



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ

Διευθύντρια Μπαργιώτα Αλεξάνδρα

Διδακτορική Διατριβή

**«Μελέτη της επίδρασης του γλυκαιμικού περιβάλλοντος στον
οστικό μεταβολισμό σε ασθενείς με Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1»**

υπό

Ελευθερίας Γ. Μπάρμπα

Ειδικευόμενη Ενδοκρινολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2023

© 2023 Ελευθερία Γ. Μπάρμπα

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

1^{ος} Εξεταστής (Επιβλέπουσα)	Μπαργιώτα Αλεξάνδρα Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2^{ος} Εξεταστής	Βλυχού Μαριάννα Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3^{ος} Εξεταστής	Τίγκας Στυλιανός Αναπληρωτής Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
4^{ος} Εξεταστής	Ευφραιμίδης Γρηγόριος Επίκουρος Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
5^{ος} Εξεταστής	Στεφανίδης Ιωάννης Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
6^{ος} Εξεταστής	Ελευθεριάδης Θεόδωρος Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
7^{ος} Εξεταστής	Καψωριτάκης Αντρέας Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της συγγραφής της διδακτορικής διατριβής θεωρώ υποχρέωσή μου να ευχαριστήσω ολόψυχα όλους όσους συνέβαλαν με κάθε τρόπο για την υλοποίησή της.

Κατ' αρχάς θα ήθελα να ευχαριστήσω την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας–Ενδοκρινολογίας και Διευθύντρια της Κλινικής Ενδοκρινολογίας και Μεταβολικών Νόσων κα. Αλεξάνδρα Μπαργιώτα για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου, για την συνεργασία της και την βοήθειά της.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας – Ενδοκρινολογίας κ. Γεώργιο Κουκούλη για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου με την ανάθεση του θέματος της παρούσας διατριβής και για την παρουσία και την συμβολή του στο εργαστήριο.

Θερμά ευχαριστώ στα μέλη της τριμελούς επιτροπής, Καθηγήτρια Ακτινολογίας κ. Βλυχού Μαριάννα και Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Τίγκα Στυλιανό για την άριστη συνεργασία, την υποστήριξη και τη στενή παρακολούθηση της διατριβής καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησής της.

Επίσης ιδιαίτερα σημαντική ήταν η βοήθεια για την πραγματοποίηση των απεικονιστικών εξετάσεων η κ. Ναβροζίδου Ρένα και την ευχαριστώ θερμά για αυτό.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου σε όλους τους συμμετέχοντες, άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και μη, που συμμετείχαν στη μελέτη.

Ελευθερία Γ. Μπάρμπα

Στην μητέρα μου,

**«Μελέτη της επίδρασης του γλυκαιμικού περιβάλλοντος
στον οστικό μεταβολισμό σε ασθενείς με Σακχαρώδη
διαβήτη τύπου 1»**

Ελευθερία Γ. Μπάρμπα

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2023

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Μπαργιώτα Αλεξάνδρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας,

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπουσα)

2. Βλάχου Μαριάννα, Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής, Τμήμα Ιατρικής,

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

3. Τίγκας Στυλιανός, Αναπληρωτής Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής,

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Περίληψη

Η οστεοπόρωση και ο σακχαρώδης διαβήτης είναι δύο σημαντικά προβλήματα δημόσιας υγείας, παγκοσμίως. Η οστεοπόρωση, μια από τις πιο κοινές μεταβολικές σκελετικές διαταραχές, χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική μάζα και αυξημένη καταστροφή της μικροαρχιτεκτονικής των οστών, η οποία κατά συνέπεια αυξάνει την ευθραυστότητα των οστών και τον κίνδυνο κατάγματος. Η οστεοπόρωση μπορεί να εμφανίζεται σε μεγαλύτερες ηλικίες ή δευτεροπαθώς, σε άτομα με κάποιες υποκείμενες χρόνιες νόσους και θεωρείται σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας λόγω της υψηλής νοσηρότητας, θνησιμότητας και του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης. Σύμφωνα με τα έως τώρα δεδομένα στη βιβλιογραφία υποστηρίζεται ότι ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια από τις χρόνιες νόσους που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για οστεοπόρωση. Ο σακχαρώδης διαβήτης έχει εξελιχθεί σε μείζον παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας. Στις μέρες μας, ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη αυξάνεται κατακόρυφα σε όλο τον κόσμο. Σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (International Diabetes Federation, IDF), ο παγκόσμιος επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη υπολογίστηκε σε 9,3% το 2019 και αναμένεται να αυξηθεί σε 10,2% το 2030 και 10,9% το 2045. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ενώ ένα μικρό ποσοστό περίπου 5% πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Παράλληλα με την αύξηση του επιπολασμού του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παρατηρείται αύξηση και στις νέες διαγνώσεις σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, με τους λόγους που συμβαίνει αυτό να μην είναι πλήρως κατανοητοί. Υπολογίζεται ότι 8,4 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 το 2021 και ο αριθμός αυτός θα αυξηθεί στα 17,4 εκατομμύρια μέχρι το 2040. Τα τελευταία χρόνια, πολλές έρευνες έχουν επικεντρωθεί στη σχέση μεταξύ του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και της οστεοπόρωσης. Τα μέχρι τώρα δεδομένα έχουν δείξει ότι σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο

κατάγματος, ιδιαίτερα του κατάγματος του ισχίου και χαμηλή οστική πυκνότητα μέσω πολλαπλών παθοφυσιολογικών μηχανισμών που δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Η καλύτερη διαχείριση του διαβήτη και η ταυτόχρονη αναγνώριση ότι η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου οδηγεί σε μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών έχει οδηγήσει σε αυξημένο προσδόκιμο ζωής σε αυτούς τους ασθενείς. Ως εκ τούτου, λόγω του αυξημένου προσδόκιμου ζωής, η επιβάρυνση των οστών από τον ίδιο τον διαβήτη και η αυξημένη επίπτωση της οστεοπόρωσης με την πάροδο της ηλικίας, έχει ως αποτέλεσμα όλο και περισσότεροι ασθενείς να κινδυνεύουν να εμφανίσουν κάποιο κάταγμα κάποια στιγμή στη ζωή τους. Είναι σημαντικό να αναγνωριστούν αυτοί οι ασθενείς που κινδυνεύουν περισσότερο, καθώς και να διαλευκανθούν οι παθογενετικοί μηχανισμοί ώστε να γίνει έγκαιρη παρέμβαση για την αποφυγή των δυσμενών επιπτώσεων του διαβήτη στα οστά.

Abstract

Osteoporosis and diabetes mellitus are two major public health problems, worldwide. Osteoporosis, one of the most common metabolic skeletal disorders, is characterized by reduced bone mass and increased destruction of bone microarchitecture, which consequently increases bone fragility and fracture risk. Osteoporosis can occur at older ages or secondarily, in people with certain underlying chronic diseases, and is considered a major public health problem due to high morbidity, mortality, and health care costs. According to the data so far in the literature, it is supported that diabetes mellitus is one of the chronic diseases associated with an increased risk for osteoporosis. Diabetes mellitus has become a major global public health problem. Nowadays, the prevalence of diabetes mellitus is rising sharply around the world. According to the International Diabetes Federation (IDF), the global prevalence of diabetes mellitus was estimated at 9.3% in 2019 and is expected to increase to 10.2% in 2030 and 10.9% in 2045. The majority of these patients have type 2 diabetes while a percentage about 5% have type 1 diabetes mellitus. Along with the increase in the prevalence of type 2 diabetes, there is also an increase in new diagnoses of type 1 diabetes, the reasons for this not being fully understood. It is estimated that 8.4 million people worldwide had type 1 diabetes in 2021 and this number will increase to 17.4 million by 2040. In recent years, much research has focused on the link between type 1 diabetes and osteoporosis. Many studies have shown that type 1 diabetes mellitus is associated with an increased risk of fracture, particularly hip fracture, and low bone mineral density through multiple pathophysiological mechanisms that have not been fully elucidated. Better management of diabetes and the recognition that improved glycemic control leads to a reduction of microvascular complications has led to increased life expectancy in these patients. Therefore, due to increased life expectancy, the burden on bones from diabetes itself and the increased incidence of osteoporosis with age,

more and more patients are at risk of fracture at some point in their lives. It is important to identify those patients who are most at risk, as well, to elucidate the pathogenic mechanisms so that early intervention can be made to avoid the adverse effects of diabetes on bone.

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1- ΟΣΤΑ.....	16
1.1 Εισαγωγή.....	17
1.2 Οστίτης ιστός.....	18
1.3 Οστική αναδόμηση.....	18
1.4 Οστικά κύτταρα.....	20
1.4.1 Οι οστεοκλάστες.....	20
1.4.2 Οι οστεοβλάστες.....	22
1.4.3 Τα οστεοκύτταρα.....	23
1.4.4 Τα επενδυτικά κύτταρα.....	24
1.5 Οστεοπόρωση.....	25
1.5.1 Είδη οστεοπόρωσης.....	25
1.5.2 Μέθοδοι διάγνωσης οστεοπόρωσης.....	27
1.5.2.1 Μέθοδος της απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων Χ.....	28
1.5.2.2 Ποσοτική υπολογιστική αξονική τομογραφία.....	30
1.5.2.3 Δείκτες οστικού μεταβολισμού.....	331
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 – ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ.....	34
2.1 Εισαγωγή.....	35
2.2 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1.....	36
2.3 Επιπλοκές ΣΔ1.....	36

2.4 Η ευθραυστότητα των οστών ως επιπλοκή του ΣΔ1.....	38
2.4.1 Ο ρόλος του επηρεασμένου οστικού μεταβολισμού.....	38
2.4.2 Ο ρόλος της υπεργλυκαιμίας μέσω του οξειδωτικού στρες.....	41
2.4.3 Ο ρόλος της υποϊνσουλιναιμίας και των χαμηλών επιπέδων IGF-1.....	42
2.4.4 Ο ρόλος της φλεγμονής.....	43
2.4.5 Ο ρόλος της βιταμίνης D.....	43
2.4.6 Η συνύπαρξη άλλων διαβητικών επιπλοκών.....	44
2.4.7 Ο ρόλος των συννοσηροτήτων.....	45
2.4.8 Ο ρόλος της φαρμακευτικής αγωγής.....	46
2.5 Η επιδημιολογία των καταγμάτων στον ΣΔ1	49
2.6 Η οστική πυκνότητα στον ΣΔ1	51
2.6.1 Κλινικοί παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν την BMD.....	52
2.7 Η μικροαρχιτεκτονική των οστών στον ΣΔ1	55
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	58
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 – ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	59
3.1 Σκοπός.....	59
3.2 Υλικό και μέθοδοι.....	59
3.2.1 Συμμετέχοντες στη μελέτη.....	60
3.2.2 Ανθρωπομετρικά δεδομένα και εργαστηριακός έλεγχος.....	61
3.2.3 Μέτρηση οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο DXA.....	62

3.2.4	Μέτρηση οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο QCT.....	63
3.2.5	Στατιστική ανάλυση.....	64
3.3	Αποτελέσματα.....	65
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 – ΣΥΝΟΨΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ- ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....		82
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....		92
Δημοσιεύσεις.....		110
Βραβεύσεις.....		110
Συμμετοχές σε συνέδρια.....		110
Σύντομο Βιογραφικό σημείωμα.....		112

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 – ΟΣΤΑ

1.1 Εισαγωγή

Η οστεοπόρωση είναι η συχνότερη νόσος του μεταβολισμού των οστών κατά την οποία παρατηρείται προοδευτική μείωση της ποσότητας και της ποιότητας του οστίτη ιστού με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης κατάγματος [1]. Αποτελεί ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας καθώς τα οστεοπορωτικά κατάγματα προκαλούν σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα, επηρεάζουν την ποιότητα ζωής και επιβαρύνουν οικονομικά τα συστήματα υγείας. Η αιτιολογία της οστεοπόρωσης είναι πολυπαραγοντική, καθώς η εμφάνισή της εξαρτάται από ποικίλους γενετικούς, διατροφικούς, και περιβαλλοντικούς παράγοντες [2]. Εμφανίζεται συχνότερα σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες όπως οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και οι ηλικιωμένοι, όμως, μπορεί να εμφανιστεί και στα δύο φύλα και σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Επιπρόσθετα, πολλά συστηματικά νοσήματα, μεταξύ των οποίων και ο σακχαρώδης διαβήτης, επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό, με μηχανισμούς που δεν είναι πλήρως κατανοητοί, με αποτέλεσμα να σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων. Ο εντοπισμός των μηχανισμών αυτών καθώς και ο πρώιμος εντοπισμός αυτών των ασθενών που κινδυνεύουν από οστεοπόρωση είναι σημαντικά για την πρόληψη εμφάνισης κατάγματος.

1.2 Οστίτης ιστός

Ο οστίτης ιστός είναι ειδική μορφή πυκνού συνδετικού ιστού με κύρια λειτουργία τη μηχανική στήριξη του σώματος. Παρέχει στήριξη και προστασία των διαφόρων οργάνων, εσωκλείει και προστατεύει τον μυελό των οστών και διατηρεί την ομοιοστασία του οργανισμού. Ο οστίτης ιστός διακρίνεται, μακροσκοπικά, στο εξωτερικό φλοιώδες (ή συμπαγές) οστό και στο εσωτερικό σπογγώδες (ή δοκιδωτό) οστό. Το φλοιώδες αποτελεί το 80% των μακρών οστών του σκελετού ενώ το σπογγώδες οστό αποτελεί το υπόλοιπο 20%. [3]. Ανάλογα με το είδος του οστού είναι διαφορετική και η αναλογία φλοιώδους προς σπογγώδους οστού, με τους σπονδύλους να αποτελούνται κυρίως από σπογγώδες οστό, ενώ το μηριαίο οστό να αποτελείται και από τους 2 τύπους οστού. Οι δύο τύποι οστού έχουν δομικές και μεταβολικές διαφορές. Το φλοιώδες οστό είναι ένα συμπαγές οστό που προσφέρει μηχανική αντοχή αλλά είναι λιγότερο μεταβολικά ενεργό σε αντίθεση με το σπογγώδες οστό που είναι λιγότερο συμπαγές, πιο ελαστικό και εμφανίζει μεγαλύτερη μεταβολική δραστηριότητα [4]. Παρόλο που οι 2 τύποι οστού διαφέρουν μακροσκοπικά και μικροσκοπικά, εμφανίζουν ίδια χημική και κυτταρική σύσταση.

1.3 Οστική Αναδόμηση

Ο οστίτης ιστός αναδομείται συνεχώς σε όλη τη διάρκεια της ζωής μέσω της οστικής αναδόμησης (ή ανακατασκευής) (bone remodelling). Η διεργασία αυτή διατηρεί την οστική

μάζα, προσαρμόζει τις επιβαρύνσεις που δέχεται ο σκελετός και είναι απαραίτητη για την διατήρηση της δομικής ακεραιότητας και σύστασης του οστού, την επιδιόρθωση των μικροφθορών του οστού, την αποκατάσταση καταγμάτων καθώς και για την ομοιοστασία του ασβεστίου στον οργανισμό [5,6]. Η αναδόμηση των οστών είναι μια περίπλοκη διαδικασία κατά την οποία το παλιό οστό αντικαθίσταται από νέο οστό. Η διαδικασία μπορεί να διακριθεί σε 5 στάδια: φάση της ηρεμίας, φάση της ενεργοποίησης, φάση της οστεόλυσης (οστικής απορρόφησης), φάση της αντιστροφής, φάση της οστεοπαραγωγής. [7,8]. Αυτή η διαδικασία συμβαίνει λόγω συντονισμένων ενεργειών οστεοκλαστών, οστεοβλαστών, οστεοκυττάρων και επενδυματικών κυττάρων των οστών και λαμβάνει χώρα σε μικρά τμήματα του οστού κάθε φορά. Τα τμήματα αυτά ονομάζονται Βασικές μονάδες αναδόμησης (bone remodeling units, BRU) ή Βασικές πολυκυτταρικές μονάδες (basic multicellular units, BMU) [9-11]. Ενώ η σειρά των φάσεων δεν αλλάζει, η ταχύτητα αλληλοδιαδοχής, η χρονική διάρκεια και η ένταση κάθε μίας αλλάζει και προσδιορίζει το ρυθμό οστικής αναδόμησης. Σε φυσιολογικές καταστάσεις, ο χρόνος για να συμπληρωθεί ο κύκλος μιας οστικής αναδόμησης κυμαίνεται από 3 έως 6 μήνες.

Κατά την παιδική ηλικία και μέχρι την ηλικία των 20-30 ετών η πυκνότητα των οστών αυξάνεται με αποτέλεσμα ο σχηματισμός να υπερβαίνει την απορρόφηση. Μετά από μια ισορροπία μεταξύ των δύο διεργασιών, από την ηλικία των 30-40 ετών, η απορρόφηση υπερβαίνει το σχηματισμό και η οστική μάζα μπορεί να μειωθεί και να οδηγήσει σε οστεοπόρωση [12,13]. Διάφοροι παράγοντες όπως γενετικοί, ηλικιακοί και διατροφικοί μπορούν να επηρεάσουν τον οστίτη ιστό καθ' όλη την διάρκεια της ζωής του ατόμου και να συμβάλλουν στην εμφάνιση της οστεοπόρωσης. Επιπλέον, η οστική αναδόμηση ρυθμίζεται από διάφορες ορμόνες και κυτοκίνες μεταξύ των οποίων η ινσουλίνη, ο ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-1), η παραθορμόνη (PTH), οι θυρεοειδικές ορμόνες, η κορτιζόλη, τα οιστρογόνα, η βιταμίνη D καθώς και φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η

ιντερλευκίνη-1 και 6 (IL-1, IL-6), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων- α (TNF- α) και ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού- β 1 (TGF- β 1) που παίζουν σημαντικό ρόλο. Τέλος, τα οστά έχουν την ικανότητα να προσαρμόζονται στις μεταβαλλόμενες μηχανικές επιβαρύνσεις. Οι σωματικές δραστηριότητες αυξάνουν την ποσότητα του πρόσφατα σχηματισμένου οστού σε αντίθεση με την παρατεταμένη ακινητοποίηση που μειώνει την οστική μάζα [14,15]. Η παραγωγή και αποδόμηση της θεμέλιας ουσίας και κατά συνέπεια η ποιοτική σύσταση των οστών σχετίζεται άμεσα με τις λειτουργίες των κυττάρων των οστών.

1.4 Τα οστικά κύτταρα

Η επίτευξη της φυσιολογικής οστικής αναδόμησης, δηλαδή η ισορροπία μεταξύ της οστικής απορρόφησης και της οστικής παραγωγής απαιτεί άμεση επικοινωνία μεταξύ των διαφόρων οστικών κυττάρων. Ο οστίτης ιστός αποτελείται κυρίως από 4 τύπους κυττάρων: τους οστεοκλάστες, τους οστεοβλάστες, τα οστεοκύτταρα και τα επενδυτικά κύτταρα [16,17].

1.4.1. Οι οστεοκλάστες

Οι οστεοκλάστες είναι πολυπύρρηνα κύτταρα που προέρχονται από την εξέλιξη των μονοκυττάρων μακροφάγων του αίματος μετά από επίδραση εξωγενών και ενδογενών παραγόντων. Μεταξύ των ενδογενών παραγόντων είναι ο παράγοντας διέγερσης αποικιών μακροφάγων (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) και η κυτοκίνη RANKL (receptor activator of nuclear factor KB, RANKL), που ανήκει στην υπερικογένεια TNF

(Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων/Tumor Necrosis Factor). Η οστεοκλαστογένεση ξεκινάει με τον πολλαπλασιασμό και την επιστράτευση των πρόδρομων οστεοκλαστών. Ο M-CSF εκκρίνεται από οστεοπρογεννητικά μεσεγχυματικά κύτταρα και τους οστεοβλάστες [18] και είναι υπεύθυνος για τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των πρόδρομων οστεοκλαστών και των μακροφάγων [19,20]. Ο RANKL μαζί με τον υποδοχέα του, RANK, που βρίσκεται στα κύτταρα τις οστεοκλαστικής σειράς και τον ανταγωνιστή αυτού του υποδοχέα που είναι η οστεοπροτογερίνη (OPG), μια κυτοκίνη που παράγεται κυρίως από τους οστεοβλάστες, ρυθμίζουν τον σχηματισμό, τη διαφοροποίηση και τη δράση των οστεοκλαστών. Ο RANKL εκφράζεται από τους οστεοβλάστες, τα οστεοκύτταρα και τα επενδυτικά κύτταρα [21]. Προσκολλάται στον υποδοχέα RANK, ο οποίος βρίσκεται στην κυτταρική επιφάνεια των οστεοκλαστών και των προδρόμων οστεοκλαστών, για να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων ώστε να σχηματίσουν τους οστεοκλάστες και να αναστείλει την απόπτωσή τους [22]. Αντίθετα, η OPG συνδέεται με τον RANKL και εμποδίζει την αλληλεπίδραση RANK/RANKL και κατά συνέπεια αναστέλλει την οστεοκλαστογένεση [23]. Έτσι το σύστημα RANKL/RANK/OPG αποτελεί βασικός ρυθμιστής της οστεοκλαστογένεσης.

Ο ώριμος οστεοκλάστης αφού προσκολληθεί επάνω στην οστική επιφάνεια, με τις προεξοχές της πτυχωτής του μεμβράνης, αρχίζει τη διαδικασία της οστεόλυσης και της απορρόφησης της θεμέλιας ουσίας των οστών. Αντλεί ιόντα υδρογόνου, ρίχνει το PH στο σημείο, με αποτέλεσμα τη διάλυση των κρυστάλλων (του ανόργανου υλικού) της θεμελίου ουσίας. Ακόμα, εκκρίνει διάφορα ένζυμα, όπως η καθεψίνη K, η όξινη φωσφατάση και η μεταλλοπρωτεϊνάση-9, τα οποία προκαλούν την αποσύνθεση του οργανικού μέρους της θεμελίου ουσίας, δηλαδή του κολλαγόνου και των υπολοίπων πρωτεϊνών. Αυτή η διαδικασία έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό του βοθρίου του Howship γύρω από κάθε οστεοκλάστη. Η διαδικασία της οστικής απορρόφησης διαρκεί περίπου 2 με 4 εβδομάδες για κάθε κύκλο οστικής αναδόμησης. Αφού ολοκληρώσουν τη

δράση τους οι οστεοκλάστες απομακρύνονται από το σημείο και κάνουν την εμφάνισή τους οι οστεοβλάστες. Αυτή είναι η φάση της αναστροφής και διαρκεί περίπου 1-2 εβδομάδες.

1.4.2. Οι οστεοβλάστες

Οι οστεοβλάστες είναι κυβοειδή κύτταρα, αποτελούν το 4-6% των συνολικών οστικών κυττάρων και προέρχονται από τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα που ανευρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες στο περίοστεο και στον μυελό των οστών και είναι υπεύθυνα για τον σχηματισμό των οστών [24]. Τα αρχέγονα κύτταρα διαφοροποιούνται σε προ-οστεοβλάστες, οι οποίοι με την σειρά τους μετατρέπονται σε ώριμους οστεοβλάστες υπό την δράση πολλών ρυθμιστικών παραγόντων με κυριότερους τον μεταγραφικό παράγοντα Runt-related transcription factor 2 (RUNX2) και τον osterix (OSX), οδηγώντας στην ενεργοποίηση γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, λειτουργικά απαραίτητες για την ωρίμανση των οστεοβλαστών [25,26]. Άλλοι σημαντικοί παράγοντες για την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών είναι οι πρωτεΐνες BMPs (bone morphogenetic proteins) και το κανονικό μονοπάτι WNT/ β -Catenin [27]. Μετά την ολοκλήρωση της δράσης των οστεοκλαστών, αναλαμβάνουν οι ώριμοι οστεοβλάστες, οι οποίοι προσέρχονται στην επιφάνεια των οστών, ως ομάδες, στις θέσεις της ενεργούς οστεοσύνθεσης, όπου επιτελείται η οστική παραγωγή. Παράγουν κολλαγόνο τύπου 1, που αποτελεί θεμέλια ουσία για τον οστίτη ιστό, καθώς και άλλες πρωτεΐνες όπως η αλκαλική φωσφατάση και η οστεοκαλσίνη. Με τη δημιουργία και την ωρίμανση του οργανικού μέρους του νέου οστού, δηλαδή του οστεοειδούς, αρχίζει η βαθμιαία η διαδικασία της επιμετάλλωσης. Όταν οι οστεοβλάστες ολοκληρώσουν τη φάση της οστεοπαραγωγής, η οποία διαρκεί μερικούς μήνες, το συγκεκριμένο τμήμα του οστού εισέρχεται σε φάση ηρεμίας. Τότε οι οστεοβλάστες ακολουθούν μία από τις τρεις διαφορετικές κυτταρικές διεργασίες: 1) πεθαίνουν με απόπτωση, 2) διαφοροποιούνται

περαιτέρω σε οστεοκύτταρα, 3) παραμένουν αδρανή κύτταρα στο ενδοόσteo και στο περίοσteo και αποτελούν τα επενδυτικά κύτταρα [28,29].

1.4.3. Τα οστεοκύτταρα

Τα οστεοκύτταρα αποτελούν το 90-95% των κυττάρων του οστίτη ιστού και ένα από τα χαρακτηριστικά τους είναι ότι μπορούν να ζήσουν έως και 25 χρόνια [30]. Τα οστεοκύτταρα αποτελούν πλήρως διαφοροποιημένους οστεοβλάστες που περικλείονται από τη θεμέλια ουσία που παρήγαγαν και εντοπίζονται μέσα στα οστικά βοθρία, στο ανόργανο μέρος της μεσοκυτταρίου ουσίας [31]. Φέρουν κυτταροπλασματικές αποφυάδες οι οποίες εξυπηρετούν στην μεταξύ τους επικοινωνία καθώς και την επικοινωνία μεταξύ των οστεοκυττάρων με τους οστεοβλάστες, τα επενδυτικά κύτταρα και τα αιμοφόρα αγγεία, σχηματίζοντας ένα δίκτυο «καναλιών» και βοθρίων (osteocyte lacunocanalicular system) [31]. Ο κύριος ρόλος των οστεοκλαστών είναι να ανιχνεύουν αλλαγές στη μορφολογία των οστών λόγω μηχανικής καταπόνησης, στις κυκλοφορούσες ορμόνες και στην ποσότητα ασβεστίου και φωσφόρου στην κυκλοφορία του αίματος και απελευθερώνουν μόρια σηματοδότησης τα οποία συντονίζουν τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών, παίζοντας έτσι ρόλο στην εκκίνηση της διαδικασίας της οστικής αναδόμησης, διατηρώντας την δομή του οστού και την οστική μάζα [31-33]. Το οστεοκύτταρο σταματά να εκφράζει τους δείκτες των ώριμων οστεοβλαστών [34]. Αν και έχουν μικρή παραγωγική δραστηριότητα εκκρίνουν μια σημαντική πρωτεΐνη την σκληροστίνη (sclerostin) [35]. Η πρωτεΐνη αυτή συνδέεται με τους υποδοχείς LRP5/LRP6, αναστέλλει το κανονικό μονοπάτι WNT/β-Catenin, με αποτέλεσμα την αναστολή της οστικής παραγωγής μέσω της αναστολής του πολλαπλασιασμού και της βιολογικής δράσης των οστεοβλαστών και παράλληλα ενισχύει την απόπτωσή τους [36].

1.4.4. Τα επενδυτικά κύτταρα

Τα επενδυτικά κύτταρα (bone lining cells) είναι πεπλατυσμένα κύτταρα που προέρχονται από οστεοβλάστες που έχουν ολοκληρώσει την διαδικασία σύνθεσης του οστού και βρίσκονται στις επιφάνειες των οστών όπου δεν συντελείται οστική αναδόμηση [37]. Τα κύτταρα αυτά μπορούν να ανακτήσουν την εκκριτική τους δραστηριότητα αποκτώντας ένα πιο κυβοειδές σχήμα ανάλογα τη φυσιολογική κατάσταση των οστών [38]. Οι λειτουργίες των επενδυτικών κυττάρων των οστών δεν είναι πλήρως κατανοητές, αλλά έχει αποδειχθεί ότι αυτά τα κύτταρα αποτρέπουν την άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ των οστεοκλαστών και του οστεοειδούς, όταν δεν πρέπει να γίνει απορρόφηση του οστού και επίσης συμμετέχουν στη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών, παράγοντας OPG και RANKL [11,39]. Επιπλέον, τα κύτταρα αυτά, μαζί με τα άλλα οστικά κύτταρα, είναι σημαντικά συστατικά της Βασικής μονάδας αναδόμησης των οστών, BRU, της ανατομικής δομής που είναι παρόν κατά τη διάρκεια του κύκλου αναδόμησης των οστών [40], όπως έχει ήδη αναφερθεί.

Η συντονισμένη δράση μεταξύ των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών καθορίζει την ποσότητα και την ποιότητα του οστού. Η ανισορροπία μεταξύ οστικής απορρόφησης και οστικής παραγωγής μπορεί να οδηγήσει σε ασθένειες όπως η οστεοπόρωση, η οστεοπέτρωση και η οστική νόσος Paget. Στην οστεοπόρωση, η οστική απορρόφηση υπερέχει της οστικής παραγωγής, ενώ στην οστεοπέτρωση συμβαίνει το αντίστροφο. Η οστική νόσος Paget χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτη δραστηριότητα οστεοκλαστών και οστεοβλαστών και επακόλουθη αποδιοργάνωση της αρχιτεκτονικής και της δομής του οστού.

