



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ – ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ**

**Διευθυντής: Καθηγητής Ιωάννης Β. Φεζουλίδης**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**“ΜΕΛΕΤΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΜΕΤΡΙΑΣ ΜΕ ΝΕΟΤΕΡΕΣ  
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ  
ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ”**

**ΦΟΥΝΤΟΥΛΗΣ Α. ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

**ΙΑΤΡΟΣ ΑΚΤΙΝΟΔΙΑΓΝΩΣΤΗΣ**

**ΛΑΡΙΣΑ 2014**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. Μαριάννα Βλυχού, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (*Επιβλέπουσα Καθηγήτρια*)
2. Ιωάννης Β. Φεζουλίδης, Καθηγητής Διαγνωστικής Ακτινολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης, Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας

**ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. Μαριάννα Βλυχού, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (*Επιβλέπουσα Καθηγήτρια*)
2. Ιωάννης Β. Φεζουλίδης, Καθηγητής Διαγνωστικής Ακτινολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης, Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας
4. Λάζαρος Σακκάς, Καθηγητής Παθολογίας – Ρευματολογίας Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας
5. Γεώργιος Αντωνακόπουλος, Καθηγητής Ανατομίας – Ιστολογίας –  
Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
6. Ζωή Νταϊλιάννα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας
7. Ζωή Δανιήλ, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας

## Ευχαριστίες

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω πρώτα από όλα στην κα. Μαριάννα Βλυχού, αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής, τόσο για την ιδέα, όσο και για τη βοήθεια στην εξέλιξη, στη συγγραφή και γενικότερα σε οτιδήποτε έχει να κάνει με αυτή τη διατριβή. Χωρίς την, άλλοτε διακριτική και άλλοτε έντονη, παρουσία και καθοδήγησή της, πιθανότατα η διατριβή αυτή δεν θα είχε τελεσφορήσει.

Οφείλω επίσης πολλές ευχαριστίες στον εκλιπόντα φίλο και συνάδελφο, Μάρκο Μηνά, για τη συγκέντρωση των δεδομένων των ασθενών και τη βοήθεια με τη στατιστική ανάλυση για την πρώτη δημοσίευση του ειδικού μέρους.

Σημαντική βοήθεια μου παρείχε επίσης η κα. Νόρα Κερενίδη, Λέκτορας Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, στη συγκέντρωση των ασθενών για το 2<sup>ο</sup> πρωτόκολλο.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον κο. Παναγιώτη Γεωργούλια, Επίκουρο Καθηγητή Πυρηνικής Ιατρικής για την ανάλυση των δειγμάτων.

Φυσικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κο. Ιωάννη Φεζουλίδη, Καθηγητή Ακτινοδιαγνωστικής και τον κο. Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη, Καθηγητή Πνευμονολογίας, οι οποίοι έδωσαν τη συγκατάθεσή τους στην εκπόνηση αυτής της διατριβής και χρήσιμες συμβουλές, όπου χρειάστηκαν.

Επιθυμώ επίσης να ευχαριστήσω τον κο. Κωνσταντίνο Κοκκίνη, Διευθυντή Αξονικού Τομογράφου στο νοσοκομείο ΚΑΤ, για την ευγενική παραχώρηση του phantom ώστε να γίνει η μελέτη των ασθενών με QCT, καθώς επίσης και την τεχνολόγο του Ακτινολογικού Εργαστηρίου του ΠΓΝ Λάρισας Ρένα Ναβροζίδου, η οποία με ενημέρωνε για τις εξετάσεις QCT και τις αποθήκευε, όταν η φυσική μου παρουσία ήταν αδύνατη, ώστε να τις επεξεργαστώ σε δεύτερο χρόνο.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>Βιογραφικό Σημείωμα</b> .....	viii
<b>Συντομογραφίες</b> .....	xiii
<b>A. Γενικό μέρος</b>	
1. Στοιχεία ιστολογίας, φυσιολογίας και μεταβολισμού των οστών.....	2
1.Λειτουργία του σκελετού.....	2
2.Στοιχεία του οστίτη ιστού.....	2
3.Κύτταρα του οστίτη ιστού – οστεοποίηση – σύσταση των οστών.....	3
4.Τα οστά ως αποθήκη ασβεστίου – ο ρόλος της παραθορμόνης, της βιταμίνης D και της καλσιτονίνης.....	9
2. Οστεοπόρωση.....	13
1.Γενικά.....	13
2.Κορυφαία οστική μάζα – μεταβολές των οστών με την ηλικία.....	13
3.Προδιαθεσικοί παράγοντες για πρωτοπαθή (ιδιοπαθή) οστεοπόρωση.....	15
4.Οστεοπορωτικά κατάγματα σπονδύλων.....	18
5.Κατάγματα ισχίου.....	21
6.Δευτεροπαθής οστεοπόρωση.....	22
7.Προληπτικός εντοπισμός της οστεοπόρωσης.....	24
3. Οστική πυκνομετρία.....	25
1.Εισαγωγή.....	25
2.Απορροφησιομετρία Διπλής Ενεργειας (DXA) .....	25
3.Ποσοτική Υπερηχοτομογραφία (QUS) .....	29
4.Ποσοτική Υπολογιστική Τομογραφία (QCT) .....	31
5.Μαγνητικός Συντονισμός (MR) .....	35

4. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια.....	37
1.Ορισμός.....	37
2.Επιδημιολογία.....	37
3.Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΧΑΠ.....	38
4.Ιστοπαθολογία στη ΧΑΠ.....	41
5.Κλινική εικόνα – διάγνωση – κατάταξη ασθενών.....	42
6.Απεικόνιση στη ΧΑΠ.....	45
7.Τοπική και συστηματική φλεγμονή στη ΧΑΠ.....	46
8.ΧΑΠ - σύσταση μάζας σώματος.....	47
9.Συννοσηρότητες στη ΧΑΠ.....	50
10.ΧΑΠ, οστικός μεταβολισμός και οστεοπόρωση.....	50
<b>B. Ειδικό μέρος</b>	
Πρωτόκολλο 1	
Συσχέτιση οστικής πυκνότητας, παραμέτρων οστικού μεταβολισμού, και	
σύστασης σώματος σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια.....	56
Περίληψη.....	56
Εισαγωγή.....	57
Υλικό – Μέθοδος.....	59
Αποτελέσματα.....	62
Συζήτηση.....	68
Πρωτόκολλο 2	
Εκτίμηση οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική	
Πνευμονοπάθεια με βάση μετρήσεις μονάδων Hounsfield.....	73
Περίληψη.....	73
Εισαγωγή.....	74

Υλικό – Μέθοδος.....	76
Αποτελέσματα.....	79
Συζήτηση.....	84
<b>Γ. Βιβλιογραφικές αναφορές.....</b>	<b>89</b>
<b>Ελληνική Περίληψη.....</b>	<b>111</b>
<b>Αγγλική Περίληψη.....</b>	<b>115</b>
<b>Παράρτημα:</b> Fountoulis GA, Minas M, Georgoulas P, Fezoulidis IV, Gourgoulisanis KI, Vlychou M.; Association of bone mineral density, parameters of bone turnover, and body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease.; J Clin Densitom. 2012 Apr-Jun;15(2):217-23.....	117

## Βιογραφικό σημείωμα

<b>Ημ. Γέννησης:</b>	17 Αυγούστου 1978	<b>Οικογενειακή κατάσταση:</b>	Παντρεμένος με δύο παιδιά
<b>Διεύθυνση:</b>	Θεσσαλονίκης 23, Νέα Μηχανιώνα	<b>Τηλέφωνα επικοινωνίας:</b>	6936-385277 23920-21256
<b>Εθνικότητα:</b>	Ελληνική	<b>E-mail</b>	g_food@yahoo.com

## Εκπαίδευση

*Ιαν. 2009 - σήμερα* **Υποψήφιος Διδάκτορας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα**

Υποψήφιος διδάκτορας με θέμα: «Μελέτη οστικής πυκνομετρίας με νεότερες απεικονιστικές μεθόδους σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια».

*1996 – 2002* **Πτυχίο Ιατρικής Τμήματος Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα**

Επιλεγόμενα μαθήματα: Ακτινοδιαγνωστική, Νεφρολογία  
Μ.Ο. πτυχίου: 7,19 / 10

*2004 – 2010* **Εκπαίδευση στην Ακτινοδιαγνωστική**

Δύο χρόνια στο Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων, τρία χρόνια στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας.

Επιτυχία στις εξετάσεις ειδικότητας (Απρίλιος 2010)



## Εργασιακή εμπειρία

<i>Μάρτ. 2013 – παρόν</i>	<b>Euromedica Αγίας Σοφίας, Θεσσαλονίκη, παροχή υπηρεσιών Ακτινοδιαγνωστικής</b>
<i>Μάρτ. 2011 – Μάρτ. 2013</i>	<b>Euromedica Καρδίτσας, παροχή υπηρεσιών Ακτινοδιαγνωστικής</b>
<i>Φεβ. 2007 – Μάιος 2010</i>	<b>Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Εργαστήριο Ακτινολογίας - Ιατρικής Απεικόνισης</b>
<i>Οκτ. 2004 – Σεπτ. 2006</i>	<b>Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων, Ακτινοδιαγνωστικό Εργαστήριο</b>
<i>Μάιος 2003 – Μάιος 2004</i>	<b>Υπηρεσία Υπαίθρου (αγροτικό) στο Περιφερειακό Ιατρείο Βερδικούσας, Κ.Υ. Τυρνάβου, Λάρισα</b>
<i>Φεβ. 2003 – Μάιος 2003</i>	<b>Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας</b>

## Δημοσιεύσεις:

- 1) Plataniotis GA, Theofanopoulou ME, Sotiriadou K, Vlychou M, **Fountoulis GA**, Fezoulidis J.; High resolution computed tomography findings on the lung of early breast-cancer patients treated by postoperative breast irradiation with a hypofractionated radiotherapy schedule; Indian J Cancer. 2005 Oct-Dec;42(4):191-6.
- 2) Plataniotis GA, Theofanopoulou M, Sotiriadou K, Vlychou M, **Fountoulis G**, Fezoulidis J.; The volume of brain metastases may be of prognostic significance in patients with non-small-cell lung cancer classified as RTOG-RPA classes 2 and 3; Clin Oncol (R Coll Radiol). 2006 Feb;18(1):85-6.

- 3) **Fountoulis GA**, Minas M, Georgoulis P, Fezoulidis IV, Gourgoulisanis KI, Vlychou M.; Association of bone mineral density, parameters of bone turnover, and body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease.; J Clin Densitom. 2012 Apr-Jun;15(2):217-23.
- 4) **Fountoulis GA**, Kerenidi T., Fezoulidis IV, Gourgoulisanis KI, Vlychou M. Assessment of bone density in patients with chronic obstructive pulmonary disease based on Hounsfield unit measurements. (submitted)

### **Εργασίες σε Συνέδρια (19 σε ελληνικά συνέδρια – 2 σε διεθνή):**

- “Assessment of bone density in patients with chronic obstructive pulmonary disease by the use of quantitative computed tomography (QCT)”. **G. Fountoulis**, T. Kerenidi, C. Kokkinis, I. Fezoulidis, K. Vassiou, K. Gourgoulisanis, M. Vlychou. EPOS poster, European Congress of Radiology (ECR), 2014.
- «Οστική Πυκνότητα, παράμετροι οστικού μεταβολισμού και δείκτες μάζας σώματος σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια». Προσκεκλημένος ομιλητής ως εκπρόσωπος του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας στο 21<sup>ο</sup> Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας (Ηράκλειο, 2013)
- “Συσχέτιση της οστικής πυκνότητας, παραμέτρων οστικού μεταβολισμού και της σύστασης σώματος σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια”. **Γ. Φουντούλης**, Π. Γεωργούλιας, Ι. Φεζουλίδης, Κ. Γουργουλιάνης, Μ. Βλυχού. 38<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (2012)
- “Association of adipokines, markers of bone metabolism, bone mineral density and body composition in men with chronic obstructive pulmonary disease”. **G. A. Fountoulis**, M. Minas, P. Georgoulis, I. Fezoulidis, K. Gourgoulisanis, M.

Vlychou. 3rd Joint Meeting of the European Calcified Tissue Society & the International Bone and Mineral Society (2011)

- 2 εργασίες στο 33<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (2007)
- 8 εργασίες στο 22<sup>ο</sup> Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο (2007)
- 2 εργασίες στο 16<sup>ο</sup> Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας (2006)
- 1 εργασία στο 31<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (2005)
- 3 εργασίες στο 15<sup>ο</sup> Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας (2005)
- 1 εργασία στο 7<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας (2001)

### **Συμμετοχή σε συνέδρια – ημερίδες – σεμινάρια:**

- 6<sup>ο</sup> Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας (Λάρισα – 1996)
- 4<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής (Ιωάννινα – 1998)
- 1<sup>ο</sup> Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδας (Λάρισα – 1998)
- 2<sup>ο</sup> Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδας (Λάρισα – 1999)
- 3<sup>ο</sup> Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδας (Λάρισα – 2000)
- 7<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής (Λάρισα – 2001)
- 8<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής (Ιωάννινα – 2002)
- 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (Αθήνα – 2005)
- 15<sup>ο</sup> Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας (Αθήνα – 2005)
- 16<sup>ο</sup> Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας (Αλεξανδρούπολη – 2006)
- 1<sup>st</sup> International Diagnostic Course Davos (IDKD) in Greece (Ανάβυσσος – 2008)
- 3rd Joint Meeting of the European Calcified Tissue Society & the International Bone and Mineral Society (Αθήνα – 2011)
- 38<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (Αθήνα – 2012)

**Διδακτικό έργο:**

- 1) «Απεικονιστική ανατομία της περιτοναϊκής κοιλότητας» στα πλαίσια των μετεκπαιδευτικών μαθημάτων 2007-2008 του Εργαστηρίου Ακτινολογίας του Παν. Γεν. Νοσ. Λάρισας (Λάρισα, 11/10/2007).
- 2) «Διάχυτες ηπατοπάθειες» στα πλαίσια των μετεκπαιδευτικών μαθημάτων 2007-2008 του Εργαστηρίου Ακτινολογίας του Παν. Γεν. Νοσ. Λάρισας (Λάρισα, 15/11/2007).
- 3) «Πνευμονική εμβολή – Διαγνωστική και απεικονιστική προσέγγιση» - παράδοση στα πλαίσια του μαθήματος της Ακτινοδιαγνωστικής Ι στους τεταρτοετείς φοιτητές της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
- 4) «Καρδιά - Μεγάλα αγγεία – Περικάρδιο» - παράδοση στα πλαίσια του μαθήματος της Ακτινοδιαγνωστικής Ι στους τεταρτοετείς φοιτητές της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

**Ξένες Γλώσσες:**

- Ελληνικά (μητρική γλώσσα)
- Αγγλικά (άριστη γνώση – κάτοχος Certificate of Proficiency in English από το Πανεπιστήμιο του Cambridge και επάρκειας διδασκαλίας από το Ελληνικό Υπουργείο Παιδείας)
- Γαλλικά (επαρκείς γνώσεις – κάτοχος DELF 1er Degré)

**Άλλες διακρίσεις:**

- Β' βραβείο Ελληνικής Μαθηματικής Εταιρείας (1994)
- Γ' βραβείο Ελληνικής Μαθηματικής Εταιρείας (1993)

## Συντομογραφίες

### Αγγλικές Συντομογραφίες

AUC	Area-under-the-Curve (περιοχή κάτω από την καμπύλη)
BMI:	Body-Mass Index (Δείκτης Μάζας Σώματος)
DXA:	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (Απορροφησιμετρία Διπλής Ενέργειας)
FEV1:	Forced Expiratory Volume in the 1 <sup>st</sup> Second (Ταχέως Εκπνεόμενος όγκος το 1 <sup>ο</sup> δευτερόλεπτο)
FFMI:	Fat-Free-Mass Index (Δείκτης Μάζας Ελεύθερης Λίπους)
FMI:	Fat-Mass Index (Δείκτης Λίπους Σώματος)
FVC:	Forced Vital Capacity (Δυναμική Ζωτική Χωρητικότητα)
GH:	Growth hormone (Αυξητική Ορμόνη)
GOLD:	Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Παγκόσμια πρωτοβουλία για την Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια)
HU:	Hounsfield Units (μονάδες Hounsfield)
IGF-I:	Insulin-like growth factor-1 (ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 1)
IL:	Interleukin (ιντερλευκίνη)
ISCD:	International Society for Clinical Densitometry (Διεθνής Κοινότητα για την Κλινική Πυκνομετρία)
OPG:	Osteoprotegerin (οστεοπροτεγερίνη)
pQCT:	Peripheral Quantitative Computed Tomography (περιφερική Ποσοτική Υπολογιστική Τομογραφία)
QCT:	Quantitative Computed Tomography (Ποσοτική Υπολογιστική Τομογραφία)

QUS:	Quantitative Ultrasound (ποσοτική υπερηχοτομογραφία)
RANK:	Receptor activator of nuclear factor kappa-B (ενεργοποιητής του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα kappa-B)
RANKL:	Receptor activator ligand of nuclear factor kappa-B (Συνδετικό μόριο του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα kappa-B)
ROC (Curve)	Receiver Operating Characteristic Curve (καμπύλη λειτουργικών χαρακτηριστικών)
ROI:	Region of Interest (περιοχή ενδιαφέροντος)
TGF-β:	Transforming growth factor-beta (τροποποιητικός αυξητικός παράγοντας-β)
TNF-α:	Tumour necrosis factor-α (παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α)

#### **Ελληνικές συντομογραφίες**

ΠΟΥ:	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΥΤ:	Υπολογιστική Τομογραφία
ΧΑΠ:	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια



## ***A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ***



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ, ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

### 1. Λειτουργία του σκελετού

Τα οστά δίδουν μορφή στο σώμα, υποστηρίζουν ιστούς και, σε συνδυασμό με τους μυς, επιτρέπουν την κίνηση των μελών του σώματος. Τα οστά επίσης προστατεύουν ζωτικά όργανα, όπως τον εγκέφαλο, την καρδιά, τους πνεύμονες και το γεννητικό σύστημα. Οι κοιλότητες του μυελού ορισμένων οστών χρησιμοποιούνται ως σημεία αιματοποίησης. Στους ενήλικους, τα κύτταρα του αίματος προέρχονται αποκλειστικά από τις κοιλότητες του μυελού των οστών του κρανίου, των σπονδύλων, των πλευρών, του στέρνου, και της ωμικής και πυελικής περιοχής. Τα οστά επίσης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης ορισμένων αλάτων, δρώντας ως αποθήκη ασβεστίου, φωσφόρου, διττανθρακικών και μαγνησίου, τα οποία είναι απαραίτητα για πολλές διεργασίες στο σώμα.

### 2. Στοιχεία του οστίτη ιστού

Το ώριμο οστό είναι ένας άκαμπτος συνδετικός ιστός ο οποίος αποτελείται από κύτταρα, ίνες, ένα ζελατινώδες υλικό το οποίο ονομάζεται θεμέλια ουσία, και μεγάλες ποσότητες κρυσταλλοποιημένων αλάτων, κυρίως ασβεστίου, τα οποία καθιστούν το οστό άκαμπτο.

Τα κύτταρα του οστού συμβάλλουν στην αύξησή του, την επιδιόρθωσή του, την αλλαγή σχήματός του, και στη συνεχή σύνθεση νέου οστίτη ιστού και απορρόφηση του παλαιού. Οι ίνες στο οστό αποτελούνται από κολλαγόνο, το οποίο παρέχει αντοχή σε δυνάμεις έλξης. Η θεμέλια ουσία δρα ως μέσο για τη διάχυση των θρεπτικών συστατικών, του οξυγόνου, των μεταβολικών αποβλήτων και των αλάτων μεταξύ του οστίτη ιστού και του αίματος (1).

Ο σχηματισμός των οστών ξεκινά από την εμβρυϊκή ζωή με το σχηματισμό χόνδρου, που αποτελεί των πρόδρομο για το σχηματισμό οστού. Στο ώριμο οστό, ο σχηματισμός νέου ιστού ξεκινά με την παραγωγή της οργανικής θεμέλιας ουσίας (matrix) από τα κύτταρα του οστού. Η θεμέλια ουσία αποτελείται κατά κύριο λόγο από κολλαγόνο, που συνιστά το 95%, ενώ βρίσκονται και άλλες πρωτεΐνες, οι οποίες συμμετέχουν στο σχηματισμό και στη συντήρηση του οστού. Αυτές παράγονται από τις οστεοβλάστες και περιλαμβάνουν την οστεοποντίνη, την οστική σιαλοπρωτεΐνη, τη φιμπρονεκτίνη, διάφορες πρωτεογλυκάνες, την οστεοκαλσίνη και την οστεονεκτίνη (2). Ο ρόλος των πρωτεϊνών αυτών είναι πολυσύνθετος, και γενικά συμβάλλουν στην προσκόλληση των οστεοβλαστών στη θεμέλια ουσία, στη σταθεροποίηση των ινών κολλαγόνου και στην εναπόθεση των αλάτων ασβεστίου σε αυτές, όπως θα αναφερθεί.

Το επόμενο βήμα στη διαδικασία οστεοποίησης είναι η επασβέστωση, κατά την οποία άλατα εναποτίθενται και κρυσταλλοποιούνται. Τα άλατα συνδέονται ισχυρά στις ίνες του κολλαγόνου, προσδίδοντας μεγάλη αντοχή σε ελκτικές και συμπιεστικές δυνάμεις, ώστε το οστό να μπορεί να αντέχει τις πιέσεις και τα φορτία (3).

### **3. Κύτταρα του οστού – οστεοποίηση – σύσταση των οστών**

Το οστό περιέχει τριών τύπων κύτταρα: τις οστεοβλάστες, τα οστεοκύτταρα και τις οστεοκλάστες. Οι οστεοβλάστες είναι τα κύτταρα που παράγουν οστό. Η κύρια τους λειτουργία είναι η εναπόθεση νέου οστίτη ιστού, και αφού αυτή ολοκληρωθεί, μετατρέπονται σε οστεοκύτταρα. Τα οστεοκύτταρα είναι οστεοβλάστες που έχουν εγκλωβιστεί μέσα στην επιμεταλλωμένη θεμέλια ουσία, και έχουν έναν ασαφώς καθορισμένο ρόλο στη συντήρηση των ανόργανων (αλάτων) και οργανικών στοιχείων του οστού. Οι οστεοκλάστες έχουν ως κύρια λειτουργία την απορρόφηση του οστού κατά τη διαδικασία της αύξησης, της επιδιόρθωσης και της αναδιαμόρφωσης.

Οι οστεοβλάστες είναι κύτταρα που παράγουν κολλαγόνο τύπου I και θεμέλια ουσία (κυρίως πρωτεογλυκάνες), και είναι ενεργές στην εξωτερική επιφάνεια των οστών, όπου σχηματίζουν μια μονή στοιβάδα κυττάρων. Οι οστεοβλάστες ενεργοποιούνται, μεταξύ άλλων, από την παρουσία παραθορμόνης. Το κολλαγόνο και η θεμέλια ουσία που παράγονται από τις οστεοβλάστες αποτελούν το οστεοειδές, το οποίο είναι η οργανική βάση του οστού. Η διέγερση των οστεοβλαστών προς παραγωγή οστεοειδούς προκαλείται, μεταξύ άλλων, από την αυξητική ορμόνη (growth hormone, GH), μια ορμόνη που παράγεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Η αυξητική ορμόνη επιδρά επίσης στο ήπαρ και επάγει την παραγωγή μιας ομάδας παραγόντων, οι οποίοι ονομάζονται ινσουλινοειδείς αυξητικοί παράγοντες (insulin-like growth factors, IGF) (4). Οι παράγοντες αυτοί πήραν το όνομά τους από τη δράση τους στην κυτταρική μεμβράνη, κατά την οποία προάγουν τη μεταφορά της γλυκόζης εντός των κυττάρων, όπως κάνει και η ινσουλίνη. Ο σημαντικότερος IGF είναι ο IGF-I (παλαιά ονομασία σωματομεδίνη-C), ο οποίος μεσολαβεί στη δράση της GH στις οστεοβλάστες. Σε αντίθεση με την αυξητική ορμόνη, η οποία έχει μικρό χρόνο ημιζωής και η παραγωγή της γίνεται κατά ώσεις, ο IGF-I έχει μεγάλο χρόνο ημιζωής, κι έτσι παρατείνεται κατά πολύ η έμμεση δράση της GH στις οστεοβλάστες (4). Διεγερτική επίδραση στις οστεοβλάστες και στα οστεοκύτταρα έχει και η παραθορμόνη, όπως θα περιγραφεί παρακάτω.

Μετά σύντομο διάστημα από τη δημιουργία του οστεοειδούς, προκαλείται εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στις ίνες κολλαγόνου που το αποτελούν. Αρχικά, τα άλατα ασβεστίου αποτελούν μια άμορφη ουσία, ωστόσο σε διάστημα βδομάδων ή και μηνών σταδιακά αναδιαμορφώνονται με αποτέλεσμα το σχηματισμό ολοκληρωμένων κρυστάλλων υδροξυαπατίτη. Στο σχηματισμό των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη συμβάλλει μια ορμόνη, η οστεοκαλσίνη, η οποία παράγεται αποκλειστικά από τις

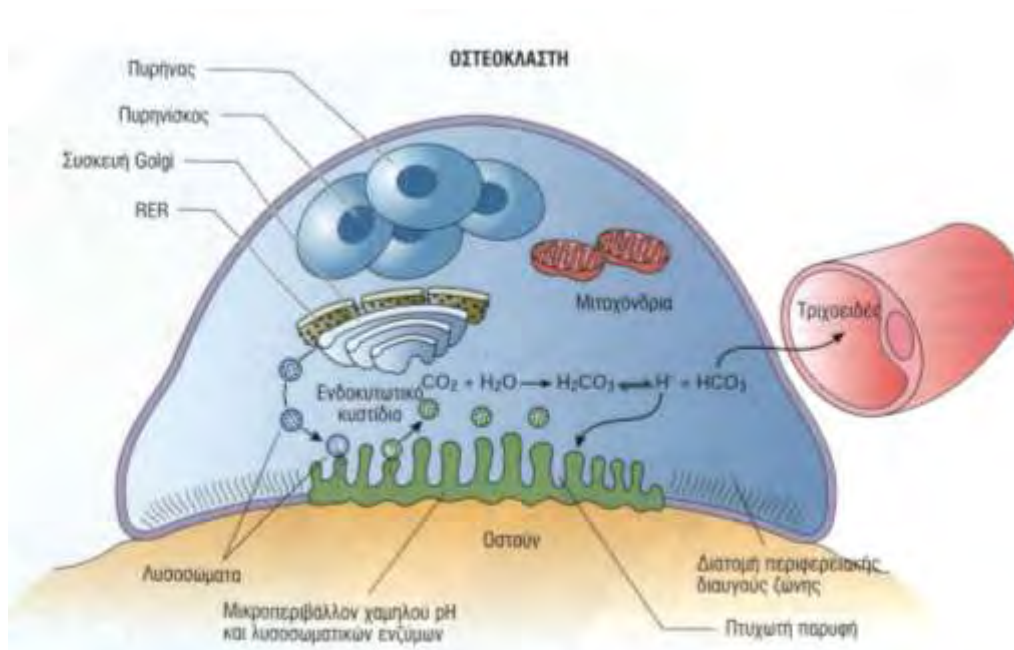
οστεοβλάστες, όταν αυτές διεγείρονται από 1,25-διυδροξυ-βιταμίνη D. Χαρακτηριστικό της σημαντικότητας της οστεοκαλσίνης είναι ότι ένα μόριο πολύ παρόμοιο με αυτή έχει βρεθεί σε ένα οστό δεινοσαύρου το οποίο χρονολογείται με ηλικία τουλάχιστον 100 εκατομμυρίων ετών (5). Η οστεοκαλσίνη πέρα από την προαγωγή της παραγωγής οστού, δρα στο πάγκρεας προκαλώντας έκκριση ινσουλίνης, αλλά και στο λιπώδη ιστό, προκαλώντας παραγωγή αδιπονεκτίνης, η οποία αυξάνει την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη.

Παρόλα αυτά, ένα ποσοστό 20-30% των αλάτων ασβεστίου παραμένουν σε άμορφη κατάσταση, γεγονός σημαντικό γιατί αποτελούν την πρώτη αποθήκη ασβεστίου του οργανισμού, όταν προκύψει ανάγκη. Καθώς το νέο οστό δημιουργείται, αυτό λαμβάνει σχήμα μέσω της επίδρασης του τροποποιητικού αυξητικού παράγοντα-β (transforming growth factor-beta, TGF-β), καθώς και άλλων πρωτεϊνών (αυξητικών παραγόντων) που βρίσκονται στο μυελό των οστών.

Αφότου μια οστεοβλάστη παγιδευτεί στο μεταλλωμένο οστεοειδές, μετατρέπεται σε οστεοκύτταρο. Ο χώρος στον οποίο βρίσκεται το οστεοκύτταρο ονομάζεται βοθρίο (lacuna). Τα οστεοκύτταρα επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω αποφυάδων του κυτταροπλάσματός τους, μέσω μικροσωληνίσκων (canaliculi) στο οστό (6). Οι λειτουργίες των οστεοκυττάρων, αν και δεν είναι απόλυτα ξεκαθαρισμένες, φαίνεται πως περιλαμβάνουν τη διατήρηση της οστικής ουσίας, μέσω της συγκέντρωσης και ρύθμισης των επιπέδων θρεπτικών συστατικών, και τη μεταβίβαση σημάτων για τις φορτίσεις που δέχονται τα οστά, ώστε να ενεργοποιούν τη διαδικασία ανακατασκευής του οστού. Τα οστεοκύτταρα μπορούν επίσης να παράγουν οστεοειδές, καθώς και την πρωτεΐνη σκληροστίνη, η οποία αναστέλλει την παραγωγή οστού από τις οστεοβλάστες (6).

Οι οστεοκλάστες είναι γιγαντοκύτταρα με πολλούς πυρήνες (μέχρι 100), τα οποία προέρχονται από τα αιματοποιητικά αρχέγονα κύτταρα στο μυελό των οστών και από σύντηξη μονοπύρηνων φαγοκυττάρων. Έχουν μικρό χρόνο ζωής, και φέρουν πολλούς υποδοχείς καλσιτονίνης στην κυτταρική τους μεμβράνη (7). Είναι ασύμμετρα κύτταρα, αφού η μια τους πλευρά είναι κροσσωτή, λόγω πολλαπλών αναδιπλώσεων της κυτταρικής τους μεμβράνης, γεγονός που αυξάνει κατά πολύ τη επιφάνειά τους. Η ενεργοποίηση των οστεοκλαστών γίνεται μέσω του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα kappa-B (receptor activator of NFkB, RANK), ο οποίος βρίσκεται στην κυτταρική τους μεμβράνη, και ενός συνδεσμικού μορίου (ligand) που προσδένεται σε αυτόν (RANKL), το οποίο παράγεται από τις οστεοβλάστες. Η σύνδεση του RANK με το RANKL εμποδίζεται από την παρουσία ενός διαλυτού ψευδοϋποδοχέα, της οστεοπροτεγερίνης (osteoprotegerin, OPG), η οποία παράγεται επίσης από τις οστεοβλάστες και δεσμεύει το RANKL (8). Ενεργοποίηση των οστεοκλαστών προκαλείται επίσης από τον παράγοντα ιστικής νέκρωσης-α (tumour necrosis factor-α, TNF-α) (9) και από τις ιντερλευκίνες 1 και 6 (interleukins, IL) (10). Ο μεν TNF-α παράγεται από τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα του οργανισμού και αποτελεί δείκτη συστηματικής φλεγμονής, ενώ η IL-6 παράγεται από τις οστεοβλάστες. Κατά τη λειτουργία τους, οι οστεοκλάστες είναι ωστόσο υπό την ανασταλτική επίδραση της καλσιτονίνης, ενώ στον πυρήνα τους έχουν βρεθεί υποδοχείς για τα οιστρογόνα, όχι όμως για την παραθορμόνη ή την 1,25-διυδροξυβιταμίνη D (7). Τα οιστρογόνα προκαλούν αύξηση της παραγωγής OPG, η οποία όπως αναφέρθηκε αναστέλλει την ένωση RANK-RANKL, ενώ επιπρόσθετα ενεργοποιεί τον TGF-β, ο οποίος συμβάλλει στην εναπόθεση νέου οστού. Τα οιστρογόνα πιθανώς επίσης αναστέλλουν την παραγωγή των TNF-α και των IL-1 και IL-6 (11).

Μετά την ενεργοποίησή τους, οι οστεοκλάστες προσκολλώνται στην επιφάνεια του οστού μέσω πρωτεϊνών που ονομάζονται ιντεγκρίνες, και παράγουν κιτρικά και γαλακτικά οξέα, τα οποία προκαλούν απορρόφηση των αλάτων του οστού, καθώς και πρωτεολυτικά ένζυμα, όπως κολλαγενάση και καθεψίνη, τα οποία, μαζί με άλλες κυτταροκίνες, διασπούν το κολλαγόνο και το λοιπό οργανικό τμήμα του οστού (7). Η κοιλότητα που δημιουργείται από την απορρόφηση του οστού ονομάζεται κοιλότητα του Howship ή βοθρίο απορρόφησης. Όταν ολοκληρωθεί η διάσπαση του οστού, η οστεοκλάστη μπορεί είτε να εκφυλιστεί στο πρόγονο κύτταρό της, είτε να μετακινηθεί και να καταστεί σε αδρανή κατάσταση.



Σχηματική απεικόνιση της λειτουργίας της οστεοκλάστης (από το βιβλίο των Gartner LP, Hiatt JL, Strum JM: Cell Biology and Histology (Board Review series). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1998,

Στη θέση της κοιλότητας του Howship μεταναστεύουν στη συνέχεια οστεοβλάστες, οι οποίες επανεκκινούν την παραγωγή νέου οστού. Το νέο οστό αυτό διατάσσεται σε ομόκεντρους κύκλους, από την περιφέρεια μέχρι το κέντρο, μέχρι να πληρωθεί η κοιλότητα. Η παραγωγή νέου οστού αναστέλλεται όταν αρχίζει η συμπίεση

των αγγείων που βρίσκονται στην περιοχή. Τα αγγεία αυτά βρίσκονται μέσα σε σωλήνες, οι οποίοι ονομάζονται σωλήνες του Havers (αβέρσειοι). Η δομή που αποτελείται από τους σωλήνες αυτούς, μαζί με τους ομόκεντρους κύκλους οστού πέριξ αυτών, ονομάζεται οστεώνας, και στα φλοιώδη οστά συμπίπτει με τη βασική μικροκατασκευαστική μονάδα του οστού. Στα μακρά οστά, οι σωλήνες του Havers είναι παράλληλοι με τον άξονα του οστού, και επικοινωνούν μεταξύ τους με εγκάρσιους σωλήνες, οι οποίοι ονομάζονται σωλήνες του Volkmann (12).

