόργανα Στοιχεία 23

1.6.3 Κολλαγόνο των οστών 24

1.7 Μακροσκοπική δομή του οστού 25

1.8 Μικροσκοπική δομή του οστού 26

1.9 Περιόστεο και Ενδόστεο 28

1.10 Οστική ανάπτυξη 29

1.11 Ενδομεμβρανώδης οστεοποίηση 30

1.12 Ενδοχόνδρια οστεοποίηση 31

1.13 Δευτερογενείς πυρήνες οστεοποίησης και συζευκτικός χόνδρος 32

1.14 Συζευκτικός χόνδρος και πρωτεΐνη Ihh 32

1.15 Ζώνες ενδοχόνδριας οστεοποίησης 33

1.16 Η κατά πλάτος αύξηση της διάφυσης 36

1.17 Οστική αναδόμηση 37

1.18 Αρθρώσεις 42

1.19 Παραθυρεοειδής ορμόνη 43

1.19.1 Παραθυρεοειδής ορμόνη και οστά 44

1.20 Πεπτίδιο που σχετίζεται με την παραθορμόνη (PTHrP) 45

1.21 Βιταμίνη D 45
1.21.1 Βιταμίνη D και οστά..... 47
1.22 Ισοζύγιο ασβεστίου και φωσφόρου 48
1.23 Αλληλεπίδραση Ca/P με την PTH και την βιταμίνη D 50
1.24 Καλσιτονίνη 51
1.25 Πεπτίδια που σχετίζονται με την καλσιτονίνη 53
Κεφάλαιο 2 : 54
Ενδογενής Ρύθμιση της Αύξησης / Ενδοκρινικός Έλεγχος της Ανάπτυξης..... 54
2.1 Αυξητική Ορμόνη (GH) 54
2.1.1 Οι Δράσεις της Αυξητικής Ορμόνης 59
2.1.2 Οξείες Δράσεις 59
2.1.3 Μακροχρόνιες Δράσεις..... 60
2.2 Ινσουλινομιμητικός Αυξητικός Παράγοντας II (IGF-II) 61
2.3 Θυρεοειδείς ορμόνες 62
2.4 Στεροειδείς Ορμόνες του Φύλου..... 64
2.4.1 Στεροειδείς Ορμόνες του Φύλου και Οστική Ανάπτυξη..... 66
2.5 Στεροειδείς Ορμόνες - Γλυκοκορτικοειδή 67
2.6 Ινσουλίνη..... 69
2.7 Λεπτίνη..... 71
2.8 Η σωματική ανάπτυξη στα διάφορα στάδια της ζωής 71
2.8.1 Προγεννητικό στάδιο..... 71
2.8.2 Βρεφική ηλικία..... 72
2.8.3 Παιδική Ηλικία 73
2.8.4 Εφηβεία 74
2.9 Διαιτητικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη..... 77
2.9.1 Πρωτεΐνες 77
2.9.2 Ασβέστιο 79
2.9.3 Φωσφόρος..... 81
2.9.4 Νάτριο 82

2.9.5 Μαγνήσιο 82
2.9.6 Βιταμίνη D..... 83
2.9.7 Βιταμίνη K..... 84
2.9.8 Βιταμίνη A..... 85
2.9.9 Σίδηρος 87
2.9.10 Ψευδάργυρος..... 87
2.9.11 Χαλκός 87
2.9.12 Φθόριο..... 88
Κεφάλαιο 3 : Οστικές Διαταραχές 89
Πρωτογενείς Διαταραχές του Οστίτη Ιστού..... 89
Κλινικά Ορισμένα Σύνδρομα..... 89
3.1 Σύνδρομο Turner (T.S) 89
3.2 Σύνδρομο Prader-Willi (PWS)..... 90
3.3 Νεανική Νόσος Paget (JPD)..... 91
3.4 Αχονδροπλασία 94
3.5 Ατελής Οστεογένεση 95
3.6 Σύνδρομο Cushing (Σ.C) 97
3.7 Υποθυρεοειδισμός 98
3.8 Υπερπαραθυρεοειδισμός 100
3.9 Διαταραχές στο μεταβολισμό ασβεστίου και φωσφόρου 102
3.10 Νεανική Οστεοπόρωση 106

Περίληψη στα Ελληνικά

Στην παρούσα πτυχιακή εργασία, αρχικά, αναλύεται η φυσιολογία του οστίτη ιστού ενώ στη συνέχεια γίνεται αναφορά στην ενδογενή ρύθμιση της αύξησης με σκοπό τελικά να παρουσιαστούν οι διαταραχές του οστικού μεταβολισμού σε παιδιά και εφήβους. Σκοπός της εργασίας αυτής αποτελεί η βιβλιογραφική ανασκόπηση του οστίτη ιστού κατά το στάδιο της παιδικής και εφηβικής ηλικίας. Οι διαταραχές του οστικού μεταβολισμού διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τις πρωτογενείς και τις δευτερογενείς, ανάλογα με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό τους. Οι πρωτογενείς διαταραχές του οστικού μεταβολισμού οφείλονται στην παρουσία γονιδιακών μεταλλάξεων, σε αντίθεση με τις δευτερογενείς διαταραχές οι οποίες εμφανίζονται στα πλαίσια παθολογικών καταστάσεων. Ενδεικτικά, η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει την αχονδροπλασία, την ατελή οστεογένεση καθώς και τη νεανική νόσο Paget. Από την άλλη πλευρά, στις δευτερογενείς διαταραχές του οστίτη ιστού συγκαταλέγονται το σύνδρομο Cushing, οι διαταραχές στο μεταβολισμό ασβεστίου και φωσφόρου όπως επίσης και η νεανική οστεοπόρωση. Οι διαταραχές του οστικού μεταβολισμού προσβάλλουν ένα σημαντικό αριθμό παιδιών και εφήβων ετησίως και για το λόγο αυτό κρίνεται επιτακτική η έγκαιρη πρόληψη τους. Η ανάπτυξη ενός υγιούς σκελετού προκύπτει μέσω της συνεργικής δράσης τόσο των γονιδίων όσο και των ορμονών και της διατροφής. Η παρουσία ενός ισορροπημένου διαιτητικού προτύπου συνεισφέρει τόσο στην αποφυγή της ανάπτυξης οστικών διαταραχών όπως επίσης και στη συντηρητική θεραπεία τους. Η εμφάνιση των συγκεκριμένων επιπλοκών σε νεανική ηλικία ακολουθεί το άτομο στο πέρας της ενήλικης ζωής του και συνεπώς συνιστά αντικείμενο άμεσης παρέμβασης ενώ η θεραπεία τους απαιτεί τη συμβολή μιας διεπιστημονικής ομάδας.

Λέξεις κλειδιά: Οστίτης Ιστός, Παιδιά, Οστική Ανάπτυξη, Οστικές Διαταραχές, Διαιτητικοί Παράγοντες

Abstract

In this thesis, the physiology of bone tissue, as well as, the endogenous regulation of bone growth and its disorders is being studied in children and adolescents. The purpose of this work is the systematic review of the bone tissue during those two stages of life. Disorders of bone metabolism are divided into two major categories, primary and secondary, according to their pathophysiological mechanism. Primary disorders of bone metabolism are due to the presence of gene mutations in contrast to secondary disorders which occur in the context of pathological conditions. For instance in the first category achondroplasia, incomplete osteogenesis, as well as, juvenile Paget's disease are classified. On the other hand, secondary bone tissue disorders include Cushing's syndrome, disorders of calcium and phosphorus metabolism, as well as juvenile osteoporosis. Disorders of bone metabolism affect a significant number of children and adolescents each year and as a result their early detection is considered crucial. The development of a healthy skeleton occurs through the synergistic action of both genes, hormones and nutrition. The presence of a balanced diet contributes both to their prevention as well as to their treatment. The appearance of bone disorders at a young age constitutes a chronic condition, and therefore is a subject of immediate intervention while their treatment requires the contribution of an multidisciplinary team.

Keywords: Bone Tissue, Children, Bone Growth, Bone Disorders, Dietary Factors

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Συστατικά του οστίτη ιστού (Mescher, 2018)……..14

Εικόνα 2: Ρύθμιση της Οστεοκλαστογένεσης μέσω του άξονα RANKL/RANK/OPG (Chen et al., 2018).....20

Εικόνα 3 : Συστατικά του οστίτη ιστού (Boron & Boulpaep, 2006).....28

Εικόνα 4: Ενδοχόνδρια Οστεοποίηση (Mescher, 2018)……..32

Εικόνα 5: Ζώνες Ενδοχόνδριας Οστεοποίησης (Mescher, 2018)……..34

Εικόνα 6: Αποθετική Αύξηση (Mescher, 2018)……37

Εικόνα 7: Στάδια Οστικής Αναδόμησης (Siddiqui & Partridge, 2016).....41

Εικόνα 8: Ισοζύγιο Ασβεστίου (Boron & Boulpaep, 2006).....49

Εικόνα 9: Ισοζύγιο Φωσφόρου (Boron & Boulpaep, 2006).....50

Εικόνα 10: Ρύθμιση της έκκρισης της GH (Boron & Boulpaep, 2006).....57

Εικόνα 11: Έκκριση γλυκοκορτικοειδών από τα επινεφρίδια (Boron & Boulpaep, 2006).....69

Εικόνα 12: Επίπεδα IGF-I στα διάφορα στάδια της ζωής (Boron & Boulpaep, 2006).....77

Εικόνα 13: Αλληλεπίδραση πρωτεϊνών με τον οστίτη ιστό (Dolan & Sale, 2019).....80

Εικόνα 14: Μεταβολικό Μονοπάτι της βιταμίνης D (Carpenter et al., 2017).....85

Εικόνα 15: Ο φαινότυπος του Συνδρόμου Turner (Gravholt et al., 2019).....91

Εικόνα 16: Παθογένεση της Νεανικής Νόσου Paget (Whyte et al., 2002).....93

Εικόνα 17: Κλινικά σημεία στο σύνδρομο Cushing (Keil, 2013).....99

Εικόνα 18: Διαφορές του οστού σε φυσιολογικό καρπό (A) και σε παιδί με ραχίτιδα (B) (WHO, 2019).....106

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1 : Οξείες Δράσεις της GH.....60

Πίνακας 2 : Διαταραχές σχετιζόμενες με τη δευτερογενή οστεοπόρωση.....108

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Osx	Osterix
BMP	Μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών
RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor kB Ligand
M-CSF	Παράγοντας διέγερσης αποικιών μακροφάγων
TNF	Παράγοντα νέκρωσης των όγκων
OPG	Οστεοπροτεγερίνη
VEGF	Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας
PTHrP	Πεπτίδιο που σχετίζεται με την παραθορμόνη
BMU	Βασική μεταβολική μονάδα του οστού
BSU	Βασική μικροκατασκευαστική μονάδα του οστού
PTH	Παραθορμόνη
PKC	Πρωτεϊνική κινάση C
IL-6 / IL-1	Ιντερλευκίνη-6 / Ιντερλευκίνη-1
VDRs	Vitamin D Receptors
GH	Αυξητική Ορμόνη
IGFs	Ινσουλινομιμητικοί Αυξητικοί Παράγοντες
PRL	Προλακτίνη
SST	Σωματοτροπίνη
GHRH	Εκλυτική ορμόνη της GH
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
T3	Τριιωδοθυρονίνη
T4	Τετραϊωδοθυρονίνη
TRH	Θυρεοεκλυτίνη
TSH	Θυρεοτροπίνης
ACTH	Κορτικοτροπίνη
CRH	Εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης
T.S	Σύνδρομο Turner
PWS	Σύνδρομο Prader-Willi
JPD	νεανική νόσος Paget
ΑΟ	Ατελής Οστεογένεση
Σ.C	Σύνδρομο Cushing
PHPT	Πρωτογενής Υπερπαραθυρεοειδισμός
NSHPT	Νεογνικός Υπερπαραθυρεοειδισμός
MGD	Νόσο Πολλαπλών Αδένων
XLH	Υποφωσφαταιμία που σχετίζεται με το χρωμόσωμα Χ
DXA	Απορροφησιομετρίας ακτίνων Χ διπλής ενεργειακής

Κεφάλαιο 1 : Φυσιολογία του Οστίτη Ιστού

1.1 Οστίτης Ιστός

Στον ανθρώπινο οργανισμό, ο οστίτης ιστός αποτελεί τον στερεότερο τύπο συνδετικού ιστού. Ο οστίτης ιστός επενδύει τα οστά τα οποία καταλαμβάνουν το 12% και το 15% του σωματικού βάρους στις ενήλικες γυναίκες και στους ενήλικους άνδρες αντίστοιχα. Σε όλα τα στάδια της ζωής, ο οστίτης ιστός είναι ένας μεταβολικά ενεργός ιστός (Μανιός, 2006) ενώ ακόμη φέρει πλούσιο αγγειακό δίκτυο (Kierszenbaum & Tres, 2013).

Οι λειτουργίες του οστίτη ιστού συνοψίζονται παρακάτω (Mescher, 2018) :

1) Προσφέρει μηχανική υποστήριξη στο σώμα.
2) Αλληλεπιδρά με το μυικό σύστημα συμβάλλοντας στην κίνηση του οργανισμού.
3) Παρέχει προστασία σε ζωτικά όργανα όπως ο εγκέφαλος που βρίσκεται μέσα στην κρανιακή κοιλότητα καθώς και στη καρδιά με τους πνεύμονες που περιβάλλονται από την θωρακική κοιλότητα.
4) Συμβάλει στο μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου. Τα συγκεκριμένα ιόντα αποθηκεύονται στον ιστό ή απελευθερώνονται από αυτόν σύμφωνα με τις ανάγκες του οργανισμού με σκοπό την επίτευξη του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών στα υγρά του σώματος.
5) Περικλείει τις εσωτερικές κοιλότητες του σώματος στις οποίες βρίσκεται ο μυελός των οστών όπου πραγματοποιείται η σύνθεση των κυττάρων του αίματος (Mescher, 2018).

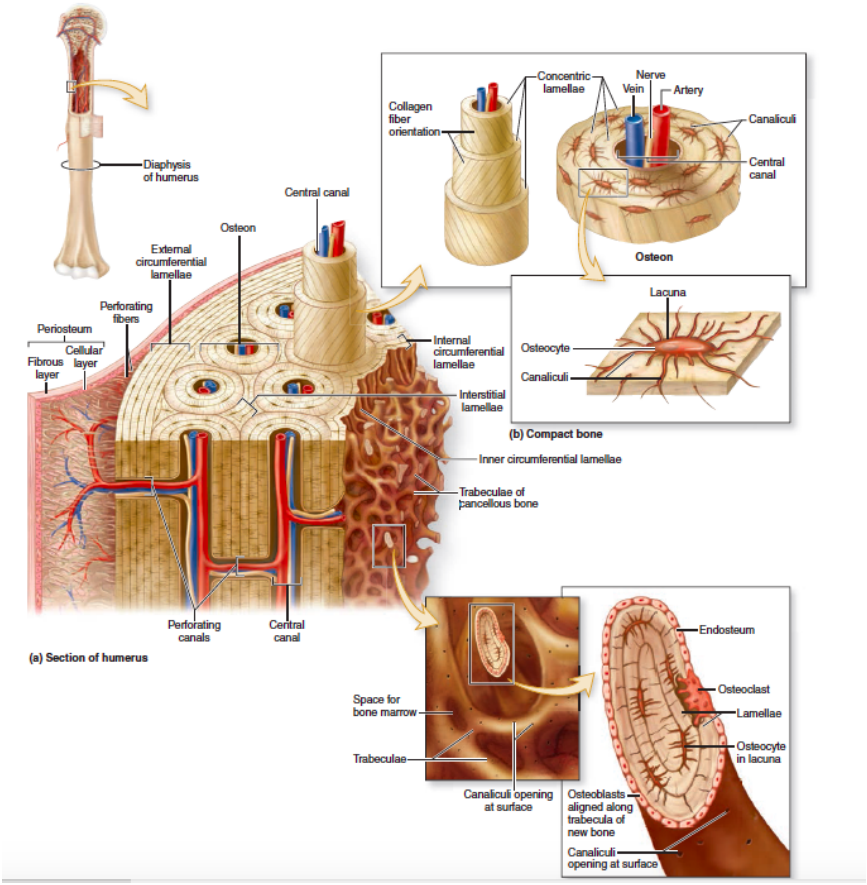
Συστατικά του οστίτη ιστού :

Ο οστίτης ιστός αποτελείται από ασβεστοποιημένη εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και 3 κύρια είδη κυττάρων:

1) τα οστεοκύτταρα, τα οποία εντοπίζονται στις κοιλότητες ανάμεσα από τις στοιβάδες της θεμέλιας ουσίας,
2) τους οστεοβλάστες, οι οποίοι αποτελούν κύτταρα τα οποία αναπτύσσονται και συνθέτουν και εκκρίνουν τα οργανικά στοιχεία στη θεμέλια ουσία και

3) τους οστεοκλάστες, μεγάλα πολυπύρηνα κύτταρα τα οποία συμμετέχουν στην διάσπαση της ασβεστοποιημένης θεμέλιας ουσίας καθώς και στην αναδιαμόρφωση του ιστού.

Η συμπαγής δομή της ασβεστοποιημένης θεμέλιας ουσίας δεν επιτρέπει τη διάχυση των μεταβολιτών από τις αρτηρίες του αίματος και συνεπώς η ανταλλαγή τους πραγματοποιείται μέσω πολύ λεπτών κυλινδρικών χώρων οι οποίοι ονομάζονται οστικά σωληνάρια. (Mescher, 2018)



Εικόνα 1 : Συστατικά του οστίτη ιστού (Mescher, 2018).

1.2 Οστεοβλάστες

Οι οστεοβλάστες προέρχονται από αρχέγονα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα και είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή των οργανικών συστατικών της θεμέλιας ουσίας των οστών (Mescher, 2018). Στο

ενδιάμεσο στάδιο ωρίμανσης, οι οστεοβλάστες ονομάζονται προοστεοβλάστες (Κορρές et al., 2010). Τα οστεοπρογονικά κύτταρα από τα οποία προέρχονται οι οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα διατηρούν τα χαρακτηριστικά των μεσεγχυματικών κυττάρων. Ειδικότερα, φέρουν υψηλό δυναμικό διαφοροποίησης και πολλαπλασιασμού. Η εσωτερική στιβάδα του περιόστεου και του ενδόστεου περιλαμβάνει μία σειρά μεταγραφικών και αυξητικών παραγόντων τα οποία συντελούν στην διαφοροποίηση των οστεοπρογονικών κυττάρων σε οστεοβλάστες (Kierszenbaum & Tres, 2013).

Οι δύο μεταγραφικοί παράγοντες που συμμετέχουν στην διαφοροποίηση είναι ο Cbfa1/Runx2 και το osterix (Osx). Η απουσία των παραπάνω παραγόντων οδηγεί στην έκφραση σκελετικών παθήσεων. Στην περίπτωση ανεπάρκειας του συμπλόκου Cbfa1/Runx2 ο σκελετός αναπτύσσεται αποκλειστικά με χόνδρο ενώ σε ανεπάρκεια οστερίξης εμφανίζεται η νόσος των εύθραυστων οστών αντίστοιχα. Κατά τη μετανεογνική ζωή, τα οστεοπρογονικά κύτταρα δρουν στις επιφάνειες του οστού ενώ στην ενήλικη ζωή ενεργοποιούνται σε ειδικές περιπτώσεις με σκοπό την επιδιόρθωση των οστικών τραυματισμών (Kierszenbaum & Tres, 2013). Οι οστεοβλάστες αναλαμβάνουν την παραγωγή των ινών κολλαγόνου τύπου I (Mescher, 2018). Το κολλαγόνο τύπου I που παράγεται δεν επιμεταλλώνεται αμέσως αλλά αντιθέτως χρειάζεται από 5 έως 10 ημέρες ώστε να ωριμάσει και να ξεκινήσει η διεργασία της επιμετάλλωσης. Στο συγκεκριμένο διάστημα, τα οστεοβλαστικά κύτταρα πραγματοποιούν την οστεοπαραγωγική τους λειτουργία (Κορρές et al., 2010).

Τα πρωτεϊνικά προϊόντα που παράγονται, εκτός από το κολλαγόνο τύπου I, είναι η οστεοκαλσίνη, η οστεοποντίνη, η οστική σιαλοπρωτεΐνη και οι αυξητικοί παράγοντες όπως μέλη της οικόγενειας των μορφογενετικών πρωτεΐνων των οστών (BMP). Η παρουσία των BMP κρίνεται απαραίτητη για την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και τη συνολική οστική αύξηση (Kierszenbaum & Tres, 2013). Οι ενεργοί οστεοβλάστες εντοπίζονται αποκλειστικά στην επιφάνεια της θεμέλιας ουσίας, με την οποία συνδέονται μέσω ιντεγκρινών, σχηματίζοντας συνήθως μία μονή στοιβάδα κυβοειδών κυττάρων. Στο τέλος της συνθετικής τους λειτουργίας ορισμένοι οστεοβλάστες διαφοροποιούνται σε οστεοκύτταρα τα οποία παγιδεύονται σε μία κυψελίδα της θεμέλιας ουσίας, άλλοι καλύπτουν την επιφάνεια της θεμέλιας ουσίας σχηματίζοντας επενδυματικά κύτταρα του οστού ενώ η πλειοψηφία των οστεοβλαστικών κυττάρων υφίσταται απόπτωση. Τα συστατικά της θεμέλιας ουσίας εκκρίνονται στην επιφάνεια του κυττάρου που βρίσκεται σε επαφή με το ήδη υπάρχων οστό σχηματίζοντας με αυτό τον τρόπο μία στιβάδα πλούσια σε κολλαγόνο η οποία ονομάζεται οστεοειδές και η οποία βρίσκεται ανάμεσα στην στιβάδα των οστεβλαστών και την προϋπάρχουσα

οστική επιφάνεια. Η διεργασία της οστικής ανάπτυξης ολοκληρώνεται με την επακόλουθη εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στο νεοσχηματιζόμενο οστό. Παράλληλα, η δραστηριότητα των οστεοβλαστών καθορίζει και την εναπόθεση των ανόργανων συστατικών του οστού. Η πλειοψηφία των μη κολλαγούχων πρωτεϊνών προέρχεται επίσης από τους οστεοβλάστες (Mescher, 2018).

Η διεργασία της επιμετάλλωσης της θεμέλιας ουσίας, αν και δεν έχει πλήρως κατανοηθεί, απεικονίζεται. Η οστεοκαλσίνη η οποία αποτελεί πολυπεπτίδιο εξαρτώμενο από τη βιταμίνη Κ αποτελεί την κυρίαρχη μη κολλαγονούχο πρωτεΐνη που εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες. Η οστεοκαλσίνη σε συνδυασμό με ποικίλες γλυκοπρωτεΐνες δεσμεύει τα ιόντα ασβεστίου (Ca^{2+}) τα οποία τα συγκεντρώνει τοπικά. Επιπροσθέτως, οι οστεοβλάστες απελευθερώνουν μεμβρανικά κυστίδια στα οποία εμπεριέχεται θεμέλια ουσία πλούσια σε αλκαλική φωσφατάση και άλλα ένζυμα τα οποία συνδράμουν στην αύξηση της τοπικής συγκέντρωσης ιόντων φωσφόρου (PO_4^{3-}). Στην αυξημένη συγκέντρωση των παραπάνω ιόντων, τα κυστίδια λειτουργούν ως εστίες σχηματισμού των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$]. Οι κρύσταλλοι αυξάνονται ραγδαία καθώς περισσότερα ιόντα συσσωρεύονται με αποτέλεσμα τον σχηματισμό μιας ασβεστοποιημένης μάζας στην οποία ενσωματώνονται οι πρωτεογλυκάνες μαζί με τις ίνες κολλαγόνου (Mescher,2018).

1.3 Οστεοκύτταρα

Κατά την επιμετάλλωση του οστού, ορισμένοι οστεοβλάστες εγκλωβίζονται σε κοιλότητες των πεταλίων του ιστού οι οποίες ονομάζονται βοθρία και διαφοροποιούνται σε οστεοκύτταρα. Η δομή των οστεοκυττάρων είναι αστεροειδής ενώ ακόμη φέρουν δενδριτικές προσεκβολές. (Kierszenbaum & Tres, 2013). Τα οστεοκύτταρα, τυπικά , αποτελούν τα κύτταρα του οστού που εμφανίζονται σε μεγαλύτερο αριθμό ενώ παράλληλα συγκριτικά με τους οστεοβλάστες εκφράζουν σημαντικά λιγότερο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο, μικρότερα συμπλέγματα Golgi καθώς και περισσότερο συμπυκνωμένη χρωματίνη του πυρήνα. Η ασβεστοποιημένη θεμέλια ουσία διατηρείται στα οστεοκύτταρα ενώ επαναπορροφάται ταχέως μετά την κυτταρικό τους θάνατο. Τα οστεοκύτταρα μαζί με τους οστεοβλάστες δρουν από κοινού για τις περισσότερες λειτουργίες που σχετίζονται με τη θεμέλια ουσία. Συγχρόνως, όμως, διαφοροποιούνται μεταξύ τους καθώς τα οστεοκύτταρα εκφράζουν πλήθος ποικίλων πρωτεϊνών όπως για παράδειγμα παράγοντες με ενδοκρινική και παρακρινική λειτουργία, οι οποίες συντελούν στη ρύθμιση της αναδιαμόρφωσης του οστού (Mescher, 2018). Η επικοινωνία των οστεοκυττάρων τόσο με γειτονικά οστεοκύτταρα όσο και με τα επενδυματικά κύτταρα που εντοπίζονται στην επιφάνεια του οστού πραγματοποιείται χάρη στην παρουσία των αποφυάδων που φέρουν. Αποτελεσματικά, προκύπτει ένα διευρυμένο δίκτυο επικοινωνίας ανάμεσα στα κύτταρα το οποίο εξυπηρετεί τη μετάδοση διαφόρων μηνυμάτων που σχετίζονται με καταστάσεις όπως η οστική ανακατασκευή αλλά και το φορτίο που δέχεται ο οστίτης ιστός. Τα οστεοκύτταρα, επομένως, δρουν ως μηχανοϋποδοχείς αναγνωρίζοντας το μηχανικό φορτίο από τις πιέσεις του υγρού που βρίσκεται στους μικροσωληνίσκους (Kierszenbaum & Tres, 2013). Παράλληλα, εντοπίζουν τις μικροβλάβες που οφείλονται στην παρουσία του stress ή της κόπωσης πυροδοτώντας την θεραπευτική δραστηριότητα τόσο των οστεοβλαστών όσο και των οστεοκλαστών (Mescher, 2018). Η επικοινωνία των οστεοκυττάρων επιτρέπει τη μεταφορά των ιόντων Ca^{2+} στην επιφάνεια του οστού μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται οστεοκυτταρική οστεόλυση (Boron & Boulpaep, 2006). Η αλληλεπίδραση μεταξύ των οστεοκυττάρων και της θεμέλιας ουσίας προσφέρει τα ζωτικά στοιχεία για την επιβίωση των οστεοκυττάρων ενώ η διατήρηση της αγγείωσης των οστεοκυττάρων εξασφαλίζει την δράση οστεοκυττάρων για μεγάλο χρονικό διάστημα (Kierszenbaum & Tres, 2013).

1.4 Οστεοκλάστες

Οι οστεοκλάστες είναι γιγαντιαία κύτταρα τα οποία μπορούν να φτάσουν τα 200.000 μm^3 ενώ συγχρόνως φέρουν πολυάριθμους πυρήνες. Αποτελούν κύτταρα με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και η λειτουργία τους έγκειται στην απορρόφηση του οστίτη ιστού. Τα οστεοκύτταρα προέρχονται από μονοβλάστες ή προμονοκύτταρα, δηλαδή από πρόδρομα μόρια της αιμοποιητικής σειράς, από τα οποία προκύπτουν οι προοστεοκλάστες που φέρουν ένα μόνο πυρήνα. Η σύντηξη των τελευταίων οδηγεί στο σχηματισμό πολυπύρηνων οστεοκλαστών (Κορρές et al., 2010). Η παρουσία τους κρίνεται απαραίτητη κατά την διάρκεια τόσο της οστικής ανάπτυξης όσο και της αναδόμησης του οστού καθώς επαναρροφούν την θεμέλια ουσία. Ο σχηματισμός των οστεοκλαστών καθορίζεται από την παρουσία των οστεοβλαστών αφού οι τελευταίοι παράγουν δύο πολυπεπτίδια απαραίτητα για την ανάπτυξή τους. Το πρώτο πολυπεπτίδιο είναι ο παράγοντας M-CSF και το δεύτερο η πρωτεΐνη RANKL (receptor activator of nuclear factor kB ligand) (Mescher, 2018).

Στα σημεία του οστού που υφίστανται οστική αναδόμηση, οι οστεοκλάστες εντοπίζονται στην επιφάνεια του οστού μέσα σε ενζυμικά διαμορφωμένες κοιλότητες της θεμέλιας ουσίας, οι οποίες ονομάζονται βοθρία του Howship. Η οστική απορρόφηση πραγματοποιείται στον κενό χώρο που δημιουργείται ανάμεσα στην μεμβράνη του ενεργοποιημένου οστεοκλάστη που έρχεται σε επαφή με το οστό (Mescher, 2018). Η κροσσωτή επιφάνεια του κυττάρου είναι η μοναδική που φέρει τη δυνατότητα απορρόφησης του οστού καθώς οι οστεοκλάστες παρουσιάζουν κυτταρική πόλωση (Κορρές et al., 2010). Οι αναδιπλώσεις δημιουργούν μία περιοχή στην πλευρά του κυττάρου που επικοινωνεί με το βοθρίο, η οποία ονομάζεται πτυχωτή παρυφή. Η ζώνη επισφράγισης σχηματίζεται από μικροϊνίδια ακτίνης και $\alpha_v\beta_3$ ιντεγκρίνη. Στον ανενεργό οστεοκλάστη, τα μόρια $\alpha_v\beta_3$ ιντεγκρίνης κατανέμονται τυχαία στην κυτταροπλασματική μεμβράνη. Αντίθετα, στον ενεργό οστεοκλάστη η έναρξη της οστικής διάσπασης προϋποθέτει τη δημιουργία της ζώνης επισφράγισης (Kierszenbaum & Tres, 2013).

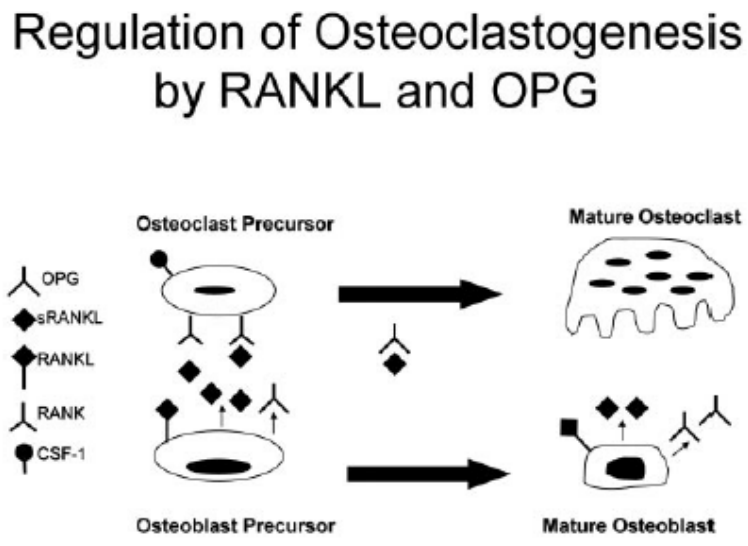
Η δράση των οστεοκλαστών καθορίζεται από τις ανάγκες του οργανισμού σε ασβέστιο. Η καλσιτονίνη η οποία παράγεται από κύτταρα του παραθυρεοειδή αδένα και από τα κύτταρα C επιδρά στην δραστηριότητα των οστεοκλαστών (Kierszenbaum & Tres, 2013). Οι ώριμοι

οστεοκλάστες φέρουν αυξημένο αριθμό υποδοχέων καλσιτονίνης όπως και πρωτεϊνών TRAP στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης (Κορρές et al., 2010). Η οστεοκλαστική δραστηριότητα ρυθμίζεται τοπικά από παράγοντες οι οποίοι προέρχονται από διαφορετικά κύτταρα του οστίτη ιστού. Ειδικότερα, οι παραθυρεοειδείς ορμόνες ενεργοποιούν τους οστεοβλάστες οι οποίοι με τη σειρά τους εκκρίνουν παράγοντες όπως ο M-CSF και ο RANKL που συντελούν τόσο στην λειτουργία όσο και στον σχηματισμό των οστεοκλαστών (Mescher, 2018). Συνολικά, παράγοντες που εντοπίζονται στο οστό και στο ενδοθήλιο όπως το σύμπλεγμα κυτταροκινών-ιντερλευκινών ρυθμίζουν τοπικά την δράση των οστεοκλαστών ενώ επιπλέον η παρουσία της 1,25 διυδροξυ-βιταμίνης D και άλλων ορμονών επάγει την οστική απορρόφηση με έμμεσο τρόπο (Κορρές et al., 2010).

Κατά την οστική απορρόφηση, η έκκριση πρωτονίων στον υποκυττάριο κενό χώρο από τους οστεοκλάστες οδηγεί στη δημιουργία ενός όξινου περιβάλλοντος το οποίο συμβάλλει στη διάσπαση του υδροξυαπατίτη (Mescher, 2018). Η οξινοποίηση του περιβάλλοντος (pH = 3-4) το οποίο διαμορφώνεται μέσω μιας ηλεκτρογενετικής πρωτονικής ATPάσης αποτελεί έναυσμα για τη έκκριση των κυστεϊνοπρωτεασών όπως η καθεψίνη K οι οποίες δρουν διασπώντας το πρωτεϊνικό περιεχόμενο της θεμέλιας ουσίας (Κορρές et al., 2010). Οι οστεοκλάστες περιέχουν αυξημένο αριθμό μιτοχονδρίων και οξεοποιημένων κυστιδίων που φέρουν αντλία H^+-ATPάσης. Τα μιτοχόνδρια προσφέρουν μόρια ATP για την δράση της αντλίας με σκοπό την δημιουργία του όξινου περιβάλλοντος στο βοθρίο του Howship. Τα πρωτόνια που απελευθερώνονται στο βοθρίο του Howship παράγονται από μόρια CO_2 και H_2O μέσω του ενζύμου καρβονική ανυδράση II. Η καθεψίνη K μεταφέρεται από το κυτταρόπλασμα στο βοθρίο και δρα διασπώντας την οστική θεμέλια ουσία (Kierszenbaum & Tres, 2013). Παράλληλα, τα οξέα πέπτουν τους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη με αποτέλεσμα να απελευθερώνονται ιόντα ασβεστίου τα οποία με την παρουσία ενός ειδικού υποδοχέα ασβεστίου εισέρχονται στον οστεοκλάστη. Συγχρόνως, ενισχύεται και η διάσπαση του κολλαγόνου από την παρουσία ελεύθερων ριζών οξυγόνου. (Κορρές et al., 2010). Η παρουσία ενός διαύλου ιόντων χλωρίου αποτρέπει την επίτευξη υψηλών τιμών pH ενδοκυτταρικά (Kierszenbaum & Tres, 2013).

1.5 Άξονας RANKL/RANK/OPG

Οι οστεοβλαστές ρυθμίζουν την διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και συνεπώς την δραστηριότητα τους μέσω της έκφρασης δύο συγγενών μορίων : 1) του παράγοντα διέγερσης αποικιών μακροφάγων (M-CSF) και 2) του προσδέτη οστεοπροτεγερίνης ή συνδέτη RANKL που ενεργοποιεί τον πυρηνικό παράγοντα κB (NF-κB). Ο πολλαπλασιασμός των αρχέγονων κυττάρων των οστεοκλαστών εξαρτάται από την παρουσία του παράγοντα M-CSF (Kierszensbaum & Tres, 2013). Η απελευθέρωση των παραπάνω παραγόντων ενισχύεται από την δράση της βιταμίνης D και της παραθορμόνης (Boron & Boulpaep, 2006). Οι οστεοκλάστες που υφίστανται διαφοροποίηση φέρουν στην κυτταροπλασματική τους μεμβράνη έναν υποδοχέα RANK. Ο συγκεκριμένος υποδοχέας δεσμεύει τον παράγοντα RANKL ο οποίος ανήκει στην οικογένεια του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF). Η ένωση RANKL-RANK επάγει τον τριμερισμό του RANK και την κινητοποίηση του παράγοντα TRAF6 ο οποίος με τη σειρά του ενεργοποιεί τους μεταγραφικούς παράγοντες NF-κB και N-FATc1 (Kierszenbaum & Tres, 2013).



Εικόνα 2: Ρύθμιση της Οστεοκλαστογένεσης μέσω του άξονα RANKL/RANK/OPG (Chen et al., 2018).

Ενδοκυτταρικά, η αλληλεπίδραση του παράγοντα TRAF6 με την πρωτεΐνη c-Src επάγει την αναδιοργάνωση του σκελετού και αναστέλλει την κυτταρική απόπτωση. Αντίθετα, η έκκριση της οστεοπροτεγερίνης από τους οστεοβλάστες αποτρέπει την διεκπεραίωση της διαφοροποίησης των οστεοκλαστών προστατεύοντας το οστό από την δραστηριότητα τους. Η οστεοπροτεγερίνη

αποτελεί μία πρωτεΐνη με υψηλή συγγένεια πρόσδεσης για τον παράγοντα RANKL εμποδίζοντας την σύνδεση του RANK με τον RANKL (Kierszenbaum & Tres, 2013). Η οστεοπροτεγερίνη (OPG) ονομάζεται επίσης ανασταλτικός παράγοντας της οστεοκλαστογένεσης. Η OPG παράγεται κατά κύριο λόγο στους οστεοβλάστες και σε μικρότερο βαθμό σε κύτταρα της καρδιάς, του ήπατος και του σπλήνα. Η έκφραση της στα οστεοβλαστικά κύτταρα ρυθμίζεται μέσω ποικίλων ορμονών, κυτταροκινών, και αυξητικών παραγόντων όπως για παράδειγμα τα οιστρογόνα, η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D3 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων TNF (Chen et al., 2018). Το αρχικό πρωτεϊνικό μόριο της οστεοπροτεγερίνης απαρτίζεται από 401 αμινοξέα ενώ η έκκριση του ρυθμίζεται θετικά από την παρουσία των οιστρογόνων, της ιντερλευκίνης-Ι και του παράγοντα TNF και αρνητικά από την παρουσία των προσταγλανδινών και των κορτικοειδών (Walsh & Choi, 2014). Συγχρόνως, η δενοσουμάμπη, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του παράγοντα RANKL παρουσιάζει παρόμοια λειτουργία με την οστεοπροτεγερίνη. Σε αντιδιαστολή, η πρόσδεση της παραθορμόνης στους υποδοχείς της μεμβράνης των οστεοβλαστών ενισχύει την έκφραση του παράγοντα RANKL και συνεπώς την οστεοκλαστογένεση (Kierszenbaum & Tres, 2013). Η παρουσία των γλυκοκορτικοειδών οδηγεί στην αύξηση της έκκρισης του RANKL και στην παράλληλη μείωση της οστεοπροτεγερίνης με αποτέλεσμα η δραστηριότητα των οστεοκλαστών να υπερισχύει έναντι των οστεοβλαστών. Συμπερασματικά, η διατήρηση του ισοζυγίου του παράγοντα RANKL και της οστεοπροτεγερίνης κρίνεται πρωταρχικής σημασίας για την αποφυγή της αλλοίωσης της μικροαρχιτεκτονικής δομής του οστού και της εμφάνισης οστικών βλαβών (Boron & Boulpaep, 2006).

1.6 Θεμέλια ουσία

Η παρουσία της θεμέλιας ουσίας προσφέρει σταθερότητα και αντοχή στον οστίτη ιστό (Boron & Boulpaep, 2006). Στον οστίτη ιστό, παρουσιάζεται πλήθος ανόργανων στοιχείων τα οποία καταλαμβάνουν το 50% του ξηρού βάρους της θεμέλιας ουσίας όπως για παράδειγμα τα δικαρβονικά, το κιτρικό, το μαγνήσιο, το κάλιο καθώς και τα ιόντα νατρίου. Παράλληλα, ο ασβεστοποιημένος υδροξυαπατίτης αποτελεί το ανόργανο συστατικό που βρίσκεται σε μεγαλύτερη αφθονία ενώ επίσης εντοπίζονται σημαντικές ποσότητες μη κρυσταλλικού φωσφορικού ασβεστίου. Η επικοινωνία ανάμεσα στους κρυστάλλους υδροξυαπατίτη και τα υγρά του σώματος επιτυγχάνεται χάρη στην ένυδρη επιφάνεια των κρυστάλλων η οποία επιτρέπει την ανταλλαγή των ιόντων. Σε αντίθεση, τα οργανικά συστατικά της ασβεστοποιημένης θεμέλιας ουσίας είναι το κολλαγόνο τύπου Ι σε ποσοστό 90%, ορισμένες πρωτεογλυκάνες μικρού μοριακού βάρους και γλυκοπρωτεΐνες. Η διεργασία της ασβεστοποίησης της θεμέλιας ουσίας επάγεται από πρωτεΐνες δέσμευσης του ασβεστίου όπως είναι η οστεοκαλσίνη και από φωσφατάσες οι οποίες απελευθερώνονται από κυστίδια της θεμέλιας ουσίας. Η παρουσία τόσο της οστεοκαλσίνης όσο και των κυστιδίων είναι καταλυτική για τον οστίτη ιστού σε αντιδιαστολή με άλλους ιστούς όπου παρατηρείται υψηλή συγκέντρωση κολλαγόνου τύπου Ι που δε φέρουν τους παραπάνω παράγοντες και συνεπώς δεν υφίστανται ασβεστοποίηση. Η φυσιολογική λειτουργία του οστού προϋποθέτει τόσο την ικανότητα αντίστασης όσο και την παρουσία σκληρότητας. Τα συγκεκριμένα στοιχεία προκύπτουν μέσω της αλληλεπίδρασης των ινών κολλαγόνου με τα ανόργανα στοιχεία κατά την διαδικασία της επιμετάλλωσης καθώς το κολλαγόνο δρα ως εστία για την ασβεστοποίηση του οστού. Σε αντιδιαστολή, ένα απασβεστοποιημένο οστό έχει τη δυνατότητα να διατηρεί το σχήμα του αλλά την ίδια στιγμή αποκτά τα χαρακτηριστικά των υπολοίπων συνδετικών ιστών και συνεπώς εμφανίζει ευκαμπότητα (Mescher, 2018).