1.5 Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση είναι η πιο κοινή συστηματική μεταβολική σκελετική πάθηση που χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική μάζα και επηρεασμένη μικροαρχιτεκτονική του οστού, με αποτέλεσμα τη μείωση της οστικής αντοχής και τον αυξημένο κίνδυνο κατάγματος [41]. Είναι ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας καθώς εκτιμάται ότι μία στις τρεις γυναίκες και ένας στους πέντε άνδρες άνω των 50 ετών παγκοσμίως πάσχουν από οστεοπόρωση [42-44]. Η οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται και ως «σιωπηλή» νόσος καθώς το άτομο που πάσχει δεν έχει κάποιο σύμπτωμα και η διάγνωση γίνεται μετά από κάποιο κάταγμα που μπορεί να παρουσιαστεί. Το ιστορικό κατάγματος είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση νέου κατάγματος [45]. Η γήρανση του πληθυσμού παγκοσμίως και οι αλλαγές στις συνήθειες του τρόπου ζωής αναμένονται να οδηγήσουν σε μια σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της οστεοπόρωσης [46]. Τα οστεοπορωτικά κατάγματα επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής, συνδέονται με σοβαρή αναπηρία και αυξημένη θνησιμότητα. Το οικονομικό κόστος της οστεοπόρωσης είναι τεράστιο και αναμένεται να αυξηθεί δραματικά παράλληλα με την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης.

1.5.1 Είδη οστεοπόρωσης

Η οστεοπόρωση διακρίνεται σε 2 κατηγορίες, την πρωτοπαθή και την δευτεροπαθή.

- Στην πρωτοπαθή οστεοπόρωση, που αποτελεί και την συχνότερη αιτία, ανήκουν:

- Η μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, που αποτελεί την πιο συχνή μορφή οστεοπόρωσης. Εμφανίζεται σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση και σχετίζεται με τη μειωμένη παραγωγή οιστρογόνων, που φυσιολογικά παρατηρείται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα γυναικών [47].
- Η οστεοπόρωση των ηλικιωμένων ή γεροντική οστεοπόρωση εμφανίζεται σε γυναίκες και άνδρες ηλικίας 70 ετών και άνω [47,48].
- Η δευτεροπαθής οστεοπόρωση εμφανίζεται δευτερογενώς σε κάποια παθολογική κατάσταση (Πίνακας 1) ή χρόνια φαρμακευτική θεραπεία (Πίνακας 2) [47,49].

Συχνές ασθένειες που προκαλούν οστεοπόρωση (Πίνακας 1)

Ενδοκρινικές διαταραχές	Γαστρεντερικές, ηπατικές και διατροφικές διαταραχές	Αιματολογικές διαταραχές	Νεφρικές διαταραχές	Αυτοάνοσες διαταραχές
Οστεοπόρωση προκαλούμενη από γλυκοκορτικοειδή Υπερθυρεοειδισμός Υπογοναδισμός Υπερπαραθυρεοειδισμός Σακχαρώδης διαβήτης Μεγαλακρία	Κοιλιοκάκη Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου Γαστρική χειρουργική παράκαμψη Νευρική ανορεξία Αιμοχρωμάτωση και χρόνιες ηπατικές παθήσεις	Λέμφωμα Λευχαιμία Πολλαπλό μυέλωμα Συστηματική μαστοκυττάρωση Ομόζυγη β-θαλασσαιμία	Ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία Νεφρική σωληναριακή οξέωση Χρόνια νεφρική νόσος	Ρευματοειδής αρθρίτιδα Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα Πολλαπλή σκλήρυνση

Πίνακας 1.

Φάρμακα και άλλες αιτίες που προκαλούν οστεοπόρωση (Πίνακας 2)

Ορμόνες και φάρμακα με δράση στο ενδοκρινικό σύστημα	Φάρμακα που προκαλούν υπογναθισμό	Φάρμακα με δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα	Φάρμακα με δράση στο γαστρεντερικό σωλήνα	Άλλα φάρμακα και άλλες αιτίες
Γλυκοκορτικοειδή Θυρεοειδικές ορμόνες	Αναστολείς αρωματάσης Οξική μεδροξυπρογεστερόνη GnRH αγωνιστές	Αντικαταθλιπτικά Αντιεπιληπτικά Αντιψυχωσικά	Αναστολείς αντλίας πρωτονίων Αντιόξινα σκευάσματα από άλατα αλουμινίου	Αντιπηκτικά Διουρητικά Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες Αλκοόλ Κάπνισμα Παρατεταμένη ακινητιποίηση

Πίνακας 2.

Η δευτεροπαθής οστεοπόρωση είναι λιγότερο συχνή από την πρωτοπαθή, αλλά η σωστή θεραπεία βασίζεται στην αναγνώριση της υποκείμενης αιτίας ώστε να τροποποιηθούν οι παράγοντες που συμβάλλουν στην απώλεια του οστού και να αντιστραφεί αυτή η απώλεια καθώς και ο κίνδυνος κατάγματος.

1.5.2 Μέθοδοι διάγνωσης οστεοπόρωσης

Η πρόωρη διάγνωση της οστεοπόρωσης είναι καθοριστικής σημασίας για την πρόληψη των καταγμάτων. Κατά τον παρελθόν, πριν την ανάπτυξη ειδικών απεικονιστικών εξετάσεων, ο μόνος τρόπος να διαγνωστεί η οστεοπόρωση ήταν η εμφάνιση υποκλινικού κατάγματος σε

ακτινογραφία. Επίσης, παλαιότερα χρησιμοποιούνταν η βιοψία οστού ως εξέταση για την διάγνωση της σοβαρότητας της οστεοπόρωσης [50]. Αυτή η μέθοδος έχει πλέον εγκαταλειφθεί, λόγω του ότι είναι επεμβατική και επώδυνη και τη θέση της έχουν πάρει ειδικές απεικονιστικές εξετάσεις. Συνεπώς, μη επεμβατικές τεχνικές μέτρησης της οστικής πυκνότητας (BMD) παίζουν σημαντικό ρόλο στη διάγνωση της οστεοπόρωσης, στην αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος, στην παρακολούθηση της εξέλιξής της και στην ανταπόκριση στη θεραπεία. Η μέθοδος της απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων X και η ποσοτική υπολογιστική τομογραφία είναι τα πιο κοινά εργαλεία για τη μέτρηση της BMD στην κλινική πράξη.

1.5.2.1 Μέθοδος της απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων X

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο οργανισμό υγείας (ΠΟΥ), η μέθοδος της απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων X (dual-energy x-ray absorptiometry, DXA) αποτελεί την εξέταση εκλογής για την αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας των οστών [51]. Είναι μία φθηνή, γρήγορη και εύκολα επαναλήψιμη μέθοδος, με τα μηχανήματα να είναι ευρέως διαθέσιμα, ενώ ο ασθενής εκτίθεται σε μικρή δόση ακτινοβολίας [52]. Οι μετρήσεις πραγματοποιούνται κυρίως στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (O1-O4) και στο εγγύς μηριαίο οστό ενώ μετρήσεις μπορούν να γίνουν στον πήχη καθώς και ολοσωματική μέτρηση για τον προσδιορισμό της σύστασης σώματος. Τα αποτελέσματα της οστικής πυκνότητας εκφράζονται ως T-score και Z-score. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άντρες >50 ετών χρησιμοποιείται το T-score το οποίο εκφράζει τον αριθμό των μονάδων τυπικής απόκλισης (SD, Standard deviation) της πυκνότητας των οστών σε σύγκριση με αυτή ενός υγιούς, νεαρού ενήλικα, ίδιου φύλου και εθνικότητας. Τιμή >-1 υποδηλώνει φυσιολογική οστική πυκνότητα, από -1 έως -2,5 υποδηλώνει οστεοπενία και $\leq -2,5$

υποδηλώνει οστεοπόρωση. Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε άντρες ηλικίας <50 ετών, πρέπει να χρησιμοποιείται Z-score το οποίο εκφράζει τον αριθμό των μονάδων τυπικής απόκλισης (SD) της πυκνότητας των οστών σε σύγκριση με αυτή ατόμων ίδιας ηλικίας και φύλου. Τιμή Z-score -2,0 ή χαμηλότερη ορίζεται ως «κάτω από το αναμενόμενο εύρος για την ηλικία» και το Z-score πάνω από -2,0 είναι «μέσα στο αναμενόμενο εύρος για την ηλικία» [53]. Επίσης, η DXA δίνει πληροφορίες για την οστική μάζα (Bone mineral content, BMC, g) και την οστική επιφάνεια (Bone area, cm²). Όσον αφορά την ολοσωματική μέτρηση DXA, αποτελεί την πιο αξιόπιστη μέθοδο λιπομέτρησης και ανάλυσης της σύστασης του σώματος. Η εξέταση αυτή επιτρέπει τη μέτρηση του λιπώδους ιστού, του μη λιπώδους ιστού (μυϊκός ιστός, νερό, συνδετικός ιστός), του ολικού βάρους των οστών, καθώς και την εκτίμηση, με αντικειμενικό τρόπο, της κατανομής λίπους στο σώμα.

Όμως, η DXA έχει και κάποια σημαντικά μειονεκτήματα. Προσδιορίζει την BMD σε δύο διαστάσεις, με τα αποτελέσματα να εκφράζονται ως επιφανειακή πυκνότητα (γραμμάρια ανά τετραγωνικό εκατοστό, g/cm²), χωρίς να μπορεί να διαχωρίσει το φλοιώδες από το σπογγώδες οστό, τα οποία συμπεριφέρονται διαφορετικά, όπως έχει ήδη προαναφερθεί, ενώ δε μπορεί να δώσει πληροφορίες και για τη μικροαρχιτεκτονική του οστού [54]. Ως εκ τούτου, η DXA έχει μειωμένη ευαισθησία στο να ανιχνεύσει τις αλλαγές στο φλοιώδες και στο σπογγώδες οστό, που σχετίζονται με ασθένειες ή θεραπείες [55,56]. Επίσης, οι μετρήσεις επηρεάζονται από το μέγεθος των οστών με αποτέλεσμα να υπάρχουν περιορισμοί στην αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας σε παιδιά, νεαρούς ενήλικες και σε άτομα με ακραίο δείκτη μάζας σώματος [57]. Ενώ, όταν υπάρχουν εκφυλιστικές διαταραχές, οστεόφυτα και αγγειακές ασβεστώσεις συμπεριλαμβάνονται στη μέτρηση με αποτέλεσμα να δίδεται ψευδώς καλύτερο αποτέλεσμα από το πραγματικό. Τέλος, μελέτες έχουν δείξει ότι η DXA υποεκτιμά την κίνδυνο κατάγματος τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και ειδικά, σε συγκεκριμένες νόσους όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης [58].

1.5.2.2 Ποσοτική υπολογιστική αξονική τομογραφία

Αν και η DXA είναι πλέον η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική για την αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας, δεν ήταν η πρώτη, καθώς αυτή ήταν η ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (Quantitative computed tomography, QCT) [59]. Οι μετρήσεις πραγματοποιούνται με χρήση των συνήθων αξονικών τομογράφων, εξοπλισμένων με κατάλληλο λογισμικό για τη μέτρηση της BMD. Η μέθοδος διακρίνεται στην δισδιάστατη (2D: ανάλυση περιοχής ενδιαφέροντος ανά pixel/ROI) και στην τρισδιάστατη (3D: ανάλυση περιοχής ενδιαφέροντος ανά voxel/VOI) ή ογκομετρική (vQCT). Το QCT επιτρέπει ογκομετρικές μετρήσεις της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και του εγγύς μηριαίου οστού, οι οποίες είναι ανεξάρτητες από το μέγεθος του σώματος και είναι σε θέση να διαχωρίζει το φλοιώδες από το σπογγώδες οστό, το οποίο είναι πιο μεταβολικά ενεργό από το φλοιώδες οστό. Αυτό είναι και το πλεονέκτημα της μεθόδου καθώς με τον διαχωρισμό αυτό γίνεται η εκτίμηση της πραγματικής BMD (gr/cm^3). Επίσης, δεν συμπεριλαμβάνει οστεόφυτα και αγγειακές ασβεστώσεις που μπορούν να δώσουν ένα ψευδώς καλό αποτέλεσμα στη μέτρηση. Η μεγαλύτερη όμως ακτινοβολία περιορίζει τον αριθμό των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων [60].

Για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες ηλικίας 50 ετών και άνω, τα αποτελέσματα για το ισχίο πρέπει να εκφράζονται ως επιφανειακή πυκνότητα, BMD (σε g/cm^2) και με το T-score σύμφωνα με τη διαγνωστική ταξινόμηση του ΠΟΥ. Στη σπονδυλική στήλη, τα αποτελέσματα εκφράζονται σε BMD (g/cm^3) για το σπογγώδες οστό. Για προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, άνδρες ηλικίας κάτω των 50 ετών και παιδιά, το BMD και το Z-score θα πρέπει να αναφέρονται. Τιμές Z-score πάνω από -2,0 βρίσκονται «εντός του αναμενόμενου εύρους», ενώ Z-score -2,0 ή χαμηλότερες θεωρούνται ότι είναι «κάτω από το

αναμενόμενο εύρος» για την ηλικία. Το QCT αποτελεί μια χρήσιμη τεχνική για την αξιολόγηση ασθενών με ορισμένες παθολογικές καταστάσεις όπου εμφανίζουν αλλαγές στην ποιότητα των οστών πριν ακόμα αυτές γίνουν αντιληπτές από τη DXA.

Άλλες τεχνικές αξιολόγησης των οστών είναι η υψηλής ευκρίνειας περιφερική ποσοτική αξονική τομογραφία (High Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography, HR-pQCT), το ποσοτικοποιημένο υπερηχογράφημα (quantitative ultrasound, QUS), η μαγνητική τομογραφία (MRI), το σκορ σπογγώδους οστού (trabecular bone score, TBS), ενώ πρόσφατα ξεκίνησε η χρήση της τρισδιάστατης απεικόνιση μέσω DXA (3D-DXA). Όλες αυτές οι τεχνικές έχουν περιορισμένα στοιχεία τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και σε συγκεκριμένες νόσους όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης. Επίσης, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να αξιολογηθούν οι δομικές αλλαγές που θα μπορούσαν να ανιχνευτούν με αυτές τις τεχνικές αν μπορούν να συσχετιστούν με κίνδυνο κατάγματος.

1.5.2.3 Δείκτες οστικού μεταβολισμού

Οι απεικονιστικές μέθοδοι αποτελούν στατικές μέθοδοι αξιολόγησης του οστίτη ιστού. Όμως, το οστό αναδομείται συνεχώς και η αναδόμηση αυτή στηρίζεται στη λειτουργία των οστικών κυττάρων. Οι δείκτες οστικού μεταβολισμού αποτελούν μια εναλλακτική μη-επεμβατική μέθοδο εκτίμησης της οστικής αναδόμησης [61]. Οι δείκτες οστικού μεταβολισμού αποτελούν συστατικά της θεμέλιας ουσίας του οστού που αντανακλούν τις μεταβολές του ρυθμού της οστικής αναδόμησης και μετρούνται στο αίμα ή στα ούρα. Είναι είτε ένζυμα που εκλύονται από τα κύτταρα των οστών, είτε πρωτεΐνες τις θεμέλιας ουσίας, είτε προϊόντα ανοικοδόμησης ή αποικοδόμησης των οστών και ταξινομούνται σε:

A. Δείκτες οστικής παραγωγής:

- Ένζυμο οστεοβλαστών: Οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης (BAP)
- Πρωτεΐνη της θεμέλιας ουσίας των οστών: Οστεοκαλσίνη (OC)
- Υποπροϊόντα σύνθεσης του κολλαγόνου: Αμινο-τελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου 1 (P1NP) και Καρβοξυτελικό Προπεπτίδιο Προκολλαγόνου Τύπου I (P1CP)

B. Δείκτες οστικής απορρόφησης.

1. Προϊόντα αποδόμησης του κολλαγόνου:

- Αμινοτελικό Πεπτίδιο Κολλαγόνου Τύπου I (NTX)
- Καρβοξυτελικό Πεπτίδιο Κολλαγόνου Τύπου I (CTX)
- Δεοξυπυριδινολίνη ούρων (deoxypyridinoline, DPD)
- Πυριδινολίνη ούρων (pyridinoline, PYD)
- Υδροξυπρολίνη ούρων (Hydroxyproline)

2. Μη κολλαγονικές πρωτεΐνες:

- Οστική σιαλοπρωτεΐνη (Bone sialoprotein, BSP)

3. Οστεοκλαστικά ένζυμα:

- όξινη φωσφατάση ανθεκτική στο τρυγικό οξύ (b isoenzyme of tartrate resistant acid phosphatase, TRAP-5b)
- Καθεψίνη K (Cathepsin K)

4. Ρυθμιστές της οστικής αναδόμησης:

- RANKL
- Οστεοπροτεγερίνη (OPG)
- Πρωτεΐνη Dickkopf-1 (Dkk-1)
- Σκληροστίνη (Sclerostin)

Οι δείκτες οστικού μεταβολισμού δεν είναι χρήσιμοι στην διάγνωση της οστεοπόρωσης αλλά έχει αποδειχθεί ότι αντανακλούν αξιόπιστα το ρυθμό οστικής αναδόμησης, μπορούν να προβλέπουν την πιθανότητα οστεοπορωτικού κατάγματος, την βελτίωση της οστικής πυκνότητας και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, ενώ επίσης, είναι χρήσιμοι στην τεκμηρίωση της συμμόρφωσης των ασθενών με τη θεραπεία. Αν και όλοι οι ανωτέρω δείκτες έχουν μελετηθεί για τη χρησιμότητα τους στην διερεύνηση και στη διαχείριση των μεταβολικών παθήσεων των οστών, δεν χρησιμοποιούνται όλοι στην κλινική πράξη. Η βιολογική και εργαστηριακή μεταβλητότητα στις τιμές των δεικτών του οστικού μεταβολισμού έχει περιορίσει την ευρεία χρήση τους. Το Διεθνές Ίδρυμα Οστεοπόρωσης (IOF) και η Διεθνής Ομοσπονδία Κλινικής Χημείας (IFCC) συνιστούν δύο εξετάσεις αίματος για την αξιολόγηση του οστικού μεταβολισμού, το δείκτη CTX για την αξιολόγηση του ρυθμού οστικής απορρόφησης και το δείκτη P1NP για την αξιολόγηση του ρυθμού οστικής παραγωγής [62].

Οι κλινικές συνέπειες και η οικονομική επιβάρυνση της οστεοπόρωσης απαιτούν μέτρα για την ανίχνευση των ατόμων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ώστε να καταστεί δυνατή η κατάλληλη και έγκαιρη παρέμβαση. Μια ομάδα ασθενών που κινδυνεύουν περισσότερο από οστεοπόρωση και εμφανίζουν αυξημένο καταγματικό κίνδυνο είναι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 – ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1 ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ

2.1 Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης και η οστεοπόρωση είναι συχνές, χρόνιες παθήσεις, με σοβαρές κλινικές επιπλοκές. Η παθοφυσιολογία των δύο διαταραχών και των σχετικών επιπλοκών τους είναι πολυπαραγοντική. Η σχέση όμως μεταξύ του σακχαρώδη διαβήτη γενικά, αλλά και συγκεκριμένα του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) και της οστεοπόρωσης έχει αναγνωριστεί τα τελευταία χρόνια. Διάφοροι παράγοντες, που δεν έχουν αναγνωριστεί πλήρως, προκαλούν μείωση της BMD, διαταραχές στην αρχιτεκτονική των οστών και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς με ΣΔ1 έχουν 6 έως 7 φορές αυξημένη πιθανότητα κατάγματος ισχίου καθώς και αυξημένο κίνδυνο για μη σπονδυλικά κατάγματα [58,63,64]. Η καλύτερη διαχείριση του διαβήτη και η ταυτόχρονη αναγνώριση ότι η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου οδηγεί σε μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών έχει οδηγήσει σε αυξημένο προσδόκιμο ζωής σε αυτούς τους ασθενείς [65]. Ως εκ τούτου, λόγω του αυξημένου προσδόκιμου ζωής, η επιβάρυνση των οστών από τον ίδιο τον διαβήτη και η αυξημένη επίπτωση της οστεοπόρωσης με την πάροδο της ηλικίας, έχει ως αποτέλεσμα όλο και περισσότεροι ασθενείς να κινδυνεύουν να εμφανίσουν κάποιο κάταγμα κάποια στιγμή στη ζωή τους. Παρά τον αυξημένο κίνδυνο κατάγματος, η ευθραυστότητα των οστών παραμένει μια υποτιμημένη επιπλοκή του ΣΔ1.

2.2 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1

Ο ΣΔ1 χαρακτηρίζεται από την καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα την ολική έλλειψη ινσουλίνης [66]. Ο τύπος αυτός αποτελεί την κυριότερη αιτία διαβήτη στα παιδιά, μπορεί να εμφανιστεί όμως σε οποιαδήποτε ηλικία. Από το σύνολο των ατόμων με ΣΔ, το 5% έως 10% εξ αυτών πάσχουν από ΣΔ1 [67], με την επίπτωση του συγκεκριμένου τύπου διαβήτη να αυξάνεται σημαντικά, με τους λόγους που συμβαίνει αυτό να μην είναι τελείως κατανοητοί [68]. Η καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος είναι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων αυτοάνοσης αιτιολογίας. Στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με ΣΔ1 ανιχνεύονται στην κυκλοφορία ένα ή περισσότερα είδη αυτοαντισωμάτων. Επίσης, οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν αυξημένη προδιάθεση και για άλλες αυτοάνοσες παθήσεις. Παρ' όλα αυτά, σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών με ΣΔ1 δεν ανιχνεύονται αυτοαντισώματα, με τον τύπο αυτό του διαβήτη να ονομάζεται ιδιοπαθής. Ο ΣΔ1 παρουσιάζεται αρχικά, συνήθως, ως οξεία κατάσταση και οδηγεί συχνά στην ανάπτυξη διαβητικής κετοξέωσης εάν το έλλειμμα ινσουλίνης δεν αποκατασταθεί. Ο ασθενής είναι απόλυτα εξαρτημένος από την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης προκειμένου τα επίπεδα σακχάρου του αίματος να διατηρηθούν σε φυσιολογικά επίπεδα.

2.3 Επιπλοκές ΣΔ1

Ο ΣΔ1 συνδέεται με μια σειρά αγγειακών και μεταβολικών επιπλοκών, οι οποίες από κοινού αυξάνουν σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα [69,70]. Οι επιπλοκές του

διαβήτη κυμαίνονται από οξείες, απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, όπως η σοβαρή υπογλυκαιμία ή η κετοξέωση, έως χρόνιες επιπλοκές, που επηρεάζουν πολλαπλά συστήματα οργάνων, όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια, η νευροπάθεια και η καρδιαγγειακή νόσος [71]. Ο σακχαρώδης διαβήτης, γενικά, είναι η κύρια αιτία της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου παγκοσμίως και σημαντικός παράγοντας για τύφλωση, ακρωτηριασμό κάτω άκρων και καρδιακή νόσο [72,73].

Μια λιγότερο μελετημένη επιπλοκή του ΣΔ1 είναι η επίδρασή του στον οστίτη ιστό οδηγώντας σε οστεοπόρωση και σε αυξημένο καταγματικό κίνδυνο. Ήδη από το 1927, οι Morrison και Bogan, τεκμηρίωσαν μειωμένη σκελετική μάζα και μειωμένη οστική ανάπτυξη σε παιδιά με μακροχρόνιο διαβήτη [74]. Το 1934 υπήρξαν αρκετές αναφορές ασθενών με διαβήτη και σπονδυλικά κατάγματα [75]. Το 1948, οι Albright και Reifstein περιέγραψαν μια συσχέτιση μεταξύ του διαβήτη και της μειωμένης οστικής μάζας, αποδεικνύοντας ότι ο ΣΔ μπορεί να επηρεάσει το σκελετικό σύστημα και να οδηγήσει σε οστεοπόρωση [76], ενώ το 1976 διαπιστώθηκε ότι το 50% των ασθενών με ΣΔ1 είχαν μειωμένη BMD στον καρπό [77]. Σήμερα, είναι πλέον καλά τεκμηριωμένο ότι τα οστεοπορωτικά κατάγματα εμφανίζονται πιο συχνά σε ασθενείς με ΣΔ1 [58,78]. Τόσο η οστεοπόρωση όσο και ο ΣΔ, είναι χρόνια νοσήματα που προσβάλλουν μεγάλο ποσοστό του παγκόσμιου πληθυσμού. Επίσης, καθώς το προσδόκιμο ζωής συνεχίζει να αυξάνεται για τους ασθενείς με ΣΔ1 [79], αναμένεται στο μέλλον περαιτέρω αύξηση του αριθμού των καταγμάτων που συμβαίνουν σε αυτόν τον πληθυσμό. Η σχέση μεταξύ των δύο νοσημάτων και πιο συγκεκριμένα ο τρόπος με τον οποίο ο ΣΔ1 οδηγεί σε οστεοπόρωση διερευνήθηκε περαιτέρω χωρίς να έχει πλήρως διευκρινιστεί. Παρά τις σημαντικές ερευνητικές προσπάθειες, οι υποκείμενοι μηχανισμοί με τους οποίους η παρατεταμένη υπεργλυκαιμία, σε συνδυασμό με τα άλλα μεταβολικά χαρακτηριστικά του διαβήτη, οδηγούν σε αυτήν την επιπλοκή δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί.

2.4 Η ευθραυστότητα των οστών ως επιπλοκή του ΣΔ1

Η παθογένεια της ευθραυστότητας των οστών στον ΣΔ1 είναι πολυπαραγοντική. Ο ΣΔ1 μπορεί να επηρεάσει άμεσα ή έμμεσα την ποσότητα και την ποιότητα των οστών με διάφορους τρόπους. Μία σημαντική αιτία που οδηγεί στην ευθραυστότητα των οστών είναι η διαταραχή στον οστικό μεταβολισμό που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς. Επίσης, ο ΣΔ1 είναι γνωστό ότι χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, υποϊνσουλιναιμία και η αυτοάνοση φλεγμονή και πιθανόν αυτά τα χαρακτηριστικά να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις διαταραχές που παρατηρούνται στην διαφοροποίηση και τη λειτουργία των οστεοβλαστών. Επιπλέον, τα χαμηλά επίπεδα του IGF-1 [80,81], της βιταμίνης D [82,83] που παρατηρούνται σε αυτούς τους ασθενείς καθώς και η συνύπαρξη άλλων διαβητικών επιπλοκών, συννοσηροτήτων και η αγωγή που λαμβάνουν, πιθανόν συμβάλουν στην κακή οστική υγεία.

2.4.1. Ο ρόλος του επηρεασμένου οστικού μεταβολισμού

Ο ΣΔ1 χαρακτηρίζεται από μια κατάσταση χαμηλής οστικής αναδόμησης και ειδικά, μειωμένη οστική παραγωγή. [82,84,85]. Αυτός ο χαρακτηρισμός βασίζεται κυρίως στη μέτρηση των δεικτών οστικής αναδόμησης στο αίμα και στα ούρα. Σε μια μετα-ανάλυση, ο δείκτης οστικής απορρόφησης, CTX και ο δείκτης οστικής παραγωγής, οστεοκαλσίνη, ήταν μειωμένοι σε ασθενείς με ΣΔ1 σε σχέση με υγιή άτομα [84]. Όμως, δεν βρέθηκε το ίδιο και για τα επίπεδα του TRAP και του P1NP τα οποία ήταν παρόμοια μεταξύ ασθενών με ΣΔ1 και υγιών ατόμων. Μια πιθανή αιτιολογία είναι ο μικρός αριθμός μελετών που συμπεριέλαβαν αυτούς τους δείκτες (3 μελέτες για τον TRAP και 2 μελέτες για τον P1NP) [84]. Στην ίδια

μετα-ανάλυση, τα επίπεδα της σκληροστίνης, μια πρωτεΐνη που παράγεται από τα οστεοκύτταρα, η οποία αναστέλλει το σχηματισμό των οστών και προάγει την απόπτωση των οστεοβλαστών όπως έχει ήδη αναφερθεί, ήταν αυξημένα σε ασθενείς με ΣΔ1 σε σχέση με υγιή άτομα, το οποίο θα μπορούσε να δικαιολογήσει τη χαμηλή οστική αναδόμηση. Επιπλέον, τα επίπεδα της OPG και του RANKL δε διέφεραν σε ασθενείς με ΣΔ1 σε σχέση με υγιή άτομα [84]. Σε άλλη μετα-ανάλυση, σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1, παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα οστεοκαλσίνης σε σχέση με υγιή άτομα αλλά τα αποτελέσματα για τον CTX και τον PINP ήταν μη καταληκτικά, αν και τα επίπεδα του PINP έτειναν να είναι χαμηλότερα και τα επίπεδα του CTX να είναι υψηλότερα στους ασθενείς με ΣΔ1 σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς διαβήτη [86]. Μια πιο πρόσφατη μελέτη ανέφερε χαμηλότερα επίπεδα BALP και CTX σε παιδιά με ΣΔ1 σε σύγκριση με υγιή παιδιά [87]. Στους ενήλικες, σε μια 10ετή μελέτη παρακολούθησης από τους Hamilton et al., βρέθηκε ότι οι άνδρες με ΣΔ1 είχαν χαμηλότερα επίπεδα PINP και οστεοκαλσίνης μετά από 10 χρόνια σε σύγκριση με την αρχική τιμή [88], ωστόσο αυτή η μείωση στους δείκτες παραγωγής είναι πιο πιθανό να είναι ένα φαινόμενο που σχετίζεται με την ηλικία παρά από την επίδραση του ΣΔ1 [89].