Το δίκτυο οστεοβλαστών και οστεοκυττάρων, μέσω της δημιουργίας νέου οστού και της ενεργοποίησης των οστεοκλαστών, είναι τελικά υπεύθυνο για το σχήμα και τη δομή του οστού, ακολουθώντας το νόμο του Wolff, σύμφωνα με τον οποίο «το σχήμα του οστού εξαρτάται από τα φορτία που ασκούνται σε αυτό». Φαίνεται ότι η εναπόθεση οστού σε σημεία όπου εξασκείται συμπιεστική φόρτιση προκαλείται με πιεζοηλεκτρική επίδραση. Συγκεκριμένα, στις περιοχές στις οποίες το οστό υφίσταται συμπίεση, προκαλείται αρνητική φόρτιση, και η αρνητική αυτή φόρτιση προκαλεί διέγερση των οστεοβλαστών και παραγωγή νέου οστού (12).

Η συνεχής αναδιαμόρφωση του οστού έχει μεγάλη σημασία, γιατί επιτρέπει σε αυτό να μεταβάλλεται ανάλογα με τις ανάγκες του. Επίσης, επειδή με την πάροδο του χρόνου τα υλικά που το αποτελούν αδυνατίζουν, είναι δυνατή η απορρόφηση των παλαιών στοιχείων και η αντικατάστασή τους από νέο ιστό, με αποτέλεσμα τη διατήρηση της ανθεκτικότητάς του. Στα νεαρά άτομα, η εναπόθεση και η απορρόφηση του οστού γίνονται με ταχείς ρυθμούς, ενώ στους ηλικιωμένους με πιο βραδύ ρυθμό, κάτι που εξηγεί και την αυξημένη ευθραυστότητα των οστών στους ηλικιωμένους. Επίσης, στους νέους ανθρώπους υπάρχει μια υπεροχή της οστεοβλαστικής δραστηριότητας, ενώ στους ηλικιωμένους υπεροχή της οστεοκλαστικής.

Σε μακροσκοπικό επίπεδο, τα οστά του σώματος αποτελούνται από συμπαγή (φλοιώδη) οστίτη οστό, ο οποίος βρίσκεται στην περιφέρεια των οστών, και από σπογγώδη οστίτη ιστό, ο οποίος βρίσκεται κεντρικά στα οστά και αποτελείται ένα σχετικά πιο αραιό δίκτυο οστεοδοκίδων. Ο φλοιώδης και ο σπογγώδης ιστός δεν διαφέρουν σε βιοχημική σύσταση, αλλά στη διάταξη και την αρχιτεκτονική των δοκίδων τους. Το μεν φλοιώδες οστό έχει μεγαλύτερη αντοχή αλλά μικρή ανοχή σε παραμόρφωση, ενώ αντίθετα το σπογγώδες οστό έχει μικρότερη αντοχή, αλλά μπορεί να παραμορφωθεί σε μεγαλύτερο βαθμό πριν επέλθει η μηχανική αποτυχία. Το γεγονός ότι τα οστά αποτελούνται από τα δύο αυτά διαφορετικά είδη οστίτη ιστού προσφέρει στα οστά πολύ μεγαλύτερη αντοχή από ό,τι θα προσέφερε μόνο το ένα είδος. Επίσης, το σπογγώδες οστό είναι μεταβολικά πολύ περισσότερο ενεργό από το φλοιώδες, αφού ο ρυθμός ετήσιας ανακατασκευής είναι 25%, ενώ στο φλοιώδες είναι μόλις 2-3% (13).

Ανάμεσα στις οστεοδοκίδες του σπογγώδους ιστού βρίσκεται ο ερυθρός (αιματοποιητικός) και ο ωχρός (λιπώδης) μυελός των οστών. Το ποσοστό ερυθρού και λιπώδους μυελού ποικίλλει με βάση την ηλικία και την εντόπιση, και επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες και φάρμακα, όπως θα αναφερθεί εκτενέστερα παρακάτω.

#### **4. Τα οστά ως αποθήκη ασβεστίου – ο ρόλος της παραθορμόνης, της βιταμίνης D και της καλσιτονίνης**

Η παραθορμόνη είναι μια ορμόνη που παράγεται από τους παραθυροειδείς αδένες, οι οποίοι είναι 4 μικροί αδένες που εντοπίζονται οπισθίως του θυρεοειδούς αδένου. Ο ρόλος της στο σώμα είναι η αύξηση του επιπέδου ιόντων ασβεστίου στο σώμα, και η έκκρισή της ενεργοποιείται όταν τα επίπεδα ασβεστίου μειώνονται. Ενδεικτικά, η ελάττωση της τιμής ασβεστίου στο αίμα από τη φυσιολογική τιμή 9,4 mg/dL στο 8,4 προκαλεί διπλασιασμό ως τριπλασιασμό των επιπέδων παραθορμόνης.



Χρόνια υποασβεστιαμία προκαλεί υπερτροφία των αδένων, ως και 5 φορές το φυσιολογικό τους μέγεθος.

Η παραθορμόνη προκαλεί σε πρώτη φάση οστεόλυση και απορρόφηση των άμορφων αλάτων ασβεστίου που υπάρχουν στα οστά. Η διεργασία αυτή ξεκινά λίγα μόλις λεπτά μετά την έκκρισή της. Κατά τη φάση αυτή, δεν υπάρχει απορρόφηση της οργανικής ουσίας των οστών. Η δράση της αυτή επιτυγχάνεται μέσω ενεργοποίησης της αντλίας ασβεστίου που βρίσκεται στην επιφάνεια του οστού, και η οποία μεταφέρει ασβέστιο από το οστό προς το εξωκυττάριο υγρό, από όπου εισέρχεται στην κυκλοφορία.

Σε δεύτερη φάση, η παραθορμόνη προκαλεί διέγερση των οστεοβλαστών, οι οποίες με τη σειρά τους ενεργοποιούν τις οστεοκλάστες. Όπως ειπώθηκε και παραπάνω, οι οστεοκλάστες δεν φέρουν υποδοχείς παραθορμόνης. Οι ενεργοποιημένες οστεοκλάστες προκαλούν απορρόφηση τόσο ανόργανου, όσο και οργανικού οστού, όπως περιγράφηκε παραπάνω. Αν και η παραθορμόνη ενεργοποιεί και την παραγωγή οστού, φαίνεται πως υπάρχει μια υπεροχή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας συγκριτικά με την οστεοβλαστική (14).

Εκτός από τη δράση της στα οστά, η παραθορμόνη δρα επίσης και στους νεφρούς, και συγκεκριμένα στην περιοχή των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων του Henle, όπου προάγει την απέκκριση φωσφορικών, αλλά και στην περιοχή των άπω εσπειραμένων σωληναρίων και των αθροιστικών σωληναρίων, προάγοντας την επαναπορρόφηση ασβεστίου (14).

Αντίθετη δράση από την παραθορμόνη, όσον αφορά τα επίπεδα του ασβεστίου του αίματος, διαδραματίζει μια ορμόνη που παράγεται από τα κύτταρα C του θυρεοειδούς αδένου. Η ορμόνη αυτή, που ονομάζεται καλσιτονίνη, προκαλεί αρχικά ταχεία ελάττωση των επιπέδων ασβεστίου του αίματος, μέσω ταχείας αναστολής της

απορροφητικής δραστηριότητας των οστεοκλαστών, όπως αναφέρθηκε. Στη συνέχεια, και με πιο βραδείς ρυθμούς, προκαλεί περιορισμό της παραγωγής νέων οστεοκλαστών. Η ελάττωση του αριθμού των οστεοκλαστών έχει ως συνέπεια τον περιορισμό και τον αριθμό των οστεοβλαστών, κι έτσι το τελικό αποτέλεσμα είναι απλά μια ελάττωση στο μεταβολισμό των οστών, παρά μια επίδραση στα επίπεδα του ασβεστίου. Η καλσιτονίνη δρα επίσης στο έντερο και στους νεφρούς, με σκοπό της ελάττωση των επιπέδων ασβεστίου, ωστόσο η δράση της είναι περιορισμένης αποτελεσματικότητας (15).

Η καλσιτονίνη έχει πολύ μικρή επίδραση στη ρύθμιση των επιπέδων του ασβεστίου, και αυτό γιατί η παροδική μείωση στις τιμές ασβεστίου τις οποίες προκαλεί έχει ως αποτέλεσμα έκκριση μεγάλων ποσοτήτων παραθορμόνης, οι οποίες αντισταθμίζουν πλήρως τη δράση της καλσιτονίνης. Η δράση της φαίνεται πως είναι περισσότερο ταχεία και βραχύβια συγκριτικά με αυτή της παραθορμόνης. Εξάλλου, σε ανθρώπους με θυρεοειδεκτομή, οι οποίοι δεν παράγουν καλσιτονίνη, τα επίπεδα ασβεστίου δεν μεταβάλλονται σημαντικά, κάτι που φανερώνει ότι η παραθορμόνη είναι η κύρια ορμόνη που τα ρυθμίζει (15).

Σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση του ασβεστίου στο σώμα διαδραματίζει και η βιταμίνη D, και ειδικότερα η ενεργοποιημένη μορφή της, η 1,25-διυδροξυ-βιταμίνη D. Η σταδιακή προσθήκη των ιόντων υδροξυλίου στο μόριο της βιταμίνης D πραγματοποιείται αρχικά στο ήπαρ, όπου λαμβάνει χώρα η 25-υδροξυλίωση. Η διαδικασία αυτή είναι αυτοπεριοριζόμενη, επειδή η 25-υδροξυ-βιταμίνη D ασκεί αρνητική ανατροφοδοτική επίδραση στην περαιτέρω υδροξυλίωση της βιταμίνης D. Στη συνέχεια, η 25-υδροξυ-βιταμίνη D μετατρέπεται σε 1,25-διυδροξυ-βιταμίνη D στους νεφρούς, μια διαδικασία που ενεργοποιείται από την παραθορμόνη. Στη συνέχεια, η ενεργοποιημένη πλέον βιταμίνη D δρα α) στον εντερικό σωλήνα,

αυξάνοντας την απορρόφηση του ασβεστίου από αυτόν, β) στα οστά, προκαλώντας επαναρρόφηση ασβεστίου από αυτά, και γ) στους νεφρούς, προκαλώντας σωληναριακή επαναρρόφηση ασβεστίου. Σε περιπτώσεις νεφρικής βλάβης, η βιταμίνη D δεν μπορεί να ενεργοποιηθεί, και σαν αποτέλεσμα, υπάρχει υπασβεστιαμία (16). Η δράση της βιταμίνης D στα οστά επιτυγχάνεται μέσω προσκόλλησης αυτής στις οστεοβλάστες, και στην επαγωγή παραγωγής κυτοκινών οι οποίες ενεργοποιούν τις οστεοκλάστες. Μέσω της δράσης της στον εντερικό σωλήνα και στους νεφρούς, η βιταμίνη D συμβάλλει στη διατήρηση των επιπέδων ασβεστίου σε φυσιολογικά επίπεδα, και με τον τρόπο αυτό στη φυσιολογική επιμετάλλωση του οστεοειδούς. Σε περίπτωση απουσίας της, προκαλείται ραχίτιδα στα παιδιά και οστεομαλακία στους ενήλικες .

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 – ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

### 1.Γενικά

Η οστεοπόρωση είναι η συχνότερη μεταβολική νόσος και χαρακτηρίζεται από ελάττωση της οστικής πυκνότητας των οστών. Λόγω της μειωμένης πυκνότητας, η αντοχή του οστού δεν επαρκεί ώστε να υπάρχει σκελετική ακεραιότητα ή να διατηρείται η φυσιολογική μηχανική στήριξη σε περίπτωση άσκησης αυξημένων δυνάμεων, με αποτέλεσμα την αυξημένη επίπτωση καταγμάτων. Η οστεοπόρωση είναι μια ποσοτική αλλοίωση του οστίτη οστού και όχι ποιοτική, αφού το οστό που παραμένει είναι ιστολογικά και βιοχημικά φυσιολογικό, δηλαδή δεν υπάρχει διαταραχή της αναλογίας κολλαγόνου προς υδροξυαπατίτη. Αντίθετα σε άλλες καταστάσεις, όπως η οστεομαλακία, υπάρχει φυσιολογική δημιουργία οστεοειδούς, ωστόσο η παθολογία οφείλεται στην ελλιπή επιμετάλλωση αυτού, δηλαδή στη διαταραχή της αναλογίας κολλαγόνου προς υδροξυαπατίτη. Η απώλεια οστικής μάζας αφορά τόσο το φλοιώδες, όσο και το σπογγώδες οστό, αλλά η απώλεια του σπογγώδους οστού είναι αναλογικά μεγαλύτερη. Η οστεοπόρωση διακρίνεται σε πρωτοπαθή (ή ιδιοπαθή) και δευτεροπαθή, η οποία οφείλεται σε λήψη φαρμάκων ή σε διάφορες συνυπάρχουσες παθήσεις, κυρίως ενδοκρινολογικής φύσης.

### 2.Κορυφαία οστική μάζα – μεταβολές των οστών με την ηλικία

Η οστική μάζα φυσιολογικά εμφανίζει αύξηση μέχρι την ηλικία των 30-35 ετών περίπου, οπότε φτάνει στην κορυφαία τιμή της. Η κορυφαία αυτή οστική μάζα επηρεάζεται από γονιδιακούς παράγοντες, ενώ θετικά σε αυτή δρουν η επάρκεια βιταμίνης D, τα οιστρογόνα, ο IGF-I, η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και η σωματική άσκηση. Η κορυφαία οστική μάζα των ανδρών είναι υψηλότερη συγκριτικά με αυτή των γυναικών, επειδή οι άνδρες έχουν μεγαλύτερα οστά και με παχύτερο φλοιό. Στη

συνέχεια, η οστική μάζα σταδιακά φθίνει με ελαφρώς ταχύτερο ρυθμό στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες, ωστόσο μετά την εμμηνόπαυση, οι γυναίκες εμφανίζουν σημαντικά ταχύτερους ρυθμούς απώλειας οστού συγκριτικά με την προεμμηνόπαυσιακή περίοδο. Πριν την εμμηνόπαυση, θεωρείται ότι τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων αναστέλλουν την απορρόφηση οστού ελαττώνοντας την ευαισθησία των οστεοκλαστών στην παραθορμόνη. Χωρίς τα οιστρογόνα, η παραθορμόνη προκαλεί μια υπερδιέγερση των οστεοκλαστών, οι οποίοι εκκινούν τον κύκλο επαναδιαμόρφωσης του οστού, ο οποίος ξεκινά από την απορρόφηση του οστού. Λόγω της αυξημένης ηλικίας, οι οστεοβλάστες έχουν περιορισμένη δραστηριότητα, και το αποτέλεσμα είναι απώλεια οστικής μάζας. Έτσι, οι γυναίκες φτάνουν σε χαμηλά επίπεδα οστικής μάζας σε μεγαλύτερο ποσοστό από τους άνδρες και σε μικρότερη ηλικία. Υπολογίζεται ότι 50% των γυναικών θα εμφανίζουν οστεοπόρωση σε κάποια φάση της ζωής τους, και στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση αποτελεί το πιο συχνό ιατρικό πρόβλημα. Παράγοντας που πιθανόν σχετίζεται με την αυξημένη επίπτωση της οστεοπόρωσης στη μεγάλη ηλικία είναι και η μειωμένη σωματική άσκηση, αφού η διατήρηση της οστικής μάζας εξαρτάται και από την πίεση που ασκείται στα οστά από τους μύς (17).

Έχει βρεθεί πως στους οστεοπορωτικούς ασθενείς, υπάρχει μια διαφοροποίηση των αρχέγονων πολυδύναμων κυττάρων του μυελού των οστών προς λιποκύτταρα. Οι οστεοβλάστες και τα λιποκύτταρα προέρχονται σαν κυτταρικές σειρές από το ίδιο αρχέγονο κύτταρο, το μεσεγχυματικό στρωματικό κύτταρο (mesenchymal marrow stem cell). Στη μεγάλη ηλικία, και με την επίδραση ορισμένων γονιδιακών παραγόντων και υποδοχέων όπως ο PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), υπάρχει μια στροφή των μεσεγχυματικών κυττάρων αυτών προς λιποκύτταρα και όχι προς οστεοβλάστες. Ενδεικτικά αναφέρεται πως ο μυελός των οστών στη γέννηση

αποτελείται σχεδόν αποκλειστικά από αιματοποιητικά κύτταρα και καθόλου λιποκύτταρα (ερυθρός μυελός), αλλά στην ηλικία των 30 ετών περίπου ο μυελός των περιφερικών μακρών οστών έχει σχεδόν πλήρως αντικατασταθεί από λιπώδη ιστό (ωχρός μυελός)(18). Έτσι, η σχετική απουσία οστεοβλαστών καθιστά την αναγέννηση του οστού προβληματική στον οστεοπορωτικό ασθενή. Επίσης, τα λιποκύτταρα αυτά έχουν μικρότερη αντοχή σε συμπίεσεις συγκριτικά με τις οστεοβλάστες και τα άλλα κύτταρα του ερυθρού μυελού.

### **3.Προδιαθεσικοί παράγοντες για πρωτοπαθή (ιδιοπαθή) οστεοπόρωση**

Η οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη οστική μάζα, και τρεις είναι οι κυριότεροι λόγοι που μπορεί να εμφανιστεί. Πρώτον, όταν η κορυφαία οστική μάζα είναι χαμηλότερη από το φυσιολογικό. Δεύτερον, όταν ο φυσιολογικός κύκλος απορρόφησης-παραγωγής οστού διαταράσσεται προς την αυξημένη οστική απορρόφηση, και τρίτον, όταν ο φυσιολογικός κύκλος απορρόφησης-παραγωγής οστού διαταράσσεται προς ελαττωμένη παραγωγή οστού. Στις μεγάλες ηλικίες, όπως είδαμε, παρατηρείται τόσο ελαττωμένος αριθμός και ελαττωμένη δραστηριότητα των οστεοβλαστών, όσο και αυξημένη δραστηριότητα των οστεοκλαστών.

Παράγοντες που επηρεάζουν την κορυφαία οστική μάζα, και μέσω αυτής την πιθανότητα ανάπτυξη οστεοπόρωσης, είναι γενετικοί παράγοντες, διατροφικοί παράγοντες, και ο τρόπος ζωής. Φαίνεται πως υπάρχουν πολυμορφισμοί στα γονίδια που επηρεάζουν το μεταβολισμό της βιταμίνης D και την απορρόφηση του ασβεστίου, αλλά και στους διάφορους υποδοχείς των ποικίλων ορμονών που επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό στις οστεοβλάστες. Η γενετική αυτή ποικιλομορφία και αλληλεπίδραση των διαφόρων παραγόντων δυστυχώς καθιστούν δύσκολη επί του παρόντος τη μελέτη μεμονωμένων παραγόντων στη σύνθεση και απορρόφηση του

οστίτη ιστού (19-23). Όσον αφορά διατροφικούς παράγοντες, η πρόσληψη ελαττωμένης ποσότητας ασβεστίου επηρεάζει αρνητικά την κορυφαία οστική μάζα, όπως και η έλλειψη βιταμίνης D, είτε λόγω ανεπαρκούς πρόσληψης, είτε λόγω διαταραχών στην ενδογενή παραγωγή της. Τέλος, σε σχέση με τον τρόπο ζωής, η ελαττωμένη σωματική άσκηση προδιαθέτει σε οστεοπόρωση, αφού, όπως αναφέρθηκε, τα οστά αντιδρούν στις φορτίσεις που δέχονται με ενίσχυση της οστικής μάζας και επακόλουθη αύξηση της αντοχής τους. Πιθανώς για το λόγο αυτό, οι παχύσαρκοι φαίνεται πως εμφανίζουν μικρότερα ποσοστά οστεοπόρωσης συγκριτικά με τους λιπόσαρκους. Το φαινόμενο αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί και στο γεγονός ότι το πλεονάζον λίπος στις παχύσαρκες γυναίκες συμβάλλει στην αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων, τα οποία όπως αναφέρθηκε δρουν προστατευτικά στην οστική μάζα (24).

Ακόμα και σε περίπτωση επίτευξης ικανοποιητικής κορυφαίας οστικής μάζας, διάφορες ενδοκρινολογικές διαταραχές μπορούν να προδιαθέσουν σε οστεοπόρωση. Κυριότερη αυτών είναι η πρόωρη εμμηνόπαυση, δηλαδή η εμμηνόπαυση πριν την ηλικία των 40 ετών. Γυναίκες με πρόωρη εμμηνόπαυση χάνουν την προστατευτική δράση των οιστρογόνων νωρίς, αφού όπως αναφέρθηκε αυτά δρουν αναστέλλοντας τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών. Οι γυναίκες αυτές θεωρείται πως είναι καλό να λαμβάνουν προστατευτική θεραπεία κατά της οστεοπόρωσης κατά τα πρώτα χρόνια μετά τη οριστική διακοπή της εμμηνου ρύσεως. Ακόμα μεγαλύτερο κίνδυνο φαίνεται πως εμφανίζουν οι γυναίκες που υφίστανται ξαφνική εμμηνόπαυση, όπως σε περιπτώσεις ωθηκεκτομής. Άλλες διαταραχές που προδιαθέτουν σε οστεοπόρωση είναι η υπερκορτιζολαιμία, είτε λόγω εξωγενούς χορήγησης κορτικοστεροειδών είτε λόγω ενδογενούς παραγωγής (π.χ. νόσος Cushing), ο ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (τύπου I), πιθανώς λόγω χαμηλών επιπέδων IGF-I, και ο υπερθυρεοειδισμός (24).

Ένας σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας ανάπτυξης οστεοπόρωσης είναι επίσης η χρήση προϊόντων καπνού. Μια μεγάλη μετα-ανάλυση έδειξε ότι οι ενεργοί καπνιστές εμφανίζουν χαμηλότερη οστική πυκνότητα συγκριτικά με τους παλαιούς ή τους μη καπνιστές σε όλες τις περιοχές (ισχίο, ΟΜΣΣ, κερκίδα), και η μείωση αυτή ήταν ανάλογη με την καπνιστική συνήθεια (pack-years) των εξεταζόμενων (25). Η μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε στο ισχίο, στους άνδρες και στους ηλικιωμένους, και ήταν ανεξάρτητη από τη σωματική διάπλαση των εξεταζόμενων. Επίσης, σε προοπτικές μελέτες, οι καπνιστές εμφάνιζαν υψηλότερους ρυθμούς απώλειας οστικής μάζας συγκριτικά με τους μη καπνιστές. Τα δεδομένα της μελέτης αυτής έδειξαν επίσης ότι η διακοπή του καπνίσματος μπορεί να βελτιώσει την οστική μάζα. Φαίνεται επίσης ότι το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος στο ισχίο κατά 31% στους άνδρες και κατά 40% στις γυναίκες, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για κάταγμα σπονδύλου είναι 32% και 13%. Ένας μηχανισμός που έχει προταθεί για τις παρατηρήσεις αυτές είναι η αρνητική επίδραση του καπνίσματος στις οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες που παράγονται από το περίοστεο (26).

Η πρωτοπαθής (ιδιοπαθής) οστεοπόρωση κλινικά διακρίνεται σε δύο υποτύπους, την οστεοπόρωση τύπου I (ή μετεμμηνοπαυσιακή) και την οστεοπόρωση τύπου II (ή γεροντική). Η οστεοπόρωση τύπου I εμφανίζεται συνήθως σε γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας. Προσβάλλει κυρίως τα δοκιδώδη οστά, όπως οι σπόνδυλοι και το περιφερικό άκρο της κερκίδας, και χαρακτηρίζεται από αραίωση των οστεοδοκίδων και σαν αποτέλεσμα την ελαττωμένη αντοχή αυτών στις δυνάμεις που υφίστανται. Το συνηθέστερο αποτέλεσμα της οστεοπόρωσης τύπου I είναι τα κατάγματα σπονδύλων, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν απώλεια ύψους, κυφωτική διαμόρφωση και καρδιακή και αναπνευστική δυσλειτουργία. Η οστεοπόρωση τύπου II



εμφανίζεται κυρίως σε άτομα μεγαλύτερα των 70 ετών. Θίγει κυρίως τα φλοιώδη οστά, και το συνηθέστερο επακόλουθό της είναι τα κατάγματα του ισχίου.

#### **4.Οστεοπορωτικά κατάγματα σπονδύλων**

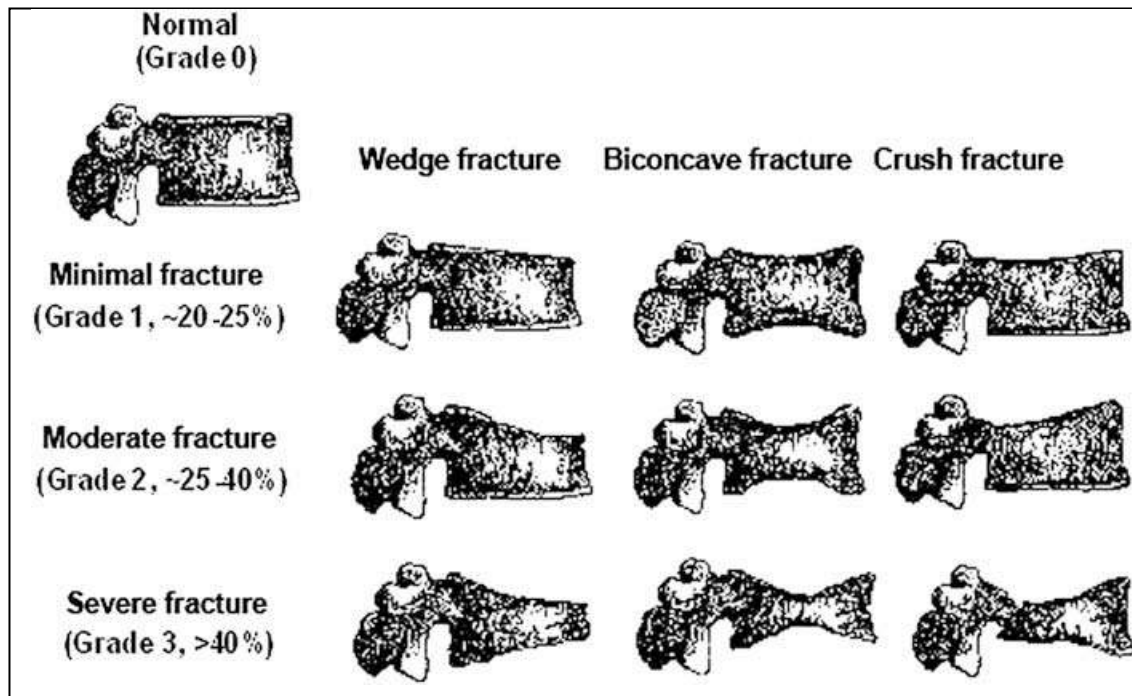
Τα οστεοπορωτικά κατάγματα των σπονδύλων είναι αρκετά συχνά, αλλά επειδή πολλές φορές δεν έχουν οξεία συμπτωματολογία, δεν ωθούν τον πάσχοντα να επισκεφθεί τον ιατρό τους, όπως αντίθετα συμβαίνει με τα κατάγματα του ισχίου ή της κερκίδας, τα οποία είναι τραυματικής αιτιολογίας. Σαν αποτέλεσμα, τα σπονδυλικά κατάγματα πολλές φορές μένουν αδιάγνωστα, ή είναι τυχαία ευρήματα σε απεικονίσεις (συνήθως απλές ακτινογραφίες) που γίνονται για άλλο σκοπό (27). Η ίδια μελέτη επισημαίνει ότι πολλές φορές τα κατάγματα αυτά δεν αναγνωρίζονται από τους ακτινοδιαγνώστες: στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Oschatz και συν. (28), όπως και οι Kim και συν. (29), οι οποίοι αποδίδουν το φαινόμενο αυτό στην απουσία συσχέτισης του κατάγματος με την αιτία προσέλευσης του ασθενούς, και πως οι ακτινοδιαγνώστες δεν το θεωρούν κλινικά σημαντικό ώστε να το αναφέρουν.



Οστεοπορωτικό κάταγμα Ο1 σπονδύλου

Ωστόσο, φαίνεται ότι οι ασθενείς με μορφολογικά κατάγματα έχουν χειρότερη ποιότητα ζωής συγκριτικά με άτομα ίδιας ηλικίας χωρίς ανάλογες αλλοιώσεις (30). Έχει υπολογιστεί πως πάνω από 10% των γυναικών άνω των 50 ετών έχουν τουλάχιστον ένα οστεοπορωτικό κάταγμα, και το ποσοστό αυτό αυξάνεται μαζί με την ηλικία (31). Έτσι, είναι απαραίτητο οι ακτινοδιαγνώστες να βρίσκονται σε αυξημένη εγρήγορση και να αναφέρουν τέτοιες αλλοιώσεις, ανεξάρτητα από το κλινικό ιστορικό του εξεταζόμενου.

Η εκτίμηση των σπονδύλων όσον αφορά την παρουσία οστεοπορωτικών αλλοιώσεων γίνεται με την ημιποσοτική μέθοδο του Genant (32). Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή, απεικονίζονται οι σπόνδυλοι από τον Θ4 μέχρι τον Ο4 με πλάγιες ακτινογραφίες ή με πλάγια σάρωση από μηχάνημα DXA και στη συνέχεια βαθμολογούνται ανάλογα με τη μορφολογία τους. Οι φυσιολογικοί σπόνδυλοι παίρνουν 0 βαθμούς. Σπόνδυλοι με απώλεια 20-25% του ύψους τους κατά το πρόσθιο ή το οπίσθιο τμήμα του σώματός τους ή με ήπια αμφίκοιλη διαμόρφωση παίρνουν 1 βαθμό (κάταγμα 1<sup>ου</sup> βαθμού). Αν οι αντίστοιχες αλλοιώσεις υπολογίζονται σε ποσοστό 25-40% τότε οι σπόνδυλοι παίρνουν 2 βαθμούς (κάταγμα 2<sup>ου</sup> βαθμού), ενώ αν η απώλεια ύψους ξεπερνά το 40% τότε οι βαθμοί είναι 3 (κάταγμα 3<sup>ου</sup> βαθμού). Κάθε ένας βαθμός έχει υπολογιστεί πως αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος για την επόμενη 3ετία κατά 5% (33). Επίσης, οι ασθενείς με σπονδύλους με κάταγμα 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> βαθμού έχουν αυξημένο κίνδυνο μελλοντικής ανάπτυξης νέου κατάγματος (34). Με τη μέθοδο αυτή, είναι επίσης δυνατή και η παρακολούθηση των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας για οστεοπόρωση.



Κατάταξη των σπονδύλων κατά Genant (από Grados et al., Radiographic methods for evaluating osteoporotic vertebral fractures, Joint Bone Spine 76 (2009) 241-247).

Τα οστεοπορωτικά κατάγματα στους σπονδύλους διακρίνονται στα τύπου I και τύπου II. Στην πρώτη περίπτωση, η οποία συναντάται συνήθως σε άτομα άνω των 70 ετών, η καθίζηση του σπονδύλου είναι απότομη και μπορεί να οφείλεται σε πτώση του ατόμου. Σαν αποτέλεσμα, υπάρχουν έντονα συμπτώματα ραχιαλγίας για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, τα οποία ελαττώνουν την ποιότητα ζωής του πάσχοντος. Στην περίπτωση κατάγματος/παραμόρφωσης τύπου II, η αλλοίωση ουσιαστικά είναι μια χρόνια απώλεια της φυσιολογικής μορφολογίας του σπονδύλου, η οποία οφείλεται σε σταδιακή καθίζηση ή σφηνοειδή παραμόρφωση του σπονδύλου. Οι παραμορφώσεις αυτές συνήθως πρωτοεμφανίζονται κατά τη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, όταν υπάρχει ταχεία απώλεια οστού. Το οστό στην περίοδο αυτή υφίσταται μικροκατάγματα, ωστόσο δημιουργεί πόρο και κάποιον αριθμό από τις οστεοδοκίδες που χάνει, κι έτσι η οστική πυκνότητα του συγκεκριμένου σπονδύλου μπορεί να είναι εντός των φυσιολογικών ορίων. Επίσης, επειδή η απώλεια και αναγέννηση του οστού είναι

βραδείες και δεν υπάρχει οξύ σύμβαμα, ο πάσχων μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματικός, ακόμα σε παρουσία πλήρους καθίζησης ή σφηνοειδούς παραμόρφωσης του σπονδύλου. Συνήθως ωστόσο, υπάρχουν ασαφή συμπτώματα ραχιαλγίας, τα οποία σταδιακά εξελίσσονται και μπορεί να προκαλέσουν αλλαγή της στάσης σώματος του πάσχοντος σε ανταλγική θέση, η οποία μπορεί να επιτείνει περαιτέρω τις διαταραχές στη μικροδοκίδωση των σπονδύλων. Εξάλλου, η κυφωτική διαμόρφωση της σπονδυλικής στήλης που ακολουθεί τις σφηνοειδείς παραμορφώσεις των σπονδύλων προκαλεί ποικίλα προβλήματα, μεταξύ των οποίων διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας, λόγω ελάττωσης του όγκου του θωρακικού κλωβού και κατ' επέκταση του πνεύμονα.

### **5. Κατάγματα ισχίου**

Τα κατάγματα του ισχίου είναι ένα από τα σημαντικότερα και πιο συχνά προβλήματα των ηλικιωμένων ασθενών. Σχεδόν πάντα οφείλονται σε πτώσεις των ασθενών, οι οποίες γίνονται με χαμηλή ταχύτητα και καταλήγουν σε κάταγμα του αυχένα του μηριαίου οστού. Το επακόλουθο κάταγμα απαιτεί πάντα χειρουργική επέμβαση, καθ' ότι έχει φανεί πως η συντηρητική αντιμετώπιση με κλινοστατισμό και έλξεις έχει πολύ αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών όπως λοιμώξεις, πνευμονική εμβολή και ανάπτυξη κατακλίσεων (35). Βέβαια, και η χειρουργική θεραπεία δεν είναι ελεύθερη ανάλογων επιπλοκών, αλλά εμφανίζονται σε μικρότερο, αλλά και πάλι πολύ σημαντικό ποσοστό. Οι Miyamoto και συν. (36) υπολόγισαν ότι η μετεγχειρητική θνητότητα μετά από κάταγμα ισχίου σε περίοδο ενός έτους κυμαίνεται μεταξύ 14-36%. Επίσης, σύμφωνα με τα επίσημα στατιστικά των ΗΠΑ, τα κατάγματα ισχίου είναι η κάκωση με το μεγαλύτερο οικονομικό κόστος για το σύστημα υγείας, και βρίσκεται στην 18<sup>η</sup> θέση συνολικά, με συνολική επίπτωση για το 2011 316.000 περιπτώσεις και με συνολικό

κόστος 4,8 δισεκατομμύρια δολάρια για το ίδιο έτος (37). Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι και σε νεότερες ηλικίες τα κατάγματα ισχίου είναι σχετικά συχνά, και πως σημαντικός παράγοντας ανάπτυξης κατάγματος σε μικρή (<65 ετών) ηλικία είναι το κάπνισμα (38). Υπολογίζεται ότι το έτος 2050 ο απόλυτος αριθμός καταγμάτων ισχίου σε παγκόσμιο επίπεδο θα έχει τετραπλασιαστεί συγκριτικά με το 1990 και θα ξεπεράσει τα 6 εκατομμύρια ετησίως. Η πρόβλεψη αυτή αποδίδεται, μεταξύ άλλων, στην αύξηση του μέσου όρου ηλικίας και άρα του αριθμού των ηλικιωμένων, αλλά και στη χειρότερη αναμενόμενη φυσική κατάσταση του πληθυσμού (39).