1.6.1 Οργανικά στοιχεία

Τα οργανικά συστατικά της θεμέλιας ουσίας αποτελούν το 35% συγκριτικά με τα ανόργανα συστατικά που καταλαμβάνουν το 65%. Οι πρωτεογλυκάνες περιλαμβάνουν τη θειική χονδροϊτίνη, θειϊκή κερατάνη, υαλουρονικό οξύ και μη κολλαγονικές πρωτεΐνες (Kierszenbaum & Tres, 2013). Η παρουσία των γλυκοπρωτεϊνών ενδεχομένως παρεμποδίζει την ασβεστοποίηση του οστού και για τον λόγο αυτό κρίνεται απαραίτητη η απομάκρυνση τους κατά τον οστικό σχηματισμό (Boron & Boulpaep, 2006). Παράλληλα, η οστεοκαλσίνη, η οστεοποντίνη και η οστεονεκτίνη παράγονται από τα οστεοβλαστικά κύτταρα και αποτελούν τις μη κολλαγονούχες πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας. Η παρουσία της 1,25-διυδροξυχοληκαλσιφερόλης επάγει την παραγωγή της οστεοκαλσίνης και της οστεοποντίνης (Kierszenbaum & Tres, 2013). Η οστεοκαλσίνη αποτελεί μία πρωτεΐνη 6-kDa η οποία παράγεται από τους οστεοβλάστες στο νεοσχηματιζόμενο οστό. Σχετικά με τη δομή της, περιλαμβάνει τρία αμινοξέα γ-καρβοξυγλουταμικού με αποτέλεσμα να συνδέει μεγάλο αριθμό ιόντων Ca^{2+}. Ο σχηματισμός των παραπάνω αμινοξέων περιλαμβάνει την μετα-μεταφραστική τροποποίηση του γλουταμικού οξέος από ένζυμα εξαρτώμενα από τη βιταμίνη K (Boron & Boulpaep, 2006). Η οστεοκαλσίνη αλληλεπιδρά με τους οστεοβλάστες αναστέλλοντας την δράση τους (Kierszenbaum & Tres, 2013). Η οστεονεκτίνη φέρει μέγεθος 35 kDa και αποτελεί προϊόν των οστεοβλαστών. Η σύνδεση της οστεονεκτίνης με τον υδροξυαπατίτη συνεισφέρει στην επιμετάλλωση των κολλαγονούχων ινών (Boron & Boulpaep, 2006). Συνολικά, η οστεονεκτίνη εμφανίζεται σε ιστούς με αυξημένη αναδόμηση. Τέλος, μία ακόμη πρωτεΐνη της οστικής θεμέλιας ουσίας είναι η οστική σιαλοπρωτεΐνη (Kierszensbaum & Tres, 2013). Συνολικά, το πρωτεϊνικό πλέγμα του οστού, δηλαδή το κολλαγόνο μαζί με τα υπόλοιπα πρωτεϊνικά μόρια, παράγεται κυρίως από τα οστεοβλαστικά κύτταρα και αποκαλείται οστεοειδές (Boron & Boulpaep, 2006).

1.6.2 Ανόργανα Στοιχεία

Το ασβέστιο και ο φώσφορος αποτελούν τα δομικά συστατικά του οστού ενώ το ώριμο φλοιώδες οστό σε ποσοστό 80% του βάρους του απαρτίζεται από μέταλλα κυρίως με τη μορφή του υδροξυαπατίτη. Ο κρύσταλλος του υδροξυαπατίτη εμφανίζεται συνηθέστερα ως $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, δηλαδή σε αναλογία Ca/P 1,67. Συνολικά, στο ανθρώπινο σώμα, η ποσότητα του ασβεστίου υπολογίζεται περίπου στα 1000 γραμμάρια. Από την ποσότητα αυτή, το 99% εντοπίζεται στον υδροξυαπατίτη του οστίτη ιστού σε αντίθεση με το 1% που δρα στον εξωκυττάριο χώρο σε

συγκέντρωση 10^{-3}M για την διεκπεραίωση βιοχημικών διεργασιών. Συγχρόνως, το 85% του συνολικού φωσφόρου του οργανισμού εμφανίζεται στον σκελετό σε μορφή κρυσταλλική. Ενδοκυτταρικά, ο φώσφορος είναι υπεύθυνος για την παραγωγή και μεταφορά της ενέργειας ενώ εξωκυτταρικά εντοπίζεται σε ποσοστό 15% με τη μορφή ιόντων ανόργανου φωσφόρου. Τέλος, στα μαλακά μόρια ο φώσφορος αντιδρά με εστέρες σχηματίζοντας φωσφορικούς εστέρες (Κορρές et al., 2010).

1.6.3 Κολλαγόνο των οστών

Το πρωτεϊνικό κολλαγόνο καταλαμβάνει το 90% της θεμέλιας ουσίας του οστίτη ιστού. Τρεις πολυπεπτιδικές αλυσίδες αποτελούμενες από 1000 αμινοξέα η κάθε μία, περιελίσσονται σχηματίζοντας το ασύμμετρο κολλαγόνο (Κορρές et al., 2010). Ειδικότερα, οι τρεις έλικες περιλαμβάνουν ένα α2 μονομερές και δύο α1 μονομερή κολλαγόνου τα οποία προστίθενται στην ελικοειδή δομή ενώ βρίσκονται μέσα στον οστεοβλάστη (Boron & Boulpaep, 2006). Η σύσταση των πολυπεπτιδικών α-αλυσίδων είναι μοναδική και περιλαμβάνει τη διαδοχή τριών αμινοξέων. Το αμινοξύ γλυκίνη συνδέεται με την (υδροξυ)προλίνη η οποία με τη σειρά της συνδέεται με την (υδροξυ)λυσίνη είτε με κάποιο διαφορετικό απαραίτητο αμινοξύ. Η δομή και η λειτουργία του κολλαγόνου προσδιορίζεται από την σύσταση των αλυσίδων σε αμινοξέα. Η σύντηξη των μικροϊνιδίων κολλαγόνου οδηγεί στο σχηματισμό του κολλαγονικού ινιδίου ενώ η συνένωση των ινιδίων στον σχηματισμό της ίνας κολλαγόνου (Κορρές et al., 2010). Οι ίνες κολλαγόνου εμφανίζουν διασυνδέσεις τόσο μεταξύ των ινών όσο και μέσα στην ίδια ίνα. Ο τρόπος με τον οποίο οργανώνονται οι ίνες του κολλαγόνου επιτρέπει την διασφάλιση της ελαστικότητας του οστού (Boron & Boulpaep, 2006). Η κυματοειδής μορφή των ινών ενισχύει την αντοχή του κολλαγόνου σε καταστάσεις έλξης και κάμψης. Οι μηχανικές επιδράσεις των κυττάρων στον οστίτη ιστό διαμορφώνουν τον προσανατολισμό των ινών κολλαγόνου (Κορρές et al., 2010).

1.7 Μακροσκοπική δομή του οστού

Σχετικά με την μακροσκοπική δομή του ώριμου οστού εμφανίζονται δύο κατηγορίες οστού (Kierszensbaum & Tres, 2013) :

1. Το συμπαγές/πυκνό οστό.
2. Το σπογγώδες/δοκιδώδες οστό.

Ο οστίτης ιστός διακρίνεται σε δύο κατηγορίες σύμφωνα με τη διάταξη της θεμέλιας ουσίας. Το συμπαγές οστό εμφανίζει πυκνότερη δομή στη θεμέλια ουσία με μικρότερα κενά σχηματίζοντας με αυτόν τον τρόπο ένα άκαμπτο εξωτερικό περίβλημα. Η συγκεκριμένη διάταξη επιτρέπει τη στήριξη του σωματικού βάρους καθώς και την παροχή αντίστασης στις εξωτερικές μηχανικές πιέσεις (Μανιός, 2006). Το συμπαγές οστό το οποίο καλείται επίσης και φλοιώδες οστό περιβάλλει εξωτερικά τα οστά του οργανισμού και αποτελεί το 80% του συνόλου της οστικής μάζας (Boron & Boulpaep, 2006). Στα μακρά οστά, η διάφυση, σχηματίζεται από πυκνό οστό από το οποίο διαμορφώνεται μία κεντρική κοιλότητα για το μυελό των οστών (Kierszenbaum & Tres, 2013).

Αντίθετα, το σπογγώδες οστό το οποίο ονομάζεται και μυελώδες εντοπίζεται σε εσωτερικές κοιλότητες και αποτελεί το 20% του συνόλου. Ο σπογγώδης οστίτης ιστός εμφανίζει πιο αραιή διάταξη με μεγαλύτερα κενά ανάμεσα στις οστικές δοκίδες των οστεοκυττάρων. Ο κενός χώρος καλύπτεται από τον αιμοποιητικό μυελό των οστών ή από τον κίτρινο μυελό των οστών, δηλαδή τον λιπώδη ιστό (Μανιός, 2006). Η παρουσία του σπογγώδους οστού συνεισφέρει σημαντικά στη λειτουργία των σπονδύλων (Boron & Boulpaep, 2006). Η μυελική κοιλότητα όπως επίσης και ο χώρος εντός του σπογγώδους οστού καλύπτονται από το ενδόστεο. Το ενδόστεο όσο και το περιόστεο φέρουν δυναμικό οστεογένεσης με το τελευταίο να περιβάλλει τα οστά εξωτερικά. Οι επιφύσεις, δηλαδή τα τελικά άκρα των μακρών οστών, περιλαμβάνουν δοκιδώδες οστό το οποίο καλύπτεται από μία στιβάδα πυκνού οστού (Kierszenbaum & Tres, 2013).

Μία μεταβατική περιοχή η οποία ονομάζεται μετάφυση συνδέει την διάφυση με την επίφυση και μειώνεται παράλληλα με την ανάπτυξη του οστού. Ο διαχωρισμός της διάφυσης από την επίφυση επιτελείται από την παρουσία ενός συζευκτικού χόνδρου ο οποίος ενώνεται με δοκιδώδες οστό με την διάφυση και ονομάζεται επιφυσιακός δίσκος. Ο συνδυασμός του συζευκτικού χόνδρου με το

σπογγώδες οστό αντιπροσωπεύει τη ζώνη αύξησης (Kierszenbaum & Tres, 2013). Τα οστά του οργανισμού παρουσιάζουν διαφορές στην αναλογία ανάμεσα στους δύο τύπου οστίτη ιστού. Ειδικότερα, η ποσότητα του δοκιδώδους οστού υπερτερεί στους στα οστά του καρπού, στους σπονδύλους και στις επιφύσεις των μακρών οστών όπως για παράδειγμα στη κεφαλή του μηριαίου οστού (Μανιός, 2006).

Αντιστρόφως, στις διαφύσεις των μακρών οστών η αναλογία του φλοιώδους οστού είναι μεγαλύτερη. Τα πλατεά οστά της πυέλου όπως επίσης και οι σπόνδυλοι περιλαμβάνουν μεγαλύτερο ποσοστό σπογγώδους οστού ενώ αντίθετα τα μακρά οστά περιέχουν μεγαλύτερες ποσότητες φλοιώδους οστού. Αντίθετα, στο εσωτερικό κομμάτι των επιφύσεων των μακρών οστών παρατηρείται σπογγώδες οστό. Συνολικά, η αρχιτεκτονική του οστού και στις δύο κατηγορίες αποσκοπεί στην παροχή της μέγιστης δυνατής προστασίας από τις φυσιολογικές καταπονήσεις (Μανιός, 2006).

1.8 Μικροσκοπική δομή του οστού

Ο τρόπος με τον οποίο οργανώνονται οι ίνες κολλαγόνου στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία καθορίζει την μικροσκοπική δομή του ώριμου οστού. Αποτελεσματικά, προκύπτουν δύο είδη οστού:

1. Το πεταλιώδες οστό.
2. Το δικτυωτό/πρωτογενές οστό.

Οι ίνες κολλαγόνου διατάσσονται εξαιρετικά οργανωμένα με μεταβαλλόμενη κατεύθυνση ως προς τον άξονα του αβέρσειου σωλήνα στο πεταλιώδες οστό το οποίο τυπικά παρατηρείται στο συμπαγές οστό. Ο σχηματισμός του πεταλιώδους οστού πραγματοποιείται αργά ενώ ως οστό εμφανίζει αντοχή στη μηχανική πίεση. Σε αντιδιαστολή, η διάταξη των ινών κολλαγόνου είναι ακανόνιστη στο πρωτογενές οστό το οποίο εμφανίζεται στο αναπτυσσόμενο οστό.
Η σύνθεση του πραγματοποιείται με μεγάλη ταχύτητα κατά την επούλωση οστικών κακώσεων και χαρακτηρίζεται μηχανικά αδύναμο. Τελικά, το πεταλιώδες οστό καταλαμβάνει τη θέση του πρωτογενούς οστού. Η σύσταση του πεταλιώδους οστού περιλαμβάνει τα πετάλια τα οποία διαμορφώνονται κατά κύριο λόγο από οστική θεμέλια ουσία και τα οστεοκύτταρα τα οποία

εντοπίζονται σε κοιλότητες οι οποίες ονομάζονται βοθρία και τα οποία επικοινωνούν μεταξύ του μέσω μικρών οστικών σωληναρίων.

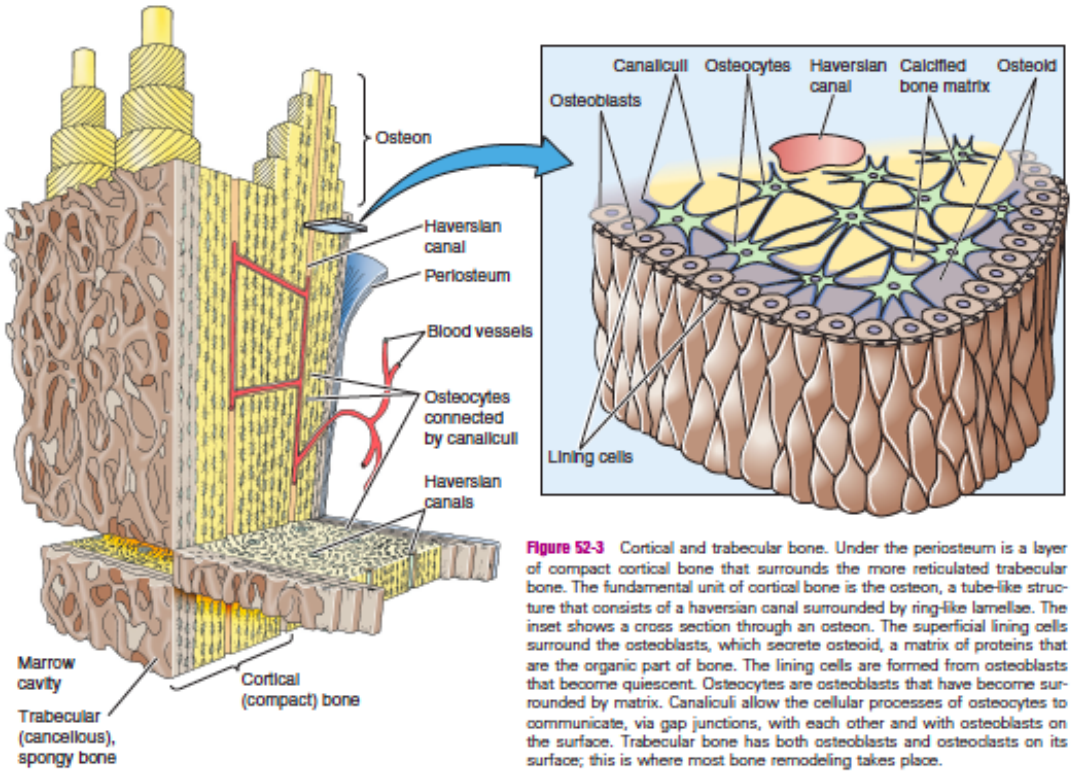
Οι δομές που παρατηρούνται στο πεταλιώδες οστό είναι οι ακόλουθες:

1. Οι οστεώνες ή αβέρσεια συστήματα (συστήματα του Havers) τα οποία αποτελούνται από ομόκεντρα πετάλια γύρω από ένα αγγειακό δίαυλο.
2. Τα ενδιάμεσα πετάλια τα οποία εντοπίζονται ανάμεσα στα συστήματα του Havers.
3. Τα εξωτερικά περιφερικά πετάλια τα οποία εντοπίζονται ανάμεσα στο περιόστεο και την εξωτερική επιφάνεια του πυκνού οστού.
4. Τα εσωτερικά περιφερικά πετάλια τα οποία εντοπίζονται στην εσωτερική επιφάνεια του ενδόστεου.

Στο συμπαγές οστό παρουσιάζονται 2 τύποι αγγειακών διαύλων σύμφωνα με την διάταξη που φέρουν ως προς τις παραπάνω δομές :

1. Ο κενός χώρος στο κέντρο του οστέωνα ονομάζεται αβέρσειος σωλήνας (σωλήνας του Havers) και καταλαμβάνεται από τριχοειδή και μετατριχοειδικά φλεβίδια.
2. Οι σωλήνες του Volkmann συνδέουν τους αβέρσειους σωλήνες μεταξύ τους και περιλαμβάνουν αιμοφόρα αγγεία από το μυελό των οστών και το περιόστεο.

Η δομή του συμπαγούς οστού εμπεριέχει 4-20 πετάλια τα οποία διατάσσονται ομόκεντρα γύρω από έναν αβέρσειο σωλήνα και περιέχουν ένα αιμοφόρο αγγείο, ή τριχοειδές ή μετατριχοειδικό φλεβίδιο (Kierszenbaum & Tres, 2013).



Εικόνα 3 : Συστατικά του οστίτη ιστού (Boron & Boulpaep, 2006).

1.9 Περιόστεο και Ενδόστεο

Το περιόστεο και το ενδόστεο καλύπτει όλες τις εξωτερικές και εσωτερικές επιφάνειες των οστών αντίστοιχα (Mescher, 2018). Η σύσταση του περιόστεου διαφέρει ανάλογα με το στάδιο της ζωής. Ειδικότερα, κατά την εμβρυική και την μετανεογνική περίοδο περιλαμβάνει κύτταρα υπεύθυνα για τον σχηματισμό του οστού τα οποία ονομάζονται οστεοβλάστες. Οι οστεοβλάστες σχηματίζουν μία εσωτερική στιβάδα η οποία καλύπτει την επιφάνεια του οστού με δυνατότητα οστεογένεσης. Σε αντίθεση, κατά την ενήλικη ζωή, το περιόστεο αποτελείται από ανενεργά κύτταρα του συνδετικού ιστού. Τα κύτταρα αυτά δρουν κατά την αποκατάσταση του οστού σε συνθήκες τραυματισμού καθώς διατηρούν την ικανότητα οστεογένεσης (Kierszenbaum & Tres, 2013).

Το περιόστεο περιλαμβάνει μία εξωτερική στιβάδα πυκνού συνδετικού ιστού πλούσια σε κολλαγονικές ίνες τύπου Ι, ινοβλάστες και αιμοφόρα αγγεία. Οι δεσμίδες κολλαγόνου που

παρατηρούνται στο περιόστεο ονομάζονται ίνες του Sharpey και συγκρατούν το περιόστεο στο οστό (Mescher, 2018). Η εξωτερική στιβάδα του περιόστεου αποτελείται από αιμοφόρα αγγεία τα οποία επικοινωνούν με τους σωλήνες του Volkmann και με τις κολλαγονικές ίνες του Sharpey. Συγχρόνως, τα παραπάνω αγγεία τροφοδοτούν τα περιφερικά πετάλια του οστού (Kierszenbaum & Tres, 2013). Τα αιμοφόρα αγγεία συντελούν στην μεταφορά των μεταβολιτών από και προς τα οστικά κύτταρα. Το ενδόστεο φέρει και αυτό οστεογενετικό δυναμικό (Mescher, 2018). Το ενδόστεο επενδύει τα τοιχώματα του σπογγώδους οστού και τις υπόλοιπες εσωτερικές κοιλότητες όπως οι αβέρσειοι σωλήνες. Σχετικά με τη σύσταση του, αποτελείται από ίνες συνδετικού ιστού και πλακώδη κύτταρα (Kierszenbaum & Tres, 2013).

1.10 Οστική ανάπτυξη

Η οστική ανάπτυξη στο έμβρυο περιλαμβάνει δύο είδη οστεοποίησης :

1. την ενδομεμβρανώδη οστεοποίηση.
2. την ενδοχόνδριο οστεοποίηση.

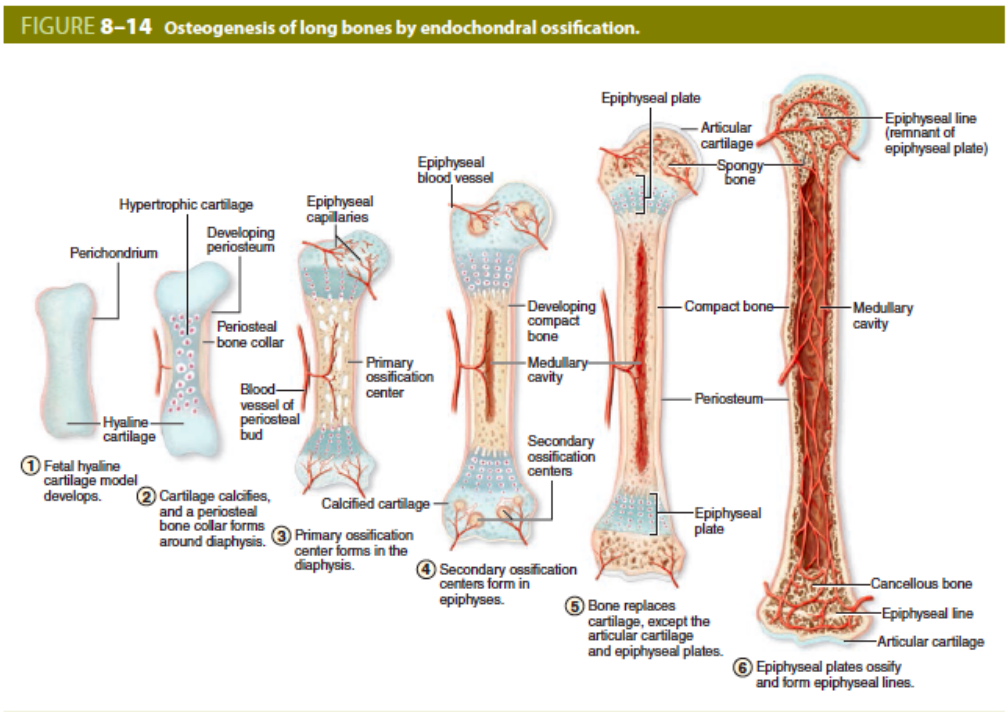
Απαραίτητη προϋπόθεση για την οστεογένεση είναι η παρουσία του συνδετικού ιστού ο οποίος σταδιακά αντικαθίσταται από οστίτη ιστό. Η ενδομεμβρανώδης οστεοποίηση περιλαμβάνει την εναπόθεση του οστίτη ιστού στον αρχέγονο συνδετικό ιστό ο οποίος ονομάζεται μεσέγχυμα. Αντίθετα, κατά την ενδοχόνδριο οστεοποίηση, ο οστίτης ιστός καταλαμβάνει τη θέση ενός υαλοειδούς χόνδρου. Οι δύο διεργασίες οστεοποίησης εμφανίζουν κοινό μηχανισμό για την εναπόθεση της οστικής θεμέλιας ουσίας. Το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει το σχηματισμό του πρωτογενούς δοκιδώδους οστού ή πρωτογενούς σπογγώδους οστίτη ιστού ο οποίος σταδιακά μετατρέπεται σε ώριμο οστίτη ιστό (Kierszensbaum & Tres, 2013).

1.11 Ενδομεμβρανώδης οστεοποίηση

Τα μεμβρανώδη οστά όπως το μετωπιαίο, το βρεγματικό, το κροταφικό καθώς και τα οστά της άνω και κάτω γνάθου ακολουθούν την ενδομεμβρανώδη οστεοποίηση. Απαραίτητη προϋπόθεση για την διεξαγωγή της είναι η απουσία σχηματισμένου χόνδρου. Η διεργασία της ενδομεμβρανώδους οστεοποίησης ξεκινά με την μεταβολή του εμβρυικού μεσεγχύματος σε συνδετικό ιστό με πλούσια αιμάτωση. Τα μεσεγχυματικά κύτταρα αθροίζονται και παγιδεύονται στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία στην οποία παρατηρούνται οι ίνες κολλαγόνου. Στη συνέχεια, τα μεσεγχυματικά κύτταρα διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες οι οποίοι με την σειρά τους εκκρίνουν οστική θεμέλια ουσία. Η συνάθροιση πολλαπλών πυρήνων οστεοποίησης οδηγεί στη δημιουργία ενός δικτύου αναστομούμενων δοκίδων το οποίο ονομάζεται πρωτογενής σπογγώδης οστίτης ιστός. Η διάταξη των ινών κολλαγόνου στον πρώιμο ενδομεμβρανώδη οστίτη ιστό είναι τυχαία και συνεπώς ο ιστός χαρακτηρίζεται ως δικτυωτός οστίτης ιστός. Σε αντιπαράθεση, ο πεταλιώδης οστίτης ιστός εμφανίζεται αργότερα κατά την αναδόμηση του οστού. Η οστική θεμέλια ουσία αλληλεπιδρά με το φωσφορικό ασβέστιο ενώ παράλληλα διαμορφώνεται μέσω της αποθετικής αύξησης, καθώς η διάμεση αύξηση του οστού δεν πραγματοποιείται στην παρούσα φάση. Η ασβεστοποίηση πυροδοτεί την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών σε οστεοκύτταρα αλλά και τη σύγκλειση των περιαγγειακών διαύλων οι οποίοι περιβάλλουν τον αιμοποιητικό μυελό των οστών. Τα οστεοπρογονικά κύτταρα που εδράζονται κοντά σε αιμοφόρα αγγεία διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες. Συγχρόνως τα οστεοκύτταρα επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω των προσεκβολών των οστικών σωληναρίων. Τα τελευταία στάδια της ενδομεμβρανώδους οστεοποίησης περιλαμβάνουν τον σχηματισμό του πεταλιώδους οστού από το πρώιμο δικτυωτό οστό και την διαμόρφωση των συστημάτων του Havers. Τα μεμβρανώδη οστά αποτελούνται από σπογγώδες οστό το οποίο εντοπίζεται κεντρικά και ονομάζεται διπλόη. Η διπλόη έρχεται σε επαφή με δύο στιβάδες από συμπαγές ιστό, μία εσωτερική και μία εξωτερική στιβάδα, και οι οποίες αποτελούν τις πρόδρομες μορφές για το ενδόστεο και περιόστεο αντίστοιχα. Η ανάπτυξη των οστών δεν έχει ολοκληρωθεί κατά τη γέννηση. Αντίθετα, στα νεογέννητα, εμφανίζονται διαστήματα πλούσια σε οστεογενετικό υλικό που ονομάζονται πηγές και διαχωρίζουν τα κρανιακά οστά μεταξύ τους. Κατά την παιδική και εφηβική περίοδο, τα οστά αποτελούνται και από τους δύο τύπους οργάνωσης των κολλαγονικών ινών και συνεπώς εμφανίζεται τόσο ο δικτυωτός όσο και ο πεταλιώδης οστίτης ιστός (Kierszenbaum & Tres, 2013).

1.12 Ενδοχόνδρια οστεοποίηση

Σε αντίθεση με την ενδομεμβρανώδη οστεοποίηση κατά την οποία δεν προηγείται ο σχηματισμός του χόνδρου και το οστό αντικαθιστά το μεσέγχυμα, κατά την ενδοχόνδρια οστεοποίηση, το νεοσχηματιζόμενο οστό καταλαμβάνει τη θέση του υαλοειδούς χόνδρου. Η διεργασία της ενδοχόνδριας οστεοποίησης λαμβάνει χώρα σε οστά όπως είναι η πύελος, η σπονδυλική στήλη καθώς και τα οστά των άκρων. Κατά την έναρξη της ενδοχόνδριας οστεοποίησης, ο πρωτογενής πυρήνας οστεοποίησης συνίσταται από ένα πλήθος πολλαπλασιαζόμενων χονδροκυττάρων τα οποία με τη σειρά τους εκκρίνουν εξωκυττάρια θεμέλια ουσία πλούσια σε κολλαγόνο τύπου ΙΙ. Ο κεντρικός τομέας του χόνδρου μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα περιλαμβάνει πλέον ώριμα, υπερτροφικά χονδροκύτταρα τα οποία εναποθέτουν εξωκυττάρια θεμέλια ουσία με κολλαγονικές ίνες τύπου Χ. Η παρουσία του κολλαγόνο τύπου Χ καταδεικνύει την υπερτροφία των κυττάρων του χόνδρου. Η σύνθεση των αγγειογενετικών παραγόντων όπως για παράδειγμα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) πραγματοποιείται από τα υπερτροφικά κύτταρα του χόνδρου. Συνεπώς, το περιχόνδριο είναι υπεύθυνο για την διαμόρφωση των αιμοφόρων αγγείων μέσα από τα οποία μεταφέρονται τόσο αιμοποιητικά όσο και οστεοπρογονικά κύτταρα. Η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία στο μέσο της διάφυσης σταδιακά ασβεστοποιείται, με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται η απόπτωση των υπερτροφικών χονδροκυττάρων. Συγχρόνως, στην μεσαία περιοχή της διάφυσης διαμορφώνεται το οστικό ή περιοστικό περιλαίμιο από τα κύτταρα που εντοπίζονται στην εσωτερική επιφάνεια του περιχονδρίου και φέρουν οστεοπρογονικό δυναμικό. Ο σχηματισμός του οστικού περιλαίμιου το οποίο εντοπίζεται κάτω από το περιόστεο επιτελείται με ενδομεμβρανώδη οστεοποίηση. Στη συνέχεια, τα αιμοφόρα αγγεία διακλαδίζονται και κατευθύνονται προς τα άκρα του πυρήνα οστεοποίησης ενώ τα τυφλά τριχοειδικά άκρα ενσωματώνονται σε περιοχές του ασβεστοποιημένου χόνδρου. Το δίκτυο των αγγείων επιτρέπει στα οστεοπρογονικά κύτταρα να μεταφερθούν στον πυρήνα του ασβεστοποιημένου χόνδρου και να διαφοροποιηθούν σε οστεοβλάστες. Η συσσώρευση των οστεοβλαστών επάγει την έναρξη της έκκρισης οστεοειδούς από αυτά. Στο συγκεκριμένο στάδιο της ενδοχόνδριας οστεοποίησης, ο πρωτογενής πυρήνας διαμορφώνεται από την παρουσία του οστικού περιλαίμιου και από τον εσωτερικό πυρήνα οστεοποίησης του υαλοειδούς χόνδρου. Συνολικά, οι πρωτογενείς πυρήνες οστεοποίησης που εντοπίζονται στη διάφυση των επιμήκων οστών αναπτύσσονται έως τον τρίτο μήνα ενός εμβρύου. Στα επόμενα στάδια της οστικής ανάπτυξης, στην περιοχή των επιφύσεων εμφανίζονται δευτερογενείς πυρήνες οστεοποίησης (Kierszenbaum & Tres, 2013).



Εικόνα 4 : Ενδοχόνδρια Οστεοποίηση (Mescher, 2018).

1.13 Δευτερογενείς πυρήνες οστεοποίησης και συζευκτικός χόνδρος

Η ανάπτυξη των δευτερογενών πυρήνων οστεοποίησης στις επιφύσεις ξεκινά μετά τη γέννηση του ατόμου και περιλαμβάνει γεγονότα παρόμοια με την οστεοποίηση στη διάφυση. Ειδικότερα, τα αιμοφόρα αγγεία που μεταφέρουν οστεοπρογονικά κύτταρα από το περιχόνδριο ενσωματώνονται στην περιοχή όπου εδράζονται τα υπερτροφικά κύτταρα του χόνδρου. Ο υαλοειδής χόνδρος στην περιοχή των επιφύσεων μετατρέπεται σε σπογγώδη οστό στην πλειοψηφία της έκτασης του. Αντίθετα, η παραπάνω μετατροπή δεν πραγματοποιείται στον αρθρικό χόνδρο και στον συζευκτικό χόνδρο ή επιφυσιακό δίσκο. Ο συζευκτικός χόνδρος αποτελεί ένα λεπτό δίσκο με δυναμικό σχηματισμού νέου ιστού χόνδρου. Η κατά μήκος αύξηση του οστού συντελείται από την παρουσία του επιφυσιακού δίσκου ο οποίος εντοπίζεται ανάμεσα στα άκρα της διάφυσης και στις επιφύσεις (Kierszenbaum & Tres, 2013).

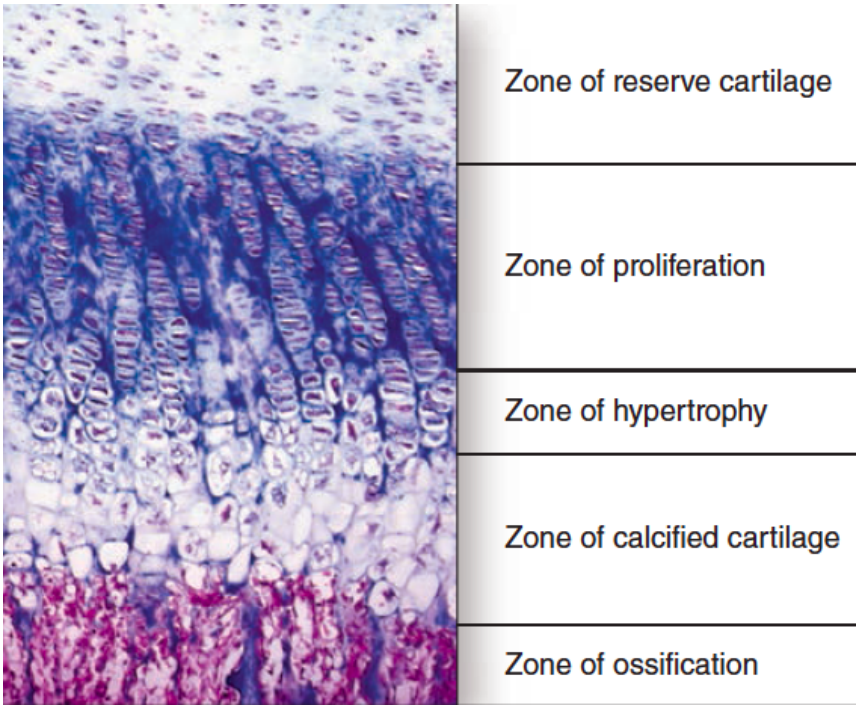
1.14 Συζευκτικός χόνδρος και πρωτεΐνη Ihh

Τα κύτταρα του χόνδρου συνθέτουν την πρωτεΐνη Ihh (Indian hedgehog) η οποία ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια των πρωτεϊνών hedgehog και η οποία φέρει παρακρινή δράση. Η λειτουργία της έγκειται στην ρύθμιση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων του χόνδρου τα οποία εντοπίζονται στην περιοχή του επιφυσιακού δίσκου καθυστερώντας την υπερτροφία τους. Αποτελεσματικά, στο συζευκτικό χόνδρο δημιουργείται μία δεξαμενή χονδροκυττάρων τα οποία πολλαπλασιάζονται. Επιπλέον, η πρωτεΐνη Ihh είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη του οστού στην περιοχή του οστικού περιλαιμίου στο περιχόνδριο. Συγχρόνως, η παρουσία της επάγει τη σύνθεση του σχετιζόμενου με την παραθορμόνη πεπτιδίου (PTHrP) από τα χονδροκύτταρα που εδράζονται στο περιχόνδριο. Ένα δίκτυο ανάδρασης ανάμεσα στο σχετιζόμενο με την παραθορμόνη πεπτίδιο και την πρωτεΐνη Ihh ελέγχει την κατανομή των υπερτροφικών και πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων του χόνδρου. Κατά την μετάβαση από την εφηβεία στην ενηλικίωση, η έκταση του επιφυσιακού δίσκου βαθμιαία μειώνεται με αποτέλεσμα η ολοκλήρωση της οστικής ανάπτυξης να συνοδεύεται από την συνένωση της διάφυσης με τις επιφύσεις. Η απουσία του επιφυσιακού δίσκου καθιστά αδύνατη την επιπλέον κατά μήκος αύξηση του σκελετού (Kierszenbaum & Tres, 2013).

1.15 Ζώνες ενδοχόνδριας οστεοποίησης

Η ενδοχόνδριος οστεοποίηση περιλαμβάνει τον πρωτογενή πυρήνα οστεοποίησης ο οποίος επιμηκύνεται προς τις δύο κατευθύνσεις του υαλοειδούς χόνδρου ενώ συγχρόνως σχηματίζεται το οστικό περιλαίμιο το οποίο προσφέρει προσωρινή στήριξη στο μέσο της διάφυσης μέχρι να αντικατασταθεί πλήρως από οστό. Η ανάπτυξη του σκελετού αποτελεί μία συνεχή διαδικασία κατά την οποία ο οστίτης ιστός αντικαθιστά τον προϋπάρχον χόνδρο και ιστολογικά διακρίνεται σε τέσσερις κύριες ζώνες:

1. Η ζώνη ηρεμίας
2. Η ζώνη υπερπλασίας
3. Η ζώνη υπερτροφίας
4. Η ζώνη αγγειακής διείσδυσης



Εικόνα 5: Ζώνες Ενδοχόνδριας Οστεοποίησης (Mescher, 2018).