Αν και υπάρχει μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών, στο σύνολό τους, τόσο οι δείκτες οστικής απορρόφησης όσο και οι δείκτες οστικής παραγωγής είναι γενικά χαμηλότεροι στον ΣΔ1 σε σχέση με τα άτομα χωρίς διαβήτη. Ως εκ τούτου, ο ΣΔ1 χαρακτηρίζεται από μια κατάσταση χαμηλής οστικής αναδόμησης.

Ο επηρεασμένος οστικός μεταβολισμός μπορεί να επιβεβαιωθεί από μελέτες με βιοψίες οστίτη ιστού. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα από βιοψίες σε ασθενείς με ΣΔ1 είναι ελάχιστα. Η μεγαλύτερη δημοσιευμένη μελέτη χαρακτηρίζει τον ΣΔ1 ως μια κατάσταση φυσιολογικής οστικής αναδόμησης. Ωστόσο, στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν πολύ λίγες βιοψίες (σύνολο=18) και οι συμμετέχοντες είχαν μια καλή γλυκαιμική ρύθμιση [90]. Ενώ,

στη βιβλιογραφία υπάρχει άλλη μία μελέτη με βιοψίες οστίτη ιστού σε 8 ασθενείς με ΣΔ εκ των οποίων μόνο οι 2 ήταν σε ασθενείς με ΣΔ1 και οι υπόλοιποι 6 με ΣΔ2 [91].

Σε κλινικό επίπεδο, θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι η υπεργλυκαιμία θα μπορούσε να επηρεάσει τα επίπεδα των οστικών δεικτών [92], κάτι όμως που δεν έχει επιβεβαιωθεί, καθώς ούτε οι ημερήσιες διακυμάνσεις της γλυκόζης [93] ούτε τα clamps υπεργλυκαιμίας και υπογλυκαιμίας [94] επηρέασαν τα επίπεδα των CTX και P1NP σε ασθενείς με ΣΔ1. Σε μία πρόσφατη μελέτη που αξιολόγησε την επίδραση των γευμάτων στην οστική παραγωγή με τη μέτρηση του P1NP σε ασθενείς με ΣΔ1, ΣΔ2 και υγιή άτομα, παρατήρησε μείωση του δείκτη μόνο στους ασθενείς με ΣΔ2 [93]. Όλα τα ανωτέρω δεδομένα αφορούν όμως τις οξείες μεταβολές της γλυκόζης. Πιθανόν όμως, η χρόνια έκθεση του οστού στην υπεργλυκαιμία να είναι αυτή που επιδρά αρνητικά στον οστικό μεταβολισμό. Επίσης, ούτε η ινσουλίνη φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα των CTX και P1NP [94,95]. Όμως, η ινσουλίνη είναι αναβολικός παράγοντας για τα οστά και η χρόνια υποϊνσουλιναιμία είναι αυτή που πιθανόν συμβάλει στη χαμηλή οστική παραγωγή κάτι που δεν μπορεί να αποτυπωθεί σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν και αξιολόγησαν τις οξείες αλλαγές στα επίπεδα της ινσουλίνης [96].

Σε μοριακό επίπεδο, πιστεύεται ότι η αναστολή της σηματοδότησης Wnt/ β -κατενίνης και της δραστηριότητας του Runt-related transcription factor 2 (RUNX2), που παίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της οστεοβλαστογένεσης και του σχηματισμού των οστών σε φυσιολογικές καταστάσεις, είναι υπεύθυνες για την μείωση της οστικής παραγωγής [97,98]. Ωστόσο, οι μηχανισμοί που οδηγούν στην αναστολή της σηματοδότησης Wnt/ β -κατενίνης και της δραστηριότητας RUNX2 δεν είναι ακόμα γνωστοί.

2.4.2.Ο ρόλος της υπεργλυκαιμίας μέσω του οξειδωτικού στρες

Η υπεργλυκαιμία, ανεξαρτήτως αιτιολογίας είναι επιζήμια για τα οστά, φαίνεται να έχει άμεση τοξικότητα στους οστεοβλάστες και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα ελεύθερων ριζών οξυγόνου (Reactive oxygen species, ROS), οξειδωτικό στρες και μη ενζυμική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών και DNA. [82,99]. Το οξειδωτικό στρες και η μη ενζυμική γλυκοζυλίωση, κατά τη χρόνια υπεργλυκαιμία, πιθανόν επιδρούν αρνητικά στην οστική αντοχή με την παραγωγή και εναπόθεση στα οστά τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End Products, AGEs). Τα AGEs, και ιδιαίτερα η πεντοσιδίνη (pentosidine), που είναι ένα από τα σημαντικά προϊόντα της μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης, έχει προταθεί ότι εναποτίθενται κυρίως σε σκελετικές θέσεις με χαμηλή οστική εναλλαγή, όπως το φλοιώδες οστό [100], έχοντας αρνητική επίδραση με αυτόν τον τρόπο στη δύναμη και στην ποιότητα των οστών [58]. Αυτός πιστεύεται ότι θα μπορούσε να είναι ένας σημαντικός μηχανισμός για την αυξημένη ευθραυστότητα των οστών και την εμφάνιση των καταγμάτων, κυρίως των μακρών οστών και ιδιαίτερα του μηριαίου, που εμφανίζουν οι ασθενείς με ΣΔ1. Αυτό υποστηρίζεται και από δεδομένα μελετών σε αυτούς τους ασθενείς. Οι Farlay D. et al., μελέτησαν 5 ασθενείς με ΣΔ1 και κάταγμα, 5 ασθενείς με ΣΔ1 χωρίς κάταγμα και 5 υγιή άτομα με βιοψίες οστών. Παρατήρησαν μεγαλύτερα επίπεδα πεντοσιδίνης στην ομάδα των ασθενών με ΣΔ1 και κάταγμα σε σχέση με τις άλλες 2 ομάδες [101]. Ως εκ τούτου, οι συσσωρεύσεις AGEs στα οστά πιθανόν ευνοούν την εμφάνιση κατάγματος και τα υψηλά επίπεδα πεντοσιδίνης σχετίζονται με την εμφάνιση αυτού [102]. Όσον αφορά όμως την υπεργλυκαιμία, τα αποτελέσματα στην βιβλιογραφία σχετικά με τη σχέση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), ως μέθοδος εκτίμησης της υπεργλυκαιμίας και τον κίνδυνο κατάγματος είναι αντικρουόμενα. Σε μία μελέτη, υψηλότερα επίπεδα HbA1c σχετίστηκαν με την εμφάνιση κατάγματος και συγκεκριμένα κάθε αύξηση

1% στην HbA1c σχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα (odds ratio, OR) οποιουδήποτε κατάγματος κατά 1,9 [102]. Σε άλλες μελέτες στον ΣΔ1, η υψηλότερη HbA1c σχετίστηκε με μεγαλύτερη πιθανότητα κατάγματος, με OR 4,19 και επίσης με την πιθανότητα εμφάνισης πολλαπλών καταγμάτων [103,104]. Οι Thayakaran et al. βρήκαν ένα πιο μέτριο κίνδυνο κατάγματος (OR 1,01) [105]. Αν και θα ήταν εύκολο να συμπεράνουμε ότι η υπεργλυκαιμία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κατάγματος, όλες οι μελέτες δεν κατέληξαν στο ίδιο αποτέλεσμα [106,107] και τα διαθέσιμα στοιχεία για τον ΣΔ1 είναι περιορισμένα και ως εκ τούτου να απαιτούνται περισσότερες μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση.

2.4.3. Ο ρόλος της υποϊνσουλιναιμίας και των χαμηλών επιπέδων IGF-1

Η ινσουλίνη και ο IGF-1 θεωρείται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην οστική παραγωγή. Όπως προαναφέρθηκε, η ινσουλίνη είναι αναβολικός παράγοντας για τα οστά [96]. Σε πειράματα με ποντίκια και ινσουλινοπενία, η οστική αναδόμηση ήταν μειωμένη και αποκαταστάθηκε μετά τη χορήγηση ινσουλίνης [108]. Υποδοχείς ινσουλίνης και IGF-1 έχουν ανιχνευτεί σε διαφορετικά στάδια της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών, από το στάδιο των προ-οστεοβλαστών έως τους ώριμους οστεοβλάστες [109]. Επίσης υποδοχείς ινσουλίνης και IGF-1 έχουν βρεθεί και στα μεσεγχυματικά στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών με αποτέλεσμα να παίζουν σημαντικό ρόλο και στη αρχική διαφοροποίηση αυτών των κυττάρων προς οστεοβλάστες [110]. Όπως προαναφέρθηκε, ο ΣΔ1 χαρακτηρίζεται από υποϊνσουλιναιμία και χαμηλά επίπεδα IGF-1 [81,109,111]. Η μείωση στα επίπεδα του IGF-1 δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Μια υπόθεση είναι ότι η υπεργλυκαιμία και η κατάσταση χρόνιας φλεγμονής ενισχύει την έκφραση πρωτεϊνών που καταστέλλουν τη δράση της αυξητικής ορμόνης με επακόλουθη μείωση της σύνθεσης του IGF-1 [81,111,112]. Επομένως,

η υποϊνσουλιναιμία, τα χαμηλά επίπεδα IGF-1 και η επίδραση αυτών στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, ενδεχομένως, μπορεί να οδηγήσει στη μειωμένη οστική παραγωγή που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς.

2.4.4. Ο ρόλος της φλεγμονής

Η αυτοάνοση φλεγμονή είναι ένα από τα παθογόνα χαρακτηριστικά του ΣΔ1. Σε πολλές μελέτες, αλλά όχι σε όλες, ασθενείς εμφανίζουν υψηλότερο ενδοκυτταρικό TNF-α στα CD8+ T κύτταρα κατά τη στιγμή της διάγνωσης και υψηλότερο ενδοκυτταρικό TNF-α στα CD4+ T λεμφοκύτταρα 3 μήνες μετά τη διάγνωση [113]. Ο TNF-α είναι γνωστό ότι ενεργοποιεί την απορρόφηση των οστών από τους οστεοκλάστες και μειώνει τον σχηματισμό οστού. Ζωϊκά μοντέλα έδειξαν ότι η αυξημένη έκφραση του TNF-α, τόσο στα οστά όσο και στο μυελό των οστών, οδηγεί σε δυσλειτουργία στους οστεοβλάστες και πρόωρο θάνατό τους. Η θεραπεία με αντισώματα εξουδετέρωσης του TNF-α φαίνεται να μειώνει τις επαγόμενες από τον διαβήτη αυξήσεις στην απόπτωση των οστεοβλαστών [114,115]. Επιπλέον, οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες επάγουν την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων όπως το γονίδιο PPAR γ 2, το οποίο σχετίζεται με τη διαφοροποίηση των βλαστοκυττάρων από οστεοβλάστες σε λιποκύτταρα, οδηγώντας σε λιπώδη υποστροφή του μυελού των οστών [116,117], με αποτέλεσμα τη λιπογένεση εις βάρος της οστεοβλαστογένεσης οδηγώντας έτσι σε μειωμένο σχηματισμό οστού.

2.4.5. Ο ρόλος της βιταμίνης D

Η βιταμίνη D παίζει σημαντικό ρόλο στην υγεία των οστών. Η ενεργή μορφή 1,25(OH) $_2$ D3 αλληλοεπιδρά με τον πυρηνικό υποδοχέα της βιταμίνης D, ο οποίος υπάρχει στο λεπτό

έντερο, στους νεφρούς και σε άλλους ιστούς. Διεγείρει την εντερική απορρόφηση ασβεστίου και την επαναρρόφηση του ασβεστίου στο νεφρικό σωληνάριο. Επίσης, η $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ αλληλοεπιδρά με τον υποδοχέα της βιταμίνης D στους οστεοβλάστες, διεγείροντας την έκφραση του RANKL. Αυτό, με τη σειρά του, αλληλοεπιδρά με τον RANK και οδηγεί τα ανώριμα μονοκύτταρα να γίνουν ώριμοι οστεοκλάστες, τα οποία προκαλούν οστική απορρόφηση κινητοποιώντας το ασβέστιο και άλλα μέταλλα από τον σκελετό [118].

Η έλλειψη ή η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι κοινό εύρημα στις περισσότερες αλλά όχι σε όλες τις μελέτες με άτομα με ΣΔ1 [83]. Ωστόσο, η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι επίσης συχνή σε μη διαβητικά άτομα [83]. Ο ακριβής μηχανισμός που σχετίζεται με τον διαβήτη και συμβάλλει στην ανεπάρκεια της βιταμίνης D δεν είναι ξεκάθαρος. Ωστόσο, μια υπόθεση είναι ότι παίζουν ρόλο οι διαφορετικές γενετικές παραλλαγές του υποδοχέα της βιταμίνης D, του ενζύμου 1 α -υδροξυλάση και άλλων γονιδίων του μεταβολισμού της βιταμίνης D που εμπλέκονται στη μεταφορά της βιταμίνης D, στη σύνθεση από τη χοληστερόλη και στην υδροξυλίωση της βιταμίνης D [83]. Επιπλέον, η μεγάλη απώλεια στα ούρα της πρωτεΐνης που δεσμεύει τη βιταμίνη D σε ασθενείς με ΣΔ1, ιδιαίτερα σε αυτούς με μικρολευκωματινουρία, όπως έχει παρατηρηθεί σε κάποιες μελέτες, μπορεί να συμβάλει στην ανεπάρκεια της βιταμίνης D [119,120].

2.4.6. Η συνύπαρξη άλλων διαβητικών επιπλοκών

Οι επιπλοκές που σχετίζονται με τον διαβήτη θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος, καθώς η νευροπάθεια θα μπορούσε να συμβάλλει στην αύξηση των πτώσεων [121,122], η αμφιβληστροειδοπάθεια να συμβάλλει σε μειωμένη όραση και πτώσεις [123,124] και η νεφροπάθεια σε νεφρική οστεοδυστροφία [125]. Στον ΣΔ1, η σχέση των διαβητικών επιπλοκών με την εμφάνιση κατάγματος είναι αβέβαιη. Ορισμένες μελέτες

αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος σε ασθενείς με νευροπάθεια [104], αμφιβληστροειδοπάθεια [104] και νεφροπάθεια [126] ενώ άλλες δεν αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο σε ασθενείς με νευροπάθεια [105,107,126,127] αμφιβληστροειδοπάθεια [105,107,126,127] και νεφροπάθεια [127]. Μία μελέτη ανέφερε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος σε ασθενείς με ΣΔ1 που δεν είχαν κάποια επιπλοκή [126]. Αν και η συσχέτιση μεταξύ των επιπλοκών του διαβήτη και του κινδύνου κατάγματος παραμένει αμφιλεγόμενη, μια μελέτη ανέφερε ότι το 41% των ασθενών με ΣΔ1 φοβάται τις πτώσεις και ότι οι κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στις πτώσεις είναι η νευροπάθεια και υπογλυκαιμία [128]. Ένας σοβαρός περιορισμός στις μελέτες που αξιολογούν τις επιπλοκές του διαβήτη, τις πτώσεις και τον κίνδυνο κατάγματος είναι ότι τα δεδομένα συλλέγονται κυρίως μέσω μητρώων ασθενών και ερωτηματολογίων και επομένως οι ασθενείς μπορεί να ταξινομηθούν με λάθος διάγνωση διαβήτη (π.χ. τύπου 2 αντί για τύπου 1). σε αυτές τις μελέτες.

2.4.7. Ο ρόλος των συννοσηροτήτων

Σε ασθενείς με ΣΔ1 πολύ συχνά συνυπάρχουν και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως είναι νόσοι του θυρεοειδούς αδένα και η κοιλιοκάκη [129]. Υπάρχουν μελέτες που έδειξαν ότι τόσο ο υποθυρεοειδισμός όσο και ο υπερθυρεοειδισμός [130], καθώς και η κοιλιοκάκη σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος [106]. Μια μελέτη από τους Dhaliwal et al σε 756 ασθενείς με ΣΔ1 βρήκε μια οριακή σημαντική συσχέτιση μεταξύ καταγμάτων και συνύπαρξη κοιλιοκάκης ($p=0,06$) [107]. Ο ΣΔ1 συνδέεται επίσης με άλλες αυτοάνοσες νόσους όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η οποία σχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος [131,132]. Παρ' όλο που στη βιβλιογραφία υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι οι συννοσηρότητες αυξάνουν τον κίνδυνο κατάγματος, περισσότερες μελέτες απαιτούνται για να διερευνηθούν αυτή την επίδραση.

2.4.8. Ο ρόλος της φαρμακευτικής αγωγής

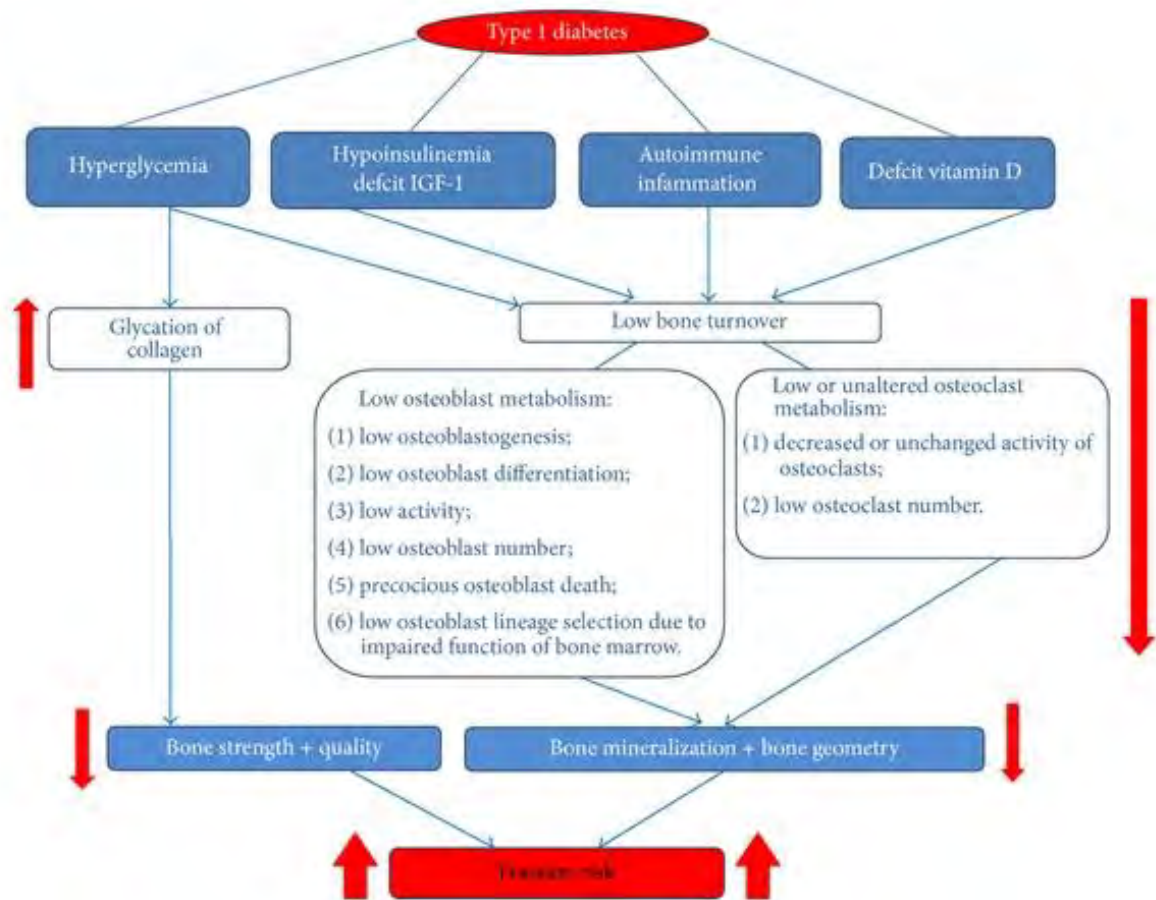
Η θεραπεία των ασθενών με ΣΔ1 είναι η χορήγηση ινσουλίνης. Σε μια πρόσφατη μελέτη δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της ινσουλίνης με τον κίνδυνο κατάγματος [133]. Η επιπλοκή όμως της χρήσης της ινσουλίνης είναι η υπογλυκαιμία και η μελέτη αυτή έδειξε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος κατά 1,58 φορές λόγω υπογλυκαιμικών επεισοδίων [133]. Το ίδιο εύρημα επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες στη βιβλιογραφία [134,135] όχι όμως από όλες [105,107,127]. Αν και τα στοιχεία για την υπογλυκαιμία και τον κίνδυνο κατάγματος είναι αντικρουόμενα, η υπογλυκαιμία σχετίζεται με πτώσεις [128] ενώ μπορεί να υποδιαγνωσθεί σε μελέτες που χρησιμοποιούν κυρίως μητρώα ασθενών και ερωτηματολόγια. Έτσι, ο πραγματικός επιπολασμός των καταγμάτων λόγω υπογλυκαιμίας είναι πιθανό να είναι μεγαλύτερος από αυτόν που παρουσιάζεται στη βιβλιογραφία.

Οι ασθενείς με ΣΔ1, συχνά, μπορεί να λαμβάνουν και αντιυπερτασικά φάρμακα. Τα αντιυπερτασικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν ορθοστατική υπόταση και ως εκ τούτου πτώσεις, γεγονός που θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο κατάγματος. Τα διουρητικά ευνοούν επίσης την απώλεια μετάλλων (π.χ. ασβεστίου και μαγνησίου) μέσω της απέκκρισης στα ούρα. Σε ασθενείς με διαβήτη, τα διουρητικά της αγκύλης αλλά όχι τα θειαζιδικά διουρητικά σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος [136]. Μια post-hoc ανάλυση της τυχαιοποιημένης μελέτης “Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial” έδειξε μειωμένη συχνότητα κατάγματος σε άτομα που ελάμβαναν θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά σε σύγκριση με αυτούς που ελάμβαναν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης [137]. Σε μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης, τα διουρητικά της αγκύλης και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης συσχετίζονται

με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος σε σύγκριση με αυτούς που δεν τα λαμβάνανε [138,139]. Αν και οι μελέτες δεν περιορίζονται μόνο σε ασθενείς με διαβήτη και ειδικά σε ΣΔ1, φαίνεται ότι τα αντιυπερτασικά σχετίζονται με την εμφάνιση κατάγματος και μπορούν ιδιαίτερα να προκαλέσουν κάταγμα σε άτομα με χαμηλή BMD όπως όπως είναι οι ασθενείς με ΣΔ1. Αν και τα αντιυπερτασικά μπορεί να έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία των οστών, το όφελός τους στην πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με ΣΔ1 είναι τεκμηριωμένο. Παρ' όλα αυτά, τα τρέχοντα στοιχεία δεν μπορούν ούτε να απορρίψουν ούτε να επιβεβαιώσουν ότι τα φάρμακα που συγχορηγούνται σε ασθενείς με ΣΔ1 επηρεάζουν τον κίνδυνο κατάγματος.

Παρ' ότι τα περισσότερα δεδομένα στη βιβλιογραφία δείχνουν ότι ο ΣΔ1 σχετίζεται με επηρεασμένη οστική αναδόμηση και ειδικά με μειωμένη οστική παραγωγή, τα αποτελέσματα των μελετών δεν είναι καταληκτικά σχετικά με τους μηχανισμούς που εμπλέκονται, υποδεικνύοντας έτσι την πολυπλοκότητα των μηχανισμών που οδηγούν στη μείωση της πυκνότητας και της ποιότητας των οστών. Το αποτέλεσμα αυτής της επηρεασμένης οστικής αναδόμησης είναι ο αυξημένος καταγματικός κίνδυνος που παρατηρείται στους ασθενείς με ΣΔ1.

Σχηματική απεικόνιση της παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συμβάλλουν στην ευθραυστότητα των οστών στον ΣΔ1 [140].



2.5 Η επιδημιολογία των καταγμάτων στον ΣΔ1

Μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης έχουν συσχετίσει τον ΣΔ1 με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος σε σύγκριση με υγιή άτομα. Στη μετα-ανάλυση από τον Vestergaard et al., ο κίνδυνος κατάγματος ισχίου ήταν 7 φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς με ΣΔ1 σε σύγκριση με άτομα χωρίς διαβήτη [58]. Αυτή η εκτίμηση είναι παρόμοια με τα ευρήματα των Janghorbani et al., όπου βρέθηκε ότι ο κίνδυνος κατάγματος του ισχίου ήταν 6 φορές μεγαλύτερος [63]. Στις μετα-αναλύσεις αυτές, η ηλικία των συμμετεχόντων κυμαινόταν από τα 20 έως τα 60 έτη. Σε μια άλλη μελέτη, οι Weber et al ανέφεραν αυξημένο κίνδυνο οποιουδήποτε κατάγματος με αναλογία κινδύνου (Hazard ratio, HR) 2,03 και 2,18 για γυναίκες και άνδρες με ΣΔ1, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα [141]. Επίσης, στην ίδια μελέτη, οι ασθενείς με ΣΔ1 εμφανίζουν κάταγμα στο ισχίο 10 με 15 έτη νωρίτερα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό [141]. Επιπλέον, σε άλλη μελέτη, ο κίνδυνος κατάγματος ισχίου ήταν αυξημένος σε γυναίκες σε όλες τις ηλικίες και σε άνδρες από την ηλικία των 30 ετών και άνω [142]. Οι Shah et al., στην μετα-ανάλυσή τους, αξιολόγησαν 14 μελέτες παρατήρησης και ανέφεραν ότι ο κίνδυνος οποιουδήποτε κατάγματος είναι 3 φορές αυξημένος σε ασθενείς με ΣΔ1 σε σύγκριση με υγιή άτομα, αλλά μόνο 1,8 φορές αυξημένος στους άνδρες και 4,1 φορές αυξημένος στις γυναίκες [143]. Μια πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε σχετικά νέους ασθενείς με ΣΔ1 ηλικίας 18-50 ετών ανέφερε 1,9 φορές αυξημένο κίνδυνο οποιουδήποτε κατάγματος και 4,4 φορές αυξημένο κίνδυνο κατάγματος ισχίου σε σύγκριση με υγιή άτομα [144]. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζονται και από μια πιο πρόσφατη μελέτη κοόρτης, όπου οι Hamilton et al., ανέφεραν 7,11 αυξημένο κίνδυνο κατάγματος ισχίου

σε ασθενείς με ΣΔ1 σε σύγκριση με υγιή άτομα [127]. Στην ίδια μελέτη, ο κίνδυνος κατάγματος σε ασθενείς με ΣΔ1 ήταν 5 φορές μεγαλύτερος από ασθενείς με ΣΔ2. Αν και η μελέτη συμπεριέλαβε μικρό αριθμό ασθενών με ΣΔ1 (σύνολο=121 ασθενείς) είχε μεγάλη διάρκεια παρακολούθησης και συγκεκριμένα 14,5 έτη [127]. Υπήρξαν και μελέτες κοόρτης με μικρότερες εκτιμήσεις κινδύνου, όπως αυτή που χρησιμοποίησε το Εθνικό Μητρώο Ασθενών της Δανίας και έδειξε 2,4 φορές αυξημένο κίνδυνο κατάγματος ισχίου και 2 φορές αυξημένο κίνδυνο κατάγματος άνω άκρου [133]. Όπως επίσης και η μελέτη κοόρτης που χρησιμοποίησε το εθνικό μητρώο της Σκωτίας έδειξε 3,5 φορές και 3,3 φορές αυξημένο κίνδυνο κατάγματος ισχίου σε γυναίκες και άνδρες με ΣΔ1, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό [145].

Λιγότερα είναι τα δεδομένα για τα σπονδυλικά κατάγματα σε ασθενείς με ΣΔ1. Μια μελέτη που αξιολόγησε 82 ασθενείς με ΣΔ1 και 82 υγιή άτομα με τη μέθοδο αξιολόγησης σπονδυλικού κατάγματος (vertebral fracture assessment, VFA) και επακόλουθη επιβεβαίωση με ακτινογραφία, ανέφερε επιπολασμό σπονδυλικών καταγμάτων 24% σε άτομα με ΣΔ1 και 6% στα υγιή άτομα [146]. Η μελέτη των Jensen et al. ανέφερε 2,2 φορές αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων σπονδυλικής στήλης σε ασθενείς με ΣΔ1 σε σύγκριση με υγιή άτομα, ωστόσο αυτή η μελέτη βασίζεται αποκλειστικά σε δεδομένα μητρώου καταγραφής όπου πιθανόν να υποεκτιμάται ο κίνδυνος καθώς τα υποκλινικά σπονδυλικά κατάγματα πιθανόν να μην καταγράφονται [133].

Με βάση τα έως τώρα διαθέσιμα στοιχεία, οι ασθενείς με ΣΔ1 έχουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Ο σχετικός κίνδυνος φαίνεται να είναι σταθερός καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, αν και σε απόλυτους αριθμούς τα περισσότερα κατάγματα συμβαίνουν σε μεγαλύτερη ηλικία όπου η συνολική επιβάρυνση για κάταγμα στον γενικό πληθυσμό είναι μεγαλύτερη. Το ψυχολογικό, κοινωνικό και οικονομικό κόστος ενός κατάγματος κάνει επιτακτική την ανάγκη για την έγκαιρη ανίχνευση αυτών των ασθενών που

κινδυνεύουν περισσότερο από την εμφάνιση ενός κατάγματος, καθώς και την έγκαιρη παρέμβαση για την πρόληψη εμφάνισης του κατάγματος.