## **6. Δευτεροπαθής οστεοπόρωση**

Εκτός από την πρωτοπαθή οστεοπόρωση, υπάρχει και η δευτεροπαθής οστεοπόρωση, στην οποία το κυρίαρχο αίτιο είναι κάποιος από τους παράγοντες κινδύνου που αναφέρθηκαν.

Συχνότερο αίτιο δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης είναι η συστηματική λήψη κορτικοστεροειδών. Οι ουσίες αυτές δρουν με ποικίλους τρόπους στον οστικό μεταβολισμό. Συγκεκριμένα, φαίνεται πως ελαττώνουν τα επίπεδα του IGF-I, με αποτέλεσμα την αναστολή της λειτουργίας των οστεοβλαστών, αναστέλλουν τη σύνθεση νέων ινών κολλαγόνου, προάγουν την παραγωγή RANKL εις βάρος της OPG, καταστέλλουν την παραγωγή οιστρογόνων και άλλων ορμονών του φύλου, προκαλούν ελάττωση της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου και αυξάνουν την αποβολή ασβεστίου από τα ούρα. Τελικό αποτέλεσμα όλων αυτών των διεργασιών είναι η ελάττωση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας και ήπια αύξηση της οστεοκλαστικής, διαταραχές που οδηγούν σε σημαντική απώλεια σπογγώδους οστού και σπονδυλικά κατάγματα. Οι διαταραχές αυτές είναι πιο έντονες σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος κορτικοστεροειδή με χρονικά διαλείμματα, γιατί φαίνεται πως το πρώτο

χρονικό διάστημα μετά την έναρξη της θεραπείας η απώλεια της οστικής μάζας έχει μεγαλύτερο ρυθμό. Εκτός από οστεοπόρωση, τα κορτικοστεροειδή προδιαθέτουν και σε άσηπτη νέκρωση των οστών, ιδία στην περιοχή του ισχίου (40).

Άλλες ενδοκρινολογικές διαταραχές που μπορεί να προκαλέσουν οστεοπόρωση περιλαμβάνουν: α) τον υπερθυρεοειδισμό, ο οποίος προκαλεί αύξηση της δραστηριότητας τόσο των οστεοβλαστών όσο και των οστεοκλαστών, η οποία τελικά αποβαίνει εις βάρος της οστικής μάζας, β) τον υπερπαραθυρεοειδισμό, δηλαδή τα αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης, αφού όπως αναφέρθηκε η ορμόνη αυτή ενεργοποιεί τις οστεοκλάστες και προάγει την απορρόφηση ασβεστίου από τα οστά, γ) τον υπογοναδισμό, λόγω ελαττωμένης παραγωγής ορμονών του φύλου (οιστρογόνων και τεστοστερόνης) και δ) τη μεγαλακρία (αυξημένη παραγωγή αυξητικής ορμόνης), στην οποία συμβαίνει το παράδοξο να υπάρχει υπερτροφία του φλοιώδους ιστού, αλλά μειωμένη οστική αντοχή (40).

Διαταραχές εντερικής απορρόφησης όπως η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn είναι συχνά αίτια οστεοπόρωσης, εξαιτίας της ελαττωμένης απορρόφησης ασβεστίου και άλλων θρεπτικών ουσιών, καθώς και εξαιτίας των από του στόματος κορτικοστεροειδών που είναι η συνηθέστερη θεραπευτική αγωγή. Με παρόμοιο μηχανισμό φαίνεται πως δρα και η νευρική ανορεξία. Άλλες ομάδες ασθενών οι οποίες εμφανίζουν συχνά οστεοπόρωση είναι: οι ηπατοπαθείς, πιθανά λόγω διαταραχών στο μεταβολισμό της βιταμίνης D· οι νεφροπαθείς, επίσης λόγω διαταραχών στο μεταβολισμό της βιταμίνης D αλλά και λόγω της ουραιμίας και των διαταραχών στα επίπεδα ασβεστίου· οι πάσχοντες από νευρομυϊκές παθήσεις και οι παραπληγικοί, λόγω ελαττωμένης φυσικής άσκησης· οι πάσχοντες από ρευματολογικά νοσήματα, λόγω της λήψης κορτικοστεροειδών και της φύσης των ασθενειών (αυξημένα επίπεδα IL-1, IL-6, TNF-α και άλλων φλεγμονωδών παραγόντων)· τέλος, όσοι λαμβάνουν χρόνια

ορισμένες φαρμακευτικές ουσίες, όπως η ηπαρίνη ή διάφορα αντικαρκινικά φάρμακα (40).

## 7. Προληπτικός εντοπισμός της οστεοπόρωσης

Με βάση το μεγάλο επιπολασμό της οστεοπόρωσης και τις σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές συνέπειες των καταγμάτων στους ασθενείς αυτούς, η International Society for Clinical Densitometry (ISCD) προτείνει προληπτικό έλεγχο με απορροφησιομετρία διπλής ενέργειας (DXA) στις παρακάτω ομάδες πληθυσμού (41):

- Γυναίκες μεγαλύτερες των 65 ετών
- Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες κάτω των 65 ετών με παράγοντες κινδύνου για κάταγμα
- Γυναίκες στη διάρκεια της προεμμηνοπαυσιακής περιόδου με κλινικούς παράγοντες κινδύνου για κάταγμα, όπως χαμηλό σωματικό βάρος, ιστορικό κατάγματος ή λήψη φαρμακευτικής αγωγής υψηλού κινδύνου
- Άνδρες μεγαλύτερους των 70 ετών
- Άνδρες κάτω των 70 ετών με παράγοντες κινδύνου για κάταγμα
- Ενήλικες με κάταγμα χαμηλής ενέργειας
- Ενήλικες που πάσχουν από νόσους ή λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή που συνδυάζονται με απώλεια οστικής μάζας ή χαμηλή οστική μάζα
- Άτομα που λαμβάνουν θεραπεία για χαμηλή οστική μάζα για παρακολούθηση της θεραπείας

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 – ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΜΕΤΡΙΑ

### 1. Εισαγωγή

Όπως αναφέρθηκε, η οστική αντοχή σχετίζεται τόσο με την ποσότητα του οστού σε ασβέστιο όσο και με τη μικροαρχιτεκτονική των οστικών δοκίδων. Για λόγους πρακτικούς, είναι απαραίτητο να υπάρχει μια αξιόπιστη και σχετικά εύκολη μέθοδος για την εκτίμηση της οστικής αντοχής, βάσει της οποίας, αν είναι δυνατόν, να μπορεί να εκτιμηθεί ο κίνδυνος κατάγματος. Η κύρια μέθοδος μέτρησης της οστικής μάζας είναι η απορροφησιμετρία διπλής ενέργειας (dual-energy absorptiometry, DXA), ενώ άλλες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη είναι η ποσοτική υπερηχογραφία στην πτέρνα (quantitative ultrasound, QUS), η ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (quantitative computed tomography, QCT) και η περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (peripheral quantitative computed tomography, pQCT). Σε ερευνητικό επίπεδο, έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης η μαγνητική τομογραφία και η υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας, οι οποίες όμως λόγω διαθεσιμότητας και κόστους δεν έχουν περάσει στην κλινική πράξη.

### 2. Απορροφησιμετρία Διπλής Ενέργειας (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry, DXA)

Η DXA σαν μέθοδος βασίζεται στη διαφορετική απορρόφηση φωτονίων ακτινοβολίας X με διαφορετική ενέργεια (διαφορετικό KVp) από τους διαφορετικούς ιστούς. Η εξέταση πραγματοποιείται με τον εξεταζόμενο σε ύπτια θέση, με την ακτινοβολία να τον διαπερνά σε κατακόρυφο επίπεδο, εγκάρσιο με τον επιμήκη άξονα του σώματος. Η ακτινοβολία που χρησιμοποιείται αποτελείται από φωτόνια ενέργειας 40 KeV και 70 KeV. Από αυτά, τα πρώτα απορροφώνται πλήρως από το οστό, ενώ τα δεύτερα μόνο εν μέρει, και από τη διαφορά αυτή το μηχάνημα μπορεί να υπολογίσει την περιεκτικότητα της υπό εξέταση περιοχής σε οστό (ασβέστιο) και να την εκφράσει



σε  $\text{g/cm}^2$  (42). Ωστόσο, το σώμα πρακτικά αποτελείται από τρεις διαφορετικούς ιστούς, ήτοι οστό, μύες και λίπος, και το γεγονός αυτό προκαλεί την ανάγκη για συμβιβασμό (43). Επίσης, επειδή η μέθοδος είναι προβολική, άρα διδιάστατη, οποιοσδήποτε ιστός περιλαμβάνεται στην περιοχή σάρωσης υπολογίζεται στη μέτρηση και μπορεί να αποτελέσει πηγή τεχνικών σφαλμάτων. Παρά τα αντικειμενικά αυτά προβλήματα, έχει βρεθεί πως τα αποτελέσματα της DXA αποτελούν σημαντικό κριτήριο για εντόπιση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων, και αυτό έχει αποδειχθεί σε πολλαπλές, μεγάλες και μακροχρόνιες μελέτες (44, 45).

Για την κατάταξη των μελετούμενων ατόμων, γίνεται εντοπισμός των μετρήσεών τους σε καμπύλες οι οποίες έχουν δημιουργηθεί από δημογραφικές μελέτες σε άτομα ηλικίας με βάση δεδομένα από άτομα ηλικίας 20-29 ετών, τα οποία ανήκουν στο ίδιο φύλο και στην ίδια φυλή. Ο λόγος επιλογής της ηλικίας αυτής είναι γιατί τότε οι άνθρωποι βρίσκονται στη μέγιστη οστική μάζα, όπως αναφέρθηκε. Με βάση τις δημογραφικές μελέτες, σχηματίζεται μια κανονική καμπύλη, και ανάλογα με τον αριθμό των τυπικών αποκλίσεων (standard deviation) κατά τις οποίες διαφέρει το άτομο από τη μέση τιμή της καμπύλης, γίνεται και η κατάταξή του. Ο αριθμός αυτός των τυπικών αποκλίσεων αποκαλείται T-score. Σε περίπτωση που οι καμπύλες έχουν ληφθεί από άτομα *ίδιας* ηλικίας, φύλου και φυλής σε σχέση με τον εξεταζόμενο, τότε το αντίστοιχο μέγεθος λέγεται Z-score.

Σύμφωνα με τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), όσοι άνθρωποι έχουν T-score μέχρι και  $-1,0$ , δηλ. βρίσκονται μέχρι και μια τυπική απόκλιση χαμηλότερα από τη μέση τιμή νέων ατόμων ίδιου φύλου και φυλής, έχουν οστική πυκνότητα εντός των φυσιολογικών ορίων. Οι άνθρωποι με T-score  $<-1,0$  και με T-score  $>-2,5$  θεωρείται πως έχουν χαμηλή οστική πυκνότητα, ή αλλιώς οστεοπενία. Τέλος, οι άνθρωποι με T-score  $\leq -2,5$  θεωρείται πως πάσχουν από οστεοπόρωση, και πως ο κίνδυνός τους για κατάγματα χαμηλής ενέργειας είναι σημαντικά αυξημένος.

Ίδια κριτήρια χρησιμοποιεί και η International Society for Osteoporosis (ISCD) στις πιο πρόσφατες οδηγίες της (41). Τα κριτήρια αυτά ισχύουν για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καθώς και για άνδρες ηλικίας άνω των 50 ετών. Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καθώς και στα παιδιά, η εκτίμηση της οστικής πυκνότητας γίνεται με βάση το Z-score. Έτσι, τα άτομα με Z-score  $> -2,0$  θεωρείται πως έχουν οστική πυκνότητα εντός των φυσιολογικών ορίων για την ηλικία τους, ενώ αν Z-score  $\leq -2,0$  θεωρείται πως έχουν χαμηλή οστική πυκνότητα. Ο όρος οστεοπόρωση καλύτερα να αποφεύγεται στις περιπτώσεις αυτές (41).

Οι μετρήσεις της DXA αφορούν συνήθως το ισχίο και τους ανώτερους 4 σπονδύλους της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (O1-O4): κάθε μέτρηση αφορά κατά κύριο λόγο τη συγκεκριμένη περιοχή, χωρίς να μπορεί να γενικευθεί για την κατάσταση όλου του σκελετού, δηλ. οι μετρήσεις της ΟΜΣΣ δεν υποδεικνύουν απαραίτητα την κατάσταση του ισχίου και το αντίστροφο. Γενικά συστήνεται να διενεργούνται μετρήσεις και στις δύο περιοχές, και η κατάταξη να γίνεται με βάση τη χειρότερη. Ειδικότερα, η μέτρηση στην ΟΜΣΣ θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει καλύτερα την κατάσταση του σπογγώδους οστού, αφού οι σπόνδυλοι αποτελούνται κατά 66% περίπου από αυτό, ενώ η μέτρηση στον αυχένα του μηριαίου οστού και στο ολικό ισχίο αναδεικνύει καλύτερα την κατάσταση του φλοιώδους οστού, αφού η περιοχή έχει κατά προσέγγιση 75% φλοιώδες οστό.

Πέρα από τη σημαντική ικανότητα της μεθόδου στην πρόβλεψη καταγμάτων, σημαντικό πλεονέκτημα της DXA αποτελεί η πολύ καλή δυνατότητα αναπαραγωγής (reproducibility) των μετρήσεών της, κάτι που την καθιστά μέθοδο εκλογής για παρακολούθηση των ασθενών κατά το πέρασμα του χρόνου και κατά τη διάρκεια θεραπευτικής αγωγής. Λοιπά πλεονεκτήματα είναι η μικρή ποσότητα ιοντίζουσας ακτινοβολίας που απαιτείται, και πλέον, η ευρεία διαθεσιμότητά της σαν μέθοδος. Σημαντικό στοιχείο επίσης αποτελεί πως ο χαρακτηρισμός ενός ανθρώπου ως

«φυσιολογικό», «οστεοπενικό» ή «οστεοπορωτικό» από τον ΠΟΥ περιλαμβάνει οπωσδήποτε τη μέτρηση DXA.

Όπως αναφέρθηκε, η μέθοδος πάσχει από συγκεκριμένα μειονεκτήματα, το σημαντικότερο των οποίων αφορά την επιπροβολή ιστών στη μετρούμενη περιοχή. Έτσι, π.χ., ασθενείς με ενδοπροθέσεις ή έντονες επασβεστώσεις στην κοιλιακή αορτή, καθώς και αυτοί με ευμεγέθη οστεόφυτα ή σκληρυντικές αλλοιώσεις στα οστά συχνά έχουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Σε περιπτώσεις αυτές, γίνεται συνεκτίμηση των πιθανών σφαλμάτων και μπορεί να προταθεί συμπληρωματικός έλεγχος με πιο εξελιγμένες τεχνικές. Ελάττωμα της DXA αποτελεί επίσης το γεγονός ότι τα μηχανήματα των διαφόρων κατασκευαστών δεν έχουν πάντα συγκρίσιμες μετρήσεις, γιατί έχουν ρυθμιστεί με βάση διαφορετικό phantom ή γιατί η βάση δεδομένων που χρησιμοποιούν για τον υπολογισμό των T-score και Z-score είναι διαφορετικές. Για το λόγο αυτό προτιμάται η παρακολούθηση σε βάθος χρόνου να πραγματοποιείται πάντα στο ίδιο μηχάνημα. Αν και έχουν γίνει προσπάθειες για μετατροπή των μετρήσεων του ενός κατασκευαστή στις μετρήσεις του άλλου, μέχρι στιγμής δεν έχουν φέρει ικανοποιητικά αποτελέσματα (46-48).

Αν και οι χαμηλές τιμές της DXA από μόνες τους θεωρούνται προδιαθεσικός παράγοντας για ανάπτυξη οστεοπορωτικών καταγμάτων, ο πλέον σύγχρονος υπολογισμός της πιθανότητας ανάπτυξης κατάγματος στην επόμενη δεκαετία γίνεται με τη μέθοδο FRAX, ένα εργαλείο που αναπτύχθηκε πρόσφατα από τον ΠΟΥ και το Πανεπιστήμιο του Sheffield. Η μέθοδος υπολογίζει την πιθανότητα με βάση την οστική πυκνότητα στο ισχίο, την ηλικία, το φύλο, το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κατάγματος, τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, τη χρήση καπνού, κορτικοστεροειδών ή αλκοόλ, και την παρουσία ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης, και είναι διαθέσιμη μέσω του διαδικτύου σε όλες τις χώρες (49).

### 3. Ποσοτική Υπερηχοτομογραφία (Quantitative Ultrasound)

Η δεύτερη κυριότερη μέθοδος μέτρησης της ποιότητας των οστών είναι η ποσοτική υπερηχοτομογραφία (Quantitative Ultrasound, QUS). Η μέθοδος βασίζεται στους υπερήχους, και στις ιδιότητες και τις μεταβολές αυτών καθώς περνούν μέσα από τους ιστούς. Οι υπέρηχοι που χρησιμοποιούνται είναι συνήθως χαμηλότερης συχνότητας από αυτούς των διαγνωστικών υπερήχων, και συγκεκριμένα της τάξης των 0,2-0,6 MHz, έναντι 4-14MHz. Τα μεγέθη που μετρώνται και που έχουν βρεθεί πως μπορούν να δώσουν αξιόπιστα στοιχεία για την οστική αντοχή, την πιθανότητα μελλοντικού κατάγματος αλλά και τη μικροαρχιτεκτονική είναι η ταχύτητα του ήχου (speed of sound, SOS) και η εξασθένηση της δέσμης των υπερήχων (broadband ultrasound attenuation, BUA) καθώς αυτοί διασχίζουν το οστό. Ανάλογα με τη συσκευή, οι μετρήσεις μπορούν να γίνουν στην πτέρνα, στην κερκίδα, στην κνήμη και στις φάλαγγες. Γενικώς, προτιμάται οι μετρήσεις να γίνονται στην πτέρνα, η οποία έχει υψηλό ποσοστό σπογγώδους οστού (95%), είναι εύκολα προσπελάσιμη και έχει πλάγιες επιφάνειες που είναι επίπεδες και μεγάλες, κάτι που ελαττώνει το περιθώριο σφάλματος λόγω κακής τοποθέτησης. Επίσης, γενικά θεωρείται πως οι μετρήσεις στην πτέρνα είναι σημαντικά πιο αξιόπιστες από τις άλλες περιοχές, αν και μία πρόσφατη μελέτη (50) έδειξε πως ο συνδυασμός των μετρήσεων SOS στην κνήμη και στην κερκίδα μπορεί αξιόπιστα να προβλέψει μελλοντικά κατάγματα σε γυναίκες, ανεξάρτητα μάλιστα από κλινικούς παράγοντες κινδύνου ή οστική πυκνότητα, όπως αυτή μετράται με DXA.

Σημαντικά πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι πως η συσκευή είναι φορητή, έχει σημαντικά μικρότερο κόστος αγοράς συγκριτικά με τα μηχανήματα DXA ή τους υπολογιστικούς τομογράφους και δεν χρησιμοποιεί ιοντίζουσα ακτινοβολία. Η μέτρηση γίνεται εύκολα, διαρκεί λίγη ώρα και μπορεί να δώσει αξιόπιστα αποτελέσματα τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά, νεογνά και πρόωρα βρέφη. Το

σημαντικότερο ωστόσο ίσως πλεονέκτημα είναι πως οι μετρήσεις στην πτέρνα θεωρούνται εξίσου αξιόπιστες με αυτές της DXA όσον αφορά την πρόβλεψη καταγμάτων σε όλες τις περιοχές του σώματος στις γυναίκες, ανεξάρτητα μάλιστα από τις μετρήσεις της DXA (51, 52). Με βάση αυτό, η ISCD έχει προτείνει πως, σε περίπτωση που δεν υπάρχει διαθέσιμη συσκευή DXA, αν οι μετρήσεις ενός ατόμου είναι χαμηλές, και η πιθανότητα κατάγματος, σε συνδυασμό με κλινικούς προδιαθεσικούς παράγοντες, σημαντικά υψηλή, μπορεί να δοθεί φαρμακευτική αγωγή με βάση μόνο τις μετρήσεις της QUS (41). Πρόσφατα δε, μία μελέτη έδειξε πως σε γυναίκες, η προσθήκη της μέτρησης BUA στην πτέρνα στη μέτρηση DXA στον αυχένα του μηριαίου οστού μπορεί να βελτιώσει την προβλεπτική ικανότητα της τελευταίας όσον αφορά μελλοντικά κατάγματα (53).

Η μέθοδος έχει και συγκεκριμένα μειονεκτήματα, τα οποία την καθιστούν δεύτερη επιλογή μετά τη DXA. Πρώτα από όλα, οι κατασκευαστές των συσκευών χρησιμοποιούν διαφορετικές τεχνικές για να μετρήσουν τα SOS και BUA, και ως αποτέλεσμα τα αποτελέσματα από μηχανήματα διαφορετικών εταιρειών είναι μεταξύ τους ουσιαστικά μη συγκρίσιμα. Επίσης, έχει βρεθεί πως η μέθοδος δεν είναι αξιόπιστη ώστε να μπορεί να υπάρχει ικανοποιητικό follow-up των οστεοπορωτικών ατόμων μετά την έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας, ακόμα και με το ίδιο μηχάνημα. Ωστόσο, φαίνεται πως μπορεί να γίνει ικανοποιητικό follow-up των ασθενών που ξεκινούν άσκηση ως μέθοδο ενίσχυσης της οστικής αντοχής (54). Εξάλλου, οι τιμές T-score των συσκευών QUS δεν αντιστοιχούν σε T-score DXA, με βάση τις οποίες κατατάσσονται οι εξεταζόμενοι κατά τον ΠΟΥ, όπως αναφέρθηκε, αλλά προέρχονται από διαφορετικά φυσικά μεγέθη και διαφορετικές βάσεις δεδομένων. Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι, αν και οι διαφορές των T-score σε DXA και QUS είναι συχνές, αυτό δεν αποτελεί στοιχείο μεθοδολογικού σφάλματος, αλλά μελέτης διαφορετικών ιδιοτήτων των οστών,

και πως η ικανότητα του QUS να προβλέπει κατάγματα είναι εφάμιλλη της DXA, όπως έχουν δείξει μεγάλες και μακροχρόνιες μελέτες.

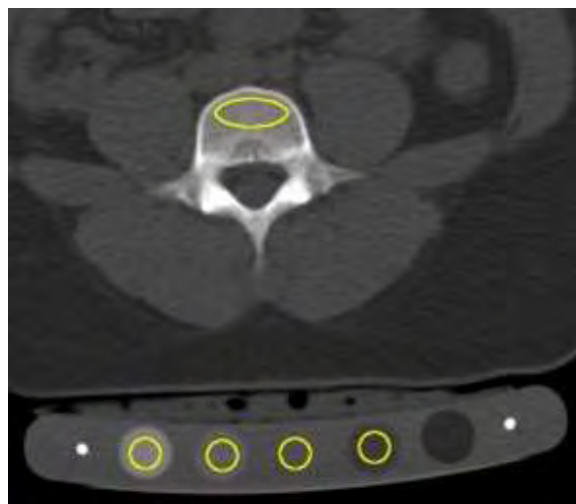
Σαν συμπέρασμα, ο ρόλος του QUS στην τρέχουσα κλινική πράξη καλό είναι να περιορίζεται στους ανθρώπους εκείνους που δεν έχουν πρόσβαση στη DXA, αν και η ικανότητα πρόβλεψης καταγμάτων είναι παρόμοια και με τις δύο μεθόδους.

#### **4. Ποσοτική Υπολογιστική Τομογραφία (Quantitative Computed Tomography)**

Η ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (Quantitative Computed Tomography, QCT) είναι μια ειδική εφαρμογή της υπολογιστικής τομογραφίας (ΥΤ) με εφαρμογή στη μέτρηση της οστικής μάζας. Η ΥΤ χρησιμοποιεί την ακτινοβολία Χ και παράγει εικόνες που βασίζονται στη διαφορετική απορρόφηση της ακτινοβολίας από τους ιστούς από τους οποίους διέρχεται, μέσω πολύπλοκων μαθηματικών υπολογισμών. Ανάλογα με την απορρόφηση, κάθε σημείο της εικόνας εμφανίζει ξεχωριστή τιμή, η οποία εκφράζεται σε μονάδες Hounsfield. Η QCT βασίζεται στη μετατροπή των μονάδων Hounsfield σε οστική πυκνότητα, η οποία επιτυγχάνεται με τη βοήθεια ειδικών phantoms τα οποία σαρώνονται μαζί με τον εξεταζόμενο. Τα phantoms αυτά περιέχουν διαφορετικές συγκεντρώσεις υλικού το οποίο έχει παρόμοια χαρακτηριστικά απορρόφησης με το οστό. Έτσι, από το phantom δημιουργούνται καμπύλες απορρόφησης, στις οποίες μετά υπολογίζεται η οστική πυκνότητα του μελετούμενου οστού με τη βοήθεια ειδικού λογισμικού και εκφράζεται σε  $\text{mg}/\text{cm}^3$  (55). Ορισμένοι μελετητές έχουν παρακάμψει τη χρήση εξωτερικών phantoms αντικαθιστώντας τα με τους παρασπονδυλικούς μυς και το οπισθοπεριτοναϊκό λίπος, με αρκετά ικανοποιητική ακρίβεια (56, 57). Με τον τρόπο αυτό η μέθοδος μπορεί να γίνει πολύ πιο διαθέσιμη, αφού πλέον δεν απαιτείται η αγορά και η τοποθέτηση των phantom για τη διενέργεια της εξέτασης.

Η μέθοδος συνήθως εφαρμόζεται στη σπονδυλική στήλη, είτε με τη λήψη 2D τομών πάχους 8-10 χιλ. στη μεσότητα των σπονδύλων (συνήθως O1-O3), είτε με τη πραγματοποίηση ελικοειδούς σάρωσης και λήψης τρισδιάστατων δεδομένων, από τα οποία μπορούν να γίνουν ανασυνθέσεις σε όλα τα επίπεδα. Στη συνέχεια, τοποθετούνται περιοχές ενδιαφέροντος (regions-of-interest, ROIs) στο σπογγώδες τμήμα του σώματος των σπονδύλων, είτε ωοειδούς σχήματος, είτε σε σχήμα Pacman, αποφεύγοντας την περιοχή της βασικοσπονδυλικής φλέβας. Οι μετρήσεις που λαμβάνονται είναι ακριβείς και έχουν μεγάλη επαναληψιμότητα (reproducibility).

Στην περίπτωση της 2D τεχνικής, η ακτινοβολία που λαμβάνει ο εξεταζόμενος είναι της τάξης των 60  $\mu\text{Sv}$ , που είναι πολύ μικρότερη συγκριτικά με άλλες μεθόδους, π.χ. της προσθιοπίσθιας και πλάγιας ακτινογραφίας ΟΜΣΣ, η οποία έχει δόση 1000  $\mu\text{Sv}$ , δεδομένων μάλιστα και των πολύ καλύτερων συμπερασμάτων που μπορούν να εξαχθούν για τη μελέτη της οστικής αντοχής. Η δόση στην περίπτωση της ελικοειδούς σάρωσης σε 2 σπονδύλους, η δόση αγγίζει τα 1500  $\mu\text{Sv}$ . Ενδεικτικά, αναφέρεται πως η δόση σε μια εξέταση DXA είναι της τάξης των 5-20  $\mu\text{Sv}$  (55).



Εικόνα ανάλυσης εικόνας στην QCT. Στο κάτω τμήμα διακρίνεται το phantom με τις περιοχές μέτρησης για τη δημιουργία της πρότυπης καμπύλης και στο ανώτερο το ROI στο σπόνδυλο του εξεταζόμενου

Αντίθετα με τη DXA και τη χρήση του T-score, στην QCT είθισται η κατάταξη να γίνεται με απόλυτους αριθμούς: συγκεκριμένα, μια μέτρηση  $<80 \text{ mg/cm}^3$  θεωρείται ενδεικτική οστεοπόρωσης, μια μέτρηση  $80\text{-}120 \text{ mg/cm}^3$  ενδεικτική οστεοπενίας και μια μέτρηση  $>120 \text{ mg/cm}^3$  εντός των φυσιολογικών ορίων (15, 55). Οι τιμές T-score της DXA και της QCT δεν θεωρούνται ισοδύναμες, και θεωρείται ότι η τιμή T-score -2,5 της DXA αντιστοιχεί σε τιμή T-score -3,1 ως -3,8 στην QCT (41).

Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της μεθόδου σε σχέση με τη μέθοδο αναφοράς μέτρησης οστικής πυκνότητας (DXA) αποτελεί πως η QCT μελετά ακριβώς το σπογγώδες οστό των σπονδύλων και δεν επηρεάζεται από τους υπερκείμενους ιστούς. Έχει βρεθεί πως η ικανότητα της για πρόβλεψη μελλοντικών καταγμάτων είναι ανώτερη από αυτή της DXA (58). Επίσης έχει βρεθεί πως πολλές φορές η DXA έχει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σε ασθενείς με κατάγματα, ενώ αντίθετα η QCT στους ασθενείς αυτούς υπολογίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια την κατάσταση των σπονδύλων (58-60).

Μειονεκτήματα της μεθόδου αποτελούν κυρίως το σημαντικό φορτίο ακτινοβολίας το οποίο δέχονται οι εξεταζόμενοι, αλλά και η μικρή διαθεσιμότητα και το σχετικά αυξημένο κόστος της μεθόδου. Πρόσφατα ωστόσο, γίνεται προσπάθεια να χρησιμοποιηθούν δεδομένα από υπολογιστικές τομογραφίες που πραγματοποιούνται για διαγνωστικούς σκοπούς ώστε να υπάρξει εκτίμηση της οστικής πυκνότητας (61, 62). Φυσικά, απαιτείται τόσο επιπλέον χρόνος για την επεξεργασία των δεδομένων, όσο και ενημέρωση και κινητοποίηση των ακτινοδιαγνοστών για την αναφορά των αποτελεσμάτων.

Μια πρόσφατη μέθοδος ανάλυσης των δεδομένων της QCT αποτελεί η finite element analysis (FEA). Η μέθοδος αυτή, η οποία απαιτεί τη χρήση εξειδικευμένου λογισμικού, χρησιμοποιεί τα δεδομένα της QCT ώστε να δημιουργήσει ένα μοντέλο του υπό μελέτη οστού, ενσωματώνοντας γεωμετρικά και οστεοπυκνομετρικά



δεδομένα. Το μοντέλο αυτό θεωρεί ότι το οστό αποτελείται από διακριτές μικρομονάδες (finite elements), οι οποίες έχουν συγκεκριμένες ιδιότητες αντοχής. Έτσι, υπολογίζεται αθροιστικά το σύνολο της αντοχής των μικρομονάδων, και με τον τρόπο αυτό είναι δυνατός ο υπολογισμός του ορίου θραύσης του οστού μετά από πίεση, το οποίο αν ξεπεραστεί προκαλείται κάταγμα. Με τη FEA, μπορεί να μελετηθεί η αντοχή του οστού *in vivo* και, με τον τρόπο αυτό, να παρακολουθείται η ανταπόκρισή του σε φαρμακευτική αγωγή. Ωστόσο, η FEA επί του παρόντος βρίσκει εφαρμογή μόνο σε ερευνητικά πρωτόκολλα, και απαιτείται περαιτέρω εξάπλωσή της και συλλογή δεδομένων από μεγάλους πληθυσμούς πριν αρχίσει να χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη (63).

Μια ξεχωριστή εφαρμογή της ποσοτικής υπολογιστικής τομογραφίας είναι η περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (peripheral quantitative computed tomography, pQCT), η οποία διενεργείται με ειδικό μηχάνημα στην κερκίδα ή στην κνήμη. Το μηχάνημα αυτό λαμβάνει εικόνες υψηλής ευκρίνειας από συγκεκριμένες περιοχές του οστού με τη μέθοδο της υπολογιστικής τομογραφίας και στη συνέχεια μπορεί να υπολογίσει με μεγάλη ακρίβεια και επαναληψιμότητα την περιεκτικότητα τόσο του φλοιώδους όσο και του σπογγώδους οστού σε υδροξυαπατίτη. Εικόνες λαμβάνονται τόσο στην περιοχή της επίφυσης, όπου κυριαρχεί το σπογγώδες οστό, όσο και στο κέντρο της διάφυσης, όπου κυριαρχεί το φλοιώδες οστό. Επειδή η περιοχή στην οποία διενεργείται η μέτρηση δεν περιλαμβάνει ακτινοευσταστά όργανα, η ενεργός δόση ακτινοβολίας που λαμβάνει ο εξεταζόμενος είναι πολύ χαμηλή (30 $\mu$ Sv ανά τομή), γεγονός που καθιστά τη μέθοδο ιδανική για νεαρά άτομα και παιδιά. Κύριο μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η μικρή διαθεσιμότητα της συσκευής και το αναλογικά μεγάλο κόστος της (55).