Η ζώνη ηρεμίας αποτελεί την τελική περιοχή του χόνδρου η οποία έρχεται σε επαφή με τον επιφυσιακό δίσκο και είναι περισσότερο απομακρυσμένη από την ζώνη της χόνδρινης διάβρωσης. Η παρουσία της σηματοδοτεί την κατά μήκος αύξηση του οστού καθώς αποτελείται από πρωτογενή υαλοειδή χόνδρο ο οποίος σταδιακά αποικοδομείται από τους οστεοκλάστες με σκοπό την εναπόθεση του οστίτη ιστού. Η αμέσως επόμενη ζώνη που επικοινωνεί με την ζώνη ηρεμίας είναι η ζώνη υπερπλασίας, μία μιτωτικά ενεργή ζώνη. Ειδικότερα, συνίσταται από χονδροκύτταρα με δυναμικό πολλαπλασιασμού τα οποία σχηματίζουν παράλληλες και κάθετες στήλες. Η έναρξη του κυτταρικού πολλαπλασιασμού προϋποθέτει την έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα Cbfa1/Runx2 από τα χονδροκύτταρα. Ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων του χόνδρου ρυθμίζεται από την πρωτεΐνη Ihh και από το πεπτιδιο PTHrP ώστε οι επιφυσιακοί δίσκοι να παραμένουν ενεργοί μέχρι την περίοδο της εφηβείας. Τα χονδροκύτταρα που εντοπίζονται στο εσωτερικό μιας στήλης περιβάλλονται από κοινή εξωκυττάρια θεμέλια ουσία πλούσια σε πρωτεογλυκάνες η οποία ονομάζεται περιοχική θεμέλια ουσία. Αποτελεσματικά, η διεργασία του πολλαπλασιασμού των χονδροκυττάρων επιφέρει την κατά μήκος αύξηση του χόνδρου. Η ζώνη υπερτροφίας όπως υποδηλώνει το όνομα της απαρτίζεται από σημαντικά διογκωμένα χονδροκύτταρα, δηλαδή υπερτροφικά, τα οποία καθώς εξελίσσεται η ενδοχόνδριος οστεοποίηση υφίστανται απόπτωση. Η

παρουσία των υπερτροφικών χονδροκυττάρων κρίνεται ιδιαίτερης σημασίας καθώς εκκρίνουν κολλαγόνο τύπου Χ και τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF). Συγχρόνως, είναι υπεύθυνα τόσο για την εφαλάτωση όσο και για την αποικοδόμηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας ενώ τέλος συμβάλλουν στο σχηματισμό του οστικού περιλαιμίου. Η απόπτωση των χονδροκυττάρων επέρχεται ως αποτέλεσμα της εφαλάτωσης της χόνδρινης θεμέλιας ουσίας που τα περιβάλλει καθώς με αυτόν τον τρόπο καθίσταται αδύνατη η παροχή θρεπτικών ουσιών στα κύτταρα. Τα τριχοειδή αγγεία που καταλήγουν στη ζώνη υπερτροφίας κατά την διεργασία της αγγειακής διείσδυσης μεταφέρουν οστεοβλάστες και οστεοκλάστες που με τη σειρά τους εκκρίνουν οστεοειδές και διασπούν τα χονδροκύτταρα αντίστοιχα. Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) επάγει την αγγειογένεση στη ζώνη αγγειακής διείσδυσης. Τα αιμοφόρα αγγεία μεταφέρουν προς τον πρωτογενή πυρήνα οστεοποίησης οστεοπρογονικά κύτταρα από το περιαγγειακό μεσέγχυμα τα οποία διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες. Οι οστεοβλάστες αρχικά εγκαθίστανται στην ασβεστοποιημένη θεμέλια ουσία του χόνδρου στη ζώνη υπερτροφίας και στη συνέχεια εκκρίνουν οστεοειδές πλούσιο σε κολλαγονικές ίνες τύπου Ι. Το παραπάνω γεγονός υποδηλώνει την αρχή της οστικής ανάπτυξης. Αποτελεσματικά, στην περιοχή της διάφυσης σχηματίζεται σπογγώδες οστό καθώς οι οστικές δοκίδες αντικαθιστούν τις χόνδρινες δοκίδες. Η διάβρωση του χόνδρου από τους οστεοκλάστες στη ζώνη υπερπλασίας οδηγεί στην επακόλουθη διεύρυνση της κοιλότητας του μυελού των οστών καθώς η οστεοποίηση εξελίσσεται από τη ζώνη υπερτροφίας στη ζώνη υπερπλασίας. Παράλληλα, το οστικό περιλαίμιο, στο μέσο της διάφυσης, αυξάνει μέσω της αποθετικής αύξησης σε πλάτος και μήκος. Η κατά μήκος αύξηση του οστού μέσω του συζευκτικού χόνδρου συνδέεται άμεσα με την συνεχή κυτταρική διαίρεση των χονδροκυττάρων στην ζώνη υπερπλασίας και την διατήρηση της ζώνης ηρεμίας. Κατά την έναρξη της ενήλικης ζωής, ο επιφυσιακός δίσκος αδρανεί και μετασχηματίζεται σε επιφυσιακή γραμμή. Η απενεργοποίηση του αποδίδεται στην υπέρμετρη παρουσία οιστρογόνων που παρατηρείται κατά την περίοδο της εφηβείας και στα δύο φύλα. Η εμφάνιση της επιφυσιακής γραμμής στο επίμηκες οστό σηματοδοτεί την διακοπή της επιπλέον κατά μήκος αύξησης του οστού. Η οστική αναδόμηση, δηλαδή ο συνδυασμός της επαναρρόφησης από τους οστεοκλάστες και της εναπόθεσης νέου οστού από τους οστεοβλάστες, ακολουθεί μετά την ενδοχόνδρια οστεοποίηση. Η δράση της οδηγεί στην αρχιτεκτονική αναδιαμόρφωση του επιμήκους οστού. Οι οστεοβλάστες συνθέτουν πετάλια ενώ η συγκέντρωση ομόκεντρων πεταλίων γύρω από ένα κοινό αιμοφόρο αγγείο διαμορφώνει έναν οστεώνα ή ένα πρωτογενές σύστημα του Havers. Τα γεγονότα της οστικής ανάπτυξης και αναδόμησης βασίζονται στην παρουσία τοπικών ρυθμιστικών μορίων όπως είναι οι πρωτεΐνες

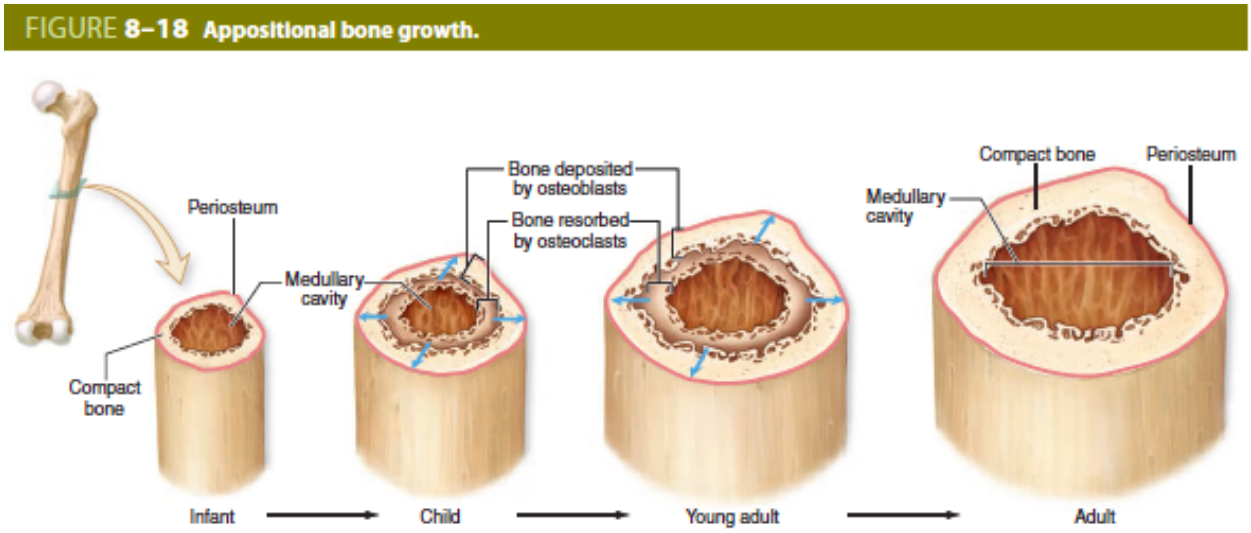
hedgehog, η οδός RANKL-RANK τα πρωτεϊνικά μόρια του πλάσματος, οι ορμόνες του φύλου, η θυρεοειδική ορμόνη κ.α. (Kierszenbaum & Tres, 2013).

1.16 Η κατά πλάτος αύξηση της διάφυσης

Μέσω της αποθετικής αύξησης, τα εξωτερικά και εσωτερικά τμήματα στην περιοχή της διάφυσης διευρύνονται με την προσθήκη νέων στιβάδων οστού. Αποτελεσματικά, αυξάνεται η διάμετρος της διάφυσης καθώς και η κοιλότητα του μυελού των οστών. Η διαδικασία της περιοστικής αύξησης περιλαμβάνει την εισαγωγή οστού με την μορφή συστημάτων του Havers κάτω από την οστεογενετική στιβάδα του περιόστεου και του ενδόστεου σύμφωνα με την ακόλουθη αλληλουχία :

1. Οι πολλαπλασιαζόμενοι οστεοβλάστες που εδράζονται στις ακρολοφίες και στις αύλακες εκκρίνουν οστεοειδές επάγοντας την αύξηση των ακρολοφιών οι οποίες τελικά συγκλίνουν μεταξύ τους. Στο εσωτερικό της αύλακας εντοπίζεται ένα περιοστικό αγγείο. Τα περιοστικά αγγεία επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω μέσω εγκάρσιων αιμοφόρων αγγείων που ονομάζονται σωλήνες του Volkmann. Οι σωλήνες του Volkmann διαφοροποιούνται από τους σωλήνες του Havers καθώς δεν παρατηρούνται γύρω από ομόκεντρα οστικά πετάλια ενώ η λειτουργία τους περιλαμβάνει την αιμάτωση των συστημάτων του Havers.
2. Η εναπόθεση νέων οστικών στιβάδων από τα οστεοβλαστικά κύτταρα που βρίσκονται περιμετρικά από το σωλήνα του Havers οδηγεί στη δημιουργία ενός συστήματος του Havers αποτελούμενο από οστικά πετάλια γύρω από το κεντρικό αιμοφόρο αγγείο.
3. Τα εξωτερικά περιφερικά πετάλια σχηματίζονται μέσω της αποθετικής αύξησης η οποία λαμβάνει χώρα στην φλοιώδη περιοχή της διάφυσης κάτω από το περιόστεο. Τα ενδιάμεσα πετάλια προκύπτουν ως αποτέλεσμα της οστικής αναδόμησης προϋπάρχοντων συστημάτων του Havers μέσω της συνδυασμένης δράσης των οστεοβλαστών μαζί με τους οστεοκλάστες στην περιοχή ανάμεσα στα εξωτερικά πετάλια και τους εσωτερικούς οστέωνες.
4. Τα εσωτερικά περιφερικά πετάλια προκύπτουν από τους οστεοβλάστες της εσωτερικής επιφάνειας ακολουθώντας την ίδια διαδικασία όπως τα εξωτερικά περιφερικά πετάλια. Η διαφορά τους έγκειται στο γεγονός ότι τα εσωτερικά περιφερικά πετάλια περικλείουν κλάδους της τροφοφόρου αρτηρίας σε αντίθεση με τα εξωτερικά περιφερικά πετάλια τα οποία περιβάλλουν περιοστικά αιμοφόρα αγγεία. Κατά την ολοκλήρωση της διαμόρφωσης του συμπαγούς οστού, τα

εσωτερικά και εξωτερικά περιφερικά πετάλια θέτουν τα όρια του υποδεικνύοντας το τελικό του μέγεθος (Kierszenbaum & Tres, 2013).



Εικόνα 6: Αποθετική Αύξηση (Mescher, 2018)

1.17 Οστική αναδόμηση

Η οστική αναδόμηση είναι μία συνεχής μεταβολική διεργασία η οποία αποσκοπεί στην αύξηση και ανανέωση του οστού καθώς και στην διατήρηση του ισοζυγίου του ασβεστίου και του φωσφόρου (Μανιός, 2006). Συμπληρωματικά, συντελεί στην παροχή της μέγιστης οστικής ισχύος μέσω της επιδιόρθωσης των μικρορωγμών του οστού. Η οστική αναδόμηση πραγματοποιείται σε όλα τα στάδια της ζωής ως μία συνεχής διαδικασία σε ποικίλα σημεία του οστίτη ιστού (Kierszenbaum & Tres, 2013). Η συγκεκριμένη διεργασία περιλαμβάνει τη διάσπαση του προϋπάρχοντος οστού από τους οστεοκλάστες και τη σύνθεση νέου οστού από τα οστεοβλαστικά κύτταρα. Συνολικά, το παλαιό οστό αντικαθίσταται από το νεοσχηματιζόμενο εφόσον τα δύο είδη κυττάρων δρουν σε ισορροπία, δηλαδή στην περίπτωση απουσίας κάποιας παθολογικής κατάστασης. Μία ενδεικτική διαταραχή η οποία επιδιορθώνεται μέσω της οστικής αναδόμησης στην περιοχή του οστέωνα είναι η παρουσία βλάβης στα οστικά σωληνάρια με αποτέλεσμα τη διακοπή της επικοινωνίας μεταξύ των οστεοκυττάρων και κατ’ επέκταση τον κυτταρικό τους θάνατο. Η μικροαρχιτεκτονική του οστού

κρίνεται εξαιρετικής σημασίας καθώς η παρουσία ελαττωματικής αρχιτεκτονικής επιφέρει περαιτέρω επιδείνωση των μικροβλαβών που δυνητικά μπορούν να οδηγήσουν σε πλήρες οστικό κάταγμα. Συγχρόνως, ο κίνδυνος εμφάνισης αυθόρμητων καταγμάτων αυξάνεται στην περίπτωση όπου υπάρχει ανισορροπία ανάμεσα στην ποσότητα του προϋπάρχοντος και του νέου οστού. Ειδικότερα, αυτό παρατηρείται όταν το νεοσχηματιζόμενο οστό δεν αντικαθιστά εντελώς το οστό που απορροφήθηκε (Kierszenbaum & Tres, 2013). Η οστική αναδόμηση πραγματοποιείται σε επαναλαμβανόμενους κύκλους με την παρουσία μονάδων οι οποίες ονομάζονται "Βασικές Πολυκυτταρικές Ομάδες" ή BMUs (Basic Multicellular Units) (Ευσταθιάδου, 2001). Ο οστίτης ιστός εκτός από τη βασική μεταβολική μονάδα του οστού (BMU) αποτελείται και από τη βασική μικροκατασκευαστική μονάδα του οστού (BSU). Ανάμεσα στις δύο μονάδες εμφανίζεται μία δυναμική ισορροπία η οποία επιτρέπει τη μετάπτωση από τη μία στην άλλη. Η βασική μικροκατασκευαστική μονάδα συμπίπτει με το αβέρσειο σύστημα στα φλοιώδη οστά. Η BSU μεταπίπτει σε BMU κατά την διεργασία της οστικής ανακατασκευής. Η συνεργασία ανάμεσα στις δύο κυτταρικές σειρές των οστών καλείται φαινόμενο σύζευξης και είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την ομαλή διεκπεραίωση της οστικής αναδόμησης. Αντιστρόφως, η περίπτωση κατά την οποία εμφανίζεται ανισορροπία στις δράσεις των κυττάρων ονομάζεται αποσύζευξη και αποτελεί ικανή αιτία για την εκδήλωση οστικού μεταβολικού νοσήματος. (Μανιός, 2006). Η διάρκεια κάθε κύκλου ανάπλασης δεν διαφέρει ανάμεσα στα σπογγώδη και στα φλοιώδη οστά. Σε αντίθεση, ο ρυθμός σχηματισμού των μονάδων και κατ' επέκταση ο ρυθμός ανάπλασης στα σπογγώδη οστά εμφανίζεται μεγαλύτερος καθώς τα συγκεκριμένα οστά παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσά οστίτη ιστού σε σύγκριση με τα φλοιώδη. Ο αυξημένος ρυθμός μεταβολισμού που παρατηρείται στους σπονδύλους και στα υπόλοιπα σπογγώδη οστά εξηγεί την ευαισθησία των οστών αυτών σε αλλαγές. Τα σπογγώδη οστά προσβάλλονται ταχύτερα ενώ τα αποτελέσματα από την δράση ενός επιβαρυντικού παράγοντα στα φλοιώδη οστά παρατηρούνται αργότερα (Ευσταθιάδου, 2001). Η διάταξη των οστικών κυττάρων στην BMU σε συνδυασμό με τη χρονική αλληλουχία που πραγματοποιούνται οι δράσεις τους επιτρέπουν την ομαλή μετάβαση των σταδίων και τη διατήρηση της ισορροπίας στην συνολική πορεία της οστικής αναδόμησης. Η μηχανική πίεση που ασκείται στα οστά όπως και διάφορα ορμονικά μόρια αποτελούν έναυσμα για την έναρξη του πρώτου σταδίου. Η καθημερινή φυσική δραστηριότητα καταπονεί μηχανικά το οστό και για τον λόγο αυτό θεωρείται βιολογικό σήμα για την ενεργοποίηση της οστικής αναδιαμόρφωσης. Η καταστροφή της θεμέλιας ουσίας όπως επίσης και η απουσία κίνησης αποτελούν ερεθίσματα που επάγουν την οστεοκλαστογένεση καθώς και την απόπτωση των οστεοκυττάρων. Αφού ολοκληρωθεί ο σχηματισμός του νέου οστού, τα κύτταρα που εδράζονται στην οστική επιφάνεια εισέρχονται

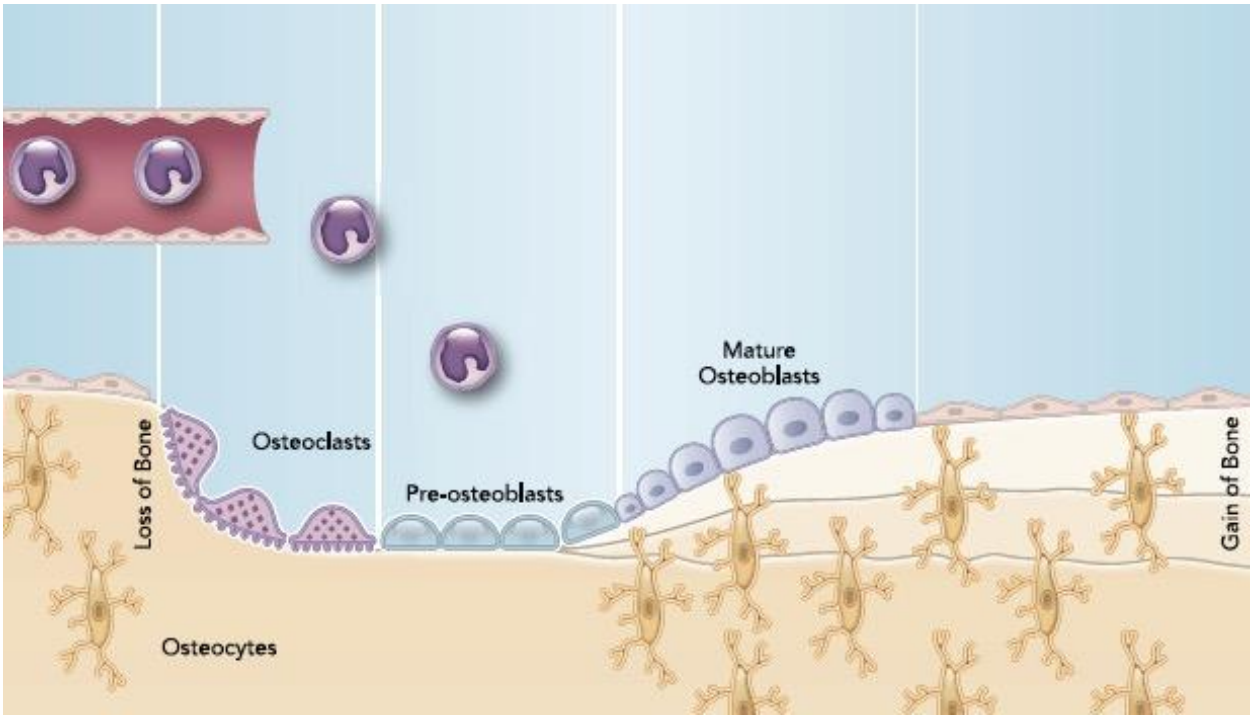
προσωρινά στη φάση ηρεμίας μέχρι να ενεργοποιηθεί εκ νέου η δράση τους (Raggatt & Partridge, 2010).

Η οστική αναδόμηση διακρίνεται σε δύο είδη : 1) στη φλοιώδη οστική αναδόμηση και 2) στη δοκιδώδη οστική αναδόμηση. Η διαφορά των δύο μορφών αναδόμησης έγκειται στην περιοχή όπου λαμβάνουν χώρα καθώς ο μηχανισμός αναδιαμόρφωσης είναι παρόμοιος και στα δύο είδη. Ειδικότερα, η φλοιώδης οστική αναδόμηση πραγματοποιείται στην περιοχή ενός συστήματος του Havers με σκοπό την διάσπαση του προϋπάρχοντος και την δημιουργία ενός νέου. Σε αντίθεση, η δοκιδώδης οστική αναδόμηση λαμβάνει χώρα στην επιφάνεια του οστού. Η αναδόμηση ενός συμπαγούς οστού περιλαμβάνει τέσσερα στάδια:

1) την ενεργοποίηση
2) την απορρόφηση
3) την αντιστροφή
4) τον σχηματισμό

Το πρώτο στάδιο κατά την φλοιώδη οστική αναδόμηση περιλαμβάνει την διαφοροποίηση των προγονικών κυττάρων σε οστεοκλάστες στο σωλήνα του Havers. Η οστική απορρόφηση πραγματοποιείται με κατεύθυνση από τα εσωτερικά πετάλια προς τα εξωτερικά πετάλια. Η διαδικασία αυτή επιφέρει την δημιουργία των ενδιάμεσων πεταλίων τα οποία αποτελούνται από υπολείμματα του οστέωνα που υφίστανται αναδόμηση. Η απορρόφηση του συμπαγούς οστού επεκτείνεται έως ενός μικρού ορίου πέραν του αρχικού οστέωνα ενώ επιστρατεύεται μεγαλύτερος αριθμός οστεοπρογονικών κυττάρων. Κατά την αντιστροφή, η δράση των οστεοκλαστών σταματά και ενεργοποιείται η λειτουργία των οστεοβλαστών. Η συγκολλητική γραμμή οριοθετεί την περιοχή του νεοσχηματιζόμενου οστού καθώς πραγματοποιείται η σύνθεση του νέου πεταλίου με κατεύθυνση προς το εσωτερικό του οστέωνα. Το τελευταίο στάδιο του σχηματισμού περιλαμβάνει την εναπόθεση του νέου οστού από τα οστεοβλαστικά κύτταρα. Η παγίδευση των οστεοβλαστών εντός της ασβεστοποιημένης θεμέλιας ουσίας, αφού ολοκληρωθεί η οστεογένεση, επάγει την διαφοροποίηση τους σε οστεοκύτταρα. Αποτελεσματικά, υπό φυσιολογικές συνθήκες προκύπτει ένα νέο σύστημα του Havers ή οστεώνας. Στην περίπτωση της δοκιδώδους οστικής αναδόμησης, ο μηχανισμός που ακολουθείται είναι παρόμοιος με την φλοιώδη οστική αναδόμηση αλλά σε αντίθεση πραγματοποιείται στην επιφάνεια του οστού και σε μεγαλύτερο ποσοστό. Η οστική επιφάνεια διασπάται από την δράση των οστεοκλαστών με κατεύθυνση προς το εσωτερικό του

οστού έως τη συγκολλητική γραμμή. Ακολούθως, ενεργοποιούνται οι οστεβλάστες οι οποίοι εναποθέτουν νέο οστό καλύπτοντας τον κενό χώρο που προέκυψε από τους οστεοκλάστες (Kierszensbaum & Tres, 2013). Τα στάδια του οστικού ανασχηματισμού διαφέρουν ανάλογα με το ηλικιακό στάδιο. Ειδικότερα, κατά την βρεφική, παιδική και εφηβική περίοδο, το στάδιο του σχηματισμού υπερτερεί έναντι του σταδίου της απορρόφησης με σκοπό την ανάπτυξη του σκελετού. Μετά την ενηλικίωση, ο ρυθμός απορρόφησης του οστού βρίσκεται σε ισορροπία με το ρυθμό σχηματισμού του οστού. Η παραπάνω δυναμική επιτρέπει την ανανέωση των οστών σε ποσοστό 10% κάθε χρόνο. Η σταδιακή μείωση των επιπέδων της οστικής μάζας εμφανίζεται φυσιολογικά μετά τα 40 έτη (Μανιός, 2006). Η οστική αναδόμηση αποτελεί μία διεργασία η οποία ρυθμίζεται από τοπικούς και συστηματικούς παράγοντες. Οι κύριοι ορμονικοί ρυθμιστές της οστεοκλαστικής απορρόφησης είναι η καλσιτονίνη, η παραθορμόνη, η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D_3 και τα οιστρογόνα. Ενδεικτικά, το στάδιο της ενεργοποίησης επάγεται από την παρουσία παραγόντων όπως η PTH, ο IGF-I, η IL-1, η IL-6, ο TNF-a και η καλσιτριόλη ενώ αντίθετα αναστέλλεται από τα οιστρογόνα. Η απορροφητική δράση των οστεοκλαστών ενεργοποιείται από τον παράγοντα RANKL, τον MCS-F και τον TNF-a και αντίθετα καταστέλλεται από την οστεοπροτεγερίνη, τα οιστρογόνα και την καλσιτονίνη. Το στάδιο της αντιστροφής και συνεπώς η δράση των οστεοβλαστών ενισχύεται από την PTH, την 1,25-διυδροξυβιταμίνη D_3 και τον IGF-I. Αντίθετα, ορμονικά μόρια όπως τα γλυκοκορτικοειδή και η λεπτίνη δρουν ανασταλτικά στο στάδιο αυτό (Siddiqui & Partridge, 2016).



Εικόνα 7: Στάδια Οστικής Αναδόμησης (Siddiqui & Partridge, 2016).

1.18 Αρθρώσεις

Η πραγματοποίηση της κίνησης συντελείται από την παρουσία των αρθρώσεων οι οποίες συνδέουν τα οστά μεταξύ τους και διακρίνονται σε 3 κατηγορίες ανάλογα με την κίνηση που επιτρέπουν. Ελεύθερη κίνηση επιτρέπουν οι διαρθρώσεις ενώ μικρή ή καθόλου κίνηση επιτρέπουν οι συναρθρώσεις που εντοπίζονται σε περιοχές όπως το στέρνο, οι πλευρές και τα οστά του κρανίου. Μία ενδιάμεση κατηγορία αρθρώσεων είναι οι αμφιαρθρώσεις οι οποίες βρίσκονται σε περιοχές όπως οι μεσοσπονδύλιοι δίσκοι και τα σώματα των σπονδύλων και με τη σειρά τους επιτρέπουν ελάχιστες κινήσεις. Τα τελικά άκρα των οστών που βρίσκονται σε μία διάρθρωση συνδέονται μέσω της αρθρικής κάψας. Η αρθρική κάψα η οποία ονομάζεται διαφορετικά και αρθρικός θύλακος αποτελείται από δύο κυτταρικές στιβάδες και συνδέεται με το περιόστεο στα άκρα του αρθρικού χόνδρου. Η εξωτερική στιβάδα περιέχει πυκνό συνδετικό οστό με αυξημένη αιμάτωση και νευρικές απολήξεις και περιβάλλει την εσωτερική στιβάδα η οποία ονομάζεται αρθρικός υμένας. Ο αρθρικός υμένας αποτελείται από δύο στιβάδες αρθρικών κυττάρων τύπου Α και τύπου Β. Τα αρθρικά κύτταρα τύπου Α φέρουν ομοιότητες με τα μακροφάγα ενώ παρόμοια με τους ινοβλάστες είναι τα αρθρικά κύτταρα τύπου Β. Ο υποκείμενος συνδετικός ιστός ο οποίος συνίσταται από ένα δίκτυο θυριδωτών τριχοειδών δεν διαχωρίζεται από τα αρθρικά κύτταρα καθώς απουσιάζει κάποιος βασικός υμένας. Ο αρθρικός υμένας περιβάλλει την αρθρική κοιλότητα η οποία περιέχει αρθρικό υγρό. Η παρουσία του αρθρικού υγρού είναι μέγιστης σημασίας καθώς μειώνει την τριβή που παρουσιάζεται ανάμεσα στον υαλοειδή χόνδρο δύο αντίθετων αρθρικών επιφανειών. Αναφορικά με την σύσταση του, το αρθρικό υγρό περιλαμβάνει τριχοειδικό υπερδιήθημα, λευκοκύτταρα και πρωτεϊνικά προϊόντα των αρθρικών κυττάρων σε υψηλή συγκέντρωση όπως είναι το υαλουρονικό οξύ και οι γλυκοπρωτεΐνες. Το υαλουρονικό οξύ σχηματίζει σύμπλοκα με τις πρωτεΐνες τα οποία ονομάζονται βλεννίνες. Ο αρθρικός χόνδρος διαφέρει από τον τυπικό υαλοειδή χόνδρο στο γεγονός ότι δεν φέρει περιχόνδριο και συγχρόνως εμφανίζει διαφορετική οργάνωση των ινών κολλαγόνου. Η διάταξη του κολλαγόνου με τη μορφή επικαλυπτόμενων τόξων αποσκοπεί στην στηρικτική λειτουργία των ινών κολλαγόνου μέσω του διαμερισμού των μηχανικών πιέσεων στην επιφάνεια των αρθρώσεων (Kierszenbaum & Tres, 2013).

1.19 Παραθυρεοειδής ορμόνη

Ο ανθρώπινος οργανισμός διαθέτει τέσσερις παραθυρεοειδείς αδένες οι οποίοι εδράζονται στην οπίσθια επιφάνεια του θυρεοειδή αδένα και αποτελούνται από κύρια κύτταρα. Στα κύρια κύτταρα πραγματοποιείται η παραγωγή και η έκκριση της παραθορμόνης (PTH), μία διαδικασία η οποία ρυθμίζεται από τα επίπεδα ασβεστίου και βιταμίνης D του πλάσματος. Ειδικότερα, η παρουσία της βιταμίνης D επάγει την μείωση του ρυθμού μεταγραφής της παραθορμόνης. Το τελικό προϊόν της παραθορμόνης προκύπτει μετά από μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις και αποτελείται από 84 αμινοξέα. Στο πλάσμα, η παραθορμόνη κυκλοφορεί ελεύθερη και διαχωρίζεται σε δύο κύρια τμήματα, στο C-τελικό πεπτίδιο και στο N-τελικό πεπτίδιο το οποίο φέρει την κύρια βιολογική της δράση. Τα μειωμένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα και στο εξωκυττάριο υγρό αποτελούν το κύριο έναυσμα για την έκκριση της παραθορμόνης. Ο ρυθμός με τον οποίο απελευθερώνεται η παραθορμόνη αυξάνεται σημαντικά ακόμη και στην περίπτωση όπου εμφανίζεται μία μικρή μείωση στην συγκέντρωση του ασβεστίου του πλάσματος. Η απελευθέρωση του ασβεστίου από τις εσωτερικές αποθήκες προκύπτει μετά τη σύνδεση του Ca^{2+} στον υποδοχέα CaSR ο οποίος εδράζεται στη μεμβράνη των παραθυρεοειδικών κυττάρων και συνοδεύεται από την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC). Η παραθορμόνη, αφού εκκριθεί, συνδέεται με τον υποδοχέα PTH-1R ο οποίος εμφανίζεται κυρίως στους νεφρούς και στα οστά. Στο νεφρό, η δράση της παραθορμόνης περιλαμβάνει την διέγερση της σωληναριακής επαναρρόφησης του ασβεστίου στο παχύ ανιόν σκέλος και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο με αποτέλεσμα να μειώνεται σημαντικά η ποσότητα του ασβεστίου που απεκκρίνεται με τα ούρα. Παράλληλα, η παραθορμόνη προκαλεί φωσφατουρία καθώς μειώνει τα επαναρροφούμενα ποσά φωσφόρου τόσο στο άπω όσο και στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Η φωσφατουρία δρα προστατευτικά όταν τα αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης επάγουν την απομάκρυνση των ιόντων ασβεστίου και φωσφόρου από το οστό καθώς σε αντίθετη περίπτωση η αυξημένη συγκέντρωση των παραπάνω ιόντων θα οδηγούσε στην κατακρήμνιση αλάτων φωσφορικού ασβεστίου. Με τον τρόπο αυτό, ο οργανισμός διατηρεί τη συγκέντρωση του ασβεστίου εντός των αυστηρών ορίων. Μία τρίτη λειτουργία της PTH είναι η ενεργοποίηση της 1-υδροξυλίωσης της 25-υδροξυ-βιταμίνης D στα μιτοχόνδρια που εδράζονται στο εγγύς σωληνάριο των νεφρών. Τα χαμηλά επίπεδα φωσφόρου στο πλάσμα δρουν συνεργικά στην σύνθεση της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D.

Συνολικά, η πρόσδεση της PTH στους νεφρούς και στα οστά οδηγεί στην αύξηση των επιπέδων του ασβεστίου και την ταυτόχρονη μείωση του φωσφόρου στο πλάσμα (Boron & Boulpaep, 2006).

1.19.1 Παραθυρεοειδής ορμόνη και οστά

Οι δράσεις της παραθορμόνης στα οστά περιλαμβάνουν την έμμεση διέγερση των οστεοκλαστών, την μείωση της θεμέλιας ουσίας και την διέγερση της σύνθεσης του οστού. Πιο συγκεκριμένα, η παραθορμόνη επάγει την οστική αναδόμηση και ιδιαίτερα την διεργασία της οστικής απορρόφησης με αποτέλεσμα να αυξάνονται τα επίπεδα του ασβεστίου στο πλάσμα. Τα οστεοβλαστικά κύτταρα είναι υπεύθυνα για την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών καθώς οι οστεοκλάστες δεν φέρουν στην κυτταρική τους μεμβράνη υποδοχείς για το μόριο της παραθορμόνης. Η PTH προσδένεται στους πρόδρομους και στους ώριμους οστεοβλάστες και επάγει την σύνθεση μεγάλου αριθμού κυτταροκινών οι οποίες με τη σειρά τους διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό και την δραστηριότητα των οστεοκλαστών. Η πρόσδεση της PTH οδηγεί στην απελευθέρωση του παράγοντα M-CSF και στην αυξημένη έκκριση του προσδέτη της οστεοπροτεγερίνης RANKL, τα οποία δρουν συνεργικά στην ανάπτυξη των οστεοκλαστών. Η έκκριση της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) από τους οστεοβλάστες οφείλεται στην παρουσία τόσο της παραθορμόνης όσο και της βιταμίνης D και επάγει την απορρόφηση του οστού από τα οστεοκλαστικά κύτταρα. Η συσχέτιση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας με την παρουσία των κυτταροκινών αρχικά προέκυψε μέσω της παρατήρησης ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα. Στο πολλαπλό μυέλωμα προσβάλλονται τα πλασματικά κύτταρα τα οποία προέρχονται από κύτταρα της Β λεμφοκυτταρικής σειράς. Τα λεμφοκύτταρα εκκρίνουν πρωτεΐνες, όπως για παράδειγμα η λεμφοτοξίνη, η ιντερλευκίνη I (IL-1) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF-α), οι οποίες ενεργοποιούν τους οστεοκλάστες και συγκεκριμένα την απορρόφηση των οστών. Η δεύτερη δράση της παραθορμόνης στα οστά περιλαμβάνει την μείωση της ποσότητας της θεμέλιας ουσίας. Ειδικότερα, η PTH επεμβαίνει στην δραστηριότητα των οστεοβλαστών αναστέλλοντας την παραγωγή του κολλαγόνου και ενισχύοντας τη σύνθεση πρωτεασών. Η λειτουργία των πρωτεασών περιλαμβάνει την πέψη της θεμέλιας ουσίας, μία διεργασία η οποία είναι απαραίτητη για την αποτελεσματική διεκπεραίωση της οστικής απορρόφησης. Σε αντίθετη περίπτωση όπου το οστό φέρει υπερκείμενη στιβάδα από μη ασβεστοποιημένο οστεοειδές τότε οι οστεοκλάστες απορροφούν με μεγαλύτερη δυσκολία τα οστικά άλατα. Συνολικά, η δράση της PTH στους οστεοβλάστες προάγει την οστική απορρόφηση αν και σε μικρότερο βαθμό φαίνεται πως διεγείρει και την οστική σύνθεση. Η παραθορμόνη ενεργοποιεί τους διαύλους Ca^{2+} που εδράζονται στην επιφάνεια των οστεοκυττάρων με αποτέλεσμα τα ιόντα Ca^{2+} να μεταφέρονται τελικά μέσω των χασματοσυνδέσμων στους οστεοβλάστες. Στη συνέχεια, οι

οστεοβλάστες αξιοποιούν το ασβέστιο αυτό για την επιμετάλλωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Η παραπάνω διαδικασία μετακίνησης των Ca^{2+} από τα οστικά υγρά στους οστεοβλάστες ονομάζεται οστεοκυτταρική οστεόλυση. Η σύνθεση του οστού από την PTH πραγματοποιείται επίσης έμμεσα κατά την απορρόφηση του οστού από τους οστεοκλάστες όπου εμφανίζεται αύξηση των επιπέδων των ινσουλινομιμητικών αυξητικών παραγόντων IGF-I και IGF-II καθώς και του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα TGF-β οι οποίοι δρουν συνεργικά κατά την οστική ανάπτυξη (Boron & Boulpaep, 2006).

1.20 Πεπτίδιο που σχετίζεται με την παραθορμόνη (PTHrP)

Το πεπτίδιο που σχετίζεται με την παραθορμόνη (PTHrP) εμφανίζει παρόμοια δράση με την παραθορμόνη και συγκεκριμένα επιδρά στα επίπεδα του Ca^{2+} στο πλάσμα. Σε αντίθεση, τα δύο πεπτίδια διαφέρουν δομικά καθώς προέρχονται από διαφορετικά γονίδια. Η πρόσδεση του PTHrP στον υποδοχέα PTH-1R ο οποίος εντοπίζεται στους νεφρούς και στα οστά οδηγεί στην εκδήλωση υπερασβεστιαιμίας. Στον οργανισμό, το PTHrP εμφανίζεται με τρεις διαφορετικές ισομορφές που οφείλονται σε εναλλακτικό μάτισμα του γονιδίου. Το PTHrP συνεισφέρει στην μεταφορά του ασβεστίου από τα οστά της μητέρας κατά την περίοδο παραγωγής γάλακτος και συνεπώς ανιχνεύεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα. Σε σύγκριση με την παραθορμόνη, η δράση του πεπτιδίου είναι κυρίως παρακρινής και αυτοκρινής και σε μικρότερο βαθμό ενδοκρινής. Η παραγωγή του PTHrP πραγματοποιείται σε διάφορους φυσιολογικούς ιστούς εκτός από τον παραθυρεοειδή αδένα και σε κακοήθεις ιστούς. Το γεγονός αυτό εξηγεί την απότομη αύξηση της συγκέντρωσης ασβεστίου σε ασθενείς με όγκους πνεύμονα, καρκινώματα νεφρού, αδενοκαρκινώματα, λεμφώματα κ.α. (Boron & Boulpaep, 2006).

1.21 Βιταμίνη D

Στον οργανισμό, η βιταμίνη D εμφανίζεται με δύο μορφές, ως βιταμίνη D_2 και ως βιταμίνη D_3. Η σύνθεση της βιταμίνης D_3 στο σώμα προκύπτει έπειτα από την αλληλεπίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας με την 7-δεϋδροχοληστερόλη η οποία εντοπίζεται στο δέρμα. Η παραπάνω αντίδραση

εξηγεί τον αυξημένο επιπολασμό της ραχίτιδας σε βόρειες χώρες όπου οι καιρικές συνθήκες δυσχεραίνουν την συγκεκριμένη μετατροπή. Η βιταμίνη D_3 συναντάται σε διάφορα τρόφιμα όπως είναι το μουρουνέλαιο, τα αυγά, το ήπαρ ψαριών καθώς και σε εμπλουτισμένες πηγές όπως είναι το εμπλουτισμένο γάλα, το ψωμί και άλλα προϊόντα. Σε αντίθεση με την D_3, η βιταμίνη D_2 προσλαμβάνεται αποκλειστικά από τη διατροφή και συγκεκριμένα από πηγές όπως τα λαχανικά. Η μόνη διαφορά που εμφανίζουν τα μόρια της D_2 και της D_3 είναι ότι η πλάγια αλυσίδα στην εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D_2) είναι χαρακτηριστική των φυτικών στερολών ενώ στην χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D_3) είναι χαρακτηριστική της χοληστερόλης. Η απορρόφηση της βιταμίνης D από τον γαστρεντερικό σωλήνα καθορίζεται από την ικανότητά της να διαλύεται στα χολικά άλατα. Στο πλάσμα, η βιταμίνη D εμφανίζεται διαλυτοποιημένη με χυλομικρά ή ως σύμπλοκο με μία δεσμευτική πρωτεΐνη. Οι αποθήκες της βιταμίνης D στο σώμα εντοπίζονται κατά κύριο λόγο στο σωματικό λίπος και καλύπτουν τις ανάγκες του οργανισμού για μεγάλα χρονικά διαστήματα καθώς καθημερινά αξιοποιείται το 1% - 2% των αποθεμάτων. Αποτελεσματικά, η εμφάνιση ανεπάρκειας στον οργανισμό προκύπτει μετά από πολλά χρόνια μειωμένης διαιτητικής πρόσληψης καθώς και ελλιπούς ενδογενούς σύνθεσης. Ένας υδροξυλιωμένος μεταβολίτης των δύο μορίων της βιταμίνης D αποτελεί την δραστική μόρφη της. Το πρώτο στάδιο της υδροξυλίωσης πραγματοποιείται από μία οξειδάση του κυτοχρώματος P_{450} η οποία εντοπίζεται στο ήπαρ και προσθέτει μία ομάδα υδροξυλίου στον άνθρακα 25. Στη συνέχεια, στο εγγύς νεφρικό σωληνάριο λαμβάνει χώρα η δεύτερη αντίδραση στον άνθρακα 1 του μορίου. Το δεύτερο στάδιο της υδροξυλίωσης επάγεται από την παρουσία της παραθορμόνης ενώ αντίθετα αναστέλλεται τόσο από τον φώσφορο όσο και από την ίδια την 1,25-διυδροξυβιταμίνη D. Η δυνατότητα ενδογενούς σύνθεσης της βιταμίνης D στον οργανισμό καθώς και η μεταβολική πορεία για την παραγωγή της δραστικής μορφής της εξηγεί γιατί η βιταμίνη D θεωρείται επίσης ορμόνη. Η γενική δράση της βιταμίνης D έγκειται στην ρύθμιση της κυτταρικής αύξησης ενώ παράλληλα η λειτουργία της περιλαμβάνει την διατήρηση του ισοζυγίου Ca/P και την σκελετική ομοιόσταση. Η βιταμίνη D επιδρά στο λεπτό έντερο, στους νεφρούς και στα οστά προκειμένου τα επίπεδα ασβεστίου να παραμείνουν εντός του φυσιολογικού εύρους. Στο λεπτό έντερο, και συγκεκριμένα στην περιοχή του δωδεκαδακτύλου, η παρουσία της βιταμίνης D αυξάνει την απορρόφηση Ca^{2+} μέσω της διακυτταρικής οδού. Η μεταφορά του ασβεστίου πραγματοποιείται με την συμμετοχή διαύλων, αντλιών και δεσμευτικών πρωτεϊνών του ασβεστίου όπως η καλβιδίνη. Η επαγόμενη από τη βιταμίνη D απορρόφηση του ασβεστίου από τον αυλό του εντέρου συνοδεύεται από παράλληλη απορρόφηση φωσφόρου μέσω ενός συμμεταφορέα Na/P. Σε αντίθεση, η παθητική μεταφορά του Ca^{2+} από το λεπτό έντερο στην κυκλοφορία του αίματος μέσω της παρακυτταρικής οδού δεν

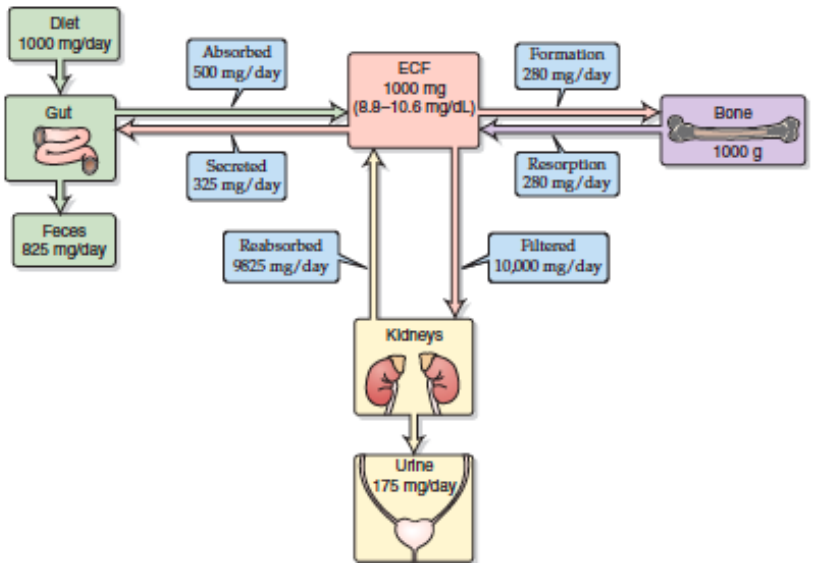
ρυθμίζεται από την παρουσία της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D. Η συμβολή της PTH στην απορρόφηση του ασβεστίου από τον εντερικό αυλό είναι έμμεση και σχετίζεται με την δράση της PTH στο νεφρό κατά τον σχηματισμό του ενεργού μορίου της βιταμίνης D. Στο νεφρό η βιταμίνη D συμβάλλει στην επαναρρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου όπως και στο έντερο. Αντίθετα, η συγκεκριμένη μεταφορά καθορίζεται κατά κύριο λόγο από την παρουσία της παραθορμόνης ενώ η βιταμίνη D συνεισφέρει σε μικρότερο βαθμό (Boron & Boulpaep, 2006).