2.6 Η οστική πυκνότητα στον ΣΔ1

Η μέθοδος DXA, όπως προαναφέρθηκε, αποτελεί το gold standard για την μέτρηση της BMD και την εκτίμηση του καταγματικού κινδύνου. Μια εξήγηση των αυξημένων καταγμάτων που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΣΔ1 είναι η μειωμένη BMD που παρατηρείται σε αυτόν τον πληθυσμό, σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες στη βιβλιογραφία. Οι μελέτες όμως που αφορούν ασθενείς με ΣΔ1 θα πρέπει να κατηγοριοποιηθούν σε 2 ομάδες: αυτές που περιλαμβάνουν παιδιά και εφήβους που δεν έχει ολοκληρωθεί η ανάπτυξη του σκελετού τους και δεν έχουν επιτύχει ακόμα τη μέγιστη οστική πυκνότητα και στις μελέτες σε ενήλικες ασθενείς που έχει επιτευχθεί η μέγιστη οστική πυκνότητα.

Όσον αφορά τις μελέτες σε παιδιά και εφήβους υπήρξαν κάποιες που δεν έδειξαν διαφορές στη BMD σε σχέση με υγιή άτομα [80,147-152] ενώ άλλες έδειξαν χαμηλή οστική μάζα (bone mineral content, BMC) και BMD τόσο στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) όσο και στον αυχένα του μηριαίου (ΑΜ) [153-159]. Επιπλέον, ορισμένες προοπτικές μελέτες [80,148] έδειξαν σημαντική μείωση της BMD είτε στην ΟΜΣΣ είτε στον ΑΜ μετά από 2-4 χρόνια παρακολούθησης, παρά τη φυσιολογική BMD κατά την έναρξη της παρακολούθησης. Ως εκ τούτου, φαίνεται ότι όταν ο ΣΔ1 εμφανίζεται στην παιδική ηλικία, μπορεί να επηρεάσει την απόκτηση της μέγιστης οστικής πυκνότητας και αυτό μπορεί να ανιχνευτεί είτε στη νεανική ηλικία είτε αργότερα στην ενήλικη ζωή. Παρ' όλα αυτά είναι

δύσκολο να βγούνε ασφαλή συμπεράσματα κατά την εκτίμηση της BMD στον αναπτυσσόμενο σκελετό των παιδιών και των εφήβων. Επιπλέον, η πλειονότητα των μελετών συμπεριέλαβε παιδιά και εφήβους σε διαφορετικά στάδια ανάπτυξης του σκελετού. Αυτός πιθανότατα ήταν ένας από τους κύριους λόγους της μη συμφωνίας των αποτελεσμάτων σχετικά με την επίδραση του διαβήτη στην BMD σε αυτές τις ηλικίες.

Η πλειοψηφία των μελετών στους ενήλικες με ΣΔ1 έδειξε μείωση της BMD στην ΟΜΣΣ ή/και στο ισχίο ενώ λίγες ήταν οι μελέτες, με μικρό αριθμό συμμετεχόντων, που δεν έδειξαν το ίδιο αποτέλεσμα [160-162]. Η μετα-ανάλυση των Vestergaard et al., έδειξε μειωμένη BMD στην ΟΜΣΣ και στο ισχίο σε ασθενείς με ΣΔ1 σε σύγκριση με υγιή άτομα [58]. Οι ασθενείς με ΣΔ1 έχουν χαμηλότερη BMD σε σύγκριση με τους ασθενείς που πάσχουν από ΣΔ2, επομένως, η μειωμένη BMD είναι ένα χαρακτηριστικό του ΣΔ1 και δεν οφείλεται αποκλειστικά σε κοινούς παράγοντες κινδύνου με τον ΣΔ2 όπως η υπεργλυκαιμία αυτή καθ' αυτή [65]. Η μειωμένη BMD παρατηρείται τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες με ΣΔ1 [163]. Σε αντίθεση με τα ανωτέρω αποτελέσματα, μια άλλη μετα-ανάλυση των Shah et al., έδειξε οριακές μειώσεις στην BMD της ΟΜΣΣ σε ασθενείς με ΣΔ1 σε σύγκριση με υγιή άτομα, ενώ η BMD στον ΑΜ, ήταν κατά 0.055 g/cm^2 χαμηλότερη σε σχέση με τα υγιή άτομα [146].

2.6.1 Κλινικοί παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την BMD

Η ηλικία εμφάνισης του διαβήτη, η διάρκεια της νόσου, η HbA1c, οι διαβητικές επιπλοκές, η συνολική ημερήσια δόση ινσουλίνης και ο ΔΜΣ μπορούν να δώσουν πληροφορίες για την πιθανή παρουσία χαμηλής BMD.

Η ηλικία εμφάνισης του διαβήτη, όπως προαναφέρθηκε, μπορεί να είναι καταλυτικός παράγοντας στη φυσιολογική επιμετάλλωση του αναπτυσσόμενου σκελετού. Επίσης, από

μελέτες φαίνεται ότι η πρόωμη εμφάνιση του διαβήτη σχετίζεται με μικρότερο μέγεθος των οστών [151,157,164]. Αντιθέτως, η πλειοψηφία των μελετών έδειξε ότι η χαμηλή BMD δεν σχετίζεται με τη διάρκεια του διαβήτη [58,80,147,153,156,165-167].

Με βάση τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της υπεργλυκαιμίας στους οστεοβλάστες, θα μπορούσε κανείς να αναμένει να βρεθεί μια συσχέτιση μεταξύ της BMD και του γλυκαιμικού ελέγχου όπως αυτός εκφράζεται από τη μέτρηση της HbA1c. Ωστόσο, μόνο λίγες μελέτες έχουν βρει σχέση μεταξύ του ανεπαρκούς γλυκαιμικού ελέγχου και της χαμηλής BMD [154,155,163,168,169]. Ένας σημαντικός λόγος για αυτή την ασυμφωνία στα αποτελέσματα είναι το τι χρησιμοποίησε η κάθε μελέτη σαν γλυκαιμικό έλεγχο και συγκεκριμένα αν χρησιμοποίησε την HbA1c των τελευταίων 3 μηνών ή τις HbA1c κατά τα προηγούμενα χρόνια της νόσου. Από την άλλη πλευρά, η έλλειψη συσχέτισης μεταξύ της BMD και της HbA1c μπορεί επίσης να εξαρτάται από μια μη γραμμική σχέση μεταξύ αυτών των μεταβλητών, που δύσκολα ανιχνεύεται από τις κλασικές στατιστικές. Σε μια μελέτη που χρησιμοποίησε ένα ειδικό μαθηματικό μοντέλο (artificial neural network, ANN), η HbA1c σχετίστηκε με χαμηλή BMD μέσω των διαβητικών επιπλοκών [166]. Πράγματι, όπως προαναφέρθηκε, οι διαβητικές επιπλοκές είναι το αποτέλεσμα της χρόνιας έκθεσης σε υψηλή γλυκόζη αίματος των οργάνων-στόχων και η εύρεση συσχέτισης μεταξύ χρόνιων επιπλοκών και χαμηλής BMD μπορεί επίσης να αντανakλά την επίδραση της χρόνιας υπεργλυκαιμίας στα οστά. Επίσης, οι χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη από μόνες τους έχουν προταθεί για την πρόβλεψη χαμηλής BMD σε ασθενείς με ΣΔ1. Η μειωμένη οπτική οξύτητα λόγω διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και η παρουσία διαβητικής νευροπάθειας μπορεί να οδηγήσουν τους ασθενείς σε χαμηλή σωματική δραστηριότητα, η οποία, με τη σειρά της, μπορεί να προκαλέσει απώλεια οστικής μάζας [149,170-172]. Ενώ, η παρουσία διαβητικής νεφροπάθειας, με αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου και μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D, έχει αναφερθεί ως ένας πρόωμος δείκτης οστεοπενίας σε ασθενείς με ΣΔ1 [170,171].

Η ινσουλίνη, όπως προαναφέρθηκε, θεωρείται αναβολικός παράγοντας για τα οστά [109], και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να περιμένει κανείς ότι η BMD θα αυξηθεί με την αύξηση της συνολικής ημερήσιας δόσης ινσουλίνης. Αντιθέτως, στη μελέτη των Eller-Vainicher et al. [166] και στη μελέτη των Léger et al. [156], οι ασθενείς με χαμηλή BMD ελάμβαναν υψηλότερες συνολικές μονάδες ινσουλίνης. Αυτό το εύρημα θα μπορούσε να εξηγηθεί από τις ακόλουθες υποθέσεις. Πρώτον, είναι πιθανό ότι η ανάγκη για υψηλή δόση ινσουλίνης μπορεί να αντανακλά την παρουσία μιας πιο σοβαρής νόσου (δηλαδή, ενός πιο έντονου φλεγμονώδους περιβάλλοντος), που οδηγεί από μόνη της σε οστική βλάβη. Παράλληλα, έχει αποδειχθεί μια άμεση συσχέτιση μεταξύ της δόσης ινσουλίνης και της HbA1c [166] και μεταξύ των επιπέδων δεικτών φλεγμονής/οξειδωτικού στρες και της HbA1c [155]. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται στη μελέτη που προαναφέρθηκε και χρησιμοποίησε την ανάλυση ANN [166], που δείχνει ότι η δόση της ινσουλίνης συνδέθηκε αυστηρά με την HbA1c και στη συνέχεια με τη χαμηλή BMD, όμως μέσω των επιπλοκών του διαβήτη. Δεύτερον, οι υψηλότερες απαιτήσεις σε ινσουλίνη μπορεί απλώς να αντικατοπτρίζουν υψηλότερη αντίσταση στην ινσουλίνη και υψηλότερη αυτοάνοση φλεγμονή στο επίπεδο όλων των ιστών, συμπεριλαμβανομένων των οστών.

Τέλος, εκτός από όλους τους προαναφερθέντες παράγοντες, μελέτες [58,166,173] έχουν αναφέρει ότι ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) [166] σχετίζεται με χαμηλή BMD, υποδεικνύοντας τη σημασία διατήρησης της άλιπου μάζας (lean mass) και του σωματικού βάρους σε ασθενείς με ΣΔ1 .

Ωστόσο, αν και η BMD αποτελεί έναν από τους κύριους προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση κατάγματος, ακόμα και οι οριακές μεταβολές που έχουν περιγραφεί σε κάποιες μετα-αναλύσεις δεν εξηγούν πλήρως τον αυξημένο κίνδυνο κατάγματος που παρατηρείται στους ασθενείς με ΣΔ1 [58]. Η συσχέτιση μεταξύ χαμηλής BMD και επίπτωσης κατάγματος δεν έχει διερευνηθεί, επομένως είναι αβέβαιο σε ποιο βαθμό η μικρή μείωση της BMD

επηρεάζει τον καταγματικό κίνδυνο. Επιπλέον, το εργαλείο αξιολόγησης του κινδύνου κατάγματος (fracture risk assessment tool, FRAX), το οποίο χρησιμοποιεί το BMD του ΑΜ, μεταξύ άλλων παραγόντων κινδύνου, για τον προσδιορισμό του 10ετούς κινδύνου κατάγματος, δεν έχει επικυρωθεί για τον ΣΔ και φαίνεται ότι υποτιμά τον κίνδυνο κατάγματος σε αυτούς τους ασθενείς.

2.7 Η μικροαρχιτεκτονική των οστών στον ΣΔ1

Η ευρεία χρήση των ποσοτικών μεθόδων μέτρησης της BMD, όπως είναι η μέθοδος DXA, σταδιακά ενίσχυσε την υπόθεση ότι η μάζα των οστών καθορίζει σε μεγάλο βαθμό την μηχανική αντοχή. Όμως, η ποιότητα είναι καθοριστική πτυχή της αντοχής των οστών και βασικό στοιχείο για την αξιολόγηση των μηχανικών ιδιοτήτων των οστών. Η μικροαρχιτεκτονική, φαίνεται να είναι ένας καθοριστικός παράγοντας για την ευθραυστότητα των οστών, ανεξάρτητα από την BMD. Αρκετές απεικονιστικές μέθοδοι, έχουν χρησιμοποιηθεί και σε ασθενείς με ΣΔ1, για να αξιολογήσουν τη μικροαρχιτεκτονική των οστών και ιδιαίτερα το σπογγώδες οστό το οποίο είναι, όπως προαναφέρθηκε, μεταβολικά πιο ενεργό.

Η περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία υψηλής ανάλυσης (High Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography, HRpQCT) είναι μια τεχνική που επιτρέπει in vivo μέτρηση της μικροαρχιτεκτονικής των οστών στην κνήμη και την κερκίδα. Λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει αυτή την τεχνική σε ασθενείς με ΣΔ1. Μια μελέτη από τους Shanbhogue et al συνέκρινε 55 ασθενείς με ΣΔ1 με 55 άτομα χωρίς διαβήτη και βρήκε

μειωμένο όγκο του σπογγώδους οστού και αραίωση των δοκίδων στην κνήμη και στην κερκίδα σε ασθενείς με ΣΔ1 και μικροαγγειακές επιπλοκές σε σύγκριση με άτομα χωρίς διαβήτη. Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά δεν παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ΣΔ2 χωρίς μικροαγγειακές επιπλοκές [174]. Μια άλλη μελέτη συνέκρινε 52 ασθενείς με ΣΔ1 με 67 ασθενείς με ΣΔ2 με τη χρήση της HRpQCT και βρήκε παρόμοια χαρακτηριστικά του σπογγώδους οστού [65]. Ωστόσο, η σκληρότητα του οστού στην κνήμη ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς με ΣΔ1 σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΣΔ2, ενώ, σε αντίθεση με τη μελέτη των Shanbhogue et al, δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ των μικροαγγειακών επιπλοκών και της μικροαρχιτεκτονικής των οστών [174]. Μια μελέτη που χρησιμοποίησε μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging, MRI) έδειξε αραίωση και μείωση του αριθμού των δοκίδων, μειωμένο σπογγώδες οστό στην κνήμη σε 30 ασθενείς με ΣΔ1 σε σύγκριση με 28 υγιή άτομα. Η μείωση του όγκου του σπογγώδους οστού ήταν πιο έντονη σε άτομα με αμφιβληστροειδοπάθεια [175]. Αυτές οι μελέτες υποδηλώνουν αλλαγές στο σπογγώδες οστό. Ένα πρόσφατο εργαλείο αξιολόγησης της μικροαρχιτεκτονικής των οστών και του κινδύνου κατάγματος, ανεξάρτητα από το BMD, είναι ο δείκτης οστικής δοκίδωσης (Trabecular Bone Score, TBS). Το TBS προκύπτει από την απεικόνιση της ΟΜΣΣ με τη μέθοδο DXA, παρέχοντας πρόσθετες πληροφορίες για τα οστά. Μια υψηλή τιμή του TBS σχετίζεται με καλύτερη μικροαρχιτεκτονική ενώ μια χαμηλή τιμή με χειρότερη μικροαρχιτεκτονική. Μια μελέτη χρησιμοποίησε το TBS στον ΣΔ1 και έδειξε χαμηλότερο σκορ στους ασθενείς με ΣΔ1 σε σύγκριση με άτομα χωρίς διαβήτη [176]. Μια άλλη μελέτη ανέφερε οριακά ($p=0,075$) μειωμένο TBS σε ασθενείς με ΣΔ1 σε σύγκριση με άτομα χωρίς διαβήτη, αλλά οι ασθενείς με ΣΔ1 και κάταγμα είχαν χαμηλότερο TBS σε σύγκριση με ασθενείς με ΣΔ1 χωρίς κάταγμα [177]. Οι HRpQCT, MRI και TBS είναι όλες νέες τεχνολογίες αξιολόγησης της μικροαρχιτεκτονικής των οστών, με περιορισμένα στοιχεία τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στον ΣΔ1.

Η QCT, όπως προαναφέρθηκε, είναι η πρώτη τεχνική αξιολόγησης της οστικής πυκνότητας και επιτρέπει ογκομετρικές μετρήσεις της ΟΜΣΣ και του εγγύς μηριαίου οστού, οι οποίες είναι ανεξάρτητες από το μέγεθος του σώματος και είναι σε θέση να διαχωρίζει το φλοιώδες από το σπογγώδες οστό, το οποίο είναι πιο μεταβολικά ενεργό από το φλοιώδες οστό, υπερτερώντας σημαντικά σε σχέση με τις άλλες μεθόδους, με μόνο μειονέκτημα την ελαφρώς μεγαλύτερη ακτινοβολία που εκτίθεται ο ασθενής. Μια μελέτη σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 αλλά ευρύ ηλικιακό εύρος (5,2 έως 19,6 έτη) που χρησιμοποίησε την QCT, έδειξε ότι το φλοιώδες οστό ήταν σημαντικά χαμηλότερο στους ασθενείς με ΣΔ1 σε σχέση με τα υγιή άτομα ενώ το σπογγώδες δεν διέφερε [178]. Σε αντίθεση με την ΟΜΣΣ που υπερτερεί το σπογγώδες οστό, το ισχίο αποτελείται κυρίως από φλοιώδες οστό. Οι ασθενείς με ΣΔ1 εμφανίζουν συχνότερα κάταγμα στο ισχίο επομένως είναι αξιοσημείωτο ότι η πλειονότητα των μελετών ανιχνεύει μειωμένο σπογγώδες οστό. Ως εκ τούτου, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να αξιολογηθούν πως οι δομικές αλλαγές που παρατηρούνται στον ΣΔ1 σχετίζονται με την αυξημένη ευθραυστότητα που εμφανίζουν αυτοί οι ασθενείς.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 – ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν:

- Η μελέτη της επίδρασης του γλυκαιμικού περιβάλλοντος στον οστικό μεταβολισμό σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΣΔ1, χωρίς επιπλοκές, σε μια περίοδο 18 μηνών.
- Παράλληλα, κατά την αρχική εκτίμηση των ασθενών με ΣΔ1 καθώς και των ατόμων χωρίς διαβήτη που αποτελούσαν τη ομάδα ελέγχου, χρησιμοποιήσαμε 2 διαφορετικές μεθόδους προσδιορισμού της BMD, τη DXA και τη QCT, ώστε να αξιολογήσουμε την ικανότητα αυτών των δύο μεθόδων στην ανίχνευση παθολογικών τιμών BMD σε αυτές τις 2 ομάδες.

3.2 Υλικό και μέθοδοι

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας κατ' όπιν έγκρισης από την επιτροπή ηθικής του νοσοκομείου.

3.2.1 Συμμετέχοντες στη μελέτη

Στη μελέτη κλήθηκαν να συμμετάσχουν γυναίκες και άντρες με διάγνωση ΣΔ1 οι οποίοι παρακολουθούνταν στα εξωτερικά ιατρεία της Κλινικής Ενδοκρινολογίας και Μεταβολικών Νόσων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνταν τακτικά στο εξωτερικό ιατρείο της κλινικής μας και είχαν τουλάχιστον μία HbA1c το χρόνο, τα τελευταία πέντε χρόνια. Ο μακροχρόνιος γλυκαιμικός έλεγχος υπολογίστηκε από τον μέσο όρο των τιμών HbA1c τα τελευταία πέντε χρόνια.

Επίσης, γυναίκες και άντρες από το προσωπικό του νοσοκομείου, συγγενικά και φιλικά πρόσωπα ασθενών και προσωπικού, επιλέχθηκαν τυχαία να συμμετάσχουν στη μελέτη ώστε να απαρτίζουν την ομάδα ελέγχου. Σε όλους τους συμμετέχοντες εξηγήθηκε αναλυτικά η μελέτη, δόθηκε χρόνος να τη μελετήσουν και να την κατανοήσουν, λύθηκαν οι όποιες απορίες και στο τέλος παρείχαν γραπτώς τη συναίνεση συμμετοχής τους στη μελέτη, σε ειδικό έγγραφο.

Συνολικά, 118 ασθενείς με ΣΔ1, (Γυναίκες/Άντρες: 65/53) και 94 υγιή άτομα που απάρτισαν την ομάδα ελέγχου (ΟΕ), εντάχθηκαν στη μελέτη. Οι δύο ομάδες ήταν συγκρίσιμες ως προς την ηλικία, το φύλο και το ΔΜΣ. Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν: διάρκεια διαβήτη πάνω από 5 έτη, ηλικία συμμετεχόντων μεταξύ 20 και 40 ετών χωρίς μικρο- ή μακροαγγειακές επιπλοκές από τον ΣΔ1. ήταν: λήψη κορτικοστεροειδών, φλεγμονώδεις νόσοι όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η νεφρική ανεπάρκεια (Κάθαρση κρεατινίνης <60ml/min/1,73m²) και οποιαδήποτε αιτία δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης.

Όλοι οι συμμετέχοντες συμμετείχαν σε συνέντευξη που περιελάμβανε την καταγραφή γενικών δημογραφικών στοιχείων, λήψη ιατρικού ιστορικού και εργαστηριακού ελέγχου. Επίσης, προγραμματιζόταν το ραντεβού για τη μέτρηση οστικής πυκνότητας με τις δυο

μεθόδους, DXA στην ΟΜΣΣ, στο ισχίο και ολοσωματικό καθώς και QCT στην ΟΜΣΣ να πραγματοποιηθούν την ίδια μέρα.

Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη κλήθηκαν να επαναλάβουν τις αιματολογικές εξετάσεις και την DXA μετά από 18 μήνες (follow up, FU), για να ανιχνευτούν αλλαγές στον γλυκαιμικό έλεγχο, στον οστικό μεταβολισμό και στην οστική πυκνότητα.

Κανένας από τους συμμετέχοντες στη μελέτη δεν εμφάνισε κάταγμα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

3.2.2 Ανθρωπομετρικά δεδομένα και εργαστηριακός έλεγχος

Σε όλους τους συμμετέχοντες έγινε καταγραφή του βάρους, του ύψους και υπολογίστηκε ο Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Το σωματικό βάρος μετρήθηκε με ακρίβεια 0,1 kg, με τον ασθενή να φορά ελαφρύ ρουχισμό ενώ είχαν αφαιρεθεί τα υποδήματά του. Το ύψος μετρήθηκε χρησιμοποιώντας ένα επιτοίχιο αναστημόμετρο και καταγράφηκε με ακρίβεια 0,1 cm, αφού είχαν αφαιρεθεί τα υποδήματά του. Ο ΔΜΣ υπολογίστηκε ως kg/m^2 .

Όλες οι αιμοληψίες που πραγματοποιήθηκαν στην αρχή της μελέτης και στο FU, έγιναν μεταξύ 8-10πμ. και σε συνθήκες νηστείας. Τα δείγματα αίματος φυγοκεντρήθηκαν σε θερμοκρασία 4°C και αποθηκεύτηκαν σε θερμοκρασία -80°C, μέχρι την ανάλυσή τους στο εργαστήριο. Ως δείκτης οστικής απορρόφησης χρησιμοποιήθηκε ο β-crosslaps ενώ ως δείκτης οστικής παραγωγής το ολικό αμινο-τελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου 1 (TP1NP). Και οι δύο δείκτες μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας την ενζυμική ανοσοδοκιμασία (Elisa) (Elecsys 1010/2010/MODULAR ANALYTICS E170). Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) μετρήθηκε με τριχοειδική ηλεκτροφόρηση

(Capillary 2 Flex Piercing, Sebia, Lisses, France) στο εργαστήριο βιοχημείας του νοσοκομείου μας.

3.2.3 Μέτρηση οστικής πυκνότητας με την μέθοδο DXA

Σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη πραγματοποιήθηκε η μέτρηση της BMD στην ΟΜΣΣ (Lumbar spine, LS), στον αυχένα του μηριαίου (Femoral neck, FN), στο ολικό ισχίο (Total hip, TH) καθώς επίσης και η σύσταση σώματος (Body composition) με μηχάνημα της εταιρείας Hologic Discovery QDR (Hologic Inc., Bedford, MA). Το μηχάνημα βαθμονομούνταν καθημερινά για ποιοτικό έλεγχο και ο συντελεστής διακύμανσης (coefficient variation, CV) για τη σπονδυλική στήλη ήταν 1,0%. Μετρήθηκαν οι απόλυτες τιμές της BMD (σε g/cm²), η οστική επιφάνεια (Bone area, Area, cm²), η οστική μάζα (Bone Mineral Content, BMC, g) και λόγω της νεαρής ηλικίας των συμμετεχόντων, χρησιμοποιήθηκε το z-score. Με βάση τον ορισμό της International Society for Clinical Densitometry (ISCD), τιμές Z-score -2,0 ή χαμηλότερες ορίζεται ως “κάτω από το αναμενόμενο εύρος για την ηλικία” ενώ z-score πάνω από -2,0 ήταν “εντός του αναμενόμενου εύρους για την ηλικία” [53].

Για την σύγκριση των αποτελεσμάτων της BMD με τη DXA και τη QCT, απομονώσαμε ξεχωριστά τους οσφυϊκούς σπονδύλους L1, L2, L3 και συγκρίναμε την ικανότητα του κάθε μηχανήματος στην ανεύρεση παθολογικής τιμής BMD.

Όλοι οι συμμετέχοντες στο FU, το οποίο ήταν μετά από 18 μήνες (μέσος όρος 18±1 μήνας), επανέλαβαν την εξέταση DXA στο ίδιο μηχάνημα. Η ελάχιστη σημαντική αλλαγή (Least significant change, LSC) είναι η ελάχιστη μεταβολή της BMD που μπορεί να θεωρηθεί στατιστικά σημαντική και εξαρτάται από την ακρίβεια της μέτρησης. Σύμφωνα

με το μηχάνημα DXA που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη, η LSC του BMD στο LS είναι 0,022 g/cm² (3%), στο TH είναι 0,027 g/cm² (3,3%), στο FN είναι 0,029 g/cm² (4,7%). Όλες οι μετρήσεις έγιναν από τον ίδιο χειριστή τόσο στην αρχή όσο και στο FU.

3.2.4 Μέτρηση οστικής πυκνότητας με την μέθοδο QCT

Για τις μετρήσεις QCT χρησιμοποιήθηκε μηχάνημα αξονικού τομογράφου Toshiba Aquilion (Tokyo, Europe) 16 τομών και ένα QCT phantom (Mindways Software Inc., Austin, TX, USA). Οι παράμετροι σάρωσης ήταν 120 kV, 100 mAs και πάχος τομής 1 mm. Πραγματοποιήθηκαν καθημερινές βαθμονομήσεις για ποιοτικό έλεγχο και το CV ήταν στο 3,8±2,2%. Για 2D single-slice QCT, γενικά, σαρώνονται τρεις οσφυϊκοί σπόνδυλοι, συνήθως ο L1-L3. Αρχικά, λαμβάνεται μια ακτινογραφία προβολής πλευρικής σάρωσης και οι τομές που πρέπει να πραγματοποιηθούν αναγνωρίζονται στο μέσο επίπεδο κάθε επιλεγμένου σπονδύλου, το πλάτος της τομής είναι 10 mm και η περιοχή χαμηλής πυκνότητας στην οπίσθια όψη του σώματος σηματοδοτεί την είσοδο της βασικοσπονδυλικής φλέβας και επιβεβαιώνει ότι η τομή βρίσκεται στο μέσο επίπεδο του σπονδύλου [59]. Στη μελέτη μας, το phantom τοποθετήθηκε στη μέση γραμμή στη θωρακοοσφυϊκή περιοχή και οι εικόνες που λήφθηκαν εξετάστηκαν για τυχόν μείωση του σπονδυλικού ύψους ή σφηνοειδή παραμόρφωση, συμβατή με οστεοπορωτικό κάταγμα, η οποία μαζί με τυχόν σπονδυλικές οστικές αλλοιώσεις εξαιρέθηκαν από τα 10 mm των τομών που ελήφθησαν από το μέσο επίπεδο του κάθε σπονδύλου L1, L2 και L3.

Για τις μετρήσεις του σπογγώδους BMD, χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό QCT PRO 4.2.3. Τοποθετήθηκε μια ωοειδής περιοχή ενδιαφέροντος (Region of Interest, ROI) στο σπογγώδες

οστό στο πρόσθιο τμήμα των τριών σπονδυλικών σωμάτων (L1-L3) σύμφωνα με το ISCD για τα QCT μονής τομής [53], και εξαιρέθηκαν οι περιοχές σκλήρυνσης και η περιοχή της βασικοσπονδυλικής φλέβας και του σπονδυλικού φλοιού. Με βάση τις πρόσφατες (αναθεωρημένες το 2018) οδηγίες του American College of Radiology (ACR) για προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, άνδρες κάτω των 50 ετών και παιδιά, τα αποτελέσματα του QCT θα πρέπει να περιλαμβάνουν απόλυτες τιμές BMD και Z-scores. Z-scores πάνω από -2,0 είναι “εντός του αναμενόμενου εύρους” και Z-scores -2,0 ή χαμηλότερες θεωρούνται ότι είναι “κάτω από το αναμενόμενο εύρος” για την ηλικία [179].

Σε όλους τους συμμετέχοντες, κατά την αρχική εκτίμηση, οι μετρήσεις DXA και QCT πραγματοποιήθηκαν την ίδια ημέρα.