## 5. Μαγνητικός Συντονισμός (Magnetic Resonance)

Τις τελευταίες δεκαετίες, η απεικόνιση με τη χρήση μαγνητικού συντονισμού (magnetic resonance, MR) έχει βρεθεί πως μπορεί να προσφέρει πολλές πληροφορίες σχετικά με τη δομή και τη σύσταση των οστών. Μεγάλο πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η απουσία ιοντίζουσας ακτινοβολίας, ενώ μειονεκτήματα είναι οι αυξημένες απαιτήσεις σε υλικά (hardware) και ειδικό λογισμικό (software), το αυξημένο κόστος και η ελαττωμένη διαθεσιμότητα. Οι μελέτες που έχουν δημοσιευθεί μέχρι του παρόντος αξιοποιούν κυρίως τέσσερις εφαρμογές του μαγνητικού συντονισμού, και συγκεκριμένα τη φασματοσκοπία με MR (MR spectroscopy, MRS), τον υπολογισμό των χρόνων χαλάρωσης (MR relaxometry), την απεικόνιση υψηλής διακριτικότητας (HR-MRI) και τη μελέτη διάχυσης (DW-MRI) (64). Λιγότερες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί με την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικού σκιαγραφικού μέσου και δυναμική απεικόνιση (dynamic-contrast-enhanced MRI, DCE-MRI), ή με τη χρήση ειδικών ακολουθιών in/out-of-phase. Οι περισσότερες μελέτες αφορούν τους οσφυϊκούς σπονδύλους, ενώ λιγότερες έχουν γίνει στο ισχίο και στην πτέρνα. Συσχέτιση της απεικόνισης γίνεται συνήθως με τα αποτελέσματα από DXA, ενώ κάποιες έχουν συγκρίνει τα αποτελέσματα με QCT .

Κοινό αποτέλεσμα των μελετών είναι ότι τα οστά τα οποία εμφανίζουν χαμηλότερες τιμές στη DXA και στη QCT εμφανίζουν παράλληλα αυξημένο ποσοστό ωχρού (λιπώδους) μυελού έναντι ερυθρού μυελού, όπως εξάλλου αναφέρθηκε προηγούμενα πως συμβαίνει στην οστεοπόρωση. Το φαινόμενο αυτό αποδεικνύεται με τη χρήση MRS, η οποία είναι μια ειδική τεχνική που επιτρέπει τη βιοχημική ανάλυση και ποσοτικοποίηση των συστατικών που εντοπίζονται στην υπό μελέτη περιοχή (65, 66). Επίσης, η μετατροπή του ερυθρού σε ωχρό μυελό φαίνεται να συνοδεύεται από ελάττωση της πυκνότητας των αγγείων σε αυτόν, και το φαινόμενο αυτό έχει μελετηθεί με DCE-MRI, τόσο σε ανθρώπους, όσο και σε επίμυς (67-69). Αντίστοιχα, λόγω της

αυξημένης ποσότητας λίπους, παρατηρείται ελαττωμένη ικανότητα για διάχυση των μορίων νερού, γεγονός που ανιχνεύεται με τις ακολουθίες διάχυσης (70). Παράλληλα, η αραιότερη δοκίδωση του σπογγώδους οστού στην οστεοπόρωση προκαλεί μεταβολές στη μαγνητική επιδεκτικότητά του (susceptibility), οι οποίες μεταβάλλουν τους χρόνους χαλάρωσης σε ειδικές ακολουθίες βαθμιδωτής ηχούς (gradient echo). Η αραιότερη δοκίδωση ανιχνεύεται επίσης και με τη χρήση HR-MRI και με τον υπολογισμό των παραμέτρων BV/TV (κλασματικός όγκος = οστικός όγκος/ολικός όγκος), Tb-Th (trabecular thickness, πάχος δοκίδων) , TbN (trabecular number - αριθμός δοκίδων) και Tb.Sp (trabecular space – απόσταση δοκίδων) (71). Οι παράμετροι αυτές έχουν άριστη συσχέτιση με τις αντίστοιχες παραμέτρους σε συστήματα HR-CT, που αποτελούν επί του παρόντος τη μέθοδο αναφοράς. Βέβαια, η HR-MRI εφαρμόζεται καλύτερα σε συστήματα ισχύος 3 Tesla, χάρη στο αυξημένο λόγο σήματος-προς-θόρυβο (signal-to-noise ratio, SNR) που εμφανίζουν αυτά έναντι των τομογράφων 1,5 Tesla (72).

Μέχρι στιγμής, οι μελέτες σε μαγνητικό τομογράφο έχουν συμπεριλάβει μικρό αριθμό ασθενών και χρησιμοποιούν άλλες μεθόδους ως μεθόδους αναφοράς. Η ικανότητα πρόβλεψης καταγμάτων με MRI απαιτεί μακροχρόνιες μελέτες με μεγάλο αριθμό ατόμων, και είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν, λόγω του αυξημένου κόστους και της χαμηλής διαθεσιμότητας της μεθόδου. Σε ερευνητικό, ωστόσο επίπεδο, οι εφαρμογές είναι πολλές και πολλά υποσχόμενες όσον αφορά τη μελέτη της φυσιολογίας και ιστολογίας της οστεοπόρωσης.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 – ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

### 1.Ορισμός

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), μια κοινή νοσολογική οντότητα που μπορεί να προληφθεί και να θεραπευθεί, χαρακτηρίζεται από εμμένοντα περιορισμό της ροής του αέρα, που συνήθως είναι προοδευτικός και σχετίζεται με αυξημένη χρόνια φλεγμονώδη απόκριση των αεραγωγών και του πνεύμονα σε επιβλαβή σωματίδια ή αέρια. Παροξύνσεις και συννοσηρότητες συνεισφέρουν στη συνολική βαρύτητα της νόσου σε μεμονωμένους ασθενείς (73). Δυστυχώς, δυσανάλογα λίγα είναι γνωστά σχετικά με την υποκείμενη παθοφυσιολογία που είναι υπεύθυνη για τη χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία και γενικά δεν θεωρείται ιάσιμη νόσος. Ωστόσο, είναι γενικά αποδεκτό ότι οι κατάλληλες, φαρμακολογικές και μη, παρεμβάσεις μπορούν να επηρεάσουν την πορεία της νόσου (25).

Παραδοσιακά, χρησιμοποιήθηκαν κατά καιρούς οι όροι «εμφύσημα» και «χρόνια βρογχίτιδα», που δεν περιλαμβάνονται πλέον στον ορισμό της ΧΑΠ. Ο όρος «εμφύσημα» είναι παθολογοανατομικός και αφορά στην καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος και στη διεύρυνση των αεροχώρων, ο δε όρος «χρόνια βρογχίτιδα» είναι κλινικός και ορίζεται ως η παρουσία βήχα και απόχρεμης για τουλάχιστον τρεις συνεχείς μήνες για δύο συνεχή χρόνια.

### 2.Επιδημιολογία

Η ΧΑΠ αποτελεί μια σημαντική αιτία χρόνιας νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως, με επιπολασμό που υπολογίζεται διεθνώς περίπου στο 10% σε άτομα >40 ετών, ειδικά σε νυν και πρώην καπνιστές και σε άντρες (74). Στην Ελλάδα, ο επιπολασμός της νόσου φτάνει το 8,4% (υψηλότερα στους άντρες απ' ό,τι στις γυναίκες) (75). Πιθανά, βέβαια, ο πραγματικός επιπολασμός, σε παγκόσμιο επίπεδο, να είναι υψηλότερος (74). Σε ό,τι αφορά τη θνητότητα, η ΧΑΠ αποτελεί μια σημαντική

αιτία θανάτου στις περισσότερες χώρες, ωστόσο, φαίνεται ότι η υποαναγνώριση και υποδιάγνωση της νόσου πιθανά επιδρούν στην ακρίβεια των επίσημων στοιχείων σχετικά με τα αίτια θανάτου. Η πλειοψηφία των πληροφοριών σε ό,τι αφορά τον επιπολασμό της ΧΑΠ, καθώς και τη θνησιμότητα και θνητότητα, προέρχεται από χώρες με υψηλά εισοδήματα. Ακόμη και σ' αυτές, όμως, είναι δύσκολο να συλλεχθούν ακριβή επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τη νόσο. Είναι γνωστό ότι περίπου το 90% των θανάτων που οφείλονται στη ΧΑΠ συμβαίνουν σε χώρες χαμηλού ή μέσου κατά κεφαλήν εισοδήματος (29). Από τις 6 κύριες αιτίες θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής μόνο η ΧΑΠ αυξάνεται σταθερά από το 1970 (76) και εκτιμάται ότι το 2030 θα είναι η 4<sup>η</sup> αιτία θανάτου παγκοσμίως (77).

Η νοσηρότητα που οφείλεται στη ΧΑΠ φαίνεται να αυξάνει με την ηλικία και πιθανά επηρεάζεται από συννοσηρότητες, που είτε σχετίζονται άμεσα με τη νόσο, είτε επηρεάζουν την αντιμετώπιση της. Το οικονομικό κόστος της νόσου σε σταθερή κατάσταση είναι εξαιρετικά μεγάλο, με αναλογική σχέση ανάμεσα στη βαρύτητα της νόσου και το κόστος της φροντίδας. Οι δε παροξύνσεις φαίνεται να συνεισφέρουν στο μεγαλύτερο ποσοστό του συνολικού φορτίου της ΧΑΠ στο σύστημα υγείας, με επιπτώσεις τόσο άμεσες (κόστος ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης, εντός και εκτός νοσοκομείου), όσο και έμμεσες (μείωση παραγωγικότητας, πρόωρος θάνατος) (74).

### **3. Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΧΑΠ**

Κυριότερος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΑΠ θεωρείται το κάπνισμα. Αν και η πλειονότητα των ασθενών με ΧΑΠ είναι καπνιστές, η νόσος αναπτύσσεται μόνο στο 10 - 15% των καπνιστών. Είναι καλά τεκμηριωμένη η δόσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ του ποσοτικού ιστορικού καπνίσματος και της έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας (78). Έκθεση και σε άλλες καπνιζόμενες ουσίες, όπως η μαριχουάνα, έχει θεωρηθεί επίσης από ορισμένους μελετητές ως

πιθανός παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης ΧΑΠ, αν και μέχρι στιγμής τα συμπεράσματα δεν είναι ξεκάθαρα (79).

Υπάρχουν πλέον, ωστόσο, μελέτες ότι και μη καπνιστές μπορεί να αναπτύξουν χρόνια περιορισμό της ροής του αέρα (80) και φαίνεται ότι ειδικά σε χώρες με χαμηλό κατά κεφαλήν εισόδημα, η έκθεση σε ατμοσφαιρική ρύπανση και σε υλικά (βιομάζα) που χρησιμοποιούνται για θέρμανση και μαγειρική (indoor air pollution) συνιστούν μία σημαντική αιτία πρόκλησης ΧΑΠ. Ακόμη, υψηλά επίπεδα μόλυνσης στην ατμόσφαιρα σε αστικά κέντρα μπορεί να είναι επιβαρυντικά σε άτομα με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή ή αναπνευστική νόσο και ειδικά η μόλυνση της ατμόσφαιρας που οφείλεται σε βιοκαύσιμα, όπως από εκπομπές ρύπων οχημάτων, έχει συσχετισθεί με μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας (81). Ωστόσο, ο ρόλος της μόλυνσης της ατμόσφαιρας, σε ότι αφορά μεμονωμένους ρύπους, παραμένει ασαφής, σχετικά με την παθογένεια της ΧΑΠ, και είναι μάλλον αμελητέας αξίας η συνεισφορά της, συγκρινόμενη με αυτή της έκθεσης στον καπνό τσιγάρου.

Υπεύθυνη για 20 – 30% των περιπτώσεων ΧΑΠ πιθανολογείται ότι είναι η έκθεση σε επαγγελματικούς παράγοντες. Κάτι τέτοιο είναι καλά αναγνωρισμένο σε ανθρακωρύχους εδώ και πολλά χρόνια (82). Η βιολογική σκόνη έχει αναγνωριστεί επίσης ως παράγοντας κινδύνου, ειδικά σε γυναίκες (83), και έχει συσχετισθεί με χρόνια παραγωγικό βήχα, δύσπνοια και απώλειες ωρών εργασίας σε άντρες ασθενείς (84). Έχει βρεθεί εξάλλου ότι και κτηνοτρόφοι παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ΧΑΠ και χρόνιας βρογχίτιδας (85), γεγονός που φαίνεται να οφείλεται περισσότερο στην έκθεση στις ζωοτροφές παρά σε χειρισμό άχυρων ή χόρτων (86). Έχει δειχθεί ότι σε μη καπνίστριες που ασχολούνται επαγγελματικά με την πλέξη, το γνέσιμο και τη γενικότερη επεξεργασία βαμβακιού και μεταξιού υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θανάτου από ΧΑΠ (87). Ακόμη, κάθε επιπλέον χρόνος έκθεσης στους εργαζόμενους σε καυσαέρια πετρελαιοκινητήρων αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου από

ΧΑΠ κατά 2,5% (88). Φαίνεται επίσης ότι ταυτόχρονη έκθεση σε καπνό τσιγάρου και σε επαγγελματικές τοξικές ουσίες αυξάνει σημαντικά και δυσανάλογα τον κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ (89).

Στο παρελθόν, παραδοσιακά η ΧΑΠ θεωρήθηκε νόσος με υψηλότερο επιπολασμό και θνητότητα στους άντρες, παρόλα αυτά στοιχεία από ανεπτυγμένες χώρες δείχνουν ότι ο επιπολασμός της νόσου είναι πλέον παρόμοιος στα δύο φύλα (90). Η ηλικία επίσης αναφέρεται συχνά ως παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη ΧΑΠ, πιθανά ωστόσο αντικατοπτρίζει την αθροιστική επίδραση σωρευτικών παραγόντων στον πνεύμονα.

Δυνητικά, οποιοσδήποτε παράγοντας επηρεάζει την ανάπτυξη του πνεύμονα στη διάρκεια της εμβρυογένεσης ή ακόμη και στην παιδική ηλικία μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες να αναπτύξει κανείς ΧΑΠ. Έχει καταδειχθεί ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ του βάρους γέννησης και του επιπέδου της αναπνευστικής λειτουργίας στην ενήλικη ζωή (91). Επίσης, ένα ιστορικό σοβαρών λοιμώξεων αναπνευστικού σε παιδική ηλικία σχετίζεται με μειωμένη αναπνευστική λειτουργία και αυξημένη πιθανότητα συμπτωμάτων εκ του αναπνευστικού στην ενήλικη ζωή (92, 93).

Από τους γενετικούς παράγοντες, ο καλύτερα τεκμηριωμένος και μελετημένος είναι η σοβαρή έλλειψη α1-αντιθρυψίνης, ενός σημαντικού αναστολέα των πρωτεασών σερίνης (94). Πρόκειται για κληρονομούμενη διαταραχή, με πανλοβιδιακό εμφύσημα, καθ' υπεροχήν στους κάτω λοβούς, συχνά στην 3<sup>η</sup> ή 4<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής. Πρόκειται για νόσο με προσβολή και άλλων οργάνων, όπως του ήπατος, που συχνά υποδιαγιγνώσκεται και το κάπνισμα φαίνεται να επιταχύνει την εξέλιξη της νόσου (95).

Βέβαια, πιθανά η ΧΑΠ ως νοσολογική οντότητα είναι αποτέλεσμα μιας αλληλεπίδρασης μεταξύ γονιδίων και περιβάλλοντος (96), γεγονός που αποτυπώνεται ειδικά μεταξύ ατόμων με συγκρίσιμη καπνιστική συνήθεια. Η αλληλεπίδραση μεταξύ παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη ΧΑΠ είναι πολύπλοκη, ώστε συγκεκριμένη

επαγγελματική ή περιβαλλοντική έκθεση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ΧΑΠ σε μη καπνιστή ασθενή.

Η κατανόηση των σχέσεων ανάμεσα στους παράγοντες κινδύνου είναι αντικείμενο συνεχούς μελέτης.

#### **4. Ιστοπαθολογία στη ΧΑΠ**

Ο χρόνιος περιορισμός της ροής του αέρα που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ, οφείλεται τόσο σε νόσο των μικρών αεραγωγών, όσο και σε καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος, με άλλοτε άλλο ποσοστό συμμετοχής στη συνολική κλινική εικόνα του ασθενούς. Φαίνεται πως στη ΧΑΠ προκαλούνται ποικίλες παθολογοανατομικές αλλοιώσεις, σε επίπεδο μικρών (<2 χιλ.) και μεγάλων (>2 χιλ.) αεραγωγών, παρεγχύματος, αλλά και στα προτριχοειδικά πνευμονικά αγγεία.

Κύριο φαινόμενο στους ασθενείς με το φαινότυπο της χρόνιας βρογχίτιδας αποτελεί η φλεγμονώδης διεργασία που προκαλεί δομικές αλλαγές (βλεννογόνια και περιβρογχική φλεγμονή και ίνωση, οπότε αποφρακτική βρογχιολίτιδα) και απόφραξη του αυλού, λόγω υπερέκκρισης βλέννης, με συνέπεια την αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών. Η υπερέκκριση βλέννης οφείλεται σε υπερπλασία καλυκοειδών κυττάρων και υπερτροφία υποβλεννογόνιων αδένων, ως απάντηση στο χρόνια ερεθισμό των αεραγωγών από ερεθιστικές ουσίες. Αντίθετα, στους ασθενείς με εμφυσηματικό φαινότυπο, υπάρχει αυξημένη παραγωγή οξειδωτικών ουσιών στον πνεύμονα, οι οποίες καταστρέφουν το πνευμονικό παρέγχυμα, με επακόλουθη απώλεια των κυψελιδικών συνάψεων στους μικρούς αεραγωγούς και μείωση της ελαστικής επαναφοράς. Έτσι, παρατηρείται περιορισμός της ροής του αέρα στη διάρκεια της εκπνοής, γεγονός που οδηγεί σε παγίδευση του αέρα και στο φαινόμενο της υπερδιάτασης του πνεύμονα.



## 5. Κλινική εικόνα – διάγνωση – κατάταξη ασθενών

Τα κύρια συμπτώματα της ΧΑΠ είναι χρόνια και προοδευτική δύσπνοια, βήχας και παραγωγή πτυέλων. Οι ασθενείς συχνά αποδίδουν τη δύσπνοια στην προχωρημένη ηλικία ή στην έλλειψη καλή φυσικής κατάστασης. Ωστόσο, η δύσπνοια στους ασθενείς με ΧΑΠ αποτελεί κύρια αιτία αναπηρίας και άγχους σχετιζόμενης με τη νόσο. Ο χρόνιος βήχας και η παραγωγή πτυέλων μπορεί να προηγείται αρκετά έτη της ανάπτυξης περιορισμού στη ροή του αέρα. Επίμονος βήχας, που μπορεί αρχικά να είναι διαλείπων, τυπικά επιδεινούμενος τις πρωινές ώρες, με βλενώδη απόχρεμψη ή μη παραγωγικός, είναι κοινός στους καπνιστές και μπορεί εύκολα να θεωρηθεί ως αναμενόμενη συνέπεια του καπνίσματος ή/και της περιβαλλοντικής έκθεσης. Άλλα συμπτώματα όπως συρίττουσα αναπνοή και συσφιγκτικό αίσθημα στο στήθος είναι μη ειδικά συμπτώματα που μπορεί να ποικίλουν μεταξύ των ημερών, αλλά και μέσα στην ίδια ημέρα (97). Χρόνια κόπωση, ανορεξία και απώλεια βάρους είναι κοινά προβλήματα σε ασθενείς με σοβαρή και πολύ σοβαρή ΧΑΠ (98).

Οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν περιόδους με σταθερή ένταση των συμπτωμάτων και περιόδους έξαρσης αυτών· οι τελευταίες ονομάζονται παροξύνσεις της νόσου και είναι ένα από τα πιο συχνά αίτια νοσηλείας και αυξημένης θνητότητας των ασθενών. Οι παροξύνσεις ορίζονται ως περίοδοι με αυξημένη έκκριση πτυέλων, αλλαγή του χρώματος αυτών, ή επίταση του καθημερινού αισθήματος δύσπνοιας. Το συχνότερο αίτιο παροξύνσεων είναι οι λοιμώξεις, οι οποίες μπορεί να μην έχουν θορυβώδη εικόνα. Άλλα αίτια περιλαμβάνουν έκθεση σε αλλεργιογόνα ή τοξίνες (73).

Κλινική διάγνωση ΧΑΠ θα πρέπει να την αναλογίζεται κανείς σε οποιοδήποτε ασθενή με δύσπνοια, προοδευτικά επιδεινούμενη, ειδικά με την άσκηση, χρόνια βήχα (μπορεί να είναι διαλείπων και μη παραγωγικός) ή χρόνια απόχρεμψη, ηλικίας άνω των 40 ετών, που έχει ιστορικό έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου ή έχει θετικό οικογενειακό

ιστορικό. Σε αυτούς τους ασθενείς, απαιτούνται αντικειμενικές μετρήσεις της παρουσίας και της βαρύτητας του περιορισμού της ροής του αέρα με σπιρομέτρηση.

Η σπιρομέτρηση, ως μέθοδος, παρέχει τις πιο αναπαραγωγίμες και αντικειμενικές μετρήσεις του περιορισμού της ροής του αέρα. Γίνεται καταμέτρηση του όγκου του αέρα που εκπνέεται βίαια από το επίπεδο της μέγιστης εισπνοής (FVC – δυναμικά εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα) και του όγκου του αέρα που εκπνέεται στη διάρκεια του πρώτου δευτερολέπτου του χειρισμού (FEV1 – δυναμικά εκπνεόμενος όγκος το πρώτο δευτερόλεπτο). Οι παραπάνω μετρήσεις αξιολογούνται με βάση τιμές αναφοράς, σύμφωνα με την ηλικία, το ύψος, το βάρος, το φύλο και τη φυλή του ατόμου υπό εξέταση. Με βάση τις μετρήσεις υπολογίζεται και ο λόγος FEV1/FVC, ο οποίος συνήθως αναφέρεται ως ποσοστό (λόγος Tiffeneau). Η FEV1 είναι ένα σταθερό κλάσμα της FVC και δε σχετίζεται με το μέγεθος του πνεύμονα. Πρόκειται για δείκτη με απλότητα και συνέπεια, μη εξαρτώμενο από τιμές αναφοράς, που έχει μελετηθεί σε μεγάλο αριθμό κλινικών μελετών. Η παρουσία FEV1/FVC < 0,70 μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου επιβεβαιώνει την παρουσία εμμένοντος, δηλαδή μη αναστρέψιμου, περιορισμού της ροής του αέρα και θέτει την οριστική διάγνωση ΧΑΠ.

Η συμβολή της φυσικής εξέτασης στο διαχωρισμό σταδίων στη ΧΑΠ είναι μικρή (99). Η συρίττουσα αναπνοή δεν είναι δείκτης βαρύτητας της νόσου και συχνά απουσιάζει στη σταθερή, σοβαρή ΧΑΠ. Σε πιο προχωρημένα στάδια, συχνά φυσικά σημεία είναι η υπερδιάταση του πνεύμονα, με υπερσαφή ήχο στην επίκρουση του πνεύμονα, μειωμένη έκπτυξη του πνεύμονα και παράταση εκπνοής. Πνευμονική υπέρταση και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια συνήθως επιπλέκουν σοβαρή νόσο.

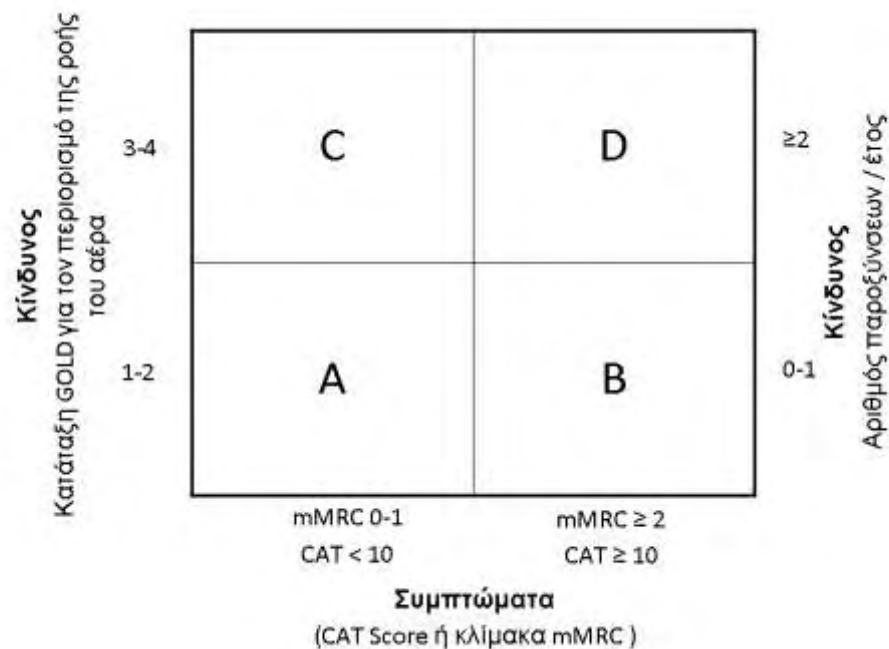
Η αρχική κατάταξη της παγκόσμιας πρωτοβουλίας για τη ΧΑΠ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) βασιζόταν αποκλειστικά στις τιμές της σπιρομέτρησης. Έτσι, μετά τη διάγνωση, η οποία βασιζόταν στο λόγο

FEV1/FVC<70%, η κατάταξη των ασθενών γινόταν με βάση τις τιμές της FEV1. Με βάση την κατάταξη αυτή, ο περιορισμός της ροής αέρα χαρακτηριζόταν ως: α) **ήπιος**, αν FEV1  $\geq$ 80% της προβλεπόμενης (GOLD στάδιο 1), β) **μέτριος**, αν FEV1 = 50-80% της προβλεπόμενης (GOLD στάδιο 2), γ) **σοβαρός**, αν FEV1 = 30-50% της προβλεπόμενης (GOLD στάδιο 3) και **πολύ σοβαρός**, αν FEV1<30% της προβλεπόμενης (GOLD 4).

Πρόσφατα ωστόσο, η προσέγγιση του σταδίου των ασθενών με ΧΑΠ διαφοροποιήθηκε ώστε να συμπεριλάβει συνδυασμό δεδομένων του κάθε ασθενούς και συγκεκριμένα τη συμπτωματολογία, την κατάταξη σύμφωνα με τη σπιρομέτρηση και/ή τον κίνδυνο παροξύνσεων (Συνδυασμένη εκτίμηση ΧΑΠ) (73). Για την εκτίμηση της υποκειμενικής συμπτωματολογίας των ασθενών με ΧΑΠ έχουν επινοηθεί διάφορες κλίμακες, οι οποίες εξετάζουν τη υποκειμενική βαρύτητα των συμπτωμάτων των ασθενών, τη δύσπνοια, το βήχα, την ποιότητα ύπνου, την παραγωγή πτυέλων και άλλους παράγοντες της καθημερινότητας των ασθενών. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες κλίμακες είναι η modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale και αυτή που βασίζεται στο COPD Assessment Test (CAT).

Έτσι, οι ασθενείς κατατάσσονται σε 4 κατηγορίες: **Κατηγορία Α - χαμηλού κινδύνου, λιγότερων συμπτωμάτων**, στην οποία περιλαμβάνονται ασθενείς GOLD 1-2 και 0-1 παροξύνσεις ανά έτος και δύσπνοια καθοριζόμενη από κλίμακα mMRC 0-1 ή συμπτωματολογία με βάση CAT score <10. **Κατηγορία Β - χαμηλού κινδύνου, περισσότερων συμπτωμάτων**, στην οποία περιλαμβάνονται ασθενείς GOLD 1-2 και 0-1 παροξύνσεις ανά έτος και δύσπνοια καθοριζόμενη από κλίμακα mMRC  $\geq$ 2 ή συμπτωματολογία με βάση CAT score  $\geq$ 10. **Κατηγορία C - υψηλού κινδύνου, λιγότερων συμπτωμάτων**, στην οποία περιλαμβάνονται ασθενείς GOLD 3-4 με/ή 2 ή περισσότερες παροξύνσεις ανά έτος και δύσπνοια καθοριζόμενη από κλίμακα mMRC 0-1 ή συμπτωματολογία με βάση CAT score <10. **Κατηγορία D - υψηλού κινδύνου,**

**περισσότερων συμπτωμάτων**, στην οποία περιλαμβάνονται ασθενείς GOLD 3-4 με/ή 2 ή περισσότερες παροξύνσεις ανά έτος και δύσπνοια καθοριζόμενη από κλίμακα mMRC  $\geq 2$  ή συμπτωματολογία με βάση CAT score  $\geq 10$ . Η προσέγγιση αυτή είναι πλέον η βάση για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΧΑΠ.



Συνδυασμένη κατάταξη ασθενών με ΧΑΠ (μετάφραση από GOLD 2013)

## 6. Απεικόνιση στη ΧΑΠ

Βασικός σκοπός της απλής ακτινογραφίας θώρακος σε ασθενή με ΧΑΠ είναι ο αποκλεισμός άλλης αιτίας, που θα μπορούσε να εξηγή τα συμπτώματα του ασθενούς. Ακόμα και ασθενείς με έντονα συμπτώματα μπορεί να έχουν φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος. Σύμφωνα με τα κλασικά συγγράμματα της Ακτινοδιαγνωστικής, ευρήματα συμβατά με παρουσία χρόνιας βρογχίτιδας είναι: δακτυλιοειδείς σκιάσεις, εύρημα ενδεικτικό παχύνσεως του τοιχώματος των βρόγχων και εικόνα «βρώμικου θώρακα» (dirty chest), συχνότερα στα κατώτερα πνευμονικά πεδία. Ακόμη, η απλή ακτινογραφία θώρακος είναι δυνατόν να αποκαλύψει σημεία

πνευμονικής υπερδιάτασης, όπως επιπέδωση του διαφράγματος (το διάφραγμα κατέρχεται στο επίπεδο της 11<sup>ης</sup> πλευράς), αύξηση του μεγέθους του οπισθοστερνικού ακτινοδιαφανούς χώρου, «σταγονοειδή» καρδιά, αύξηση του εύρους μεσοπλευρίων διαστημάτων και μείωση της αγγείωσης της πνευμονικής περιφέρειας. Η υπολογιστική τομογραφία θώρακος (CT) είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη μέθοδος διάγνωσης εμφυσήματος· περιοχές με τιμές <900 μονάδων Hounsfield είναι παθολογικές και ενδεικτικές εμφυσήματος, σε βαθμό ανάλογα σχετιζόμενο με τις λειτουργικές δοκιμασίες της αναπνευστικής λειτουργίας και την ιστολογική εικόνα.

## 7. Τοπική και συστηματική φλεγμονή στη ΧΑΠ

Η ΧΑΠ είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από έντονες φλεγμονώδεις διεργασίες, οι οποίες λαμβάνουν χώρα στους αεραγωγούς, στο παρέγχυμα και στο αγγειακό δίκτυο των πνευμόνων και πιθανά εμμένουν για χρόνια, ακόμη και μετά τη διακοπή καπνίσματος από τον ασθενή. Η φλεγμονώδης αντίδραση των πνευμόνων περιλαμβάνει α) αυξημένο αριθμό ουδετεροφίλων, μακροφάγων και T-λεμφοκυττάρων (100), β) αυξημένες συγκεντρώσεις προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως το λευκοτριένιο B<sub>4</sub>, οι ιντερλευκίνες (IL) -6 και -8 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α [tumour necrosis factor-α (TNF-α)] (101) και γ) ενδείξεις αυξημένου οξειδωτικού stress (102). Ομοίως, έχει βρεθεί πως οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν αυξημένα επίπεδα ουδετεροφίλων στη συστηματική κυκλοφορία, καθώς και αυξημένα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο TNF-α, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), η IL-6, η IL-8 και το ινωδογόνο (103).

Υπάρχουν στοιχεία πως η φλεγμονή που αναπτύσσεται στους πνεύμονες εξαιτίας του ερεθισμού τους από τοξικές ουσίες (καπνό, μικροσωματίδια κ.α.) επεκτείνεται και στη συστηματική κυκλοφορία μέσω ενός μηχανισμού υπερχειλίσης ("overspill") των πνευμόνων. Πιθανότερος κυτταρικός διαμεσολαβητής της επέκτασης

αυτής φαίνεται πως είναι τα κυψελιδικά μακροφάγα, τα οποία ενεργοποιούνται από τον καπνό ή τα τοξικά μικροσωματίδια και παράγουν, μεταξύ άλλων, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 και ενεργοποιητικό παράγοντα των αποικιών των κοκκιοκυττάρων και μακροφάγων (granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). Ο τελευταίος επιδρά στο μυελό των οστών προκαλώντας κινητοποίηση των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει την ουδετεροφιλία των ασθενών με ΧΑΠ (104, 105). Εκτός από τα κυψελιδικά μακροφάγα, και τα επιθηλιακά κύτταρα των βρόγχων των ασθενών με ΧΑΠ ερεθίζονται από τον καπνό, με αποτέλεσμα αυξημένη διαπερατότητα του επιθηλίου και ελαττωμένη δραστηριότητα της ενδοκυττάριας γλουταθειόνης, η οποία είναι ένας βασικός ενδοκυττάριος αντιοξειδωτικός παράγοντας (106). Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι ασθενείς χωρίς ΧΑΠ, καπνιστές και μη, δεν εμφανίζουν ανάλογες αλλοιώσεις στα επιθηλιακά βρογχικά τους κύτταρα, κάτι που δείχνει ότι πιθανότατα υπάρχει μια γενετική προδιάθεση στην ανάπτυξη ΧΑΠ, σε συνδυασμό βέβαια με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες (106). Λόγω της αυξημένης διαπερατότητας του επιθηλίου, οι τοπικά παραγόμενοι φλεγμονώδεις παράγοντες μεταφέρονται στη συστηματική κυκλοφορία, προκαλώντας ποικίλες διαταραχές. Ο μηχανισμός υπερχειλίσης φαίνεται πως είναι περισσότερο έντονος στους ασθενείς με προχωρημένη ΧΑΠ (στάδιο GOLD 3-4), ενώ στα αρχικά στάδια πιθανόν να κυριαρχούν άλλες διεργασίες, όπως θα αναφερθεί παρακάτω.

## **8. ΧΑΠ – Σύσταση μάζας σώματος**

Τα τελευταία χρόνια ο λιπώδης ιστός δεν θεωρείται πλέον μια απλή αποθήκη λίπους του σώματος και έχει ανακινήσει το ενδιαφέρον των επιστημόνων για την πολύμορφη ενδοκρινική του λειτουργία (107). Τα λιποκύτταρα, αλλά και τα μακροφάγα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα που εδράζονται σε αυτόν, συνθέτουν και

απελευθερώνουν έναν μεγάλο αριθμό πρωτεϊνών οι οποίες συμμετέχουν σε πολλές διεργασίες του ανθρώπινου μεταβολισμού, μεταξύ των οποίων η φλεγμονή, η ανοσία, η αντοχή στην ινσουλίνη, ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, ο μεταβολισμός των λιπών και η αιμόσταση. Οι πρωτεΐνες αυτές αποκαλούνται συνολικά αδιποκίνες (adipose = λιπώδης) και περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων τη λεπτίνη, την αδιπονεκτίνη, τη ρεζιστίνη, τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 και τη λιποπρωτεϊνική λιπάση. Ο λιπώδης ιστός επίσης παράγει TNF-α, ο οποίος με τη σειρά του προκαλεί σημαντικά αυξημένη παραγωγή IL-6 (108) και IL-8 (109). Ο συνδυασμός όλων αυτών των ορμονών είναι ένα πιθανό αίτιο της λιπόλυσης που παρατηρείται στην καχεξία των καρκινοπαθών (110).

Οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν διπλάσια ποσοστά κοιλιακής παχυσαρκίας σε σχέση με υγιή πληθυσμό ανάλογου φύλου και ηλικίας. Η παχυσαρκία στη ΧΑΠ είναι πιο συχνή στα πρώτα στάδια της νόσου (GOLD 1-2), ενώ αντίθετα στα προχωρημένα στάδια της νόσου παρατηρείται ελάττωση των ποσοστών παχυσαρκίας (111). Έχει βρεθεί πως η κοιλιακή παχυσαρκία και η συσσώρευση λίπους περιορίζουν την πνευμονική λειτουργία και τη δυνατότητα άσκησης. Υπάρχει δηλαδή μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ ΧΑΠ και παχυσαρκίας, αφού από τη μια, η παχυσαρκία επιδεινώνει την αναπνευστική λειτουργία (112, 113), και από την άλλη, η δυνατότητα για άσκηση είναι περιορισμένη λόγω της δύσπνοιας, με αποτέλεσμα τη δυσκολία στην απώλεια σωματικού βάρους. Επίσης, η παχυσαρκία είναι μια κατάσταση η οποία εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου και η οποία, όπως και η ΧΑΠ, χαρακτηρίζεται από χρόνια συστηματική φλεγμονή. Η χρόνια συστηματική φλεγμονή στους ασθενείς με στάδιο GOLD 1-2 της ΧΑΠ έχει αποδοθεί εν μέρει στην υποξυγοναιμία του λιπώδους ιστού, η οποία προκαλεί ερεθισμό των λιποκυττάρων και τοπική έκκριση φλεγμονωδών παραγόντων, με σκοπό την τοπική αγγειοδιαστολή και την αύξηση της αιμάτωσης των λιποκυττάρων.

Μια από τις σημαντικότερες αδιποκίνες είναι η λεπτίνη, μια πρωτεΐνη που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο του μεταβολισμού του σώματος μέσω κεντρικής δράσης στον υποθάλαμο (114). Η λεπτίνη θεωρείται μια προ-φλεγμονώδης ορμόνη, αφού ο TNF-α προκαλεί αύξηση των επιπέδων της (115) αλλά και η ίδια πιθανά προκαλεί έκλυση φλεγμονωδών παραγόντων (116). Τα επίπεδα λεπτίνης στους ασθενείς με ΧΑΠ έχει δειχθεί επίσης πως συσχετίζονται θετικά με το δείκτη μάζας σώματος (Body-mass index, BMI) και δεν επηρεάζονται από το στάδιο της νόσου (117-119), εκτός από τις περιόδους παρόξυνσης, πιθανά λόγω αύξησης της έκκρισης TNF-α κατά τις περιόδους αυτές (120).

Η μόνη αδιποκίνη που έχει ανακαλυφθεί μέχρι στιγμής με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες είναι η αδιπονεκτίνη, η οποία σχετίζεται αρνητικά με το BMI και το δείκτη λίπους σώματος (Fat-mass index, FMI). Στους ασθενείς με ΧΑΠ, έχουν βρεθεί σημαντικά αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης σε σχέση με υγιή άτομα, τα οποία μάλιστα συσχετίστηκαν με απώλεια μυϊκής μάζας (121). Σε μια πειραματική μελέτη σε επίμυς που είχαν αδυναμία παραγωγής αδιπονεκτίνης, παρατηρήθηκε ανάπτυξη φαινοτύπου παρόμοιου με αυτόν της ΧΑΠ τόσο στους πνεύμονες όσο και σε όλο το σώμα, με ανάπτυξη συστηματικής φλεγμονής. Στους επίμυς αυτούς, η χορήγηση εξωγενούς αδιπονεκτίνης προκαλούσε ελάττωση των συμπτωμάτων (122). Με δεδομένη τη συστηματική φλεγμονή στη ΧΑΠ και την αντιφλεγμονώδη δράση της αδιπονεκτίνης, οι συγγραφείς προτείνουν ότι το πιθανότερο αίτιο για τα αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης στη ΧΑΠ είναι η ανάπτυξη αντίστασης στη δράση της.

Πρέπει να αναφερθεί πως ορισμένοι ασθενείς με ΧΑΠ με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος (body-mass index, BMI) εμφανίζουν ελαττωμένο λόγο μυϊκής μάζας (fat-free mass, FFM) προς μάζα λίπους (fat mass, FM), λόγω εκλεκτικής απώλειας μυϊκής μάζας. Πολλά πιθανά αίτια έχουν προταθεί για το φαινόμενο αυτό, μεταξύ των οποίων είναι η ελαττωμένη δυνατότητα για άσκηση των ασθενών με ΧΑΠ, αλλά και τα



αυξημένα επίπεδα TNF-α, όπως αναφέρθηκε, ο οποίος έχει βρεθεί πως προκαλεί αποδόμηση των βαρέων αλυσίδων μυοσίνης στους μυς, με αποτέλεσμα την ελαττωμένη λειτουργία τους (123).

## **9. Συννοσηρότητες στη ΧΑΠ**

Η ΧΑΠ συχνά συνυπάρχει με άλλες νόσους (συννοσηρότητες) που μπορεί να έχουν σημαντική επίπτωση στην ποιότητα ζωής και την επιβίωση (124, 125). Συννοσηρότητες μπορεί να υπάρχουν σε ΧΑΠ οποιασδήποτε βαρύτητας ή σταδίου. Κάποιες νόσοι υπάρχουν ανεξάρτητα από τη ΧΑΠ, άλλες όμως μπορεί να έχουν αιτιολογική σχέση μ' αυτήν, είτε γιατί έχουν κοινό παράγοντα κινδύνου, είτε γιατί η μία νόσος πραγματικά αυξάνει τον κίνδυνο της άλλης. Πιθανολογείται ότι η συστηματική φλεγμονή μπορεί να είναι ο κοινός αιτιολογικός μηχανισμός των συννοσηροτήτων της ΧΑΠ (126). Ανεξάρτητα από το αν η ΧΑΠ και τα συνοδά νοσήματα σχετίζονται, η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών, θα πρέπει να περιλαμβάνει την αναγνώριση και τη θεραπεία και των συννοσηροτήτων.

Συνήθεις συννοσηρότητες σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι: καρδιαγγειακή νόσος, και πιο συγκεκριμένα αρτηριακή υπέρταση (126), χρόνια κολπική μαρμαρυγή (127), ισχαιμική καρδιακή νόσος (128) και καρδιακή ανεπάρκεια (129), άγχος-κατάθλιψη (130), καρκίνος πνεύμονα (131), λοιμώξεις (132), μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδης διαβήτης (133) και οστεοπόρωση.

## **10. ΧΑΠ, οστικός μεταβολισμός και οστεοπόρωση**

Όπως αναφέρθηκε, κοινά στοιχεία της ΧΑΠ και της οστεοπόρωσης είναι τα αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών παραγόντων στον οργανισμό. Έτσι, δεν προκαλεί έκπληξη ότι η οστεοπόρωση θεωρείται μία από τις κύριες συννοσηρότητες της ΧΑΠ, που συχνά υποδιαγιγνώσκεται (134) και σχετίζεται με κακή κατάσταση υγείας και

πρόγνωση. Θεωρείται κύρια συννοσηρότητα τόσο λόγω της συχνότητάς της αλλά και λόγω της επίπτωσής της στην κύρια νόσο, αφού κάθε οστεοπορωτικό κάταγμα σπονδύλου στη ΘΜΣΣ επηρεάζει άμεσα την αναπνευστική λειτουργία μέσω της κύφωσης που προκαλεί (135). Μια μετα-ανάλυση ανέδειξε ότι 35,1% των ασθενών με ΧΑΠ πάσχουν από οστεοπόρωση, ενώ ένα επιπλέον 38,4% των ασθενών έχουν οστική πυκνότητα χαμηλότερη από το φυσιολογικό (οστεοπενία). Η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση χρησιμοποίησε μελέτες τόσο με DXA σε διάφορες περιοχές του σώματος, όσο και με QUS και pQCT, και έδειξε επίσης ότι ο χαμηλός BMI, ο χαμηλός FFMI και το υψηλότερο στάδιο ΧΑΠ σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση οστεοπόρωσης (136).

Πέρα από τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας, έχει βρεθεί πως πολλοί ασθενείς με ΧΑΠ πάσχουν από οστεοπορωτικά κατάγματα, τα οποία δεν γνωρίζουν και τα οποία ανιχνεύονται ως τυχαία ευρήματα στις απλές ακτινογραφίες. Σε μια μελέτη σε 245 ασθενείς με ΧΑΠ διαφόρων σταδίων, 9% βρέθηκε να έχουν τουλάχιστον 1 οστεοπορωτικό κάταγμα σπονδύλου. Στη μελέτη αυτή, ο μόνος προδιαθεσικός παράγοντας για παρουσία κατάγματος ήταν ο χαμηλός BMI, ενώ η ηλικία, το φύλο και η διάρκεια της ΧΑΠ δεν έπαιζαν ρόλο (137). Από αυτή τη μελέτη, καθώς και από άλλες, προκύπτει πως υπάρχει ανάγκη για μεγαλύτερη εγρήγορση των ακτινοδιαγνωστών στον εντοπισμό αλλοιώσεων από τους σπονδύλους στις πλάγιες ακτινογραφίες θώρακος των ασθενών με ΧΑΠ (138). Όπως αναφέρθηκε εξάλλου, πολλές φορές τα κατάγματα αυτά διαλάθουν της προσοχής των ιατρών, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της διάγνωσης της κατάστασης (28).

Η οστεοπόρωση σχετίζεται πιο συχνά με εμφύσημα απ' ό,τι με άλλους φαινοτύπους ΧΑΠ. Επίσης, πιο συχνά συσχετίζεται με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (139) και χαμηλή μυϊκή μάζα (140). Μία πρόσφατη μελέτη σε εμφυσηματικούς ασθενείς έδειξε πως ο χαμηλός BMI και η αυξημένη έκταση του εμφυσημάτος έχουν θετική συσχέτιση με τα επίπεδα του παράγοντα RANKL και με το λόγο RANKL/OPG,

οι οποίοι όπως αναφέρθηκε οδηγούν σε οστεοπόρωση (141). Η μελέτη αυτή υποδεικνύει την παρουσία κοινών παθογενετικών μηχανισμών οστεοπόρωσης και εμφυσήματος.

Σε βιοχημικό επίπεδο, πέρα από τα αυξημένα επίπεδα των φλεγμονωδών παραγόντων που αναφέρθηκαν (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8), έχει βρεθεί πως οι ασθενείς με ΧΑΠ συχνά εμφανίζουν χαμηλότερα του φυσιολογικού επίπεδα βιταμίνης D, η οποία όπως αναφέρθηκε είναι κύριο μόριο στην οστεοσύνθεση. Τα επίπεδα της βιταμίνης έχουν συσχετισθεί με τα επίπεδα της FEV1 και τη βαρύτητα του εμφυσήματος (142). Ανάστροφα, η καπνιστική συνήθεια, η παχυσαρκία, το προχωρημένο στάδιο της νόσου και η κατάθλιψη φαίνεται πως σχετίζονται με χαμηλότερα επίπεδα της βιταμίνης σε ασθενείς με ΧΑΠ (143). Φαίνεται ωστόσο ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D προκαλεί ελάττωση των υποτροπών μόνο στους ασθενείς εκείνους που έχουν σημαντική έλλειψη της βιταμίνης, ενώ στους υπόλοιπους δεν έχει ουσιαστικό όφελος (144).

Ένας επιπλέον παράγοντας που επηρεάζεται στη ΧΑΠ είναι και ο IGF-I, ο οποίος επίσης συμβάλλει στην οστεοσύνθεση και του οποίου τα επίπεδα στη ΧΑΠ έχουν βρεθεί χαμηλότερα σε σχέση με υγιείς μάρτυρες (145, 146). Μελέτες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πνευμονική αποκατάσταση έδειξε ότι μετά από λίγους μήνες σωματικής άσκησης, τα επίπεδα κυτταρικής έκφρασης του IGF-I αυξήθηκαν σημαντικά (147).

Ένα από τα πιθανά αίτια της αυξημένης επίπτωσης της οστεοπόρωσης στη ΧΑΠ είναι και η μακροχρόνια λήψη κορτικοστεροειδών από τους ασθενείς αυτούς, ιδία αυτών που λαμβάνονται από το στόμα, τα οποία αποδεδειγμένα προκαλούν απώλεια οστικής μάζας. Έχει δειχθεί ότι η εισπνεόμενη τριαμσινολόνη σχετίζεται με αυξημένη απώλεια οστικής μάζας στη Lung Health Study II (148), κάτι που δεν αποδείχθηκε για την εισπνεόμενη βουδεσονίδη στη μελέτη EUROSCOP (149), ή για

την εισπνεόμενη προπιονική φλουτικάζονη στη μελέτη TORCH (150). Σε φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες έχει δειχθεί μια συσχέτιση ανάμεσα στη χρήση εισπνεόμενων στεροειδών και καταγμάτων, ωστόσο αυτές οι μελέτες δεν έλαβαν πλήρως υπ' όψιν τους τη βαρύτητα της ΧΑΠ ή αριθμό παροξύνσεων και τη θεραπεία τους. Βέβαια, η χρήση συστηματικών στεροειδών αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο οστεοπόρωσης και επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις (courses) συστηματικών στεροειδών σε παροξύνσεις ΧΑΠ ασθενών με οστεοπόρωση θα πρέπει, όσο αυτό είναι εφικτό, να αποφεύγεται.

Η θεραπεία της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ΧΑΠ συστήνεται να γίνεται σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες αντιμετώπισης οστεοπόρωσης, καθότι επί του παρόντος δεν υπάρχουν δεδομένα ότι απαιτείται τροποποίηση της θεραπείας λόγω της παρουσίας ΧΑΠ. Ομοίως, για τη θεραπεία της ΧΑΠ σε ασθενείς με οστεοπόρωση, η σταθερή ΧΑΠ θα πρέπει να θεραπεύεται σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες αντιμετώπισης ΧΑΠ (73).



***B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ***

## **Σχέση οστικής πυκνότητας, παραμέτρων οστικού μεταβολισμού, και σύστασης σώματος σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια.**

### **Περίληψη**

Οι ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) συχνά αναπτύσσουν οστεοπόρωση. Πολλές ορμόνες έχουν βρεθεί πως παίζουν ρόλο στη ρύθμιση του οστικού μεταβολισμού και της σύστασης του σώματος, και κάποιες από αυτές έχουν βρεθεί πως επηρεάζονται στη ΧΑΠ σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Σε 46 ασθενείς με ΧΑΠ, μετρήσαμε το T-score στον αυχένα του μηριαίου οστού, στο ισχίο, στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) και σε όλο το σώμα με απορροφησιομετρία διπλής ενέργειας (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry, DXA), παραμέτρους σύστασης σώματος (δείκτη μάζας σώματος – Body Mass Index [BMI], δείκτη λίπους σώματος – Fat Mass Index [FMI], δείκτη μυϊκής μάζας σώματος – Fat-Free Mass Index [FFMI]), και επίπεδα λεπτίνης, αδιπονεκτίνης, insulin-like growth factor-I (IGF-I), οστεοκαλσίνης, καλσιτονίνης και παραθορμόνης στον ορό και τα συσχετίσαμε με το στάδιο της ΧΑΠ. Τα αποτελέσματά μας προτείνουν ότι η ολική οστική πυκνότητα (Bone Mineral Density, BMD) στο ισχίο επηρεάζεται από τον FFMI και το στάδιο ΧΑΠ· η BMD στην ΟΜΣΣ επηρεάζεται από τον FMI και το στάδιο ΧΑΠ· και η BMD σε όλο το σώμα επηρεάζεται από τον BMI, το στάδιο ΧΑΠ και τη λεπτίνη. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αδιπονεκτίνης, παραθορμόνης, οστεοκαλσίνης, καλσιτονίνης και IGF-I με τη BMD σε κανένα από τα μετρούμενα σημεία. Τα ευρήματά μας βρίσκονται σε συμφωνία με την τρέχουσα βιβλιογραφία ότι η επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας σχετίζεται με επιδείνωση της BMD.

## Εισαγωγή

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μια συστηματική νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από μη αναστρέψιμο περιορισμό στη ροή αέρα, με ταυτόχρονες σημαντικές εξωπνευμονικές επιπτώσεις (151). Οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν υψηλότερο επιπολασμό οστεοπόρωσης συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (136, 152). Το γεγονός αυτό έχει αποδοθεί, μεταξύ άλλων, στη συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών, στη μικρότερη δυνατότητα για σωματική άσκηση λόγω της δύσπνοιας, και στη χρήση καπνού (25, 153). Η παρουσία ΧΑΠ θεωρείται ανεξάρτητος προδιαθεσικός παράγοντας για ανάπτυξη οστεοπόρωσης, και πολλοί συγγραφείς προτείνουν ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ πρέπει να θεωρούνται πληθυσμός υψηλού κινδύνου ανάπτυξης οστεοπόρωσης, και να υποβάλλονται σε κατάλληλο προληπτικό έλεγχο για έγκαιρη διάγνωση (134, 150, 152, 154).

Η ΧΑΠ είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από αυξημένη συστηματική φλεγμονή. Σε ασθενείς με παρόξυνση της ΧΑΠ, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα δεικτών φλεγμονής, όπως ο TNF- $\alpha$ , η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η λεπτίνη, σε σύγκριση με ασθενείς με σταθερή νόσο, και επίσης έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα TNF- $\alpha$  σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες (117, 120, 155). Η συστηματική αυτή φλεγμονή πιστεύεται πως οδηγεί σε καχεξία και απώλεια μυϊκής μάζας, φαινόμενα που εμφανίζονται ιδιαίτερα σε ασθενείς με εμφύσημα. Οι ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ τείνουν να έχουν χαμηλότερο δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI) και λιγότερη μυϊκή μάζα συγκριτικά με ασθενείς με ηπιότερη νόσο (156).

Ο χαμηλότερος BMI έχει συσχετιστεί με χαμηλότερη οστική πυκνότητα (bone mineral density, BMD) (157, 158). Αυτό έχει αποδοθεί αφενός στο μεγαλύτερο βάρος των παχύσαρκων ασθενών, το οποίο προκαλεί μεγαλύτερες δυνάμεις στα οστά τους, αλλά και σε μια ομάδα ορμονικών παραγόντων, οι οποίοι παράγονται από το λιπώδη



ιστό και ονομάζονται αδιποκίνες. Ο ρόλος δύο αδιποκινών, της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης, στη φλεγμονή και στη σύσταση του σώματος δεν έχει ακόμα ξεκαθαριστεί πλήρως. Η αδιπονεκτίνη θεωρείται μια ορμόνη με αντιφλεγμονώδεις και αντιαθηρωματικές δράσεις, η οποία αυξάνεται στην καχεξία και έχει συσχετιστεί με χαμηλή BMD σε αρκετές ομάδες πληθυσμού (159). Στους ασθενείς με ΧΑΠ έχουν βρεθεί υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με υγιείς μάρτυρες (121, 160). Επίσης, υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερο BMI, ο οποίος με τη σειρά του έχει συσχετιστεί με χαμηλότερη BMD και επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας (121, 140, 161).

Η λεπτίνη δρα στη σύσταση του σώματος μέσω της κεντρικής αναστολής πρόσληψης τροφής και ρυθμίζοντας την κατανάλωση ενέργειας. Έχει θετική συσχέτιση με το λίπος του σώματος, αλλά η επίδρασή της στη BMD έχει βρεθεί να είναι και θετική και αρνητική, πιθανόν εξαιτίας διαφορετικής μεθοδολογίας των μελετών. Η λεπτίνη έχει βρεθεί μειωμένη σε ασθενείς με ΧΑΠ συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες ανάλογου BMI, όταν η νόσος είναι σταθερή, ωστόσο εμφανίζει σημαντική αύξηση των επιπέδων της κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων της νόσου (118, 120, 146).

Άλλες ορμόνες, όπως ο insulin-like growth factor-I (IGF-I), η παραθορμόνη, η καλσιτονίνη και η οστεοκαλσίνη παίζουν ρόλο στον οστικό μεταβολισμό και την ομοιόσταση· ωστόσο, ο ρόλος τους στην απορρόφηση των οστών σε ασθενείς με υποκείμενη ΧΑΠ δεν έχει ακόμα ξεκαθαριστεί (146, 162).

Φαίνεται πως στη ΧΑΠ, η οστική πυκνότητα, η φλεγμονή και η σύσταση του σώματος συνδέονται. Σκοπός της διδακτορικής διατριβής ήταν να μελετηθεί η συσχέτιση μεταξύ (1) του σταδίου ΧΑΠ, (2) της οστικής πυκνότητας και άλλων παραμέτρων μάζας σώματος και (3) ορισμένων δεικτών φλεγμονής και οστικού μεταβολισμού και συγκεκριμένα της αδιπονεκτίνης, της λεπτίνης, του IGF-I, της

παραθορμόνης, της οστεοκαλσίνης και της καλσιτονίνης σε μια ομάδα ανδρών ασθενών με ΧΑΠ που παρακολουθούνται σε εξωτερική βάση.

## **Υλικό – μέθοδος**

### Επιλογή ασθενών

Η μελέτη μας (cross-sectional) πραγματοποιήθηκε σε ένα κέντρο. Οι ασθενείς προέρχονταν από τα εξωτερικά Πνευμονολογικά Ιατρεία ενός τριτοβάθμιου Νοσοκομείου (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας). Κριτήρια συμμετοχής ήταν το άρρεν φύλο και η διάγνωση της ΧΑΠ με βάση τη σπιρομέτρηση. Οι ασθενείς αποκλείονταν από τη μελέτη αν, κατά τη στιγμή της τακτικής επίσκεψής τους στο Ιατρείο, βρίσκονταν σε παρόξυνση της ΧΑΠ, όπως αυτή ορίζεται από τη Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD), καθότι τα επίπεδα ορμονών επηρεάζονται στη διάρκεια αυτών. Αποκλείονταν επίσης αν έπασχαν από άλλη νόσο που επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό, όπως υπερθυρεοειδισμό ή ρευματοειδή αρθρίτιδα, ή λάμβαναν συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή διφωσφονικά. Οι ασθενείς που λάμβαναν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή συμμετείχαν στη μελέτη, καθότι έχειδειχθεί ότι αυτά δεν παίζουν σημαντικό ρόλο στην οστική πυκνότητα (150, 163). Αποκλείστηκαν επίσης οι ασθενείς με τεχνητές αρθρώσεις. Όλοι οι ασθενείς έδωσαν γραπτώς τη συγκατάθεσή τους, και η μελέτη έγινε αποδεκτή από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου.

### Αναπνευστικές δοκιμασίες, Απορροφησιομετρία διπλής ενέργειας, και μετρήσεις σύστασης σώματος

Η βαρύτητα της ΧΑΠ εκτιμήθηκε με βάση τα αποτελέσματα σπιρομέτρησης που διενεργήθηκε τη μέρα εκτέλεσης της εξέτασης απορροφησιομετρίας διπλής

ενέργειας (Dual-Energy Absorptiometry, DXA) (151). Το ύψος και το βάρος των ασθενών μετρήθηκαν χωρίς υποδήματα και με ελαφρύ ρουχισμό σε μέτρα και χιλιόγραμμα, αντίστοιχα. Ο δείκτης μάζας σώματος υπολογίστηκε διαιρώντας το βάρος των ασθενών με το τετράγωνο του ύψους τους, με μονάδα μέτρησης το  $\text{kg/m}^2$ .

Η οστική πυκνότητα (BMD) των ασθενών μετρήθηκε στο ισχίο, τον αυχένα του μηριαίου οστού, την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και όλο το σώμα, με εξέταση DXA, με ένα μηχάνημα Hologic Discovery W Densitometer (Hologic Inc., Bedford, MA), με τη συνήθη τεχνική και ακολουθώντας τις οδηγίες του κατασκευαστή. Το μηχάνημα ρυθμίζεται καθημερινά με χρήση phantom και έχει ένα συντελεστή διακύμανσης (coefficient of variation) 1%. Μετά από κάθε εξέταση, οι εικόνες αναλύονταν είτε αυτόματα, με το λογισμικό του μηχανήματος, είτε χειροκίνητα, αν αυτό κρίνόταν απαραίτητο, ειδικά στην ολόσωμη εξέταση. Η BMD εκφράστηκε σε  $\text{g/cm}^2$ , και το T-score υπολογίστηκε για κάθε μετρούμενη θέση από τη βάση δεδομένων NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III), όπως αυτή παρέχεται από τον κατασκευαστή. Σύμφωνα με την κατάταξη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, η οστεοπόρωση ορίζεται ως ένα  $\text{T-score} < -2,5$ , με βάση τις μετρήσεις είτε στην ΟΜΣΣ είτε στο ισχίο (164). Η ολόσωμη εξέταση DXA μας παρείχε επίσης μετρήσεις για το λίπος σώματος και τη μυϊκή μάζα σώματος των ασθενών. Οι δείκτες λίπους σώματος (Fat Mass Index, FMI) και μυϊκής μάζας σώματος (Fat-Free Mass Index, FFMI) υπολογίστηκαν διαιρώντας το λίπος σώματος και τη μυϊκή μάζα σώματος αντίστοιχα, με το τετράγωνο του ύψους.

#### Μέτρηση επιπέδων ορμονών στον ορό

Τα επίπεδα της λεπτίνης και IGF-I στον ορό των ασθενών μετρήθηκαν με «ραδιοανοσομετρική τεχνική» (RIA) και την χρήση αντίστοιχων αντιδραστηρίων

(KIPMR44 και KIP1588, DIAsource ImmunoAssays, Βέλγιο), ενώ η συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης υπολογίστηκε επίσης με τη χρήση RIA kit (LINCO Research, ST. Charles, MO). Τα επίπεδα της οστεοκαλσίνης (hOST), παραθορμόνης (hPTH) και καλσιτονίνης (hCT) μετρήθηκαν με την εφαρμογή «ανοσοραδιομετρικής τεχνικής» (IRMA) και την χρήση κατάλληλων αντιδραστηρίων (KIP1381, KIP1491 και KIP0429 αντίστοιχα, DIAsource ImmunoAssays, Βέλγιο). Όλα τα kits RIA και IRMA (λεπτίνη, IGF-I, αδιπονεκτίνη, hOST, hPTH, και hCT) ελέγχονται σύμφωνα με έγκυρα διεθνή πρότυπα. Το ραδιοϊσότοπο που χρησιμοποιείται σε όλα τα ραδιενεργά αντιδραστήρια είναι το ιώδιο-125 (χρόνος ημιζωής: 60 ημ., εκπομπή ακτινοβολίας-γ ενέργειας 35.5 και ακτινοβολίας X ενέργειας 27-32-keV). Όλα τα δείγματα μετρήθηκαν «διπλά» και στην ίδια σειρά ανάλυσης για κάθε βιολογικό παράγοντα. Αν η διαφορά μεταξύ των «διπλών» δειγμάτων ήταν μεγαλύτερη του 5%, η ανάλυση επαναλαμβανόταν. Ο εσωτερικός συντελεστής διακύμανσης ήταν 3,7% για τη λεπτίνη, 3,4% για τον IGF-I, 2,9% για την hOST, 3,6% για την αδιπονεκτίνη, 3,1% για την hPTH και 2,8% για την hCT. Ένας αυτόματος μετρητής γάμμα ακτινοβολίας (Cobra II/5010, Packard Instrument Company, Meriden, CT) χρησιμοποιήθηκε για την καταγραφή της ακτινοβολίας των δειγμάτων και τον υπολογισμό των αποτελεσμάτων των αναλύσεων.

### Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό PASW Statistics 18.0.0 για Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). Η ανάλυση γραμμικής συσχέτισης (bivariate analysis) έγινε με το Pearson's correlation test. Πραγματοποιήθηκε μονόδρομη ανάλυση διακύμανσης (one-way analysis of variance) για να εντοπιστούν διαφορές στα επίπεδα ορμονών και τη σύσταση σώματος μεταξύ των διαφορετικών σταδίων ΧΑΠ, όπως και για διαφορές στα επίπεδα ορμονών μεταξύ οστεοπορωτικών

και μη οστεοπορωτικών ασθενών. Έπειτα, έγινε ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης κατά βήμα (stepwise multiple linear regression), με το T-score στα μετρηθέντα σημεία σαν εξαρτημένη μεταβλητή και τις παραμέτρους σύστασης σώματος, το στάδιο ΧΑΠ, την ηλικία, και τα επίπεδα ορμονών σαν ανεξάρτητες μεταβλητές. Με ίδια μέθοδο, εκτιμήθηκε και η σχέση των FMI και FFMI με τα επίπεδα ορμονών, το στάδιο ΧΑΠ και την ηλικία. Ένα  $p\text{-value} < 0,05$  θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντικό.

## **Αποτελέσματα**

### Χαρακτηριστικά ασθενών

Πενήντα-επτά ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη. Έξι εξαιρέθηκαν επειδή κατά τη στιγμή της επίσκεψής τους στο εξωτερικό Πνευμονολογικό Ιατρείο, βρέθηκε να έχουν παρόξυνση της ΧΑΠ· τρεις εξαιρέθηκαν εξαιτίας τεχνητών αρθρώσεων· δύο αρνήθηκαν να υποβληθούν στις αιματολογικές εξετάσεις. Μετά τις εξαιρέσεις, 46 ασθενείς συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση.

Όλοι οι ασθενείς ήταν καυκάσιοι. Η μέση τιμή ( $\pm$  τυπική απόκλιση) των γενικών χαρακτηριστικών των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Η ηλικία τους ήταν  $69,1 \pm 8,7$  έτη, και όλοι λάμβαναν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Σύμφωνα με τις μετρήσεις DXA, 9 (19,6%) είχαν οστεοπόρωση, 24 (52,2%) οστεοπενία, και 13 (28,3%) είχαν φυσιολογική BMD. Σύμφωνα με την κατάταξη της GOLD για τη βαρύτητα της ΧΑΠ, οι 27 (58,7%) ήταν σταδίου 2, οι 12 (26,1%) σταδίου 3 και οι 7 (15,2%) σταδίου 4.

### Συσχέτιση οστικής πυκνότητας, σύστασης σώματος και ορμονών

Στην ανάλυση γραμμικής συσχέτισης δύο μεταβλητών (bivariate analysis), βρέθηκε μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αδιπονεκτίνης και της ολικής οστικής πυκνότητας σώματος. Δεν βρέθηκε καμία άλλη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των 6 ορμονών με την οστική πυκνότητα στο ολικό ισχίο, στον αυχένα του μηριαίου, στην ΟΜΣΣ ή στην ολόσωμη οστική πυκνότητα.

Όταν ερευνήθηκαν οι συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων ορμονών, της σύστασης σώματος και της ηλικίας, βρέθηκαν οι κάτωθι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις: η λεπτίνη είχε θετική συσχέτιση με το BMI, ( $r=0,66$ ,  $p<0,001$ ), το FMI ( $r=0,69$ ,  $p<0,001$ ), και το FFMI ( $r=-0,51$ ,  $p<0,001$ )· η αδιπονεκτίνη εμφάνισε αρνητική συσχέτιση με το BMI ( $r=-0,34$ ,  $p=0,02$ ), το FMI ( $r=-0,29$ ,  $p=0,047$ ), και το FFMI ( $r=-0,34$ ,  $p=0,018$ ), και θετική συσχέτιση με την ηλικία ( $r=0,38$ ,  $p<0,01$ )· και η καλσιτονίνη είχε θετική συσχέτιση με το BMI ( $r=0,44$ ,  $p<0,01$ ), το FMI ( $r=0,43$ ,  $p<0,01$ ), και το FFMI ( $r=0,42$ ,  $p<0,01$ ), Η παραθορμόνη είχε συσχέτιση με την ηλικία ( $r=0,41$ ,  $p<0,01$ ). Δεν βρέθηκαν συσχετίσεις μεταξύ της οστεοκαλσίνης ή του IGF-I με παραμέτρους σύστασης σώματος ή την ηλικία.

Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις βρέθηκαν μεταξύ παραμέτρων σύστασης σώματος και του T-score των ασθενών σε όλα τα μετρούμενα σημεία. Παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Παράμετρος	Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση
Ηλικία (έτη)	69.1±8.7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.3±5.6
Στάδιο ΧΑΠ	2.5±0.8
T-score αυχένα μηριαίου	-1.2±1.0
T-score ολικού ισχίου	-0.8±1.0
T-score ΟΜΣΣ	-0.6±1.7
Ολοσωματικό T-score	-0.5±1.1
Μάζα λίπους (kg)	24379.2±8336.9
Δείκτης μάζας λίπους (kg/m <sup>2</sup> )	8.6±3.2
Μυϊκή μάζα (kg)	51034.1±7677.0
Δείκτης μάζας-ελεύθερης λίπους (kg/m <sup>2</sup> )	17.9±3.6
Αδιπονεκτίνη (μg/mL)	11.5±6.0
Λεπτίνη (ng/mL)	11.3±7.9
IGF-I (ng/mL)	114.8±34.8
Καλσιτονίνη (pg/mL)	4.9±4.5
Παραθορμόνη (pg/mL)	49.1±25.7
Οστεοκαλσίνη (ng/mL)	5.2±4.0

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά των ασθενών και επίπεδα ορμονών

	Ολικό ισχίο		Αυχένας μηριαίου		ΟΜΣΣ		Ολόσωμη	
	r	p	r	p	r	p	r	p
BMI	0,42	<b>0,003</b>	0,29	<b>0,05</b>	0,37	<b>0,01</b>	0,32	<b>0,03</b>
FMI	0,40	<b>0,007</b>	0,25	0,09	0,35	<b>0,02</b>	0,28	0,058
FFMI	0,47	<b>0,001</b>	0,37	<b>0,012</b>	0,32	<b>0,03</b>	0,32	<b>0,03</b>

Πίνακας 2: Συσχετίσεις μεταξύ T-score και δεικτών μάζας σώματος

### Σχέση T-score, σύστασης σώματος, και επιπέδων ορμονών σύμφωνα με το στάδιο ΧΑΠ

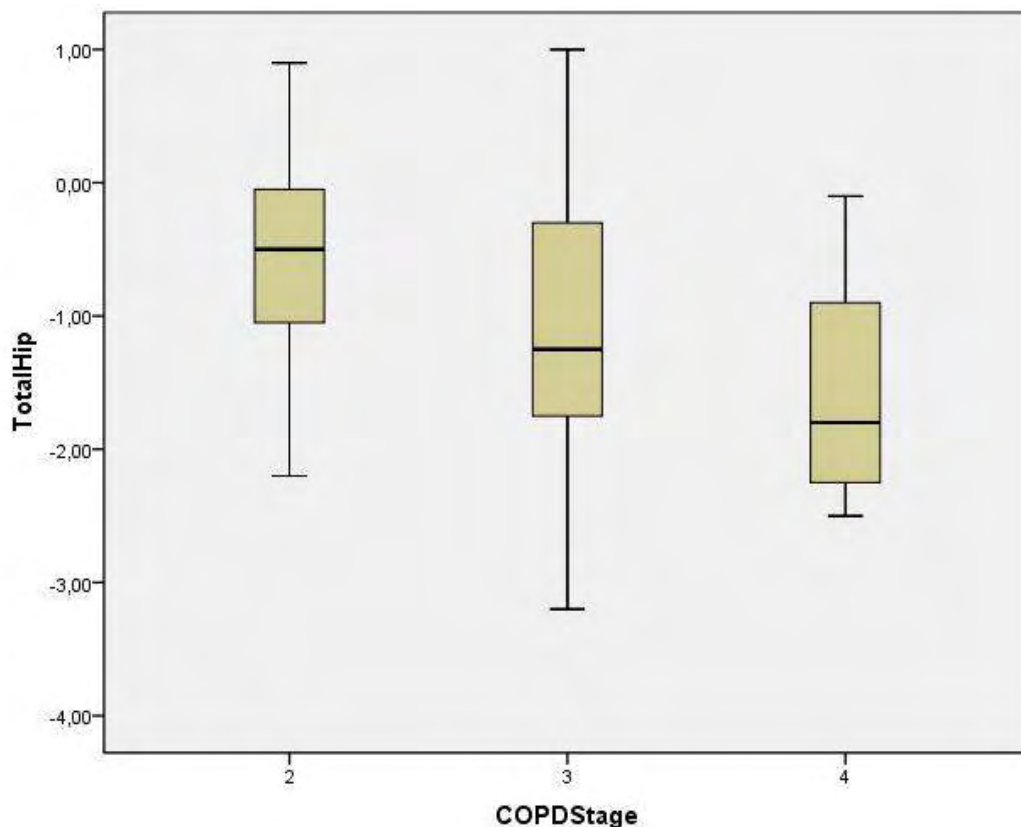
Οι ασθενείς με διαφορετικό στάδιο ΧΑΠ βρέθηκαν να έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά στο T-score του ολικού ισχίου ( $p=0,035$ )(Γραφ. παρ. 1), της ΟΜΣΣ ( $p<0,01$ )(Γραφ. παρ. 2), και όλου του σώματος ( $p=0,014$ ). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών σταδίων ΧΑΠ όσο αφορά τις παραμέτρους σύστασης σώματος, αν και υπήρχε μια οριακή τάση για τον FFMI. Τα επίπεδα ορμονών δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των τριών σταδίων.

Σε μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, ο μόνος στατιστικά σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας για το T-score στον αυχένα του μηριαίου ήταν ο FFMI ( $p=0,012$ ). Το T-score στο ολικό ισχίο είχε θετική συσχέτιση με τον FFMI και αρνητική με το στάδιο ΧΑΠ ( $p=0,005$  και  $0,047$  αντίστοιχα). Το T-score στην ΟΜΣΣ είχε θετική συσχέτιση με τον FMI και αρνητική με το στάδιο ΧΑΠ. Το T-score σε όλο το σώμα είχε θετική συσχέτιση με το BMI και αρνητική με το στάδιο ΧΑΠ και τη λεπτίνη ( $p=0,005$ ,  $0,041$  και  $0,042$  αντίστοιχα).

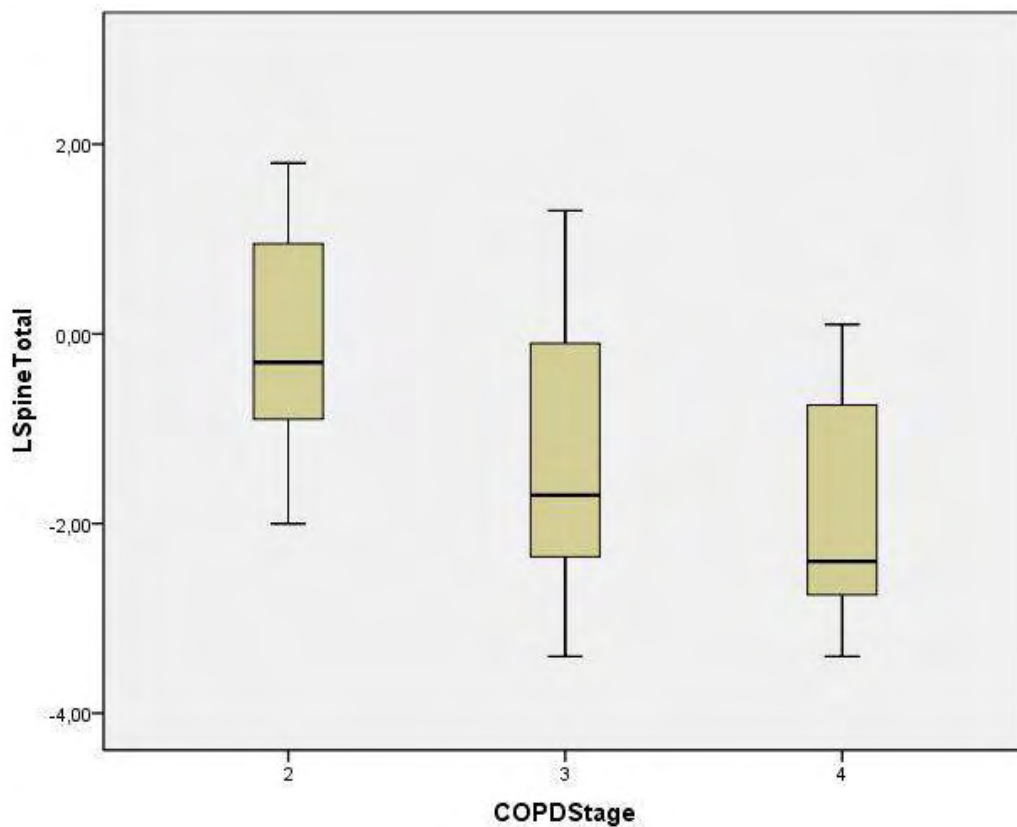


Σε διαφορετικά μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, ο FMI βρέθηκε να έχει στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με τη λεπτίνη και την οστεοκαλσίνη ( $p < 0,001$  και  $0,016$  αντίστοιχα), και ο FFMI βρέθηκε να έχει στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με τη λεπτίνη ( $p < 0,001$ ) και την οστεοκαλσίνη ( $p = 0,003$ ) και αρνητική με το στάδιο ΧΑΠ ( $p = 0,001$ ) και την ηλικία ( $p = 0,02$ ).

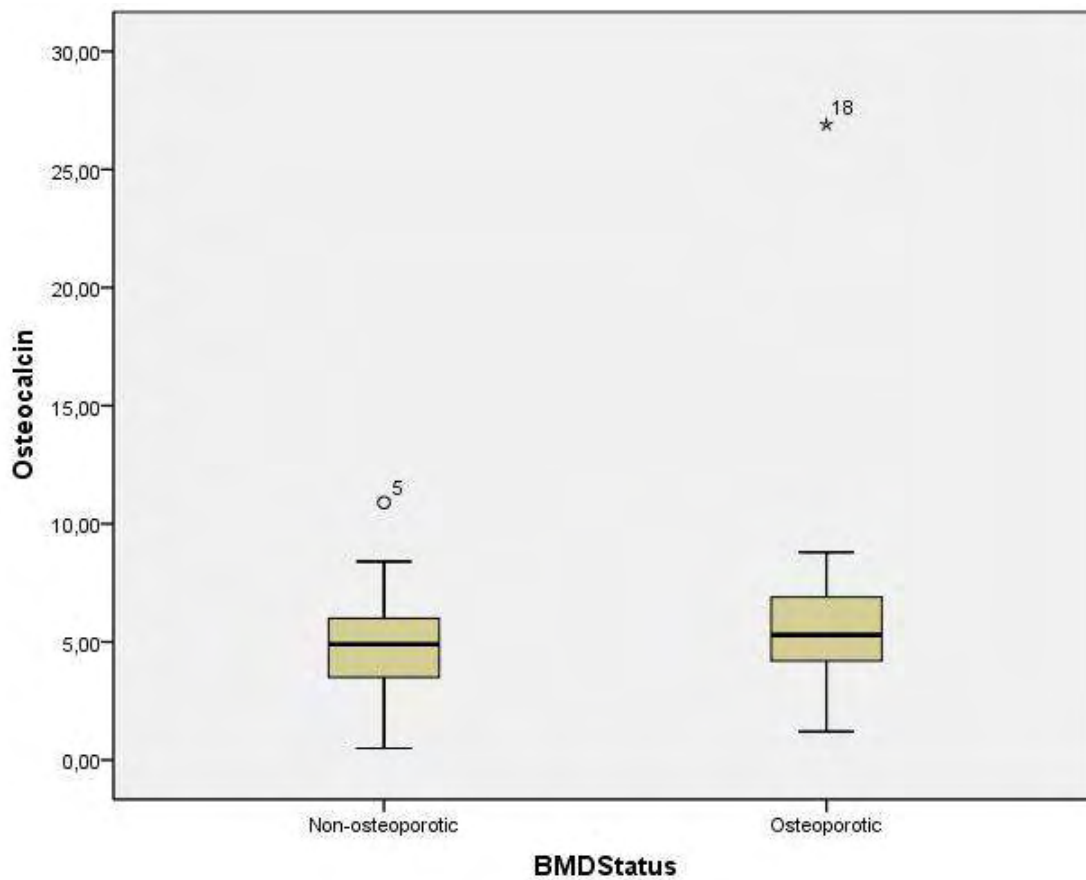
Οι οστεοπορωτικοί ασθενείς εμφάνιζαν σημαντικά προχωρημένο στάδιο ΧΑΠ συγκρινόμενοι με τους μη οστεοπορωτικούς ασθενείς ( $2,38 \pm 0,64$  έναντι  $3,33 \pm 0,71$ ,  $p < 0,001$ ). Η σύγκριση των επιπέδων ορμονών μεταξύ των οστεοπορωτικών και των μη οστεοπορωτικών ανέδειξε μια σημαντική αύξηση ( $p = 0,04$ ) των επιπέδων οστεοκαλσίνης στην ομάδα των οστεοπορωτικών ( $4,6 \pm 2,4$  έναντι  $7,6 \pm 7,5$  ng/mL) (Γραφ. παρ. .3). Οι άλλες ορμόνες, δηλαδή η αδιπνεκτίνη, η λεπτίνη, ο IGF-I, η παραθορμόνη και η καλσιτονίνη, καθώς και ο FMI και ο FFMI δεν εμφάνιζαν σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων.



Γραφική παράσταση 1: T-score ολικού ισχίου σε σχέση με το στάδιο ΧΑΠ



Γραφική παράσταση 2: T-score ΟΜΣΣ σε σχέση με το στάδιο ΧΑΠ



Γραφική παράσταση 3: Επίπεδα οστεοκαλσίνης σε οστεοπορωτικούς έναντι μη οστεοπορωτικών

## Συζήτηση

Στη μελέτη αυτή, διερευνήσαμε τη σχέση μεταξύ της οστικής πυκνότητας, της σύστασης σώματος, της βαρύτητας της ΧΑΠ και ορισμένων ορμονών και κυτταροκινών οι οποίες επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό. Αν και οι παράγοντες αυτοί έχουν μελετηθεί μεμονωμένα ξανά σε άρρενες ασθενείς με ΧΑΠ, αυτή η μελέτη σκοπεύει να παράσχει μια πιο συνολική θεώρηση της αλληλεπίδρασής τους και της επίδρασής τους στην οστική πυκνότητα.

Ο επιπολασμός της χαμηλής οστικής πυκνότητας στους ασθενείς μας ήταν σημαντικός: συγκεκριμένα, 19,6% της ομάδας ασθενών μας βρέθηκε να πάσχει από οστεοπόρωση και 52,2% να έχει οστεοπενία. Άλλες μελέτες έχουν αναφέρει υψηλότερο επιπολασμό οστεοπόρωσης στη ΧΑΠ, μέχρι και 69%, αλλά υπάρχουν αρκετές διαφορές, που περιλαμβάνουν: διαφορετική επιλογή ασθενών (και τα δύο φύλα έναντι μόνο ανδρών)(136): διαφορετική μέθοδο εκτίμησης της οστικής πυκνότητας (quantitative ultrasound)(165): και έναν διαφορετικό ορισμό της οστεοπόρωσης (ιαπωνικές κατευθυντήριες οδηγίες έναντι του ορισμού του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας [ΠΟΥ])(166). Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, οι γυναίκες με ΧΑΠ βρέθηκε να έχουν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης οστεοπόρωσης συγκριτικά με τους άνδρες (136). Σαν αποτέλεσμα, μελέτες που περιλαμβάνουν γυναίκες είναι πιο πιθανό να αναφέρουν υψηλότερο επιπολασμό οστεοπόρωσης συγκριτικά με τη δική μας μελέτη. Η ποσοτική υπερηχοτομογραφία έχει αποδειχθεί πως είναι μια αξιόπιστη μέθοδος εκτίμησης τόσο της οστικής αντοχής, όσο και του κινδύνου κατάγματος, ωστόσο η DXA θεωρείται η μέθοδος αναφοράς (gold standard), και ο ΠΟΥ ορίζει την οστεοπενία και την οστεοπόρωση με βάση τις μετρήσεις της DXA. Επίσης, η ομάδα ασθενών μας αποτελούταν κατά κύριο λόγο από ασθενείς σταδίου 2, ενώ άλλες μελέτες συμπεριελάμβαναν ασθενείς που ήταν υποψήφιοι για μεταμόσχευση πνεύμονα, ενδεικτικό πιο προχωρημένης νόσου (167).

Στην bivariate analysis, βρήκαμε μια σημαντική αρνητική συσχέτιση της αδιπονεκτίνης με το T-score όλου του σώματος. Η αδιπονεκτίνη είναι μια κυτταροκίνη που παράγεται στο λιπώδη ιστό, η οποία έχει δείχθει ότι αυξάνεται σε ασθενείς με ΧΑΠ (121). Παράδοξα ωστόσο, ποντίκια με αδυναμία παραγωγής αδιπονεκτίνης είναι πιο ευάλωτα σε ανάπτυξη εμφυσήματος συγκριτικά με τον άγριο τύπο, κάτι που προτείνει έναν προστατευτικό ρόλο της αδιπονεκτίνης (122). Μια πιθανή εξήγηση για τη συνύπαρξη αυξημένων επιπέδων αδιπονεκτίνης και συστηματικής φλεγμονής στη ΧΑΠ θα μπορούσε να είναι μια ρύθμιση προς τα πάνω (upregulation) της αδιπονεκτίνης στους ασθενείς με ΧΑΠ (168). Αν και βρήκαμε μια αρνητική συσχέτιση της αδιπονεκτίνης με το T-score στη bivariate analysis, στη μελέτη παλινδρόμησης, το ολικό T-score σώματος βρέθηκε να σχετίζεται με το στάδιο ΧΑΠ, τον BMI και τη λεπτίνη, όχι όμως την αδιπονεκτίνη. Οι Basurto και συν. (169) έδειξαν ότι η οστική πυκνότητα σχετίζεται αρνητικά με την αδιπονεκτίνη, ειδικά σε άνδρες με BMI μεγαλύτερο του 27. Ωστόσο, οι Gonnelli και συν. (170) δεν βρήκαν κάτι ανάλογο, και οι Vondracek και συν. (171) ανέφεραν μια αρνητική συσχέτιση αδιπονεκτίνης και οστικής πυκνότητας, η οποία δεν ήταν πια σημαντική μετά από ρύθμιση για το BMI. Η μελέτη μας υποστηρίζει τα τελευταία ευρήματα, προτείνοντας ότι η οστική πυκνότητα σχετίζεται με τον BMI, και στη σχέση αυτή μεσολαβούν η αδιπονεκτίνη και η λεπτίνη.

Τα επίπεδα λεπτίνης έχουν βρεθεί μειωμένα σε ασθενείς με ΧΑΠ σε σύγκριση με μάρτυρες ανάλογου BMI (118), και σε μια άλλη μελέτη, οι Robeha και συν. (172) έδειξαν ότι τόσο τα επίπεδα λεπτίνης όσο και η έκφραση του γονιδίου της λεπτίνης στο λιπώδη ιστό ήταν μειωμένα σε οστεοπορωτικούς ασθενείς με ΧΑΠ, σε σύγκριση με μη οστεοπορωτικούς ασθενείς με ΧΑΠ. Τα επίπεδα λεπτίνης στον ορό έχουν βρεθεί να έχουν θετική συσχέτιση με τον BMI και το λίπος σώματος σε ασθενείς με ΧΑΠ (117-119). Ωστόσο, άλλοι έχουν αναφέρει πως η λεπτίνη επηρεάζει αρνητικά την οστική πυκνότητα, αφού γίνει στάθμιση για τον BMI (173, 174). Στη μελέτη μας,

επιβεβαιώνουμε τη θετική συσχέτιση της λεπτίνης με τον BMI, τον FMI και τον FFMI, και η ανάλυση παλινδρόμησης δείχνει ότι η λεπτίνη επηρεάζει αρνητικά το T-score σε όλο το σώμα, αλλά δεν παίζει ρόλο στο T-score του ισχίου ή της ΟΜΣΣ.

Η βαρύτητα της ΧΑΠ επηρεάζει την οστική πυκνότητα. Σε μια μελέτη των Vrieze και συν. (165), οι ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου 4 εμφάνισαν 7,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να έχουν χαμηλή οστική πυκνότητα, όπως αυτή μετράται με την ποσοτική υπερηχοτομογραφία, συγκριτικά με ασθενείς σταδίου 2. Οι Kjensli και συν. (161) ανέφεραν ότι το Z-score των ασθενών με ΧΑΠ ελαττωνόταν καθώς η νόσος γινόταν πιο σοβαρή. Στο ίδιο συμπέρασμα έφτασαν και οι Silva και συν. (175), οι οποίοι χρησιμοποίησαν το T-score και βρήκαν ότι η μείωση της οστικής πυκνότητας στον αυχένα του μηριαίου οστού συσχετιζόταν με χειρότερα αποτελέσματα στις αναπνευστικές λειτουργικές δοκιμασίες. Στη μελέτη μας, η ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε ότι το στάδιο της ΧΑΠ είναι σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας του T-score στην ΟΜΣΣ, στο ισχίο και σε όλο το σώμα. Επιπρόσθετα, στη μελέτη μας, οι οστεοπορωτικοί ασθενείς είχαν πιο σοβαρή ΧΑΠ σε σχέση με τους μη οστεοπορωτικούς.

Η οστεοκαλσίνη είναι ένα μικρό πεπτίδιο που εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες, επάγει το σχηματισμό οστού και αυξάνει τη σύνθεση της αδιπονεκτίνης. Τα επίπεδα οστεοκαλσίνης στον ορό έχουν βρεθεί μειωμένα στους ασθενείς με ΧΑΠ που λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ή από του στόματος βεκλομεθαζόνη συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες (176, 177). Οι μελέτες αυτές, ωστόσο, δεν ανέφεραν αν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα οστεοκαλσίνης μεταξύ των ασθενών με διαφορετικά στάδια ΧΑΠ. Ο IGF-I είναι το κύριο στοιχείο του συστήματος IGF, ενός συστήματος που μεσολαβεί για τη δράση της αυξητικής ορμόνης στους μυς και στα οστά, και το οποίο έχει βρεθεί πως συσχετίζεται θετικά με την οστική πυκνότητα. Τα επίπεδα IGF-I έχουν βρεθεί χαμηλότερα σε ασθενείς με ΧΑΠ έναντι υγιών μαρτύρων,

και στην ίδια μελέτη, τα επίπεδα IGF-I σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ ήταν χαμηλότερα συγκριτικά με των ασθενών με ήπια ή μέτρια ΧΑΠ (145). Σε μια μελέτη των Tomoda και συν. (121), η αδιπονεκτίνη βρέθηκε να έχει συσχέτιση με το ποσοστό υπολειπόμενου όγκου των πνευμόνων, όχι όμως με τον εκπνεόμενο όγκο του 1<sup>ου</sup> δευτερολέπτου (FEV<sub>1</sub>), ο οποίος είναι το μέτρο κατάταξης βαρύτητας της νόσου σύμφωνα με τη GOLD. Ωστόσο, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης, μετά από στάθμιση για τον BMI, είναι υψηλότερα καθώς μειώνεται ο FEV<sub>1</sub> (160). Η μελέτη μας δεν αναφέρει σημαντικές διαφορές των επιπέδων οστεοκαλσίνης, IGF-I και αδιπονεκτίνης μεταξύ των διαφορετικών σταδίων ΧΑΠ, εύρημα που μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η δική μας ομάδα ασθενών είχε υψηλότερο μέσο στάδιο ΧΑΠ συγκριτικά με αυτή των Coskun και συν. (145)

Η παραθορμόνη παράγεται από τους παραθυροειδείς αδένες, και είναι η κύρια ορμόνη που αυξάνει τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό, μέσω της προαγωγής απορρόφησης αυτού από τα οστά και απορρόφησης από τους νεφρούς. Σε μια πρόσφατη μελέτη, τα επίπεδα παραθορμόνης δεν ήταν σημαντικά διαφορετικά μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ και υγιών μαρτύρων (178). Η καλσιτονίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται κατά κύριο λόγο από τα C κύτταρα του θυροειδούς αδένος και αυξάνεται στην υπερασβεστιαμία, αλλά έχει βρεθεί πως παίζει ρόλο και στη ρύθμιση του αισθήματος κορεσμού της όρεξης μέσω δράσης στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Όσο μπορούμε να γνωρίζουμε, η καλσιτονίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΧΑΠ. Δεν βρήκαμε σημαντικές διαφορές στα επίπεδα καλσιτονίνης ή παραθορμόνης μεταξύ των διαφορετικών σταδίων ΧΑΠ, εύρημα που προτείνει ότι η ρύθμιση των ορμονών αυτών είναι φυσιολογική παρά την παρουσία της ΧΑΠ.

Η μελέτη μας εμφανίζει ορισμένους περιορισμούς. Ο αριθμός ασθενών μας ήταν μικρός, και το γεγονός αυτό μπορεί να έχει ελαττώσει τη στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων μας. Ωστόσο, τα μοντέλα γραμμικής

παλινδρόμησης είχαν στατιστική σημαντικότητα, όσον αφορά την επίδραση των παραμέτρων σύστασης σώματος και του σταδίου ΧΑΠ στην οστική πυκνότητα. Κάποιοι από τους ασθενείς μας είχαν επιπλέον προβλήματα υγείας, όπως στεφανιαία νόσο, μια κατάσταση που έχει βρεθεί πως επηρεάζει τους δείκτες φλεγμονής (179). Παρ' όλα αυτά, οι ασθενείς με ΧΑΠ συχνά εμφανίζουν συννοσηρότητα, και αυτό κάνει το δείγμα ασθενών μας πιο αντιπροσωπευτικό της νόσου. Δεν υπήρχε ομάδα υγιών μαρτύρων για να συγκρίνουμε τα αποτελέσματά μας, αλλά άλλοι συγγραφείς έχουν ήδη ασχοληθεί με το θέμα αυτό, και εξάλλου δικός μας σκοπός ήταν να εκτιμήσουμε την επίδραση της σύστασης σώματος και του σταδίου ΧΑΠ στο T-score και να εντοπίσουμε τυχόν διαφορές στα επίπεδα ορμονών μεταξύ των διαφορετικών σταδίων ΧΑΠ. Είναι αναμενόμενο ότι μελλοντικές μεγαλύτερες μελέτες που θα συμπεριλαμβάνουν υγιείς μάρτυρες θα μπορέσουν να εξηγήσουν περαιτέρω την αλληλεπίδραση μεταξύ του οστικού μεταβολισμού και της σύστασης σώματος σε έδαφος μιας χρόνιας νόσου, όπως είναι η ΧΑΠ.

Σε ένα μικρό πληθυσμό ασθενών με ΧΑΠ, αναφέρουμε πως ένα χειρότερο στάδιο της νόσου είναι προβλεπτικός παράγοντας επιδείνωσης της οστικής πυκνότητας. Δεν βρέθηκε σημαντική επίδραση των αδιποκινών ή άλλων ορμονών που ρυθμίζουν τον οστικό μεταβολισμό στην οστική πυκνότητα· επίσης δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές των επιπέδων ορμονών στα διαφορετικά στάδια της νόσου. Καθώς μελέτες πάνω στο θέμα συχνά αναφέρουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, απαιτείται περαιτέρω έρευνα.

## **Εκτίμηση οστικής πυκνότητας σε άνδρες ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια με τη χρήση μονάδων Hounsfield.**

### **Περίληψη**

Αντικείμενο - Σκοπός: Να υπολογίσουμε τον επιπολασμό της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) με τη χρήση Απορροφησιομετρίας Διπλής Ενέργειας (DXA) και Ποσοτικής Υπολογιστικής Τομογραφίας (QCT) και να μελετήσουμε την πιθανή χρησιμότητα της μέτρησης των μονάδων Hounsfield στην ανάδειξη οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης.

Υλικό – Μέθοδος: Τριάντα επτά (37) ασθενείς με ΧΑΠ υποβλήθηκαν σε DXA και QCT με χρήση εξωτερικού phantom στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Έγιναν μετρήσεις σε 146 σπονδύλους. Μετά την QCT, μετρήθηκαν οι μονάδες Hounsfield στις ίδιες περιοχές ενδιαφέροντος. Οι μετρήσεις συγκρίθηκαν ανά σπόνδυλο, και κατασκευάστηκαν καμπύλες ROC για τον υπολογισμό κατωφλίων μονάδων Hounsfield για ανίχνευση οστεοπόρωσης και χαμηλής οστικής πυκνότητας για κάθε μια μέθοδο.

Αποτελέσματα: Περισσότεροι σπόνδυλοι κατατάχθηκαν ως οστεοπενικοί ή οστεοπορωτικοί με την QCT συγκριτικά με τη μέτρηση DXA (71,2% vs. 46,8%,  $p=0,0004$ ). Οι περιοχές-κάτω-από-την-καμπύλη (AUC) για ανίχνευση χαμηλής οστικής πυκνότητας ή οστεοπόρωσης με βάση τις μετρήσεις DXA ήταν μέτριας ακρίβειας (AUC=0,659 and AUC=0,695, αντίστοιχα). Ωστόσο, οι AUC για εντοπισμό χαμηλής οστικής πυκνότητας ή οστεοπόρωσης με τις μετρήσεις QCT σαν μέθοδο αναφοράς ήταν άριστες (AUC=0,955 and AUC=0,970, αντίστοιχα)

Συμπέρασμα: Ο επιπολασμός χαμηλής οστικής πυκνότητας με την QCT είναι υψηλότερος από ό,τι με τη DXA. Οι μονάδες Hounsfield έχουν άριστη ικανότητα ανίχνευσης χαμηλής οστικής πυκνότητας στους οσφυϊκούς σπονδύλους.



## Εισαγωγή

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών (151). Αν και τα κύρια συμπτώματα προέρχονται από το αναπνευστικό σύστημα, η ΧΑΠ θεωρείται συστηματική νόσος. Οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν πολλές συννοσηρότητες, σημαντική από τις οποίες είναι η οστεοπόρωση (180, 181). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε πως το ποσοστό ασθενών με ΧΑΠ που εμφανίζουν οστεοπόρωση είναι περίπου 35%, και είναι υψηλότερο στις γυναίκες, στους ασθενείς με πιο προχωρημένη νόσο και σε ασθενείς με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (body-mass index, BMI) (136). Οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν μεγαλύτερο επιπολασμό οστεοπόρωσης συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες· το γεγονός αυτό έχει αποδοθεί, μεταξύ άλλων, στη συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών, στη χρήση καπνού, στη συστηματική φλεγμονή και στη μειωμένη δυνατότητα για σωματική άσκηση (25).

Η μέθοδος αναφοράς για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας είναι η απορροφησιομετρία διπλής ενέργειας (dual-energy absorptiometry, DXA). Επί του παρόντος, η μέθοδος είναι η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση και παρακολούθηση των ασθενών με οστεοπόρωση, όπως προτείνεται από τη Διεθνή Κοινότητα Κλινικής Πυκνομετρίας (International Society for Clinical Densitometry, ISCD), χάρη στην ευρεία και παγκόσμια διαθεσιμότητά της, στη χαμηλή δόση ακτινοβολίας και την επαναληψιμότητα των μετρήσεών της (41). Ωστόσο, τα τεχνικά ελαττώματα της μεθόδου είναι σαφώς αναγνωρισμένα (182).

Η Ποσοτική Υπολογιστική Τομογραφία (quantitative computed tomography, QCT) μπορεί να έχει ρόλο σαν εναλλακτική μέθοδο οστικής πυκνομετρίας, με το πλεονέκτημα ότι οι μετρήσεις της είναι ανεξάρτητες τυχόν εξωσπονδυλικών παθήσεων. Η μετατροπή των μονάδων Hounsfield (HU) σε οστική πυκνότητα γίνεται με τη χρήση

ειδικών phantoms, τα οποία μετατρέπουν τις HU σε  $\text{mg}/\text{cm}^3$  υδροξυαπατίτη (55, 183). Ορισμένοι μελετητές έχουν αναπτύξει μια μέθοδο χωρίς χρήση phantom, κατά την οποία οι μετρήσεις αναφοράς γίνονται στους παρασπονδυλικούς μυς και το λίπος, και με τη χρήση ειδικού λογισμικού πραγματοποιείται η μετατροπή των HU σε  $\text{mg}/\text{cm}^3$  υδροξυαπατίτη (56). Οι μετρήσεις της QCT στη σπονδυλική στήλη έχει βρεθεί πως έχουν επίσης αξιόλογη επαναληψιμότητα, και θεωρούνται προγνωστικός παράγοντας για παρουσία παθολογικών καταγμάτων (41, 184). Ωστόσο, η υποχρεωτική χρήση phantom και η κοπιώδης επεξεργασία των εικόνων που απαιτείται, σε συνδυασμό με το αυξημένο κόστος και ποσό ακτινοβολίας, έχουν αναστείλει την ευρεία εφαρμογή της μεθόδου, παρά την τεχνική υπεροχή της έναντι της DXA. Εξάλλου, έχουν δημοσιευθεί πολλαπλές και μακροχρόνιες μελέτες με DXA στις οποίες έχουν συμπεριληφθεί μεγάλοι πληθυσμοί ατόμων, και έτσι η μέθοδος είναι δοκιμασμένη, ενώ οι μελέτες με QCT είναι λιγότερες και με μικρότερο αριθμό εξεταζομένων (55). Πρόσφατα ωστόσο, ένας αριθμός μελετών, μεταξύ των οποίων και μια των Schreiber και συν. έδειξε ότι με τη χρήση Υπολογιστικού Τομογράφου αυτοματοποιημένης έκθεσης, οι HU μπορούν αξιόπιστα να χρησιμοποιηθούν για εκτίμηση οστεοπόρωσης ή οστικής αντοχής (185).

Ο σκοπός μας σε αυτή τη μελέτη ήταν διπλός: πρώτον, να εκτιμήσουμε τον επιπολασμό της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ΧΑΠ με τη χρήση QCT· δεύτερον, να μελετήσουμε αν η χρήση των HU μπορεί να διαχωρίσει αξιόπιστα τους ασθενείς με ΧΑΠ με οστεοπόρωση από αυτούς με φυσιολογική οστική πυκνότητα, και να τις συγκρίνει με τις μετρήσεις QCT και DXA στους ασθενείς αυτούς.

## **Υλικό – Μέθοδος**

### Επιλογή ασθενών

Η μελέτη ήταν cross-sectional σε ένα κέντρο. Οι ασθενείς προέρχονταν από τα εξωτερικά ιατρεία ενός τριτοβάθμιου νοσοκομείου. Όλοι οι ασθενείς ήταν άνδρες και είχαν διεγνωσμένη ΧΑΠ σύμφωνα με την Παγκόσμια Πρωτοβουλία για τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD) τουλάχιστον 6 μήνες πριν τις εξετάσεις DXA και QCT. Όλοι οι ασθενείς έδωσαν γραπτή συναίνεση, και η μελέτη είχε την έγκριση της Επιτροπής δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου.

### Εξέταση DXA

Η εξέταση DXA στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (O1-O3) έγινε σε ένα μηχάνημα Hologic Discovery QDR Series Densitometer (Hologic Inc., Bedford, MA). Η σάρωση των ασθενών έγινε στην ύπτια θέση, με τα γόνατα κεκαμμένα και ανυψωμένα σε ορθή γωνία και τις κνήμες τοποθετημένες σε ένα ειδικό μαξιλάρι, με σκοπό την εξάλειψη της φυσιολογικής οσφυϊκής λόρδωσης, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Οι ασθενείς ήταν ελαφρά ενδεδυμένοι κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Η συσκευή ρυθμίζεται καθημερινά, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή για ποιοτικό έλεγχο, και έχει ένα συντελεστή διακύμανσης (coefficient of variation) 1,0% για το phantom της ΟΜΣΣ. Οι μετρήσεις έγιναν αυτόματα από το λογισμικό του μηχανήματος, και ένας ακτινοδιαγνώστης έλεγξε την ακρίβειά τους, αφαιρώντας περιοχές σκλήρυνσης ή ευμεγέθη οστεόφυτα. Η οστική πυκνότητα (bone mineral density, BMD) μετρήθηκε σε  $\text{mg}/\text{cm}^2$ , και το T-score των ασθενών υπολογίστηκε με βάση την NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) βάση δεδομένων, όπως αυτή παρέχεται από τον κατασκευαστή. Οι σπόνδυλοι

των ασθενών στη συνέχεια κατατάχτηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, δηλαδή ως φυσιολογικοί, αν είχαν T-score  $\geq -1,0$ , ως οστεοπενικοί, αν το T-score τους ήταν μεταξύ  $-1,0$  και  $-2,5$ , και ως οστεοπορωτικοί, αν το T-score τους ήταν  $\leq -2,5$ .