1.21.1 Βιταμίνη D και οστά

Η συμβολή της βιταμίνης D στην αποφυγή της ανάπτυξης οστικών παθήσεων όπως είναι η ραχίτιδα οφείλεται κατά κύριο λόγο στις έμμεσες επιδράσεις της. Ειδικότερα, η αλληλεπίδραση της βιταμίνης D με το λεπτό έντερο και τα νεφρικά σωληνάρια οδηγεί στην αύξηση των επιπέδων του ασβεστίου και φωσφόρου στο αίμα και στο εξωκυττάριο υγρό. Αποτελεσματικά, η αυξημένη διαθεσιμότητα του ιοντικού προϊόντος ασβεστίου-φωσφόρου σηματοδοτεί την επιμετάλλωση του μη ασβεστοποιημένου οστεοειδούς. Σε αντίθεση, η άμεση επίδραση της βιταμίνης D περιλαμβάνει την κινητοποίηση ιόντων ασβεστίου από το οστό. Οι πρόδρομες μορφές των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών φέρουν στην επιφάνεια τους υποδοχείς για την βιταμίνης D οι οποίοι ονομάζονται VDRs (Vitamin D Receptors). Η επακόλουθη πρόσδεση της βιταμίνης D στους οστεοβλάστες επάγει την σύνθεση πρωτεϊνικών μορίων όπως είναι η αλκαλική φωσφατάση, ο ενεργοποιητής του πλασμινογόνου και η κολλαγενάση. Στους οστεοκλάστες, η βιταμίνη D δρα συνεργικά με την παραθορμόνη, διεγείροντας την ωρίμανση των πρόδρομων οστεοκλαστών. Η αύξηση του αριθμού των ενεργών οστεοκλαστών διεγείρει την οστική απορρόφηση και την απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου στην κυκλοφορία. Η επακόλουθη αύξηση της [Ca^{2+}] που οφείλεται στην οστική απορρόφηση επάγει με τη σειρά της την οστική επιμετάλλωση. Συνολικά, η έμμεση δράση της βιταμίνης D, δηλαδή η καθαρή οστική επιμετάλλωση, φαίνεται να υπερτερεί σε σχέση με την άμεση επίδραση της η οποία περιλαμβάνει την κινητοποίηση των ιόντων ασβεστίου από το οστό (Boron & Boulpaep, 2006).

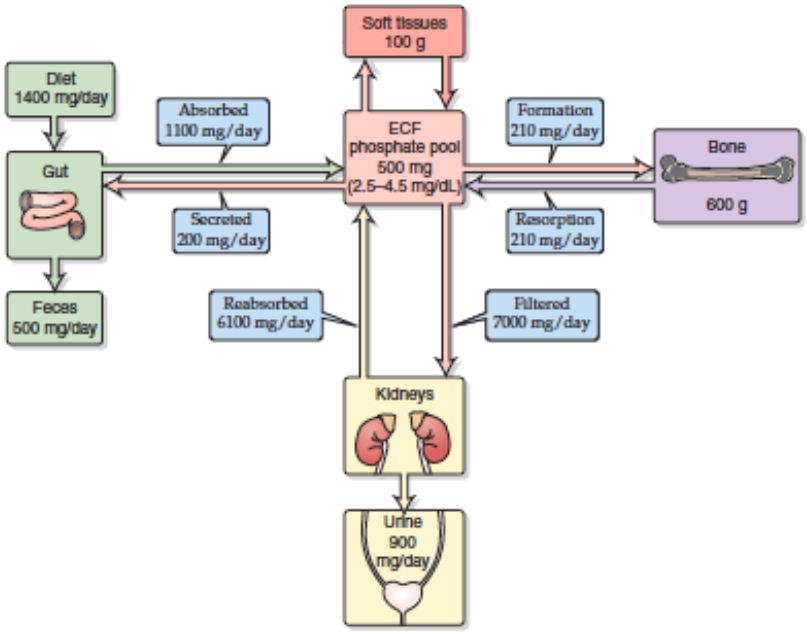
1.22 Ισοζύγιο ασβεστίου και φωσφόρου

Ο ρόλος του ασβεστίου στην ομαλή λειτουργία των κυττάρων κρίνεται ιδιαίτερα σημαντικός και για τον λόγο αυτό είναι απαραίτητη η διατήρηση των επιπέδων του σε ένα στενό εύρος συγκεντρώσεων το οποίο φυσιολογικά κυμαίνεται από 8,8 έως 10,6 mg/dL. Στο πλάσμα, το ασβέστιο εμφανίζεται με τρεις διαφορετικές φυσικοχημικές μορφές, με την ιονισμένη μορφή να συνεισφέρει σε μεγαλύτερο βαθμό στις βιολογικές του δράσεις. Η μεγαλύτερη ποσότητα ασβεστίου στο σώμα ίση με 1 kg εντοπίζεται στα οστά ενώ εξωκυτταρικά ανευρίσκεται σε σημαντικά μικρότερες ποσότητες των 1.000 mg. Η συνήθης συνολική ημερήσια πρόσληψη ανέρχεται στα 800-1.200 mg και τελικά από το έντερο απορροφάται η μισή ποσότητα από αυτήν που προσλαμβάνεται, δηλαδή περίπου 500 mg ημερησίως. Κύρια πηγή πρόσληψης ασβεστίου από την διατροφή είναι τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Η ομοιοστασία του ασβεστίου ρυθμίζεται επίσης από τους νεφρούς οι οποίοι επαναρροφούν το μεγαλύτερο ποσοστό του διηθημένου Ca^{2+} και ειδικότερα αποβάλλουν λιγότερο από το 2% του Ca^{2+} από το συνολικό διήθημα. Στα υγιή άτομα, η νεφρική αποβολή του Ca^{2+} αντιστοιχεί στην ποσότητα του Ca^{2+} που απορροφήθηκε από την γαστρεντερική οδό. Τα οστά συμβάλλουν εξίσου στο ισοζύγιο του ασβεστίου καθώς καθημερινά εναποτίθονται στον σκελετό 280 mg ασβεστίου τα οποία ισοδυναμούν με την απορροφούμενη ποσότητα ασβεστίου από το οστό (Boron & Boulpaep, 2006).



Εικόνα 8 : Ισοζύγιο Ασβεστίου (Boron & Boulpaep, 2006).

Η παρουσία του φωσφόρου έχει σπουδαία σημασία στην διατήρηση της ενεργειακής ισορροπίας των κυττάρων καθώς αποτελεί συστατικό της τριφωσφορικής αδενοσίνης. Σε αντίθεση με το ασβέστιο, τα επίπεδα φωσφόρου παρουσιάζουν διακυμάνσεις μέσα στη μέρα και ιδιαίτερα κατά το μεταγευματικό στάδιο. Συνεπώς η συνολική συγκέντρωση του στοιχειακού φωσφόρου στο πλάσμα δεν ρυθμίζεται αυστηρά και φυσιολογικά κυμαίνεται από 2,5 έως 4,5 mg/dL. Σχετικά με την κατανομή του στο σώμα, το μεγαλύτερο ποσοστό εντοπίζεται στα οστά (0,6 kg) με τη μορφή στοιχειακού φωσφόρου ενώ μικρότερες ποσότητες παρουσιάζονται σε μαλακούς ιστούς (0,1 kg). Καθημερινά, ο οργανισμός προσλαμβάνει περίπου 1.400 mg φωσφόρου από την τροφή και κυρίως από πηγές όπως τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Τελικά, από τον γαστρεντερικό σωλήνα απορροφώνται ημερησίως 900 mg τα οποία στη συνέχεια μέσω της νεφρικής λειτουργίας απεκκρίνονται με τα ούρα. Στο ισοζύγιο του φωσφόρου συμβάλλουν και τα οστά τα οποία καθημερινά ανακυκλώνουν 210 mg φωσφόρου σε φυσιολογικές συνθήκες. Συμπερασματικά, προκύπτει ότι το ισοζύγιο του ασβεστίου και του φωσφόρου εμφανίζει κοινά χαρακτηριστικά καθώς τα στοιχεία αυτά αποτελούν τα κύρια συστατικά των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] των οστών. Συγχρόνως, η ομοιοστασία τους ρυθμίζεται από την παρουσία κοινών ορμονικών μορίων και συγκεκριμένα μέσω της παραθορμόνης, της καλσιτριόλης και σε μικρότερο ποσοστό της καλσιτονίνης οι οποίες δρουν στα οστά, στην γαστρεντερική οδό και στους νεφρούς (Boron & Boulpaep, 2006).



Εικόνα 9: Ισοζύγιο Φωσφόρου (Boron & Boulpaep, 2006).

1.23 Αλληλεπίδραση Ca/P με την PTH και την βιταμίνη D

Η αύξηση των επιπέδων του ασβεστίου στο πλάσμα, όπως συμβαίνει μετά τη λήψη ενός γεύματος πλούσιο σε ασβέστιο, επάγει τη μείωση της εκκρινόμενης παραθορμόνης. Το γεγονός αυτό αναστέλλει την οστική απορρόφηση και διεγείρει την νεφρική έκκριση των ιόντων ασβεστίου. Αποτελεσματικά, κατά το μεταγευματικό στάδιο, η συγκέντρωση των ιόντων ασβεστίου παραμένει εντός των επιτρεπτών ορίων. Αν η ποσότητα ασβεστίου που προσλαμβάνεται μέσω της διατροφής παραμείνει υψηλή τότε τα επίπεδα της παραθορμόνης συνεχίζουν να ελαττώνονται και συνεπώς μειώνεται η δεύτερη αντίδραση υδροξυλίωσης της βιταμίνης D. Η πτώση των επιπέδων της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D επιφέρει την μείωση της επαναρροφούμενης ποσότητας ασβεστίου από τον αυλό του εντέρου. Σε αντίθετη περίπτωση, όπου ο οργανισμός δεν προσλαμβάνει επαρκή ποσότητα ασβεστίου μέσω της διατροφής, τα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου διεγείρουν την έκκριση της παραθορμόνης η οποία ενεργοποιεί μία σειρά αντιδράσεων. Αρχικά, απελευθερώνεται Ca^{2+} από το οστό το οποίο στη συνέχεια επαναρροφάται από τους νεφρούς. Η αύξηση της $[Ca^{2+}]$ στο πλάσμα προωθεί την σύνθεση του ενεργού μορίου της βιταμίνης D και συνεπώς την αυξημένη εντερική απορρόφηση του ασβεστίου. Η αυξημένη πρόσληψη φωσφόρου από τη διατροφή η οποία δεν συνοδεύεται από αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου επιφέρει αντίθετα αποτελέσματα από αυτά που περιγράφηκαν παραπάνω. Μεταγευματικά, ο φώσφορος συνδέεται με το ασβέστιο του πλάσματος και επιμεταλλώνει το οστό. Το γεγονός αυτό οδηγεί στη μείωση της $[Ca^{2+}]$ στο πλάσμα και στην επακόλουθη αύξηση των επιπέδων της παραθορμόνης. Τα επίπεδα του φωσφόρου επανέρχονται στις φυσιολογικές τιμές καθώς η PTH επάγει την έκκριση του φωσφόρου από τα νεφρικά σωληνάρια. Παράλληλα, ενεργοποιείται η οστική απορρόφηση και αποκαθίσταται η $[Ca^{2+}]$ του πλάσματος. Η επαγόμενη από την βιταμίνη D εντερική απορρόφηση του ασβεστίου ρυθμίζει τα επίπεδα του ασβεστίου για μεγάλα χρονικά διαστήματα και συνεπώς η συμβολή της PTH στην υδροξυλίωση της 25-υδροξυβιταμίνης D κρίνεται πρωταρχικής σημασίας (Boron & Boulpaep, 2006).

1.24 Καλσιτονίνη

Στον θυρεοειδή αδένα εδράζονται τα κύτταρα C ή παραθυλακιώδη κύτταρα τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της καλσιτονίνης. Η καλσιτονίνη αποτελεί μία πεπτιδική ορμόνη 32 αμινοξέων η οποία σχετίζεται με την οστική ανακατασκευή και την ρύθμιση του μεταβολισμού των μετάλλων του οστού. Το πρωτεϊνικό μόριο της καλσιτονίνης προκύπτει μέσω της εκκριτικής οδού από ένα μεγαλύτερο μόριο το οποίο ονομάζεται προκαλσιτονίνη και το οποίο υφίσταται μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις. Στο γονίδιο της καλσιτονίνης εμφανίζεται εναλλακτικό μάτισμα και συνεπώς προκύπτει μία ποικιλία δραστικών πρωτεϊνικών προϊόντων. Στα παραθυλακιώδη κύτταρα, η καλσιτονίνη αποτελεί το μοναδικό πρωτεϊνικό μόριο το οποίο συντίθεται σε ποσότητα βιολογικά σημαντική (Boron & Boulpaep, 2006).

Στον ανθρώπινο οργανισμό, ο ρόλος της καλσιτονίνης έγκειται στη ρύθμιση της ομοιοστασίας του ασβεστίου. Η αύξηση του εξωκυττάριου ασβεστίου σε επίπεδα μεγαλύτερα των φυσιολογικών συγκεντρώσεων πυροδοτεί την απελευθέρωση της καλσιτονίνης από τα εκκριτικά κυστίδια των κυττάρων C στα οποία αποθηκεύεται. Αντίθετα, η πτώση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου επάγει την μείωση της εκκρινόμενης καλσιτονίνης. Στην επιφάνεια των οστεοκλαστών εμφανίζονται υποδοχείς στους οποίους προσδένεται η καλσιτονίνη και δρουν όπως οι υποδοχείς της παραθορμόνης. Το γεγονός ότι οι οστεοκλάστες δεν φέρουν υποδοχείς για την παραθορμόνη παρά μόνο για την καλσιτονίνη επιτρέπει των διαχωρισμό των κυττάρων του οστού. Η καλσιτονίνη επεμβαίνει στην δραστηριότητα των οστεοκλαστών αναστέλλοντας την οστική απορρόφηση. Συγχρόνως, επηρεάζει την ταχύτητα της οστικής αναδόμησης και συγκεκριμένα επιβραδύνει τον ρυθμό με τον οποίο πραγματοποιείται ενώ ακόμη ελαττώνει την οστεοκυτταρική οστεόλυση. Η αντιοστεοκλαστική δράση της καλσιτονίνης φαίνεται ιδιαίτερα χρήσιμη σε παθολογικές καταστάσεις όπως είναι η νόσος Paget (Boron & Boulpaep, 2006).

Συνολικά, η παρουσία της καλσιτονίνης επιφέρει την πτώση των επιπέδων του ασβεστίου στο αίμα. Οι υπασβεστιαιμικές επιπτώσεις της καλσιτονίνης αξιοποιούνται για την θεραπεία ατόμων που πάσχουν από υπερπαραθυρεοειδισμό αν και τα τελευταία χρόνια η κλινική χορήγηση έχει περιοριστεί εξαιτίας της παροδικής δράσης που εμφανίζει. Ειδικότερα, η επίδραση της καλσιτονίνης στη λειτουργία των οστεοκλαστών διαρκεί λίγες ώρες και οφείλεται στην ταχεία κατιούσα ρύθμιση

των υποδοχέων της. Η καλσιτονίνη δρα επίσης στους νεφρούς και συγκεκριμένα επάγει τη νεφρική απέκκριση φωσφόρου, νατρίου και ασβεστίου σε ήπια επίπεδα. Οι νεφρικές δράσεις της καλσιτονίνης εμφανίζονται για μικρό χρονικό διάστημα και συνεπώς δεν επηρεάζουν σημαντικά το ισοζύγιο των συγκεκριμένων ιόντων (Boron & Boulpaep, 2006).

1.25 Πεπτίδια που σχετίζονται με την καλσιτονίνη

Στην οικογένεια των πεπτιδίων που σχετίζονται με την καλσιτονίνη περιλαμβάνονται η αμυλίνη, η αδρενομεδουλίνη I και II και τα πεπτίδια που σχετίζονται με το γονίδιο της καλσιτονίνης αCGRP και βCGRP. Οι ομοιότητες που εμφανίζουν με την καλσιτονίνη αφορούν την δομή και τους υποδοχείς στους οποίους προσδένονται. Αντίθετα, διαφέρουν στο γεγονός ότι οι υποδοχείς αυτοί εδράζονται σε διαφορετικούς ιστούς ενώ ακόμη η δράση των πεπτιδίων προκύπτει ως απάντηση σε διαφορετικά μηνύματα. Η καλσιτονίνη, η αμυλίνη, η αδρενομεδουλίνη II, και το αCGRP αναστέλλει τη διαφοροποίηση και συνεπώς την λειτουργία των οστεοκλαστών. Στους οστεοβλάστες η αμυλίνη, η αδρενομεδουλίνη και το αCGRP φέρει αντίθετη δράση και συγκεκριμένα επάγει την ενεργοποίηση της ωρίμανσής τους. Σχετικά με τη λειτουργία του πεπτιδίου βCGRP, φαίνεται πως δεν επιδρά στην διαδικασία της οστεογένεσης (Naot et al., 2019).

Κεφάλαιο 2 :

Ενδογενής Ρύθμιση της Αύξησης / Ενδοκρινικός Έλεγχος της Ανάπτυξης

Η σωματική αύξηση είναι μία πολυπαραγοντική διεργασία η οποία ρυθμίζεται μέσω της συνεργικής δράσης των γονιδίων, των ορμονών καθώς και της διατροφής. Η ανάπτυξη του οργανισμού από το γονιμοποιημένο ωάριο έως και την ενηλικίωση περιλαμβάνει τόσο την υπερπλασία, δηλαδή την αριθμητική αύξηση των κυττάρων όσο και την υπερτροφία, η οποία αφορά την αύξηση στο μέγεθος του κυττάρου. Η ικανότητα των κυττάρων να εισέρχονται στον κύκλο της κυτταρικής διαίρεσης καθώς και η χρονική στιγμή κατά την οποία πραγματοποιείται η διαδικασία αυτή διαφέρει ανάμεσα στους ιστούς του οργανισμού. Η συμβολή των γονιδίων στον ανθρώπινο σκελετό γίνεται αντιληπτή από την παρατήρηση ότι το μέσο ύψος των γονέων αποτελεί τον κύριο παράγοντα κατά την πρόβλεψη του οριστικού ύψους στα παιδιά. Σχετικά με την συνεισφορά των ορμονών, η αυξητική ορμόνη (GH), οι αυξητικοί παράγοντες IGF-I και IGF-II, η ινσουλίνη, οι θυρεοειδείς ορμόνες, τα γλυκοκορτικοειδή, και οι ορμόνες του φύλου συντελούν στην διεργασία της σωματικής ανάπτυξης (Boron & Boulpaep, 2006). Οι ορμόνες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη σε συνδυασμό με τους πεπτιδικούς αυξητικούς παράγοντες εμφανίζουν διαφορές στο χρόνο που δρουν. Κατά την ενδομήτρια ζωή, η ανάπτυξη του εμβρύου εξαρτάται σε μικρότερο βαθμό από την αυξητική ορμόνη, τις θυρεοειδικές ορμόνες και τα στεροειδή του φύλου σε σύγκριση με τα υπόλοιπα στάδια της ανάπτυξης (Widmaier et al., 2016). Η φυσιολογική αύξηση μετά τη γέννηση καθορίζεται κατά κύριο λόγο από την αυξητική ορμόνη και τον αυξητικό παράγοντα IGF-I. Ωστόσο, η διαταραγμένη έκκριση σε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ορμόνες αποτελεί ικανή αιτία για την παθολογική ανάπτυξη του μυοσκελετικού συστήματος καθώς και της μη φυσιολογικής ωρίμανσης των υπολοίπων ιστών (Boron & Boulpaep, 2006).

2.1 Αυξητική Ορμόνη (GH)

Η παρουσία της αυξητικής ορμόνης (GH) η οποία ονομάζεται επίσης σωματοτρόπος ορμόνη ή σωματοτροπίνη είναι καθοριστική για τη φυσιολογική ανάπτυξη του οργανισμού. Η λειτουργία της περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα δράσεων το οποίο σχετίζεται με την αύξηση του οργανισμού αλλά και των μεταβολισμό των μακροθρεπτικών συστατικών. Η αυξητική ορμόνη (GH) συντίθεται στα

σωματοτρόπα κύτταρα που εντοπίζονται στην πρόσθια υπόφυση ως προορμόνη. Στη συνέχεια, στο ενδοπλασματικό σύστημα και στο σύστημα Golgi υφίσταται μετα-μεταγραφικές τροποποιήσεις οι οποίες περιλαμβάνουν την απομάκρυνση πολλών μικρών πεπτιδίων. Στον οργανισμό, η GH εμφανίζεται με τουλάχιστον 3 ισομορφές ενώ η κυρίαρχη μορφή της αποτελεί ένα πολυπεπτίδιο μεγέθους 22 k-Da. Πιο συγκεκριμένα, απαρτίζεται από 191 αμινοξέα τα οποία διατάσσονται σε μία απλή πολυπεπτιδική αλυσίδα με δύο εσωτερικούς δισουλφιδικούς δεσμούς (Costanzo, 2013). Μετά τη σύνθεση της, η GH αποθηκεύεται στα εκκριτικά κοκκία του κυτταροπλάσματος μέχρι να εκκριθεί. Η GH ανήκει σε μία οικογένεια ομόλογων πρωτεϊνών οι οποίες ασκούν διασταυρούμενη δράση. Ειδικότερα, αν και αποτελεί μονογονιδιακό προϊόν φαίνεται να εμφανίζει σημαντική ομολογία με το πλακουντιακό ανάλογο της GH, τις χοριονικές σωματοτροπίνες I και II και την υποφυσιακή ορμόνη προλακτίνη (PRL). Η πλακουντιακή μορφή της GH παρουσιάζει ομολογία με την αλληλουχία της GH σε ποσοστό 93% ενώ ακόμη εμφανίζει παρόμοιες βιολογικές δράσεις με την GH και συγκεκριμένα επιδρά στην ρύθμιση της συστηματικής παραγωγής του παράγοντα IGF-I κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης. Οι ανθρώπινες χοριονικές σωματοτροπίνες ή τα πλακουντιακά γαλακτογόνα έχουν κυρίως λακτογόνο δράση αλλά συγχρόνως επιδρούν σε μικρό βαθμό στην παραγωγή του παράγοντα IGF-I και IGF-II. Η GH και η PRL φέρουν παρόμοια συγγένεια για τον υποδοχέα της προλακτίνης ενώ το αντίστροφο για τον υποδοχέα της GH δεν φαίνεται να ισχύει. Η έκκριση της GH ρυθμίζεται από την εκλυτική ορμόνη της GH και από την σωματοστατίνη (Boron & Boulpaep, 2006). Η απελευθέρωση της GH από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης ρυθμίζεται από τον υποθάλαμο μέσω δύο μηχανισμών και συγκεκριμένα μέσω της εκλυτικής ορμόνης της GH (GHRH) και της σωματοστατίνης που καλείται επίσης ανασταλτικός παράγοντας για τη σωματοτροπίνη (SST) (Costanzo, 2013).

Στους νευρώνες του τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου πραγματοποιείται η έκκριση της εκλυτικής ορμόνης της GH (GHRH) η οποία αποτελείται από 43 αμινοξέα. Μέσω του πυλαίου φλεβικού συστήματος, η GHRH μεταφέρεται στα σωματοτρόπα κύτταρα διεγείροντας την έκκριση της GH στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης (Boron & Boulpaep, 2006). Η GHRH δεσμεύεται σε ειδικούς υποδοχείς της κυτταροπλασματικής μεμβράνης που συνδέονται με πρωτεΐνες G_s και χρησιμοποιούν ως δεύτερους αγγελιοφόρους τη μονοφωσφορική κυκλική αδενοσίνη (cAMP) και το IP_3/Ca (Costanzo, 2013). Παράλληλα, στην παρακοιλιακή περιοχή του υποθαλάμου συντίθεται η σωματοστατίνη, ένα νευροπεπτίδιο αποτελούμενο από 14 αμινοξέα, το οποίο στη συνέχεια απελευθερώνεται στο πυλαίο σύστημα της υπόφυσης (Boron & Boulpaep, 2006). Η πρόσδεση της SST στους ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης οι οποίοι είναι συνδεδεμένοι με G_i

πρωτεΐνες αναστέλλει την παραγωγή της cAMP (Costanzo, 2013). Η σύνθεση της σωματοστατίνης (SST) λαμβάνει χώρα και σε άλλους ιστούς του σώματος όπως στα δ-κύτταρα του παγκρέατος και στα κύτταρα D του γαστρεντερικού σωλήνα. Η δράση της SS περιλαμβάνει την αναστολή της απελευθέρωσης της GH από τα σωματοτρόπα κύτταρα και υπερισχύει σε σύγκριση με την GHRH. Η πρόσδεση της GHRH στον υποδοχέα των σωματοτρόπωνν κυττάρων διεγείρει την αδενυλική κυκλάση ενώ αντίθετα η πρόσδεση της SS προκαλεί την απενεργοποίησή της. Η παράλληλη έκθεση των κυττάρων τόσο στην GHRH όσο και στην SST έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της έκκρισης της GH (Boron & Boulpaep, 2006). Η έκκριση της GH ρυθμίζεται με το μηχανισμό της αρνητικής ανατροφοδότησης και αποτελείται από τρεις διαφορετικές οδούς. Ο πρώτος μηχανισμός χαρακτηρίζεται βραχείας αγκύλης και περιλαμβάνει την αναστολή της έκκρισης της GHRH από την ίδια. Στο δεύτερο μηχανισμό συνεισφέρουν οι σωματομεδίνες (IGFs) οι οποίες αποτελούν υποπαράγωγα της δράσης της GH (Costanzo, 2013). Η GH μετά τη σύνθεση της απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος και προσδένεται στα κύτταρα-στόχους της επάγοντας την έκκριση του IGF-I από αυτά. Η αύξηση των επιπέδων του IGF-I στο πλάσμα επιφέρει την πτώση της συγκέντρωσης της GH μέσω διαφόρων μηχανισμών. Η άμεση επίδραση του IGF-I περιλαμβάνει την αναστολή της έκκρισης της GH στα σωματοτρόπα κύτταρα ενώ αντίθετα με έμμεσο τρόπο καταστέλλει την απελευθέρωση της GHRH στον υποθάλαμο και παράλληλα επάγει την απελευθέρωση της σωματοστατίνης (Boron & Boulpaep, 2006).

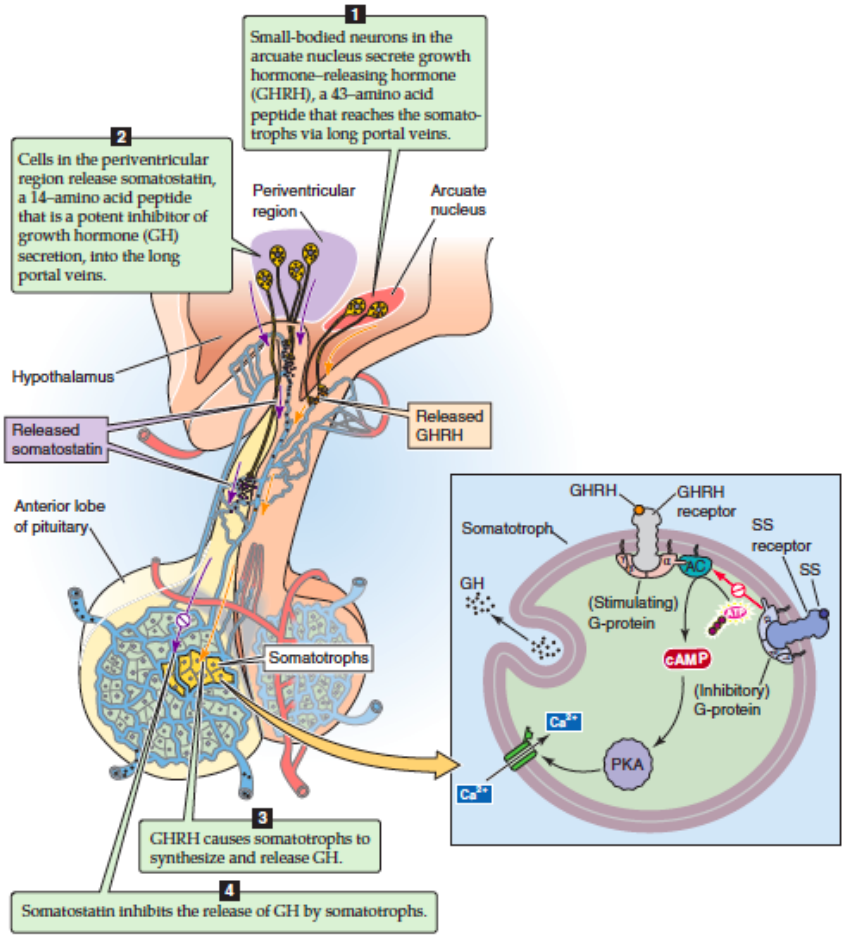


Figure 48-3 Synthesis and release of GHRH and SS, and the control of GH release. GHRH raises [cAMP], and [Ca^{2+}] in the somatotrophs and thereby stimulates release of GH stored in secretory granules. SS inhibits adenylyl cyclase (AC), lowers [Ca^{2+}], and thereby inhibits release of GH. PKA, protein kinase A.

Εικόνα 10: Ρύθμιση της έκκρισης της GH (Boron & Boulpaep, 2006).

Η έκκριση της GH πραγματοποιείται καθ'όλη τη διάρκεια της ζωής (Costanzo, 2013). Η απελευθέρωση της GH ελέγχεται από μία ποικιλία ορμονών και συγκεκριμένα από τις στεροειδείς ορμόνες του φύλου, τις θυρεοειδικές ορμόνες καθώς και την ινσουλίνη (Widmaier et al., 2016). Στα σωματοτρόπα κύτταρα, η έκκριση της παρουσιάζει διακυμάνσεις μέσα στα διαστήματα της ημέρας και είναι άμεσα συνυφασμένη με τον κύκλο του ύπνου (Boron & Boulpaep, 2006). Κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου, οι ρυθμοί απελευθέρωσης της GH μεταβάλλονται. Μεταγεννητικά, ο ρυθμός έκκρισης της GH εμφανίζει σταδιακή αύξηση μέχρι και την παιδική ηλικία κατά την οποία παραμένει σταθερός (Costanzo, 2013). Κατά την παιδική ηλικία και πριν την έναρξη της εφηβείας η ημερήσια έκκριση της GH ανέρχεται στα 100 – 600 μg. Η έναρξη της εφηβείας σηματοδοτείται από την ραγδαία αύξηση των επιπέδων της GH στο πλάσμα (Steyn et al., 2016). Στα περισσότερα παιδιά

με φυσιολογική ανάπτυξη, οι κορυφώσεις στην έκκριση της GH σημειώνονται κατά τις πρώτες ώρες του ύπνου. Ειδικότερα, το μεγαλύτερο ποσοστό της συνολικής ημερήσιας έκκρισης της GH εμφανίζεται κατά την έλευση του ύπνου βραδέων κυμάτων και υπολογίζεται περισσότερο από το 70% της ημερήσιας ποσότητας (Boron & Boulpaep, 2006). Από τη στιγμή που θα κοιμηθεί το άτομο, η μέγιστη εκκριτική ώση εμφανίζεται περίπου μέσα στην πρώτη ώρα, δηλαδή στα στάδια III και IV του ύπνου. (Costanzo, 2013). Το σύνολο της GH που απελευθερώνεται ημερησίως εμφανίζεται υψηλότερο κατά την εφηβική περίοδο σε αντίθεση με την παιδική ηλικία και την ενήλικη ζωή (Boron & Boulpaep, 2006). Συγχρόνως, τα επίπεδα της GH διαφοροποιούνται ανάμεσα στα φύλα κατά την εφηβεία λόγω της εμμηναρχής που εμφανίζεται στα κορίτσια. Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση των οιστρογόνων στην κυκλοφορία του αίματος οδηγεί στην αύξηση της εκκρινόμενης ποσότητας της GH (Steyn et al., 2016). Μετά την ενηλικίωση, τα επίπεδα της GH και του παράγοντα IGF-I μειώνονται με το πέρας των χρόνων (Steyn et al., 2016). Στα ενήλικα άτομα, η αιχμή στην κορύφωση της συγκέντρωσης της GH στο πλάσμα αντιστοιχεί σε έναν μεγάλο αριθμό κορυφώσεων στην έκκριση της GH στην υπόφυση. Η επεισοδιακή έκκριση της GH καταδεικνύει την άμεση σχέση της σωματικής αύξησης με το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Το πρότυπο των κορυφώσεων που σημειώνεται μέσα στη μέρα συνδέεται με το πρότυπο του ύπνου-εγρήγορσης και όχι με το πρότυπο έκθεσης στο φως και στο σκοτάδι (Boron & Boulpaep, 2006).

Η συνολική έκκριση της αυξητικής ορμόνης και κατ' επέκταση η κατά ώσεις έκκριση της επηρεάζεται από μία ποικιλία παραγόντων τόσο θετικά όσο και ανασταλτικά (Costanzo, 2013). Η παραγωγή και η έκκριση της GH επηρεάζεται ακόμη από την διατροφική πρόσληψη αλλά και από την σύσταση του σώματος (Steyn et al., 2016). Η αύξηση των εκκρινόμενων ποσοτήτων της GH επάγεται από παράγοντες όπως είναι η μειωμένη συγκέντρωση γλυκόζης και ελεύθερων λιπαρών οξέων, η άσκηση, τα στρεσογόνα ερεθίσματα, η υψηλή πρόσληψη πρωτεϊνών και ειδικά αργινίνης καθώς και η νηστεία. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην αύξηση της συχνότητας και όχι στην μεταβολή της διάρκειας των κορυφώσεων της GH από τα σωματοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης (Boron & Boulpaep, 2006). Αντίθετα, ανασταλτικοί παράγοντες της απελευθέρωσης της GH είναι η αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης και ελεύθερων λιπαρών οξέων, η παχυσαρκία, το γήρας, η σωματοστατίνη, οι σωματομεδίνες, η ίδια η αυξητική ορμόνη και τέλος η εγκυμοσύνη (Costanzo, 2013).

2.1.1 Οι Δράσεις της Αυξητικής Ορμόνης

Η GH εμφανίζει πολλαπλές μεταβολικές λειτουργίες σε διάφορα όργανα ενώ συγχρόνως επάγει την αύξηση σχεδόν σε όλους τους ιστούς. Ορισμένες από τις λειτουργίες της GH είναι αποτέλεσμα της άμεσης δράσης της στα κύτταρα-στόχους ενώ άλλες είναι απόρροια της έμμεσης δράσης της και συγκεκριμένα μέσω της σύνθεσης των ινσουλινομιμητικών αυξητικών παραγόντων από το ήπαρ (Costanzo, 2013). Στο πλάσμα, η GH εμφανίζεται κυρίως ελεύθερη ενώ σε ποσοστό 40% δημιουργεί σύμπλοκα με μία δεσμευτική πρωτεΐνη. Ο χρόνος ημιζωής της GH είναι περίπου 25 λεπτά και αυξάνεται στην περίπτωση όπου συνδέεται με την δεσμευτική πρωτεΐνη. Η GH προσδένεται σε ειδικούς υποδοχείς που ενεργοποιούν το μονοπάτι της τυροσινικής κινάσης και οποίοι εντοπίζονται στην επιφάνεια πολλών κυττάρων-στόχων (Boron & Boulpaep, 2006).

2.1.2 Οξείες Δράσεις

Οι οξείες δράσεις της GH διαρκούν για μικρό χρονικό διάστημα και αφορούν ιστούς όπως ο λιπώδης, ο μυϊκός και ο ηπατικός (Boron & Boulpaep, 2006). Η οξεία δράση της GH περιλαμβάνει τη σύνθεση πρωτεϊνικών μορίων σε ποικίλους ιστούς και ιδιαίτερα στους μυς. Μία ακόμη από τις λειτουργίες της, αποτελεί η διατήρηση της ενεργειακής ομοιόστασης. Η λειτουργία αυτή επιτυγχάνεται μέσω της απελευθέρωσης των τριακυλογλυκερολών στην κυκλοφορία του αίματος από τα κύτταρα του λιπώδους ιστού. Συγχρόνως, επάγει την διεργασία της γλυκονεογένεσης από τα ηπατικά κύτταρα ενώ αποτρέπει την είσοδο των μορίων της γλυκόζης ενδοκυτταρικά. Συνολικά, η GH επιδρά στα ενεργειακά αποθέματα του οργανισμού και συγκεκριμένα αυξάνει τις ενεργειακές πηγές στην κυκλοφορία του αίματος.

Το γεγονός αυτό εξηγεί τα αυξημένα επίπεδα της GH σε καταστάσεις όπου ο οργανισμός έχει αυξημένες ενεργειακές ανάγκες όπως για παράδειγμα κατά την άσκηση ή κατά τη νηστεία (Widmaier et al., 2016).Οι παραπάνω λειτουργίες της GH δεν σχετίζονται απαραίτητα με τις μακροχρόνιες δράσεις της ενώ συγχρόνως ονομάζονται “αντι-ινσουλινικές” ή “διαβητογόνες” καθώς έρχονται σε αντίθεση με τις λειτουργίες της ινσουλίνης. Το γεγονός αυτό εξηγεί την παρουσία διαβήτη ή δυσανοχής στη γλυκόζη σε ασθενείς με χρόνιους όγκους που εκκρίνουν GH (Boron & Boulpaep, 2006).

Πίνακας 1 : Οξείες Δράσεις της GH

Ιστός	Επίδραση
Μυικός	Μείωση της πρόσληψης γλυκόζης
Λιπώδης	Αύξηση της λιπόλυσης
Ηπατικός	Αύξηση της γλυκονεογένεσης

2.1.3 Μακροχρόνιες Δράσεις

Σε αντίθεση με τις οξείες δράσεις της GH, η μακροχρόνια λειτουργία της περιλαμβάνει την αύξηση των ιστών και την επακόλουθη παραγωγή του παράγοντα IGF-I, ο οποίος κρίνεται απαραίτητος για την ομαλή λειτουργία της. Ο IGF-I απελευθερώνεται με μικρότερες διακυμάνσεις μέσα στη μέρα συγκριτικά με την GH η οποία εκκρίνεται περιοδικά. (Boron & Boulpaep, 2006). Οι παράγοντες IGF-I και IGF-II ανήκουν στην ευρύτερη οικογένεια των πεπτιδίων που ομοιάζουν με την ινσουλίνη (Laron, 2001). Οι παράγοντες IGFs εμφανίζουν κοινά χαρακτηριστικά τόσο στη δομή όσο και στη δράση της ινσουλίνης. Πιο συγκεκριμένα, η πρωτοταγής δομή τους εμφανίζει ομοιότητες με το μόριο της προϊνσουλίνης ενώ η δράση τους φαίνεται παρόμοια με της ινσουλίνης (Boron & Boulpaep, 2006). Ο IGF-I είναι ένα μικρό πεπτίδιο αποτελούμενο από 70 αμινοξέα το οποίο έχει την ικανότητα να προσδένεται με χαμηλή συγγένεια στους υποδοχείς της ινσουλίνης. Οι υποδοχείς του IGF-I εντοπίζονται στους περισσότερους ιστούς του οργανισμού (Laron, 2001). Ο IGF-I συνδέεται σε ένα ειδικό υποδοχέα τυροσινικής κινάσης και επάγει την ιστική αύξηση (Boron & Boulpaep, 2006).

Ο υποδοχέας του IGF-I παρουσιάζει δομικές ομοιότητες με τον υποδοχέα της ινσουλίνης και συγκεκριμένα αποτελείται από δύο εξ ολοκλήρου εξωκυτταρικές αλυσίδες α και από δύο μεμβρανικές αλυσίδες β. Η δομική ομολογία επιτρέπει τη σύνδεση της ινσουλίνης στον υποδοχέα του IGF-I και το αντίστροφο. Η παραπάνω ομοιότητα αιτιολογεί την ινσουλινότροπη δράση των IGFs in vivo αλλά συνολικά η λειτουργία τους εστιάζει στην σωματική αύξηση (Boron & Boulpaep, 2006). Στο πλάσμα, οι IGFs κυκλοφορούν συνδεδεμένοι με δεσμευτικές πρωτεΐνες σε ποσοστό 99% (Laron, 2001). Η παρουσία σταθερών επιπέδων IGF-I στον οργανισμό αποδίδεται στο γεγονός ότι

εμφανίζεται συνδεδεμένος με μεγάλο αριθμό δεσμευτικών πρωτεϊνών. Η παραγωγή των πρωτεϊνών δέσμευσης συντελείται στο ήπαρ και η δράση τους περιλαμβάνει τη μεταφορά των IGFs στους κυτταρικούς υποδοχείς. Ορισμένες δεσμευτικές πρωτεΐνες επάγουν την κατακράτηση των IGFs τοπικά μέσω της αύξησης του μοριακού βάρους του συμπλέγματος. Αποτελεσματικά, αναστέλλεται η είσοδος των IGFs στην κυκλοφορία του αίματος και συνεπώς εξηγείται η παρουσία χαμηλότερων συγκεντρώσεων στο πλάσμα σε σύγκριση με το εξωκυτταρικό περιβάλλον (Boron & Boulpaep, 2006).