3.2.5 Στατιστική ανάλυση

Οι ποσοτικές μεταβλητές αναφέρονται ως απόλυτοι αριθμοί, ενώ για τις συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε η τυπική απόκλιση. Η σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ των 2 ομάδων πραγματοποιήθηκε με το χ^2 ή με το Fisher's exact test στις περιπτώσεις που το δείγμα είχε μικρό μέγεθος. Η σύγκριση των συνεχών μεταβλητών μεταξύ δύο ομάδων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το two-sample independent samples t-test, όταν τα δεδομένα ακολουθούσαν κανονική κατανομή, και με το Mann-Whitney U-test, στις άλλες περιπτώσεις. Two tailed p values <0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της BMD και τον παραγόντων κινδύνου. p values <0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Επιπλέον, η ανάλυση μερικής συσχέτισης προσαρμοσμένη για την ηλικία και/ή το φύλο χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των

σχέσεων μεταξύ της HbA1c και της BMD στην ΟΜΣΣ και στο ισχίο. Χρησιμοποιήθηκε ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τον προσδιορισμό των προγνωστικών παραγόντων της BMD χρησιμοποιώντας την ηλικία και το φύλο ως πιθανούς καθοριστικούς παράγοντες. Το λογισμικό SPSS (έκδοση 25, IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY, USA) χρησιμοποιήθηκε για όλες τις στατιστικές δοκιμασίες.

3.3 Αποτελέσματα

Τα χαρακτηριστικά των 2 ομάδων (ΣΔ1 και ΟΕ), κατά την αρχική εκτίμηση, παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Δεν υπήρχε διαφορά στην ηλικία, το φύλο και τον ΔΜΣ μεταξύ των δύο ομάδων. Στην ομάδα των ΣΔ1, η μέση ηλικία διάγνωσης του διαβήτη ήταν $19,17 \pm 9,8$ έτη, η μέση διάρκεια της νόσου ήταν $16,16 \pm 9,56$ έτη, η μέση HbA1c ήταν $7,85 \pm 1,43\%$, ενώ η μέση τιμή της HbA1c την τελευταία 5ετία ήταν $7,94 \pm 1,37\%$. Οι απόλυτες τιμές της BMD (g/m^2) με τη μέθοδο DXA ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες σε LS, TH και FN στην ομάδα των ΣΔ1 σε σύγκριση με την ΟΕ ($p=0.018$, $p<0.001$ και $p=0.007$, αντίστοιχα). Οι άνδρες με ΣΔ1 παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές BMD και στις τρεις θέσεις [LS ($p=0.004$), TH ($p=0.001$) και FN ($p=0.014$)] σε σύγκριση με τους άντρες της ΟΕ. Αντίθετα, οι γυναίκες με ΣΔ1 είχαν χαμηλότερες τιμές BMD και στις τρεις θέσεις σε σύγκριση με τις γυναίκες της ΟΕ, αλλά δεν έφτασαν τη στατιστική σημαντικότητα [LS ($p=0.654$), TH ($p=0.332$) και FN ($p=0.982$)]. Επιπλέον, όσον αφορά τα αποτελέσματα της Area (cm^2), δεν υπήρχε διαφορά ούτε στο σύνολο μεταξύ της ομάδας των ΣΔ1 και της ΟΕ ούτε και μετά την κατανομή ανά φύλο. Τέλος, η ομάδα των ΣΔ1 καθώς και οι άντρες με ΣΔ1 παρουσίαζαν στατιστικά χαμηλότερες τιμές BMC (g) και στις 3 θέσεις (LS, TH, FN) σε σχέση με την ομάδα

ελέγχου. Οι γυναίκες με ΣΔ1 παρουσίαζαν και αυτές χαμηλότερες τιμές και στις 3 θέσεις (LS, TH, FN) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντικές.

Όσον αφορά τα αποτελέσματα των οστικών δεικτών, οι τιμές των β -Crosslaps ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα των ΣΔ1 σε σύγκριση με την ΟΕ ($p=0.001$) και αυτή η διαφορά παρατηρήθηκε και στα δύο φύλα (άντρες: $p=0.028$ και γυναίκες: $p=0.005$). Οι τιμές του TP1NP στην ομάδα των ΣΔ1 ήταν παρόμοιες σε σύγκριση με την ΟΕ ($p=0.178$). Οι τιμές του TP1NP ήταν επίσης παρόμοιες για τους άνδρες και τις γυναίκες με ΣΔ1 σε σύγκριση με την ΟΕ (άντρες: $p=0.589$, γυναίκες: $p=0.392$).

Variable	Σύνολο			Αντρες			Γυναίκες		
	ΣΔ1 (n=118)	OE (n=94)	p	ΣΔ1 (n=53)	OE (n=42)	p	ΣΔ1 (n=65)	OE (n=52)	p
Ηλικία (έτη)	30.12±8.78	29.81±7.60	0.311	29.19±7.74	28.73±6.61	0.867	31.05±8.19	30.89±7.88	0.101
Ύψος, (cm)	170±0.10	171±0.9	0.428	178±0.7	180±0.6	0.357	163±0.6	164±0.5	0.413
Βάρος, (Kg)	74.65±15.29	78.67±16.08	0.070	82.16±13.48	87.82±14.23	0.054	68.52±13.96	71.21±13.52	0.304
ΔΜΣ (kg/m ²)	25.74±4.78	26.59±4.73	0.164	25.64±3.87	27.00±4.05	0.102	25.39±4.24	26.26±5.22	0.650
Ηλικία διάγνωσης (έτη)	19.17±9.80	-	-	19.62±10.45	-	-	18.80±9.30	-	-
Διάρκεια διαβήτη (έτη)	16.16±9.56	-	-	15.72±9.40	-	-	16.52±9.76	-	-
HbA1c (%)	7.85±1.43	5.12±0.26	≤0.001	7.80±1.25	5.13±0.27	≤0.001	7.88±1.56	5.11±0.26	≤0.001
HbA1c-5ετίας (%)	7.94±1.37	-	-						
b-Crosslaps (pg/ml)	329.16±199.87	442.81±220.66	0.001	302.79±130.46	481.55±119.45	0.028	262.94±139.89	368.81±133.35	0.005
TP1NP (pg/ml)	51.98±33.25	53.12±24.43	0.178	62.01±39.89	66.30±34.72	0.589	43.07±22.96	46.53±13.73	0.392
L1-L4: Area (cm ²)	64.03±9.01	65.73±7.94	0.141	70.45±8.21	71.25±5.92	0.576	58.78±5.60	60.53±5.81	0.102
(Total) BMC (g)	68.15±14.97	72.78±15.84	0.027	74.25±15.77	80.74±15.46	0.038	63.17±12.31	65.28±12.21	0.357
BMD (g/cm ²)	1.06±0.13	1.10±0.14	0.018	1.05±0.13	1.12±0.15	0.004	1.06±0.13	1.07±0.13	0.654
Z-score	0.11±1.25	0.65±1.23	0.001	-0.20±1.24	0.64±1.41	0.002	0.36±1.20	0.66±1.04	0.285
:									
TH Area (cm ²)	37.51±6.86	39.73±7.26	0.021	43.66±4.72	44.42±4.33	0.399	32.50±3.32	35.31±6.68	0.057
BMC (g)	36.60±10.82	41.75±12.13	0.001	44.38±10.85	49.11±9.52	0.022	30.24±5.21	34.80±10.10	0.054
BMD (g/cm ²)	0.96±0.13	1.03±0.14	≤0.001	1.00±0.15	1.10±0.15	0.001	0.93±0.12	0.98±0.10	0.322
Z-score	-0.02±1.01	0.64±0.89	≤0.001	-0.05±1.06	0.72±1.00	≤0.001	0.01±0.99	0.53±0.77	0.072
R FN: Area (cm ²)	5.03±0.78	5.17±0.71	0.187	5.62±0.52	5.66±0.39	0.616	4.55±0.60	4.69±0.61	0.213
BMC (g)	4.48±1.19	4.90±1.25	0.012	5.22±1.13	5.70±1.02	0.027	3.87±0.84	4.13±0.94	0.108
BMD (g/cm ²)	0.88±0.15	0.94±0.16	0.007	0.93±0.16	1.00±0.15	0.014	0.85±0.13	0.88±0.13	0.982
Z-score	0.24±1.18	0.88±1.06	≤0.001	0.32±1.19	1.07±1.10	0.001	0.19±1.18	0.71±1.00	0.245

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά της αρχικής εκτίμησης στο σύνολο και κατανομή φύλου.

Όσον αφορά τα αποτελέσματα της σύστασης σώματος με τη μέθοδο DXA αυτά φαίνονται στον Πίνακα 2. Οι ασθενείς με ΣΔ1 εμφανίζουν μικρότερες τιμές AREA (cm²), BMC (g), BMD (g/cm²), Z-scores και Total Mass (g) σε σχέση με την ΟΕ. Τα αποτελέσματα είναι ανάλογα και μετά την κατανομή ανά φύλο.

Variable	Σύνολο			Αντρες			Γυναίκες		
	ΣΔ1 (n=118)	ΟΕ (n=94)	p	ΣΔ1 (n=53)	ΟΕ (n=42)	p	ΣΔ1 (n=65)	ΟΕ (n=52)	p
Body composition									
Area (cm ²)	2003.4±250.3	2146.9±256.7	≤0.001	2204.1±196.1	2341.2±269.2	≤0.001	1838.2±155.8	1964.1±175.7	≤0.001
BMC (g)	2450.5±471.5	2759.3±602.5	≤0.001	2757.8±459.4	3162.1±503.8	≤0.001	2200.1±304.9	2379.7±412.4	0.008
BMD (g/cm ²)	1.103±0.102	1.274±0.136	0.002	1.165±0.467	1.346±0.126	≤0.001	1.144±0.148	1.206±0.109	0.014
Z-score	0.88±1.14	1.77±1.19	≤0.001	0.52±1.34	2.34±1.51	0.002	0.96±1.09	1.61±1.05	0.001
Fat (g)	19889.6±9372.1	22029.5±9050.6	0.088	16434.4±7871.2	18992.8±7934.1	0.105	22706.9±9606.5	24891.0±9173.9	0.213
Lean (g)	49778.8±11142.7	52512.3±12781.5	0.092	59833.5±7271.6	62381.6±8434.1	0.105	41580.3±5659.5	43212.4±8462.4	0.215
Total Mass (g)	72103.2±14690.3	7301.2±15486.7	0.012	79041.7±12942.3	84536.5±13208.7	0.036	66445.7±13639.9	70483.2±14435.1	0.024

Πίνακας 2. Αποτελέσματα σύστασης σώματος στο σύνολο και κατανομή κατά φύλο.

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων BMD με τη μέθοδο DXA για τους L1, L2 και L3 οσφυϊκούς σπονδύλους ξεχωριστά παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Οι απόλυτες τιμές της BMD (g/cm²) ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες στους σπονδύλους L1 (p=0.004), L2 (p=0.019), L3 (p=0.020), στην ομάδα των ΣΔ1 σε σύγκριση με την ΟΕ. Οι άντρες με ΣΔ1 είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές BMD στα παραπάνω σημεία σε σύγκριση με τους άντρες της ΟΕ, σε αντίθεση με τις γυναίκες με ΣΔ1 που και αυτές είχαν μειωμένες τιμές BMD χωρίς όμως να έχουν στατιστική σημαντική διαφορά από την ΟΕ.

Πίνακας 3. Μετρήσεις των L1, L2 και L3 με τη μέθοδο DXA των συμμετεχόντων στη μελέτη και κατανομή κατά φύλο.

Μεταβλητή	Σύνολο			Άντρες			Γυναίκες		
	ΣΔ1 (n=118)	OE (n=94)	p	ΣΔ1 (n=53)	OE (n=42)	p	ΣΔ1 (n=65)	OE (n=52)	p
LS:									
L1: BMD (g/cm ²)	1.01±0.13	1.06±0.14	0.004	1.01±0.12	1.09±0.15	0.006	1.00±0.13	1.03±0.12	0.710
Z-score	0.10±1.23	0.65±1.23	0.001	-0.29±1.18	0.49±1.4	0.003	0.42±1.17	0.81±1.01	0.241
L2: BMD (g/cm ²)	1.08±0.13	1.11±0.14	0.019	1.07±0.12	1.14±0.15	0.014	1.08±0.14	1.09±0.12	0.355
Z-score	0.43±1.27	0.90±1.25	0.006	0.04±1.18	0.83±1.45	0.003	0.75±1.26	0.97±1.03	0.303
L3: BMD (g/cm ²)	1.08±0.14	1.12±0.15	0.020	1.07±0.13	1.15±0.16	0.010	1.09±0.13	1.10±0.14	0.987
Z-score	0.15±1.30	0.63±1.33	0.007	-0.10±1.28	0.72±1.50	0.004	0.35±1.29	0.55±1.16	0.469

Τα δεδομένα είναι εκφρασμένα ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση (SD). n: αριθμός ασθενών, BMD: Bone mineral density (οστική πυκνότητα), LS: Lumbar spine (οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης), L1: Lumbar vertebrae 1 (οσφυϊκός σπόνδυλος 1, O1), L2: Lumbar vertebrae 2 (οσφυϊκός σπόνδυλος 2, O2), L3: Lumbar vertebrae 3 (οσφυϊκός σπόνδυλος 3, O3).

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων BMD με τη μέθοδο QCT παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Οι μετρήσεις QCT BMD στην ομάδα των ΣΔ1 ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε όλους τους εξετασθέντες σπονδύλους (L1, L2 και L3) σε σύγκριση με την ΟΕ ($p=0.011$, $p=0.017$, $p=0.002$, αντίστοιχα). Οι άντρες με ΣΔ1 είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές BMD σε σύγκριση με την ΟΕ, σε όλους τους σπονδύλους (L1: $p=0.001$, L2: $p=0.001$ και L3: $p<0.001$). Αντίθετα, στις γυναίκες δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις μετρήσεις BMD μεταξύ των δύο ομάδων σε όλους τους σπονδύλους (L1: $p=0.848$, L2: $p=0.745$ και L3: $p=0.504$).

Πίνακας 4. Μετρήσεις των L1, L2 και L3 με τη μέθοδο QCT των συμμετεχόντων στη μελέτη και κατανομή κατά φύλο.

Μεταβλητή QCT	Σύνολο			Άντρες			Γυναίκες		
	ΣΔ1 (n=118)	OE (n=94)	p	ΣΔ1 (n=53)	OE (n=42)	p	ΣΔ1 (n=65)	OE (n=52)	p
L1: BMD (g/cm ³)	180.82±34.90	192.83±32.15	0.011	171.35±39.86	199.53±36.99	0.001	187.55±29.98	188.54±28.30	0.848
Z-score	0.0±1.02	0.61±1.12	≤0.001	-0.43±1.11	0.52±1.31	≤0.001	0.33±1.57	0.74±1.12	0.199
L2: BMD (g/cm ³)	178.88±34.07	189.64±29.47	0.017	169.21±38.39	195.37±32.88	0.001	185.12±25.92	186.76±28.00	0.745
Z-score	0.19±1.34	0.79±1.18	0.005	-0.13±1.24	0.78±1.39	0.001	0.63±1.15	0.89±1.15	0.445
L3: BMD (g/cm ³)	175.30±34.05	189.11±29.53	0.002	166.67±37.53	193.19±31.97	≤0.001	182.34±29.39	185.90±27.34	0.504
Z-score	-0.10±1.21	0.57±1.41	0.005	-0.34±1.15	0.61±1.39	0.002	0.24±1.35	0.42±1.02	0.432

Τα δεδομένα είναι εκφρασμένα ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση (SD). n: αριθμός ασθενών, BMD: Bone mineral density (οστική πυκνότητα), LS: Lumbar spine (οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης), L1: Lumbar vertebrae 1 (οσφυϊκός σπόνδυλος 1, O1), L2: Lumbar vertebrae 2 (οσφυϊκός σπόνδυλος 2, O2), L3: Lumbar vertebrae 3 (οσφυϊκός σπόνδυλος 3, O3).

Στον Πίνακα 5, παρουσιάζεται η ικανότητα των 2 μεθόδων, DXA και QCT, να ανιχνεύουν παθολογικές τιμές στους εξετασθέντες σπονδύλους της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (L1, L2 και L3) του συνόλου των ασθενών καθώς και των δύο φύλων ξεχωριστά. Στην ομάδα των ΣΔ1, το QCT ανίχνευσε συνολικά περισσότερους ασθενείς με τιμές BMD κάτω από το αναμενόμενο εύρος ηλικίας (Z-score, κάτω από -2,0) σε σύγκριση με το DXA (Z-score, κάτω από -2,0). Ειδικότερα, το QCT ανίχνευσε 11 ασθενείς (9,2%) στο L1, 9 ασθενείς (7,6%) στο L2 και 10 ασθενείς (8,4%) στο L3 σπονδύλου Z-score κάτω από -2,0. Το DXA ανίχνευσε 3 ασθενείς (2,5%) στο L1, 2 ασθενείς (1,7%) στο L2 και 4 ασθενείς (3,4%) στον L3 σπόνδυλο με Z-score κάτω από -2,0. Στην ΟΕ, όλα τα άτομα είχαν z-score πάνω από -2,0 σε όλες τις θέσεις που μετρήθηκαν τόσο με το DXA όσο και με το QCT.

Πίνακας 5. Δυνατότητα των DXA και QCT να ανιχνεύουν τιμές BMD κάτω από το αναμενόμενο εύρος για την ηλικία, ανά επίπεδο σπονδύλου και κατανομή κατά φύλο.

Z-score ≤ -2.0	Σύνολο		Άντρες		Γυναίκες	
	DXA (n=9)	QCT (n=30)	DXA (n=5)	QCT (n=20)	DXA (n=4)	QCT (n=10)
L1	3	11	2	7	1	4
L2	2	9	1	6	1	3
L3	4	10	2	7	2	3

n: αριθμός ασθενών, L1: Lumbar vertebrae 1 (οσφυϊκός σπόνδυλος 1, O1), L2: Lumbar vertebrae 2 (οσφυϊκός σπόνδυλος 2, O2), L3: Lumbar vertebrae 3 (οσφυϊκός σπόνδυλος 3, O3)

Παράγοντες που καθορίζουν την BMD σε ασθενείς με ΣΔ1

Στην ομάδα των ΣΔ1 υπήρξε μια στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και των Z-scores, με τη μέθοδο DXA στο LS ($r=0.236$, $p=0.010$), καθώς και μεταξύ του ΔΜΣ και του BMD με τη μέθοδο QCT (L1: $r=0.321$, $p=0.024$, L2: $r=0.041$, $p=0.031$, L3: $r=0.041$, $p=0.035$). Η HbA1c στην ομάδα των ΣΔ1, συσχετίστηκε αρνητικά με τις μετρήσεις QCT BMD σε όλους τους σπονδύλους, (L1: $r=-0.262$, $p=0.011$, L2: $r=-0.253$, $p=0.014$, L3: $r=-0.221$, $p=0.034$). Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της HbA1c και του BMD με τη μέθοδο DXA. Επίσης, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας, της ηλικίας διάγνωση του διαβήτη και της διάρκειας του διαβήτη με καμία από τις 2 μεθόδους, DXA και QCT. Στην ομάδα των ΣΔ1, τόσο τα β-crosslaps όσο και το TP1NP παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με τη διάρκεια του διαβήτη ($r=-0.378$, $p<0.001$ και $r=-0.322$, $p=0.003$, αντίστοιχα). Η ηλικία κατά τη διάγνωση του διαβήτη παρουσιάζει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με το TP1NP ($r=-0.223$, $p=0.040$). Αρνητική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ των β-crosslaps και της ολικής BMD, που μετρήθηκε με DXA στην ομάδα των ΣΔ1, στο LS ($r=-0.302$, $p=0.012$). Επιπλέον, βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των β-crosslaps και των L1, L2 και L3 που μετρήθηκαν με QCT (L1: $r=-0.327$, $p=0.023$, L2: $r=-0.299$, $p=0.036$, L3: $r=-0.411$, $p=0.029$). Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των δύο δεικτών και είτε με το ΔΜΣ είτε με τη HbA1c.

Μετά από μέση παρακολούθηση (FU) 18 ± 1 μηνών, όλοι οι συμμετέχοντες επανέλαβαν τις εργαστηριακές εξετάσεις και υποβλήθηκαν σε νέα μέτρηση DXA. Ο ΔΜΣ δεν είχε αλλάξει στο FU ($p=0,104$). Κανένας συμμετέχων δεν ανέφερε διάγνωση μικροαγγειακής ή μακροαγγειακής επιπλοκής, ενώ κανείς από τους συμμετέχοντες δεν παρουσίασε κάποιο κάταγμα. Τα χαρακτηριστικά της ομάδας του ΣΔ1 κατά την πρώτη εκτίμηση και του FU συνοψίζονται στον Πίνακα 3. Στο FU, οι ασθενείς είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη BMD σε: LS, TH και FN. Οι άντρες με ΣΔ1, στο FU, είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές BMD σε LS ($p<0.001$), TH ($p<0.001$) και FN ($p<0.001$) σε σύγκριση με τις βασικές μετρήσεις. Αντίθετα, στις γυναίκες με ΣΔ1 δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις μετρήσεις BMD μεταξύ της πρώτης εκτίμησης και του FU σε όλα τα σημεία. Το B-Crosslaps και το TP1NP δεν άλλαξαν σημαντικά κατά τη διάρκεια της παρατήρησης των 18 μηνών είτε σε άνδρες ($p=0,168$) είτε σε γυναίκες ($p=0.899$).

Στην ΟΕ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην BMD μεταξύ της πρώτης εκτίμησης και του FU σε όλες τα σημεία (LS, TH και FN) καθώς επίσης και στους οστικούς δείκτες (B-Crosslaps και TP1NP).

Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά των ασθενών με ΣΔ1 κατά την αρχική εκτίμηση (Baseline) και στο FU καθώς και κατανομή κατά φύλο

Variable	Σύνολο			Άντρες			Γυναίκες		
	Baseline	FU	p	Baseline (n=53)	FU	p	Baseline (n=65)	FU	p
HbA1c (%)	7.85±1.43	7.93±1.59	0.150	7.80±1.25	7.84±1.36	0.650	7.88±1.56	8.02±1.76	0.813
b-Crosslaps (pg/ml)	329.16±199.87	321.26±219.64	0.855	302.79±130.46	392.78±249.23	0.897	262.94±139.89	269.53±181.17	0.899
TP1NP (pg/ml)	51.98±33.25	50.68±26.54	0.219	62.01±39.89	60.28±30.54	0.421	43.07±22.96	43.58±20.77	0.357
L1-L4: Area (cm2)	64.03±9.01	64.61±9.23	0.152	70.45±8.21	71.60±8.10	0.206	58.78±5.60	58.98±5.48	0.434
(Total) BMC (g)	68.15±14.97	67.83±15.18	0.053	74.25±15.77	74.48±16.72	0.034	63.17±12.31	64.47±11.40	0.298
BMD (g/cm2)	1.06±0.13	1.04±0.13	≤0.001	1.05±0.13	1.03±0.13	≤0.001	1.06±0.13	1.05±0.13	0.115
Z-score	0.11±1.25	0.03±1.30	0.005	-0.20±1.24	-0.35±1.27	≤0.001	0.36±1.20	0.34±1.25	0.627
TH Area (cm2)	37.51±6.86	38.43±7.60	0.138	43.66±4.72	44.42±4.33	0.399	32.50±3.32	33.97±6.13	0.061
BMC (g)	36.60±10.82	36.95±10.97	0.968	44.38±10.85	49.11±9.52	0.022	30.24±5.21	31.95±8.57	0.098
BMD (g/cm2)	0.96±0.13	0.94±0.14	0.040	1.04±0.17	1.01±0.18	≤0.001	0.93±0.12	0.93±0.12	0.548
Z-score	-0.02±1.01	-0.40±1.01	0.241	-0.05±1.06	-0.2±1.00	≤0.001	0.01±0.99	0.01±1.00	0.211
R FN: Area (cm2)	5.03±0.78	5.04±0.76	0.989	5.62±0.52	5.62±0.51	0.705	4.55±0.60	4.57±0.58	0.813
BMC (g)	4.48±1.19	4.39±1.12	0.045	5.22±1.13	5.06±1.17	0.001	3.87±0.84	3.84±0.72	0.823
BMD (g/cm2)	0.90±0.16	0.86±0.14	0.002	0.96±0.17	0.93±0.18	≤0.001	0.85±0.13	0.84±0.12	≤0.001
Z-score	0.24±1.18	0.20±1.19	0.081	0.32±1.19	0.17±1.19	≤0.001	0.19±1.18	0.20±1.19	0.517

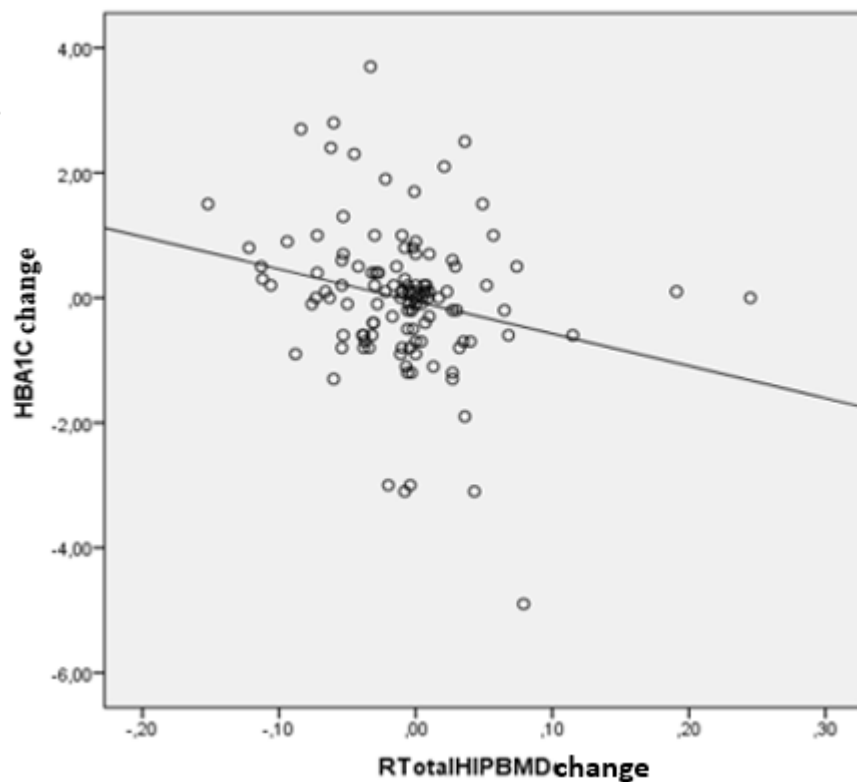
Τα δεδομένα είναι εκφρασμένα ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση (SD).

Για να δούμε αν αυτές οι διαφορές που παρατηρήθηκαν στη BMD μεταξύ του Baseline του FU, συγκρίθηκαν με το Least significant change (LSC) του μηχανήματος. Το LSC αντιπροσωπεύει τη μικρότερη διαφορά μεταξύ διαδοχικών μετρήσεων της BMD που μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι πραγματική αλλαγή και δεν μπορεί να αποδοθεί στην τύχη ή στην τυπική απόκλιση του μηχανήματος. Ορίζεται ως η αλλαγή που είναι 2,77 φορές το σφάλμα ακρίβειας για κάθε μετρούμενη σκελετική θέση. Σύμφωνα με το δικό μας μηχάνημα το σφάλμα ακρίβειας είναι 1.0% και για τις 3 θέσεις, οπότε μια το LSC υπολογίζεται στο 2,77%. Οι αλλαγές της BMD ήταν: LS: -1,4%, TH: -2,9%, FN: -2,0%. Οι άντρες με ΣΔ1 είχαν τις μεγαλύτερες αλλαγές στο BMD: LS: -2,6%, TH: -3,4%, FN: -1,8%.