#### Εξέταση QCT – Μέτρηση HU

Η εξέταση QCT πραγματοποιήθηκε σε πολυτομικό υπολογιστικό τομογράφο Toshiba Aquilion 16 τομών. Όλοι οι ασθενείς εξετάστηκαν σε ύπτια θέση, με το phantom τοποθετημένο κάτω από τη σπονδυλική τους στήλη, στο ύψος της κατώτερης θωρακικής – οσφυϊκής μοίρας. Το πρωτόκολλο σάρωσης ήταν ίδιο για όλους τους ασθενείς. Οι παράμετροι σάρωσης ήταν 120 kV, 100 mAs, 1 χιλ. πάχος τομής και 40 εκ. πεδίο (field-of-view). Σύμφωνα με τον ποιοτικό μας έλεγχο, αυτό το πρωτόκολλο σάρωσης έχει έναν in vitro συντελεστή διακύμανσης (co-efficient of variation)  $3,8 \pm 2,2$  % για το phantom που χρησιμοποιούμε, ο οποίος είναι συγκρίσιμος με άλλους μελετητές (186). Μετά τη σάρωση, έγινε ανασύνθεση των δεδομένων σε οβελιαίο επίπεδο με σκοπό τον εντοπισμό τυχόν σπονδύλους με ελαττωμένο ύψος ή σφηνοειδή παραμόρφωση, αλλοιώσεις ενδεικτικές οστεοπορωτικών καταγμάτων. Στη συνέχεια, ανακατασκευάστηκαν τομές πάχους 10 χιλ. σε εγκάρσιο επίπεδο χωρίς γωνίωση στη μεσότητα του κάθε σπονδυλικού σώματος Θ12-Ο3, εξαιρώντας σπονδύλους με οστεοπορωτικά κατάγματα και σπονδυλικές οστικές αλλοιώσεις όπως αιμαγγειώματα. Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας του σπογγώδους οστού στους σπονδύλους αυτούς έγινε με τη χρήση του προγράμματος QCT PRO 4.2.3. Μια ωοειδούς σχήματος περιοχή ενδιαφέροντος (ROI) τοποθετήθηκε στο πρόσθιο τμήμα κάθε σπονδυλικού σώματος, εξαιρώντας της περιοχή της βασικοσπονδυλικής φλέβας και το σπονδυλικό φλοιό. Αν η μετρούμενη σπονδυλική πυκνότητα ήταν  $>120\text{mg}/\text{cm}^3$ , ο σπόνδυλος

θεωρούταν ως φυσιολογικός. Αν η μέτρηση ήταν 80-120 mg/cm<sup>3</sup>, ο σπόνδυλος θεωρούταν ως οστεοπενικός, ενώ αν ήταν <80 mg/cm<sup>3</sup>, θεωρούταν ως οστεοπορωτικός (15, 55). Οι ασθενείς δεν είχαν λάβει οποιοδήποτε ενδοφλέβιο ή από του στόματος σκιαγραφικό τρεις ημέρες πριν την εξέταση. Επίσης, κανένας δεν είχε ιστορικό χειρουργικής επέμβασης με μεταλλικά προθέματα.

Αφού είχαν υπολογιστεί οι μετρήσεις QCT, στην ίδια ανακατασκευασμένη τομή πάχους 10 χιλ. τοποθετήθηκε εκ νέου ωοειδούς σχήματος ROI, όσο το δυνατόν πιο ίδιο με αυτό που χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της QCT, και έγινε μέτρηση των μονάδων Hounsfield.

Το χρονικό διάστημα μεταξύ των μετρήσεων DXA και QCT δεν ξεπέρασε σε καμία περίπτωση τις 30 ημέρες, και σε κάποιες περιπτώσεις οι εξετάσεις έγιναν την ίδια μέρα.

#### Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το λογισμικό PASW Statistics για Windows, έκδοση 18.0.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Οι παραμετρικές μεταβλητές περιγράφονται ως μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις. Για κατηγορικές μεταβλητές, πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία  $\chi^2$  για να συγκρίνουμε τις μετρήσεις DXA και QCT. Η συσχέτιση μεταξύ συνεχών μεταβλητών έγινε με τη χρήση του παράγοντα Spearman, καθώς τα δεδομένα δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Η ανάλυση γραμμικής συσχέτισης δύο μεταβλητών (bivariate analysis) έγινε για να υπολογιστούν οι συσχετίσεις μεταξύ των μετρήσεων DXA, των μετρήσεων QCT και των μονάδων Hounsfield για κάθε σπόνδυλο ξεχωριστά. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως μια τιμή  $p < 0,05$ . Στη συνέχεια, υπολογίστηκαν καμπύλες λειτουργικών χαρακτηριστικών (Receiver-operating characteristics curves, ROC curves), με σκοπό τον υπολογισμό κατώφλια HU

για διαχωρισμό οστεοπορωτικών έναντι μη οστεοπορωτικών σπονδύλων, καθώς και φυσιολογικών έναντι αυτών με χαμηλό BMD, τόσο με βάση τις μετρήσεις DXA όσο και τις μετρήσεις QCT. Οι περιοχές κάτω από την καμπύλη (area under the curve, AUC) υπολογίστηκαν για κάθε καμπύλη, καθώς και τα διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence interval, CI) 95% για τις περιοχές αυτές.

### **Αποτελέσματα**

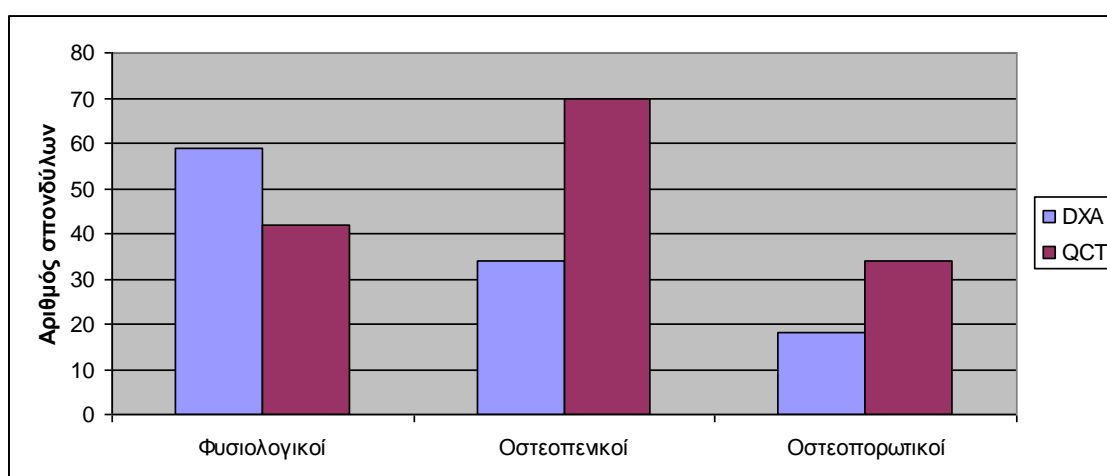
37 ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη, παρέχοντας ένα συνολικό αριθμό 111 σπονδύλων (O1-O3) από την εξέταση DXA και 148 σπονδύλων (Θ12-O3) για την ανάλυση QCT και HU. Ένας Θ12 σπόνδυλος εμφάνιζε σφηνοειδή παραμόρφωση, και ένας ακόμα Θ12 σπόνδυλος είχε σημαντική ελάττωση του ύψους του, ευρήματα ενδεικτικά οστεοπορωτικών καταγμάτων. Οι σπόνδυλοι αυτοί εξαιρέθηκαν από τις αναλύσεις QCT και HU, οι οποίες συμπεριέλαβαν 146 σπονδύλους. Η μέση ηλικία  $\pm$  τυπική απόκλιση των ασθενών μας ήταν  $67,8 \pm 7,5$  έτη. Η κατάταξή τους κατά GOLD ήταν: 1 ασθενής σταδίου I, 15 σταδίου II, 15 σταδίου III και 6 σταδίου IV.

Η μέση τιμή T-score όλων των σπονδύλων ήταν  $-0,8 \pm 1,7$ . Η μέση τιμή QCT ήταν  $101,7 \pm 29,3$  mg/cm<sup>3</sup>.

Σύμφωνα με τις μετρήσεις DXA, 59 (53,2%) σπόνδυλοι είχαν φυσιολογικό BMD, 34 (30,6%) ήταν οστεοπενικοί και 18 (16,2%) ήταν οστεοπορωτικοί. Σύμφωνα με τις μετρήσεις QCT, 42 (28,8%) σπόνδυλοι είχαν φυσιολογική οστική πυκνότητα, 70 (47,9%) ήταν οστεοπενικοί και 34 (23,3%) ήταν οστεοπορωτικοί. Τα ποσοστά DXA και QCT ήταν στατιστικά σημαντικά (τεστ  $\chi^2$ ,  $p=0,0004$ ). Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζονται στον πίνακα 1 και στη γραφική παράσταση 1.

	DXA (O1-O3)	QCT (Θ12-O3)
Φυσιολογικοί	59 (53,2%)	42 (28,8%)
Οστεοπενικοί	34 (30,6%)	70 (47,9%)
Οστεοπορωτικοί	18 (16,2%)	34 (23,3%)
Σύνολο	111	146

Πίνακας 1: Κατάταξη σπονδύλων ανά μέθοδο και οστική κατάσταση



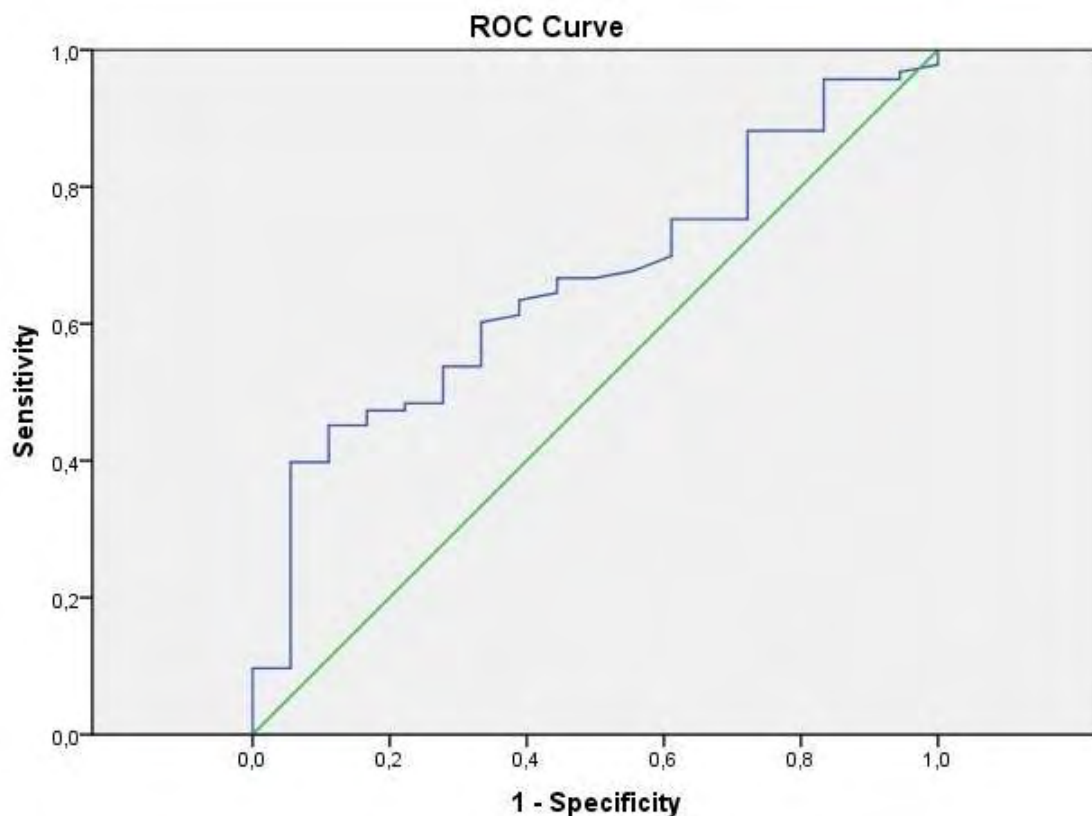
Γραφική παράσταση 1: Κατάταξη των σπονδύλων κατά DXA και QCT

Η κατάταξη των ασθενών κατά DXA ήταν: 19 (51,4%) ήταν φυσιολογικοί, 12 (32,4%) ήταν οστεοπενικοί και 6 (16,2%) ήταν οστεοπορωτικοί. Σύμφωνα με τις μετρήσεις της QCT, 11 (24,3%) ήταν φυσιολογικοί, 17 (45,9%) ήταν οστεοπενικοί και 9 (24,3%) ήταν οστεοπορωτικοί. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση της κατάταξης των ασθενών ανάλογα με τα αποτελέσματα DXA και QCT.

Βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των μετρήσεων DXA και των HU (Spearman  $r=0,40$ ,  $p<0,0001$ ) και μεταξύ των μετρήσεων QCT και των HU ( $r=0,93$ ,  $p<0,0001$ ).

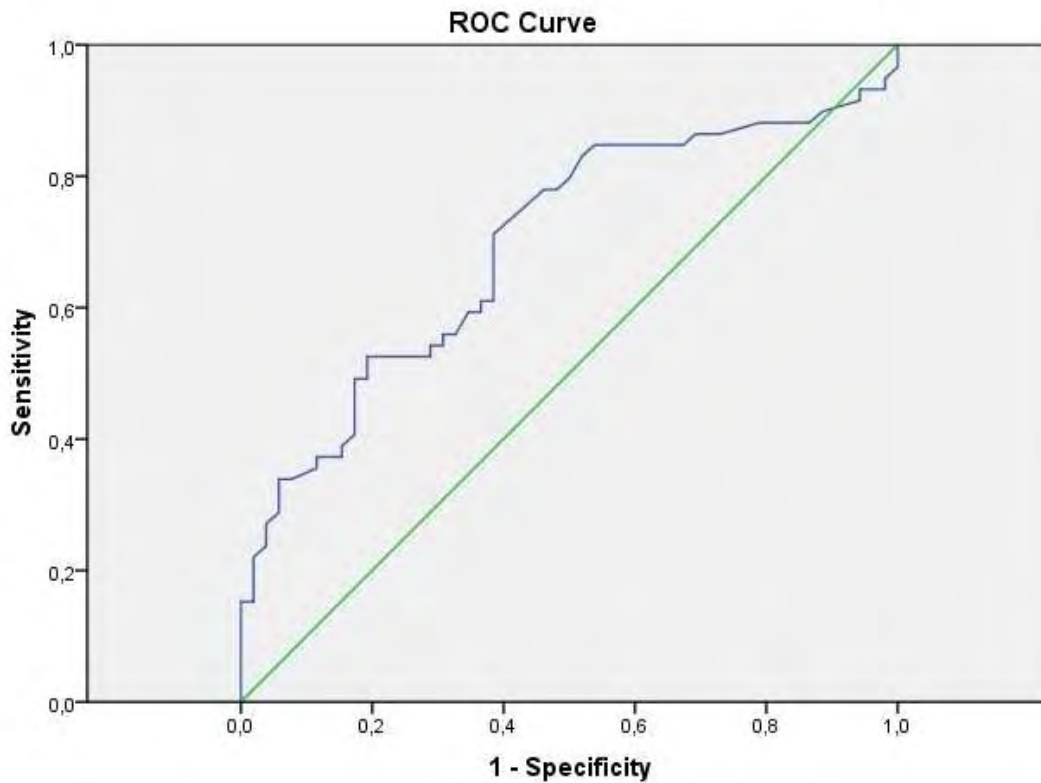
Η καμπύλη ROC για πρόβλεψη ενός DXA T-score  $\leq -2,5$  με τη χρήση των HU φαίνεται στη γραφική παράσταση 2: η AUC ήταν 0,659 (95% CI 0,537-0,782). Η

αντίστοιχη καμπύλη ROC για πρόβλεψη ενός DXA T-score of  $\leq -1,0$  φαίνεται στη γραφική παράσταση 3 [AUC=0,695 (95%CI 0,596-0,793)]. Η γραφική παράσταση 4 δείχνει την καμπύλη ROC για πρόβλεψη μια μέτρηση QCT χαμηλότερη των  $80\text{mg}/\text{cm}^3$ , ενδεικτική οστεοπόρωσης [AUC=0,955 (95% CI 0,922-0,987)], με τη χρήση των HU, και η γραφική παράσταση 5 για πρόβλεψη μιας μέτρησης QCT χαμηλότερης των  $120\text{ mg}/\text{cm}^3$ , ενδεικτικής οστικής πυκνότητας χαμηλότερης του φυσιολογικού [(AUC=0,970, 95% CI 0,947-0,994)].

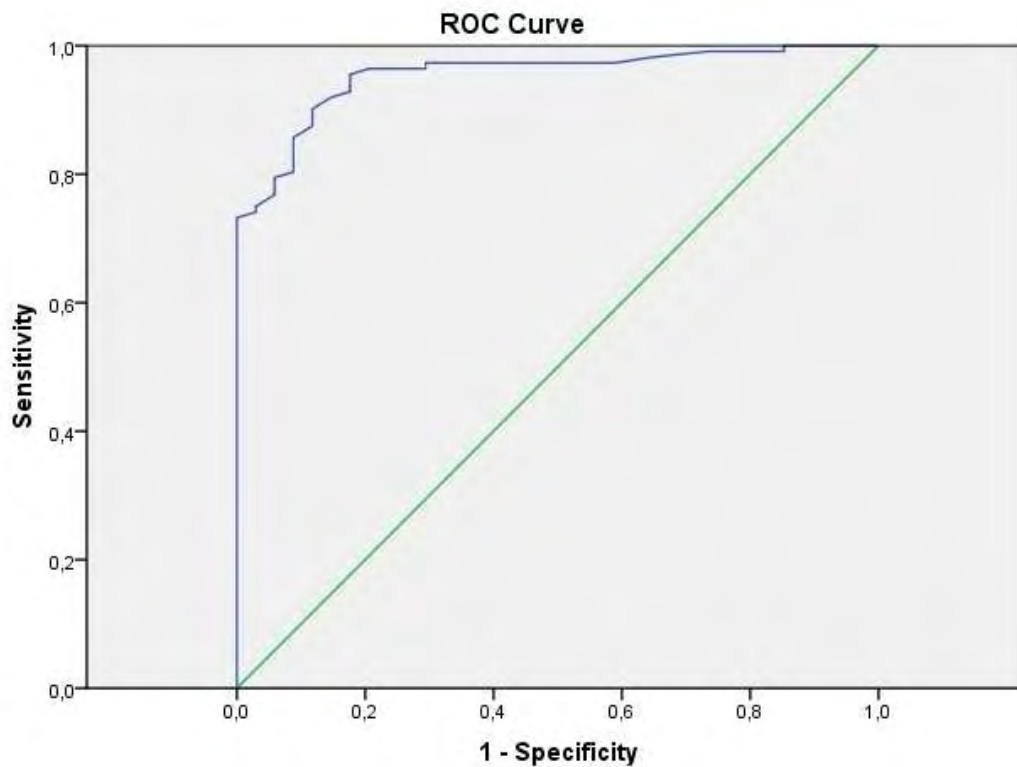


Γραφική παράσταση 2: Καμπύλη ROC για αναγνώριση οστεοπόρωσης κατά DXA (T-score  $\leq -2,5$ ) με χρήση μονάδων Hounsfield [AUC=0,659 (95% CI 0,537-0,782)].

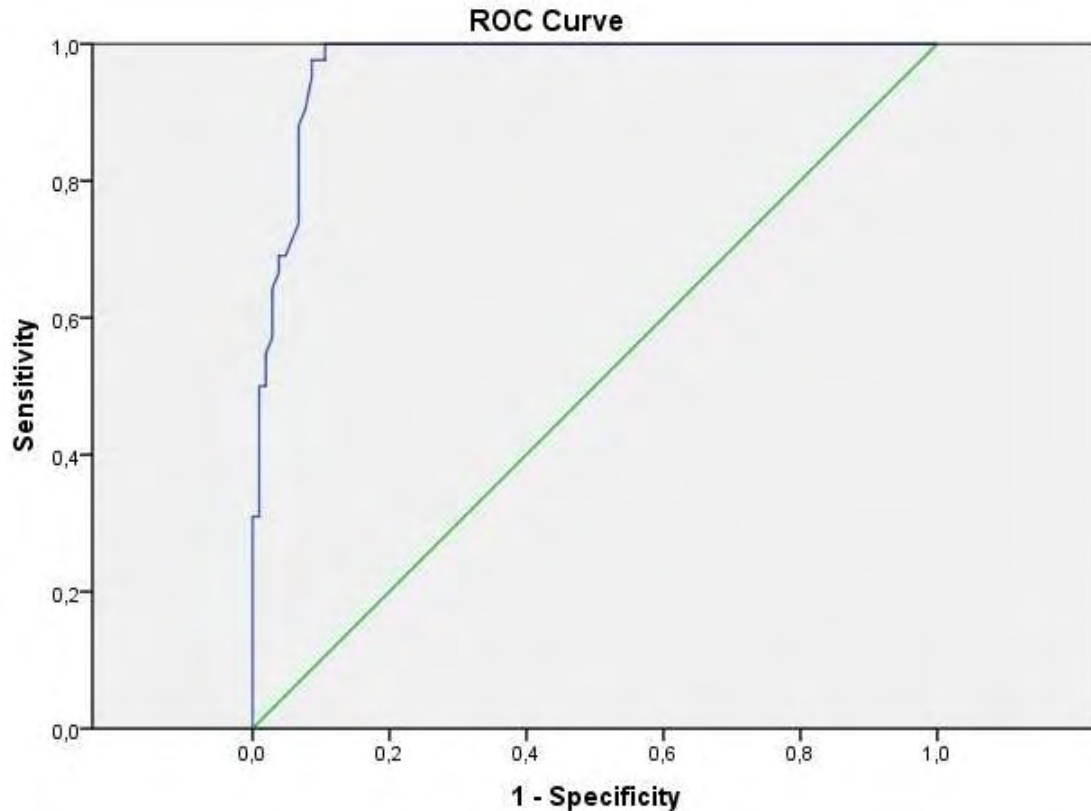




Γραφική παράσταση 3: Καμπύλη ROC για αναγνώριση χαμηλής οστικής πυκνότητας κατά DXA (T-score  $\leq -1,0$ ) με χρήση μονάδων Hounsfield [AUC=0,695 (95% CI 0,596-0,793)].



Γραφική παράσταση 4: Καμπύλη ROC για αναγνώριση οστεοπόρωσης κατά QCT (πυκνότητα  $< 80\text{mg}/\text{cm}^3$ ) με χρήση μονάδων Hounsfield [AUC=0,955 (95% CI 0,922-0,987)].



Γραφική παράσταση 5: Καμπύλη ROC για αναγνώριση χαμηλής οστικής πυκνότητας κατά QCT (πυκνότητα <math>< 120\text{mg}/\text{cm}^3</math>) με χρήση μονάδων Hounsfield [(AUC=0,970, 95% CI 0,947-0,994)].

Χρησιμοποιώντας ένα κατώφλι 88,5 HU, η ευαισθησία και η ειδικότητα διαχωρισμού ασθενών με φυσιολογικού έναντι χαμηλού BMD, με βάση τα αποτελέσματα της DXA, ήταν 71,2% και 61,5% αντίστοιχα. Με το ίδιο κατώφλι, η ευαισθησία και η ειδικότητα διαχωρισμού οστεοπορωτικών ασθενών έναντι μη-οστεοπορωτικών ήταν 60,2% και 66,7% αντίστοιχα.

Όταν χρησιμοποιήθηκαν οι μετρήσεις QCT για τον καθορισμό φυσιολογικής ή χαμηλής οστικής πυκνότητας, ένα κατώφλι 123,5 HU εμφάνισε 97,6% ευαισθησία και 91,3% ειδικότητα στο διαχωρισμό ασθενών με φυσιολογική έναντι χαμηλής οστικής πυκνότητας. Επίσης, χρησιμοποιώντας ένα κατώφλι 79,5 HU, η ευαισθησία διαχωρισμού οστεοπορωτικών έναντι μη-οστεοπορωτικών ήταν 90,2% και η ειδικότητα 88,2%.

## Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήσαμε την ποσοτική Υπολογιστική Τομογραφία (QCT) για να ερευνήσουμε τον επιπολασμό της χαμηλής οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με ΧΑΠ, και συσχετίσαμε τα ευρήματα με τις μετρήσεις της DXA, οι οποίες θεωρούνται οι μετρήσεις αναφοράς. Επίσης, προσπαθήσαμε να εντοπίσουμε κατώφλια μονάδων Hounsfield (HU), με σκοπό να διακρίνουμε τους ασθενείς με φυσιολογική πυκνότητα έναντι αυτών με χαμηλή.

Ο επιπολασμός της χαμηλής οστικής πυκνότητας σύμφωνα με τις μετρήσεις της QCT ήταν υψηλός: 45,9% των ασθενών μας ήταν οστεοπενικοί και 24,3% οστεοπορωτικοί. Αυτά τα αποτελέσματα βρίσκονται σε συμφωνία με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, σύμφωνα με την οποία ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης στους ασθενείς με ΧΑΠ είναι 35,1%, και της οστεοπενίας 38,4% (136). Οι περισσότερες από τις μελέτες που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση είχαν χρησιμοποιήσει μετρήσεις DXA: μόνο οι Vrieze και συν. (165) είχαν χρησιμοποιήσει ποσοτικό υπερηχογράφημα (QUS) και οι Dimai και συν. (187) είχαν χρησιμοποιήσει περιφερική υπολογιστική τομογραφία (pQCT) στο αντιβράχιο για την κατάταξη των ασθενών τους. Όσο μπορούμε να ξέρουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που χρησιμοποιεί την QCT για να εντοπίσει χαμηλή οστική πυκνότητα σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Εντοπίσαμε σημαντική διαφορά στην κατάταξη μεμονωμένων σπονδύλων σύμφωνα με τη DXA ή την QCT, με τις μετρήσεις της QCT να υποδεικνύουν μεγαλύτερα ποσοστά τόσο οστεοπενίας όσο και οστεοπόρωσης. Μελέτες έχουν δείξει πως οι μετρήσεις DXA μπορούν να είναι φυσιολογικές σε ασθενείς που έχουν οστεοπορωτικά κατάγματα (188, 189). Πιθανά αίτια που έχουν προταθεί για αυτή την αναντιστοιχία είναι οι τεχνικοί περιορισμοί της DXA ως μεθόδου, καθώς δεν μπορεί να διαχωρίσει σκληρυντικών περιοχών εκφυλιστικής αιτιολογίας ή επασβεστώσεων

της κοιλιακής αορτής (Εικόνα 1). Άμεση σύγκριση DXA και QCT έχει πραγματοποιηθεί, και η QCT έχει βρεθεί πως είναι πιο ακριβής στην πρόβλεψη καταγμάτων, με βασικά ελαττώματα ωστόσο την αυξημένη δόση ακτινοβολίας και το αυξημένο κόστος (58-60). Η μελέτη μας αναδεικνύει την πιθανότητα ότι κάποιοι ασθενείς με ΧΑΠ μπορεί να πάσχουν από οστεοπόρωση ακόμα και αν οι DXA μετρήσεις τους είναι εντός των φυσιολογικών ορίων. Πιθανά κάποιοι από αυτούς τους ασθενείς, ειδικά αυτοί με χαμηλό σωματικό βάρος ή προχωρημένη νόσο, να έχουν ένδειξη διενέργειας QCT.

Πολλοί συγγραφείς έχουν προσπαθήσει να εξάγουν χρήσιμες πληροφορίες για την οστική πυκνότητα από υπολογιστικές τομογραφίες (YT) που πραγματοποιούνται για κλινικούς σκοπούς. Οι Link και συν. βρήκαν ότι οι μετρήσεις από τυπικές ελικοειδείς σαρώσεις εμφανίζουν σημαντικές συσχετίσεις με τις μετρήσεις από QCT, τόσο in vitro όσο και in vivo, και άρα μπορούν να εξαχθούν αξιόπιστες πληροφορίες για την οστική πυκνότητα (190). Οι Ohara και συν. μέτρησαν την οστική πυκνότητα σε τρεις θωρακικούς σπονδύλους, τους Θ4, Θ7 και Θ10, σε YT που πραγματοποιήθηκαν για ποσοτικοποίηση εμφυσήματος, με τη χρήση phantom, και βρήκαν σημαντική συσχέτιση της οστικής πυκνότητας στους τρεις θωρακικούς σπονδύλους με αυτή του Ο1 σπονδύλου (191). Οι Budoff και συν. μελέτησαν την οστική πυκνότητα σε θωρακικούς σπονδύλους ασθενών που υποβάλλονταν σε YT καρδιάς και βρήκαν καλές συσχετίσεις με την οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ (192). Οι Tay και συν. χρησιμοποίησαν ειδικό λογισμικό για να ανακτήσουν περιοχική οστική πυκνότητα από διαγνωστικές YT, και βρήκαν καλή συσχέτιση με μετρήσεις DXA (61). Αν και όλες αυτές οι μέθοδοι δείχνουν πως οι διαγνωστικές YT μπορούν να παράσχουν χρήσιμες και επαναλήψιμες πληροφορίες σχετικά με την οστική πυκνότητα, όλες πάσχουν από

το γεγονός ότι οι εικόνες πρέπει να μελετηθούν εκ νέου και απαιτείται χρονοβόρος επεξεργασία σε δεύτερο χρόνο.



Εικόνα 1: Μια εικόνα ενός Ο2 σπονδύλου ο οποίος είχε φυσιολογική τιμή DXA (T-score -0,4) αλλά η μέτρηση στην QCT ήταν ενδεικτική οστεοπόρωσης ( $56,3 \text{ mg/cm}^3$ ). Ο ασθενής είχε επίσης σφηνοειδή παραμόρφωση του Θ12 σπονδύλου. Παρατηρούνται έντονες επασβεστώσεις στην κοιλιακή αορτή, οι οποίες πιθανόν προκάλεσαν την αναντιστοιχία των μετρήσεων.

Με σκοπό να ξεπεραστούν αυτές οι δυσκολίες, πρόσφατα κάποιοι συγγραφείς έχουν αρχίσει να χρησιμοποιούν τις μονάδες Hounsfield (HU) για να εξασφαλίσουν χρήσιμες κλινικές πληροφορίες για την οστική πυκνότητα. Οι Romme και συν. μέτρησαν τις HU στους Θ4, Θ7 και Θ10 σπονδύλους και βρήκαν ότι, χρησιμοποιώντας ένα κατώφλι 147 HU, η ευαισθησία και η ειδικότητα ανίχνευσης οστεοπόρωσης στο ισχίο ή στην ΟΜΣΣ, με βάση μετρήσεις DXA, ήταν 93% και 97% αντίστοιχα (193). Οι Schreiber και συν. παράγγαγαν φυσιολογικές τιμές HU για τους σπονδύλους από τραυματισμένους ασθενείς και βρήκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των HU και μετρήσεων DXA (185). Η ίδια μελέτη έδειξε επίσης ότι οι HU μπορούσαν να προβλέψουν την πυκνότητα υλικού και τις ελαστικές ιδιότητες από block πολυουρεθάνης (185). Οι Pickhardt και συν. μελέτησαν τις HU σε σπονδύλους

ασθενών που υποβλήθηκαν σε CT-κολονοσκόπηση. Στη δική τους μελέτη, ένα κατώφλι 160 HU ήταν 100% ευαίσθητο για ανίχνευση οστεοπόρωσης, έχοντας τη DXA ως μέθοδο αναφοράς (62). Πρόσφατα, η ίδια ομάδα μελετητών εξέτασε τη συσχέτιση των HU με τη DXA σε ασθενείς που έκαναν YT με διάφορες κλινικές ενδείξεις. Το συμπέρασμά τους ήταν πως ένα κατώφλι 160 HU στον Ο1 σπόνδυλο ήταν 90% ευαίσθητο και ένα κατώφλι 110 HU ήταν 91,3% ειδικό για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης (194). Στη δική μας μελέτη, βρήκαμε μια σημαντική συσχέτιση των HU με το DXA T-score σε μεμονωμένους σπονδύλους, αλλά η ROC ανάλυσή μας έδειξε ότι, χρησιμοποιώντας ένα κατώφλι 88,5 HU και κάτω, η ευαισθησία και η ειδικότητα ανίχνευσης οστεοπόρωσης ήταν 60,2% και 66,7% αντίστοιχα, πολύ χαμηλότερα από τις προαναφερθείσες μελέτες.

Ωστόσο, χρησιμοποιώντας τις μετρήσεις της QCT για την κατάταξη των σπονδύλων, μία μέτρηση 79,5 HU ή λιγότερο μπόρεσε να διακρίνει τους οστεοπορωτικούς ασθενείς από τους μη-οστεοπορωτικούς με ευαισθησία 90,2% και ειδικότητα 88,2%. Επίσης, θέτοντας το κατώφλι στις 123,5 HU, είχαμε μια ευαισθησία 97,6% και ειδικότητα 91,3% στο διαχωρισμό ασθενών με φυσιολογική οστική πυκνότητα έναντι αυτών με χαμηλή (δηλαδή είτε οστεοπενικών είτε οστεοπορωτικών). Αξίζει να σημειωθεί πως, στη μικρή ομάδα ασθενών μας, τα κατώφλια μας ήταν κατώτερα τόσο από αυτά των Romme και συν. όσο και από αυτά των Pickhardt και συν., κάτι που πιθανότατα οφείλεται στις διαφορετικές παραμέτρους της υπολογιστικής τομογραφίας. Θεωρούμε πως κάθε εργαστήριο μπορεί να υπολογίσει εσωτερικά όρια για να διαχωρίσει οστεοπορωτικούς ασθενείς από αυτούς με φυσιολογικό BMD.

Η μελέτη μας έχει ορισμένους περιορισμούς. Πρώτα από όλα, το δείγμα μας ήταν μικρό. Ωστόσο, στην ανάλυση κατά σπόνδυλο, βρήκαμε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των μετρήσεων DXA και QCT, με τις τελευταίες να είναι

χαμηλότερες. Οι ανασυνθέσεις στην QCT δεν ήταν παράλληλες με τις επιφυσιακές πλάκες των σωμάτων των σπονδύλων, ωστόσο προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι, εφόσον αφαιρεθούν τυχόν περιοχές σκλήρυνσης, το σχήμα και το μέγεθος των περιοχών μέτρησης έχουν υψηλή συσχέτιση (195). Εξάλλου, στόχος μας να βρούμε έναν εύκολο και πρακτικό τρόπο εκτίμησης της οστικής πυκνότητας των ασθενών μας, και η ανασύνθεση λοξών εικόνων από τα αρχικά δεδομένα της σάρωσης είναι αρκετά χρονοβόρος διαδικασία. Δεν μελετήσαμε επίσης άλλες παραμέτρους που μπορεί να επηρεάζουν τις μετρήσεις HU, όπως ο σωματότυπος των ασθενών. Ωστόσο, η συσχέτιση των HU με τις μετρήσεις της QCT ήταν υψηλή ( $r = 0,93$ ), και πιστεύουμε ότι τα σύγχρονα μηχανήματα YT με τα αυτόματα συστήματα έκθεσης και επαρκή ποιοτικό έλεγχο μπορούν να αναπαράγουν αξιόπιστα τις μετρήσεις HU.