Η παραγωγή των IGFs πραγματοποιείται σε διάφορους ιστούς όπως στο ήπαρ, στους νεφρούς, στους μυς, στα οστά και στους χόνδρους ενώ η δράση τους καθορίζεται σε σημαντικό βαθμό από την περιοχή από όπου εκκρίνονται. Το μεγαλύτερο ποσοστό του IGF-I εκκρίνεται από το ήπαρ και μεταφέρεται στους υπόλοιπους ιστούς που δρα ως ενδοκρινής ορμόνη. Η GH επάγει τη δράση του IGF-I στο ήπαρ ενώ ακόμη ρυθμίζει την παρακρινή παραγωγή του IGF-I από τους υπόλοιπους ιστούς. Στα κύτταρα του χόνδρου, ο IGF-I φέρει παρακρινή λειτουργία (Laron, 2001). Η GH μέσω της παραγωγής των IGFs επάγει το μεταβολισμό των χονδροκυττάρων σε όλα τα επίπεδα. Ειδικότερα, διεγείρει το μεταβολισμό των κυττάρων που συνθέτουν χόνδρινο ιστό προάγοντας τον πολλαπλασιασμό τους. Ακόμη, η δράση της GH περιλαμβάνει την διεύρυνση των επιφύσεων στα αναπτυσσόμενα οστά αλλά και την εναπόθεση περισσότερου οστίτη ιστού στα άκρα των μακρών οστών (Costanzo, 2013). Η σύνθεση του IGF-I συνδέεται σε μεγαλύτερο βαθμό με την απελευθέρωση της GH συγκριτικά με τη σύνθεση του IGF-II και συντελείται κυρίως στο ήπαρ (Boron & Boulpaep, 2006).

2.2 Ινσουλινομιμητικός Αυξητικός Παράγοντας ΙΙ (IGF-II)

Ο παράγοντας IGF-II εμφανίζει διαφορές στη φυσιολογία του σε σχέση με τον παράγοντα IGF-I καθώς η σύνθεση του εξαρτάται σε μικρότερο βαθμό από την GH. Σε παθολογικές καταστάσεις όπου διαταράσσεται η ισορροπία της GH, όπως για παράδειγμα στον υποφυσιακό νανισμό, επηρεάζεται εξίσου και η ισορροπία του IGF-I ενώ αντίθετα η έκκριση του IGF-II παραμένει σταθερή. Συμπληρωματικά, ο IGF-II παρουσιάζει αυξημένη προτίμηση σύνδεσης με τον υποδοχέα του ο οποίος αποτελείται από μία πολυπεπτιδική αλυσίδα και ο οποίος δομικά διαφέρει από τον υποδοχέα του IGF-I. Παράλληλα, όμως, ο IGF-II φέρει κοινές λειτουργίες με τον IGF-I, δηλαδή

επάγει την αύξηση των ιστών ενώ ακόμη συντελλεί στην εμφάνιση οξείας υπογλυκαιμίας. Οι παραπάνω δράσεις οφείλονται στην ικανότητα του IGF-II να προσδένεται στον υποδοχέα του IGF-I και στις δομικές ομοιότητες του παράγοντα IGF-II με το μόριο της προϊνσουλίνης (Boron & Boulpaep, 2006).

2.3 Θυρεοειδείς ορμόνες

Στα θυλακιώδη επιθηλιακά κύτταρα του θυρεοειδούς αδένα πραγματοποιείται η σύνθεση και η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών οι οποίες συνεισφέρουν στην αύξηση του ανθρώπινου οργανισμού και στη φυσιολογική του ανάπτυξη συνολικά (Costanzo, 2013). Ειδικότερα, οι ορμόνες του θυρεοειδή αδένα συμβάλλουν κυρίως στην μεταγεννητική ανάπτυξη (Benyi & Sävendahl, 2017). Οι θυρεοειδικές ορμόνες που εμφανίζουν βιολογική δραστικότητα είναι η τριιωδοθυρονίνη (T3) και η τετραϊωδοθυρονίνη (T4) η οποία ονομάζεται επίσης και θυροξίνη. Οι ορμόνες αυτές διαφέρουν στη χημική τους δομή κατά ένα άτομο ιωδίου ενώ συγχρόνως εμφανίζουν διαφορετική δραστικότητα. Πιο συγκεκριμένα, η T4 είναι λιγότερο δραστική σε σύγκριση με την T3, παρόλο που αποτελεί την κυρίαρχη μορφή που παράγεται στα θυλακιώδη κύτταρα. Η σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών αποτελεί μία πολύπλοκη διεργασία η οποία προϋποθέτει την παρουσία μεγάλων συγκεντρώσεων ιωδίου το οποίο προσλαμβάνεται κυρίως μέσω της διατροφής. Στο πλάσμα, το μεγαλύτερο ποσοστό των θυρεοειδικών ορμονών κυκλοφορεί συνδεδεμένο με τη θυρεοδεσμευτική πρωτεΐνη (TBG) ενώ μικρότερες ποσότητες των T3 και T4 εμφανίζονται ασύζευκτες και αποτελούν τις βιολογικά δραστικές μορφές. Η T4 που φτάνει στους ιστούς-στόχους μετατρέπεται στη δραστική της μορφή, την T3, μέσω του ενζύμου αποϊωδινάση, το οποίο αποσπά ένα άτομο ιωδίου. Παράλληλα, ένα μέρος από την T4 μετατρέπεται σε ανάστροφη T3 (rT3) η οποία όμως δεν είναι βιολογικά δραστική. Κατά την περίοδο της νηστείας, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η λειτουργία της αποϊωδινάσης που εντοπίζεται στον εγκέφαλο σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ιστούς. Ειδικότερα, η αποϊωδινάση στον εγκέφαλο συνεχίζει να δρα ώστε να διατηρήσει σταθερά τα επίπεδα της T3 και κατ' επέκταση να εξασφαλίσει την εύρυθμη λειτουργία του ακόμα και σε συνθήκες ενεργειακού ελλείμματος. Αντίθετα, σε ιστούς όπως οι σκελετικοί μύες η αποϊωδινάση αναστέλλει τη δράση της προκειμένου να μειώσει τις απαιτήσεις του οργανισμού σε οξυγόνο και το βασικό μεταβολικό ρυθμό. Η έκκριση και η απελευθέρωση των θυρεοειδικών

ορμονών ρυθμίζεται μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης. Η θυρεοεκλυτίνη (TRH) εκκρίνεται από τους παρακοιλιακούς πυρήνες του υποθαλάμου και επάγει την απελευθέρωση της θυρεοτροπίνης (TSH) από τα θυρεοτρόπα κύτταρα που εδράζονται στο πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Η λειτουργία της TSH περιλαμβάνει τόσο την ανάπτυξη του θυρεοειδούς αδένα όσο και την έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών από αυτόν. Η απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών ρυθμίζεται μέσω του μηχανισμού αρνητικής ανατροφοδότησης, δηλαδή η αύξηση των επιπέδων της T3 και της T4 επάγει την αναστολή της έκκρισης της TSH από την υπόφυση. Ο μηχανισμός δράσης των θυρεοειδικών ορμονών περιλαμβάνει τη μετατροπή της T4 σε T3, η οποία στη συνέχεια εισέρχεται στον πυρήνα του κυττάρου και δημιουργεί σύμπλοκο με έναν πυρηνικό υποδοχέα. Η σύνδεση της T3 με τον πυρηνικό υποδοχέα πυροδοτεί τη μεταγραφή του DNA με σκοπό τη σύνθεση νέων πρωτεϊνών (Costanzo, 2013).

Η δράση των θυρεοειδικών ορμονών εμφανίζεται σε όλα τα όργανα του ανθρώπινου οργανισμού όπως για παράδειγμα στο καρδιαγγειακό σύστημα, στο αναπνευστικό σύστημα, στο κεντρικό νευρικό σύστημα καθώς και στον οστίτη ιστό (Costanzo, 2013). Στα κύτταρα του οστού και ειδικότερα στη ζώνη ηρεμίας και στη ζώνη υπερπλασίας εντοπίζονται οι υποδοχείς α1 (TRa1) και β1 (TRβ1) των θυρεοειδικών ορμονών (Benyi & Sävendahl, 2017). Η δημιουργία και η αύξηση των οστών περιλαμβάνει τη συνεργική δράση της αυξητικής ορμόνης με τις σωματομεδίνες και τις θυρεοειδικές ορμόνες. Η τριιωδοθυρονίνη επιδρά άμεσα στην κατά μήκος αύξηση του οστού μέσω καθώς επάγει τη σύνθεση του DNA σε διάφορα κύτταρα μεταξύ των οποίων και οι οστεοβλάστες (Tanm, 2011). Η παρουσία των θυρεοειδικών ορμονών κρίνεται απαραίτητη για την εύρυθμη παραγωγή της GH από τα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης (Widmaier et al., 2016). Πιο συγκεκριμένα, οι ορμόνες του θυρεοειδή αδένα επάγουν την ωρίμανση του σκελετού καθώς συντελούν τόσο στην οστεοποίηση όσο και στη σύγκλειση των επιφύσεων των οστών (Costanzo, 2013). Η τοπική τους δράση περιλαμβάνει την ωρίμανση των κυττάρων του χόνδρου, τη σύνθεση της θεμέλιας ουσίας του χόνδρου, την ασβεστοποίηση και την διάσπαση (Benyi & Sävendahl, 2017). Επίσης, η τριιωδοθυρονίνη συμβάλει στην ανάπτυξη του αγγειακού δικτύου στην επιφυσιακή πλάκα ενώ στη μετάφυση συμμετέχει στο σχηματισμό του δοκιδώδους οστού (Robson et al., 2002).

Η επίτευξη του τελικού ύψους ως ενήλικας αλλά και η συνολική ανάπτυξη του οργανισμού προϋποθέτει τη παρουσία των θυρεοειδικών ορμονών (Costanzo, 2013). Κατά την ενδομήτρια ζωή, η ανεπάρκεια της T3 συνδέεται με την εμφάνιση συγγενούς υποθυρεοειδισμού. Παγκοσμίως, η

κυρίαρχη αιτία εμφάνισης συγγενούς υποθυρεοειδισμού είναι η ανεπαρκής διατροφική πρόσληψη ιωδίου της μητέρας. Στο έμβρυο, η απουσία του ιωδίου δεν επηρεάζει την ανάπτυξη του θυρεοειδούς αδένα αλλά αντίθετα επιδρά στα επίπεδα παραγωγής της T3 (Widmaier et al., 2016). Η εμφάνιση υποθυρεοειδισμού σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά την οποία δεν έχει ολοκληρωθεί η σύγκλιση των επιφύσεων επιφέρει καθυστέρηση ή ακόμη και διακοπή της ανάπτυξης. Για τον λόγο αυτό, κρίνεται απαραίτητη η έγκαιρη διάγνωση του ώστε να αποφευχθεί η μείωση του τελικού ύψους (Boron & Boulpaep, 2006).

2.4 Στεροειδείς Ορμόνες του Φύλου

Η παρουσία των οιστρογόνων και των ανδρογόνων επιδρά στις κυτταρικές λειτουργίες και στο χρόνο ζωής των οστεοβλαστών, των οστεοκλαστών και των οστεοκυττάρων. Το πρόδρομο μόριο για τη σύνθεση των ορμονών του φύλου στις γονάδες και τα επινεφρίδια είναι η χοληστερόλη. Η οιστραδιόλη παράγεται στα ωοθυλάκια και στους όρχεις ενώ στους άνδρες προκύπτει κυρίως μέσω αντιδράσεων αρωματοποίησης της χοληστερόλης στην περιφέρεια. Η τεστοστερόνη αποτελεί το κύριο ανδρογόνο της κυκλοφορίας που εκκρίνεται από τα κύτταρα Leydig των όρχεων και δρα με τη μορφή της διϋδροτεστοστερόνης. Η βιοενεργότητα τόσο των ανδρογόνων όσο και των οιστρογόνων ρυθμίζεται μέσω των γοναδοτροπινών, της θυλακιοτρόπου ορμόνης FSH και της ωχρινοτρόπου ορμόνης LH. Η παρουσία των ορμονών του φύλου επάγει την καταστολή της οστικής απορρόφησης μέσω της μείωσης του αριθμού των οστεοκλαστών. Αποτελεσματικά, αναστέλλεται η διεργασία διαφοροποίησης των οστεοκλαστών ενώ παράλληλα ενεργοποιείται ο μηχανισμός απόπτωσής τους. Αντίθετα, τα ανδρογόνα και τα οιστρογόνα ενισχύουν την δράση των οστεοβλαστών και των οστεοκυττάρων καθώς καταστέλλουν την απόπτωση των συγκεκριμένων κυττάρων (Almeida et al., 2017). Οι στεροειδείς ορμόνες του φύλου κρίνονται απαραίτητες για την διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων της οστικής μάζας στον οργανισμό. Η τεστοστερόνη και η οιστραδιόλη που εμφανίζεται στους άνδρες και στις γυναίκες αντίστοιχα συμβάλλει στην ρύθμιση της ανακατασκευής του οστού (Boron & Boulpaep, 2006).

Ο αυξημένος κίνδυνος οστεοπόρωσης που εμφανίζεται μεταεμμηνοπαυσικά στις γυναίκες οφείλεται στην απότομη πτώση των επιπέδων της οιστραδιόλης και τονίζει τη σημασία της οιστραδιόλης στη σύνθεση της θεμέλιας ουσίας και στη συνολική έκταση τόσο του σπογγώδους όσο και του

συμπαγούς οστού. Αντίθετα, στους άνδρες, η οστεοπόρωση παρατηρείται σε σημαντικά μικρότερη συχνότητα καθώς τα επίπεδα της τεστοστερόνης ελαττώνονται σταδιακά με την αύξηση της ηλικίας ενώ ακόμη εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσά σκελετικής μάζας κατά την ενήλικη ζωή. Η πτώση των επιπέδων των ορμονών του φύλου δεν μεταβάλλει την ποιοτική σχέση αλλά την ποσοτική σύνδεση ανάμεσα στην σύνθεση και στην απορρόφηση του οστού. Αποτελεσματικά, η ανεπάρκεια της οιστραδιόλης και της τεστοστερόνης συνδέεται με την συνολική οστική απώλεια καθώς η ποσότητα του οστού που σχηματίζεται είναι μικρότερη συγκριτικά με την ποσότητα του οστού που απορροφήθηκε σε διάφορες θέσεις του σκελετού (Boron & Boulpaep, 2006).

2.4.1 Στεροειδείς Ορμόνες του Φύλου και Οστική Ανάπτυξη

Η προεφηβική ανάπτυξη του ατόμου αποτελεί αυτοσωμικό χαρακτηριστικό και για τον λόγο αυτό δεν εμφανίζονται διαφορές στον σκελετό στην φάση αυτή ανάμεσα στα δύο φύλα (Almeida et al., 2017). Η χρονική περίοδος πριν την έναρξη της εφηβείας συνοδεύεται από περίσσεια στεροειδών του φύλου. Η αυξημένη συγκέντρωση των ανδρογόνων και αντίστοιχα των οιστρογόνων επιταχύνει την ανάπτυξη των οστών αλλά και το ρυθμό ωρίμανσής του σκελετού. Αποτελεσματικά, η παρουσία τους μειώνει τον απαιτούμενο χρόνο της σωματικής αύξησης στο στάδιο που δεν έχει ολοκληρωθεί η σύγκλιση των επιφύσεων (Boron & Boulpaep, 2006). Στην ηλικία των 8 με 10 ετών, τα επίπεδα των ορμονών του φύλου αρχίζουν να αυξάνονται ενώ οι μέγιστες τιμές σημειώνονται στα επόμενα 5-10 χρόνια. Η αυξημένη σύνθεση των οιστρογόνων και της τεστοστερόνης αντίστοιχα κατά την ήβη είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη των επιμήκων οστών καθώς και της σπονδυλικής στήλης (Widmaier et al., 2016). Κατά την περίοδο της εφηβείας, τα οιστρογόνα και τα ανδρογόνα ευθύνονται για τον φυλετικό διμορφισμό του σκελετού και την διαφορά που παρατηρείται στο τελικό ύψος ανάμεσα στα δύο φύλα. Ο διαχωρισμός αυτός προκύπτει από επίδραση των στεροειδών του φύλου στους παράγοντες που ελέγχουν την ανάπτυξη και εντοπίζονται στα φυλετικά χρωμοσώματα. Η συμβολή τους στην επίτευξη της μέγιστης οστικής μάζας προκύπτει μέσω της έμμεσης δράσης τους στα μονοπάτια έκκρισης της αυξητική ορμόνης (GH). Τα οιστρογόνα επιδρούν άμεσα στην απελευθέρωση του παράγοντα IGF-I από το ήπαρ ενώ σε συνδυασμό με τα ανδρογόνα επηρεάζουν την GH. Η απόκλιση στο τελικό ύψος που παρατηρείται ανάμεσα στα δύο φύλα σε ποσοστό περίπου 8% οφείλεται στην καθυστερημένη κατά δύο έτη έναρξη της εφηβείας των αγοριών σε σύγκριση με τα κορίτσια. Συνολικά, η καθυστερημένη έναρξη της εφηβείας σχετίζεται με αυξημένο τελικό ύψος και για τα δύο φύλα. Η συγκέντρωση της αυξητικής ορμόνης κατά την εφηβεία δεν επηρεάζεται από το φύλο. Αντίθετα, οι διαφορές στα δύο φύλα εντοπίζονται στις κορυφώσεις της συγκέντρωσης της αυξητικής ορμόνης. Πιο συγκεκριμένα, εμφανίζονται περισσότερο ομαλές στα αγόρια τόσο πριν όσο και μετά την έναρξη της εφηβείας. Στο τέλος της εφηβικής περιόδου, η αύξηση των συγκεντρώσεων των στεροειδών του φύλου επάγει την σύγκλιση των επιφυσιακών δίσκων και την διακοπή της κατά μήκους αύξησης των οστών τόσο στα κορίτσια όσο και στα αγόρια. Ειδικότερα, στα αγόρια η σύγκλειση των επιφύσεων καθυστερεί με αποτέλεσμα να αυξάνεται το χρονικό διάστημα της οστικής ανάπτυξης (Almeida et al., 2017). Η έκθεση του οργανισμού σε περίσσεια στεροειδών του φύλου σε πρώιμη ηλικία επιφέρει την

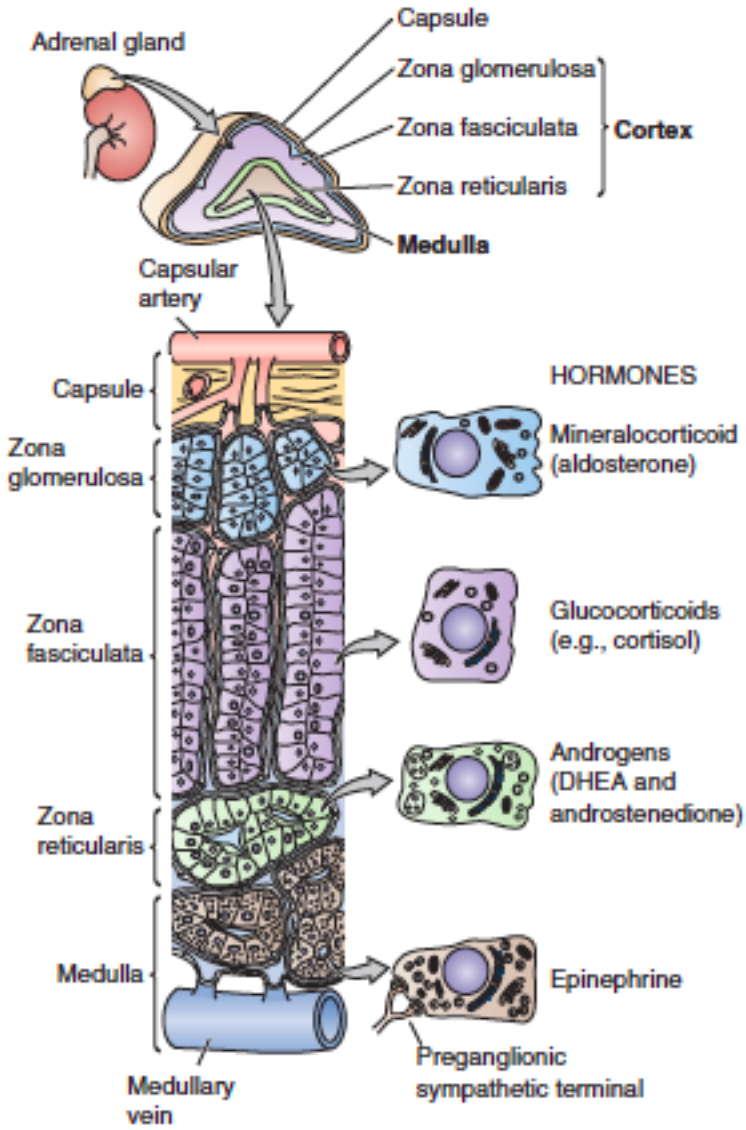
ελάττωση της τελικής επιμήκους οστικής αύξησης. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να αποδοθεί στην πρώιμη ωρίμανση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων, δηλαδή στην εμφάνιση πρώιμης ήβης, σε όγκους που απελευθερώνουν στεροειδή του φύλου ή στην εξωγενή χορήγηση τους (Boron & Boulpaep, 2006). Αν και η ταχύτητα επίτευξης του μέγιστου ύψους εμφανίζεται μεγαλύτερη στα αγόρια δεν φαίνεται να αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην διαμόρφωση του τελικού ύψους. Η ολοκλήρωση της οστικής ωρίμανσης στα αγόρια συνοδεύεται από μεγαλύτερα επίπεδα μέγιστης οστικής μάζας και μεγαλύτερη διάμετρο των μακρών οστών σε σύγκριση με τα κορίτσια. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την μειωμένη απώλεια οστού που παρατηρείται μετέπειτα εξηγεί τον μειωμένο επιπολασμό οστεοπορωτικών καταγμάτων στους άνδρες καθώς συνολικά εμφανίζουν πιο δυνατά οστά. Η επίδραση των οιστρογόνων και των ανδρογόνων στην έκκριση της GH συνεχίζεται και κατά την ενηλικίωση (Almeida et al., 2017).

2.5 Στεροειδείς Ορμόνες - Γλυκοκορτικοειδή

Τα γλυκοκορτικοειδή αποτελούν στεροειδείς ορμόνες που εκκρίνονται από τον φλοιό των επινεφριδίων μετά την έκθεση του οργανισμού σε στρεσογόνες καταστάσεις ενώ η σύνθεση τους ρυθμίζεται μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης επινεφριδίων (Busada & Cidlowski, 2017). Το κύριο γλυκοκορτικοειδές το οποίο παράγεται από την στηλιδωτή και την δικτυωτή ζώνη των επινεφριδίων είναι η κορτιζόλη. Η σύνθεση της κορτιζόλης περιλαμβάνει μία σειρά πέντε αντιδράσεων καταλυόμενων από ένζυμα που ανήκουν στην ευρύτερη οικογένεια των οξειδασών του κυτοχρώματος P_{450} ενώ πρόδρομο μόριο για την παραγωγή της είναι η χοληστερόλη.Η έκκριση της κορτιζόλης επάγεται από την κορτικοτροπίνη (ACTH) η οποία απελευθερώνεται από την πρόσθια υπόφυση και η οποία με τη σειρά της ρυθμίζεται από την εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (CRH) που απελευθερώνεται από τον υποθάλαμο. Η αύξηση της συγκέντρωσης της κορτιζόλης στο πλάσμα επάγει την αναστολή της απελευθέρωσης της ACTH και της CRH αντίστοιχα. Αποτελεσματικά, η παραγωγή της ρυθμίζεται με αρνητική παλίνδρομη δράση στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Συγχρόνως, οι νευρώνες που εκκρίνουν την CRH ρυθμίζονται από ανώτερα κέντρα στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Η απελευθέρωση της ACTH από την υπόφυση πραγματοποιείται με ένα κιρκάδιο ρυθμό. Ειδικότερα, παρατηρείται μέγιστη εκκριτική δράση νωρίς το πρωί και αντίθετα ελαχιστοποίηση κατά τις απογευματινές και

βραδινές ώρες. Στο πλάσμα, η κορτιζόλη εμφανίζει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής συγκριτικά με την κορτικοτροπίνη. Συμπληρωματικά, η παρουσία στρεσογόνων ερεθισμάτων διεγείρει την αύξηση της έκκρισης της CRH και συνεπώς της ACTH. Ενδεικτικά, η εμφάνιση υπογλυκαιμίας αποτελεί ένα παράδειγμα βιοχημικού στρες το οποίο διεγείρει την έκκριση της. Η κορτιζόλη αφου απελευθερωθεί στην κυκλοφορία του αίματος προσδένεται σε ενδοκυτταρικούς υποδοχείς στα κύτταρα στόχους (Boron & Boulpaep, 2006). Στους ενήλικες, τα γλυκοκορτικοειδή ρυθμίζουν πλήθος βιολογικών διεργασιών όπως ο ενεργειακός μεταβολισμός, η καρδιακή παροχή, η φλεγμονή και η αυτοανοσία ενώ ακόμη διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο κατά την εγκυμοσύνη και την ανάπτυξη (Busada & Cidlowski, 2017). Η δράση της κορτιζόλης δεν αφορά μόνο τους ιστούς που σχετίζονται με το μεταβολισμό της γλυκόζης όπως είναι το ήπαρ, ο μυϊκός και ο λιπώδης ιστός αλλά και τον οστίτη ιστό. Συνεπώς, η δραστηριότητα των γλυκοκορτικοειδών εκτός από την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα περιλαμβάνει και τον μεταβολισμό του ασβεστίου και των οστών. Ειδικότερα, η κορτιζόλη δρα στα κύτταρα του δοκιδώδους οστού μειώνοντας τη συνθετική ικανότητα των οστεοβλαστών κατά τη παραγωγή του νέου οστού ενώ ακόμη αναστέλλει την απορρόφηση των ιόντων Ca^{2+} από τον αυλό του γαστρεντερικού σωλήνα (Boron & Boulpaep, 2006). Η κορτιζόλη επιδρά στην ποσότητα του οστίτη ιστού καθώς μειώνει τα επίπεδα του κολλαγόνου τύπου Ι το οποίο καταλαμβάνει το μεγαλύτερο ποσοστό της μεσοκυττάριας ουσίας (Costanzo, 2013). Επιπρόσθετα, τα γλυκοκορτικοειδή επιδρούν στη ρύθμιση της οστικής μάζας επεμβαίνοντας στην παραγωγή της οστεοπροτεγερίνης και του προσδέτη της οστεοπροτεγερίνης RANKL. (Boron & Boulpaep, 2006). Ακόμη, η περίσσεια των γλυκοκορτικοειδών στον οργανισμό οδηγεί στην αναστολή της σωματικής αύξησης Στο πλάσμα, οι παθολογικά αυξημένες τιμές κορτιζόλης μπορούν να αποδοθούν στην παρουσία όγκων στην υπόφυση ή στα επινεφρίδια, ή στην εξωγενή χορήγηση γλυκοκορτικοειδών για τη θεραπεία νοσημάτων όπως για παράδειγμα το άσθμα (Boron & Boulpaep, 2006). Τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα επιφέρουν αναστολή της σύνθεση του DNA, τον καταβολισμό των σωματικών πρωτεϊνών καθώς και την αναχαίτιση της ανάπτυξης των οστών. Παράλληλα, η αυξημένη συγκέντρωση κορτιζόλης στην κυκλοφορία του αίματος δρα ανασταλτικά στην απελευθέρωση της GH και σχετίζεται με την εμφάνιση οστικών καταγμάτων (Widmaier et al., 2016). Η επίδραση των γλυκοκορτικοειδών είναι παροδική και αναστρέφεται μετά την αποκατάσταση των επιπέδων στις φυσιολογικές τιμές. Η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή δεν επιδρά στη συγκέντρωση του IGF-I αλλά αντίθετα αναστέλλει τον αναβολισμό ορισμένων ιστών μεταξύ των οποίων και ο οστίτης ιστός προκαλώντας ιστική αποδυνάμωση. Αντιστρόφως, η ανεπάρκεια των γλυκοκορτικοειδών δεν επιφέρει αρνητικές

επιπτώσεις στη σωματική αύξηση αλλά σχετίζεται με συμπτώματα όπως είναι η υπογλυκαιμία (Boron & Boulpaep, 2006).



Εικόνα 11: Έκκριση γλυκοκορτικοειδών από τα επινεφρίδια (Boron & Boulpaep, 2006).

2.6 Ινσουλίνη

Η σύνθεση της ινσουλίνης πραγματοποιείται στα β-κύτταρα στα νησίδια του Langerhans στο πάγκρεας. Η ινσουλίνη αποτελείται από δυο πεπτιδικές αλυσίδες Α και Β με 21 και 30 αμινοξέα αντίστοιχα. Η σύνδεση των δύο αλυσίδων συντελείται χάρη στην παρουσία δύο δισουλφιδικών

δεσμών ενώ ένας τρίτος δισουλφιδικός δεσμός ενώνει δύο κυστεΐνες της αλυσίδας Α (Costanzo, 2013). Η ινσουλίνη αποτελεί ένα σημαντικό αυξητικό παράγοντα για το έμβρυο και συνεπώς έχει καθοριστικό ρόλο κατά την ενδομήτρια ζωή. Η έκθεση του εμβρύου σε υψηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης από το φυσιολογικό οδηγεί στην εμφάνιση υπερινσουλιναιμίας η οποία με τη σειρά της επιφέρει αυξημένη ανάπτυξη. Η εμβρυϊκή μακροσωμία παρουσιάζεται σε μητέρες που πάσχουν από διαβήτη και επομένως φέρουν αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αντίθετα, η παρουσία παγκρεατικής ανεπάρκειας ή η αντίσταση στην ινσουλίνη στο έμβρυο σχετίζεται με μειωμένο σωματικό βάρος γέννησης. Η ανεπάρκεια ινσουλίνης ηπιότερου βαθμού που εμφανίζεται σε ορισμένα παιδιά και τα οποία λαμβάνουν χρόνια θεραπευτική αγωγή επιφέρει μείωση στη σωματική τους αύξησης. Για τον λόγο αυτό, η αποτελεσματική θεραπεία του διαβήτη κρίνεται επιτακτική ώστε να εξασφαλιστεί ο φυσιολογικός ρυθμός ανάπτυξης και το φυσιολογικό ύψος ως ενήλικας (Boron & Boulpaep, 2006). Η αναβολική δράση της ινσουλίνης περιλαμβάνει τη μεταφορά των μορίων της γλυκόζης και των αμινοξέων στο εσωτερικό των κυττάρων. Ακόμη, επάγει την αποθήκευση του λίπους ενώ παράλληλα αποτρέπει την διάσπαση των πρωτεϊνών. Με τον τρόπο αυτό, η ινσουλίνη δρα προστατευτικά στην διατήρηση των επιπέδων των σωματικών πρωτεϊνών καταδεικνύοντας τη συνεισφορά της στη σωματική αύξηση (Widmaier et al., 2016).

2.7 Λεπτίνη

Η λεπτίνη αποτελεί μία ορμόνη η οποία εκκρίνεται κυρίως από τα λευκά κύτταρα του λιπώδους ιστού καθώς επίσης και από τους σκελετικούς μυς, τον πλακούντα αλλά και τον αδένα της υπόφυσης. Η δράση της περιλαμβάνει τη ρύθμιση του σωματικού βάρους και συχνά χαρακτηρίζεται ως η ορμόνη του κορεσμού. Συγχρόνως, η παρουσία της φαίνεται να επάγει την έκκριση της GH επεμβαίνοντας στον άξονα του υποθαλάμου. Σε τοπικό επίπεδο, η λεπτίνη διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των χονδροκυττάρων στην επιφυσιακή πλάκα (Benyi & Sävendahl, 2017).

2.8 Η σωματική ανάπτυξη στα διάφορα στάδια της ζωής

Κατά την ενδομήτρια ζωή η σωματική αύξηση πραγματοποιείται με μέγιστη ταχύτητα ενώ αμέσως μετά τη γέννηση ο ρυθμός αυτός ελαττώνεται σημαντικά. Στην περίπτωση όπου τα νεογέννητα εξακολουθούσαν να αναπτύσσονται με τον ρυθμό ανάπτυξης των εμβρύων τότε το οριστικό ύψος που θα είχαν ως ενήλικες θα είχε διαμορφωθεί ήδη από το δεύτερο έτος ζωής. Κατά την παιδική ηλικία, η ανάπτυξη επιβραδύνεται και έπειτα αυξάνεται απότομα κατά την έναρξη της εφηβείας. Η φυσιολογική ανάπτυξη πριν από την έναρξη της εφηβείας μπορεί να χωριστεί χρονικά στα επιμέρους στάδια της ζωής, δηλαδή στην εμβρυϊκή, στην βρεφική και στην παιδική ηλικία (Wood et al., 2019). Μετά το τέλος της εφηβικής περιόδου η σωματική ανάπτυξη σταματά καθώς ο πρωτογενής πυρήνας οστεοποίησης συναντά το δευτερογενή πυρήνα ενώ παράλληλα ο επιφυσιακός δίσκος αντικαθίσταται από οστίτη ιστό (Wood et al., 2019). Η ακτινογραφία του οστού επιτρέπει τον προσδιορισμό της σκελετικής ηλικίας σύμφωνα με την παρουσία ή μη επιφυσιακής σύμπτυξης. Κατά την εφηβεία, η ραγδαία αύξηση που σημειώνεται διαρκεί αρκετό χρόνο τόσο στα αγόρια όσο και στα κορίτσια αλλά αντίθετα η ανάπτυξη φαίνεται να είναι μεγαλύτερη στα αγόρια συγκριτικά με τα κορίτσια (Widmaier et al., 2016).

2.8.1 Προγεννητικό στάδιο

Η σωματική αύξηση κατά την ενδομήτρια ζωή επηρεάζεται από μία ποικιλία εμβρυϊκών, μητρικών αλλά και πατρικών παραγόντων οι οποίοι ρυθμίζουν θετικά ή αρνητικά την διαδικασία της ανάπτυξης. Ειδικότερα, στους μητρικούς παράγοντες περιλαμβάνονται η διατροφική κατάσταση της μητέρας, η αρτηριακή της πίεση, το μέγεθος του πλακούντα καθώς και η δυναμική ανάπτυξης της μήτρας. Η παρουσία υπεργλυκαιμίας η οποία σχετίζεται με αυξημένη παροχή υδατανθράκων και η εμβρυϊκή υπερινσουλιναιμία προωθεί την αύξηση του σωματικού βάρους αλλά και του μήκους κατά την ενδομήτρια ζωή. Συγχρόνως, η έκθεση του εμβρύου σε τοξίνες όπως για παράδειγμα το αλκοόλ και ο καπνός του τσιγάρου κρίνεται επιζήμια για την ανάπτυξή του (Wood et al., 2019). Το πλακουντιακό γαλακτογόνο αποτελεί το κύριο ερέθισμα για την απελευθέρωση του παράγοντα IGF-I (Widmaier et al., 2016). Κατά το προγεννητικό στάδιο, εκτός από την συνεισφορά των ορμονικών παραγόντων IGF-I και IGF-II, η διατροφική κατάσταση της μητέρας αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την αύξηση του εμβρύου. Η συγκέντρωση της θυροξίνης στον ομφάλιο λώρο σχετίζεται επίσης θετικά με το σωματικό βάρος και μήκος κατά τη γέννηση καταδεικνύοντας την συμβολή των θυρεοειδών ορμονών στην ανάπτυξη. Η μέγιστη ταχύτητα ανάπτυξης, δηλαδή αύξηση 2,5 εκατοστά ανά εβδομάδα, συνήθως εμφανίζεται κατά την 20η-24η εβδομάδα κύησης. Συνολικά, το μοτίβο ανάπτυξης του εμβρύου αποτελεί σημαντικό αντικείμενο έρευνας καθώς το μέγεθος κατά τη γέννηση φαίνεται να σχετίζεται με μακροπρόθεσμες παραμέτρους υγείας (Wood et al., 2019).

2.8.2 Βρεφική ηλικία

Η αυξητική ορμόνη φέρει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη του ατόμου μετά τη γέννηση. Η λειτουργία της ως μιτογόνο περιλαμβάνει την επαγωγή της κυτταρικής διαίρεσης και της ωρίμανσης των κυττάρων του χόνδρου στον επιφυσιακό δίσκο. Αποτελεσματικά, ο συζευκτικός χόνδρος διευρύνεται με συνεχή τρόπο και τελικά προκύπτει περισσότερο χόνδρινο υλικό για τη δημιουργία οστίτη ιστού (Widmaier et al., 2016). Κατά το στάδιο της βρεφικής ηλικίας, σημειώνεται ο γρηγορότερος ρυθμός ανάπτυξης σε σύγκριση με τα υπόλοιπα στάδια της μεταγεννητικής ανάπτυξης και κατά μέσο όρο ισούται με 25 εκατοστά ανά έτος. Στο συγκεκριμένο στάδιο, ο ρυθμός ανάπτυξης είναι άμεσα συνυφασμένος με την διατροφική κατάσταση των τελευταίων σταδίων της εγκυμοσύνης. Η GH φέρει καθοριστικό ρόλο κατά τα πρώτα δύο χρόνια της διαμήκους

αύξησης και για τον λόγο αυτό η αποκλειστική ανεπάρκεια της GH δεν είναι ορατή κατά τη γέννηση (Wood et al., 2019).

Τα παιδιά με πλήρη ανεπάρκεια της GH έχουν φυσιολογικό σωματικό βάρος και ύψος κατά τη γέννηση και εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα IGF-I στο πλάσμα. Το γεγονός αυτό μπορεί να αποδοθεί στη μεγαλύτερη συνεισφορά του IGF-II ο οποίος αποτελεί σημαντικό μεσολαβητή της αύξησης του εμβρύου. Η συγκέντρωση του IGF-II είναι μέγιστη λίγο πριν τη γέννηση ενώ αμέσως μετά μειώνεται κατακόρυφα. Συμπληρωματικά, τα βρέφη που εμφανίζουν αυξημένη λιπώδη μάζα σε αυτό το στάδιο τείνουν να έχουν σχετικά μεγαλύτερο ύψος (Wood et al., 2019).

2.8.3 Παιδική Ηλικία

Το χρόνικό διάστημα από το 1^{ο} έτος έως και το 6^{ο} έτος της ζωής εντάσσεται στην παιδική ηλικία και περιλαμβάνει δύο επιμέρους περιόδους. Η πρώτη περίοδος, η οποία ονομάζεται νηπιακή ηλικία, διαρκεί από τον 1^{ο} χρόνο έως και τον 3^{ο} ενώ η δεύτερη περίοδος, η οποία ονομάζεται προσχολική ηλικία, διαρκεί από τον 4^{ο} έως τον 6^{ο} χρόνο. Τα επόμενα στάδια μέχρι την εφηβεία περιλαμβάνουν τη σχολική ηλικία και την προεφηβεία. Κατά την παιδική ηλικία, ο ρυθμός ανάπτυξης που παρατηρείται είναι αρκετά βραδύτερος σε αντίθεση με τη βρεφική ηλικία όπου ο ρυθμός ανάπτυξης είναι εξαιρετικά γρήγορος (Ζαμπέλας, 2017). Η καθιέρωση ενός σωστού διατροφικού προτύπου και η ένταξη της φυσικής δραστηριότητας ήδη από την παιδική ηλικία δρουν ευεργετικά κατά την διαδικασία της οστικής ανάπτυξης (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Μετά την ηλικία των 2 ετών και μέχρι την έναρξη της εφηβείας, τα παιδιά ακολουθούν ένα προβλέψιμο μονοπάτι ανάπτυξης (Benyi & Sävendahl, 2017). Η σύσταση του σώματος κατά την παιδική ηλικία δεν παρουσιάζει διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα (Ζαμπέλας, 2017). Η συμβολή της GH και του IGF-I στην ανάπτυξη ξεκινά μετά από τα 3-4 έτη καθώς η συγκέντρωση του IGF-I αυξάνεται με τα χρόνια και κορυφώνεται κατά την εφηβεία. (Boron & Boulpaep, 2006). Κατά την περίοδο αυτή, η επαρκής διατροφική πρόσληψη αποτελεί ένα ζωτικό συστατικό της γενικότερης ευημερίας και συγχρόνως συνεισφέρει θετικά στην αύξηση. Πιο συγκεκριμένα, η υψηλή πρωτεϊνική πρόσληψη αυξάνει τα επίπεδα του IGF-I στο πλάσμα κατά 25% και επομένως ενισχύει τις αναβολικές του δράσεις οι οποίες περιλαμβάνουν την πρωτεϊνοσύνθεση αλλά και την αύξηση της οστικής πυκνότητας. Αντιστρόφως, ο υποσιτισμός σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα του παράγοντα IGF-I των παιδιών.

Κατά το ηλικιακό εύρος 2 έως 6 έτη, ο ρυθμός ανάπτυξης που σημειώνεται είναι ίσος με 6-8 εκατοστά ανά έτος (Wood et al., 2019). Ειδικότερα, εμφανίζεται μία μείωση στην αναλογία του ανώτερου μέρους του σώματος, το οποίο εκτείνεται από την κεφαλή έως την ηβική σύμφυση, προς το κατώτερο μέρος του σώματος, που εκτείνεται από την ηβική σύμφυση έως τα πόδια. Η σωματική αναλογία κατά τη γέννηση ισούται περίπου με 1,7 και φτάνει στο 1,0 κατά την ηλικία των 10 ετών (Ζαμπέλας, 2017).

Από την άλλη πλευρά, η παρουσία παθολογικών καταστάσεων όπως κάποια χρόνια ασθένεια, η μειωμένη παραγωγή και δράση των ορμονικών μορίων GH και IGF-I αλλά και οι σκελετικές διαταραχές σχετίζονται με βραδύτερο ρυθμό ανάπτυξης και μπορούν να οδηγήσουν σε μείωση του τελικού ύψους. Συγχρόνως, παθολογικά γρήγορος ρυθμός ανάπτυξης εμφανίζεται σε περιπτώσεις όπως η υπερβολική έκκριση της GH ή της θυροξίνης (Wood et al., 2019). Κατά τη νηπιακή και προσχολική ηλικία, ο ρυθμός ανάπτυξης ορισμένων παιδιών μπορεί να είναι ακανόνιστος και να έρχεται σε αντίθεση με το γενικό σταθερό ρυθμό που επικρατεί. Η ανάπτυξη των συγκεκριμένων παιδιών παραμένει στάσιμη για αρκετούς μήνες ενώ μετά το διάστημα αυτό παρατηρείται μία απότομη αύξηση του ύψους προς τις ανώτερες τιμές. Οι παραπάνω μεταβολές του ύψους συνοδεύονται από ανάλογες μεταβολές στην όρεξη και κατ' επέκταση στη διατροφική πρόσληψη του παιδιού (Ζαμπέλας, 2017). Η παρακολούθηση του ρυθμού ανάπτυξης των παιδιών γίνεται με τη χρήση καμπυλών ανάπτυξης για τον ελληνικό πληθυσμό είτε σύμφωνα με τις καμπύλες ανάπτυξης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Ζαμπέλας, 2017).