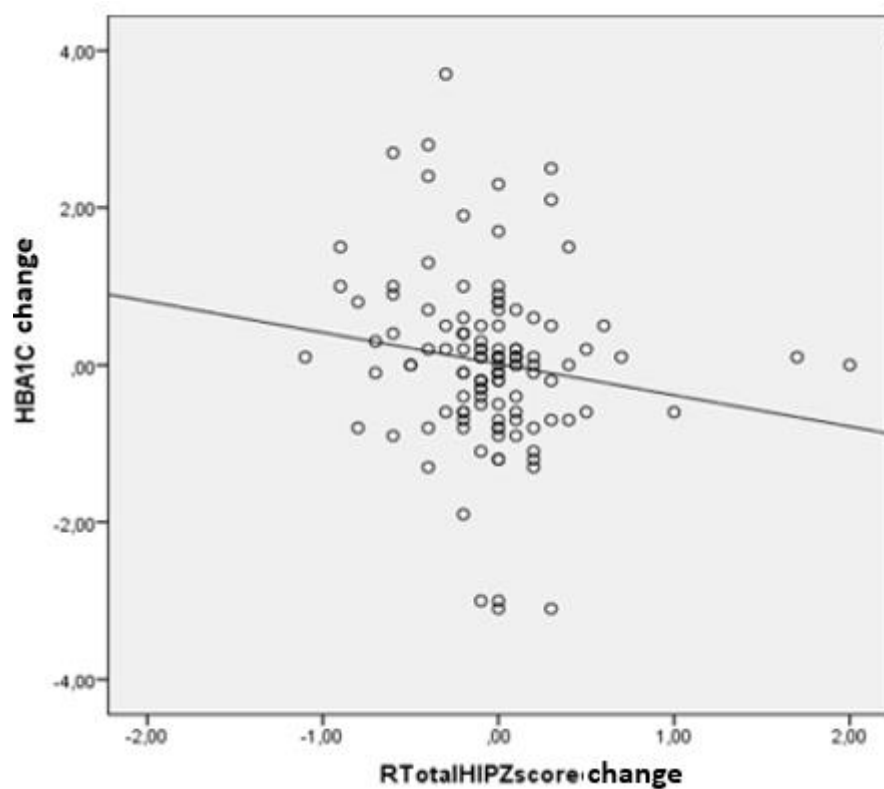
Για την ανίχνευση πιθανής συσχέτισης του γλυκαιμικού περιβάλλοντος με την BMD χρησιμοποιήθηκε τόσο η HbA1c που μετρήθηκε στο Baseline όσο και η HbA1c-5y. Καμία από τις 2 τιμές HbA1c δεν σχετίστηκε με την BMD και στα 3 σημεία (LS, TH, FN). Προκειμένου να διερευνήσουμε περαιτέρω μια πιθανή συσχέτιση του γλυκαιμικού περιβάλλοντος με την BMD, κάναμε λοιπόν τις ίδιες συσχετίσεις χρησιμοποιώντας την μεταβολή της HbA1c μεταξύ Baseline και FU, με την μεταβολή της BMD και τη μεταβολή του Z-score. Ως μεταβολή (change) ορίζεται η τελική (FU) μείον την αρχική (Baseline) τιμή. Η απλή γραμμική παλινδρόμηση, σχετικά με την μεταβολή της HbA1c και την μεταβολή της BMD στο TH (RtotalHIPBMD) έδειξε μια στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ αυτών των δύο μεταβλητών που σημαίνει ότι όσο μεγαλύτερη είναι η αύξηση της HbA1c, δηλαδή όσο επιδεινώνεται ο γλυκαιμικός έλεγχος, τόσο μεγαλύτερη είναι η μείωση της BMD ($r=-0.233$, $p=0.02$) (σχήμα 1). Ενώ, η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου θα βελτιώσει την BMD στο TH BMD. Ανάλογα αποτελέσματα βρέθηκαν για τη μεταβολή της HbA1c και τη μεταβολή του Z-score στο TH ($r=-0.213$, $p=0.032$) (σχήμα 2). Δεν παρατηρήθηκε παρόμοια σχέση για το LS και το FN. Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο παλινδρόμησης σχετικά με το RtotalHIPBMD, περιλαμβάνονται οι παράμετροι της μεταβολής της HbA1c και το φύλο.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα στο RtotalHIPBMD φαίνεται ότι για κάθε μία μονάδα αύξησης της HbA1c αναμένεται και μείωση στην RTotalHIPBMD κατά $-0,011\text{g/cm}^2$ στις γυναίκες ($p=0,01$), ενώ στους άντρες αυτή η μείωση είναι μεγαλύτερη στο $-0,035\text{g/cm}^2$ ($p=0,001$) (Σχήμα 3). Στο αντίστοιχο μοντέλο σχετικά με το RtotalHIPZscore περιλαμβάνει, επίσης, μόνο το φύλο και τα αποτελέσματα ήταν ανάλογα του RtotalHIPBMD (Σχήμα 4).

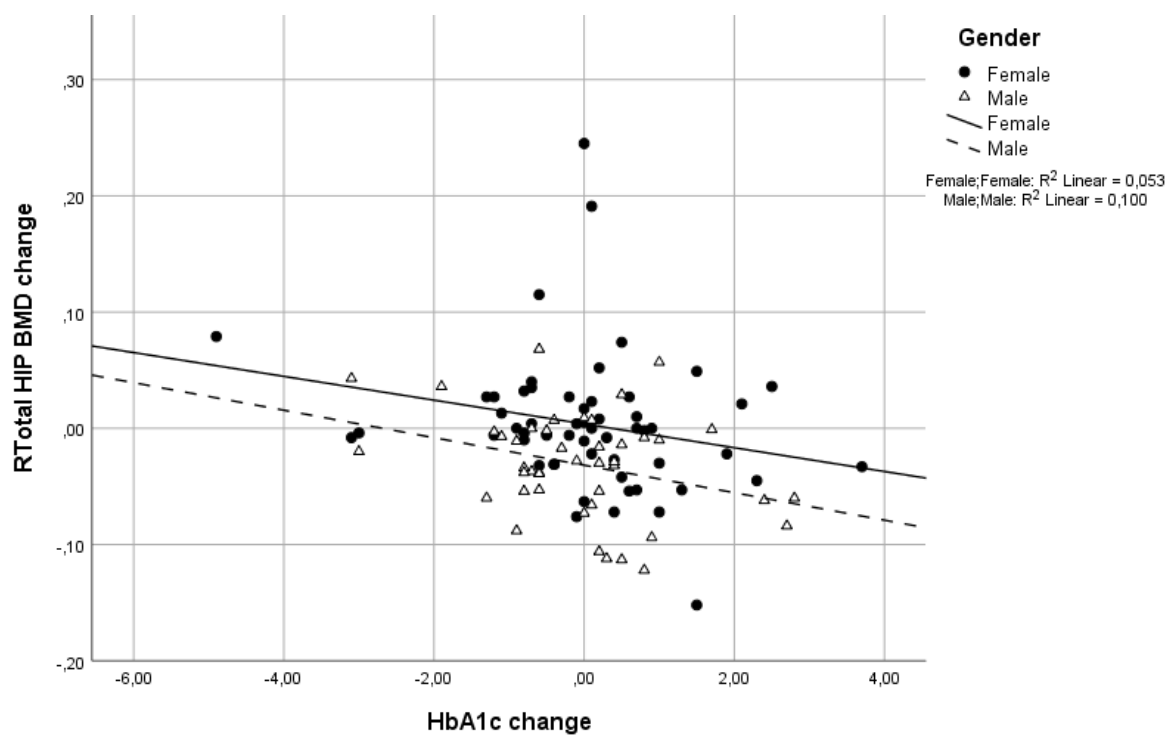
Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε με τη μεταβολή της HbA1c και τους δείκτες οστικού μεταβολισμού, ενώ, σε καμία περίπτωση η μεταβολή της HbA1c πενταετίας δεν είχε μεγαλύτερη επίδραση από την μεταβολή της HbA1c και για αυτό δεν εντάχθηκε στο τελικό μοντέλο.



Σχήμα 1. Συσχέτιση μεταβολής της HbA1c με τη μεταβολή του RtotalHIPBMD.

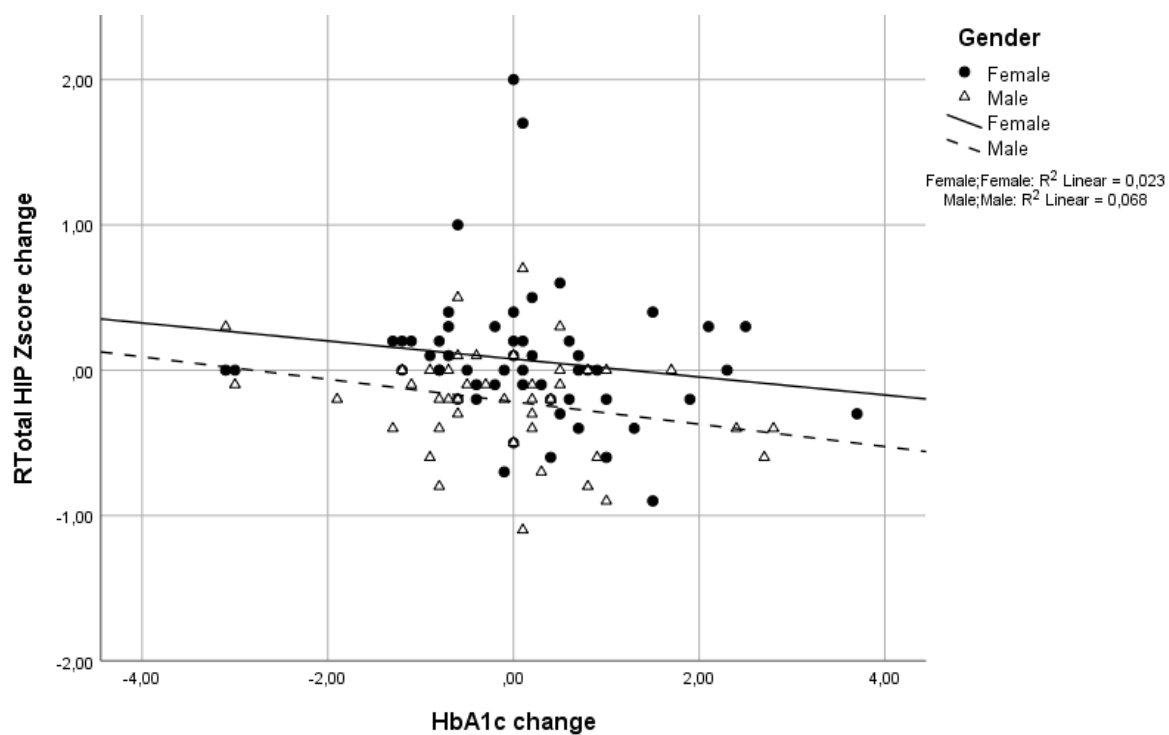


Σχήμα 2. Συσχέτιση μεταβολής της HbA1c με τη μεταβολή του RtotalHIPZscore.



Σχήμα 3. Πολυπαραγοντικό μοντέλο παλινδρόμησης για τη μεταβολή του

RtotalHIPBMD



Σχήμα 4. Πολυπαραγοντικό μοντέλο παλινδρόμησης για τη μεταβολή του

RtotalHIPZscore

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Σύνοψη Διατριβής – Συζήτηση

Η παρούσα διατριβή παρουσιάζει για πρώτη φορά, με βάση τις γνώσεις μας, ότι η μεταβολή στο γλυκαιμικό περιβάλλον σε ενήλικες νεαρούς ασθενείς με ΣΔ1, χωρίς επιπλοκές, επηρεάζει την οστική πυκνότητα στο ισχίο και η βελτίωση της HbA1c θα οδηγήσει σε αποφυγή περαιτέρω επιδείνωσης της οστικής υγείας.

Κατά την αρχική εκτίμηση των συμμετεχόντων στη μελέτη, έγινε συσχέτιση της τιμής της HbA1c με τη BMD που μετρήθηκε τόσο με DXA όσο και με QCT. Η HbA1c δεν συσχετίστηκε με την BMD σε καμία από τις 3 θέσεις, LS, TH και FN, που μετρήθηκε με DXA. Αποτελέσματα ανάλογα με μια παλαιότερη μετα-ανάλυση, σε ασθενείς με ΣΔ1, όπου δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της HbA1c και της BMD που μετρήθηκε με DXA στη LS μετά τη προσαρμογή της ηλικίας, του φύλου και του μηχανήματος DXA [146]. Ωστόσο, μόνο λίγες μελέτες έχουν βρει σχέση μεταξύ του ανεπαρκούς γλυκαιμικού ελέγχου και της χαμηλής BMD [154,155,163,168,169]. Ένας σημαντικός λόγος για αυτή την ασυμφωνία στα αποτελέσματα είναι το τι χρησιμοποίησε η κάθε μελέτη σαν γλυκαιμικό έλεγχο και συγκεκριμένα αν χρησιμοποίησε την HbA1c των τελευταίων 3 μηνών ή τις HbA1c κατά τα προηγούμενα χρόνια της νόσου. Από την άλλη πλευρά, η έλλειψη συσχέτισης μεταξύ της BMD και της HbA1c μπορεί επίσης να εξαρτάται από μια μη γραμμική σχέση μεταξύ αυτών των μεταβλητών, που δύσκολα ανιχνεύεται από τις κλασικές στατιστικές. Σε μια μελέτη που χρησιμοποίησε ένα ειδικό μαθηματικό μοντέλο (artificial neural network, ANN), η HbA1c σχετίστηκε με χαμηλή BMD μέσω των διαβητικών επιπλοκών [166]. Ανάλογο αποτέλεσμα βρέθηκε και σε άλλη μελέτη που αξιολογήθηκαν ασθενείς με μικροαγγειακές διαβητικές επιπλοκές, ως δείκτης χρόνιου ανεπαρκούς διαβητικού ελέγχου, όπου και εκεί παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας επιπλοκών και της παρουσίας ή/και εξέλιξης μειωμένης

BMD [58]. Πράγματι, όπως προαναφέρθηκε, οι διαβητικές επιπλοκές είναι το αποτέλεσμα της χρόνιας έκθεσης σε υψηλή γλυκόζη αίματος των οργάνων-στόχων και η εύρεση συσχέτισης μεταξύ χρόνιων επιπλοκών και χαμηλής BMD μπορεί επίσης να αντανακλά την επίδραση της χρόνιας υπεργλυκαιμίας στα οστά. Στη μελέτη μας, αποκλείσαμε ασθενείς με μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη, αλλά και πάλι δεν βρήκαμε συσχέτιση μεταξύ της HbA1c και της μειωμένης BMD που μετρήθηκε με DXA. Όμως, στη μελέτη μας, η HbA1c συσχετίστηκε αρνητικά με την μετρούμενη με QCT BMD σε L1, L2 και L3 σε ασθενείς με ΣΔ1, γεγονός που μπορεί να εξηγηθεί από την υπεροχή του QCT σε σύγκριση με το DXA στη μέτρηση των αλλαγών που συμβαίνουν στο σπογγώδες οστό που είναι το κυρίαρχο στους σπονδύλους.

Ωστόσο, μια μεμονωμένη μέτρηση της HbA1c μπορεί να μην αντικατοπτρίζει επαρκώς την επίδραση της μακροχρόνιας γλυκαιμικής έκθεσης των οστών και επομένως μπορεί να μην είναι σε θέση να εξηγήσει τις επιζήμιες επιπτώσεις της χρόνιας υπεργλυκαιμίας στα οστά. Για αυτό το λόγο, στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήσαμε και τον μέσο όρο των HbA1c της τελευταίας 5ετίας, χωρίς ωστόσο να βρούμε κάποια σημαντική συσχέτιση. Ως εκ τούτου, αναγνωρίζεται η πολυπλοκότητα του μηχανισμού της επίδρασης της χρόνιας υπεργλυκαιμίας στα οστά, η οποία δεν μπορεί να μεταφραστεί σε μια τιμή HbA1c, είτε αυτή αφορά το τελευταίο τρίμηνο είτε την 5ετία, με αποτέλεσμα, να απαιτούνται άλλοι τρόποι αξιολόγησης αυτής της σχέσης. Για αυτό το λόγο, για να διερευνήσουμε την επίδραση του γλυκαιμικού περιβάλλοντος στο οστό, επαναλάβαμε τις εργαστηριακές εξετάσεις και τη μέτρηση της BMD με τη μέθοδο DXA μετά από 18 μήνες από την αρχική εκτίμηση. Υπολογίσαμε την μεταβολή της HbA1c μεταξύ FU και baseline και βρήκαμε συσχέτιση με την BMD και το Z-score στο TH. Συγκεκριμένα, όσο επιδεινώνεται ο γλυκαιμικός έλεγχος τόσο μειώνονται η BMD και το Z-score στο TH, με τη μεγαλύτερη μείωση να παρουσιάζουν οι άντρες. Σε αντίθεση με τα αποτελέσματά μας, σε μια 10ετή μελέτη παρατήρησης των Chobot et al., που

αξιολόγησε έφηβους και νεαρούς ενήλικες με ΣΔ1, ο γλυκαιμικός έλεγχος δεν φάνηκε να επηρεάζει την οστική υγεία [180].

Επίσης οι ασθενείς μας κατά το FU εμφάνισαν σημαντική μείωση της BMD στο TH, όπως αυτή επιβεβαιώθηκε με τον υπολογισμό του LSC του μηχανήματος, το οποίο ήταν 2,77%, που αντιπροσωπεύει, όπως προαναφέρθηκε, τη μικρότερη διαφορά μεταξύ διαδοχικών μετρήσεων της BMD που μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι πραγματική αλλαγή και δεν μπορεί να αποδοθεί στην τύχη ή στην τυπική απόκλιση του μηχανήματος. Συγκεκριμένα, η αλλαγή στο TH ήταν -2,9%, με τους άντρες με ΣΔ1 να εμφανίζουν την περισσότερη πτώση στο αντίστοιχο σημείο, TH: -3,4%. Τα αποτελέσματα δεν ήταν ανάλογα για την LS και το FN, στα οποία παρά τη μείωση του BMD που παρατηρήθηκε στο FU, αυτό δεν ήταν πάνω από το LSC μηχανήματος. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν και άλλες διαχρονικές μελέτες που αξιολόγησαν τη BMD σε ασθενείς με ΣΔ1, με διαφορετική περίοδο FU, διαφορετική ηλικία ασθενών και διάφορα αποτελέσματα. Οι Miazgowski και Czekalski [181] δεν βρήκαν καμία αλλαγή στην BMD κατά τη διάρκεια 2 ετών στην ΟΜΣΣ και στην κερκίδα σε 54 ενήλικες με ΣΔ1. Οι Campos Pastor et al. [171] επίσης δεν βρήκαν καμία αλλαγή στην BMD στον αυχένα του μηριαίου ή στην ΟΜΣΣ σε 62 ενήλικες με ΣΔ1 που παρακολούθηθηκαν 7 χρόνια μετά την έναρξη της εντατικής θεραπείας με ινσουλίνη. Μια μελέτη μόνο σε επτά ασθενείς που παρακολούθηθηκαν για 11 χρόνια βρήκε μια μικρή αλλά σημαντική μείωση 0,5% στο BMC [182]. Σε μια άλλη μελέτη 63 νεαρών γυναικών με ΣΔ1, ηλικίας 13-37 ετών, που παρακολούθηθηκαν για 2 έτη, μετά την προσαρμογή για την ηλικία, τον ΔΜΣ και τη χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών, η BMD στο FU συνέχισε να είναι χαμηλότερη σε γυναίκες ≥ 20 ετών στο ισχίο και στον αυχένα του μηριαίου σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου. Χαμηλότερες τιμές BMD παρατηρήθηκαν και στις γυναίκες ηλικίας <20 ετών σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου, ωστόσο, οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Η χαμηλότερη BMD δεν συσχετίστηκε με τον γλυκαιμικό έλεγχο ή τους δείκτες οστικού μεταβολισμού [183]. Ενώ, οι Hamilton et al., [88] μετά από 10ετή παρακολούθηση ασθενών

με ΣΔ1 μέσης ηλικίας 42 ετών, οι γυναίκες δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική αλλαγή στην BMD και οι άντρες δεν εμφάνισαν μεταβολή της BMD στο ισχίο ή στο αντιβράχιο, αλλά η BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Επίσης, είναι η πρώτη φορά, με βάση τις γνώσεις μας, που παρουσιάζεται η οστική πυκνότητα αυτών των ασθενών με 2 μεθόδους, τη DXA και τη QCT. Τα δεδομένα μας δείχνουν ότι οι ασθενείς με ΣΔ1 έχουν χαμηλότερη BMD στη LS, μετρούμενο τόσο με DXA όσο και με QCT σε σύγκριση με την ΟΕ, με τους άντρες να εμφανίζουν τις χαμηλότερες τιμές. Επίσης, τα αποτελέσματά μας τόσο για το TH όσο και για το FN, με τη μέθοδο DXA δείχνουν ότι οι ασθενείς με ΣΔ1 έχουν χαμηλότερο BMD σε σχέση με την ΟΕ, με τους άντρες, πάλι, να εμφανίζουν χαμηλότερες τιμές. Στην ομάδα των ΣΔ1, η QCT ανίχνευσε περισσότερους ασθενείς με παθολογικές τιμές BMD, έναν καθοριστικό παράγοντα κινδύνου κατάγματος στη μετέπειτα ζωή, σε σύγκριση με το DXA. Ο ΔΜΣ ήταν ο μόνος καθοριστικός παράγοντας της BMD, που μετρήθηκε τόσο με DXA όσο και με QCT. Οι δείκτες οστικής εναλλαγής ήταν χαμηλότεροι σε ασθενείς με μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη.

Τα ευρήματά μας σχετικά με την BMD που μετρήθηκε με τη μέθοδο DXA συνάδουν με τα ευρήματα δύο μετα-ανάλυσεων που ανέφεραν επίσης μια μέτρια χαμηλότερη BMD τόσο στην ΟΜΣΣ όσο και στο ισχίο σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου έπειτα από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο και τα μηχανήματα DXA [58, 146]. Αντίθετα, σε μια άλλη μετα-ανάλυση των Pan et al. [163], η BMD στη LS δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών με ΣΔ1 και των υγιών μαρτύρων. Σε αυτή τη μετα-ανάλυση, ωστόσο, συμπεριλήφθηκαν μελέτες με ασθενείς σε ευρύ ηλικιακό φάσμα και συγκεκριμένα παιδιά, έφηβοι και ενήλικες με ΣΔ1. Οι διαφορετικές ηλικίες των ασθενών, τα διαφορετικά στάδια της ανάπτυξης και τα διαφορετικά μηχανήματα DXA που χρησιμοποιήθηκαν, μπορούν να εξηγήσουν τα διαφορετικά ευρήματα από τη μελέτη μας, όπου μελετήθηκαν νεαροί ενήλικες με ΣΔ1, χωρίς διαβητικές επιπλοκές, χρησιμοποιώντας το ίδιο μηχάνημα DXA.

Η μέθοδος QCT επιλέχθηκε σαν δεύτερη μέθοδος υπολογισμού της BMD στη LS, λόγω των πλεονεκτημάτων της μεθόδου που έχουν ήδη προαναφερθεί. Οι μετρήσεις BMD στη LS με τη μέθοδο QCT ήταν, όπως και με τη μέθοδο DXA, χαμηλότερες σε ασθενείς με ΣΔ1 σε σύγκριση με την ΟΕ. Επιπλέον, το QCT ανίχνευσε περισσότερους ασθενείς με παθολογικές τιμές BMD των σπονδύλων L1-L3 σε σύγκριση με το DXA. Η τεχνική μέτρησης DXA έχει μεθοδολογικά προβλήματα και μειονεκτήματα. Η DXA είναι μια δυσδιάστατη τεχνική και η τιμή της BMD περιλαμβάνει μετρήσεις τόσο του φλοιώδους όσο και του σπογγώδους οστού του σπονδυλικού σώματος καθώς και των οπίσθιων στοιχείων και εξαρτάται από το μέγεθος του οστού. Έτσι, η ευαισθησία της μεθόδου μειώνεται, ειδικά όταν απαιτείται αξιολόγηση των μικρών αλλαγών που συμβαίνουν στο μεταβολικά ενεργό σπογγώδες οστό [184]. Στη βιβλιογραφία έχουν προταθεί διαφορετικές προσπάθειες για την εξάλειψη των μεθοδολογικών μειονεκτημάτων της DXA, είτε με τον υπολογισμό της ογκομετρικής BMD [185] είτε με τη τρισδιάστατη απεικόνιση της σπονδυλικής στήλης που βασίζεται στη DXA με τη μέθοδο 3D-DXA [186], αλλά τέτοιες προσεγγίσεις δεν έχουν συμπεριληφθεί στον αρχικό σχεδιασμό της μελέτης μας. Σε αντίθεση με το DXA, το QCT εκτιμά ένα τμήμα του σπογγώδους οστού μέσα στο σπονδυλικό σώμα. Η BMD στη σπονδυλική στήλη με τη χρήση QCT είχε μελετηθεί προηγουμένως μόνο σε 48 παιδιά και εφήβους, με ΣΔ1, χωρίς διαβητικές επιπλοκές, αλλά με ένα ευρύ ηλικιακό εύρος (5,2 έως 19,6 ετών) και βρέθηκε ότι το υπολογιζόμενο φλοιώδες οστό ήταν ελαφρώς αλλά σημαντικά χαμηλότερο στους ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, ενώ το σπογγώδες BMD δεν ήταν διαφορετικό [178]. Στον ΣΔ1 έχει χρησιμοποιηθεί και η περιφερική ποσοτική αξονική τομογραφία (peripheral QCT, pQCT) σε μελέτες σε παιδιά, εφήβους [157,158,164,187] και λιγότερο συχνά σε ενήλικες [174,188], για την αξιολόγηση των χαρακτηριστικών του φλοιώδους και του σπογγώδους οστού του αντιβραχίου και της κνήμης στα πλαίσια διερεύνησης της αιτιολογίας του παρατηρούμενου αυξημένου κινδύνου κατάγματος. Σε αυτές τις μελέτες, όλα τα άτομα με ΣΔ1, παιδιά, έφηβοι και ενήλικες βρέθηκαν να έχουν χαμηλότερη BMD σε σύγκριση με την

ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, το οστό σε αυτές τις περιφερειακές ανατομικές θέσεις είναι κυρίως φλοιώδες και οι μετρήσεις BMD με το pQCT επηρεάζονται κυρίως από το φλοιώδες οστό. Αντίθετα, η σπονδυλική στήλη αποτελείται, ως επί το πλείστον, από σπογγώδες οστό που έχει σημαντικά υψηλότερο μεταβολικό ρυθμό από το φλοιώδες και είναι πολύ ευαίσθητο σε πρώιμες και σοβαρές αλλαγές της BMD. Το QCT θεωρείται ότι είναι πιο ευαίσθητο στην παρακολούθηση των αλλαγών BMD που σχετίζονται με την ίδια τη νόσο και τη θεραπεία [59,189]. Επιπλέον, οι μετρήσεις QCT είναι ανεξάρτητες από εκφυλιστικές αλλαγές της σπονδυλικής στήλης και των αρθρώσεων καθώς και από επασβεστώσεις αγγείων [189]. Αυτοί οι παράγοντες που επηρεάζουν τη μέτρηση της BMD με τις δύο μεθόδους ελαχιστοποιήθηκαν στη μελέτη μας, όπου συμπεριλήφθηκαν ενήλικες υγιείς μάρτυρες και ασθενείς σχετικά νεαρής ηλικίας με ΣΔ1, χωρίς διαβητικές επιπλοκές.

Η ικανότητα τόσο του DXA όσο και του QCT να αξιολογούν τις αλλαγές της BMD έχει μελετηθεί εκτός του διαβήτη σε διάφορες ασθένειες. Μια μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξε ότι το QCT στη LS είχε μεγαλύτερη διαγνωστική ευαισθησία από το DXA για την ανίχνευση της οστεοπόρωσης [190], ενώ σε μια άλλη, σε άνδρες ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, οι μετρήσεις QCT BMD βρέθηκαν έδειξαν σημαντικότερη οστική απώλεια στη LS, σε σύγκριση με το DXA [191]. Επίσης, το QCT βρέθηκε να είναι καλύτερο από το DXA στην εκτίμηση της οστικής απώλειας στη LS μεταξύ ασθενών με κάκωση νωτιαίου μυελού [192]. Η υπεροχή του QCT, σε σύγκριση με το DXA, στην ανίχνευση μη φυσιολογικής BMD σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔ1 βρέθηκε επίσης στη μελέτη μας.

Στη μελέτη μας, η ανάλυση BMD ανά φύλο έδειξε μια σημαντικά χαμηλότερη BMD, μετρούμενη τόσο με DXA όσο και με QCT, παρατηρήθηκε μόνο σε άνδρες ασθενείς με ΣΔ1 αλλά όχι σε γυναίκες, σε σύγκριση με την αντίστοιχη ΟΕ. Χαμηλότερες τιμές BMD με τη μέθοδο DXA σε άνδρες με ΣΔ1 σε σύγκριση με την αντίστοιχη ΟΕ παρατηρήθηκε και για τις μετρήσεις στο ισχίο. Στη βιβλιογραφία, οι αναφορές ήταν αντικρουόμενες σχετικά με τις

διαφορές φύλου στην υγεία των οστών στον ΣΔ1. Σε συμφωνία με τα ευρήματά μας, μια μελέτη σε εφήβους ηλικίας 12-17 ετών έδειξε ότι τα αγόρια με ΣΔ1 επηρεάζονταν περισσότερο από τα κορίτσια [157]. Επιπλέον, μελέτες σε ενήλικες με ΣΔ1 έχουν δείξει ότι η μείωση της BMD ήταν μεγαλύτερη στους άνδρες από ότι στις γυναίκες [193,194]. Μια άλλη μελέτη ωστόσο, η οποία περιελάμβανε ασθενείς ηλικίας 6 έως 20 ετών, διαπίστωσε ότι τα κορίτσια με ΣΔ1 είχαν σημαντικά χαμηλότερη BMD στη LS και στην ολική BMC από τα κορίτσια της ομάδας ελέγχου, ενώ δεν παρατηρήθηκε τέτοια διαφορά στα αγόρια [156]. Το ευρύ ηλικιακό εύρος των ατόμων που περιλαμβάνονται σε αυτή τη μελέτη υποδηλώνει διαφορετικά στάδια της οστικής τους ωρίμανσης που μπορεί να ήταν η αιτία για αυτά τα ευρήματα. Στη μελέτη μας, άνδρες και γυναίκες με ΣΔ1 είχαν παρόμοια ηλικία, ΔΜΣ, ηλικία διάγνωσης διαβήτη, διάρκεια διαβήτη και HbA1c. Οι διαφορές στην BMD μεταξύ των φύλων μπορεί να αντικατοπτρίζουν διαφορετική επίδραση των ορμονών του φύλου στα οστά και στα δύο φύλα. Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η επάρκεια των οιστρογόνων θα μπορούσε να δράσει προστατευτικά στον σκελετό έναντι της επιζήμιας επίδρασης του διαβήτη [195]. Από την άλλη πλευρά, στους άντρες με ΣΔ1, η περιγραφόμενη γοναδική δυσλειτουργία, που αποδίδεται στο διαβήτη είτε στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδες είτε σε επίπεδο όρχεων, μπορεί επίσης να συμβάλει σε αρνητική επίδραση στην υγεία των οστών [196,197].