Με βάση τα ευρήματά μας, μπορεί να προταθεί ότι ο επιπολασμός της χαμηλής οστικής πυκνότητας στους ασθενείς με ΧΑΠ ήταν υψηλότερος με τη χρήση της QCT συγκριτικά με τη χρήση DXA, ένα φαινόμενο που μπορεί να εξηγηθεί από την παρουσία αορτικών επασβεστώσεων και άλλων τεχνικών σφαλμάτων στη DXA. Επίσης, τα αποτελέσματά μας δείχνουν πως μπορεί να είναι δυνατόν να γίνει ακριβής διάγνωση οστεοπόρωσης ή να διακρίνονται ασθενείς με χαμηλή οστική πυκνότητα, όπως αυτά υπολογίζονται από την QCT, με μια απλή μέτρηση μονάδων Hounsfield στους σπονδύλους τους. Αυτό θα μπορούσε να είναι ιδιαίτερα χρήσιμο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε απεικόνιση με υπολογιστική τομογραφία για οποιοδήποτε αίτιο, και θα μπορούσε ακόμα να επηρεάσει τη θεραπεία των ασθενών αυτών. Απαιτείται ωστόσο περαιτέρω επιβεβαίωση σε πολλαπλά κέντρα ώστε να εντοπιστούν οι πλήρεις δυνατότητες της μεθοδολογίας αυτής και ο ρόλος της στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΧΑΠ.

## ***Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ***



1. McCance KL., Huether SE., Pathophysiology, 3rd Ed., 1998, Mosby, σελ. 1405-1407. .
2. Λυρίτης Γ.Π., Μεταβολικά νοσήματα των οστών, 4η έκδοση, 2007, Εκδόσεις Hylonome, σελ.19-20. .
3. Guyton AC, Textbook of Medical Physiology, 8th Edition, 1991, W.B.Saunders, σελ. 1146. .
4. Guyton AC, Textbook of Medical Physiology, 8th Edition, 1991, W.B.Saunders, σελ. 1079-1080. .
5. Embury G, Milner AC, Waddington RJ, Hall RC, Langley MS Milan AM. 2003 Identification of proteinaceous material in the bone of the dinosaur *Iguanodon*. *Connect Tissue Res* 44 Suppl 1:41-46.
6. Λυρίτης Γ.Π., Μεταβολικά νοσήματα των οστών, 4η έκδοση, 2007, Εκδόσεις Hylonome, σελ.17. .
7. Λυρίτης Γ.Π., Μεταβολικά νοσήματα των οστών, 4η έκδοση, 2007, Εκδόσεις Hylonome, σελ.15-17. .
8. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ Riggs BL. 2000 The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 15:2-12.
9. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, et al. 2000 Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J Exp Med* 191:275-286.
10. Lorenzo J, Horowitz M Choi Y. 2008 Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system. *Endocr Rev* 29:403-440.
11. Λυρίτης Γ.Π., Μεταβολικά νοσήματα των οστών, 4η έκδοση, 2007, Εκδόσεις Hylonome, σελ.64. .
12. Λυρίτης Γ.Π., Μεταβολικά νοσήματα των οστών, 4η έκδοση, 2007, Εκδόσεις Hylonome, σελ.57-59. .

13. Manolagas SC, Jilka RL. 1995 Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 332:305-311.
14. Guyton AC, Textbook of Medical Physiology, 8th Edition, 1991, W.B.Saunders, σελ. 1149-1151. .
15. Guyton AC, Textbook of Medical Physiology, 8th Edition, 1991, W.B.Saunders, σελ. 1153-1154. .
16. Guyton AC, Textbook of Medical Physiology, 8th Edition, 1991, W.B.Saunders, σελ. 1141-1143. .
17. Λυρίτης Γ.Π., Μεταβολικά νοσήματα των οστών, 4η έκδοση, 2007, Εκδόσεις Hylonome, σελ.125-128. .
18. Moerman EJ, Teng K, Lipschitz DA, Lecka-Czernik B. 2004 Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: the role of PPAR-gamma2 transcription factor and TGF-beta/BMP signaling pathways. *Aging Cell* 3:379-389.
19. Koromila T, Georgoulas P, Dailiana Z, et al. 2013 CER1 gene variations associated with bone mineral density, bone markers, and early menopause in postmenopausal women. *Hum Genomics* 7:21.
20. Samara S, Kollia P, Dailiana Z, et al. 2012 Predictive role of cytokine gene polymorphisms for the development of femoral head osteonecrosis. *Dis Markers* 33:215-221.
21. Liu CT, Estrada K, Yerges-Armstrong LM, et al. 2012 Assessment of gene-by-sex interaction effect on bone mineral density. *J Bone Miner Res* 27:2051-2064.
22. Koromila T, Dailiana Z, Samara S, et al. 2012 Novel sequence variations in the CER1 gene are strongly associated with low bone mineral density and risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 91:15-23.

23. Estrada K, Styrkarsdottir U, Evangelou E, et al. 2012 Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. *Nat Genet* 44:491-501.
24. Λυρίτης Γ.Π., Μεταβολικά νοσήματα των οστών, 4η έκδοση, 2007, Εκδόσεις Hylonome, σελ.131-133. .
25. Ward KD Klesges RC. 2001 A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 68:259-270.
26. Chassanidis CG, Malizos KN, Varitimidis S, et al. 2012 Smoking affects mRNA expression of bone morphogenetic proteins in human periosteum. *J Bone Joint Surg Br* 94:1427-1432.
27. Majumdar SR, Kim N, Colman I, et al. 2005 Incidental vertebral fractures discovered with chest radiography in the emergency department: prevalence, recognition, and osteoporosis management in a cohort of elderly patients. *Arch Intern Med* 165:905-909.
28. Oschatz E, Prosch H, Kohansal R, Valipour A Mostbeck G. 2009 COPD and osteoporosis: detection and grading of vertebral fractures on lateral chest radiography. *J Thorac Imaging* 24:212-215.
29. Kim N, Rowe BH, Raymond G, et al. 2004 Underreporting of vertebral fractures on routine chest radiography. *AJR Am J Roentgenol* 182:297-300.
30. Pasco JA, Henry MJ, Korn S, Nicholson GC Kotowicz MA. 2009 Morphometric vertebral fractures of the lower thoracic and lumbar spine, physical function and quality of life in men. *Osteoporos Int* 20:787-792.
31. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, et al. 2009 The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int* 20:275-282.
32. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C Nevitt MC. 1993 Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 8:1137-1148.

- 33.Crans GG, Genant HK Krege JH. 2005 Prognostic utility of a semiquantitative spinal deformity index. *Bone* 37:175-179.
- 34.Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K Girard M. 2007 Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int* 18:1617-1624.
- 35.Parker MJ, Myles JW, Anand JK Drewett R. 1992 Cost-benefit analysis of hip fracture treatment. *J Bone Joint Surg Br* 74:261-264.
- 36.Miyamoto RG, Kaplan KM, Levine BR, Egol KA Zuckerman JD. 2008 Surgical management of hip fractures: an evidence-based review of the literature. I: femoral neck fractures. *J Am Acad Orthop Surg* 16:596-607.
- 37.<http://hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb160.jsp>. .
- 38.Karantana A, Boulton C, Bouliotis G, Shu KS, Scammell BE Moran CG. 2011 Epidemiology and outcome of fracture of the hip in women aged 65 years and under: a cohort study. *J Bone Joint Surg Br* 93:658-664.
- 39.Kannus P, Parkkari J, Sievanen H, Heinonen A, Vuori I Jarvinen M. 1996 Epidemiology of hip fractures. *Bone* 18:57S-63S.
- 40.Λυρίτης Γ.Π., Μεταβολικά νοσήματα των οστών, 4η έκδοση, 2007, Εκδόσεις Hylonome, σελ.165-174. .
- 41.<http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/>. .
- 42.Lehmann LA, Alvarez RE, Macovski A, et al. 1981 Generalized image combinations in dual KVP digital radiography. *Med Phys* 8:659-667.
- 43.Blake GM Fogelman I. 2010 An update on dual-energy x-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med* 40:62-73.
- 44.Stone KL, Seeley DG, Lui LY, et al. 2003 BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 18:1947-1954.

45. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. 2005 Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 20:1185-1194.
46. Genant HK, Grampp S, Gluer CC, et al. 1994 Universal standardization for dual x-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. *J Bone Miner Res* 9:1503-1514.
47. Fan B, Lu Y, Genant H, Fuerst T Shepherd J. 2010 Does standardized BMD still remove differences between Hologic and GE-Lunar state-of-the-art DXA systems? *Osteoporos Int* 21:1227-1236.
48. Ozdemir A Ucar M. 2007 Standardization of spine and hip BMD measurements in different DXA devices. *Eur J Radiol* 62:423-426.
49. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>. .
50. Olszynski WP, Brown JP, Adachi JD, Hanley DA, Ioannidis G Davison KS. 2013 Multisite quantitative ultrasound for the prediction of fractures over 5 years of follow-up: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 28:2027-2034.
51. Moayyeri A, Adams JE, Adler RA, et al. 2012 Quantitative ultrasound of the heel and fracture risk assessment: an updated meta-analysis. *Osteoporos Int* 23:143-153.
52. Chan MY, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA Nguyen TV. 2013 Quantitative ultrasound and fracture risk prediction in non-osteoporotic men and women as defined by WHO criteria. *Osteoporos Int* 24:1015-1022.
53. Chan MY, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA Nguyen TV. 2012 Absolute fracture-risk prediction by a combination of calcaneal quantitative ultrasound and bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 90:128-136.
54. Babatunde OO Forsyth JJ. 2013 Quantitative Ultrasound and bone's response to exercise: a meta analysis. *Bone* 53:311-318.
55. Adams JE. 2009 Quantitative computed tomography. *Eur J Radiol* 71:415-424.

56. Gudmundsdottir H, Jonsdottir B, Kristinsson S, Johannesson A, Goodenough D, Sigurdsson G. 1993 Vertebral bone density in Icelandic women using quantitative computed tomography without an external reference phantom. *Osteoporos Int* 3:84-89.
57. Mueller DK, Kutscherenko A, Bartel H, Vlassenbroek A, Ourednicek P, Erckenbrecht J. 2010 Phantom-less QCT BMD system as screening tool for osteoporosis without additional radiation. *Eur J Radiol* 79:375-381.
58. Rehman Q, Lang T, Modin G, Lane NE. 2002 Quantitative computed tomography of the lumbar spine, not dual x-ray absorptiometry, is an independent predictor of prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteopenia receiving long-term glucocorticoid and hormone-replacement therapy. *Arthritis Rheum* 46:1292-1297.
59. Edelmann-Schafer B, Berthold LD, Stracke H, Luhrmann PM, Neuhauser-Berthold M. 2011 Identifying elderly women with osteoporosis by spinal dual X-ray absorptiometry, calcaneal quantitative ultrasound and spinal quantitative computed tomography: a comparative study. *Ultrasound Med Biol* 37:29-36.
60. Rebuzzi M, Vinicola V, Taggi F, Sabatini U, Wehrli FW, Capuani S. 2013 Potential diagnostic role of the MRI-derived internal magnetic field gradient in calcaneus cancellous bone for evaluating postmenopausal osteoporosis at 3T. *Bone* 57:155-163.
61. Tay WL, Chui CK, Ong SH, Ng AC. 2012 Osteoporosis screening using areal bone mineral density estimation from diagnostic CT images. *Acad Radiol* 19:1273-1282.
62. Pickhardt PJ, Lee LJ, del Rio AM, et al. 2011 Simultaneous screening for osteoporosis at CT colonography: bone mineral density assessment using MDCT attenuation techniques compared with the DXA reference standard. *J Bone Miner Res* 26:2194-2203.

63. Cheung AM, Adachi JD, Hanley DA, et al. 2013 High-resolution peripheral quantitative computed tomography for the assessment of bone strength and structure: a review by the Canadian Bone Strength Working Group. *Curr Osteoporos Rep* 11:136-146.
64. Damilakis J, Maris TG, Karantanas AH. 2007 An update on the assessment of osteoporosis using radiologic techniques. *Eur Radiol* 17:1591-1602.
65. Yeung DK, Griffith JF, Antonio GE, Lee FK, Woo J, Leung PC. 2005 Osteoporosis is associated with increased marrow fat content and decreased marrow fat unsaturation: a proton MR spectroscopy study. *J Magn Reson Imaging* 22:279-285.
66. Manenti G, Capuani S, Fanucci E, et al. 2013 Diffusion tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy assessment of cancellous bone quality in femoral neck of healthy, osteopenic and osteoporotic subjects at 3T: Preliminary experience. *Bone* 55:7-15.
67. Griffith JF, Yeung DK, Antonio GE, et al. 2005 Vertebral bone mineral density, marrow perfusion, and fat content in healthy men and men with osteoporosis: dynamic contrast-enhanced MR imaging and MR spectroscopy. *Radiology* 236:945-951.
68. Liu Y, Cao L, Hillengass J, et al. 2013 Quantitative assessment of microcirculation and diffusion in the bone marrow of osteoporotic rats using VCT, DCE-MRI, DW-MRI, and histology. *Acta Radiol* 54:205-213.
69. Wang YX, Zhang YF, Griffith JF, et al. 2008 Vertebral blood perfusion reduction associated with vertebral bone mineral density reduction: a dynamic contrast-enhanced MRI study in a rat orchietomy model. *J Magn Reson Imaging* 28:1515-1518.

70. Yeung DK, Wong SY, Griffith JF, Lau EM. 2004 Bone marrow diffusion in osteoporosis: evaluation with quantitative MR diffusion imaging. *J Magn Reson Imaging* 19:222-228.
71. Jara H, Wehrli FW, Chung H, Ford JC. 1993 High-resolution variable flip angle 3D MR imaging of trabecular microstructure in vivo. *Magn Reson Med* 29:528-539.
72. Phan CM, Matsuura M, Bauer JS, et al. 2006 Trabecular bone structure of the calcaneus: comparison of MR imaging at 3.0 and 1.5 T with micro-CT as the standard of reference. *Radiology* 239:488-496.
73. [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2013\\_Feb20.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf) .
74. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. 2006 Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 28:523-532.
75. Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, Christaki P, Siafakas N. 2004 Prevalence of COPD in Greece. *Chest* 125:892-900.
76. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. 2005 Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 294:1255-1259.
77. Mathers CD, Loncar D. 2006 Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 3:e442.
78. Fletcher C, Peto R. 1977 The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1:1645-1648.
79. Lee MH, Hancox RJ. 2011 Effects of smoking cannabis on lung function. *Expert Rev Respir Med* 5:537-546; quiz 547.
80. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schau B. 2005 Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 118:1364-1372.



81. Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF, McDonnell WF, Lebowitz MD, Enright PL. 1998 Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 158:289-298.
82. Santo Tomas LH. 2011 Emphysema and chronic obstructive pulmonary disease in coal miners. *Curr Opin Pulm Med* 17:123-125.
83. Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. 2005 Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 60:645-651.
84. Rodriguez E, Ferrer J, Marti S, Zock JP, Plana E, Morell F. 2008 Impact of occupational exposure on severity of COPD. *Chest* 134:1237-1243.
85. Eduard W, Pearce N, Douwes J. 2009 Chronic bronchitis, COPD, and lung function in farmers: the role of biological agents. *Chest* 136:716-725.
86. Thaon I, Thiebaut A, Jochault L, Lefebvre A, Laplante JJ, Dalphin JC. 2011 Influence of hay and animal feed exposure on respiratory status: a longitudinal study. *Eur Respir J* 37:767-774.
87. Cui L, Gallagher LG, Ray RM, et al. 2011 Unexpected excessive chronic obstructive pulmonary disease mortality among female silk textile workers in Shanghai, China. *Occup Environ Med* 68:883-887.
88. Hart JE, Laden F, Eisen EA, Smith TJ, Garshick E. 2009 Chronic obstructive pulmonary disease mortality in railroad workers. *Occup Environ Med* 66:221-226.
89. Blanc PD, Iribarren C, Trupin L, et al. 2009 Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax* 64:6-12.
90. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. 2002 Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *Respir Care* 47:1184-1199.

91. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. 2005 Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 60:851-858.
92. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. 1991 Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 303:671-675.
93. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. 2011 Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 183:891-897.
94. Stoller JK, Aboussouan LS. 2005 Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 365:2225-2236.
95. Lomas DA, Parfrey H. 2004 Alpha1-antitrypsin deficiency. 4: Molecular pathophysiology. *Thorax* 59:529-535.
96. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. 2010 An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 182:693-718.
97. Thompson AB, Mueller MB, Heires AJ, et al. 1992 Aerosolized beclomethasone in chronic bronchitis. Improved pulmonary function and diminished airway inflammation. *Am Rev Respir Dis* 146:389-395.
98. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. 1993 Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 147:1151-1156.
99. Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, et al. 1993 Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med* 94:188-196.

100. Keatings VM, Barnes PJ. 1997 Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 155:449-453.
101. Chung KF. 2005 Inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 4:619-625.
102. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. 1996 Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 154:1055-1060.
103. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. 2004 Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 59:574-580.
104. Terashima T, Wiggs B, English D, Hogg JC, van Eeden SF. 1997 The effect of cigarette smoking on the bone marrow. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1021-1026.
105. Schwartz J, Weiss ST. 1994 Cigarette smoking and peripheral blood leukocyte differentials. *Ann Epidemiol* 4:236-242.
106. Rusznak C, Mills PR, Devalia JL, Sapsford RJ, Davies RJ, Lozewicz S. 2000 Effect of cigarette smoke on the permeability and IL-1 $\beta$  and sICAM-1 release from cultured human bronchial epithelial cells of never-smokers, smokers, and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 23:530-536.
107. Kershaw EE, Flier JS. 2004 Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2548-2556.
108. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. 2001 Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280:E745-751.

109. Bruun JM, Pedersen SB, Kristensen K, Richelsen B. 2002 Opposite regulation of interleukin-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$  by weight loss. *Obes Res* 10:499-506.
110. Strassmann G, Fong M, Kenney JS, Jacob CO. 1992 Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. *J Clin Invest* 89:1681-1684.
111. Sin DD, Man SF. 2003 Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 107:1514-1519.
112. ten Hacken NH. 2009 Physical inactivity and obesity: relation to asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 6:663-667.
113. Franssen FM, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schols AM. 2008 Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax* 63:1110-1117.
114. Benzler J, Andrews ZB, Pracht C, et al. 2013 Hypothalamic WNT Signalling Is Impaired During Obesity and Reinstated by Leptin Treatment in Male Mice. *Endocrinology* 154:4737-4745.
115. Zumbach MS, Boehme MW, Wahl P, Stremmel W, Ziegler R, Nawroth PP. 1997 Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 82:4080-4082.
116. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, et al. 1998 Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 12:57-65.
117. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al. 1999 Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1215-1219.
118. Eker S, Ayaz L, Tamer L, Ulubas B. 2010 Leptin, visfatin, insulin resistance, and body composition change in chronic obstructive pulmonary disease. *Scand J Clin Lab Invest* 70:40-44.

- 119.Karakas S, Karadag F, Karul AB, et al. 2005 Circulating leptin and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract* 59:1167-1170.
- 120.Calikoglu M, Sahin G, Unlu A, et al. 2004 Leptin and TNF-alpha levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to nutritional parameters. *Respiration* 71:45-50.
- 121.Tomoda K, Yoshikawa M, Itoh T, et al. 2007 Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. *Chest* 132:135-140.
- 122.Nakanishi K, Takeda Y, Tetsumoto S, et al. 2011 Involvement of endothelial apoptosis underlying chronic obstructive pulmonary disease-like phenotype in adiponectin-null mice: implications for therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 183:1164-1175.
- 123.Li YP, Schwartz RJ, Waddell ID, Holloway BR Reid MB. 1998 Skeletal muscle myocytes undergo protein loss and reactive oxygen-mediated NF-kappaB activation in response to tumor necrosis factor alpha. *FASEB J* 12:871-880.
- 124.Barnes PJ Celli BR. 2009 Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 33:1165-1185.
- 125.Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB Agusti AG. 2006 Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 28:1245-1257.
- 126.Fabbri LM, Luppi F, Beghe B Rabe KF. 2008 Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 31:204-212.
- 127.Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P Prescott E. 2003 Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 21:1012-1016.
- 128.Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, Davis KJ Kiri VA. 2008 Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax* 63:599-605.

129. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. 2005 Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 26:1887-1894.
130. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, et al. 2005 Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 127:1205-1211.
131. Soto-Campos JG, Plaza V, Soriano JB, et al. 2013 "Causes of death in asthma, COPD and non-respiratory hospitalized patients: a multicentric study". *BMC Pulm Med* 13:73.
132. Benfield T, Lange P, Vestbo J. 2008 COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease. *Chest* 134:46-53.
133. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. 2008 Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 32:962-969.
134. Madsen H, Brixen K, Hallas J. 2010 Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a population-based database study. *Clin Respir J* 4:22-29.
135. Harrison RA, Siminoski K, Vethanayagam D, Majumdar SR. 2007 Osteoporosis-related kyphosis and impairments in pulmonary function: a systematic review. *J Bone Miner Res* 22:447-457.
136. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. 2009 Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 34:209-218.
137. Majumdar SR, Villa-Roel C, Lyons KJ, Rowe BH. 2010 Prevalence and predictors of vertebral fracture in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 104:260-266.

138. Graat-Verboom L, van den Borne BE, Smeenk FW, Spruit MA, Wouters EF. 2011 Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 26:561-568.
139. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH, et al. 2008 What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? *Respir Med* 102:651-657.
140. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. 2004 Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 170:1286-1293.
141. Bai P, Sun Y, Jin J, et al. 2011 Disturbance of the OPG/RANK/RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. *Respir Res* 12:157.
142. Berg I, Hanson C, Sayles H, et al. 2013 Vitamin D, vitamin D binding protein, lung function and structure in COPD. *Respir Med* 107:1578-1588.
143. Persson LJ, Aanerud M, Hiemstra PS, Hardie JA, Bakke PS, Eagan TM. 2012 Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D. *PLoS One* 7:e38934.
144. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. 2012 High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 156:105-114.
145. Coskun F, Ege E, Uzaslan E, Ediger D, Karadag M, Gozu O. 2009 Evaluation of thyroid hormone levels and somatomedin-C (IGF-1) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and relation with the severity of the disease. *Tuberk Toraks* 57:369-375.
146. Kythreotis P, Kokkini A, Avgeropoulou S, et al. 2009 Plasma leptin and insulin-like growth factor I levels during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 9:11.

147. Vogiatzis I, Simoes DC, Stratakos G, et al. 2010 Effect of pulmonary rehabilitation on muscle remodelling in cachectic patients with COPD. *Eur Respir J* 36:301-310.
148. Lung Health Study Research Group. 2000 Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 343:1902-1909.
149. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. 1999 Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 340:1948-1953.
150. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. 2009 Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study. *Chest* 136:1456-1465.
151. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. 2007 Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 176:532-555.
152. Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. 2007 The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med* 101:177-185.
153. Yawn BP, Kaplan A. 2008 Co-morbidities in people with COPD: a result of multiple diseases, or multiple manifestations of smoking and reactive inflammation? *Prim Care Respir J* 17:199-205.
154. Graat-Verboom L, Spruit MA, van den Borne BE, et al. 2009 Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: An underestimated systemic component. *Respir Med* 103:1143-1151.



155. Wouters EF, Groenewegen KH, Dentener MA, Vernooy JH. 2007 Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 4:626-634.
156. Schols AM. 2000 Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 6:110-115.
157. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, et al. 2000 Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 15:710-720.
158. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, et al. 2001 Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 12:811-822.
159. Wolf I, Sadetzki S, Kanety H, et al. 2006 Adiponectin, ghrelin, and leptin in cancer cachexia in breast and colon cancer patients. *Cancer* 106:966-973.
160. Chan KH, Yeung SC, Yao TJ, et al. 2010 Elevated plasma adiponectin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 14:1193-1200.
161. Kjensli A, Mowinckel P, Ryg MS, Falch JA. 2007 Low bone mineral density is related to severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Bone* 40:493-497.
162. Papaioannou AI, Mazioti A, Kiropoulos T, et al. 2010 Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD. *Respir Med* 104:275-282.
163. Halpern MT, Schmier JK, Van Kerkhove MD, Watkins M, Kalberg CJ. 2004 Impact of long-term inhaled corticosteroid therapy on bone mineral density: results of a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 92:201-207; quiz 207-208, 267.

164. World Health Organization: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. 1984 WHO Technical Report Series 843:.
165. Vrieze A, de Greef MH, Wijkstra PJ, Wempe JB. 2007 Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass. *Osteoporos Int* 18:1197-1202.
166. Katsura H, Kida K. 2002 A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. *Chest* 122:1949-1955.
167. Tschopp O, Boehler A, Speich R, et al. 2002 Osteoporosis before lung transplantation: association with low body mass index, but not with underlying disease. *Am J Transplant* 2:167-172.
168. Sood A. 2009 Obesity, adipokines, and lung disease. *J Appl Physiol* 108:744-753.
169. Basurto L, Galvan R, Cordova N, et al. 2009 Adiponectin is associated with low bone mineral density in elderly men. *Eur J Endocrinol* 160:289-293.
170. Gonnelli S, Caffarelli C, Del Santo K, et al. 2008 The relationship of ghrelin and adiponectin with bone mineral density and bone turnover markers in elderly men. *Calcif Tissue Int* 83:55-60.
171. Vondracek SF, Voelkel NF, McDermott MT, Valdez C. 2009 The relationship between adipokines, body composition, and bone density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 4:267-277.
172. Pobeha P, Ukropec J, Skyba P, et al. 2011 Relationship between osteoporosis and adipose tissue leptin and osteoprotegerin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bone* 48:1008-1014.
173. Morberg CM, Tetens I, Black E, et al. 2003 Leptin and bone mineral density: a cross-sectional study in obese and nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5795-5800.

- 174.Lorentzon M, Landin K, Mellstrom D Ohlsson C. 2006 Leptin is a negative independent predictor of areal BMD and cortical bone size in young adult Swedish men. *J Bone Miner Res* 21:1871-1878.
- 175.Silva DR, Coelho AC, Dumke A, et al. 2011 Osteoporosis prevalence and associated factors in patients with COPD: a cross-sectional study. *Respir Care* 56:961-968.
- 176.Buyukkaplan US, Akkaya A, Yildiz M, Bircan A, Aksoy Dogan A Ozturk O. 2008 Mineral status of COPD patients under long-term inhaled corticosteroid therapy. *J Prosthodont* 17:462-467.
- 177.Dinc M, Tchugunova Y, Dinc S, Cinarli B, Atasever T Oz M. 2001 Decreased osteocalcin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease using long-term inhaled beclomethasone dipropionate. *Metabolism* 50:1336-1339.
- 178.Duckers JM, Evans BA, Fraser WD, Stone MD, Bolton CE Shale DJ. 2011 Low Bone Mineral Density in Men with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Res* 12:101.
- 179.Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al. 2006 Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 5:1.
- 180.Garcia-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, et al. 2013 Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract* 14:11.
- 181.Romme EA, Smeenk FW, Rutten EP Wouters EF. 2013 Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 7:397-410.
- 182.Bolotin HH. 2007 DXA in vivo BMD methodology: an erroneous and misleading research and clinical gauge of bone mineral status, bone fragility, and bone remodelling. *Bone* 41:138-154.

183. Guglielmi G, Schneider P, Lang TF, Giannatempo GM, Cammisa M Genant HK. 1997 Quantitative computed tomography at the axial and peripheral skeleton. *Eur Radiol* 7:32-42.
184. Engelke K, Adams JE, Armbrecht G, et al. 2008 Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 11:123-162.
185. Schreiber JJ, Anderson PA, Rosas HG, Buchholz AL Au AG. 2011 Hounsfield units for assessing bone mineral density and strength: a tool for osteoporosis management. *J Bone Joint Surg Am* 93:1057-1063.
186. Engelke K, Libanati C, Liu Y, et al. 2009 Quantitative computed tomography (QCT) of the forearm using general purpose spiral whole-body CT scanners: accuracy, precision and comparison with dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Bone* 45:110-118.
187. Dimai HP, Domej W, Leb G Lau KH. 2001 Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increase in bone resorption associated with hypercapnia. *J Bone Miner Res* 16:2132-2141.
188. Siris ES, Brenneman SK, Barrett-Connor E, et al. 2006 The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int* 17:565-574.
189. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, et al. 2004 Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 34:195-202.
190. Link TM, Koppers BB, Licht T, Bauer J, Lu Y Rummeny EJ. 2004 In vitro and in vivo spiral CT to determine bone mineral density: initial experience in patients at risk for osteoporosis. *Radiology* 231:805-811.

191. Ohara T, Hirai T, Muro S, et al. 2008 Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest* 134:1244-1249.
192. Budoff MJ, Khairallah W, Li D, et al. 2012 Trabecular bone mineral density measurement using thoracic and lumbar quantitative computed tomography. *Acad Radiol* 19:179-183.
193. Romme EA, Murchison JT, Phang KF, et al. 2012 Bone attenuation on routine chest CT correlates with bone mineral density on DXA in patients with COPD. *J Bone Miner Res* 27:2338-2343.
194. Pickhardt PJ, Pooler BD, Lauder T, Del Rio AM, Bruce RJ, Binkley N. 2013 Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications. *Ann Intern Med* 158:588-595.
195. Steiger P, Block JE, Steiger S, et al. 1990 Spinal bone mineral density measured with quantitative CT: effect of region of interest, vertebral level, and technique. *Radiology* 175:537-543.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μια νόσος που συναντάται συνήθως σε καπνιστές και χαρακτηρίζεται από συστηματική φλεγμονή και επιδείνωση της ποιότητας ζωής. Οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν διάφορες συννοσηρότητες, μια από τις σημαντικότερες των οποίων είναι η οστεοπόρωση, δηλαδή η ελαττωμένη οστική αντοχή και προδιάθεση για κατάγματα. Η οστεοπόρωση αποτελεί πολύ συχνή νόσο της τρίτης ηλικίας με μεγάλο οικονομικό και κοινωνικό κόστος, και για το λόγο αυτό απαιτείται η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία. Οι κυριότερες μέθοδοι μέτρησης της οστικής πυκνότητας είναι η απορροφησιμετρία διπλής ενέργειας (DXA) και η ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (QCT) με χρήση εξωτερικού phantom για σχηματισμό πρότυπης καμπύλης.

Σκοπός της διατριβής ήταν η μέτρηση της οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με ΧΑΠ με τις δύο αυτές μεθόδους και συσχέτιση των μετρήσεων με τη σύσταση του σώματος των ασθενών, το στάδιο της νόσου και με τα επίπεδα ορισμένων ορμονών που επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό και που σχετίζονται με τη συστηματική φλεγμονή, όπως η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη και η παραθορμόνη. Επίσης, θελήσαμε να διερευνήσουμε την πιθανή χρησιμότητα των μετρήσεων Hounsfield στους σπονδύλους της ΟΜΣΣ, και η ακρίβεια με την οποία οι μετρήσεις αυτές θα μπορούσαν να εντοπίσουν ασθενείς με χαμηλή οστική πυκνότητα.

Αποτελέσματα των μελετών μας είναι ότι ο επιπολασμός της χαμηλής οστικής πυκνότητας στους ασθενείς με ΧΑΠ είναι υψηλός και σχετίζεται με προχωρημένη νόσο και με χαμηλότερους δείκτες μάζας σώματος, λίπους σώματος και μυϊκής μάζας. Βρέθηκε επίσης ότι οι μετρήσεις με QCT καταγράφουν υψηλότερα ποσοστά οστεοπόρωσης έναντι των μετρήσεων DXA. Επιπλέον, βρέθηκε ότι μετρήσεις των



μονάδων Hounsfield από την QCT είχαν ακρίβεια >90% στον εντοπισμό χαμηλής οστικής πυκνότητας και οστεοπόρωσης.

Συμπερασματικά, προκύπτει ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ, ειδικά αυτοί με προχωρημένη νόσο και χαμηλό σωματικό βάρος, έχουν ένδειξη για οστική πυκνομετρία και ότι σε περίπτωση φυσιολογικών τιμών DXA, πιθανά έχουν ένδειξη για περαιτέρω έλεγχο με QCT. Επίσης, η απλή μέτρηση των μονάδων Hounsfield στους οσφυϊκούς σπονδύλους ασθενών που υποβάλλονται σε υπολογιστική τομογραφία κοιλίας για διαγνωστικούς σκοπούς μπορεί να διακρίνει με μεγάλη ακρίβεια οστεοπενία και οστεοπόρωση στους ασθενείς αυτούς. Για την αξιόπιστη χρήση τους ωστόσο, το κάθε εργαστήριο θα πρέπει να υπολογίσει δικά του όρια, τα οποία θα είναι εφαρμόσιμα όταν οι παράμετροι σάρωσης της υπολογιστικής τομογραφίας είναι σταθερές.





## SUMMARY

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a disease usually met in smokers that is characterized by systematic inflammation and decline in quality of life. Patients with COPD suffer from many co-morbidities, not the least of which is osteoporosis, i.e. low bone strength and susceptibility to fractures. Osteoporosis is a very common disease of the elderly with a great financial and social burden; therefore early diagnosis and treatment are mandatory. The main methods that are used to diagnose osteoporosis are Dual-Energy Absorptiometry (DXA) and Quantitative Computed Tomography (QCT) with the use of an external phantom.

The aim of this thesis was to estimate bone density on COPD patients with these two methods and correlate the measurements with the patients' body composition, COPD stage and the serum levels of certain factors that are involved in systematic inflammation or bone metabolism, such as leptin, adiponectin and parathormone. We also sought to investigate the possible usefulness of Hounsfield Unit (HU) measurements in lumbar vertebrae as a means to identify osteopenia or osteoporosis.

Our results showed that osteoporosis and osteopenia are very common in patients with COPD, and are more frequently found in patients with more advanced disease or with low body-mass index, fat-mass index and fat-free-mass index. We also found that QCT measurements classify more patients as osteoporotic or osteopenic compared to DXA measurements. Furthermore, HU measurements had an accuracy of >90% in identifying low bone mineral density or osteoporosis in said patients.

As a conclusion, patients with COPD, especially those with advanced disease or low body weight, should be screened for osteoporosis, and even if DXA measurements are within normal limits, they could warrant further investigation with QCT. Also, a simple HU measurement in the lumbar vertebrae of patients undergoing abdominal CT for diagnostic purposes could identify osteopenia or osteoporosis. However, in order for this method to be effective, each facility should calculate its own standards, which are applicable only if the CT scan parameters are kept constant.