2.8.4 Εφηβεία

Κατά την περίοδο της εφηβείας, η μέγιστη οστική μάζα διαμορφώνεται μέσω της συνεργικής δράσης των γονιδίων, της διατροφής καθώς και της συμπεριφοράς (φυσική δραστηριότητα). Σύμφωνα με αποτελέσματα ερευνών σε μονοζυγωτικούς διδύμους, η συμβολή των γονιδίων στην επίτευξη της κορυφαίας οστικής μάζας υπολογίζεται 50-70%. Το διαιτητικό πρότυπο διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στη σκελετική υγεία συνολικά, καθώς συντελεί τόσο στη διαμόρφωση της μέγιστης οστικής μάζας αλλά και στην διατήρησή της μετά την ενηλικίωση. (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Η εφηβεία αποτελεί την περίοδο βιοψυχοκοινωνικής ωρίμανσης του ατόμου που ξεκινά με τη βιολογική ενήβωση και ολοκληρώνεται με την ενηλικίωση. Ως βιολογική ενήβωση (ήβη)

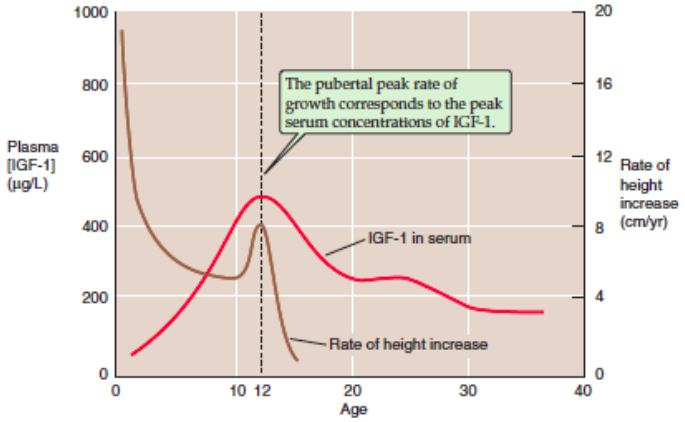
ορίζεται η χρονική περίοδος της σωματικής αύξησης κατά την οποία το άτομο ωριμάζει σεξουαλικά. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η ηλικιακή περίοδος της εφηβείας ορίζεται τυπικά μεταξύ των 10 και 19 ετών. Στα κορίτσια, η ήβη ξεκινά ανάμεσα στα 8 με 13 έτη ενώ στα αγόρια ανάμεσα στα 9 με 14 έτη. Κατά την περίοδο της εφηβείας οι σωματικές μεταβολές που σημειώνονται περιλαμβάνουν τη σκελετική ωρίμανση, την αύξηση της μυϊκής μάζας αλλά και την εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου. Οι παραπάνω μεταβολές καθορίζονται σε σημαντικό βαθμό από την ενεργοποίηση του ενδοκρινικού συστήματος. Οι σωματικές αλλαγές αν και είναι προβλέψιμες παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση η οποία σχετίζεται με την ηλικία έναρξης της ήβης αλλά και με το ρυθμό που πραγματοποιούνται (Ζαμπέλας, 2017).

Συγχρόνως, η σωματική αύξηση επηρεάζεται από παράγοντες οπως, η παρουσία χρόνιας νόσου, τα στρεσογόνα ερεθίσματα καθώς και η σύσταση του σώματος (Ζαμπέλας, 2017). Η οστική ανάπτυξη βελτιστοποιείται από την υιοθέτηση μιας ισορροπημένης διατροφής η οποία καλύπτει τις αυξημένες ανάγκες του οργανισμού σε μέταλλα και θρεπτικά συστατικά και η οποία ελαχιστοποιεί το υπερβάλλον σωματικό λίπος. Συγχρόνως, η ένταξη της φυσικής δραστηριότητας με βάρη επωφελεί εξίσου τη δομή του σκελετού (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Η ορμονική ρύθμιση της εφηβικής ανάπτυξης περιλαμβάνει τη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων των θυρεοειδών ορμονών, της κορτιζόλης, της ινσουλίνης ενώ ακόμη εμφανίζονται σημαντικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στα στεροειδή του φύλου, την GH και τον IGF-I (Benyi & Sävendahl, 2017). Η εφηβεία αποτελεί τη μοναδική χρονική περίοδο κατά την οποία η συγκέντρωση του IGF-I στην κυκλοφορία συμβαδίζει με ανάλογες μεταβολές στην αύξηση. Πιο συγκεκριμένα, κατά την περίοδο της εφηβείας σημειώνονται τα μέγιστα επίπεδα του IGF-I και παράλληλα μεγαλύτεροι ρυθμοί ανάπτυξης (Boron & Boulpaep, 2006).

Συνολικά, η σωματική αύξηση των εφήβων είναι περισσότερο πολύπλοκη σε σύγκριση με την παιδική ηλικία. Στο στάδιο αυτό, η αύξηση ξεκινά από τα ακρά ενώ η σπονδυλική στήλη αναπτύσσεται τελευταία (Benyi & Sävendahl, 2017). Η σωματική αναλογία, κατά την ενήβωση, παραμένει περίπου στο 1,0 όπως και στην παιδική ηλικία. Η παρουσία σωματικής αναλογίας μικρότερη από 0,95 μπορεί να αποδίδεται σε ανεπάρκεια των γονάδων. Τα οστά του προσώπου και της γνάθου εμφανίζουν κοινές μεταβολές στα δύο φύλα οι οποίες εντάσσονται στην ωρίμανση της σωματικής εμφάνισης (Ζαμπέλας, 2017). Ο χρονισμός της εφηβικής ανάπτυξης καθώς και η ηλικία στην οποία σημειώνεται η ωρίμανση του σκελετού παρουσιάζουν διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα (Wood et al., 2019). Η ταχεία ανάπτυξη του σκελετού εμφανίζεται νωρίτερα στα κορίτσια, συνήθως

στο 10ο με 12ο χρόνο, ενώ στα αγόρια στο 12ο με 14ο χρόνο. Κατά την περίοδο αυτή, στα αγόρια, παρατηρούνται επίπεδα οιστραδιόλης μεγαλύτερα από 5 pg/mL, τα οποία αποδίδονται στην αυξημένη δραστικότητα της αρωματάσης. Η παρουσία των οιστρογόνων σε χαμηλές συγκεντρώσεις επάγει την οστική αύξηση αλλά αντίθετα σε μεγάλες συγκεντρώσεις οδηγεί στην σύγκλιση των επιφύσεων και συνεπώς στη διακοπή της ανάπτυξης. Η εμμηναρχή που εμφανίζεται στα κορίτσια επιβραδύνει την περαιτέρω αύξηση του ύψους και συγκεκριμένα παρατηρείται επιπλέον αύξηση 5-7 cm (Ζαμπέλας, 2017).

Κατά την περίοδο της εφηβείας, η παρουσία των ανδρογόνων συμβάλλει κυρίως στον σεξουαλικό διμορφισμό και σε μικρότερο βαθμό επιδρά στην οστική αύξηση. Η αύξηση του ύψους που σημειώνεται κατά τη περίοδο της εφηβείας υπολογίζεται ότι αποτελεί το 25% της ενήλικης οστικής μάζας. Η αύξηση της οστικής μάζας κατά την εφηβεία είναι 1,5 φορά μεγαλύτερη στα αγόρια σε σύγκριση με τα κορίτσια. Η διαφορά που παρατηρείται ανάμεσα στα δύο φύλα είναι ίση με 13 cm κατά μέσο όρο. Κατά την εφηβεία, διαμορφώνεται η μέγιστη οστική μάζα και κατ' επέκταση το ''οστικό απόθεμα'' του ατόμου για την ενήλικη ζωή (Ζαμπέλας, 2017). Η κορυφαία οστική μάζα διαμορφώνεται κατά την ενήλικη ζωή και συγκεκριμένα κατά την 2η με 3η δεκαετία της ζωής. Τα επίπεδα της μέγιστης οστικής μάζας ρυθμίζονται μέσα από ένα σύνολο παραγόντων, τροποποιήσιμων και μη. Στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες εντάσσεται το φύλο και η κληρονομικότητα ενώ στους τροποποιήσιμους η διατροφή, η φυσική δραστηριότητα και τα επίπεδα των ορμονών (Μανιός, 2006). Μετά την ολοκλήρωση της ανάπτυξης, διατηρείται η αυστηρή ρύθμιση της απελευθέρωσης τόσο της GH όσο και του IGF-I ενώ παράλληλα η λειτουργία τους σχετίζεται περισσότερο με τον αναβολισμό (Boron & Boulpaep, 2006).



Εικόνα 12: Επίπεδα IGF-I στα διάφορα στάδια της ζωής (Boron & Boulpaep, 2006).

2.9 Διαιτητικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη

Αναφορικά με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, η ισορροπημένη διατροφή συνεισφέρει στη διεργασία της αύξησης. Η ελλιπής διατροφική πρόσληψη θρεπτικών συστατικών επηρεάζει όλες τις φάσεις της ανάπτυξης και κυρίως τα πρώτα στάδια της ζωής. Η επίδραση της διατροφής στην ανάπτυξη του ατόμου ξεκινά από την ενδομήτρια ζωή και σχετίζεται με τη διατροφή της μητέρας. Η παρουσία υποσιτισμού οδηγεί σε προσωρινή αναστολή της ανάπτυξης η οποία δύναται να αναστραφεί στην περίπτωση όπου αποκατασταθεί η διατροφή του παιδιού. Στο στάδιο αυτό, σημειώνεται μία έντονη αναπτυξιακή έκρηξη η οποία καλείται συμπληρωματική ανάπτυξη. Ο μηχανισμός που προκαλεί αυτή την επιταχυνόμενη αύξηση δεν έχει αποσαφηνιστεί αλλά πιθανότατα αποδίδεται στο ρυθμό με τον οποίο διαφοροποιούνται τα βλαστικά κύτταρα στην επιφάνεια των επιφυσιακών πλακών. Η διατροφική κατάσταση του ατόμου επηρεάζει τόσο την απελευθέρωση όσο και τη λειτουργία του IGF-I. Κατά το στάδιο της παιδικής ηλικίας, η ελλιπής διατροφή δρα ανασταλτικά στα επίπεδα του παράγοντα IGF-I ενώ παράλληλα η συγκέντρωση της GH παραμένει αυξημένη (Widmaier et al., 2016).

Τα μακροθρεπτικά συστατικά, δηλαδή οι υδατάνθρακες, τα λιπίδια και οι πρωτεΐνες καθώς και ορισμένα μικροθρεπτικά όπως για παράδειγμα το ασβέστιο, η βιταμίνη D, η βιταμίνη K, το μαγνήσιο και το κάλιο συμμετέχουν στη διατήρηση της ακεραιότητας του οστίτη ιστού (Dolan & Sale, 2019).

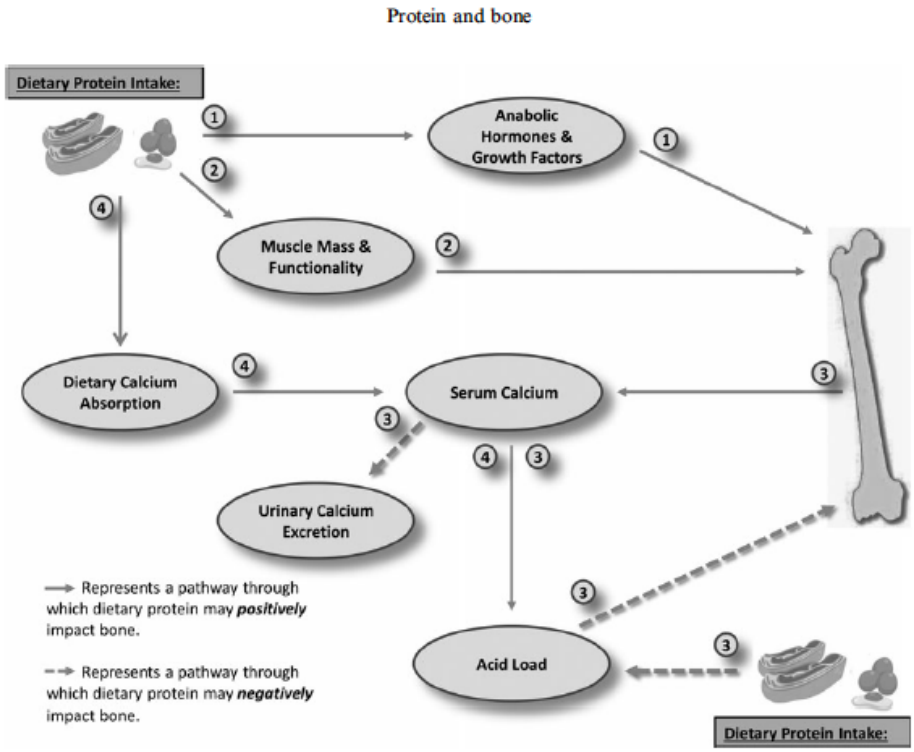
2.9.1 Πρωτεΐνες

Τα επίπεδα της οστικής μάζας διαμορφώνονται μέσα από ένα πλήθος παραγόντων μεταξύ των οποίων και η διαιτητική πρωτεΐνη η οποία φαίνεται να επιφέρει τόσο θετικά όσο και αρνητικά αποτελέσματα ανάλογα με την ποσότητα που προσλαμβάνεται, την προέλευση της, την πρόσληψη ασβεστίου, την απώλεια σωματικού βάρους και τη συνολική οξύτητα της διατροφής (Heaney & Layman, 2008). Η διαιτητική πρωτεΐνη όταν προσλαμβάνεται σύμφωνα με τις συστάσεις φαίνεται να συνεισφέρει θετικά στους οστικούς δείκτες όπως για παράδειγμα στον παράγοντα IGF-I και στην οστική πυκνότητα. Η σπουδαιότητα της διαιτητικής πρωτεΐνης παρουσιάζει διακυμάνσεις στα

διάφορα στάδια της ζωής και ειδικότερα εμφανίζεται μεγαλύτερη κατά την περίοδο της εφηβείας όπου σημειώνεται η μέγιστη οστική μάζα. Ακόμη, η παρουσία της κρίνεται καθοριστική κατά την περίοδο μετά την εμμηνόπαυση όπου παρατηρείται αυξημένη οστική απώλεια αλλά και κατά το γήρας όπου εμφανίζεται μικρότερη πρόσληψη πρωτεϊνών (Jesudason & Clifton, 2011). Η διαιτητική πρωτεΐνη επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό σε διάφορα επίπεδα. Αρχικά, αποτελεί το κύριο συστατικό της θεμέλιας ουσίας του οστού ενώ παράλληλα διεγείρει τα επίπεδα του παράγοντα IGF-I. Επιπροσθέτως, αυξάνει τη νεφρική απέκκριση του ασβεστίου ενώ αντίθετα επάγει την απορρόφηση του από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών φαίνεται να επιδρά στην ομοιόσταση του ασβεστίου, επάγοντας την αύξηση της νεφρικής απέκκρισης (Heaney & Layman, 2008).

Σχετικά με την προέλευση της πρωτεΐνης, οι ζωικές πηγές πρωτεΐνης φαίνεται να επιφέρουν μεγαλύτερη απέκκριση ασβεστίου σε σύγκριση με τις πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης. Η επίδραση της διαιτητικής πρωτεΐνης στην οστική μάζα εξαρτάται επίσης και από τη συνολική πρόσληψη του ασβεστίου (Heaney & Layman, 2008). Η υπόθεση ότι η αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών σχετίζεται με αυξημένη απέκκριση ασβεστίου μέσω των ούρων φαίνεται ότι εξισορροπείται από την αυξημένη απορρόφηση ασβεστίου από το γαστρεντερικό σωλήνα (Jesudason & Clifton, 2011). Οι πρωτεΐνες αυξάνουν το ασβέστιο των ούρων, όμως η εμφάνιση αρνητικού ισοζυγίου για το ασβέστιο επηρεάζεται από τη συνολική διαιτητική πρόσληψη του ασβεστίου. Πολλές έρευνες επιβεβαιώνουν πως η διαιτητική πρωτεΐνη δρα καλύτερα σε επάρκεια ασβεστίου (Jesudason & Clifton, 2011). Στην περίπτωση όπου υπάρχει επαρκής πρόσληψη ασβεστίου αλλά και ομαλή νεφρική λειτουργία, τότε τα υψηλά επίπεδα διαιτητικής πρωτεΐνης δεν οδηγούν στην απομάκρυνση ασβεστίου από το οστό (Dolan & Sale, 2019). Η νεφρική απέκκριση του ασβεστίου φαίνεται να αυξάνεται από τρόφιμα με αυξημένη οξύτητα. (Heaney & Layman, 2008). Τρόφιμα που αυξάνουν το όξινο φορτίο του οργανισμού αποτελούν τα κρέατα, τα ψάρια, το τυρί, το αυγό και τα δημητριακά. Η πτώση του εξωκυττάριου pH επάγει τη δράση των οστεοκλαστών και ενεργοποιεί την οστική απορρόφηση ανεξάρτητα από την παραθορμόνη. Αντίθετα, τα λαχανικά, τα φρούτα, ο καφές και το κρασί ανήκουν στα τρόφιμα που προκαλούν αύξηση του αλκαλικού φορτίου (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Η θετική συσχέτιση που παρατηρείται ανάμεσα στην υψηλή πρόσληψη κρέατος και την οστική απώλεια οφείλεται στην πραγματικότητα σε ελλιπή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών. Δίαιτες πλούσιες σε πρωτεΐνη σχετίζονται με μεγαλύτερη οστική μάζα και λιγότερα οστικά κατάγματα όταν υπάρχει επαρκής πρόσληψη ασβεστίου (Heaney & Layman, 2008). Τέλος, σχετικά

με την προέλευση της πρωτεΐνης δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα τα οποία να υποστηρίζουν τη ζωική έναντι της φυτικής πρωτεΐνης (Jesudason & Clifton, 2011).



Εικόνα 13: Αλληλεπίδραση πρωτεϊνών με τον οστίτη ιστό (Dolan & Sale, 2019).

2.9.2 Ασβέστιο

Το ασβέστιο στα τρόφιμα δημιουργεί σύμπλοκα με άλλα θρεπτικά συστατικά και συνεπώς συναντάται με τη μορφή αλάτων ασβεστίου. Η περίοδος της αύξησης, δηλαδή μέχρι τη δεύτερη δεκαετία της ζωής, χαρακτηρίζεται από αυξημένη συσσώρευση ασβεστίου η οποία υπολογίζεται περίπου 150 mg ημερησίως. Κύριες πηγές πρόσληψης ασβεστίου για τους δυτικούς πολιτισμούς αποτελούν το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα ενώ μικρότερες ποσότητες παρατηρούνται στα δημητριακά, τα φρούτα και τα λαχανικά(Gibney et al., 2015). Το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα συνεισφέρουν στο 70% του ασβεστίου που προσλαμβάνεται μέσω της διατροφής. Η συμβολή τους στην σκελετική υγεία είναι αδιαμφισβήτητη καθώς εκτός από την υψηλή περιεκτικότητα σε ασβέστιο (περίπου 300 mg Ca / ισοδύναμο), περιέχουν και άλλα θρεπτικά συστατικά όπως είναι για παράδειγμα η βιταμίνη D, το κάλιο, το μαγνήσιο ο φώσφορος, και ο

ψευδάργυρος (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Τα τρόφιμα φυτικής προέλευσης, αν και δεν αποτελούν πλούσιες πηγές ασβεστίου, συνεισφέρουν τελικά στη συνολική πρόσληψη ασβεστίου καθώς καταναλώνονται σε μεγάλες ποσότητες. Αντίθετα, πλούσιες πηγές ασβεστίου είναι τα ψάρια σε κονσέρβα όπως για παράδειγμα οι σαρδέλες αλλά λόγω της μειωμένης κατανάλωσης τους δε συμβάλλουν τελικά στη συνολική πρόσληψη του ασβεστίου. Ασβέστιο περιέχεται επίσης σε εμπλουτισμένα τρόφιμα με ασβέστιο όπως είναι τα προϊόντα λευκού αλευριού καθώς και διάφορα συμπληρώματα διατροφής και φάρμακα (Gibney et al., 2015). Η αποδοτικότητα της απορρόφησης του ασβεστίου αυξάνεται όταν τα επίπεδα του ασβεστίου που προσλαμβάνονται μέσω της διατροφής μειώνονται. Κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία, η απορρόφηση του ασβεστίου που παρατηρείται είναι ίση με 75% ενώ αντίθετα, κατά την ενηλικίωση η εντερική απορρόφηση μειώνεται στο 30%. Η διαφορά αυτή αποδίδεται στις αυξημένες ανάγκες του οργανισμού που παρατηρούνται κατά την παιδική ηλικία για την ανάπτυξη των οστών. Η απορρόφηση του ασβεστίου επηρεάζεται από ένα πλήθος διαιτητικών παραγόντων όπως είναι η βιταμίνη D, η λακτόζη, ο φώσφορος, το φυτικό οξύ, το οξαλικό οξύ, η πρωτεΐνη και τα λιπίδια. Η λακτόζη επιδρά σημαντικά στην απορρόφηση του ασβεστίου όταν χορηγείται σε μεγάλες δόσεις (50 γρ./ημέρα) και όχι όταν προσλαμβάνεται σε φυσιολογικές ποσότητες. Συγχρόνως, η κατανάλωση φυτικών ινών σε ποσότητα ίση με 40-50 γρ. μειώνει σε μικρό βαθμό την απορρόφηση του ασβεστίου από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Τόσο το φυτικό οξύ όσο και το οξαλικό οξύ σχηματίζει αδιάλυτα σύμπλοκα με το ασβέστιο, εμποδίζοντας έτσι την εντερική του απορρόφηση. Πηγές φυτικού οξέος αποτελούν τα δημητριακά ολικής άλεσης και συγκεκριμένα το εξωτερικό τμήμα του ενδοσπερμίου των δημητριακών ενώ πηγές οξαλικού οξέος είναι η σόγια, το κακάο και το σπανάκι. Για το λόγο αυτό, η βιοδιαθεσιμότητα του ασβεστίου που προέρχεται από φυτικές πηγές καθορίζεται από την περιεκτικότητα τους τόσο σε φυτικό όσο και σε οξαλικό οξύ (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Η ανεπαρκής πρόσληψη ασβεστίου κατά την οστική ανάπτυξη σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα μέγιστης οστικής μάζας από αυτά που προκαθορίζονται γενετικά. Συγχρόνως, στα άτομα αυτά, παρατηρείται αυξημένος ο κίνδυνος εμφάνισης οστικού κατάγματος τόσο κατά την παιδική και εφηβική ηλικία όσο και κατά την ενηλικίωση. Κατά την περίοδο της εφηβείας, ο οργανισμός κατακρατά μεγαλύτερα ποσά ασβεστίου σε σύγκριση με την παιδική ηλικία αλλά και την πρώιμη ενήλικη ζωή. Η εκκριτική αύξηση που σημειώνεται κατά την εφηβεία συμβάλλει στη συνολική περιεκτικότητα του οστίτη ιστού σε μέταλλα σε ποσοστό 37% (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Οι απαιτήσεις του οργανισμού σε ασβέστιο καθορίζονται τόσο από γενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Στους γενετικούς παράγοντες περιλαμβάνονται η αρχιτεκτονική και η γεωμετρία των οστών καθώς και η ευαισθησία των υποδοχέων της οστικής επιφάνειας στη δράση

των ορμονών. Από την άλλη πλευρά, η σύσταση της δίαιτας τόσο σε μακροθρεπτικά (π.χ πρωτεΐνες) όσο και σε μικροθρεπτικά συστατικά (π.χ νάτριο) αποτελεί ένα περιβαλλοντικό παράγοντα που επιδρά στις ανάγκες του οργανισμού σε ασβέστιο. Συμπληρωματικά, το μηχανικό φορτίο που ασκείται στο σκελετό καθημερινά όπως για παράδειγμα μέσω της φυσικής δραστηριότητας αποτελεί περιβαλλοντικό παράγοντα (Gibney et al., 2015).

2.9.3 Φωσφόρος

Η μέση συνιστώμενη πρόσληψη φωσφόρου κατά την παιδική ηλικία ισούται με 500 mg ημερησίως. Κατά την περίοδο της εφηβείας, οι ανάγκες του οργανισμού σε φώσφορο αυξάνονται σημαντικά σε σύγκριση με την παιδική ηλικία και συγκεκριμένα φτάνουν τα 1.250 mg ημερησίως. Ο φωσφόρος απαντάται στα τρόφιμα ως φυσικό συστατικό των βιολογικών μορίων (Gibney et al., 2015). Ο φωσφόρος αξιοποιείται από τη βιομηχανία των τροφίμων ως πρόσθετο. Μεγάλες ποσότητες φωσφόρου περιέχονται σε τρόφιμα όπως τα προμαγειρεμένα γεύματα, σε προϊόντα των ταχυφαγείων αλλά και σε αναψυκτικά τύπου cola. Η απορρόφηση του φωσφόρου από τα επεξεργασμένα τρόφιμα είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τα τρόφιμα στα οποία ο φωσφόρος εμφανίζεται συνδεδεμένος με πρωτεΐνες ή καζεϊνικά φωσφοπεπτίδια (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009).

2.9.4 Νάτριο

Η νεφρική απέκκριση του ασβεστίου επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες της διατροφής, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγεται η διαιτητική πρωτεΐνη και το νάτριο. Το νάτριο φαίνεται να επιδρά σε μεγαλύτερο βαθμό στην απώλεια του ασβεστίου μέσω των ούρων σε σύγκριση με τους υπόλοιπους παράγοντες. Πιο συγκεκριμένα, η ασβεστουρία σχετίζεται συγκεκριμένα με το χλωριούχο νάτριο, δηλαδή το αλάτι, και όχι με τα υπόλοιπα σύμπλοκα του νατρίου όπως για παράδειγμα το δικαρβονικό νάτριο και το κιτρικό νάτριο. Συνολικά, η διατήρηση της διαιτητικής πρόσληψης του νατρίου στα 2.300 mg ημερησίως δε φαίνεται να επιβαρύνει την υγεία των οστών (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Τα επεξεργασμένα τρόφιμα συνεισφέρουν σημαντικά στην ημερήσια πρόσληψη νατρίου σε σύγκριση με τα φυσικά τρόφιμα (Gibney et al., 2015).

2.9.5 Μαγνήσιο

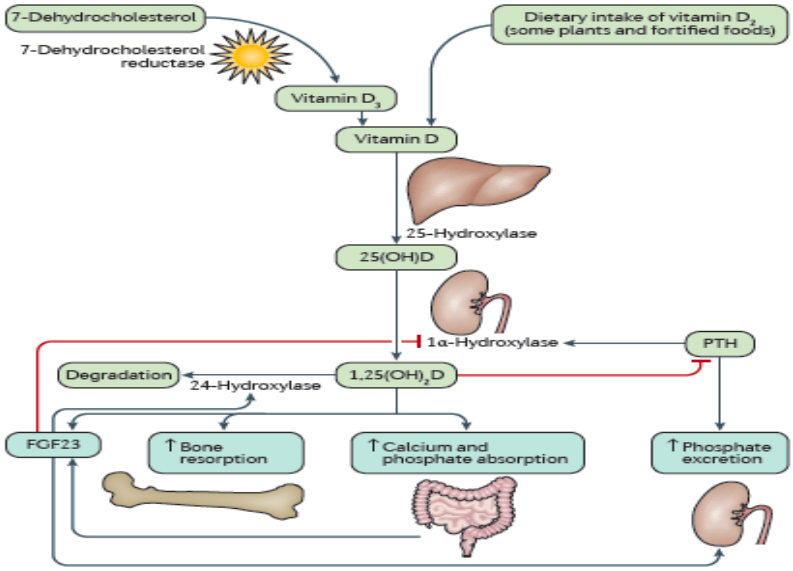
Το μαγνήσιο εντοπίζεται σε ποσοστό περίπου 70% στα οστά ενώ σημαντικά μικρότερες ποσότητες παρατηρούνται στον εξωκυττάριο χώρο. Τα οστά αποτελούν σημαντική δεξαμενή μαγνησίου και συνεπώς συνεισφέρουν στη διατήρηση των επιπέδων μαγνησίου εντός του φυσιολογικού εύρους (Gibney et al., 2015). Πλούσιες πηγές μαγνησίου αποτελούν τα δημητριακά ολικής άλεσης, τα όσπρια αλλά και οι ξηροί καρποί. Τα επεξεργασμένα προϊόντα των δημητριακών περιέχουν μικρότερες ποσότητες μαγνησίου διότι το μαγνήσιο απομακρύνεται κατά την επεξεργασία τους. Ακόμη, καθώς το μαγνήσιο αποτελεί συστατικό της χλωροφύλλης, μεγάλες ποσότητες μαγνησίου εντοπίζονται και στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά. Μέτριες πηγές μαγνησίου αποτελούν τρόφιμα όπως τα φρούτα, το ψάρι και το κρέας. Το νερό περιέχει επίσης μαγνήσιο, η περιεκτικότητα του οποίου διαφέρει από περιοχή σε περιοχή καθώς εξαρτάται από την σκληρότητα του. Η απορρόφηση του μαγνησίου που προσλαμβάνεται μέσω της διατροφής υπολογίζεται περίπου 35-45% και εξαρτάται από τα συνολικά επίπεδα του μαγνησίου της διατροφής αλλά και από την περιεκτικότητα της δίαιτας σε φυτικό οξύ (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Η αυξημένη κατανάλωση φυτικών ινών σχετίζεται με μειωμένη απορρόφηση μαγνησίου ενώ αντιστρόφως αυξημένη απορρόφηση εμφανίζεται με την κατανάλωση πηγών πρωτεΐνης και φρουκτόζης (Gibney et al., 2015). Σε

περίπτωση ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης, ο οργανισμός ενεργοποιεί τον ομοιοστατικό μηχανισμό ο οποίος επάγει τη νεφρική επαναρρόφηση του και για το λόγο αυτό σπάνια παρατηρείται ανεπάρκεια σε μαγνήσιο. Ωστόσο, σε σοβαρή ανεπάρκεια μαγνησίου, ελαττώνεται η απελευθέρωση της παραθορμόνης και κατ' επέκταση επηρεάζονται τα επίπεδα του ασβεστίου. Η επίδραση της ανεπάρκειας του μαγνησίου στην οστική πυκνότητα θα μπορούσε να αποδοθεί σε διάφορους πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Αρχικά, τα μειωμένα επίπεδα μαγνησίου ίσως οδηγούν σε μειωμένη μιτογόνο δράση των οστεοβλαστών και επομένως σε μειωμένο οστικό σχηματισμό. Συμπληρωματικά, η ανεπάρκεια μαγνησίου θα μπορούσε να διαταράσσει τη φυσιολογική έκκριση της παραθορμόνης και τα επίπεδα της βιταμίνης D στον ορό. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί, περιλαμβάνουν τη μείωση του παράγοντα IGF-I, την αύξηση των ιντερλευκινών στον ορό, την απορρύθμιση στον άξονα RANKL/RANK/OPG καθώς και την ελαττωματική επιμετάλλωση του ιστού (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009).

2.9.6 Βιταμίνη D

Η μορφή της βιταμίνης D που προσλαμβάνεται από τη διατροφή είναι η χοληκαλσιφερόλη η οποία καλείται επίσης καλσιόλη (Gibney et al., 2015). Τα επίπεδα βιταμίνης D του ορού κάτω από τα οποία εμφανίζεται ανεπάρκεια είναι τα 11 μg/L. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ανεπάρκειας στη βιταμίνη D αποτελούν η παρουσία παχυσαρκίας, η δυσαπορρόφηση, η νεφρική ανεπάρκεια, η περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, η μελάγχρωση του δέρματος, η πρόωρη γέννηση καθώς και η γήρανση (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Η απορρόφηση της βιταμίνης D απαιτεί την παρουσία των μικυλλίων, τα οποία με τη σειρά τους ενσωματώνονται στα χυλομικρά. Το γεγονός αυτό εξηγεί τα μειωμένα επίπεδα της βιταμίνης που εμφανίζονται στα άτομα που ακολουθούν δίαιτες χαμηλές σε λιπίδια. Συμπληρωματικά, αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας φέρουν τα άτομα που ακολουθούν χορτοφαγικές δίαιτες. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D λόγω της μειωμένης έκθεσης στην ακτινοβολία UV εκδηλώνεται πιο συχνά σε βορειότερα κλίματα με χαμηλότερη ηλιοφάνεια και ειδικότερα σε βιομηχανικές περιοχές όπου παρατηρείται αυξημένη ατμοσφαιρική ρύπανση (Gibney et al., 2015). Τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό επιδρούν και στα επίπεδα ασβεστίου και συγκεκριμένα επιφέρουν μείωση στην απορρόφηση του ασβεστίου της δίαιτας (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Η βιταμίνη D συμβάλλει στην

οστεοκλαστογένεση μέσω της παραγωγής του παράγοντα RANKL από τους οστεοβλάστες. Ακόμη, η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D επάγει τη δράση του ενζύμου αλκαλική φωσφατάση καθώς και τη σύνθεση των πρωτεϊνών οστεοποντίνη και οστεοκαλσίνη. Η μέγιστη ασφαλής ποσότητα βιταμίνης D που μπορεί να προσλαμβάνεται καθημερινά ισούται με 10.000 IU, δηλαδή 250 μg. Η τιμή αυτή δεν περιλαμβάνει τα άτομα με προδιάθεση για υπερασβεστιαιμία όπως για παράδειγμα τα άτομα με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό ή οξέωση. Η βιταμίνη D συναντάται φυσικά σε περιορισμένα τρόφιμα και ειδικότερα σε λιπαρά ψάρια, στο βούτυρο, στο συκώτι και τέλος στον κρόκο του αυγού. Παράλληλα, η βιταμίνη D αξιοποιείται από τη βιομηχανία των τροφίμων για τον εμπλουτισμό των παραγόμενων προϊόντων της. Ενδεικτικά τρόφιμα εμπλουτισμένα με βιταμίνη D είναι η μαργαρίνη, το γάλα, τα δημητριακά πρωινού και οι χυμοί. Στο εμπλουτισμένο γάλα, η βιταμίνη D εμφανίζεται ως εργοκαλσιφερόλη (Gibney et al., 2015). Η μέθοδος του εμπλουτισμού των τροφίμων συνεισφέρει στην κάλυψη των ημερήσιων αναγκών του οργανισμού για βιταμίνη D (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009).



Εικόνα 14: Μεταβολικό Μονοπάτι της βιταμίνης D (Carpenter et al., 2017).

2.9.7 Βιταμίνη K

Η βιταμίνη K εμφανίζεται με διάφορες μορφές (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Βιολογική δράση της βιταμίνης K εμφανίζουν η φυλλοκινόνη, οι μενακινόνες και οι συνθετικές ενώσεις μεναδιόνη και διοξική μεναδιόλη. Η φυλλοκινόνη (βιταμίνη K_1) συμμετέχει στην διαδικασία της

φωτοσύνθεσης και για το λόγο αυτό εμφανίζεται σε μεγάλες ποσότητες στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά όπως είναι το σπανάκι, τα λαχανάκια Βρυξελλών και τα κραμβοειδή λαχανικά (Gibney et al., 2015). Η φυλλοκινόνη αξιοποιείται από τη βιομηχανία των τροφίμων κατά την παραγωγή υδρογονωμένων ελαίων από σπορέλαια. Βιταμίνη Κ εντοπίζεται επίσης στο ελαιόλαδο και το σογιέλαιο σε ποσότητα η οποία εξαρτάται από τις συνθήκες συντήρησης και αποθήκευσης αφού είναι τόσο θερμοευαίσθητη όσο και φωτοευαίσθητη. Η μενακινόνη (βιταμίνη K_2) αποτελεί τη βακτηριακή μορφή της βιταμίνης Κ και προσλαμβάνεται από προϊόντα ζύμωσης και το συκώτι. Σε ότι αφορά τη δομή της μενακινόνης, εμφανίζει διαφορετικού μήκους πλάγιες αλυσίδες σε σύγκριση με τη φυλλοκινόνη (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Η εντερική απορρόφηση των μενακινών είναι περιορισμένη. Τα συνθετικά ανάλογα της βιταμίνης Κ μεταβολίζονται σε φυλλοκινόνη (Gibney et al., 2015). Οι συνθετικές μορφές της βιταμίνης Κ εμφανίζουν διπλάσια δραστικότητα σε σύγκριση με το φυσικό ανάλογο της βιταμίνης. Οι καθημερινές ανάγκες του οργανισμού σε βιταμίνη Κ υπολογίζονται 120 μg για τους άνδρες και 90 μg για τις γυναίκες. Η οστεοκαλσίνη, η Gla πρωτεΐνη της θεμέλιας ουσίας (MPG) καθώς και η πρωτεΐνη S που εντοπίζονται στα οστά και στους χόνδρους εξαρτώνται άμεσα από τη βιταμίνη Κ. Η δράση της βιταμίνης Κ σχετίζεται με τη σύνδεση της οστεοκαλσίνης με τους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη. Συμπληρωματικά, η βιταμίνη Κ εμπλέκεται στη ρύθμιση του οστικού μεταβολισμού μέσω της οστεοπροτεγερίνης και της ιντερλευκίνης-6 (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Η χορήγηση αντιπηκτικών όπως η βαρφαρίνη για τη θεραπεία εγκύων γυναικών σχετίζεται με την εμφάνιση οστικών ανωμαλιών στο έμβρυο. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται σύνδρομο εμβρυϊκής βαρφαρίνης και περιλαμβάνει επίσης ανωμαλίες του νευρικού συστήματος εκτός από τις οστικές διαταραχές (Gibney et al., 2015)

2.9.8 Βιταμίνη Α

Η βιταμίνη Α δομικά σχετίζεται με τη ρετινόλη και περιλαμβάνει τις προβιταμίνες Α και τα καροτενοειδή με κύριο εκπρόσωπο το β-καροτένιο (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Αυτούσια βιταμίνη Α εντοπίζεται κυρίως στους εστέρες ρετινόλης και προσλαμβάνεται αποκλειστικά μέσω των τροφίμων ζωικής προέλευσης (Gibney et al., 2015). Πηγές βιταμίνης Α αποτελούν τα πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα, το βούτυρο, το τυρί, τα ιχθυέλαια, τα λιπαρά ψάρια, ο κρόκος του αυγού και το συκώτι (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Το συκώτι αποτελεί την πιο πλούσια πηγή της

βιταμίνης Α (Gibney et al., 2015). Τα καροτενοειδή εντοπίζονται σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης και ειδικότερα στα πράσινα, κόκκινα και κίτρινα φρούτα και λαχανικά όπως το σπανάκι, τα καρότα, τα βερίκοκα και τα ροδάκινα (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Ο οργανισμός εμφανίζει μειωμένη δυνατότητα μεταβολισμού της βιταμίνης Α και για το λόγο αυτό αυξημένη πρόσληψη της βιταμίνης οδηγεί σε τοξικότητα (Gibney et al., 2015). Η υπερβολική διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης Α επιφέρει αρνητικά αποτελέσματα στο μεταβολισμό των οστών. Οι υπερδοσολογίες της βιταμίνης Α σχετίζονται με μειωμένο μήκος των μακρών οστών, πρόωρη σύγκλειση των επιφύσεων, αναστολή της ενδοχόνδριας οστικής ανάπτυξης καθώς και διαταραχή της ισορροπίας της οστικής αναδόμησης (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Τα συμπτώματα από τη χρόνια τοξικότητα της βιταμίνης είναι οι πόνοι στις κλειδώσεις, η πάχυνση των μακρών οστών, η υπερασβεστιαιμία και η οστεοποίηση των μαλακών ιστών (Gibney et al., 2015). Για το λόγο αυτό, κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική η προσεκτική λήψη συμπληρωμάτων διατροφής με ρετινόλη (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Η πλήρης δράση της βιταμίνης Α εκδηλώνεται παρουσία επαρκών επιπέδων βιταμίνης D στον οργανισμό. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην αλληλεπίδραση των δύο υποδοχέων και συγκεκριμένα στον σχηματισμό ετεροδιμερών μεταξύ του υποδοχέα της βιταμίνης Α και του υποδοχέα της βιταμίνης D (Gibney et al., 2015)

2.9.9 Σίδηρος

Ο σίδηρος είναι απαραίτητο συστατικό κατά την παραγωγή του κολλαγόνου καθώς συνεισφέρει στην υδροξυλίωση της λυσίνης και της προλίνης στο μόριο του προκολλαγόνου. Η πρόσληψη σιδήρου σε υψηλές ποσότητες επιδρά αρνητικά στο μεταβολισμό των οστών (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Κατά την παιδική και εφηβική ηλικία, οι ανάγκες του οργανισμού σε σίδηρο για την υποστήριξη της σωματικής αύξησης υπολογίζονται 0,5 mg και σε αυτές προστίθενται οι ημερήσιες απώλειες. Πλούσιες πηγές σιδήρου αποτελούν το κρέας, τα αυγά, τα δημητριακά και ορισμένα λαχανικά. Αντίθετα, το γάλα, τα φρούτα είναι φτωχά σε σίδηρο. Η απορρόφηση του σιδήρου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη μορφή με την οποία εμφανίζεται. Ο αιμικός σίδηρος που συναντάται αποκλειστικά στα ζωικής προέλευσης τρόφιμα απορροφάται πλήρως συγκριτικά με τον μη αιμικό σίδηρο ο οποίος εμφανίζεται τόσο σε φυτικής όσο και σε ζωικής προέλευσης τρόφιμα. Ο μη αιμικός σίδηρος καλείται επίσης σίδηρος ελεύθερος αίμης και η απορρόφηση του επηρεάζεται άμεσα από τη συνολική σύσταση της δίαιτας και συνεπώς από τις αλληλεπιδράσεις του με τα υπόλοιπα θρεπτικά συστατικά (Gibney et al., 2015).