Η παρούσα διατριβή, επίσης, παρουσιάζει για πρώτη φορά, αποτελέσματα μέτρησης της σύστασης σώματος σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔ1, που έχουν επιτύχει τη μέγιστη οστική πυκνότητα, σε σχέση με ΟΕ. Οι ασθενείς με ΣΔ1 εμφανίζουν χαμηλότερες τιμές σε όλα τα στοιχεία του σκελετού σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η ηλικία διάγνωσης ΣΔ1 μπορεί να είναι κρίσιμη για την απόκτηση οστικής μάζας και η διάγνωση σε νεαρή ηλικία μπορεί να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για μικρότερο μέγεθος οστού [157]. Στη δική μας μελέτη, εντάχθηκαν ασθενείς >20 ετών και με διάρκεια ΣΔ1 >5έτη οπότε υπήρξαν ασθενείς μας που είχαν έναρξη διαβήτη πριν την απόκτηση της μέγιστης οστικής πυκνότητας,

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει συμφωνία σχετικά με τις παραμέτρους που καθορίζουν την BMD σε ασθενείς με ΣΔ1. Τα δεδομένα στη βιβλιογραφία είναι ασαφή και τα αποτελέσματα ποικίλλουν. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο ΣΔ1 σχετίζεται με μια κατάσταση χαμηλής οστικής αναδόμησης και συγκεκριμένα, ότι η CTX και η οστεοκαλσίνη ήταν σταθερά χαμηλότερες στους ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες, υποδεικνύοντας ότι τόσο η οστική απορρόφηση όσο και ο σχηματισμός είναι μειωμένα [82,84]. Σε μια μετα-ανάλυση από τους Hygum et al., η TP1NP ήταν σταθερά χαμηλότερη στους ασθενείς με ΣΔ1 σε σύγκριση με τους μάρτυρες, αλλά αυτή η διαφορά δεν ήταν σημαντική [84]. Στη μελέτη μας, βρήκαμε επίσης μειωμένη οστική απορρόφηση, όπως υποδεικνύεται από τα χαμηλότερα β-Crosslaps σε ασθενείς με ΣΔ1 σε σύγκριση με την ΟΕ, αλλά δεν βρήκαμε διαφορά στην TP1NP μεταξύ ασθενών και ΟΕ. Τέλος, σύμφωνα με τα δεδομένα στη βιβλιογραφία [146], δεν βρήκαμε επίσης καμία συσχέτιση μεταξύ της BMD, που μετράται και με τις δύο μεθόδους, και της διάρκειας του διαβήτη. Ο ΔΜΣ γενικά θεωρείται ότι παίζει προστατευτικό ρόλο στα οστά σύμφωνα και με τα ευρήματά μας και με αυτά ορισμένων προηγούμενων μελετών στη βιβλιογραφία [58].

Η μελέτη μας έχει κάποιους περιορισμούς. Ένας περιορισμός είναι ότι συμπεριλάβαμε συμμετέχοντες από ένα μόνο κέντρο, το οποίο μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικό του γενικού πληθυσμού. Ένας άλλος περιορισμός, που αφορά τις μεθόδους μέτρησης της BMD, είναι ότι δεν ελήφθησαν ογκομετρικές μετρήσεις QCT, λόγω του λογισμικού CT που ήταν διαθέσιμο. Ωστόσο, οι μετρήσεις QCT BMD μιας τομής που ελήφθησαν στη μελέτη μας είναι κλινικής σημασίας και σημαντικότητας. Χρησιμοποιήσαμε τους σπονδύλους L1-L3 για συγκρίσιμα αποτελέσματα μεταξύ DXA και QCT. Επιπλέον, μπορεί να χρειαστεί μεγαλύτερος αριθμός ασθενών για τον προσδιορισμό πιθανών και άλλων καθοριστικών παραγόντων των μετρήσεων BMD και με τις δύο μεθόδους. Τα δυνατά σημεία της μελέτης μας είναι ότι όλοι οι ασθενείς μας ήταν νεαροί ενήλικες με ΣΔ1, χωρίς επιπλοκές, με ΣΔ σχετικά μεγάλης διάρκειας και ΟΕ ίδιας ηλικίας, φύλου και ΔΜΣ. Έτσι, αποφύγαμε πιθανή

παρέμβαση της εφηβείας και των διαβητικών επιπλοκών στις μετρήσεις μας. Επιπλέον, καμία από τις γυναίκες που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη δεν ήταν περι- ή μετεμμηνοπαυσιακή.

Συμπερασματικά, τα ευρήματά μας υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με ΣΔ1 είναι πολύ σημαντικό να διατηρούν ένα καλό γλυκαιμικό έλεγχο χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές ώστε να μειώσουν τις επιβλαβείς δράσεις του διαβήτη στον οστίτη ιστό. Η επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου σχετίζεται με χειρότερη οστική υγεία, νωρίς, ακόμα και όταν δεν εμφανίζουν κάποια άλλη επιπλοκή από τον διαβήτη.

Επίσης οι ασθενείς με ΣΔ1 έχουν χαμηλότερη BMD, μετρούμενο με DXA, τόσο στην ΟΜΣΣ όσο και στο ισχίο σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες της ίδιας ηλικίας, φύλου και ΔΜΣ, με τους άντρες να εμφανίζουν τα χειρότερα αποτελέσματα. Η σύσταση σώματος, σε αυτούς τους ασθενείς, επίσης είναι επηρεασμένη σε σχέση την ΟΕ. Το QCT φαίνεται ότι έχει καλύτερη διαγνωστική ικανότητα στην ανίχνευση χαμηλότερων τιμών BMD σε σύγκριση με το DXA. Τα δεδομένα μας υποδεικνύουν ότι η DXA, η τυπική και ευρέως διαθέσιμη τεχνική που χρησιμοποιείται συστηματικά για τη μέτρηση της BMD, υποτιμά τη μειωμένη BMD και υπάρχουν περισσότεροι ασθενείς με ΣΔ1 από εκείνους που ανιχνεύονται με DXA που ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο κατάγματος, ακόμη και πριν από την παρουσία οποιουδήποτε από τις άλλες επιπλοκές που σχετίζονται με τον διαβήτη. Η αξιολόγηση και η διαχείριση της μειωμένης BMD σε νεαρούς ασθενείς με ΣΔ1 είναι πολύπλοκη και αποτελεί πρόκληση καθώς και τα εργαλεία πρόβλεψης καταγμάτων δεν είναι επικυρωμένα σε αυτόν τον πληθυσμό. Καθώς αυτοί οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αλλαγές στο BMD νωρίς μετά τη διάγνωση του διαβήτη, τα αποτελέσματα της μελέτης μας τονίζουν την ανάγκη διατήρησης ενός καλού γλυκαιμικού ελέγχου και μιας έγκαιρης θεραπευτικής παρέμβασης, είτε με αλλαγές στον τρόπο ζωής είτε με έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας, για τη μείωση του κινδύνου κατάγματος και του δια βίου κινδύνου. Επιπλέον, καθώς οι δύο τεχνικές που χρησιμοποιήσαμε μετρούν διαφορετικά χαρακτηριστικά των οστών, θα μπορούσαν να

χρησιμοποιηθούν συμπληρωματικά σε πρώιμο στάδιο σε ασθενείς με ΣΔ1 για την ανίχνευση πρώιμων αλλαγών στα οστά.

Περαιτέρω μελέτες σχετικές με την επίδραση του ΣΔ1 στον οστίτη ιστό απαιτούνται για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων που παρουσιάζουμε.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. JAMA. 2001;285:785–795.
- [2] Föger-Samwald U, Dovjak P, Azizi-Semrad U, Kersch-Schindl K, Pietschmann P. Osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic options. EXCLI J. 2020. 19:1017-1037.
- [3] Eriksen EF, Axelrod DW, Melsen F. Bone Histomorphometry, New York, Raven Press,1994. pp1 –12
- [4] Parfitt AM: Misconceptions (2): turnover is always higher in cancellous than in cortical bone. Bone 2002; 30: 807–809.
- [5] Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. Ann N Y Acad Sci. 2006 Dec; 1092:385-96.
- [6] Dallas S. L., Prideaux M., and Bonewald L. F., The osteocyte: an endocrine cell ... and more, Endocrine Reviews, vol.34, no.5, pp.658–690,2013.
- [7] Sims N. A. and Gooi J. H., Bone remodeling: Multiple cellula interactions required for coupling of bone formation and resorption, Seminars in Cell and Developmental Biology, vol.19, no.5, pp.444–451,2008.
- [8] Matsuo K. and Irie N., Osteoclast-osteoblast communication, Archives of Biochemistry and Biophysics, vol.473, no.2, pp.201–209, 2008.
- [9] Frost H. M., Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling, Calcified Tissue Research, vol.3, no.1, pp.211–237, 1969.
- [10] Hauge E.M., Qvesel D., Eriksen E.F., Mosekilde L., and Melsen F., Cancellous bone remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers, Journal of Bone and Mineral Research, vol.16, no.9, pp.1575-1582, 2001.
- [11] Andersen T. L., Sondergaard T. E., Skorzynska K. E. et al., A physical mechanism for coupling bone resorption and formation in adult human bone, American Journal of Pathology, vol.174, no.1, pp.239–247,2009.
- [12] Baxter-Jones AD, Faulkner RA, Forwood MR, Mirwald RL, Bailey DA. Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: an estimation of peak bone mass. J Bone Miner Res. 2011;26:1729–1739.

- [13] Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, Weaver C. Peak bone mass. *Osteoporos Int*. 2000;11:985–1009.
- [14] Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, Zemel BS, The national osteoporosis foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int* 2016, 27:1281–1386.
- [15] Bailey CA, Brooke-Wavell K: Exercise for optimising peak bone mass in women. *Proc Nutr Soc*. 2008, 67: 9-18.
- [16] Buckwalter J. A., Glimcher M. J., Cooper R. R., and Recker R., Bone biology. I: structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization, *Instructional Course Lectures*, vol.45, pp.371–386, 1996.
- [17] Downey P. A. and Siegel M. I., Bone biology and the clinical implications for osteoporosis, *Physical Therapy*, vol.86, no.1, pp.77–91,2006.
- [18] Boyce B.F., Hughes D.E., Wright K.R., Xing L., and Dai A., Recent advances in bone biology provide insight into the pathogenesis of bone diseases, *Laboratory Investigation*, vol.79, no. 2, pp. 83–94, 1999.
- [19] Yavropoulou M. P. and Yovos J. G., Osteoclastogenesis—current knowledge and future perspectives, *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*, vol.8, no.3, pp.204–216,2008.
- [20] Yoshida H., Hayashi S.-I., Kunisada T. et al., The murine mutation osteopetrosis is in the coding region of the macrophage colony stimulating factor gene, *Nature*, vol.345, no.6274, pp. 442–444, 1990.
- [21] Crockett J.C., Mellis D.J., Scott D.I., and Helfrich M.H., New knowledge on critical osteoclast formation and activation pathways from study of rare genetic diseases of osteoclasts: focus on the RANK/RANKL axis, *Osteoporosis International*, vol. 22, no. 1, pp. 1–20, 2011.
- [22] Sodek J. and McKee M. D., Molecular and cellular biology of alveolar bone, *Periodontology* 2000, vol.24, no.1,pp.99–126, 2000.
- [23] Boyce B. F. and Xing L., Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol.473, no.2, pp.139–146,2008.
- [24] Capulli M., Paone R., and Rucci N., Osteoblast and osteocyte: games without frontiers, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol.561, pp.3–12,2014.

- [25] Ducy P., Starbuck M., Priemel M., Shen J, Pinero G., Geoffroy V., Amling M., Karsenty G., A Cbfa1-dependent genetic pathway controls bone formation beyond embryonic development. *Genes Dev.*, 1999, 13:1025–1036.
- [26] Nakashima K., Zhou X., Kunkel G., Zhang Z., Deng JM, Behringer RR, De Crombrughe B., The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell* 2002, 108:17–29.
- [27] Grigoriadis A. E., Heersche J. N. M., and Aubin J. E., Differentiation of muscle, fat, cartilage, and bone from progenitor cells present in a bone-derived clonal cell population: effect of dexamethasone, *Journal of Cell Biology*, vol.106, no.6, pp.2139-2151, 1988.
- [28] Lian J.B., Stein G.S. Development of the osteoblast phenotype: molecular mechanisms mediating osteoblast growth and differentiation, *Iowa Orthop.* 1995, J15:118–140.
- [29] Tamara A., Buried alive: how osteoblasts become osteocytes, *Dev Dyn.* 2006, 235:176–190.
- [30] Franz-Odenaal T. A., Hall B. K. and Witten P. E., Buried alive: how osteoblasts become osteocytes, *Developmental Dynamics*, 2006, vol. 235, no. 1, pp. 176–190.
- [31] Dallas S. L., Prideaux M. and Bonewald L. F. The osteocyte: an endocrine cell ... and more, *Endocrine Reviews*, 2013, vol.34, no. 5, pp.658–690.
- [32] Mikuni-Takagaki Y. Mechanical responses and signal transduction pathways in stretched osteocytes. *J Bone Miner Metab*, 1999;17:57–60.
- [33] Han Y, Cowin SC, Schaffler MB, et al. Mechano-transduction and strain amplification in osteocyte cell processes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:16689–94.
- [34] Schaffler M. B., Cheung W.-Y., Majeska R., and Kennedy O., Osteocytes: master orchestrators of bone, *Calcified Tissue International*, vol.94, no.1, pp.5–24, 2014.
- [35] Poole K. E. S., van Bezooijen R. L., Loveridge N. et al., Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation, *The FASEB Journal*, vol.19, no.13, pp.1842–1844, 2005.
- [36] Li X, Zhang Y, Kang H, Liu W, Liu P, Zhang J, et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem.* 2005; 280(20):19883–19887.
- [37] Miller S.C., de Saint-Georges L., Bowman B.M., and Jee W.S. S., Bone lining cells: structure and function, *Scanning Microscopy*, vol.3, no.3, pp.953–961, 1989.

- [38] Donahue H. J., McLeod K. J., Rubin C. T. et al., Cell-to-cell communication in osteoblastic networks: cell line-dependent hormonal regulation of gap junction function, *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 10, no. 6, pp. 881–889, 1995.
- [39] Mosley J. R., Osteoporosis and bone functional adaptation: mechanobiological regulation of bone architecture in growing and adult bone, a review, *Journal of Rehabilitation Research and Development*, vol.37, no.2, pp.189–199,2000.
- [40] Everts V., Delaissie J. M., Korper W. et al., The bone lining cell: its role in cleaning Howship's lacunae and initiating bone formation, *Journal of Bone and Mineral Research*, vol.17, no.1, pp.77–90,2002.
- [41] No authors listed., Consensus development conference: Prophylaxis and treatment of osteoporosis, *Am. J. Med.* 90 (1991) 107-10.
- [42] Kanis J.A., et al., Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int*, 2000. 11(8): p. 669-74.
- [43] Melton L.J., 3rd, et al., Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res*, 1998. 13(12): p. 1915-23.
- [44] Melton L.J., 3rd, et al., Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res*, 1992. 7(9): p. 1005-10.
- [45] Kanis J.A., et al., A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*, 2004. 35(2): p. 375-82.
- [46] Reginster J.Y. and Burlet N., Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone*, 2006. 38(2 Suppl 1): p. S4-9.
- [47] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25:2359–81.
- [48] Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 2000;15:710–20.
- [49] Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract*. 2010;16(Suppl 3):1–37.
- [50] Malluche HH, Mawad H, Monier-Faugere MC. Bone biopsy in patients with osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2007 Dec. 5 (4):146-52.

- [51] Hoiberg M.P., K.H. Rubin, A.P. Hermann, K. Brixen, B. Abrahamsen, Diagnostic devices for osteoporosis in the general population: A systematic review, *Bone*. 92 (2016) 58-69.
- [52] Njeh CF, Fuerst T, Hans D, Blake GM, Genant HK Radiation exposure in bone mineral density assessment *Appl Radiat Isot*, 50 (1999), pp. 215-236.
- [53] <https://iscd.org/wp-content/uploads/2021/09/2019-Official-Positions-Adult-1.pdf>
- [54] Bolotin H. H.: DXA in vivo BMD methodology: an erroneous and misleading research and clinical gauge of bone mineral status, bone fragility, and bone remodelling, *Bone*. 41(1), 138–154 (2007).
- [55] Moseley KF, Type 2 diabetes and bone fractures. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2012 19:128–135.
- [56] Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L et al., Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*, 2000, 15:993–1000.
- [57] Gafni R. I., Baron J.: Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). *Journal of Pediatrics*. 144(2), 253-257 (2004).
- [58] Vestergaard P.: Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporosis International*, vol. 18, no. 4, pp. 427–444, 2007.
- [59] Adams JE: Quantitative computed tomography. *European Journal of Radiology*, vol. 71, no. 3, pp. 415–424, 2009.
- [60] Damilakis J, Adams JE, Guglielmi G, Link TM: Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis. *Eur Radiol*. 2010, 20:2707-2714.
- [61] Carey JJ, Licata AA, Delaney MF. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2006;4:197-212.
- [62] Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49:1271–1274.
- [63] Janghorbani M, van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*. 2007;166(5):495-505.

- [64] Vilaca T, Schini M, Harnan S, et al. The risk of hip and non-vertebral fractures in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis update. *Bone*. 2020;137:115457.
- [65] Starup-Linde J, Lykkeboe S, Gregersen S, et al. Bone structure and predictors of fracture in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):928-936.
- [66] Maahs DM, West NA, Lawrence JM, et al. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:481–97.
- [67] Melmed S, Polonsky SK, et al. *Williams textbook of endocrinology*. 12th edn. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2011.
- [68] IDF. *IDF diabetes atlas*. 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation;2019.
- [69] Alberti, K. G. & Zimmet, P. Global burden of disease—where does diabetes mellitus fit in? *Nat. Rev. Endocrinol*. 9, 258–260 (2013).
- [70] American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. 31, 596–615 (2008).
- [71] Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes*. 2006;55(5):1463–1469.
- [72] Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf (2011).
- [73] Gilg, J., Rao, A. & Fogarty, D. UK Renal Registry 16 annual report: chapter 1 UK renal replacement therapy incidence in 2012: national and centre-specific analyses. *Nephron Clin. Pract.* 125, 1–27 (2013).
- [74] Morrison LB, Bogan IK. Bone development in diabetic children: a roentgen study. *American Journal of the Medical Sciences* 1927 174 313–319.
- [75] Root HF, White P, Marble A. Abnormalities of calcium deposition in diabetes mellitus. *Archives of Internal Medicine* 1934 53 46–52.
- [76] Albright F, Reifenstein EC. *Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease: Selected Studies*. Baltimore: Williams & Wilkinspp 145–204.1948.

- [77] Levin M. E., Boisseau V. C., and Avioli L. V., Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes, *The New England Journal of Medicine*, vol. 294, no. 5, pp. 241–245, 1976.
- [78] Hofbauer LC, Busse B., Eastell R. et al. Bone fragility in diabetes: novel concepts and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022; 10: 207-220.
- [79] Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Life Expectancy in Type 1 Diabetes: A Scottish Registry Linkage Study. 2013.
- [80] Mastrandrea L. D., Wactawski-Wende J., Donahue R. P., Hovey K. M., Clark A., and Quattrin T., Young women with type 1 diabetes have lower bone mineral density that persists over time, *Diabetes Care*, vol. 31, no. 9, pp. 1729–1735, 2008.
- [81] Moyer-Mileur L. J., Slater H., Jordan K. C., and Murray M. A., IGF-1 and IGF-binding proteins and bone mass, geometry, and strength: relation to metabolic control in adolescent girls with type 1 diabetes, *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 23, no. 12, pp. 1884–1891, 2008.
- [82] Starup-Linde J, Eriksen SA, Lykkeboe S, Handberg A, Vestergaard P. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients—a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers. *Osteoporosis International*, vol. 25, no. 6, pp. 1697–1708, 2014.
- [83] Thrailkill K. M. and Fowlkes J. L., The role of vitamin d in the metabolic homeostasis of diabetic bone, *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*, vol. 11, no. 1, pp. 28–37, 2013.
- [84] Hygum K, Starup-Linde J, Harslof T, Vestergaard P, Langdahl BL. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: diabetes mellitus, a state of low bone turnover - a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, vol. 176, no. 3, pp. 137–157, 2017.
- [85] Khan TS, Fraser LA. Type 1 diabetes and osteoporosis: from molecular pathways to bone phenotype. 2015;2015:174186.
- [86] Madsen JOB, Jorgensen NR, Pociot F, Johannesen J. Bone turnover markers in children and adolescents with type 1 diabetes-A systematic review. *Pediatr Diabetes*. 2019.
- [87] Chen SC, Shepherd S, McMillan M, et al. Skeletal fragility & its clinical determinants in children with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:3585–3594. doi:10.1210/jc.2019-00084.

- [88] Hamilton EJ, Drinkwater JJ, Chubb SAP, et al. A 10-year prospective study of bone mineral density and bone turnover in males and females with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(9):3531–3539. doi:10.1210/jc.2018-00850.
- [89] Almeida M. Aging mechanisms in bone. *Bonekey Rep.* 2012;(1).
- [90] Armas LA, Akhter MP, Drincic A, Recker RR. Trabecular bone histomorphometry in humans with type 1 diabetes mellitus. *Bone.* 2012;50(1):91–96.
- [91] Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes.* 1995;44(7):775–782.
- [92] Starup-Linde J, Lykkeboe S, Gregersen S, et al. Differences in biochemical bone markers by diabetes type and the impact of glucose. *Bone.* 2015;83:149–155.
- [93] Hygum K, Starup-Linde JK, Harslof T, et al. The diurnal variation of bone formation is attenuated in adult patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2019;181:221–231.
- [94] Christensen MB, Lund A, Calanna S, et al. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) inhibits bone resorption independently of insulin and glycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(1):288–294.
- [95] Basu R, Peterson J, Rizza R, Khosla S. Effects of physiological variations in circulating insulin levels on bone turnover in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1450–1455.
- [96] McCarty MF. Anabolic effects of insulin on bone suggest a role for chromium picolinate in preservation of bone density. *Med Hypotheses.* 1995;45(3):241–246.
- [97] Hie M., Iitsuka N., Otsuka T., and Tsukamoto I., Insulin-dependent diabetes mellitus decreases osteoblastogenesis associated with the inhibition of Wnt signaling through increased expression of Sost and Dkk1 and inhibition of Akt activation, *International Journal of Molecular Medicine*, vol. 28, no. 3, pp. 455–462, 2011.
- [98] Portal-Núñez S., Lozano D., Fernández de Castro L., de Gortázar A. R., Nogués X., and Esbrit P., Alterations of the Wnt/ β -catenin pathway and its target genes for the N- and C-terminal domains of parathyroid hormone-related protein in bone from diabetic mice, *FEBS Letters*, vol. 584, no. 14, pp. 3095–3100, 2010.
- [99] Botolin S. and McCabe L. R., Chronic hyperglycemia modulates osteoblast gene expression through osmotic and non-osmotic pathways, *Journal of Cellular Biochemistry*, vol. 99, no. 2, pp. 411–424, 2006.

- [100] Odetti P., Rossi S., Monacelli F. et al., Advanced glycation end products and bone loss during aging, *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1043, pp. 710–717, 2005.
- [101] Farlay D, Armas LA, Gineyts E, Akhter MP, Recker RR, Boivin G. Nonenzymatic glycation and degree of mineralization are higher in bone from fractured patients with type 1 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res*. 2016;31(1):190–195.
- [102] Neumann T, Lodes S, KÃ¶stner B, et al. High serum pentosidine but not esRAGE is associated with prevalent fractures in type 1 diabetes independent of bone mineral density and glycaemic control. *Osteoporosis Int*. 2014;25(5):1527–1533.
- [103] Alhuzaim ON, Lewis EJH, Lovblom LE, et al. Bone mineral density in patients with longstanding type 1 diabetes: results from the Canadian Study of Longevity in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Complications*. 2018;33(11):107324.
- [104] Leanza G, Maddaloni E, Pitocco D, et al. Risk factors for fragility fractures in type 1 diabetes. *Bone*. 2019;125:194–199.
- [105] Thayakaran R, Perrins M, Gokhale KM, et al. Impact of glycaemic control on fracture risk in 5368 people with newly diagnosed Type 1 diabetes: a time-dependent analysis. *Diabet Med*. 2019;36:1013–1019
- [106] Thong EP, Wong P, Dev A, Ebeling PR, Teede HJ, Milat F. Increased prevalence of fracture and hypoglycaemia in young adults with concomitant type 1 diabetes mellitus and coeliac disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(1):37–43.
- [107] Dhaliwal R, Foster NC, Boyle C, et al. Determinants of fracture in adults with type 1 diabetes in the USA: results from the T1D exchange clinic registry. *J Diabetes Complications*. 2018;32(11):1006–1011.
- [108] Thrailkill KM, Liu L, Wahl EC, et al. Bone formation is impaired in a model of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(10):2875–2881.
- [109] Fowlkes J. L., Bunn R. C., and Thrailkill K. M., Contributions of the insulin/insulin-like growth factor-1 axis to diabetic osteopathy, *Journal of Diabetes and Metabolism*, vol. 1, no. 3, p. S1-003, 2011.
- [110] Zhao Y. F., Zeng D. L., Xia L. G. et al., Osteogenic potential of bone marrow stromal cells derived from streptozotocin-induced diabetic rats, *International Journal of Molecular Medicine*, vol. 31, no. 3, pp. 614–620, 2013.
- [111] van Sickle B. J., Simmons J., Hall R., Raines M., Ness K., and Spagnoli A., Increased circulating IL-8 is associated with reduced IGF-1 and related to poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus, *Cytokine*, vol. 48, no. 3, pp. 290–294, 2009.

- [112] Ahmed S. F. and Farquharson C., The effect of GH and IGF1 on linear growth and skeletal development and their modulation by SOCS proteins, *Journal of Endocrinology*, vol. 206, no. 3, pp. 249–259, 2010.
- [113] McCabe L. R., Zhang J., and Raehtz S., Understanding the skeletal pathology of type 1 and 2 diabetes mellitus, *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, vol. 21, no. 2, pp. 187–206, 2011.
- [114] Coe L. M., Irwin R., Lippner D., and McCabe L. R., The bone marrow microenvironment contributes to type I diabetes induced osteoblast death, *Journal of Cellular Physiology*, vol. 226, no. 2, pp. 477–483, 2011.
- [115] Motyl K. J., Botolin S., Irwin R. et al., Bone inflammation and altered gene expression with type I diabetes early onset, *Journal of Cellular Physiology*, vol. 218, no. 3, pp. 575–583, 2009.
- [116] Botolin S., Faugere M., Malluche H., Orth M., Meyer R., and McCabe L. R., Increased bone adiposity and peroxisomal proliferator-activated receptor- γ 2 expression in type I diabetic mice, *Endocrinology*, vol. 146, no. 8, pp. 3622–3631, 2005.
- [117] Botolin S. and McCabe L. R., Bone loss and increased bone adiposity in spontaneous and pharmacologically induced diabetic mice, *Endocrinology*, vol. 148, no. 1, pp. 198–205, 2007.
- [118] Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A. et al., Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 96, no. 7, pp. 1911–1930, 2011.
- [119] Thrailkill K. M., Nimmo T., Bunn R. C. et al., Microalbuminuria in type 1 diabetes is associated with enhanced excretion of the endocytic multiligand receptors megalin and cubilin, *Diabetes Care*, vol. 32, no. 7, pp. 1266–1268, 2009.
- [120] Thrailkill K. M., Jo C., Cockrell G. E., Moreau C. S., and Fowlkes J. L., Enhanced excretion of vitamin D binding protein in type 1 diabetes: a role in vitamin D deficiency? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 96, no. 1, pp. 142–149, 2011.
- [121] Richardson JK, Hurvitz EA. Peripheral neuropathy: a true risk factor for falls. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci*. 1995;50(4):M211–M215.
- [122] Timar B, Timar R, Gaita L, Oancea C, Levai C, Lungeanu D. The impact of diabetic neuropathy on balance and on the risk of falls in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154654.

- [123] Bamashmus MA, Gunaid AA, Khandekar RB. Diabetic retinopathy, visual impairment and ocular status among patients with diabetes mellitus in Yemen: a hospital-based study. *Indian J Ophthalmol*. 2009;57(4):293–298.
- [124] Gupta P, Aravindhana A, Gand ATL, et al. Association between the severity of diabetic retinopathy and falls in an Asian population with diabetes: the Singapore epidemiology of eye diseases study. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(12):1410–1416.
- [125] Moe SM. Renal osteodystrophy or kidney-induced osteoporosis? *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(3):194–197.
- [126] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int*. 2009;84(1):45–55.
- [127] Hamilton EJ, Davis WA, Bruce DG, Davis TME. Risk and associates of incident hip fracture in type 1 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;134:153–160.
- [128] Shah VN, Wu M, Foster N, Dhaliwal R, Al Mukaddam M. Severe hypoglycemia is associated with high risk for falls in adults with type 1 diabetes. *Arch Osteoporos*. 2018;13(1).
- [129] Witek PR, Witek J, Pankowska E. Type 1 diabetes-associated autoimmune diseases: screening, diagnostic principles and management. *Med Wieku Rozwoj*. 2012;16(1):23–34.
- [130] Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid*. 2002;12(5):411–419.
- [131] Liao KP, Gunnarsson M, Kallberg H, et al. Specific association of type 1 diabetes mellitus with anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):653–660.
- [132] Xue AL, Wu SY, Jiang L, Feng AM, Guo HF, Zhao P. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(36):e6983.
- [133] Jensen MH, Vestergaard P. Hypoglycaemia and type 1 diabetes are associated with an increased risk of fractures. *Osteoporos Int*. 2019;30:1663–1670.
- [134] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia*. 2005;48(7):1292–1299.

- [135] Majkowska L, Walilko E, Moleda P, Bohatyrewicz A. Thoracic spine fracture in the course of severe nocturnal hypoglycemia in young patients with type 1 diabetes mellitus—the role of low bone mineral density. *Am J Emerg Med*. 2014;32(7):816.e5–816.e7.
- [136] Starup-Linde J, Gregersen S, Vestergaard P. Associations with fracture in patients with diabetes: a nested case-control study. *BMJ Open*. 2016;6(2):e009686-2015-009686.
- [137] Barzilay JI, Davis BR, Pressel SL, et al. The impact of antihypertensive medications on bone mineral density and fracture risk. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(9).
- [138] Cheng YZ, Huang ZZ, Shen ZF, et al. ACE inhibitors and the risk of fractures: a meta-analysis of observational studies. *Endocrine*. 2017;55(3):732–740.
- [139] Xiao F, Qu X, Zhai Z, et al. Association between loop diuretic use and fracture risk. *Osteoporos Int*. 2015;26(2):775–784.
- [140] Zhukouskaya V.V., Shepelkevich A.P., Chiodini I., Bone Health in Type 1 Diabetes: Where We Are Now and How We Should Proceed. *Advances in Endocrinology Volume 2014*, Article ID 982129, 12 pages.
- [141] Weber DR, Haynes K, Leonard MB, Willi SM, Denburg MR. Type 1 diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span: a population-based cohort study using The Health Improvement Network (THIN). *Diabetes Care*. 2015;38:1913–1920.
- [142] Khosla S, Riggs BL. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34(4):1015–30.
- [143] Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. *Diabet Med*. 2015;32(9):1134–1142.
- [144] Thong EP, Herath M, Weber DR, et al. Fracture risk in young and middle-aged adults with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(3):314–323.
- [145] Hothersall EJ, Livingstone SJ, Looker HC, et al. Contemporary risk of hip fracture in type 1 and type 2 diabetes: a national registry study from Scotland. *J Bone Miner Res*. 2014;29(5):1054–1060.
- [146] Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Vadzianava VV, et al. Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1635–1640.

- [146] Shah VN, Harrall KK, Shah CS, et al. Bone mineral density at femoral neck and lumbar spine in adults with type 1 diabetes: a meta-analysis and review of the literature. *Osteoporosis International*, vol. 28, no. 9, pp. 2601–2610, 2017.
- [147] J. Pascual, J. Argente, M. B. Lopez et al., “Bone mineral density in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 of recent onset,” *Calcified Tissue International*, vol. 62, no. 1, pp. 31–35, 1998.
- [148] Salvatoni A., Mancassola G., Biasoli R., et al., “Bone mineral density in diabetic children and adolescents: a follow-up study,” *Bone*, vol. 34, no. 5, pp. 900–904, 2004.
- [149] Brandao F. R., Vicente E. J., Daltro C. H., Sacramento M., Moreira A., and Adan L., Bone metabolism is linked to disease duration and metabolic control in type 1 diabetes mellitus, *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 78, no. 3, pp. 334–339, 2007.
- [150] Liu E. Y., Wactawski-Wende J., Donahue R. P., Dmochowski J., Hovey K. M., and Quattrin T., Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes? *Diabetes Care*, vol. 26, no. 8, pp. 2365–2369, 2003.
- [151] Bechtold S., Dirlenbach I., Raile K., Noelle V., Bonfig W., and Schwarz H. P., Early manifestation of type 1 diabetes in children is a risk factor for changed bone geometry: data using peripheral quantitative computed tomography, *Pediatrics*, vol. 118, no. 3, pp. e627–e634, 2006.
- [152] Maggio A. B. R., Ferrari S., Kraenzlin M. et al., Decreased bone turnover in children and adolescents with well controlled type 1 diabetes, *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, vol. 23, no. 7, pp. 697–707, 2010.
- [153] Gunczler P., Lanes R., Paz-Martinez V. et al., Decreased lumbar spine bone mass and low bone turnover in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus followed longitudinally, *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, vol. 11, no. 3, pp. 413–419, 1998.
- [154] Valerio G., del Puente A., Esposito-del Puente A., Buono P., Mozzillo E., and Franzese A., The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus, *Hormone Research*, vol. 58, no. 6, pp. 266–272, 2002.
- [155] Heilman K., Zilmer M., Zilmer K., and Tillmann V., Lower bone mineral density in children with type 1 diabetes is associated with poor glycemic control and higher serum ICAM-1 and urinary isoprostane levels, *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, vol. 27, no. 5, pp. 598–604, 2009.

- [156] Léger J., Marinovic D., Alberti C. et al., Lower bone mineral content in children with type 1 diabetes mellitus is linked to female sex, low insulin-like growth factor type I levels, and high insulin requirement, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 91, no. 10, pp. 3947–3953, 2006.
- [157] Saha M. T., Sievänen H., Salo M. K., Tulokas S., and Saha H. H., Bone mass and structure in adolescents with type 1 diabetes compared to healthy peers, *Osteoporosis International*, vol. 20, no. 8, pp. 1401–1406, 2009.
- [158] Heap J., Murray M. A., Miller S. C., Jalili T., and Moyer-Mileur L. J., Alterations in bone characteristics associated with glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus, *Journal of Pediatrics*, vol. 144, no. 1, pp. 56–62, 2004.
- [159] Hamed E. A., Abu Faddan N. H., Adb Elhafeez H. A., and Sayed D., Parathormone—25(OH)-vitamin D axis and bone status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus, *Pediatric Diabetes*, vol. 12, no. 6, pp. 536–546, 2011.
- [160] Hampson G., Evans C., Petitt R. J. et al., Bone mineral density, collagen type 1 α 1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus, *Diabetologia*, vol. 41, no. 11, pp. 1314–1320, 1998.
- [161] Bridges M. J., Moochhala S. H., Barbour J., and Kelly C. A., Influence of diabetes on peripheral bone mineral density in men: a controlled study, *Acta Diabetologica*, vol. 42, no. 2, pp. 82–86, 2005.
- [162] Ingberg C.-M., Palmér M., Åman J., Arvidsson B., Schvarcz E., and Berne C., Body composition and bone mineral density in long-standing type 1 diabetes, *Journal of Internal Medicine*, vol. 255, no. 3, pp. 392–398, 2004.
- [163] Pan H, Wu N, Yang T, He W. Association between bone mineral density and type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of cross-sectional studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(7):531–542.
- [164] Roggen I., Gies I., Vanbesien J., Louis O., and Schepper J. de, Trabecular bone mineral density and bone geometry of the distal radius at completion of pubertal growth in childhood type 1 diabetes, *Hormone Research in Paediatrics*, vol. 79, no. 2, pp. 68–74, 2013.
- [165] Miazgowski T., Pynka S., Noworyta-Zietara M., Kryzanowska-Świniarska B., and Pikul R., Bone mineral density and hip structural analysis in type 1 diabetic men, *European Journal of Endocrinology*, vol. 156, no. 1, pp. 123–127, 2007.
- [166] Eller-Vainicher C., Zhukouskaya V. V., Tolkachev Y. V. et al., Low bone mineral density and its predictors in type 1 diabetic patients evaluated by the classic statistics and artificial neural network analysis, *Diabetes Care*, vol. 34, no. 10, pp. 2186–2191, 2011.

- [167] Joshi A., Varthakavi P., Chadha M., and Bhagwat N., A study of bone mineral density and its determinants in type 1 diabetes mellitus, *Journal of Osteoporosis*, vol. 2013, Article ID 397814, 8 pages, 2013.
- [168] Danielson K. K., Elliott M. E., Lecaie T., Binkley N., and Palta M., Poor glycemic control is associated with low BMD detected in premenopausal women with type 1 diabetes, *Osteoporosis International*, vol. 20, no. 6, pp. 923–933, 2009.
- [169] Çamurdan M. O., Ciaz P., Bideci A., and Demirel F., Role of hemoglobin A1c, duration and puberty on bone mineral density in diabetic children, *Pediatrics International*, vol. 49, no. 5, pp. 645–651, 2007.
- [170] Muñoz-Torres M., Jódar E., Escobar-Jiménez F., López-Ibarra P. J., and Luna J. D., Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus, *Calcified Tissue International*, vol. 58, no. 5, pp. 316–319, 1996.
- [171] Campos Pastor M. M., López-Ibarra P. J., Escobar-Jiménez F., Serrano Pardo M. D., and García-Cervigón A., Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study, *Osteoporosis International*, vol. 11, no. 5, pp. 455–459, 2000.
- [172] Rozadilla A., Nolla J. M., Montana E. et al., Bone mineral density in patients with type 1 diabetes mellitus, *Joint Bone Spine*, vol. 67, no. 3, pp. 215–218, 2000.
- [173] Neumann T., Sämann A., Lodes S. et al., Glycaemic control is positively associated with prevalent fractures but not with bone mineral density in patients with type1 diabetes, *Diabetic Medicine*, vol. 28, no. 7, pp. 872–875, 2011.
- [174] Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, et al. Bone geometry, volumetric density, microarchitecture, and estimated bone strength assessed by HR-pQCT in adult patients with type 1 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res*. 2015;30(12):2188–2199.
- [175] Abdalrahman N, McComb C, Foster JE, et al. Deficits in trabecular bone microarchitecture in young women with type 1 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res*. 2015;30(8):1386–1393.
- [176] Shah VN, Sippl R, Joshee P, et al. Trabecular bone quality is lower in adults with type 1 diabetes and is negatively associated with insulin resistance. *Osteoporos Int*. 2018;29(3):733–739.
- [177] Neumann T, Lodes S, Kastner B, et al. Trabecular bone score in type 1 diabetes—a cross-sectional study. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):127–133.

- [178] Roe TF, Mora S, Costin G, Kaufman F, Carlson ME, Gilsanz V. Vertebral bone density in insulin-dependent diabetic children. *Metabolism*. 1991;40(9):967–971.
- [179] American College of Radiology, “ACR–SPR–SSR practice parameter for the performance of musculoskeletal quantitative computed tomography (QCT),” 2021, <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/qct.pdf?la=en>.
- [180] Chobot A., Janota O., Bąk-Drabik K., Polanska J., Pluskiewicz W., “Bone status in adolescents and young adults with type 1 diabetes: a 10-year longitudinal study”. *Endokrynol Pol*. 2020;71(6):532-538.
- [181] Miazgowski T, Czekalski S. A 2-year follow-up study on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with long-standing insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 1998;8(5):399–403.
- [182] Mathiassen B, Nielsen S, Ditzel J, Rødbro P. Long-term bone loss in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med*. 1990;227(5):325–327.
- [183] Mastrandrea LD, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Hovey KM, Clark A, Quattrin T. Young women with type 1 diabetes have lower bone mineral density that persists over time. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1729–1735.
- [184] Szabo M. E., Zekonyte J., Katsamenis O. L., Taylor M., and Thurner P. J., Similar damage initiation but different failure behavior in trabecular and cortical bone tissue, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, vol. 4, no. 8, pp. 1787–1796, 2011.
- [185] Kröger H., Vainio P., Nieminen J., and Kotaniemi A., Comparison of different models for interpreting bone mineral density measurements using DXA and MRI technology, *Bone*, vol. 17, no. 2, pp. 157–159, 1995.
- [186] Picazo M. L., Baro A. M., Barquero L. M. D. R. et al., 3D subject-specific shape and density estimation of the lumbar spine from a single anteroposterior DXA image including assessment of cortical and trabecular bone, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 37, no. 12, pp. 2651–2662, 2018.
- [187] Moyer-Mileur L. J., Dixon S. B., Quick J. L., Askew E. W., and Murray M. A., Bone mineral acquisition in adolescents with type 1 diabetes, *Journal of Pediatrics*, vol. 145, no. 5, pp. 662–669, 2004.
- [188] Verroken C., Pieters W., Beddeleem L. et al., Cortical bone size deficit in adult patients with type 1 diabetes mellitus, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 102, no. 8, pp. 2887–2895, 2017.

- [189] Link T. M. and Lang T. F., Axial QCT: clinical applications and new developments, *Journal of Clinical Densitometry*, vol. 17, no. 4, pp. 438–448, 2014.
- [190] Li N., Li X.-M., Xu L., Sun W.-J., Cheng X.-G., and Tian W., Comparison of QCT and DXA: osteoporosis detection rates in postmenopausal women, *International Journal of Endocrinology*, vol. 2013, Article ID 895474, 5 pages, 2013.
- [191] Fountoulis G., Kerenidi T., Kokkinis C. et al., Assessment of bone mineral density in male patients with chronic obstructive pulmonary disease by DXA and quantitative computed tomography, *International Journal of Endocrinology*, vol. 2016, Article ID 6169721, 6 pages, 2016.
- [192] Liu C. C., Theodorou D. J., Theodorou S. J. et al., Quantitative computed tomography in the evaluation of spinal osteoporosis following spinal cord injury, *Osteoporosis International*, vol. 11, no. 10, pp. 889–896, 2000.
- [193] Hadjidakis D. J., Raptis A. E., Sfakianakis M., Mylonakis A., and Raptis S. A., Bone mineral density of both genders in type 1 diabetes according to bone composition, *The Journal of Diabetic Complications*, vol. 20, no. 5, pp. 302–307, 2006.
- [194] Hamilton E. J., Rakic V., Davis A. et al., Prevalence and predictors of osteopenia and osteoporosis in adults with type 1 diabetes, *Diabetic Medicine*, vol. 26, no. 1, pp. 45–52, 2009.
- [195] Almeida M., Laurent M. R., Dubois V. et al., Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology, *Physiological Reviews*, vol. 97, no. 1, pp. 135–187, 2017.
- [196] Distiller L. A., Sagel J., Morley J. E., Joffe B. I., and Settler H. C., Pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing hormone in insulin-dependent diabetes mellitus, *Diabetes*, vol. 24, no. 4, pp. 378–380, 1975.
- [197] Lopez-Alvarenga J. C., Zarinan T., Olivares A., Gonzalez-Barranco J., Veldhuis J. D., and Ulloa-Aguirre A., Poorly controlled type I diabetes mellitus in young men selectively suppresses luteinizing hormone secretory burst mass, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 87, no. 12, pp. 5507–5515, 2002.

Δημοσιεύσεις

- Barmpa et al., “Bone Mineral Density in Adult Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Assessed by Both DXA and QCT”, Journal of Diabetes Research, Volume 2023 | Article ID 8925956 | <https://doi.org/10.1155/2023/8925956>.
- Under submission: Barmpa et al., “Effects of metabolic control on bone mineral density and markers of bone remodeling in adult patients with type 1 diabetes mellitus”.

Βραβεύσεις

- **Poster Prize Winner**, Poster GP88, 18th European Congress of Endocrinology 2016, (28-31 May 2016, Munich, Germany) «Effects of metabolic control on bone mineral density and markers of bone remodeling in adult patients with Type 1 Diabetes Mellitus»

Σχετιζόμενες με την διατριβή συμμετοχές σε συνέδρια

41^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού «Οστική πυκνότητα και δείκτες οστικού μεταβολισμού σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1» Προφορική παρουσίαση (14-17 Μαΐου 2014, Πόρτο Χέλι)

42ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού «Επίπεδα στεροειδών ορμονών του φύλου και σύσταση σώματος σε άντρες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1» Προφορική ανακοίνωση (6-10 Μαΐου 2015, Θεσσαλονίκη)

42ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού «Επίπεδα τεστοστερόνης, οστική πυκνότητα και ποσοστό λιπώδους ιστού σε άντρες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2» Προφορική ανακοίνωση (6-10 Μαΐου 2015, Θεσσαλονίκη)

17th European Congress of Endocrinology «Sex steroids levels and body composition in male patients with Type 1 Diabetes Mellitus» Poster presentation (16-20 May 2015, Dublin)

17th European Congress of Endocrinology «Bone Mineral Density in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus by DXA and QCT» Poster presentation (16-20 May 2015, Dublin)

43ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού με τίτλο: «Επιπτώσεις του μεταβολικού ελέγχου στην οστική πυκνότητα και στους δείκτες οστικού μεταβολισμού σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1» Προφορική ανακοίνωση (20-23 Απριλίου 2016, Αθήνα)

43ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού με τίτλο: «Η επίδραση του γλυκαιμικού ελέγχου στην οστική πυκνότητα και στον οστικό μεταβολισμό σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2» Προφορική ανακοίνωση (20-23 Απριλίου 2016, Αθήνα)

18th European Congress of Endocrinology με τίτλο: «Effects of metabolic control on bone mineral density and markers of bone remodeling in adult patients with Type 1 Diabetes Mellitus» Poster Presentation (28-31 May 2016, Munich, Germany)

18th European Congress of Endocrinology με τίτλο: «The influence of glycemic control on bone mineral density and bone metabolism in patients with Type 2 Diabetes Mellitus» Poster Presentation (28-31 May 2016, Munich, Germany)

44ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού με τίτλο: «Επίπεδα της ινχμπίνης b και οστικός μεταβολισμός σε ενήλικες άνδρες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1» Αναρτημένη ανακοίνωση (26-29 Απριλίου 2017, Αθήνα)

19th European Congress of Endocrinology με τίτλο: «Inhibin B levels and bone health in male adult patients with Type 1 Diabetes Mellitus» Poster Presentation (20-23 May 2017, Lisbon, Portugal)

45ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού με τίτλο: «Διατροφικές συνήθειες και σωματική δραστηριότητα σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1» Προφορική ανακοίνωση (09-12 Μαΐου 2018, Θεσσαλονίκη)

45ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού με τίτλο: «Επίπεδα σκληροστίνης και οστικός μεταβολισμός σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1» Προφορική ανακοίνωση (09-12 Μαΐου 2018, Θεσσαλονίκη)

20th European Congress of Endocrinology με τίτλο: «Eating habits, food choices and physical activity in adult patients with Type 1 Diabetes Mellitus in central Greece (19-22 May 2018, Barcelona, Spain)

78th Scientific Sessions, American Diabetes Association με τίτλο: «Impact of glycaemic control on bone metabolism in adult patients with Type 1 Diabetes Mellitus» Αναρτημένη ανακοίνωση (22-26 Ιουνίου 2018, Orlando, Florida)

Advanced Technologies & Treatments for Diabetes με τίτλο: «Dietary habits and exercise amongst adult patients with type 1 diabetes mellitus» Αναρτημένη ανακοίνωση (February 20-23, 2019, Berlin, Germany)

46ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού με τίτλο: «Επίπεδα βιταμίνης D και οστικός μεταβολισμός σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1» Αναρτημένη ανακοίνωση (17-20 Απριλίου 2019, Αθήνα)

21th European Congress of Endocrinology με τίτλο: «Vitamin d status and bone metabolism in adult patients with type 1 diabetes mellitus» Αναρτημένη ανακοίνωση (18-21 May 2019, Lyon, France)

79th Scientific Sessions, American Diabetes Association με τίτλο: «Impact of diabetic enviroment on sclerostin levels in adult patients with type 1 diabetes mellitus» Αναρτημένη ανακοίνωση (07-11 Ιουνίου 2019, San Francisco, California)

50ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού με τίτλο: «Η επίδραση του γλυκαμικού περιβάλλοντος στην οστική πυκνότητα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1» (04-06 Μαΐου 2023, Θεσσαλονίκη)

25th European Congress of Endocrinology με τίτλο: «The effect of glycemic environment on bone mineral density in patients with type 1 diabetes mellitus» Αναρτημένη ανακοίνωση (13-16 May 2023 in Istanbul, Turkey)

Σύντομο Βιογραφικό σημείωμα

Προσωπικά στοιχεία

Επώνυμο: Μπάρμπα

Όνομα: Ελευθερία

Όνομα πατέρα: Γεώργιος

Τόπος κατοικίας: Καρδίτσα

Διεύθυνση: Μακεδονίας 14

Τηλέφωνο επικοινωνίας: 6972441309

E-mail: mparmba.el@gmail.com

Σπουδές: Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τμήμα Ιατρικής (2004-2010)

Βαθμός πτυχίου: 7,02

Παρούσα θέση: Ειδικευόμενη Ενδοκρινολογίας στο Π.Γ.Ν. Λάρισας (2/9/2019-έως σήμερα)

Επαγγελματική εμπειρία:

- Ιατρός υπηρεσίας υπαίθρου στο Π.Ι. Πετρίλου, Νομός Καρδίτσας (17/06/2011 έως 16/06/2012)

- Ειδικευόμενη Παθολογίας στο Γ.Ν. Καρδίτσας (12/02/2013 έως 29/10/2014)
- Πανεπιστημιακός Υπότροφος στην Κλινική Ενδοκρινολογίας και Μεταβολικών νόσων του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας από 01/03/2016-31/8/2019

Υποτροφίες: Υποτροφία Ενδοκρινολογικής Εταιρίας το έτος 2011 στο ερευνητικό πρωτόκολλο με θέμα: «Συσχέτιση ψυχολογικής νοσηρότητας με κοινούς πολυμορφισμούς του γονιδίου της αποϊωδινάσης τύπου 2 σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη»

Εκπαιδευτική κατάρτιση:

- Certificate in Essential Good Clinical Practice (26/03/2014)
- Advanced Good Clinical Practice (GCP) Training For Investigators (23/05/2015)

Ξένες γλώσσες: Certificate of Proficiency in English (Ιούνιος '01, Επάρκεια προσόντων)

Diplome d' etudes en langue francaise (DELF) 1er Degre

Γνώση ηλεκτρονικών υπολογιστών: Καλή

Λοιπές συμμετοχές σε συνέδρια

42ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού «Σύνδρομο διατομής του μίσχου της υπόφυσης: μια σπάνια αιτία κοντού αναστήματος» Αναρτημένη ανακοίνωση (6-10 Μαΐου 2015, Θεσσαλονίκη)

43ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού με τίτλο: «Διατροφικές συνήθειες και σωματική δραστηριότητα ασθενών με Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε περιοχές της επαρχίας» Προφορική ανακοίνωση (20-23 Απριλίου 2016, Αθήνα)

43ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού με τίτλο: «Επίπτωση της κοιλιοκάκης σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔ1» Προφορική ανακοίνωση (20-23 Απριλίου 2016, Αθήνα)

22th European Congress of Endocrinology με τίτλο: «Vitamin B12 levels and its association with glycaemic control and pregnancy outcomes in women with gestational diabetes» Αναρτημένη ανακοίνωση (5-9 Σεπτεμβρίου 2020, virtual)

48ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού με τίτλο: «Θυρεοειδική λειτουργία σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη στην κύηση» Προφορική ανακοίνωση (1-3 Ιουλίου 2021, Αθήνα)

- 48ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού** με τίτλο: «Η καμπεργολίνη στη θεραπεία των μη λειτουργικών μακροαδενωμάτων της υπόφυσης» Προφορική ανακοίνωση (1-3 Ιουλίου 2021, Αθήνα)
- 48ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού** με τίτλο: «Σπάνια περίπτωση ασθενούς με έκτοπο σύνδρομο cushing που οφείλεται σε ca παρωτίδας» Αναρτημένη ανακοίνωση (1-3 Ιουλίου 2021, Αθήνα)
- 48ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού** με τίτλο: «Γυναίκα με μερική λιποδυστροφία πριν και ένα χρόνο μετά την έναρξη μετρελεπτίνης» Αναρτημένη ανακοίνωση (1-3 Ιουλίου 2021, Αθήνα)
- 23th European Congress of Endocrinology** με τίτλο: «Long term outcomes of Graves' Orbitopathy treatment; a clinic's experience» Αναρτημένη ανακοίνωση (22-26 May 2021, Πράγα, Τσεχία)
- 49ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού** με τίτλο: «Άντρας 53 ετών με σύνδρομο MEN1 και ταυτόχρονη εμφάνιση δύο όγκων» Αναρτημένη ανακοίνωση (28-30 Απριλίου 2022, Αθήνα)
- 49ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού** με τίτλο: «Διατροφικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα και δείκτης μάζας σώματος σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2» Αναρτημένη ανακοίνωση (28-30 Απριλίου 2022, Αθήνα)
- 49ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού** με τίτλο: «Θεραπεία με μετρελεπτίνη σε γυναίκα με οικογενή μερική λιποδυστροφία και εκσεσημασμένη τριγλυκεριδαμία» Αναρτημένη ανακοίνωση (28-30 Απριλίου 2022, Αθήνα)
- 49ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού** με τίτλο: «Σιωπηλά φαιοχρωμοκυττώματα: η εμπειρία ενός κέντρου» Αναρτημένη ανακοίνωση (28-30 Απριλίου 2022, Αθήνα)
- 49ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού** με τίτλο: «Υποφυσιακή ανεπάρκεια: η εμπειρία ενός κέντρου» Αναρτημένη ανακοίνωση (28-30 Απριλίου 2022, Αθήνα)
- 49ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού** με τίτλο: «Παράγοντες που επηρεάζουν την κατανάλωση γευμάτων των εφήβων στο χώρο του σχολείου» Αναρτημένη ανακοίνωση (28-30 Απριλίου 2022, Αθήνα)
- 49ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού** με τίτλο: «Ασθενής με παγκρεατικό διαβήτη και αντλία ινσουλίνης» Αναρτημένη ανακοίνωση (28-30 Απριλίου 2022, Αθήνα)
- 49ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού** με τίτλο: «Ασθενής με ανιριδία και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1» Αναρτημένη ανακοίνωση (28-30 Απριλίου 2022, Αθήνα)
- 24th European Congress of Endocrinology** με τίτλο: «Metreleptine treatment in woman with familial partial lipodystrophy and severe hypertriglyceridemia» Αναρτημένη ανακοίνωση (21-24 Μαΐου 2022, Μιλάνο)

24th European Congress of Endocrinology με τίτλο: «Obesity in adults with type 1 diabetes mellitus and its relation to their eating habits and physical activity» Αναρτημένη ανακοίνωση (21-24 Μαΐου 2022, Μιλάνο)

24th European Congress of Endocrinology με τίτλο: «A patient with aniridia and Type 1 diabetes mellitus» Αναρτημένη ανακοίνωση (21-24 Μαΐου 2022, Μιλάνο)

24th European Congress of Endocrinology με τίτλο: «Patient with pancreatic diabetes and insulin pump» Αναρτημένη ανακοίνωση (21-24 Μαΐου 2022, Μιλάνο)

50ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού με τίτλο: «Άντρας 64 ετών με υποφυσιοκύττωμα» Αναρτημένη ανακοίνωση (04-06 Μαΐου 2023, Θεσσαλονίκη)

Ομιλίες

7^ο Επιστημονικό Συμπόσιο του τομέα Επείγουσας και Εντατικής νοσηλευτικής (TEEN) «Διάγνωση και αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας» (7-9 Νοεμβρίου 2014, Λάρισα)

Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ» «Καθορισμός διαιτητικών αναγκών του ατόμου και συγκεκριμένων ομάδων» (6-7 Φεβρουαρίου 2015, Λάρισα)

4^η Πανθεσσαλική Εκπαιδευτική Συνάντηση της Κλινική Ενδοκρινολογίας και Μεταβολικών Νόσων του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, με θέμα «Αντλία ινσουλίνης» (5-6 Μαρτίου 2016, Λάρισα)

Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ» «Καθορισμός διαιτητικών αναγκών του ατόμου και συγκεκριμένων ομάδων» (14-16 Δεκεμβρίου 2017, Λάρισα)

Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ» «Καθορισμός διαιτητικών αναγκών του ατόμου και συγκεκριμένων ομάδων» (2018, Λάρισα)

Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ» «Καθορισμός διαιτητικών αναγκών του ατόμου και συγκεκριμένων ομάδων» (17-19 Ιανουαρίου 2019, Λάρισα)

Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ» «Καθορισμός διαιτητικών αναγκών του ατόμου και συγκεκριμένων ομάδων» (2020, Λάρισα)

Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ» «Καθορισμός διαιτητικών αναγκών του ατόμου και συγκεκριμένων ομάδων» (2021, Λάρισα)

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών "Διαγνωστική & Θεραπευτική Προσέγγιση του Διαβητικού Ποδιού" (διαδικτυακά στις 17-18 Δεκεμβρίου 2021)

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών "Διαγνωστική & Θεραπευτική Προσέγγιση του Διαβητικού Ποδιού" «Παρουσίαση περιστατικού» (διαδικτυακά στις 27-28 Μαΐου 2022)

Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ» «Καθορισμός διαιτητικών αναγκών του ατόμου και συγκεκριμένων ομάδων» (15-17 Δεκεμβρίου 2022, Λάρισα)

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών "Διαγνωστική & Θεραπευτική Προσέγγιση του Διαβητικού Ποδιού" «Κατευθυντήριες οδηγίες για φαρμακευτική αγωγή - αντιβίωση» (διαδικτυακά στις 16-17 Δεκεμβρίου 2022)

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών "Διαγνωστική & Θεραπευτική Προσέγγιση του Διαβητικού Ποδιού" «Παρουσίαση περιστατικού» (διαδικτυακά στις 27 Μαΐου 2023)