2.9.10 Ψευδάργυρος

Ο ψευδάργυρος επιδρά στα στάδια της οστικής αναδόμησης και συγκεκριμένα επάγει τον οστικό σχηματισμό ενώ αντίθετα αναστέλλει την απορρόφηση του οστού (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Η βαριά ανεπάρκεια ψευδαργύρου σχετίζεται με καθυστέρηση της ανάπτυξης και σκελετική ανωριμότητα όμως η εμφάνισης της είναι σπάνια. Η συμπληρωματική χορήγηση ψευδαργύρου ενεργοποιεί τη σωματική αύξηση τόσο στα βρέφη όσο και στα παιδιά. Πηγές ψευδαργύρου με αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα αποτελούν το κρέας, το συκώτι, τα θαλασσινά και ιδιαίτερα τα στρείδια. Στα τρόφιμα φυτικής προέλευσης, η βιοδιαθεσιμότητα του ψευδαργύρου εμφανίζεται μειωμένη καθώς οι αυξημένες συγκεντρώσεις φυτικού οξέος αναστέλλουν την απορρόφηση του. Ο ψευδάργυρος εντοπίζεται στο εξωτερικό τμήμα του καρπού στα δημητριακά και συνεπώς η περιεκτικότητα του εξαρτάται από το βαθμό επεξεργασίας των δημητριακών (Gibney et al., 2015).

2.9.11 Χαλκός

Ο χαλκός αποτελεί συστατικό των ενζύμων, των συμπαραγόντων και των πρωτεϊνών που συμμετέχουν στον οστικό μεταβολισμό όπως για παράδειγμα η οξειδάση της λυσίνης και η υπεροξειδική δισμουτάση (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Κλινικά συμπτώματα ανεπάρκειας χαλκού αναπτύσσονται σπάνια. Ωστόσο, τα βρέφη παρουσιάζουν αυξημένη επιρρέπεια στην εμφάνιση τους. Η έλλειψη χαλκού οδηγεί σε διαταραχή της ανάπτυξης και καθιστά αυξημενη την πιθανότητα εμφάνισης καταγμάτων. Τρόφιμα πλούσια σε χαλκό αποτελούν τα εντόσθια, τα θαλασσινά, τα όσπρια, οι ξηροί καρποί, τα δημητριακά ολικής άλεσης, οι σπόροι και τέλος η σοκολάτα. Σε αντίθεση, το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα αποτελούν φτωχές πηγές χαλκού. Το γεγονός αυτό εξηγεί την εκδήλωση ανεπάρκειας σε βρέφη τα οποία σιτίζονται αποκλειστικά με αγελαδινό γάλα (Gibney et al., 2015).

2.9.12 Φθόριο

Η λειτουργία του φθορίου αφορά την κρυσταλλική δομή των οστών. Τα ιόντα φθορίου καταλαμβάνουν τις θέσεις των ιόντων του υδροξυλίου σχηματίζοντας φθοριοαπατίτη στους οστικούς κρυστάλλους. Η παρουσία του φθορίου σε υψηλά επίπεδα ενεργοποιεί τον οστικό σχηματισμό. (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Η τοξίκωση του σκελετού από το φθόριο εξαρτάται τόσο από τα επίπεδα πρόσληψης όσο και από τη διάρκεια της έκθεσης. Μετά την ηλικία των 8 ετών, η μέγιστη ασφαλής πρόσληψη φθορίου ανέρχεται στα 10 mg ημερησίως. Το φθόριο απαντάται στα περισσότερα τρόφιμα σε ποσότητα μικρότερη των 0,05 mg ανά 100 γραμμάρια τροφίμου. Το φθόριο εντοπίζεται κυρίως στο νερό και συνεπώς εμφανίζεται σε ροφήματα και βρεφικά γάλατα που έχουν παρασκευαστεί με φθοριωμένο νερό. Τέλος, ορισμένα ψάρια αποτελούν πηγή φθορίου (Gibney et al., 2015).

Κεφάλαιο 3 : Οστικές Διαταραχές

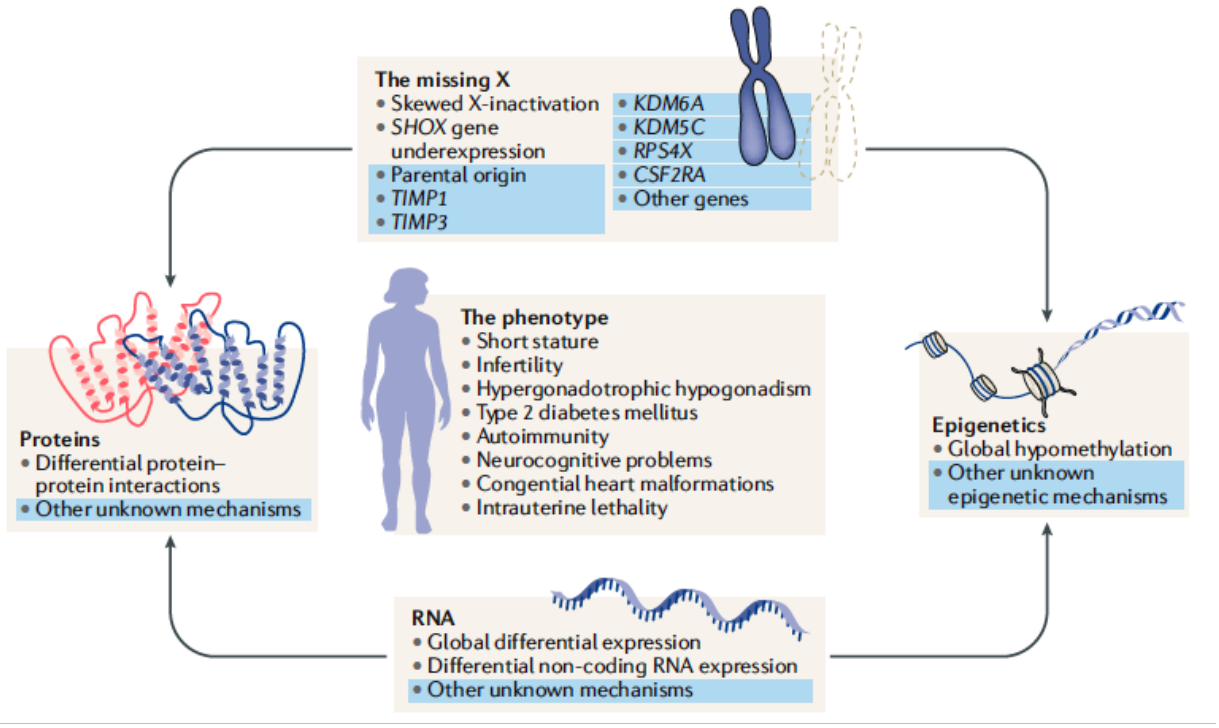
Πρωτογενείς Διαταραχές του Οστίτη Ιστού

Κλινικά Ορισμένα Σύνδρομα

3.1 Σύνδρομο Turner (T.S)

Το σύνδρομο Turner (T.S) αποτελεί μία διαταραχή της ανάπτυξης του φύλου η οποία οφείλεται σε μη διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων Χ κατά τη μείωση. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα άτομα με σύνδρομο Turner φέρουν 45 μόνο χρωμοσώματα και ένα χρωμόσωμα Χ (45,Χ) (Klug et al., 2019). Το T.S εμφανίζεται με συχνότητα 50 ανά 100.000 γυναίκες παγκοσμίως (Gravholt et al., 2019). Βασικό κοινό χαρακτηριστικό στο σύνδρομο Turner είναι το χαμηλό ανάστημα το οποίο υπολογίζεται περίπου 142-147 εκατοστά (Kosteria & Kanaka-Gantenbein, 2018). Το γνώρισμα αυτό αποδίδεται στην καθυστερημένη αύξηση των άκρων καθώς η δράση των στεροειδών των γονάδων είναι ελλιπής. Σχετικά με τα σκελετικά προβλήματα, τα πάσχοντα άτομα εμφανίζουν τοπικές περιοχές οστικής αραίωσης στα μηριαία οστά, στους αγκώνες καθώς και στα άνω και κάτω άκρα. Η οστεοπόρωση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστικών καταγμάτων και άλλων οστικών διαταραχών όπως για παράδειγμα η καθίζηση της σπονδυλικής στήλης. Συμπληρωματικά, η παρουσία ιδιομορφιών σε οστά όπως το μετακάρπιο καθώς και η παρουσία βλαισού αγκώνα και γονάτου αποτελούν συχνά ευρήματα του συνδρόμου. Συνολικά, τα πάσχοντα άτομα εμφανίζουν μικρό μέγεθος των οστών το οποίο οφείλεται στην καθυστέρηση της ωρίμανσης του οστίτη ιστού (Φράγκου, 2018). Η θεραπεία του T.S απαιτεί τη συνεργασία μιας διεπιστημονικής ομάδας διότι εκτός από τον οστίτη ιστό προσβάλλεται το ενδοκρινικό, το καρδιαγγειακό και το γαστρεντερικό σύστημα αλλά και το ήπαρ και οι νεφροί. Όσον αφορά τη σύσταση του σώματος, τα άτομα με T.S φέρουν συχνά αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος και αυξημένο ολικό και σπλαχνικό λίπος (Gravholt et al., 2019). Η φαρμακευτική χορήγηση GH και στεροειδών ορμονών του φύλου για τη θεραπεία του συνδρόμου βελτιώνει τη σύσταση σώματος (Ferguson-Smith, 2013). Ειδικότερα, μειώνονται τα επίπεδα του σπλαχνικού λίπους, αυξάνεται η μυϊκή μάζα και βελτιώνεται η οστική

πυκνότητα. Συνολικά, η θεραπεία επιδρά θετικά στη φυσική κατάσταση των ατόμων με σύνδρομο Turner (Gravholt et al., 2019).



Εικόνα 15: Ο φαινότυπος του Συνδρόμου Turner (Gravholt et al., 2019).

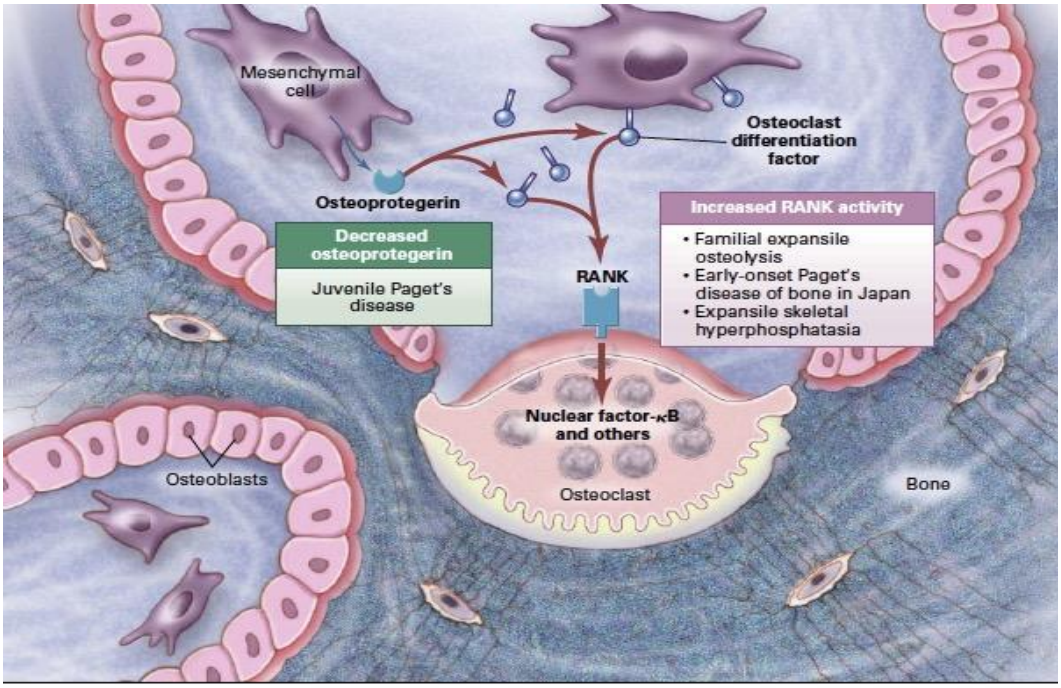
3.2 Σύνδρομο Prader-Willi (PWS)

Το σύνδρομο Prader-Willi (PWS) συνιστά μία σπάνια πολυσυστηματική γενετική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται ως η πιο γνωστή γενετική αιτία για την εκδήλωση παιδικής παχυσαρκίας. Το PWS κληρονομείται με φυλοσύνδετο χαρακτήρα και συνήθως μεταβιβάζεται στο παιδί από τον πατέρα (Butler et al., 2019). Η εκδήλωση του PWS αποδίδεται σε ελλιπή καταγραφή του γενετικού κώδικα στη χρωμοσωμική περιοχή 15q11-q13 (Cassidy et al., 2012). Ο επιπολασμός του συνδρόμου εκτιμάται ότι είναι μεταξύ στις 1 στις 10.000 και 1 στις 20.000 γεννήσεις παγκοσμίως, αν και φαίνεται να εμφανίζεται πιο συχνά στους Καυκάσιους. Οι κλινικές εκδηλώσεις του PWS αφορούν διάφορα συστήματα οργάνων (αναπνευστικό, μυοσκελετικό, ενδοκρινικό, αναπαραγωγικό κ.α) και

διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία (Abdilla et al., 2017). Η υποκείμενη παθοφυσιολογία οφείλεται κυρίως στην έλλειψη της αυξητικής ορμόνης και της διαταραχής του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης (Heksch et al., 2017). Τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου περιλαμβάνουν τη σοβαρή βρεφική υποτονία και την υπερφαγία η οποία οδηγεί σε παχυσαρκία. Ακόμη, τα παιδιά αυτά παρουσιάζουν καθυστερημένη ανάπτυξη και κοντό ανάστημα με μικρότερα άκρα. Συμπληρωματικά, το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από προβλήματα μάθησης και συμπεριφοράς (Butler et al., 2019). Στους πρώτους μήνες της ζωής, η θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση GH ενώ αργότερα κατά την εφηβεία περιλαμβάνει και στεροειδή του φύλου. Η θεραπεία έχει πολλές ευεργετικές επιδράσεις στη σύσταση του σώματος. Πιο συγκεκριμένα, μειώνεται η μάζα του λιπώδους ιστού και αυξάνεται η μυϊκή μάζα. Συνολικά, βελτιώνονται οι κινητικές δεξιότητες και η δραστηριότητα των παιδιών με PWS. Κατά την παιδική ηλικία, κρίνεται αναγκαίο ο Δείκτης Μάζας Σώματος να μην ξεπεράσει τα 30 kg/m^2. Για το σκοπό αυτό, η διαιτητική πρόσληψη θα πρέπει να περιορίζεται στις ημερήσιες ενεργειακές ανάγκες των παιδιών. Οι φροντιστές των παιδιών χρειάζεται να λαμβάνουν τα απαραίτητα μέτρα ώστε να αποτρέψουν τα υπερφαγικά επεισόδια. Ενδεικτικά, συστήνεται να κλειδώνουν τα ντουλάπια, το ψυγείο ή ακόμη και την κουζίνα στο σύνολο της (Abdilla et al., 2017). Ο επιπολασμός υπερβαρότητας και παχυσαρκίας στα παιδιά που πάσχουν από PWS υπολογίζεται περίπου 82-98%. Ο ακριβής μηχανισμός ανάπτυξης παχυσαρκίας δεν είναι πλήρως κατανοητός μέχρι σήμερα (Muscogiuri et al., 2019). Οι κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στο PWS αποτελούν η παχυσαρκία και τα επεισόδια υπερφαγίας. Το ποσοστό θνησιμότητας για το PWS υπολογίζεται περίπου 3% το χρόνο (Butler et al., 2019).

3.3 Νεανική Νόσος Paget (JPD)

Η νεανική νόσος Paget (JPD) συνιστά μία σπάνια μεταβολική διαταραχή των οστών η οποία οφείλεται κυρίως σε μεταλλάξεις του γονιδίου TNFRSF11B, το οποίο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της οστεοπροτεγερίνης (Polyzos et al., 2018). Η απουσία της οστεοπροτεγερίνης επιφέρει μία γενικευμένη και εξαιρετικά γρήγορη αναδόμηση των οστών. Ο ρυθμός της οστικής αναδόμησης εμφανίζεται έως και 20 φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με το φυσιολογικό ρυθμό. Αποτελεσματικά, αυξάνεται η διεργασία του οστικού σχηματισμού ενώ το νεοσχηματιζόμενο οστό παρουσιάζει ποιοτικές αλλοιώσεις. Πιο συγκεκριμένα, ο νέος σκελετός εμφανίζεται δομικά αδύναμος με πλουσιότερο αγγειακό δίκτυο (Indumathi et al., 2009).



Εικόνα 16: Παθογένεση της Νεανικής Νόσου Paget (Whyte et al., 2002).

Η JPD εμφανίζεται κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία (Cundy et al., 2005). Η νόσος κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και συνεπώς εμφανίζεται συχνότερα σε περιοχές όπου παρατηρείται το φαινόμενο της αιμομιξίας (Whyte et al., 2002). Τα επιδημιολογικά δεδομένα δεν επαρκούν για τον ακριβή προσδιορισμό του επιπολασμού της JPD ενώ παγκοσμίως έχουν καταγραφεί 80 περιστατικά της νόσου. Σύμφωνα με την υπόθεση ότι το ¼ των περιστατικών καταγράφονται, ο επιπολασμός της JPD μπορεί να εκτιμηθεί σε λιγότερο από 1 ανά 10.000.000 (Polyzos et al., 2018). Τα συμπτώματα είναι εμφανή από την αρχή της βρεφικής ηλικίας με τη σοβαρότητα της νόσου να αυξάνεται κατά την εφηβεία (Ralston, 2008). Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων σχετίζεται με το είδος της μετάλλαξης στο υπεύθυνο γονίδιο. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει καθυστέρηση της ανάπτυξης και αδυναμία κατά το βάδισμα . Οι ασθενείς με JPD εμφανίζουν οστικές παραμορφώσεις και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης οστικών καταγμάτων. Οι σκελετικές παραμορφώσεις και τα κατάγματα εξηγούν το μικρό ανάστημα των ασθενών ενώ παράλληλα σχετίζονται με χρόνιο πόνο (Polyzos et al., 2018). Η νοσηρότητα της JPD είναι ιδιαίτερα σοβαρή και η πλειοψηφία των παιδιών που παραμένουν χωρίς θεραπεία εξαρτώνται από αναπηρικό αμαξίδιο από την ηλικία των 15 ετών (Indumathi et al., 2009). Οι εξωσκελετικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν την απώλεια της ακοής, την αμφιβληστροπάθεια καθώς και την ασβεστοποίηση των αγγείων (Polyzos et al., 2018). Η διάγνωση της JPD βασίζεται στα υψηλά επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης και στα ακτινολογικά ευρήματα (Indumathi et al., 2009). Η

φαρμακολογική θεραπεία της νόσου περιλαμβάνει τη χορήγηση καλσιτονίνης και διφωσφονικών αναλογών, αν και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της δράσης τους παραμένουν άγνωστα (Cundy et al., 2005). Για την καλύτερη διαχείριση της νόσου, συστήνεται η τήρηση ενός ισορροπημένου διαιτητικού προτύπου με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου, βιταμίνης D και η ένταξη της φυσικής δραστηριότητας εφόσον αυτό είναι εφικτό (Polyzos et al., 2018).

Σκελετική Δυσπλασία

3.4 Αχονδροπλασία

Η αχονδροπλασία αποτελεί την πιο κοινή σκελετική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία κοντού αναστήματος (Horton et al., 2007). Ο επιπολασμός της νόσου είναι 1 στις 26.000-28.000 γεννήσεις (Pereira, 2019). Η αχονδροπλασία κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα και οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί τον παράγοντα FGFR-23 (Baujat et al., 2008). Σε 80% των προσβεβλημένων παιδιών, η αχονδροπλασία αποδίδεται σε de novo μετάλλαξη του γονιδίου (Pereira, 2019). Αποτελεσματικά, αναστέλλεται ο πολλαπλασιασμός των χονδροκυττάρων και κατ' επέκταση η αύξηση των μακρών οστών. Το μήκος γέννησης του βρέφους δύναται να είναι φυσιολογικό καθώς η καθυστέρηση της ανάπτυξης εμφανίζεται αργότερα. Κατά την ενηλικίωση, το μέσο ύψος στους άνδρες υπολογίζεται περίπου 130 cm ενώ για τις γυναίκες 125 cm (Pauli, 2019). Σε ποσοστό 90-95% των περιπτώσεων, τα κλινικά χαρακτηριστικά της αχονδροπλασίας περιλαμβάνουν επίσης το μικρό μέγεθος των άκρων και των δακτύλων, το προεξέχον μέτωπο και την κύφωση. Παράλληλα, οι οστικές παραμορφώσεις που παρατηρούνται δυσχεραίνουν την ικανότητα του βαδίσματος (Pereira, 2019). Η διάγνωση της αχονδροπλασίας είναι πιο συχνή και ακριβής κατά την προγεννητική περίοδο σε σύγκριση με την πρώιμη βρεφική ηλικία. Η έγκαιρη διάγνωση κρίνεται απαραίτητη για την πρόληψη των επιπλοκών της νόσου (Pauli, 2019). Η συστηματική παρακολούθηση της περιφέρειας της κεφαλής κρίνεται απαραίτητη κατά τα δύο πρώτα έτη της ζωής καθώς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης υδροκέφαλου. Κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία, οι επιπλοκές της νόσου περιλαμβάνουν την αποφρακτική υπνική άπνοια και τις περιοριστικές πνευμονοπάθειες. Το προσδόκιμο ζωής στην πλειοψηφία των ατόμων με αχονδροπλασία δεν διαφέρει σημαντικά από του γενικού πληθυσμού. Παράλληλα, στα άτομα αυτά ο κίνδυνος πρόωρου θανάτου κατά την παιδική ηλικία φαίνεται να μειώνεται χάρη στην έγκαιρη αναγνώριση και διαχείριση των επιπλοκών. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει κάποια αποτελεσματική θεραπεία για την αναπλήρωση της ανάπτυξης στα πάσχοντα άτομα (Pauli, 2019). Η ορθοπεδική συμβουλευτική συμβάλλει στη διαχείριση του χρόνιου πόνου. Η αποφυγή αθλημάτων με σωματική επαφή συστήνεται στα παιδιά με αχονδροπλασία εξαιτίας της στένωσης στους σπονδύλους του αυχένα. Αντίθετα, ατομικές δραστηριότητες όπως η κολύμβηση και η ποδηλασία είναι προτιμότερες και σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο εκδήλωσης νευρολογικών επιπλοκών (Pereira, 2019). Συμπληρωματικά, η αχονδροπλασία σχετίζεται με ισχυρή προδιάθεση για την εμφάνιση

παχυσαρκίας, η αντιμετώπιση της οποίας απαιτεί τη συνεργασία μιας διεπιστημονικής ομάδας. Το κοινωνικό στίγμα των παιδιών με αχονδροπλασία εντείνει το πρόβλημα καθώς συμβάλλει στην υπερβολική θερμιδική πρόσληψη και στην αποφυγή της σωματικής άσκησης (Saint-Laurent et al., 2019).

3.5 Ατελής Οστεογένεση

Η Ατελής Οστεογένεση (ΑΟ) καλείται επίσης νόσος των εύθραυστων οστών και αποτελεί μία ετερογενή ομάδα κληρονομούμενων διαταραχών του συνδετικού ιστού οι οποίες διαφέρουν φαινοτυπικά και μοριακά (Palomo et al., 2017). Αυτή η γενικευμένη διαταραχή του συνδετικού ιστού εκδηλώνεται με συμπτώματα στον οστίτη ιστό. Στην ΑΟ η ευθραυστότητα των οστών οδηγεί σε ελλειμματική ανάπτυξη (Forlino & Marini, 2016). Κατά την περίοδο της σκελετικής ανάπτυξης, τα παιδιά εμφανίζουν απώλεια του ιστού και ανεπαρκή μέγιστη οστική μάζα. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει κατάγματα από ήπιους τραυματισμούς, παραμορφώσεις των μακρών οστών, μακροκεφαλία, τριγωνικό προσωπείο, ατελή οδοντινογένεση, σκολίωση ή κύφωση, υπερελαστικότητα των αρθρώσεων, κυανό σκληρό χιτώνα των οφθαλμών και απώλεια ακοής (Παπαφυλακτού, 2018). Στις ακτινογραφίες απεικονίζεται μία γενικευμένη οστεοπενία (Forlino & Marini, 2016). Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα, η ΑΟ εμφανίζεται περίπου 1 στις 10.000 με 20.000 γεννήσεις. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων ποικίλει από ελαφρά αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καταγμάτων έως το θάνατο κατά την περιγεννητική περίοδο. Το 1979 προτάθηκε από τον Sillence και τους συνεργάτες του, η ταξινόμηση των διαταραχών σε τέσσερις φαινοτυπικές κατηγορίες βάσει της σοβαρότητας των συμπτωμάτων και σύμφωνα με τα κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα. Με το πέρασμα των χρόνων, έχουν προστεθεί και άλλοι τύποι της ΑΟ οι οποίοι βασίζονται σε ειδικά φαινοτυπικά κριτήρια καθώς και στην πρόοδο της γενετικής (Forlino & Marini, 2016). Η κυρίαρχη αιτία εμφάνισης ΑΟ είναι οι μεταλλάξεις σε δύο γονίδια τα οποία κωδικοποιούν το κολλαγόνο τύπου Ι (COL1A1 ή COL1A2) (Rossi et al., 2019). Οι μεταλλάξεις είτε κληρονομούνται από προσβεβλημένο γονέα με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο είτε εμφανίζονται de novo. Η ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία της ευθραυστότητας των οστών στα παιδιά με ΑΟ (Drake et al., 2008). Τα διφωσφονικά επιφέρουν αύξηση της οστικής πυκνότητας των οστών και μειώνουν την επίπτωση των καταγμάτων. Η δράση τους περιλαμβάνει την ενεργοποίηση της οστικής αναδόμησης. Η θεραπεία με διφωσφονικά θεωρείται καλά ανεκτή. Η ενδοφλέβια χορήγησή τους επιφέρει αντιδραστική υπασβεστιαιμία

αμέσως μετά την έγχυση. Η μείωση των επιπέδων του ασβεστίου είναι παροδική για τους ασθενείς με επάρκεια αποθεμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D (Forlino & Marini, 2016). Αντίθετα, η απορρόφηση των διφωσφονικών όταν χορηγούνται per os υπολογίζεται μικρότερη από το 5% της χορηγούμενης δόσης. Η βιοδιαθεσιμότητα των per os σκευασμάτων μειώνεται τόσο με τη λήψη τροφής όσο και με τη παρουσία του σιδήρου και του ασβεστίου. Για το σκοπό αυτό, συστήνεται η λήψη τους να γίνεται το πρωί, 30-60 λεπτά πριν την έναρξη του γεύματος και με άφθονο νερό (Παπαφυλακτού, 2018). Η διεπιστημονική φροντίδα περιλαμβάνει την ορθοπεδική παρακολούθηση, τη φυσική αποκατάσταση, τη διατροφική συμβουλευτική και την οδοντική φροντίδα. Η μειωμένη μυϊκή δύναμη των ατόμων με ΑΟ σχετίζεται με καθυστερημένη κινητική λειτουργία, κόπωση και αυξημένη δυσκολία στη φυσική δραστηριότητα. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την παρουσία των καταγμάτων και τις οστικές παραμορφώσεις συνεισφέρει στην περιορισμένη κινητικότητα του ασθενούς (Palomo et al., 2017). Αποτελεσματικά, η μειωμένη κινητικότητα οδηγεί σε δευτερογενή αύξηση του σωματικού βάρους (Παπαφυλακτού, 2018). Η παρουσία του φυσικοθεραπευτή κρίνεται απαραίτητη για τη φυσική αποκατάσταση των ατόμων και τη διατήρηση των κινητικών λειτουργιών όπως το περπάτημα. Τα άτομα που πάσχουν από ΑΟ ήπιου τύπου έχουν αυξημένη ανεξαρτησία αλλά συστήνεται να αποφεύγουν τα αθλήματα που περιλαμβάνουν σωματική επαφή (Forlino & Marini, 2016).

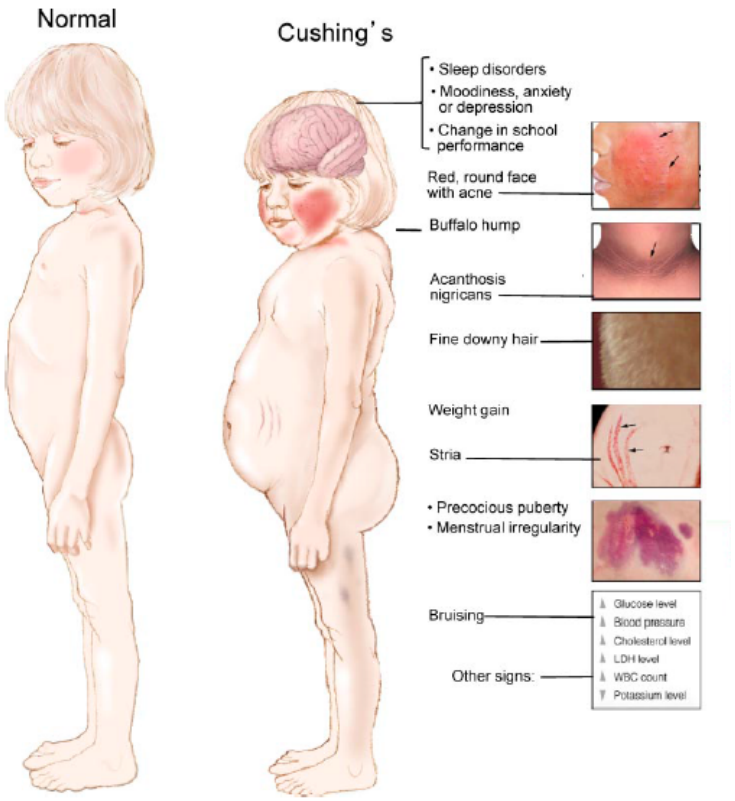
Δευτερογενείς Διαταραχές του Οστίτη Ιστού

Ενδοκρινικές Διαταραχές

3.6 Σύνδρομο Cushing (Σ.C)

Κατά την παιδική ηλικία, το ενδογενές σύνδρομο Cushing αποτελεί μία σπάνια διαταραχή πολλαπλών συστημάτων που οφείλεται στην υπερπαραγωγή της γλυκοκορτικοειδούς ορμόνης κορτιζόλη. Η εμφάνιση του συνδρόμου σε νεανική ηλικία αποδίδεται κυρίως στην εξωγενή χορήγηση των γλυκοκορτικοειδών (Stratakis, 2018). Τα κορτικοστεροειδή αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής σε πλήθος παιδιατρικών διαταραχών όπως για παράδειγμα το άσθμα και η ατοπική δερματίτιδα (Klein et al., 2014). Στο γενικό πληθυσμό, εμφανίζονται 2-5 νέα περιστατικά ανά 1.000.000 ετησίως. Η αναλογία ανάμεσα στις γυναίκες και τους άνδρες είναι 9/1 (Magiakou & Chrousos, 2002). Οι περιπτώσεις που αφορούν παιδιά και εφήβους αποτελούν μόλις το 10% των νέων περιστατικών. Η νόσος Cushing (Cushing Disease) προκύπτει από την υπερπαραγωγή της ACTH από κάποιο αδένωμα της υπόφυσης το οποίο με τη σειρά του επάγει την υπερέκκριση της κορτιζόλης από τον φλοιό των επινεφριδίων (Keil, 2013). Σπανιότερα, οφείλεται σε όγκους στην περιοχή των επινεφριδίων ή έκτοπους όγκους που εκκρίνουν CRH ή ACTH (Stratakis, 2018). Σε ποσοστό περίπου 75-90% των περιπτώσεων του Σ.C. οφείλονται στην νόσο Cushing και αφορούν παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 6 ετών (Stratakis, 2018). Στους παιδιατρικούς ασθενείς, το Σ.C μπορεί να χωριστεί σε δύο διαφορετικές κατηγορίες: α) εξαρτώμενο από την ACTH (85%) και β) μη εξαρτώμενο από την ACTH (15%) (Magiakou & Chrousos, 2002). Το πρώτο βήμα για τη διάγνωση του Σ.C είναι η επιβεβαίωση της υπερκορτιζολαιμίας. Ο ακριβής προσδιορισμός του παθολογικού μηχανισμού κρίνεται απαραίτητος για την εφαρμογή της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης. Στη νόσο Cushing, η χειρουργική εκτομή του όγκου αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής (Stratakis, 2018). Η κλινική εικόνα του συνδρόμου, σχεδόν στο 90% των περιπτώσεων, περιλαμβάνει την ελλιπή αύξηση του ύψους σε συνδυασμό με το υπερβάλλον σωματικό βάρος (Klein et al., 2014). Η παχυσαρκία στην περιοχή του κορμού συνοδεύεται από χαρακτηριστικά όπως το σεληνοειδές προσωπείο, οι διαταραχές στον εμμηνορρυσιακό κύκλο, η ακμή, η υπερτρίχωση κ.α. Η παρατεταμένη έκθεση του οργανισμού στα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης σχετίζεται με την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου, αντίστασης στην ινσουλίνη, υπέρτασης και

άλλων καρδιαγγειακών διαταραχών τα οποία μπορεί να παραμένουν και μετά το πέρας της θεραπείας. (Magiakou & Chrousos, 2002). Η οστεοπενία είναι συνήθως υποκλινική και διαφεύγει της διάγνωσης. Εντούτοις, η οστική πυκνότητα ανακτάται μετά το πέρας της θεραπείας του Σ.C. (Klein et al., 2014). Άλλα συμπτώματα του συνδρόμου είναι η αυξημένη κόπωση και αδυναμία αλλά και οι μεταβολές στην ψυχική υγεία (Stratakis, 2018).



Εικόνα 17: Κλινικά σημεία στο σύνδρομο Cushing (Keil, 2013).

Η θεραπεία αποσκοπεί στη βελτιστοποίηση της σωματικής αύξησης, της σεξουαλικής ανάπτυξης αλλά και στη διόρθωση της σύστασης του σώματος. Συγχρόνως, αποσκοπεί στη προώθηση της νοητικής ωρίμανσης καθώς και της συνολικής ψυχολογίας του ατόμου (Stratakis, 2018). Τέλος, η ιδανική θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει τη διόρθωση της υπερκορτιζολαιμίας χωρίς τη μακροπρόθεσμη εξάρτηση από την ορμονική θεραπεία (Magiakou & Chrousos, 2002).

3.7 Υποθυρεοειδισμός

Ο υποθυρεοειδισμός χαρακτηρίζεται από την ανεπαρκή παραγωγή των θυρεοειδών ορμονών από τον θυρεοειδή αδένα και συνιστά μία κοινή ενδοκρινική διαταραχή κατά την παιδική ηλικία. Οι πιο κοινές μορφές του σε χώρες με επάρκεια ιωδίου αποτελούν ο συγγενής υποθυρεοειδισμός και η θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Παγκοσμίως, ο συγγενής υποθυρεοειδισμός εμφανίζεται περίπου σε 1 ανά 1.500-4.000 γεννήσεις ενώ η αναλογία ανάμεσα στα κορίτσια και τα αγόρια είναι 2/1 (Diaz & Lipman Diaz, 2014). Η αυτοάνοση μορφή του (θυρεοειδίτιδα Hashimoto) αποτελεί την πιο κοινή αιτία για την εκδήλωση του υποθυρεοειδισμού και εμφανίζεται σε ποσοστό 1-2% (Hanley et al., 2016). Κατά την πρώιμη παιδική ηλικία, η αναλογία ανάμεσα στα κορίτσια και τα αγόρια είναι 3/1 ενώ κατά την περίοδο της εφηβείας είναι 7/1 (Leung & Leung, 2019). Αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θυρεοειδίτιδας Hashimoto φέρουν τα άτομα με σύνδρομο Turner και τα άτομα με σύνδρομο Down (Hanley et al., 2016). Η διάγνωση της νόσου προκύπτει σύμφωνα με τα βιοχημικά ευρήματα. Ειδικότερα, παρουσιάζονται χαμηλά επίπεδα ελεύθερης T4 και υψηλά επίπεδα TSH στον ορό (Wassner, 2017). Τα βρέφη με συγγενή υποθυρεοειδισμό δεν εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα κατά τη γέννηση σε ποσοστό 95% (Leung & Leung, 2019). Το γεγονός αυτό αποδίδεται στη συνεισφορά των θυρεοειδών ορμονών της μητέρας για τη σωματική αύξηση του εμβρύου κατά την ενδομήτρια ζωή (Diaz & Lipman Diaz, 2014). Η κλινική εικόνα των παιδιών με συγγενή υποθυρεοειδισμό περιλαμβάνει τη φτωχή σωματική αύξηση, την καθυστέρηση της ανάπτυξης και τέλος τη νοητική υστέρηση. Ακόμη, τα συγκεκριμένα άτομα έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας, μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακών επιπλοκών μελλοντικά (Leung & Leung, 2019). Τα συμπτώματα του υποθυρεοειδισμού που αποκτάται σε μεγαλύτερη ηλικία περιλαμβάνουν ακόμη την κόπωση, τη δυσανοχή στο κρύο, τη δυσκοιλιότητα, το αυξημένο σωματικό βάρος, την ξηροδερμία, τη βραδυκαρδία και το διαταραγμένο εμμηνορρυσιακό κύκλο στα κορίτσια (Foley, 2015). Σε περίπτωση διαφυγής της διάγνωσης, η ανάπτυξη του ατόμου είναι ελλιπής ενώ ακόμη η μέγιστη οστική μάζα είναι σημαντικά μικρότερη από τη γενετικά προκαθορισμένη (Hanley et al., 2016). Υποκλινική μορφή της νόσου συναντάται πιο συχνά στα παχύσαρκα παιδιά. Στο συγγενή υποθυρεοειδισμό, η θεραπεία πρέπει να ξεκινά αμέσως μετά τη διάγνωση και ιδανικά εντός των δύο πρώτων εβδομάδων ζωής. Η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει τη χορήγηση λεβοθυροξίνης για την αποκατάσταση των φυσιολογικών επιπέδων των θυρεοειδών ορμονών στο αίμα με σκοπό τη φυσιολογική σωματική και νευρογνωσιακή ανάπτυξη (Diaz & Lipman Diaz, 2014). Η έναρξη της ορμονικής θεραπείας 5 χρόνια πριν την έναρξη της εφηβείας σχετίζεται με τελικό ύψος ενήλικα κοντά στο γενετικά προκαθορισμένο Τα προγράμματα νεογνικού ελέγχου συνεισφέρουν στην έγκαιρη διάγνωση της νόσου και στην πρόληψη της εμφάνισης των διαταραχών (Leung & Leung, 2019).

3.8 Υπερπαραθυρεοειδισμός

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός αποτελεί μία παθολογική κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλές συγκεντρώσεις παραθυρεοειδούς ορμόνης οι οποίες επάγουν την αύξηση της οστικής απορρόφησης. Ο πρωτογενής υπερπαραθυρεοειδισμός (PHPT) περιλαμβάνει την αυτόνομη έκκριση της παραθυρεοειδούς ορμόνης από τους παραθυρεοειδείς αδένες και την ταυτόχρονη έλλειψη αρνητικής ανατροφοδότησης από τα παθολογικά υψηλά επίπεδα ασβεστίου στον ορό. Ο δευτερογενής υπερπαραθυρεοειδισμός χαρακτηρίζεται από την αντισταθμιστική υπερπλασία των κύριων κυττάρων του αδένα ως απόκριση στα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στην κυκλοφορία του αίματος. Η κύρια αιτία του δευτερογενούς υπερπαραθυρεοειδισμού είναι η χρόνια νεφρική νόσος και η νεφρική ανεπάρκεια. Ο δευτερογενής υπερπαραθυρεοειδισμός μπορεί να οφείλεται επίσης σε ανεπάρκεια βιταμίνης D και στη διατροφική έλλειψη του ασβεστίου (Chang et al., 2016). Ο πρωτογενής υπερπαραθυρεοειδισμός αποτελεί μία σπάνια ασθένεια στον παιδικό και εφηβικό πληθυσμό. Η συχνότητα εμφάνισης του PHPT υπολογίζεται 2-5 περιστατικά ανά 100.000 σε αντίθεση με τον ενήλικο πληθυσμό όπου η συχνότητα είναι 1 ανά 500-2.000 (Lo & Tebben, 2016). Ο PHPT δύναται να εμφανιστεί τις πρώτες μέρες της ζωής και ονομάζεται σοβαρός νεογνικός υπερπαραθυρεοειδισμός (NSHPT). Ο NSHPT σχετίζεται με έντονη μεταβολική νόσο των οστών και υπερασβεστιαιμία η οποία κρίνεται απειλητική για τη ζωή (> 20 mg/dL). Κατά τη βρεφική ηλικία, τα κλινικά χαρακτηριστικά του NSHPT περιλαμβάνουν την υποτονία, την αποτυχία της ανάπτυξης του σκελετού και την αναπνευστική δυσχέρεια. Η εμφάνιση του PHPT κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής είναι σπάνια. Η παρουσία του PHPT στα παιδιά αποδίδεται σε αδενώματα του παραθυρεοειδή αδένα, στη νόσο πολλαπλών αδένων (MGD) και σε καρκινώματα του παραθυρεοειδή αδένα. Η διάχυτη υπερπλασία του αδένα ή τα πολλαπλά αδενώματα είναι συχνότερα ευρήματα συγκριτικά με τα μονήρη αδενώματα. Η MGD κατά την παιδική ηλικία οφείλεται σε κληρονομικές οικογενειακές διαταραχές μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται η πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 1 (MEN 1) ή τύπου 2α (MEN 2α) και ο οικογενής απομονωμένος υπερπαραθυρεοειδισμός (Belcher et al., 2013). Η διάγνωση του PHPT βασίζεται στα βιοχημικά χαρακτηριστικά και συγκεκριμένα στις τιμές της παραθορμόνης και του ασβεστίου. Πιο συγκεκριμένα, εντοπίζονται αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης και ασβεστίου στον ορό. Η κλινική

εικόνα του PHPT περιλαμβάνει συμπτώματα υπερασβεστιαιμίας και συνοδές διαταραχές του σκελετού όπως η μειωμένη οστική πυκνότητα, ο αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης οστικών καταγμάτων και σπανιότερα ινώδη κυστική οστεΐτιδα. Ακόμη, άλλα συμπτώματα της νόσου αφορούν το σχηματισμό νεφρικών λίθων, το κοιλιακό άλγος, την πολυουρία και τις μεταβολές στην ψυχική υγεία. Η χειρουργική επέμβαση αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής για τη διαχείριση της νόσου. Ωστόσο, η ολική αφαίρεση των διευρυμένων παραθυρεοειδών αδένων οδηγεί στην εμφάνιση υποπαραθυρεοειδισμού. Συμπληρωματικά, τα παιδιά φέρουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης μετεγχειρητικών επιπλοκών όπως είναι η οξεία υπασβεστιαιμία και το σύνδρομο πεινασμένων οστών. Τέλος, ένα μικρό ποσοστό (2%) των ασθενών παρουσιάζει εμμένουσα υπο ή υπερασβεστιαιμία (Roizen & Levine, 2012).

Μεταβολικές Διαταραχές

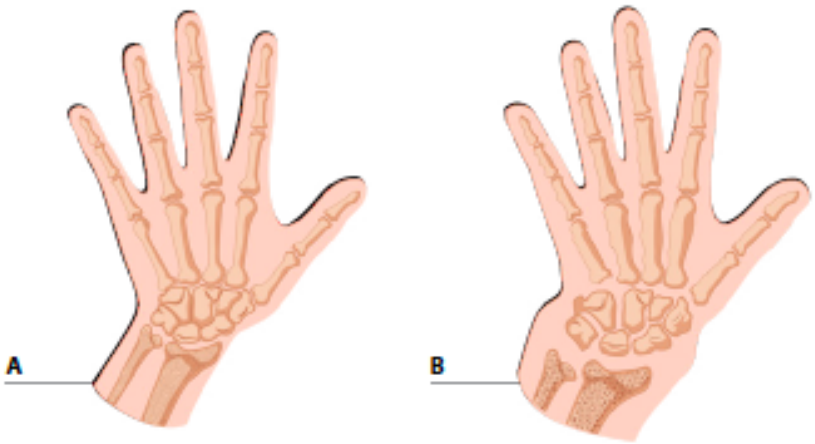
3.9 Διαταραχές στο μεταβολισμό ασβεστίου και φωσφόρου

Η ραχίτιδα αποτελεί οστική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα ασβεστίου και φωσφορικών αλάτων στο πλάσμα τα οποία οδηγούν σε καθυστερημένη επιμετάλλωση και ανεπαρκή διεύρυνση των επιφυσιακών πλακών. Η εμφάνιση ραχίτιδας στα παιδιά μπορεί να οφείλεται επίσης σε κληρονομικές διαταραχές του μεταβολισμού της βιταμίνης D και στην περίπτωση αυτή ονομάζεται ραχίτιδα εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D. Πιο συγκεκριμένα, οι διαταραχές αυτές περιλαμβάνουν την ανεπάρκεια του ενζύμου 1α-υδροξυλάση καθώς και την αντίσταση του οργανισμού στη δράση της 1,25 $(OH)_2$ βιταμίνης D (Carpenter et al., 2017). Παγκοσμίως, η ραχίτιδα που εμφανίζεται με τη μεγαλύτερη συχνότητα είναι η ραχίτιδα που οφείλεται σε διαιτητικούς παράγοντες (Creo et al., 2017). Τα επιδημιολογικά δεδομένα για την εμφάνιση της ραχίτιδας είναι περιορισμένα. Η ραχίτιδα εμφανιζόταν σε ποσοστό 75-98% στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής κατά το 1920 και το 1930. Από νεότερα δεδομένα και σύμφωνα με το σύστημα καταγραφής των ασθενών στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, τα περιστατικά της ραχίτιδας ετησίως σε παιδιά κάτω των 10 ετών υπολογίζονται 2.23 ανά 100.000. Σύμφωνα με τις βάσεις δεδομένων των νοσοκομείων στο Ηνωμένο Βασίλειο, τα περιστατικά για παιδιά κάτω των 15 ετών υπολογίζονται 3.16 ανά 100.000 (WHO, 2019). Στα παιδιά, η ραχίτιδα παρουσιάζεται πιο συχνά σε πρόωρα βρέφη και σε βρέφη με αποκλειστικό θηλασμό για περισσότερο από 6-12 μήνες με σκούρο χρώμα δέρματος και ανεπαρκή πρόσληψη βιταμίνης D, ασβεστίου ή πιο σπάνια φωσφόρου. Ραχίτιδα εμφανίζεται επίσης σε βρέφη τα οποία σιτίζονται με χορτοφαγικές δίαιτες οι οποίες είναι φτωχές σε ασβέστιο αλλά και σε βρέφη στα οποία χορηγούνται μακροβιοτικά. Η πρόωρη γέννηση συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ραχίτιδας (Elder & Bishop, 2014). Ειδικότερα, το σωματικό βάρος γέννησης μικρότερο από 1,000 γραμμάρια αποτελεί παράγοντα κινδύνου. Στα πρόωρα βρέφη, η ραχίτιδα οφείλεται κυρίως στην ανεπάρκεια ασβεστίου και φωσφόρου και όχι σε έλλειψη βιταμίνης D. Η ραχίτιδα εκδηλώνεται κατά κύριο λόγο στα πρώτα χρόνια της ζωής. Ωστόσο, κατά την εφηβεία, η ραχίτιδα εμφανίζεται σε άτομα που έχουν αυξημένο κίνδυνο να εκδηλώσουν ανεπάρκεια βιταμίνης D και σε άτομα κληρονομική υποφωσφαταιμία. Η υποφωσφαταιμία που σχετίζεται με το χρωμόσωμα X (XLH) αποτελεί την πιο κοινή κληρονομική μορφή υποφωσφαταιμίας ενώ τα περιστατικά που καταγράφονται είναι 1 στα 20,000 άτομα. Οι γονιδιακές μορφές ραχίτιδας εμφανίζονται με

μικρότερο επιπολασμό σε σύγκριση με την διαιτητική ραχίτιδα. Η διατροφική ραχίτιδα εμφανίζεται λιγότερο συχνά σε περιοχές όπως είναι η Αυστραλία, η Νέα Ζηλανδία, η Αμερική και η Ευρώπη σε αντίθεση με την Ινδία, την Αφρική και τη Μέση Ανατολή. Ο επιπολασμός της εφηβικής ραχίτιδας είναι υψηλότερος σε ποικίλες περιοχές της Μέσης Ανατολής και της βόρειας Ινδίας και συγκεκριμένα μεταξύ των κοριτσιών. Σε παγκόσμιο επίπεδο, τα κορίτσια στη Μέση Ανατολή παρουσιάζουν τα υψηλότερα ποσοστά ανεπάρκειας βιταμίνης D η οποία αποδίδεται στη συνεργική δράση της ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης βιταμίνης D και ασβεστίου αλλά και στα πολιτισμικά χαρακτηριστικά που αφορούν την ένδυση των γυναικών. Η διάγνωση της ραχίτιδας βασίζεται στο ιατρικό ιστορικό, τη φυσική εξέταση, τις βιοχημικές εξετάσεις και επιβεβαιώνεται μέσω των ακτινογραφιών. Η χρήση των μοριακών τεχνικών επιτρέπει την ταυτοποίηση των μεταλλάξεων που σχετίζονται με τις κληρονομικές μορφές της ραχίτιδας. Ο προσδιορισμός του τύπου της ραχίτιδας κρίνεται απαραίτητος καθώς η διαχείριση παρουσιάζει σημαντικές διαφορές στους διάφορους τύπους. Η διατροφική αξιολόγηση παρέχει επαρκείς πληροφορίες για την εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης του ασβεστίου. Η πρόσληψη ασβεστίου σε ποσότητα μικρότερη από 300 mg ημερησίως οδηγεί στην εμφάνιση ανεπάρκειας μετά την ηλικία των 12 μηνών. Η βιοχημική ανάλυση στην περίπτωση της ραχίτιδας που οφείλεται σε ανεπάρκεια ασβεστίου περιλαμβάνει χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου στον ορό ενώ αντίθετα αυξημένα παρουσιάζονται τα επίπεδα της παραθορμόνης. Η αύξηση της συγκέντρωσης της παραθορμόνης επιφέρει τη μείωση της νεφρικής επαναρρόφησης του φωσφόρου και για το λόγο αυτό εκδηλώνεται υποφωσφαταιμία. Αντίθετα, η ραχίτιδα που σχετίζεται με ένδεια φωσφόρου εκδηλώνεται με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου, παραθορμόνης και 25(OH)βιταμίνης D ενώ μειωμένη καταγράφεται η συγκέντρωση του φωσφόρου. Η μέτρηση των επιπέδων της παραθορμόνης στον ορό κρίνεται απαραίτητη ώστε να είναι δυνατή η διάκριση ανάμεσα στους διάφορους τύπους ραχίτιδας. Τα ακτινολογικά ευρήματα στον καρπό και τα γόνατα αποτυπώνουν τις μορφολογικές αλλαγές των οστών. Ειδικότερα, τα οστά στην περιοχή της μετάφυσης εμφανίζονται εύθραυστα και διευρυμένα με εκτεταμένη την επιφυσιακή πλάκα. Η κλινική εικόνα της ραχίτιδας είναι ετερογενής και περιλαμβάνει τόσο σκελετικές όσο και μη σκελετικές εκδηλώσεις οι οποίες ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης. Κλινικά συμπτώματα που παρατηρούνται σε βρέφη με ραχίτιδα είναι η κρανιόφθιση, δηλαδή η λέπτυνση του τοιχώματος του κρανίου, η διαπλάτυνση του καρπού, η μετωπιαία προβολή, η καθυστερημένη σύγκλειση των πηγών, η κρανιοσυνοστέωση, δηλαδή το πρώιμο κλείσιμο των ραφών της κεφαλής και τέλος η καθυστερημένη ανάπτυξη των δοντιών τα οποία εμφανίζουν διαταραχές του σμάλτου. Κατά την πρώιμη παιδική ηλικία, η ραχίτιδα εκδηλώνεται με εκφυλιστική παραμόρφωση των κάτω άκρων. Η

παραμόρφωση επιδρά στο βάδισμα των παιδιών και τους προσδίδει ένα χαρακτηριστικό περπάτημα. Η ραχίτιδα που εμφανίζεται στα πρώτα χρόνια της ζωής καθυστερεί την ανάπτυξη της ικανότητας του βαδίσματος. Η εκφυλιστική παραμόρφωση των κάτω άκρων επιφέρει απώλεια ύψους και οδηγεί στη διαμόρφωση ενός κοντού αναστήματος. Τα συμπτώματα της ραχίτιδας που εκδηλώνεται κατά την περίοδο της εφηβείας διαφέρουν σε σύγκριση με τη βρεφική και την παιδική ηλικία. Οι έφηβοι παρουσιάζουν οστικό πόνο, μυϊκή αδυναμία και αυξημένο κίνδυνο οστικού κατάγματος (Carpenter et al., 2017). Η διαιτητική ραχίτιδα που οφείλεται στην ανεπάρκεια ασβεστίου αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου. Ειδικότερα, συστήνεται η χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου των 1.000 mg σε αντίθεση με των 500 mg καθώς εξασφαλίζουν ταχύτερα αποτελέσματα τόσο στους βιοχημικούς δείκτες όσο και στα ακτινολογικά ευρήματα. Η χορήγηση των συμπληρωμάτων ενδέχεται να συνεχιστεί για περισσότερο από 6 μήνες προκειμένου να ανακάμψει η επιφυσιακή πλάκα. Στην περίπτωση της ραχίτιδας που οφείλεται σε ανεπάρκεια βιταμίνης D, η θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D και την παράλληλη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων του ασβεστίου. Η επαρκής πρόσληψη βιταμίνης D, ασβεστίου ή/και η επαρκής έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία κρίνεται απαραίτητη και μετά το πέρας της θεραπείας. Το συμπλήρωμα της βιταμίνης D μπορεί να χορηγηθεί είτε με μία μεμονωμένη ενισχυμένη δόση είτε με τη μορφή καθημερινής θεραπείας. Σχετικά με τη μορφή της βιταμίνης D, η βιταμίνη D_2 δε φαίνεται να υπερισχύει έναντι της βιταμίνης D_3 όταν χορηγείται καθημερινά ενώ αντίθετα στην περίπτωση της ενισχυμένης δόσης η βιταμίνη D_2 φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική στην αύξηση των επιπέδων της 25(OH) βιταμίνης D. Η μεμονωμένη ενισχυμένη δόση (έως και 600,000 IU) δε συστήνεται καθώς σχετίζεται με υπερασβεστιαιμία και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης και τοξικότητας. Αντίθετα, η καθημερινή θεραπεία, αν και διατηρεί τα επίπεδα της 25(OH) βιταμίνης D σε περισσότερο σταθερά επίπεδα, είναι απαραίτητο να ακολουθείται αυστηρά. Η απουσία προσκόλλησης στη θεραπεία ενδέχεται να καθυστερήσει ή ακόμη και να διατηρήσει σταθερά τα ακτινολογικά ευρήματα στην επιφυσιακή πλάκα. Το συμπλήρωμα βιταμίνης D χορηγείται για 8-12 εβδομάδες ενώ δύναται να συνεχιστεί στην περίπτωση όπου τα αποτελέσματα των ακτινογραφιών ή και οι βιοχημικοί δείκτες παραμένουν παθολογικά (Uday & Högler, 2017).

Fig. 1. Swelling of the wrist in a child with vitamin D-deficiency rickets
A: normal wrist; B: vitamin D-deficiency rickets



Εικόνα 18: Διαφορές του οστού σε φυσιολογικό καρπό (A) και σε παιδί με ραχίτιδα (B) (WHO, 2019).

Η πρόληψη της διαιτητικής ραχίτιδας είναι εφικτή σε αντίθεση με την κληρονομική μορφή της ραχίτιδας. Η πρόληψη της ραχίτιδας κατά την εγκυμοσύνη περιλαμβάνει τη χορήγηση 600 IU (15 μg) βιταμίνης D ημερησίως παράλληλα με τη χορήγηση σιδήρου και φυλλικού οξέος. Για τα βρέφη συστήνεται χορήγηση 400 IU βιταμίνης D καθημερινά ανεξάρτητα από τον τρόπο σίτισης για τουλάχιστον 12 μήνες. Σε παιδιά ηλικίας 1-3 ετών, η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου υπολογίζεται 500 mg ημερησίως για την αποφυγή της ραχίτιδας (Uday & Högler, 2017). Ο εμπλουτισμός των τροφίμων με ασβέστιο συμβάλλει σημαντικά σε περιοχές όπως η Ινδία και η Νιγηρία όπου παρατηρείται ανεπαρκής πρόσληψη ασβεστίου μέσω των φυσικών τροφίμων. Η επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων βιταμίνης D στον ορό επιτυγχάνεται μέσω της συμπληρωματικής χορήγησης, του εμπλουτισμού των τροφίμων και τέλος μέσω της έκθεσης του οργανισμού στην ηλιακή ακτινοβολία. Ο εμπλουτισμός των τροφίμων με βιταμίνη D χρήζει ιδιαίτερης προσοχής προκειμένου να αποφευχθεί η πιθανότητα εμφάνισης τοξικότητας στον πληθυσμό. Η διατήρηση επαρκών επιπέδων βιταμίνης D δεν πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά στην έκθεση του οργανισμού στην ηλιακή ακτινοβολία (Carpenter et al., 2017).

3.10 Νεανική Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται από ελλιπή σχηματισμό ή από υπερβολική απώλεια του οστού ή από το συνδυασμό και των δύο. Τα άτομα που εμφανίζουν οστεοπόρωση έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης οστικών καταγμάτων (Chang et al., 2016). Η οστεοπόρωση αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο σε νεότερες ηλικίες. Τα οστικά κατάγματα συνιστούν κοινό κλινικό εύρημα στους υγιείς νέους. Μέχρι την ηλικία των 16 ετών, σχεδόν το ⅓ των κοριτσιών και το ½ των αγοριών έχουν παρουσιάσει κάποιας μορφής οστικό κάταγμα. Οι παιδιατρικοί ασθενείς φέρουν σπανιότερα κατάγματα που αφορούν το ισχίο και τους σπονδύλους συγκριτικά με τον ενήλικο πληθυσμό (Ma & Gordon, 2012). Για τη διάγνωση της νεανικής οστεοπόρωσης απαιτείται η παρουσία τουλάχιστον ενός συμπιεστικού κατάγματος στη σπονδυλική στήλη το οποίο δεν σχετίζεται με ασθένεια ή τραύμα υψηλής ενέργειας είτε ο συνδυασμός της μειωμένης οστικής μάζας με ένα κλινικά σημαντικό ιστορικό καταγμάτων (Vierucci et al., 2017). Η μειωμένη οστική μάζα ορίζεται σύμφωνα με την προσαρμοσμένη για την ηλικία και το φύλο τιμή Z-score και συγκεκριμένα για Z-score μικρότερο ή ίσο του -2.0 (Ma & Gordon, 2012). Το κλινικά σημαντικό ιστορικό καταγμάτων περιλαμβάνει ένα κάταγμα στα μακρά οστά των κάτω άκρων, 2 ή περισσότερα κατάγματα στα μακρά οστά των άνω άκρων ή/και ένα συμπιεστικό κάταγμα στη σπονδυλική στήλη (Ward et al., 2016). Η μέθοδος της απορροφησιομετρίας ακτίνων Χ διπλής ενεργειακής (DXA) αποτελεί την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική για την αξιολόγηση της οστικής μάζας στα παιδιά λόγω του χαμηλού κόστους και της μειωμένης έκθεσης στην ακτινοβολία (Saraff & Högler, 2015). Η νεανική οστεοπόρωση διακρίνεται σε δύο κατηγορίες : α) την πρωτογενή και β) δευτερογενή οστεοπόρωση. Η ατελής οστεογένεση συνιστά τη συχνότερη αιτία πρωτογενούς οστεοπόρωσης (Ma & Gordon, 2012). Η ιδιοπαθής νεανική οστεοπόρωση αποτελεί μία σπάνια μορφή της πρωτογενούς οστεοπόρωσης η οποία τυπικά εμφανίζεται πριν την εφηβεία (Imerci et al., 2015). Τα συμπτώματα της περιλαμβάνουν τον οστικό πόνο, τη δυσκολία κατά το βάδισμα και τα κατάγματα στη μετάφυση και τη σπονδυλική στήλη (Ma & Gordon, 2012). Η δευτερογενής οστεοπόρωση αποδίδεται στην παρουσία χρόνιων νοσημάτων ή στη φαρμακολογική θεραπεία τους.

Οι διαταραχές που σχετίζονται με την εμφάνιση δευτερογενούς οστεοπόρωσης όπως επίσης και οι ιατρογενείς αιτίες είναι πολυάριθμες και συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 2 : Διαταραχές σχετιζόμενες με τη δευτερογενή οστεοπόρωση

Χρόνια Νόσος	Φαρμακευτική Αγωγή
Κακοήθεια (Λευχαιμία, Λέμφωμα) Ρευματολογικές Διαταραχές Ψυχογενής Ανορεξία Κυστική Ίνωση Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου Νεφρική Νόσος Μεταμόσχευση Θαλασσαιμία Σύνδρομο Δυσαπορρόφησης Κοιλιοκάκη	Γλυκοκορτικοειδή Μεθοτρεξάτη Κυκλοσπορίνη Ηπαρίνη Ακτινοθεραπεία Αγωνιστές της GnRH Αντιεπιληπτικά

Νευρομυϊκές Διαταραχές	Ενδογενείς Διαταραχές του Μεταβολισμού
Σύνδρομο Rett Μυϊκή Δυστροφία Duchenne Εγκεφαλική Παράλυση Δισχιδής Ράχη Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία	Νόσος Gaucher Γαλακτοζαιμία Δυσανεξία στη Λυσινουρική Πρωτεΐνη Νόσος Αποθήκευσης Γλυκογόνου

Διαταραχές του Ενδοκρινικού και Αναπαραγωγικού Συστήματος
Διαταραχές της ήβης Σύνδρομο Turner Ανεπάρκεια GH Υπερπαραθυρεοειδισμός Υπερπρολακτιναιμία Αθλητική αμηνόρροια Σύνδρομο Cushing Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου Ι

Η βελτιστοποίηση της διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου, βιταμίνης D καθώς και η καθημερινή άσκηση με βάρη αποτελεί τη γραμμή πρώτης θεραπείας για τη νεανική οστεοπόρωση. Η αντιμετώπιση του υποκείμενου νοσήματος καθώς και η ελαχιστοποίηση της επιβαρυντικής για τα οστά θεραπείας συνιστά καθοριστικό κομμάτι για τη διαχείριση της δευτερογενούς οστεοπόρωσης

(Ma & Gordon, 2012). Η φαρμακολογική θεραπεία της περιλαμβάνει τη χορήγηση διφωσφονικών (Bianchi, 2007). Οι πιο κοινές παρενέργειες από τη χορήγηση τους περιλαμβάνουν τον οστικό πόνο, τη ναυτία και τον έμετο. Για το λόγο αυτό συστήνεται η παράλληλη χορήγηση αντιεμετικής αγωγής. Η αντιδραστική υπασβεστιαιμία που εμφανίζεται μετά τη λήψη τους αντιμετωπίζεται με τη συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου αλλά και με την εξασφάλιση των φυσιολογικών επιπέδων βιταμίνης D στον ορό (Ward et al., 2016). Η εμφάνιση οστεοπόρωσης κατά την παιδική ηλικία συνοδεύει το άτομο και κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής. Για το λόγο αυτό, η θεμελίωση ενός ισχυρού σκελετού σε νεαρή ηλικία κρίνεται απαραίτητη. Η πρωτογενής πρόληψη της οστεοπόρωσης περιλαμβάνει ένα ισορροπημένο διατροφικό πρότυπο με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D καθώς και την τακτική φυσική δραστηριότητα (Ma & Gordon, 2012).

Επίλογος

Ξεκινώντας από τη φυσιολογία του οστίτη ιστού, είναι σημαντικό να αναφερθούν οι λειτουργίες του, με σημαντικότερη εκείνη της μηχανικής υποστήριξης. Στα συστατικά του ιστού, εμπεριέχονται τα οστεοκύτταρα, οι οστεοβλάστες καθώς και οι οστεοκλάστες. Αναφορικά με τον άξονα RANKL/RANK/OPG, ιδιαίτερης σημασίας κρίνεται η διατήρηση της ισορροπίας ανάμεσα στον παράγοντα RANKL και την οστεοπροτεγερίνη, για την ομαλή αναδόμηση του ιστού και την αποφυγή των οστικών διαταραχών. Η θεμέλια ουσία με το πλήθος οργανικών και ανόργανων στοιχείων συνεισφέρει στη σταθερότητα του ιστού, ενώ το κολλαγόνο τπου Ι συνιστά το πρωτεϊνικό προϊόν που εμφανίζεται σε αφθονία. Η διάταξη της θεμέλιας ουσίας καθορίζει τη μακροσκοπική δομή του οστού, ενώ η διάταξη των ινών του κολλαγόνου διαμορφώνει την μικροσκοπική δομή του. Η ειδοποιός διαφορά ανάμεσα στην ενδομεμβρανώδη και ενδοχόνδρια οστεοποίηση αποτελεί η εναπόθεση του οστίτη ιστού στη θέση του υαλοειδούς χόνδρου στην περίπτωση της ενδοχόνδριας οστεοποίησης. Οι τέσσερις κύριες ζώνες στις οποίες διακρίνεται ιστολογικά η οστική ανάπτυξη συνιστούν η ζώνη ηρεμίας, υπερπλασίας, υπερτροφίας και αγγειακής διείσδυσης. Η αναδόμηση του οστού παρουσιάζεται σε όλα τα στάδια της ζωής και συνεισφέρει στην άυξηση της ισχύος και της επιδιόρθωσης των μικρορωγμών του ιστού. Οι παραθυρεοειδείς αδένες μαζί με τους νεφρούς, το γαστρεντερικό σύστημα και τη βιταμίνη D διατηρούν το ισοζύγιο ασβεστίου και φωσφόρου το οποίο κρίνεται απαραίτητο για την ομαλή ανάπτυξη των οστών. Η οστική ανάπτυξη χαρακτηρίζεται ως μία πολυπαραγοντική διεργασία η οποία συντελείται μέσω της συνεργικής δράσης των γονιδίων, των ορμονων και τέλος του περιβάλλοντος. Η ενδοκρινική ρύθμιση της αύξησης περιλαμβάνει τη δράση της αυξητικής ορμόνης, του IGF-I, των θυρεοειδών και στεροειδών ορμονων, καθώς και της ινσουλίνης. Οι ρυθμιστικοί παράγοντες της αύξησης του οστού διαφέρουν ανάμεσα στα διάφορα στάδια της ζωής ενώ ο φυλετικός διαχωρισμός εμφανίζεται κατά το στάδιο της εφηβείας. Σχετικά με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, η ανεπαρκής διαιτητική πρόσληψη των θρεπτικών συστατικών επηρεάζει αναπόφευκτα όλα τα στάδια της σωματικής αύξησης και ειδκότερα τα πρώτα έτη της ζωής. Για το λόγο αυτό, η παρουσία ενός ισορροπημένου διαιτητικού προτύπου κρίνεται απαραίτητη για την ομαλή διεργασία της αύξησης. Η εμφάνιση των οστικών διαταραχών κατά την παιδική και εφηβική ηλικία μπορεί να οφείλεται είτε σε πρωτογενή είτε σε δευτερογενή αίτια. Οι πρωτογενείς διαταραχές του οστίτη ιστού σχετίζονται με την παρουσία κληρονομικών μεταλλάξεων και ενδεικτικά περιλαμβάνουν το σύνδρομο Turner, το σύνδρομο Prader-Willi και τη Νεανική Νόσο

Paget. Σε αντίθεση, οι δευτερογενείς διαταραχές της ανάπτυξης εμφανίζονται ως εύρημα στην κλινική εικόνα άλλων νόσων όπως για παράδειγμα σε παθήσεις του ενδοκρίνικου συστήματος είτε οφείλονται σε διαταραχές του μεταβολισμού των θρεπτικών συστατικών. Εν κατακλείδι, η έγκαιρη πρόληψη των οστικών διαταραχών σε συνδυασμό με την αποτελεσματική διαχείριση τους βελτιώνει το μέλλον των παιδιών και των εφήβων που πάσχουν από αυτές και αποτελεί αντικείμενο ιδιαίτερου επιστημονικού ενδιαφέροντος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ευσταθιάδου, Ζ. (2001). *Η Συμβολή Γενετικών Παραγόντων Στο Μεταβολισμό των οστών*. [Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων]. https://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/17677#page/1/mode/2up

Ζαμπέλας, Α. (2017). *Η Διατροφή στα Στάδια της Ζωής* (2η). Broken Hill Publishers Ltd, Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης,.

Κοντογιάννη, Μ., & Τσαγκάρη, Α. (2009). *Διατροφή και Σκελετική Υγεία*.

Κορρές, Δ. Σ., Λυρίτης, Γ. Π., & Σουκάκος, Π. Ν. (2010). *Ορθοπαιδική και Τραυματολογία του Μυοσκελετικού Συστήματος*. Ιατρικές Εκδόσεις Κωσταντάρας.

Μανιός, Γ. (2006). *Διατροφική Αξιολόγηση : Διαιτολογικό & Ιατρικό Ιστορικό, Σωματομετρικοί, Κλινικοί & Βιοχημικοί Δείκτες*. Broken Hill Publishers Ltd, Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης,.

Παπαφυλακτού, Μ. (2018). *Επίδραση της θεραπείας με διφωσφονικά στον οστικό μεταβολισμό σε παιδιά με ατελή αστεογένεση* [Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ)]. https://www.didaktorika.gr/eadd/handle/10442/43742

Φράγκου, Μ.-Ν. (2018). *Το σύνδρομο Turner*. 1204–1214. https://doi.org/http://dx.doi.org/10.12681/edusc.2810

Abdilla, Y., Barbara, M. A., & Calleja-Agius, J. (2017). Prader-Willi syndrome: Background and management. *Neonatal Network*, *36*(3), 134–141. https://doi.org/10.1891/0730-0832.36.3.134

Almeida, M., Laurent, M. R., Dubois, V., Claessens, F., O'Brien, C. A., Bouillon, R., Vanderschueren, D., & Manolagas, S. C. (2017). Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiological Reviews*, *97*(1), 135–187. https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2015

Baujat, G., Legeai-Mallet, L., Finidori, G., Cormier-Daire, V., & Le Merrer, M. (2008). Achondroplasia. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, *22*(1), 3–18. https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.12.008

Belcher, R., Metrailer, A. M., Bodenner, D. L., & Stack, B. C. (2013). Characterization of hyperparathyroidism in youth and adolescents: A literature review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, *77*(3), 318–322. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.12.008

Benyi, E., & Sävendahl, L. (2017). The physiology of childhood growth: Hormonal regulation. *Hormone Research in Paediatrics*, *88*(1), 6–14. https://doi.org/10.1159/000471876

Bianchi, M. L. (2007). Osteoporosis in children and adolescents. *Bone*, *41*(4), 486–495. https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.07.008

Boron, W. F., & Boulpaep, E. L. (2006). *Ιατρική Φυσιολογία - Κυτταρική και Μοριακή Προσέγγιση*. Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης.

Busada, J. T., & Cidlowski, J. A. (2017). Mechanisms of Glucocorticoid Action During Development. In *Current Topics in Developmental Biology* (1st ed., Vol. 125). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.12.004

Butler, M. G., Miller, J. L., & Forster, J. L. (2019). Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Current Pediatric Reviews*, *15*(4), 207–244. https://doi.org/10.2174/1573396315666190716120925

Carpenter, T. O., Shaw, N. J., Portale, A. A., Ward, L. M., Abrams, S. A., & Pettifor, J. M. (2017). Rickets. *Nature Reviews Disease Primers*, *3*. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.101

Cassidy, S. B., Schwartz, S., Miller, J. L., & Driscoll, D. J. (2012). Prader-Willi syndrome. *Genetics in Medicine*, *14*(1), 10–26. https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822bead0

Chang, C. Y., Rosenthal, D. I., Mitchell, D. M., Handa, A., Kattapuram, S. V., & Huang, A. J. (2016). Imaging findings of metabolic bone disease. *Radiographics*, *36*(6), 1871–1887. https://doi.org/10.1148/rg.2016160004

Chen, X., Wang, Z., Duan, N., Zhu, G., Schwarz, E. M., & Xie, C. (2018). Osteoblast–osteoclast interactions. *Connective Tissue Research*, *59*(2), 99–107. https://doi.org/10.1080/03008207.2017.1290085

Costanzo, L. S. (2013). *Φυσιολογία* (Γ. Ανωγειανάκις & Α. Ευαγγέλου (eds.); 4η). Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός Δημήτριος.

Creo, A. L., Thacher, T. D., Pettifor, J. M., Strand, M. A., & Fischer, P. R. (2017). Nutritional rickets around the world: an update. *Paediatrics and International Child Health*, *37*(2), 84–98. https://doi.org/10.1080/20469047.2016.1248170

Cundy, T., Davidson, J., Rutland, M. D., Stewart, C., & DePaoli, A. M. (2005). Recombinant Osteoprotegerin for Juvenile Paget's Disease. *New England Journal of Medicine*, *353*(9), 918–923. https://doi.org/10.1056/nejmoa050893

Diaz, A., & Lipman Diaz, E. G. (2014). Hypothyroidism. *Pediatrics in Review*, *35*(8), 336–349. https://doi.org/10.1542/pir.35-8-336

Dolan, E., & Sale, C. (2019). Symposium 2: Nutrient interactions and their role in protection from chronic diseases: Protein and bone health across the lifespan. *Proceedings of the Nutrition Society*, *78*(1), 45–55. https://doi.org/10.1017/S0029665118001180

Drake, M. T., Clarke, B. L., & Khosla, S. (2008). Bisphosphonates: Mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clinic Proceedings*, *83*(9), 1032–1045. https://doi.org/10.4065/83.9.1032

Elder, C. J., & Bishop, N. J. (2014). Rickets. *The Lancet*, *383*(9929), 1665–1676. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61650-5

Ferguson-Smith, M. A. (2013). Turner Syndrome. *Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition*, *34*(9), 238–239. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.01596-5

Foley, T. P. (2015). *Hypothyroidism*. *25*(3).

Forlino, A., & Marini, J. C. (2016). Osteogenesis imperfecta. *The Lancet*, *387*(10028), 1657–1671. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00728-X

Gibney, M. J., Lanham-New, S. A., Cassidy, A., & Vorster, H. H. (2015). *Εισαγωγή στη Διατροφή του Ανθρώπου* (Α.-Λ. Ματάλα & Μ. Γιαννακούλια (eds.); 2η ελληνικ). ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.

Gravholt, C. H., Viuff, M. H., Brun, S., Stochholm, K., & Andersen, N. H. (2019). Turner syndrome: mechanisms and management. *Nature Reviews Endocrinology*, *15*(10), 601–614. https://doi.org/10.1038/s41574-019-0224-4

Hanley, P., Lord, K., & Bauer, A. J. (2016). Thyroid disorders in children and adolescents: A review. *JAMA Pediatrics*, *170*(10), 1008–1019. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.0486

Heaney, R. P., & Layman, D. K. (2008). Amount and type of protein influences bone health. *American Journal of Clinical Nutrition*, *87*(5), 1567–1570. https://doi.org/10.1093/ajcn/87.5.1567s

Heksch, R., Kamboj, M., Anglin, K., & Obrynba, K. (2017). Review of Prader-Willi syndrome: The endocrine approach. *Translational Pediatrics*, *6*(4), 274–285. https://doi.org/10.21037/tp.2017.09.04

Horton, W. A., Hall, J. G., & Hecht, J. T. (2007). Achondroplasia. *Lancet*, *370*(9582), 162–172. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61090-3

Imerci, A., Canbek, U., Haghari, S., Sürer, L., & Kocak, M. (2015). Idiopathic juvenile osteoporosis: A case report and review of the literature. *International Journal of Surgery Case Reports*, *9*, 127–129. https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.02.043

Indumathi, C., Dinakar, C., & Roshan, R. (2009). *Juvenile Paget's Disease*.

Jesudason, D., & Clifton, P. (2011). The interaction between dietary protein and bone health. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, *29*(1), 1–14. https://doi.org/10.1007/s00774-010-0225-9

Keil, M. F. (2013). Quality of life and other outcomes in children treated for cushing syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *98*(7), 2667–2678. https://doi.org/10.1210/jc.2013-1123

Kierszenbaum, A. L., & Tres, L. L. (2013). *Ιστολογία με Στοιχεία Κυτταρικής Βιολογίας* (Β. Γοργούλης & Μ. Κουλούκουσα (eds.); 1st ed.). Broken Hill Publishers LTD.

Klein, J., Vuguin, P., & Hyman, S. (2014). Cushing syndrome. *NeoReviews*, *35*(9), 405–407. https://doi.org/10.1542/pir.35-9-405

Klug, W. S., Cummings, M. R., Spencer, C. A., & Palladino, M. A. (2019). *Βασικές Αρχές Γενετικής* (11th ed.). Ακαδημαϊκές Εκδόσεις Ι. Μπάσδρα καιΣΙΑ Ο.Ε.

Kosteria, I., & Kanaka-Gantenbein, C. (2018). Turner Syndrome: transition from childhood to adolescence. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *86*, 145–153. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.12.016

Laron, Z. (2001). Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): A growth hormone. *Journal of Clinical Pathology - Molecular Pathology*, *54*(5), 311–316. https://doi.org/10.1136/mp.54.5.311

Leung, A. K. C., & Leung, A. A. C. (2019). Evaluation and management of the child with hypothyroidism. *World Journal of Pediatrics*, *15*(2), 124–134. https://doi.org/10.1007/s12519-019-00230-w

Lo, H. B., & Tebben, P. J. (2016). Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Hyperparathyroidism: A Clinical Casebook*, *77*, 117–128. https://doi.org/10.1007/978-3-319-25880-5_14

Ma, N. S., & Gordon, C. M. (2012). Pediatric osteoporosis: Where are we now? *Journal of Pediatrics*, *161*(6), 983–990. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.07.057

Magiakou, A., & Chrousos, G. P. (2002). Cushing's syndrome in children and adolescents: Current diagnostic and therapeutic strategies. *Journal of Endocrinological Investigation*, *25*(2), 181–194. https://doi.org/10.1007/BF03343985

Mescher, A. (2018). Junqueira's Basic Histology : Text & Atlas (15th ed.), 2018. In *16 Aug 2018* (15th ed.). McGraw-Hill Education.

Muscogiuri, G., Formoso, G., Pugliese, G., Ruggeri, R. M., Scarano, E., & Colao, A. (2019). Prader-Willi syndrome: An uptodate on endocrine and metabolic complications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, *20*(2), 239–250. https://doi.org/10.1007/s11154-019-09502-2

Naot, D., Musson, D. S., & Cornish, J. (2019). The activity of peptides of the calcitonin family in bone. *Physiological Reviews*, *99*(1), 781–805. https://doi.org/10.1152/physrev.00066.2017

Palomo, T., Vilacą, T., & Lazaretti-Castro, M. (2017). Osteogenesis imperfecta: Diagnosis and treatment. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, *24*(6), 381–388. https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000367

Pauli, R. M. (2019). Achondroplasia: A comprehensive clinical review. In *Orphanet Journal of Rare*

Diseases (Vol. 14, Issue 1). Orphanet Journal of Rare Diseases. https://doi.org/10.1186/s13023-018-0972-6

Pereira, E. (2019). Achondroplasia. *Pediatrics in Review*, *40*(6), 316–318. https://doi.org/10.1542/pir.2018-0009

Polyzos, S. A., Cundy, T., & Mantzoros, C. S. (2018). Juvenile Paget disease. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *80*, 15–26. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.007

Raggatt, L. J., & Partridge, N. C. (2010). Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *Journal of Biological Chemistry*, *285*(33), 25103–25108. https://doi.org/10.1074/jbc.R109.041087

Ralston, S. H. (2008). Juvenile Paget's disease, familial expansile osteolysis and other genetic osteolytic disorders. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, *22*(1), 101–111. https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.11.005

Robson, H., Siebler, T., Shalet, S. M., & Williams, G. R. (2002). Interactions between GH, IGF-I, glucocorticoids, and thyroid hormones during skeletal growth. *Pediatric Research*, *52*(2), 137–147. https://doi.org/10.1203/00006450-200208000-00003

Roizen, J., & Levine, M. A. (2012). Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Journal of the Chinese Medical Association*, *75*(9), 425–434. https://doi.org/10.1016/j.jcma.2012.06.012

Rossi, V., Lee, B., & Marom, R. (2019). Osteogenesis imperfecta: Advancements in genetics and treatment. *Current Opinion in Pediatrics*, *31*(6), 708–715. https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000813

Saint-Laurent, C., Garde-Etayo, L., & Gouze, E. (2019). Obesity in achondroplasia patients: From evidence to medical monitoring. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *14*(1), 1–9. https://doi.org/10.1186/s13023-019-1247-6

Saraff, V., & Högler, W. (2015). Osteoporosis in children: Diagnosis and management. *European Journal of Endocrinology*, *173*(6), R185–R197. https://doi.org/10.1530/EJE-14-0865

Siddiqui, J. A., & Partridge, N. C. (2016). Physiological bone remodeling: Systemic regulation and

growth factor involvement. *Physiology*, *31*(3), 233–245. https://doi.org/10.1152/physiol.00061.2014

Steyn, F. J., Tolle, V., Chen, C., & Epelbaum, J. (2016). Neuroendocrine regulation of growth hormone secretion. *Comprehensive Physiology*, *6*(2), 687–735. https://doi.org/10.1002/cphy.c150002

Stratakis, C. A. (2018). An update on Cushing syndrome in pediatrics. *Annales d'Endocrinologie*, *79*(3), 125–131. https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.03.010

Tanm, Ö. (2011). Thyroid hormones and growth in health and disease. *JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, *3*(2), 51–55. https://doi.org/10.4274/jcrpe.v3i2.11

Uday, S., & Högler, W. (2017). Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies. *Current Osteoporosis Reports*, *15*(4), 293–302. https://doi.org/10.1007/s11914-017-0383-y

Vierucci, F., Saggese, G., & Cimaz, R. (2017). Osteoporosis in childhood. *Current Opinion in Rheumatology*, *29*(5), 535–546. https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000423

Walsh, M. C., & Choi, Y. (2014). Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone, and beyond. *Frontiers in Immunology*, *5*(OCT), 1–11. https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00511

Ward, L. M., Konji, V. N., & Ma, J. (2016). The management of osteoporosis in children. *Osteoporosis International*, *27*(7), 2147–2179. https://doi.org/10.1007/s00198-016-3515-9

Wassner, A. J. (2017). Pediatric Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *Pediatric Drugs*, *19*(4), 291–301. https://doi.org/10.1007/s40272-017-0238-0

WHO. (2019). Nutritional rickets: a review of disease burden, causes, diagnosis, prevention and treatment. *World Health Organisation*.

Whyte, M. P., Obrecht, S. E., Finnegan, P. M., Jones, J. L., Podgornik, M. N., McAlister, W. H., & Mumm, S. (2002). Osteoprotegerin Deficiency and Juvenile Paget ' S Disease. *English Journal*, *347*(3), 175–184.

Widmaier, E. P., Raff, H., & Strang, K. T. (2016). *VANDER'S ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ ΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ* (Ν. Γελαδάς (ed.); 2η ελληνικ). Broken Hill Publishers Ltd, Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης,.

Wood, C. L., Lane, L. C., & Cheetham, T. (2019). Puberty: Normal physiology (brief overview). *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, *33*(3). https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.03.001